

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Федин А.И., Маджидова Е.Н.

ФГАОУ, ВО Российский Национальный исследовательский медицинский университет им Н.И. Пирогова МЗ РФ

Ташкентский медицинский педиатрический институт

Ключевые слова: Коронавирусная инфекция, COVID-19, неврологические осложнения.

КОРОНАВИРУС ИНФЕКЦИЯСИНИНГ НЕВРОЛОГИК АСОРАТЛАРИ

Федин А.И., Маджидова Ё.Н.

Калит сўзлар: Коронавирус инфекцияси, COVID-19, неврологик асоратлар.

Хозирги даврга келиб, короновирус инфекцияси дунё миқёсида пандемия даражасига кўтарилиб, мухим тиббий – социал муаммога айланди. Ушбу мақолада короновирус инфекциясининг неврологик, шунингдек церебрал асоратлари ёритилди.

NEUROLOGICAL COMPLICATIONS OF CORONAVIRUS INFECTION

Fedin A.I., Majidova Y.N.

Keyword: Coronavirus infection, COVID-19, neurological complications.

Currently, coronavirus infection has become an important medical and social problem on a global scale, which has acquired the status of a pandemic. This article describes neurological as well as cerebral complications of coronavirus infection.

Введение.

Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19), возбудителем которой является вирус SARS-CoV-2, — важнейшая медико-социальная проблема мирового масштаба, которая приобрела статус пандемии. Эта патология быстро распространяется в мире, вызывая такие осложнения, как вирусная пневмония, тяжелый острый респираторный синдром, сепсис, и вследствие этого может завершаться летальным исходом [4,8].

Заболевания, которые вызывают четыре человеческие коронавирусы, в человеческой популяции циркулируют длительное время в виде острых респираторных вирусных инфекций с нетяжелым клиническим течением. Появление тяжелого острого респираторного синдрома (SARS) показала возможность попадания зоонозных коронавирусов, что произошло в конце 2002 г. в Южном Китае и привело к >8000 случаев заболеваний с общим показателем летальности около 10% [18]. Длительность вспышки составила 8 мес, но сколько времени продлится пандемия COVID-19 — неизвестно [10,28].

К сложившейся ситуации, системы охраны здоровья всех стран мира оказались не готовы. На сегодня в клинической практике отсутствуют специфические противовирусные средства, которые могли бы применяться с целью этиотропной терапии. Не созданы вакцины. Поэтому поддерживающая помощь и неспецифическое лечение для уменьшения выраженности симптомов COVID-19 пока что стали единственными вариантами терапии при этом заболевании [48,51].

В современных условиях лечение больных COVID-19 различной тяжести происходит с применением внушительного арсенала лекарственных средств с учетом особенностей развития болезни, ее течения во времени, связанного со скоростью вирусного клиренса. Подобран большой арсенал химиотерапевтических средств, несмотря на отсутствие четко определенных протоколов, характеризуется определенным уровнем эффективности при неоднозначности процесса течения патологии, включая катастрофически тяжелые состояния [125,129].

Известно, что одновременно с подобранной методологией терапии более 85% больных, инфицированных SARS-CoV-2, в период эпидемии COVID-19 в Китае получали средства традиционной китайской медицины (ТКМ) [57]. На сегодня клинические данные свидетельствуют о благоприятном терапевтическом эффекте ТКМ наряду с известными

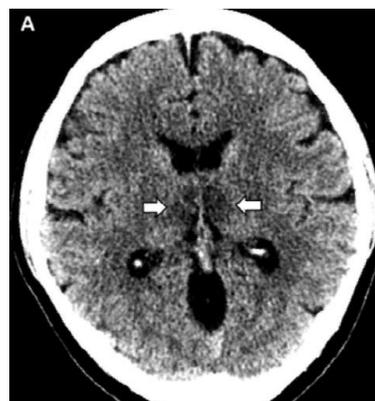
химиотерапевтическими средствами и противовирусными препаратами в динамике лечения этих больных.

