

OPEN ACCESS

DOI 10.25040/ntsh2022.01.13

Адреса для листування: м. Львів,
вул. Пекарська 69, Україна, 79010
Е-пошта: okmoskalyk@gmail.com

Надійшла до редакції: 10.10.2021

Прийнята до друку: 04.02.2022

Опублікована онлайн: 27.06.2022



© Оксана Москалик,
Олександр Семенюк,
Мирослав Крук,
Андрій Баріляк, Володимир Гаєвський,
Мирослав Крук, Оксана Тинітовська,
Олександра Чорній, Іра фон Нодь,
Наталія Підковка, 2022

ORCID IDs

Оксана Москалик:

<https://orcid.org/0000-0003-3284-3064>

Олександр Семенюк:

<https://orcid.org/0000-0003-3420-6640>

Мирослав Крук:

Scopus ID: 7006350719

Андрій Баріляк:

<https://orcid.org/0000-0002-1525-421X>

Володимир Гаєвський:

<https://orcid.org/0000-0002-3782-4922>

Мирослав Крук:

<https://orcid.org/0000-0002-9217-9815>

Оксана Тинітовська:

<https://orcid.org/0000-0002-7677-6919>

Олександра Чорній:

<https://orcid.org/0000-0003-1352-2951>

Іра фон Нодь:

<https://orcid.org/0000-0003-2869-596X>

Наталія Підковка:

<https://orcid.org/0000-0002-8918-0989>

Конфлікт інтересів: автори декларують про відсутність конфлікту інтересів.

Особистий внесок авторів

Концепція: Оксана Москалик, Олександр Семенюк.

Результати досліджень: Оксана Москалик, Олександр Семенюк, Мирослав Крук, Андрій Баріляк, Володимир Гаєвський, Мирослав Крук, Оксана Тинітовська, Олександра Чорній.

Написання статті: Оксана Москалик, Олександр Семенюк, Мирослав Крук, Андрій Баріляк, Володимир Гаєвський, Мирослав Крук, Оксана Тинітовська, Олександра Чорній, Іра фон Нодь.

Редагування та затвердження остаточного варіанта: Оксана Москалик, Олександр Семенюк, Андрій Баріляк, Наталія Підковка.

Дозвіл комісії з біоетики щодо проведення досліджень: дозвіл комітету біоетики ЛНМУ ім. Д. Галицького (протокол № 2 від 22 лютого 2021 року).

Фінансування: проведено у межах науково-дослідної роботи кафедри оториноларингології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (м. Львів, Україна), державний реєстраційний номер 0120U105730.

Вивчення хемосенсорної дисфункції у пацієнтів після перенесеного COVID-19

Оксана Москалик¹, Олександр Семенюк¹, Мирослав Крук¹,
Андрій Баріляк¹, Володимир Гаєвський¹, Мирослав Крук¹,
Оксана Тинітовська¹, Олександра Чорній¹, Іра фон Нодь¹,
Наталія Підковка²

¹ Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького,

кафедра оториноларингології, Львів, Україна

² Департамент науки про здоров'я, Південний коледж,
Нешвілл, Теннессі, США

Вступ. порушення нюху спостерігається під час інфекційних і неінфекційних захворювань, проте воно породило нову хвилю уваги як один із перших і часто єдиних симптомів хвороби COVID-19 на початку пандемії.

Мета. Оцінити поширеність, ступінь, тривалість нюхових і смакових розладів у пацієнтів із перенесеною інфекцією COVID-19, їхній взаємозв'язок із важкістю перебігу хвороби, вплив на якість життя.

Методи дослідження. Опитано 699 пацієнтів із перенесеною інфекцією COVID-19 шляхом дистанційного анкетування. Розроблено анкету, яка складалася з 35 основних запитань за темою дослідження у трьох розділах. Форми відповідей були закритими, напівзакритими або відкритими. Два запитання щодо скринінгу розладів настрою взято зі скринінгового опитувальника депресивних розладів Patient Health Questionnaire (PHQ-2). Пацієнтам пропонували оцінити свій нюх і смак за 10-бальною візуальною аналоговою шкалою (ВАШ).

Результати. У більшості випадків порушення нюху та смаку виникало одразу після появи інших симптомів із піком на 3-5-му дні хвороби і не покращувалося після клінічного видужання. Такі пацієнти відчували різного ступеня гіпо-, пар- і каосмію, а згодом навіть змінювали свої харчові та поведінкові звички (зменшення чи відмова від куріння).

