

ПРОЯВЛЕНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЯХ

А.В. Варвянская¹, А.С. Лопатин²

Многопрофильная клиника «Первая Хирургия», Москва, Россия

Управление делами Президента Российской Федерации, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Поликлиника №1», Москва, Россия

Резюме

Статья посвящена особенностям проявлений COVID-19 со стороны верхних дыхательных путей (ВДП). Обзор литературы носит описательный характер и включает как оригинальные исследования, так и систематические обзоры. Изменения ВДП при COVID-19 не являются ведущими в клинике заболевания, но позволяют заподозрить инфицированных лиц, являющихся невольными переносчиками инфекции. Наиболее частые проявления – нарушение обоняния и вкуса, которые обычно носят обратимый характер, а также, боль в горле, риноррея, заложенность носа. В обзоре обобщены принципы лечения некоторых заболеваний ВДП в период пандемии COVID-19, описана методика обонятельного тренинга.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, пандемия, верхние дыхательные пути, anosmia, боль в горле, обонятельный тренинг.

Abstract

The paper reviews typical COVID-19 presentations in the upper respiratory tract (URT). The literature review is descriptive and includes both original researches and systematic reviews. URT symptoms in COVID-19 patients do not dominate among other more severe presentations in the lower airways. However they allow for early presumable diagnosis of the disease and isolation of those infected individuals who are involuntary infection carriers. Apart from typical symptoms such as sore throat, nasal obstruction and rhinorrhea, COVID-19 URT manifestations include smell and taste disturbances, which are usually reversible, not accompanied by nasal congestion. Recommendations for maintenance therapy of nasal and paranasal sinuses diseases during the pandemic are summarized. Olfactory training technique is briefly described.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, pandemic, upper respiratory tract, anosmia, sore throat, olfactory training

Последние 5 месяцев медицинские журналы и релизы переполнены статьями о новом коронавирусе SARS-CoV-2 и вызванных ими заболеваниях. Сведения эти подчас выглядят наспех слепленными предварительными результатами наблюдений, не подкрепленными доказательной базой и нередко противоречат друг другу. Главное внимание медиков приковано, конечно же, к основному и самому страшному проявлению новой вирусной инфекции – атипичной пневмонии и методах ее лечения, ни один из

которых из-за цейтнота, в котором находятся исследователи, не имеет пока доказанной эффективности. Описательный обзор некоторых из этих публикаций и рекомендаций с акцентом на проявлениях новой коронавирусной инфекции в верхних дыхательных путях (ВДП), число сообщений о которых куда беднее, является предметом данной статьи.

Терминология и классификация

- SARS-CoV (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus) – коронавирус, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром
- COVID-19 (Coronavirus Disease-19)– заболевание, вызванное новым коронавирусом SARS-CoV 2 типа [1].

Коронавирусы (CoVs) впервые были описаны в 60е годы XX века. Согласно таксономической классификации, коронавирусы (CoVs) принадлежат к семейству Coronaviridae, порядку Nidovirales. Семейство Coronaviridae включает 2 подтипа: Orthocoronavirinae и Torovirinae. В подтипе Orthocoronavirinae выделяют 4 рода: альфа-, бета-, гамма-, и дельта. Заболевания, вызванные CoVs, всегда считались преимущественно зоонозными, а переносчиками – млекопитающие, в том числе летучие мыши, и птицы. CoVs через промежуточных хозяев могут передаваться от животных людям, в дальнейшем возможно инфицирование и между людьми. Альфа- и бета-коронавирусы инфицируют только млекопитающих, тогда как γ - и δ -роды в основном инфицируют птиц. Инфицировать и вызывать заболевания у человека, способны CoVs родов α и β , в частности, такие виды как HCoV-229E (род α) и HCoV-OC43 (род β) хорошо известны как возбудители ринита, фарингита и ОРВИ.