Церебральные осложнения «COVID-19»

Клинические проявления, связанные с центральной нервной системы, включают головную боль, головокружение, нарушение сознания, атаксию и судороги [10]. В марте 2020 г. в журнале «Radiology» был описан первый зарегистрированный случай острой некротической геморрагической энцефалопатии, связанной с COVID-19 [14]. В приведенном наблюдении женщина 50 лет, сотрудник авиакомпании, в течение 3-х дней имела повышенную температуру, кашель и изменение психического статуса (подробное описание не приводится). Анализ цепной реакции обратной транскриптазы и полимеразы в режиме реального времени выявил коронавирус-2019 (2019-nCoV). В анализе цереброспинальной жидкости через 3 дня рост бактериальной культуры отсутствовал, тесты на вирус простого герпеса 1 и 2 типов, вирус ветряной оспы и вирус лихорадки Западного Нила были отрицательными.

На РКТ головного мозга без контрастирования выявлены очаги пониженной плотности в обоих зрительных буграх (рис.1). Церебральные артериограммы и венограммы были без патологии.

Рис. 1. КТ головного мозга без контрастирования у больной с острой некротической энцефалопатией. Цит. Poyiadji et al., 2020.



На МРТ головного мозга с контрастированием в режиме T2 FLAIR видны гиперденсивные очаги в медиальных отделах височных долей и зрительных буграх с признаками очаговых кровоизлияний (рис. 2).

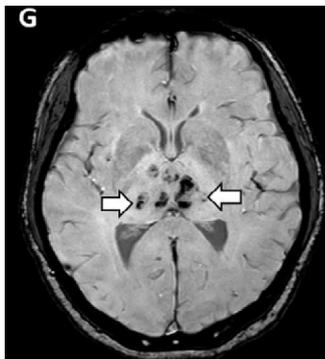


Рис. 2. МРТ головного мозга у больной с острой некротической энцефалопатией. Цит. Poyiadji et al., 2020.

Выявленные при нейровизуализации очаговые поражения головного мозга авторы объяснили развитием острой некротической энцефалопатии (ОНЭ). ОНЭ является редким осложнением гриппа и других вирусных инфекций и связана с внутричерепными цитокиновыми «штормами», которые приводят к разрушению гематоэнцефалического барьера, но без прямой вирусной инвазии или параинфекционной демиелинизации [27]. ОНЭ в основном описывается в педиатрической популяции, но встречается и у взрослых. Наиболее характерная особенность визуализации включает симметричные, многоочаговые поражения с обязательным вовлечением зрительного бугра [30]. Другие часто встречающиеся локализации включают ствол мозга, белое вещество головного мозга и мозжечок [30, 32]. Поражения проявляются гиподенсивными изображениями на РКТ и на МРТ - гиперденсивными сигналами на T2 FLAIR с внутренними кровоизлияниями. Очаги могут накапливать контраст [42].

В статье, посвященной неврологическим осложнениям «COVID-19» приводится история болезни пациента 74 лет с болезнью Паркинсона, ХОБЛ, который в прошлом перенес кардиоэмболический инсульт, связанный с фибрилляцией предсердий [48]. Госпитализирован по поводу лихорадки, кашля и изменения психического статуса на пероральные антибиотики. Пациент вернулся в отделение неотложной помощи в течение 24 часов с ухудшением симптомов, включая головную боль, лихорадку и кашель. Пациент был в сознании, но вербальный контакт с ним был нарушен, инструкции не выполнял. Параличей конечностей не было. Менингеальные симптомы отсутствовали.

Тест на COVID-19 признан положительным. Рентгенография грудной клетки показала небольшой выпот в правой плевре с двусторонними помутнениями в виде «матового стекла».

На КТ выявлялась обширная киста после перенесенного инсульта в левом полушарии мозга. В правом полушарии в лобно-височной области определялась гиподенсивная зона (рис. 3).

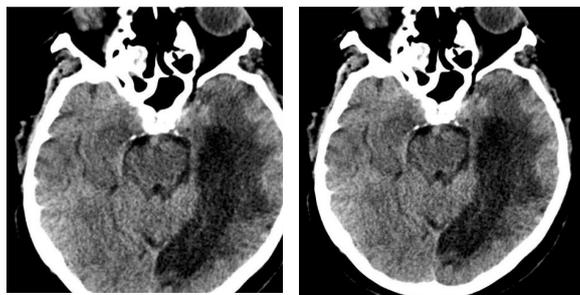


Рис. 3. КТ головного мозга у пациента с неврологическим осложнением «COVID-19». Цит. Filatov et al., 2020. Обозначения: на КТ в левом полушарии определяется постинсультная киста вследствие ранее перенесенного инсульта мозга. В правой височной области определяется зона гиподенсивного сигнала (стрелка).