Висновки. Відновлення нюху та смаку мали виразний прямий кореляційний зв'язок. Більше половини пацієнтів потребували глибшої оцінки психічного здоров'я, втім це пов'язано не лише з хемосенсорною дисфункцією, а, ймовірно, має мультифакторне походження.

Ключові слова: нюх, смак, хемосенсорна дисфункція, COVID-19, коронавірусна інфекція, якість життя.

The study of chemosensory dysfunction in patients after Covid-19

Oksana Moskalyyk¹, Oleksandr Semenyuk¹, Myroslav Kruk¹, Andriy Barylyak¹, Volodymyr Hayevskyy¹, Myroslav Kruk¹, Oksana Tynitovska¹, Oleksandra Chorniy¹, Ira von-Nagy¹, Nataliya Pidkovka²

¹ Danylo Halytsky Lviv National Medical University,
Department of Otorhinolaryngology, Lviv, Ukraine

² Department of Health Science, South College, Nashville, TN, USA

Introduction. Olfactory disorders are observed in infectious and non-infectious diseases, but caused a new wave of attention as one of the first and often the only symptoms of COVID-19. at the beginning of the pandemic.

Aim. To evaluate the prevalence, degree, duration of olfactory and taste disorders in patients with COVID-19, their relationship with the severity of the disease and the impact on the quality of life.

Materials and methods. 699 patients after COVID-19 were interviewed using the electronic questionnaire, which was developed based on the available data and our observations about the most common symptoms in COVID-19 patients. The questionnaire consisted of 35 main questions on the topic of the study organized in 3 sections. Response forms were closed, semi-closed or open. Two questions on screening for mood disorders were taken from the Patient Health Questionnaire (PHQ). Patients were asked to rate their sense of smell and taste on a 10-point visual analog scale (VAS).

Results. In most cases, olfactory and taste impairment occurred immediately after the appearance of other symptoms reaching a peak on 3-5th days of illness and did not improve after clinical recovery. Patients experienced varying degrees of hypo-, par- and cacosmia, subsequently even changing their food and behavioral habits (such as reducing or quitting smoking).

Conclusions. The recovery of smell and taste had a clear direct correlation. More than half of the patients needed an in-depth assessment of their mental health most likely due to the combination of factors, including the impairment of smell and taste.

Keywords: Sense of smell, taste, chemosensory dysfunction, COVID-19, coronavirus infection, quality of life.

OPEN ACCESS

DOI 10.25040/ntsh2022.01.13

For correspondence: 69 Pekarska str.,
Lviv, Ukraine, 79010

E-mail: okmoskalyyk@gmail.com

Received: Oct, 10, 2021

Accepted: Feb, 04, 2022

Published online: June, 27, 2022



© Oksana Moskalyyk,
Oleksandr Semenyuk,
Myroslav Kruk,

Andriy Barylyak, Volodymyr Hayevskyy,
Myroslav Kruk, Oksana Tynitovska,
Oleksandra Chorniy, Ira von-Nagy,
Nataliya Pidkovka, 2022

ORCID IDs

Oksana Moskalyyk:

<https://orcid.org/0000-0003-3284-3064>

Oleksandr Semenyuk:

<https://orcid.org/0000-0003-3420-6640>

Myroslav Kruk:

Scopus ID: 7006350719

Andriy Barylyak:

<https://orcid.org/0000-0002-1525-421X>

Volodymyr Hayevskyy:

<https://orcid.org/0000-0002-3782-4922>

Myroslav Kruk:

<https://orcid.org/0000-0002-9217-9815>

Oksana Tynitovska:

<https://orcid.org/0000-0002-7677-6919>

Oleksandra Chorniy:

<https://orcid.org/0000-0003-1352-2951>

Ira von-Nagy:

<https://orcid.org/0000-0003-2869-596X>

Nataliya Pidkovka:

<https://orcid.org/0000-0002-8918-0989>

Disclosures: the authors declared no conflict of interest.

Author Contributions

Conceptualization: Oksana Moskalyyk,
Oleksandr Semenyuk.

Results of study: Oksana Moskalyyk,
Oleksandr Semenyuk, Myroslav Kruk,
Andriy Barylyak, Volodymyr Hayevskyy,
Myroslav Kruk, Oksana Tynitovska,
Oleksandra Chorniy.

Writing: Oksana Moskalyyk, Oleksandr Semenyuk, Myroslav Kruk, Andriy Barylyak, Volodymyr Hayevskyy, Myroslav Kruk, Oksana Tynitovska, Oleksandra Chorniy, Ira von-Nagy.