Новая группа бета CoVs, способных вызывать атипичную пневмонию, была идентифицирована в начале XXI века. Первым из них стал SARS-CoV, вызвавший эпидемию в 2002 году. За ним последовали вспышки заболеваний, вызванных вирусами HCoV-NL63 в 2004 и HCoV-NKU1 в 2005 годах. Наивысший показатель летальности – 35% был зарегистрирован в 2012 году и был связан с инфицированием MERS-CoV, промежуточным переносчиком которого стали верблюды и вызывающим так называемый ближневосточный респираторный синдром (Middle East Respiratory Syndrome) [2].

Первые сообщения о новом коронавирусе SARS-CoV-2 и вызываемой им болезни, названной COVID-19, поступили в декабре 2019 года из в города Ухань провинции Хубэй в центральном Китае [3,4]. ВОЗ объявила, что вспышка приобрела характер пандемии 11 марта 2020 года. По данным на 30 мая подтверждено более 6 млн случаев заражения, 367 111 инфицированных умерли, 2 670 615 выздоровели. Смертность в общей группе инфицированных составляет 6%, по законченным случаям - 12% [5].

Общие клинические проявления и течение COVID-19

SARS-CoV-2 - высоко контагиозный РНК вирус, индекс его репродукции, по разным данным, составляет от 2,2 до 3. Это означает, что один инфицированный может заразить в среднем 2-3 окружающих [6,7]. Инкубационный период, как и при инфицировании SARS-CoV и MERS-CoV, составляет от 2 до 14 дней, но чаще, первые симптомы появляются в сроки от 2-3 до 7-10 дня [2,8].

По данным китайских исследователей, основанных на одной из первых небольшой серии наблюдений, 73% больных COVID-19 были мужчинами, а 32% имели сопутствующие заболевания: сахарный диабет — 8 (20%), артериальную гипертензию и другие сердечно-сосудистые заболевания. У 63% заболевших в общем анализе крови было снижено количество лимфоцитов. Средний возраст пациентов составил $49 \pm 5,2$ лет [9].

Позже итальянские ученые провели систематический обзор 5 ретроспективных исследований, включавших 1556 госпитализированных. Мужчины составили 57,5%, женщины 42,5%, средний возраст пациентов был 49,1 лет. Типичными симптомами были лихорадка (85,6%), кашель (68,7%) и слабость (39,4%). Среди сопутствующих заболеваний были отмечены артериальная гипертензия (17,4%), сахарный диабет (3,8%) и ишемическая болезнь сердца (3,8%). У 83% пациентов при компьютерной томографии (КТ) выявлены изменения в легких, в половине случаев по типу «матового стекла» (ground-glass opacity). В 89,5% случаев эти изменения были двусторонними. Лейкопения в анализе крови отмечена у 30,1% пациентов, лимфопения - 77,2%. Пребывания в отделении интенсивной терапии потребовали 7,3% госпитализированных [10].

Систематический обзор P.Sun et al. включил 10 наблюдений и 50466 пациентов. В этом обзоре наиболее распространенным проявлением COVID-19 также была лихорадка – 89,1%, за которой следовали кашель (72,2%), скованность в мышцах и общая слабость (42,5%). Изменения в легких выявлены у 96,6% больных, летальность составила 4,3% [11].

Возможно, наиболее достоверную на настоящий момент информацию о клинических проявлениях COVID-19 дает мета-анализ, включивший в себя 31 публикацию и опыт ведения 46 959 пациентов. По результатам этого анализа наиболее распространенными симптомами заболевания являются лихорадка (87,3% случаев), кашель (58,1%), одышка (38,3%), миалгии (35,5%) и боль в груди (31,2%). В 75,7% случаев при рентгенологическом исследовании отмечаются признаки двусторонней пневмонии, в 69,9% случаев на рентгенограммах/томограммах присутствует симптом «матового стекла». Почти у трети (29,3%) пациентов с COVID-19 по результатам этого обзора возникает необходимость в лечении в блоке интенсивной терапии, у 28,8% обследуемых развивается острый респираторный дистресс-синдром, у 8,5% - полиорганная недостаточность. Летальный исход в этой серии наблюдений наступил в

6,8% случаев, его причиной, как и при инфицировании SARS-CoV и MERS-CoV, обычно становилась патология нижних дыхательных путей – атипичная пневмония и острый респираторный дистресс-синдром [12].