МРТ головного мозга не проводилась. В спинномозговой

жидкости изменений не было. Консилиум неврологов объяснил неврологический статус проявлением вирусной энцефалопатии (прим. автора – возможно у пациента развился повторный инфаркт мозга, косвенные признаки которого были на РКТ. Для уточнения диагноза необходима была нейровизуализация с МРТ).

Менингиты и энцефалиты, ассоциированные с «COVID-19».

В майском номере (2020 г.) журнала «International Journal of Infectious Diseases» опубликован первый случай менингита, ассоциированного с новой коронавирусной болезнью [54].

Пациент 24 лет в конце февраля 2020 г. обратился к врачу с жалобами на слабость, головную боль и лихорадку. Врач предположил развитие гриппа и назначил лантанамибир и антипиретики. На 5-й день заболевания пациент обратился в другую клинику в связи с ухудшением состояния, прошел рентгеновское исследование грудной клетки и анализ крови на наличие коронавирусной инфекции, анализ крови оказался отрицательным. На 9-й день заболевания мужчина был найден в собственном доме лежащим на полу в бессознательном состоянии со следами рвоты. При госпитализации развились генерализованные судороги, продолжавшиеся одну минуту.

В стационаре нарушение сознания пациента было оценено в 6 баллов по шкале комы Глазго. Выявлялся менингеальный синдром. Гемодинамика была стабильной. В анализе крови регистрировался нейтрофильный лейкоцитоз с лимфопенией, высокий уровень С-реактивного белка. Цереброспинальная жидкость была бесцветной, прозрачной, в ней были обнаружены мононуклеары и полиморфонуклеарные клетки, а методом ПЦР было выявлено наличие РНК SARS-CoV-2. Анализ мазка из носоглотки при этом был отрицательным. В сыворотке крови не были обнаружены антитела типа IgM против вируса простого герпеса 1 типа и вируса ветряной оспы.

РКТ органов грудной клетки показала участки «матового стекла» в правой верхней доле и в обеих нижних долях. РКТ головного мозга острые изменения не выявила. МРТ головного мозга показала гиперденсивные участки по стенке правого бокового желудочка и изменения сигнала в правой медиальной височной доле и гиппокампе (рис. 4), что предполагало возможность развития COVID-19-ассоциированного менингита и энцефалита.

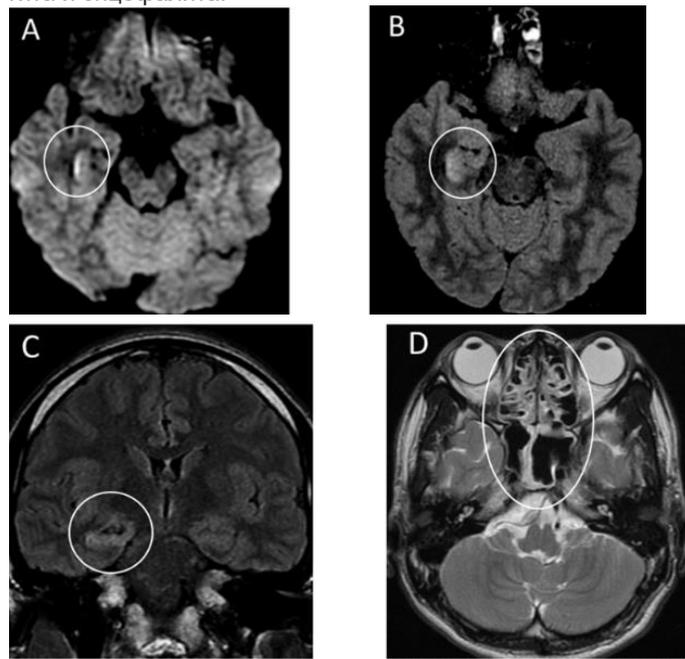


Рис. 4. МРТ головного мозга пациента с менигоэнцефалитом вследствие «COVID-19». Цит. Moriquchi et al., 2020.