Review & editing: Oksana Moskalyyk,
Oleksandr Semenyuk, Andriy Barylyak,
Nataliya Pidkovka.

Ethical approval: permission of the Committee on Bioethics of Danylo Halytsky LNMU (protocol No. 2 on February 22, 2021).

Funding: It was carried out within the framework of research work of the Department of Otorinolaryngology of Danylo Halytsky Lviv National Medical University (Lviv, Ukraine), state registration number 0120U105730.

Вступ

Відчуття запаху та смаку відіграють важливу роль в обміні інформацією з людьми та навколишнім середовищем, сприяють повсякденним приємним емоціям, пов'язаним із їжею й оточенням. Втрата нюху та смаку суттєво впливає і на безпеку: зниження органолептичного контролю, особливо в їхньому поєднанні, може призвести до вживання з їжею зіпсованих продуктів харчування і важкого отруєння. Нюх важливий у виявленні витоків газу, бензину й інших вибухонебезпечних і токсичних речовин. Хоча втрата нюху або смаку не вважається критичною, проте вона негативно впливає на численні аспекти здоров'я людини і суттєво погіршує якість її життя [1-5].

Відомо, що порушення нюху можуть викликати численні віруси через набряк слизової оболонки носа при вході до нюхової щілини, або ураження самого рецептора [7, 11-13]. Зниження нюху належить до малих симптомів гострих риносинуситів і тією чи іншою мірою може виникати під час вірусного, поствірусного та бактерійного риносинуситу [6]. Природа, типи порушення нюху досліджували на нашій кафедрі оториноларингології ще в 70-х роках минулого сторіччя, а результатом досліджень стало видання методичних рекомендацій для лікарів [13]. Однак у пацієнтів із COVID-19 порушення смаку й нюху не зумовлене непрохідністю носа чи іншими симптомами риніту [12]. На підставі проведених досліджень у різних медичних центрах виникла гіпотеза, що це, мабуть, пов'язано з прямим пошкодженням вірусом нюхових і смакових рецепторів – ольфакторний неврит [14].

Раніше вже повідомлялося про аносмію під час важкого гострого респіраторного синдрому (SARS) або інших коронавірусних інфекцій, але це були рідкісні випадки [7-9]. Також відомо, що втрата нюху може бути ранньою ознакою нейродегенеративних захворювань (хвороби Паркінсона і Альцгеймера) [10].

Аносмію і втрату смаку (агевзію) визнано одними з основних симптомів COVID-19 [15]. У більшості пацієнтів порушення нюху і смаку є першими ознаками цієї хвороби у поєднанні з лихоманкою [16, 17]. На початку пандемії COVID-19 клініцисти розглядали таке порушення як рідкісне ускладнення.

Перші повідомлення з Китаю згадували тільки про близько 5 % пацієнтів з COVID-19, у яких були такі симптоми [8, 19]. Про значно більше поширення зниження смаку та нюху повідомляли з Європи [20].

Крім того, у багатьох людей можуть виникнути психологічні проблеми, пов'язані не лише з захворюванням і його ускладненнями, а й унаслідок протиепідеміологічних заходів, таких як дистанціювання, носіння масок, карантин і локдаун [23-25].

Через те, що багато безсимптомних носіїв COVID-19 відзначають зниження відчуття запахів і/або смаків, а також враховуючи факт, що таке порушення є одним із найбільш ранніх симптомів, постало припущення, що нюховий / смаковий розлад можна використати як цінний скринінговий інструмент для ранньої діагностики цієї недуги [21, 22].

Мета нашого дослідження – оцінити поширеність, ступінь, тривалість нюхових і смакових розладів у пацієнтів із перенесеною інфекцією COVID-19, їхній взаємозв'язок із важкістю перебігу хвороби, вплив на якість життя.

Матеріали і методи

За період з березня 2020 року до травня 2021 року за допомогою веб-опитування дистанційно опитано 699 пацієнтів після інфікування COVID-19 [26, 27]. Мінімальний вік респондентів – 18 років. На підставі наявних літературних даних, власних спостережень з приводу найпоширеніших симптомів у пацієнтів розроблено анкету, яка складалася з 35 основних запитань за темою дослідження у трьох розділах. Форми відповідей були закритими, напівзакритими або відкритими. Два запитання щодо скринінгу розладів настрою взято зі скринінгового опитувальника депресивних розладів Patient Health Questionnaire (PHQ-2) [28]. Пацієнтам пропонували оцінити свій нюх і смак за 10-бальною візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) [29], де 0 – нюху/смаку немає зовсім, а 10 – нюх/смак відновився повністю.