Проявления COVID-19 со стороны верхних дыхательных путей

Процитированные обзоры приводят схожие данные о проявлениях COVID-19 в легких и общих симптомах заболевания. Проявления со стороны ВДП, уже по первым описаниям заболевания китайскими и итальянскими авторами, не являются ведущими в клинике COVID-19. Авторы в целом сходятся во мнении, что насморк и боль в горле у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, значительно менее выражены, чем при предыдущих вспышках коронавирусной инфекции, вызванных SARS-CoV и MERS-CoV [10,11,13,14].

В первых сообщениях о проявлениях COVID-19 в ВДП, поступивших из Китая, Y.Zhou отметил, что боль и дискомфорт в горле (sore throat) могут являться одним из ранних симптомов заболевания, что важно в аспекте ранней диагностики. W.Guan et al. выявили этот симптом у 13,9%, а заложенность носа у 4,8% из 1099 обследованных [8,15,16].

В упомянутом выше систематическом обзоре итальянских коллег сообщается, что боль в горле отмечали 12,4% больных с COVID19, а заложенность носа и ринорею только 3,7%. Скорее всего это связано с тем, что в обследовании поступающих больных не участвовали оториноларингологи и на состояние ВДП (в том числе на нарушение обоняния) не обращалось должного внимания. Возможности этого, да и других мета-анализов ограничены также тем, что они включали только госпитализированных пациентов, тогда как более, чем в 80% случаев COVID-19 протекает в легкой форме, лечится амбулаторно и не требует госпитализации. Тем не менее, авторами мета-анализа сделан вывод, что боль в горле наряду с заложенностью носа может также являться проявлением COVID-19 [10].

Теперь становится понятным, что первые сообщения о симптомах COVID-19 давали явно заниженные цифры о проявлениях заболевания в ВДП. По-видимому, эти симптомы просто нивелировались более тяжелыми изменениями в легких, и в условиях постоянно возрастающего потока инфицированных им не уделялось должного внимания. Однако проявления в полости носа и глотке имеют важное значение, так как своевременное выявление воспалительных изменений в ВДП помогло бы уже на ранней стадии диагностировать заболевание, особенно когда оно протекает в легкой форме и не сопровождается кашлем и одышкой. Именно диссеминация вируса из полости носа и носоглотки воздушно-капельным путем, например при чихании, играет главную роль в

инфицировании окружающих. Отрицательный результат исследования назальных и орофарингеальных мазков на SARS-CoV-2 методом ПЦР у пациента с легким течением заболевания мало о чем говорит: известно, что при однократном тестировании процент ложноотрицательных результатов составляет от 30% до 50%. В одном из недавних сообщений сказано, что только у 59% больных с явными признаками COVID-19-пневмонии на томограммах был получен положительный результат лабораторного тестирования [17,18,19].

Нарушения обоняния и вкуса при COVID-19

В первых статьях о клинических проявлениях COVID-19 и основанных на них систематических обзорах не сообщалось о нарушениях обоняния и вкуса [10,11,12,20]. Только одно из ранних сообщений из провинции Ухань упоминает, что нарушения обоняния и вкуса у пациентов с COVID-19 отмечаются в 5,1 и 5,6% случаев соответственно [21].

Тем не менее, британские отоларингологи и Европейское общество ринологов уже в марте 2020 года сообщали о стремительно растущем числе пациентов с внезапно развившейся anosmией, о случаях, когда потеря обоняния у инфицированного SARS-CoV-2 бывает единственным симптомом болезни, еще до появления кашля и лихорадки [22, 23].