Обозначения: А. Диффузно-взвешенные изображения

демонстрируют гиперинтенсивность по стенке нижнего рога правого бокового желудочка. **В, С.** МРТ, изображения в режиме FLAIR показывают изменения гиперинтенсивного сигнала в правой височной доле и гиппокампе с легкой гиппокампальной атрофией. Эти находки указывают на правый боковой энцефалит и энцефалит в основном в правом мезиальном отделе височной доли и в гиппокампе. **Д.** МРТ T2-взвешенные изображения показывают пан-параназальный синусит.

Инсульты при новой коронавирусной болезни.

В последнее время актуальным является учащение случаев инсульта на фоне коронавирусной инфекции. В зарубежной литературе во всех описываемых случаях у больных инсультом на фоне коронавируса симптомы инфекции либо полностью отсутствовали, либо были незначительными. Доказано, что при коронавирусной инфекции свертываемость крови повышается, и именно этот факт может обосновать столь тяжелое осложнение. Кроме того, к усиленному образованию тромбов может приводить и воспаление сосудистой стенки.

Опубликован ретроспективный обсервационный анализ пациентов с COVID-19, поступивших в «Union Hospital» (г. Ухань, Китай) с 16 января 2020 года по 29 февраля 2020 года [58]. Из 221 пациента с COVID-19 у 11 (5%) развился острый ишемический инсульт, у 1 (0,5%) - тромбоз венозного синуса головного мозга и у 1 (0,5%) - кровоизлияние в мозг. Пациенты с инсультом и COVID-19 были значительно старше, чем больные с тяжелым COVID-19 без инсульта (соответственно $71,6 \pm 15,7$ лет по сравнению с $52,1 \pm 15,3$ годами; $p < 0,05$). Все больные с инсультом имели сердечно-сосудистые факторы риска, включая гипертонию, диабет и анамнез цереброваскулярных заболеваний ($p < 0,05$). Сравнение двух групп также показало, что больные с инсультом в анализах крови имели более выраженный воспалительный ответ (С-реактивный белок в среднем равнялся соответственно 51,1 [дисперсия от 1,3 до 127,9] против 12,1 [дисперсия от 0,1 до 212,0] мг/л, $p < 0,01$). У больных с инсультом более выраженной была гиперкоагуляция крови: D-димер (6,9 [дисперсия 0,3-20,0] против 0,5 [дисперсия 0,1-20,0] мг/л, $p < 0,001$). По состоянию на 29 февраля 2020 года 5 пациентов (38%) с инсультом умерли.

В апреле 2020 г. в Нью-Йорке было опубликовано сведения о 5 больных с инсультом в крупной мозговой артерии в молодом возрасте [71]. У всех больных диагностирован тяжелый острый респираторный синдром коронавирусной инфекции «COVID-19».

У ранее здоровой 33-летней женщины в течение недели были кашель, головная боль, затем у нее развились прогрессирующая, в течение 28 часов, дизартрия с онемением и слабостью в левой руке и левой ноге. При поступлении в больницу инсульт по шкале NIHSS составил 19 баллов. РКТ и РКТ-ангиография выявили ограниченный инфаркт в системе правой средней мозговой артерии с частично окклюзионным тромбом в правой общей сонной артерии в области ее бифуркации. При РКТ легких были обнаружены пятнистые помутнения в виде «матового стекла» в верхушках легких с двух сторон. Тест на вирус «COVID-19» был положительным. Была начата антиагрегантная, а потом антикоагулянтная терапия. Эхокардиография и МР-ангиография экстра- и интрацеребральных артерий не выявил источник эмболии. Повторная РКТ-ангиография на 10-й день показала полное разрешение тромба и пациентка была направлена в реабилитационный центр.

В течение двухнедельного периода с 23 марта по 7 апреля 2020 года в медицинском центре в Нью-Йорке было 5 пациентов (включая вышеупомянутого пациента) с симптомами ишемического инсульта вследствие закупорки большой артерии, которые были моложе 50 лет. Все 5 пациентов дали положительный результат на «Covid-19». Для сравнения: каждые 2 недели в течение предыдущих 12 месяцев служ-

ба этого центра лечила в среднем 0,73 пациента моложе 50 лет с инсультом в системе большой артерии головного мозга. При поступлении у 5 пациентов средний балл по шкале NIHSS составил 17, что соответствует тяжелому инсульту.