Впоследствии число несистематизированных сообщений из Китая, Северной Италии США, Франции и Ирана о расстройствах обоняния и о форме COVID-19, проявляющейся одним только снижением обоняния стало стремительно расти. Так, в Южной Корее, где очень широко использовалось тестирование на новый коронавирус, у 30% пациентов с положительным результатом выявлена anosmia, являющаяся к тому же главным симптомом при легком течении заболевания. Из Германии сообщали, что две трети инфицированных SARS-CoV-2 не ощущают или плохо ощущают запахи. Авторы призывали организаторов здравоохранения и ВОЗ обратить на это внимание и предостерегали, что такие пациенты могут быть скрытыми носителями и распространителями вируса, но они не имеют формальных показаний к тестированию на SARS-CoV-2 и самоизоляции [24]. Включение anosmii в критерии для самоизоляции могло бы помочь предотвратить распространение пандемии. Кроме того, это стало бы сигналом оториноларингологам и врачам общей практики максимально использовать средства индивидуальной защиты при контакте с пациентами с нарушениями обоняния и вкуса и помогло бы снизить число заболевших ЛОР-врачей и хирургов, которых в Европе стало больше, чем инфицированных врачей других специальностей [25,26].

Последующие публикации постепенно приближали нас к реальному пониманию проблемы. В Южной Корее почти 3200 пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 легкого или бессимптомного течения были опрошены по телефону. Внезапно развившиеся anosmia и/или ageusia были отмечены в 15,7% случаев. У половины этих пациентов отмечалось сочетание anosmia и дисгевзии, в 27,7% случаев отмечалась только anosmia, в 20,3% - только ageusia. Нарушения обоняния и вкуса чаще встречались у молодых женщин и в большинстве случаев полностью проходили в течение трех недель [27].

Израильские ученые проанализировали 45 случаев легкого течения COVID-19 и установили, что у 15 (35,7%) пациентов отмечалась anosmia, у 14 (33,3%) – нарушение вкуса, у 14 пациентов отмечалось сочетание обоих состояний и у 1 пациента - только anosmia. Средняя продолжительность anosmia составляла 7,1 день, дисгевзии - 7,6 дней [28].

Позже J.R.Lechien et al в мультицентровом исследовании, проведенном в 12 европейских клиниках, проанализировали состояние обонятельной и вкусовой функций у 417 пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19. Среди проявлений со стороны ЛОР-органов чаще всего присутствовали лицевая боль и заложенность носа. Нарушение обоняния отмечено в 85,6%, а расстройства вкуса - в 88% случаев. У подавляющего большинства обследованных оба состояния сочетались, а в 11,6% случаев эти симптомы были первым проявлением болезни. Среди 18,2% пациентов с незатрудненным носовым дыханием 79,7% имели нарушение обоняния. Авторы пришли к выводу о том, что расстройства обоняния и вкуса часто встречаются в Европе у пациентов с COVID-19 даже при отсутствии носовой обструкции, и внезапно возникшие в период пандемии anosmia или ageusia должны рассматриваться как симптомы, подозрительные на инфицирование SARS-CoV-2 [29].

Систематический обзор и мета-анализ, включивший 10 тематических исследований, показал, что обонятельные расстройства можно выявить в среднем почти у 53% больных COVID19, причем при использовании валидированных методов исследования – у 86,6%, а невалидированных – у 36,6%. Нарушения вкуса присутствовали у почти у 44% пациентов [30].

Для того, чтобы выявить взаимосвязь COVID-19 с нарушениями обоняния и вкуса, Американская академия оториноларингологии - хирургии головы и шеи разработала опросник, позволяющий медикам регистрировать такие случаи. При анализе первых 237 анкет anosmia отмечена у 73% пациентов до постановки диагноза COVID-19, и она была первым симптомом в 26,6% случаев. Сделан вывод, что гипо/anosmia являются весьма

распространёнными и показательными проявлениями COVID-19 и настороженность в отношении этих симптомов поможет своевременно выявлять лиц, являющихся невольными переносчиками инфекции. Исследование также показало, что снижение или потеря обоняния при этом заболевании обычно носят транзиторный характер: улучшение в ранние сроки отмечено у 27% пациентов, в среднем оно наступало через 7,2 дней. [31].

Восстановление обонятельной функции при COVID-19, по опыту итальянских коллег, обычно начинается через 2 недели после манифестации anosмии. Но в отдельных случаях нарушение обоняния может сохраняться и после выздоровления [32].

Преходящий характер anosмии/гипосмии у пациентов с COVID-19 иллюстрирует исследование английских авторов, которые провели заочное двукратное анкетирование 382 лиц со внезапно развившейся anosмией в период нынешней пандемии. В результате 86,4% опрошенных при первичном опросе сообщили о полной потере обоняния, еще 11,5% - о частичном, но сильно выраженном. Спустя неделю, 80,1% респондентов отметили субъективное улучшение обонятельной функции (11,5% - полное восстановление), у 17,6% из них способность воспринимать запахи не изменилась, у остальных 1,9% ухудшилась. В целом, улучшение обоняния в течение недели, в интервале между опросами, отметили 79% опрошенных [33].

Причины anosмии при COVID-19 пока не ясны и требуют дальнейшего изучения. Изначально вполне логично предполагалось, что нарушение обоняния при этом заболевании, как и при других вирусных инфекциях, возникает вследствие повреждения обонятельного эпителия, гибели ольфакторных нейронов и, следовательно, носит сенсоневральный характер [33]. В то же время в эксперименте на мышах было продемонстрировано стремительное распространение коронавируса по нейронам в обонятельную луковицу и соседние отделы головного мозга [34].

Однако, сначала M.Elieser et al. описали клинический случай, когда у пациента с COVID-19 и внезапной anosмией без назальной обструкции на серии КТ и МР томограмм отмечалась двусторонняя обструкция обонятельной щели без других патологических находок в полости носа и околоносовых пазухах, обонятельные луковицы были не изменены. Авторы считали, что anosмия в данном случае носила преимущественно кондуктивный характер [35]. Затем исследование D.Brann et al. показало, что экспрессия генов рецепторов ACE-2 и TMPRSS2, ответственных за внедрение вируса SARS-CoV-2 в эпителиальные клетки дыхательного тракта, повышена в поддерживающих и базальных клетках обонятельного эпителия, а не в обонятельных нейронах [36].

В систематическом обзоре ринологической патологии при COVID-19 на основании анализа 19 исследований сделан вывод о том, что проявления со стороны ЛОР органов,

как правило, не являются ведущими в клинике COVID-19, однако, anosmia без назальной обструкции может быть специфическим признаком инфицирования. В период пандемии у пациентов с внезапно развившейся anosmией, особенно не сопровождающейся затруднением носового дыхания, следует заподозрить COVID-19, им показаны тестирование и самоизоляция. Важно, что значительная концентрация вируса в отделяемом полости носа обуславливает высокий риск заражения медицинского персонала при ринологических манипуляциях [37].

Лечение ринологических заболеваний в период пандемии COVID-19

С учетом существенных особенностей течения новой коронавирусной инфекции возникают актуальные вопросы о лечении синоназальной патологии и расстройств обоняния в период пандемии и сезона пыления растений. Опубликованные положения документа ВОЗ ARIA (Аллергический ринит и его влияние на астму) и EEAACI (Европейская академия аллергологии и клинической иммунологии) настоятельно рекомендуют больным бронхиальной астмой, аллергическим ринитом (АР) и полипозным риносинуситом продолжать базисную терапию ингаляционными и/или интраназальными кортикостероидами в обычном режиме. Нет никаких данных о том, что эта терапия может оказать негативный эффект даже в том случае, если произошло инфицирование коронавирусом. Отмена базисной терапии при сезонном АР приводит к усилению симптомов, в частности чихания, и распространению инфекции [38].

Существует мнение, что пациенты, страдающие АР и полипозным риносинуситом, то есть теми заболеваниями, где воспалительный процесс опосредован Т-хелперами второго типа (Th2) меньше предрасположены к инфицированию коронавирусом, хотя объяснений этому пока не существует. Кроме того, сами кортикостероиды способны повышать защитный потенциал эпителиального покрова ВДП и делать его более устойчивым к внешним воздействиям, в частности вирусам [7,39]. Уже первые наблюдения китайских ученых показали, что больные АР и полипозным риносинуситом не находятся в зоне повышенного риска инфицирования [40].