Обсуждая приведенные наблюдения, необходимо отметить, что у всех больных инсульт развился на фоне новой коронавирусной болезни. Вместе с тем, этиология инсульта полностью выяснена не была – не проводилось обследование на гемофилию, антифосфолипидный синдром, гипергомоцистеинемию, васкулиты, эти синдромы и болезни являются наиболее частыми причинами инсульта в молодом возрасте. У первой больной причиной частичного тромба в бифуркации общей сонной артерии возможна была ее диссекция, поскольку отмечался его ранний, на 10-й день, регресс. Вирусная агрессия, возможно, спровоцировала имевшееся системное заболевание.

Обсуждая приведенные наблюдения, необходимо отметить, что у всех больных инсульт развился на фоне новой коронавирусной болезни. Вместе с тем, этиология инсульта полностью выяснена не была – не проводилось обследование на гемофилию, антифосфолипидный синдром, гипергомоцистеинемию, васкулиты, эти синдромы и болезни являются наиболее частыми причинами инсульта в молодом возрасте. У первой больной причиной частичного тромба в бифуркации общей сонной артерии возможна была ее диссекция, поскольку отмечался его ранний, на 10-й день, регресс. Вирусная агрессия, возможно, спровоцировала имевшееся системное заболевание.

В последнее время актуальным является учащение случаев инсульта на фоне коронавирусной инфекции [91]. В зарубежной литературе во всех описываемых случаях у больных инсультом на фоне коронавируса симптомы инфекции либо полностью отсутствовали, либо были незначительными. Доказано, что при коронавирусной инфекции свертываемость крови повышается, и именно этот факт может обосновать столь тяжелое осложнение [58, 91]. Кроме того, к усиленному образованию тромбов может приводить и воспаление сосудистой стенки [118, 136].

В последние дни научное сообщество все громче говорит о том, что вирус SARS-CoV-2 влияет на свертываемость крови [92, 114, 116]. Одна за одной выходят статьи, где акцентируется внимание на том, что болезнь COVID-19 приводит к коагулопатии. В недавно вышедшей статье в журнале *Thrombosis Research* нидерландские исследователи говорят об «удивительно высокой» частоте осложнений, связанных с тромбозов сосудов у 31% среди 184 пациентов, находящихся в отделениях реанимации с вирусной пневмонией COVID-19 [94, 99, 101, 110].

Мировое сообщество (ряд авторов) предлагают переименовать COVID-19 в MicroCLOTS (microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome), другие – обращают внимание на коагулопатию с развитием ДВС-синдрома у пациентов с тяжелым течением и поэтому рекомендуют назначать антикоагулянты [101, 107, 108].

В данной монографии речь будет идти о стандартах диагностики и лечения инсульта в условиях коронавирусной инфекции.

Заключение.

Представленный обзор литературы, посвященный неврологической патологии у больных с COVID-19, показывает, что неврологические осложнения полиморфны по своей симптоматике и тяжести клинических проявлений. Рассматриваются как прямое нейротропное действие вируса, так и вторичные механизмы неврологических осложнений, связанных с системными поражениями. Подчеркивается большая роль гипериммунных реакций и воспаления в патогенезе новой коронавирусной болезни. Несомненное значение имеют предшествующие заболевания с коморбидной патологией.

Литература.