Отдельного внимания заслуживает вопрос о лечении расстройств обоняния, вызванных или предположительно вызванных инфицированием коронавирусом. Доказательных положений здесь по понятным причинам не существует. Однако, эксперты не рекомендуют назначать системные кортикостероиды для лечения внезапной потери обоняния, учитывая то, что она обычно носит транзиторный характер. Назначение системных кортикостероидов в острой стадии заболевания, во первых, повышает риск развития интерстициальной пневмонии и острой дыхательной недостаточности, и во вторых, нивелирует манифестацию основных симптомов заболевания [7,22,26,38].

Назначение интраназальных кортикостероидов для лечения COVID-ассоциированной аносмии, не сопровождающейся носовой обструкцией, также не имеет смысла ввиду отсутствия доказательств эффективности, однако решение об их назначении отдается на усмотрение врача. Видимо, такое решение может быть принято в ситуации, когда аносмия теряет обычный транзиторный характер и персистирует после купирования других симптомов заболевания [7,22]. В этой ситуации рекомендованы контроль обонятельной функции в динамике и обонятельный тренинг. В какой-то степени обосновано назначение масляных капель с витамином А и препаратов цинка [41,42,43].

Обонятельный тренинг

Этот метод используют при нарушениях обоняния различной этиологии, при персистирующей, вызванной COVID-19 аносмии он становится едва ли не единственным рациональным методом лечения. Тренинг представляет собой самостоятельное регулярное вдыхание носом ароматических пахучих веществ от 2 до 8 и более раз в день. Наборы одорантов можно составлять произвольно: обычно используют эфирные масла, перед вдыханием их наносят на ватный диск, чтобы избежать проливания.

Впервые эффективность тренинга набором эфирных масел (роза, эвкалипт, лимон, гвоздика дважды в день) была изучена T.Hummel et al. у пациентов с поствирусной, посттравматической и идиопатической аносмией. Через 12 недель было отмечено улучшение обоняния (тест “Sniffin’ Sticks”), тогда как в группе контроля восприятие запахов не менялось. В последующем метод дал положительный результат при гипосмии, связанной с болезнью Паркинсона. Была доказана эффективность пролонгированного лечения (32 недели), а также повышенных концентраций одорантов. Для достижения положительного результата курс лечения должен быть длительным, со сменой пахучих веществ каждые 3 месяца, можно эмпирически комбинировать запахи зеленого чая, бергамота, розмарина, гардении и других одорантов. Точный патофизиологический механизм улучшения обоняния на фоне тренировок не ясен. Скорее всего он связан с повышением регенеративной способности ольфакторных нейронов в ответ на стимуляцию пахучими веществами [44].

Заключение

Проявления COVID-19 в ВДП изучены плохо. Уже понятно, что они не являются ведущими и нивелируются такими более тяжелыми симптомами, такими как лихорадка, кашель, одышка, миалгии и др., однако имеют важное значение при легких формах и на ранних стадиях заболевания. Настороженность в отношении ранних признаков со стороны ЛОР-органов, таких как боль в горле и, особенно, нарушение обоняния/аносмия важна в плане своевременной диагностики новой коронавирусной инфекции и своевременной

изоляции больных, которые из-за высокой контагиозности вируса угрожают инфицированием окружающих. Не менее важное значение, особенно в сезон палинации, имеет информирование больных с АР, бронхиальной астмой и хроническим риносинуситом о необходимости продолжения базисной терапии заболеваний в период пандемии. COVID-19-ассоциированная anosmia обычно носит транзиторный характер и не требует лечения глюкокортикостероидами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Benvenuto D, Giovannetti M, Ciccozzi A. The 2019-new coronavirus epidemic: evidence for virus evolution. *J Med Virol.* 2020 Jan 29. <https://doi.org/10.1002/jmv.25688>
2. Ashour HM, Elkhatib WF, Rahman M, Elshabrawy YA. Insights into the recent 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) in light of past human coronavirus outbreaks. *Pathogens* 2020, 9, 186; 1-15. <https://doi.org/10.3390/pathogens9030186>
3. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, Tan KS, Wang DY, Yan Y. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Mil Med Res.* 2020; 7: 11. <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>
4. Sohrabi C, Alsafi Z, O'Neill N, Khan M, Kerwan A, Al-Jabir A, Iosifidis C, Agha R. World Health Organization declares global emergency: a review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). *Int J Surg.* 2020; 76: 71-76. <https://doi.org/10.1016/j.ijisu.2020.02.034>
5. Accessed May 30, 2020. <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
6. Wu D, Wu T, Liu Q, Yang Z. The SARS-CoV-2 outbreak: what we know. *Int J Infect Dis.* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.004>
7. Riggioni C, Comberati P, Giovannini M, Agache I. A compendium answering over 140 questions on COVID-19 and SARS-CoV-2. Preprint May 29, 2020. <https://doi.org/10.22541/au.159076950.07819469>
8. Guan W. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *The New England Journal of Medicine.* 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
9. Huang C, Wang Y, Li X, Ren P, Zhao J, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395(10223): 497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
10. Lovato A, de Filippis C. Clinical Presentation of COVID-19: A systematic review focusing on upper airway symptoms. *Ear Nose Throat J.* 2020; 1–8, <https://doi.org/10.1177/014556132092076>
11. Sun P, Qie Sh, Liu Z, Ren J, Li K, Xi J. Clinical characteristics of hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection: A single arm meta-analysis. *J Med Virol.* 2020; 1–6. <https://doi.org/10.1002/jmv.25735>
12. Cao Y, Liu X, Xiong L, Cai K. Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2020. Accepted Author Manuscript. <https://doi.org/10.1002/jmv.25822>
13. Xie M, Chen Q. Insight into 2019 novel coronavirus - an updated interim review and lessons from SARS-CoV and MERS-CoV. *Int J Infect Dis.* 2020 Apr 1. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.071>

14. de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2016; 14: 523-534 <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.81>
15. Zhou Y, Yang L, Han M, Huang M, Sun X, Zheng W. Case report on early diagnosis of COVID-19. *Disaster Medicine and Public Health Preparedness*, 1-8. <https://doi.org/10.1017/dmp.2020.66>
16. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020; 395(10223): 507-513. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
17. Lovato A, Rossetini G, de Filippis C. Sore throat in COVID-19: Comment on “Clinical characteristics of hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection: A single arm meta-analysis”. *J Med Virol.* 2020 Apr 6. <https://doi.org/10.1002/jmv.25815>
18. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, Tao Q, Sun Z, Xia L. Correlation of chest CT and RT-PCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. *Radiology.* 2020 Feb 26. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200642>
19. Wang Y, Kang H, Liu X, Tong Z. Combination of RT-qPCR testing and clinical features for diagnosis of COVID-19 facilitates management of SARS-CoV-2 outbreak. *J Med Virol.* 2020 Feb 25. <https://doi.org/10.1002/jmv.25721>
20. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *JAMA* 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
21. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with Coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020. Apr 10:e201127. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>
22. Information for rhinologists on COVID-19. *Eur Rhinol Soc* 2020. 5. Accessed May 30, 2020. https://www.europeanrhinologicsociety.org/page_id=2143
23. Gane SB, Kelly C, Hopkins C. Isolated sudden onset anosmia in COVID-19 infection. A novel syndrome? *Rhinology.* 2020; 58: 3. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.114>
24. Lechien JR, Hopkins C, Saussez S. Sniffing out the evidence; It's now time for public health bodies recognize the link between COVID-19 and smell and taste disturbance. *Rhinology.* 2020 Apr 30. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.159>
25. Moein ST, Hashemian SMR, Mansourafshar B, Khorram-Tousi A, Tabarsi P, Doty RL. Smell dysfunction: a biomarker for COVID-19. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2020 Apr 17. <https://doi.org/10.1002/alr.22587>
26. Hopkins C, Kumar N. Loss of sense of smell as marker of COVID-19 infection. *ENT UK* 2020. Accessed May 30, 2020. https://www.entuk.org/sites/default/files/files/Loss_of_sense_of_smell_as_marker_of_COVID.pdf
27. Lee Y, Min P, Lee S, Kim S. Prevalence and duration of acute loss of smell or taste in COVID-19 patients. *J Korean Med Sci.* 2020 May 11; 35(18): e174. <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e174e>
28. Levinson R, Elbaz M, Ben-Ami R, Shasha D, Levinson T, Choshen G, Petrov K, Gadoth A, Paran Y. Anosmia and dysgeusia in patients with mild SARS-CoV-2 infection. <https://doi.org/10.1101/2020.04.11.20055483>
29. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, Horol M. et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020. Apr 6; 1-11. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-05965-1>