1. Zhu N. , Zhang D. , Wang W. et al. China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727 -733. DOI:10.1056/NEJMoa2001017.
2. Zhou P. , Yang XL. , Wang XG. , et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020;579(7798):270-273. DOI:10.1038/s41586-020-2012-7.
3. Zhao Y. , Zhao Z. , Wang Y. et al. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCoV. *bioRxiv.* 2020. DOI:10.1101/2020.01.26.919985.
4. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report-45. Accessed March 5, 2020. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200305-sitrep-45-covid-19.pdf?sfvrsn=ed2ba78b_2.
5. John Hopkins University (Coronavirus Resource Center). *Euromonitor. BCG Analysis.* 23 March.2020.
6. Chan, J.F.-W., Yuan, S., Kok, K.-H. et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: A study of a family cluster. *Lancet* 2020, 395, 514–523.
7. Xu, X., Chen, P., Wang, J. et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci. China Life Sci.* 2020, 63, 457–460.
8. Hu B., Zeng L., Yang X. et al. Discovery of a rich gene pool of bat SARS-related coronaviruses provides new insights into the origin of SARS coronavirus. *PloS Pathog.* 2017, 13, e1006698.
9. Li W., Shi Z., Yu M. et al. Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses. *Science* 2005, 310, 676–679.
10. Lu R., Zhao X., Li J. et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: Implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020, 395, 565–574.
11. Yang X., Yu Y., Xu J. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: A single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir. Med.* 2020.
12. Руководство по профилактике и лечению новой коронавирусной инфекции COVID-19. Под ред. проф. Тинбо Лян. Пер. с англ. М.2020.
13. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции «COVID-19». Министерство здравоохранения РФ. Временные методические рекомендации. Версия 6. 28.4.2020 г.
14. Poyiadji N., Shahin G., Noujaim D. et al. COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: CT and MRI Features. *Radiology.* 2020. March. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201187>.
15. Rossi A. Imaging of acute encephalomyelitis. *Neuroimaging Clinics.* 18 (1):149-161.
16. Wong F., Simon E., Zimmerman R. et al. Acute necrotizing encephalopathy of childhood: correlation of MR findings and clinical outcome. *AJNR.* 2006; 27 (9): 1919-1923.
17. Filatov A., Sharma P., Hindi F. et al. Neurological Complications of Coronavirus Disease (COVID-19): Encephalopathy. *Cureus* 12(3): e7352. DOI:10.7759/cureus.7352.
18. Moriuchi T., Harii N., Goto J. et al. A first of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *International Journal of Infectious Diseases.* 2020. V.94:54-58.
19. Li Y., Wang M., Zhou Y. et al. Acute Cerebrovascular Disease Following COVID-19: A Single Center, Retrospective, Observational Study. *J. of Stroke.* 2020. April 17 (in press 104881).
20. Young K. COVID-19: Stroke in Young Adults /New Presentation in Kids/ ACS Advissions. *The New England Journal of Medicine.* 2020/ April 28. DOI: 10.1056/NEJMc2009787.
21. Majersik J., Reddy V. Acute neurology during the COVID-19 pandemic: Supporting the front line. DOI: 10.1212/WNL.0000000000009564.
22. Ceccarelli M., Berretta M., Rullo E. et al. Differences and similarities between Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) - CoronaVirus (CoV) and SARS-CoV-2. Would a rose by another name smell as sweet? *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020;24:2781-2783.
23. Keyhan S., Fallahi R., Cheshmi B. Dysosmia and dysgeusia due the novel 2019 novel Coronavirus: a hypothesis that needs further investigation. *Maxillofacial Plastic and Reconstructive Surgery* 2020;42.
24. Machado C., Gutierrez J. Anosmia and Ageusia as Initial or Unique Symptoms after SARS-COV-2 Virus. Preprints. Posted: 16 April 2020. DOI: 10.20944/preprints202004.0272.v1.
25. Lechien J., Chiesa-Estomba C., De Stati D. 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. DOI: 10.1007/s00405-020-05965-1.
26. Suzuki M., Saito K., Min WP. et al. Identification of viruses in patients with postviral olfactory dysfunction. *Laryngoscope.* 2007;117(2):272–277. DOI: 10.1097/01.mlg.0000249922.37381.1e.
27. Galougahi M., Ghorbani J., Bakhshayeshkaram M. et al. Olfactory Bulb Magnetic Resonance Imaging in SARS-CoV-2-Induced Anosmia: The First Report. *Acad.Radiol.* 2020. Apr 11. DOI: 10.1016/j.acra.2020.04.002.
28. Koyuncu O., Hogue I., Enquist L. Virus infections in the nervous system. *Cell Host Microbe.* 2013;13(4):379–393. DOI: 10.1016/j.chom.2013.03.010.
29. Netland J., Meyerholz D., Moore S. et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection Causes Neuronal Death in the Absence of Encephalitis in Mice Transgenic for Human ACE2. *J. of Virology.* Aug. 2008:7264-7275. DOI: 10.1128/JVI.00737-08.
30. Zhao H., Shen D., Zhou H. et al. Guillen-Barre syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *The Lancet.* 2020/ V.19. N.5:383-384.
31. Gutierrez C., Mendez A., Rodrigo-Rey S, et al. Miller Fisher Syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. *Neurology.* 2020. April 17. DOI: .org/10.1212/WNL.0000000000009619.
32. Wakerley BR, Uncini A, Yuki N. Guillain-Barre and Miller Fisher syndromes-new diagnostic classification. *Nature reviews Neurology* 2014;10:537-544.
33. Dinkin M., Gao V., Kahan J. et al. COVID-19 presenting with ophthalmoparesis from cranial nerve palsy. *Neurology,* 2020. May 1 (in press). DOI: 10.1212/WNL.0000000000009700.
34. Junior I., Nascimento B., Cacic N. et al. Novel Coronavirus Infection (COVID-19) in Humans: A Scoping Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2020 Mar 30;9(4). DOI: 10.3390/jcm9040941.
35. Mao J., Jin H., Wang M. et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* April 10, 2020. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
36. Fan CK., Yieh KM., Peng MY. et al. Clinical and laboratory features in the early stage of severe acute respiratory syndrome. *J Microbiol Immunol Infect* 2006;39:45-53.
37. Chen LL., Hsu CW., Tian YC. et al. Rhabdomyolysis associated with acute renal failure in patients with severe acute respiratory syndrome. *Int J Clin Pract* 2005;59: 1162-1166.
38. Guidon A., Amato A. COVID-19 and neuromuscular disorders. *Neurology.* 2020. 94:1-11. DOI: 10.1212/WNL.0000000000009566.
39. Torbic H., Duggal A. Neuromuscular blocking agents for acute respiratory distress syndrome. *J Crit Care* 2019;49:179-184.
40. Association of British Neurologists. Association of