30. Tong JY, Wong A, Zhu D, Fastenberg JH, Tham T. The prevalence of olfactory and gustatory dysfunction in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surgery*. 2020; 1–9. <https://doi.org/10.1177/0194599820926473>
31. Kaye R, Chang CWD, Kazahaya K, Brereton J, Denny JC. COVID-19 anosmia reporting tool: initial findings. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020 Apr 28;194599820922992. <https://doi.org/10.1177/0194599820922992>
32. Ottaviano G, Carecchio M, Scarpa B, Marchese-Ragona R. Olfactory and rhinological evaluations in SARS-CoV-2 patients complaining of olfactory loss. *Rhinology* 2020; 58. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.136>
33. Hopkins C, Surda P, Whitehead E, Kumar BN. Early recovery following new onset anosmia during the COVID-19 pandemic - an observational cohort study. Version 2. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020 May 4; 49(1): 26. <https://doi.org/10.1186/s40463-020-00423-8>
34. Netland J, Meyerholz DK, Moore S, Cassell M, Perlman S. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2. *J Virol*. 2008; 82(15): 7264-75. <https://doi.org/10.1128/JVI.00737-08>
35. Eliezer M, Hautefort C, Hamel AL, Verillaud B, et al. Sudden and complete olfactory loss function as a possible symptom of COVID-19. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020 Apr 8. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2020.0832>
36. Brann D, Tsukahara T, Weinreb C, Datta SR. Non-neural expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory epithelium suggests mechanisms underlying anosmia in COVID-19 patients. 2020. Accessed May 30, 2020. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.25.009084v1> <https://doi.org/10.1101/2020.03.25.009084>
37. Gengler I, Wang JC, Speth MM, Sedaghat AR. Sinonasal pathophysiology of SARS-CoV-2 and COVID-19: A systematic review of the current evidence. *Laryngoscope Investigative Otolaryngology*. 2020; 1–6. <https://doi.org/10.1002/lio2.384>
38. Bousquet J, Akdis C, Jutel M, Bachert C, Klimek L, Agache I, et al; ARIA-MASK study group. Intranasal corticosteroids in allergic rhinitis in COVID-19 infected patients: an ARIA-EAACI statement. *Allergy*. 2020 Mar 31. <https://doi.org/10.1111/all.14302>
39. Steelant B, Seys SF, Van Gerven L, Van Woensel M et al. Histamine and T helper cytokine-driven epithelial barrier dysfunction in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2018; 141: 951-63, e8. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.08.039>
40. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, Akdis CA, Gao YD. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy* 2020. Feb 19. <https://doi.org/10.1111/all.14238>
41. Hummel T, Whitcroft KL, Rueter G, Haehner A. Intranasal vitamin A is beneficial in post-infectious olfactory loss. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2017; 274: 2819-25. <https://doi.org/10.1007/s00405-017-4576-x>
42. Blakemore LJ, Trombley PQ. Zinc modulates olfactory bulb kainate receptors. *Neuroscience* 2020; 428: 252-68. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2019.11.041>
43. Vroegop AV, Eeckels AS, Van Rompaey V, Abeele DV et al. COVID-19 and olfactory dysfunction - an ENT perspective to the current COVID-19 pandemic. *B-ENT* 2 May 2020. 10.5152/B-ENT.2020.20127. Epub Ahead of Print. <https://doi.org/10.5152/B-ENT.2020.20127>
44. Hummel T, Whitcroft KL, Andrews P, Altundag A et al. Position paper on olfactory dysfunction. *Rhinol Suppl*. 2017; 54(26): 1-30. <https://doi.org/10.4193/Rhino16.248>