British Neurologists guidance on COVID-19 for people with neurological conditions, their doctors and carers. Published March 22, 2020. Available at: https://cdn.ymaws.com/www.theabn.org/re_source/collection/6750BAE6-4CBC-4DDB-A684-116E03BFE634/ABN.Neurology.COVID-19.Guidance.22.3.20.pdf. Accessed on April 9, 2020.

41. Leung TW., Wong KS., To KF. et al. Myopathic changes associated with severe acute respiratory syndrome: a post-mortem case series. *Arch Neurol.* 2005 Jul;62(7):1113-7.

42. Baig AM., Khaleeq A., Ali U. et al. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chem Neurosci.* 2020 Apr 1;11(7):995-998. DOI:10.1021/acschemneuro.0c00122.

43. Saplakoglu Y. Coronavirus 'spike' protein just mapped, leading way to vaccine. *Live Science.* February 19, 2020.

44. Guo Y., Cao Q., Hong Z. et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res.* 2020, 7:11. 10.1186/s40779-020-00240-0.

45. Needham E., Chou S., Coles A. et al. Neurological Implications of COVID-19 Infections. *Neurocritical Care.* April 28, 2020.

46. Machado C., Gutierrez J. Brainstem dysfunction SAR-COV-2 infection can be a potential cause of respiratory distress (Review article). Preprint. April 2020. DOI:

10.20944/preprints202004.0330.v1.

47. Wu Y., Xu X., Chen Z., et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun.* 2020; DOI: 10.1016/j.bbi.2020.03.031.

48. Shi S., Qin M., Shen B. et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020; in press.

49. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18:844-847.

50. Tufan A., Guler A., Matucci-Cernic M. COVID-19, immune system response, hyperinflammation and repurposing antirheumatic drugs. *Turk J Med Sci.* 2020; 50(3): 620–632. DOI: 10.3906/sag-2004-168.

51. Yang J., Shen C., Li J. et al. Exuberant elevation of IP-10, MCP-3 and IL-1ra during SARS-CoV-2 infection is associated with disease severity and fatal outcome. <http://relax-andoint.ru/air>. DOI: org/10.1101/2020.03.02.20029975.

52. Wan S Yi Q Fan S Lv J Zhang X Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP) *MedRxiv.* 2020;10.

53. Lahiri D., Ardila A. COVID-19 Pandemic: A Neurological Perspective. *Cureus* 12(4): e7889. doi:10.7759/cureus.7889.