Статистичне опрацювання даних, розрахунок стандартної помилки (SE) й інтервалу ймовірності (CI) для якісних показників проводили за допомогою Excel пакета програм Microsoft Office 2016. Між отриманими показниками за

Introduction

Senses of smell and taste play important survival and psychological roles contributing to the daily enjoyment of food and the surroundings. The loss of these senses also has a significant effect on safety: reduced organoleptic control can lead to the consumption of spoiled food and severe poisoning. Sense of smell is important in detecting leaks of gas, gasoline, and other explosive and toxic substances. Although the loss of smell or taste sensation is not considered to be critical, it adversely affects many aspects of human health and significantly impairs quality of life [1-5].

We know that numerous viruses can cause olfactory disorders due to the swelling of the nasal mucosa at the entrance to the olfactory cleft, or receptor damage [7, 11-13]. An impaired sense of smell refers to minor symptoms of acute rhinosinusitis, and to some extent can occur in viral, postviral and bacterial rhinosinusitis [6]. The nature and types of olfactory disorders were investigated at our Department of Otorhinolaryngology in the 1970s, and these studies resulted in the publication of guidelines for physicians [13]. However, taste and smell disorders in patients with COVID-19 are not associated with nasal obstruction or other symptoms of rhinitis [12]. Based on research conducted in various medical centers it has been hypothesized that this is probably due to direct damage of the olfactory and taste receptors by the virus-caused olfactory neuritis [14].

Anosmia has been previously reported as a symptomatic part of a severe acute respiratory syndrome (SARS) or other coronavirus infections, but these have been rare [7-9]. Also, anosmia can be an early sign of neurodegenerative diseases (Parkinson's and Alzheimer's disease) [10].

Anosmia and loss of taste (ageusia) are recognized as one of the main symptoms of COVID-19 [15]. Olfactory and taste impairment is the first sign in combination with fever in the majority of patients [16, 17]. At the beginning of the COVID-19 pandemic, clinicians viewed this type of disorders as a rare complication. The first reports from China mentioned only about 5% of patients with COVID-19 with such symptoms [8,19].

A significantly more widespread decline in taste and smell was indicated by reports from Europe [20].

Additionally, many people may experience psychological problems not only related to the disease and its consequences but also as a result of anti-epidemiological measures such as distancing, wearing masks, quarantine and lockdown [23-25].

As many asymptomatic carriers of COVID-19 report a decrease in the sense of smell and/or taste and given the fact that such disorder is one of the earliest symptoms, it has been suggested that olfactory/taste disorders can be used as a valuable screening tool for diagnosing this disease [21, 22].

Our study aimed to evaluate the prevalence, degree, duration of olfactory and taste disorders in patients with COVID-19, determine the relationship of these parameters with the severity of the disease and their impact on quality of life.

Materials and methods

699 patients after COVID-19 were interviewed using an electronic questionnaire through a web-based survey in the period from March 2020 through May 2021 [26, 27]. The minimum age of respondents was 18. The questionnaire was developed based on the available data and our observations about the most common symptoms in COVID-19 patients. It included 35 main questions on the topic of the study organized in three sections. Response forms were closed, semi-closed or open. Two questions on screening for mood disorders were taken from the Patient Health Questionnaire (PHQ) [28]. Patients were asked to rate their sense of smell and taste on a 10-point visual analog scale (VAS) [29], where "0" corresponded to no sense of smell/taste at all, and "10" to the completely restored sense of smell/taste.

Statistical data, standard error (SE) and confidence interval (CI) for qualitative data were calculated using Excel software package Microsoft Office 2016. The correlation coefficient (r) and the coefficient of determining r^2 were calculated according to the standard formula. The strength of correlations was assessed

стандартною формулою розраховували коефіцієнт кореляції r , коефіцієнт детермінації r^2 . Для оцінки сили кореляційних зв'язків зазвичай використовують загальноприйняті критерії відповідно до абсолютних значень: $r < 0.3$ свідчить про слабкі зв'язки, r від 0.3 до 0.7 – про зв'язки середньої сили, $r > 0.7$ – про сильні зв'язки. Вірогідність середніх величин оцінювали за критерієм Стюдента t . Результати вважали вірогідними при $p < 0.05$.

Результати

Серед опитаних пацієнтів жінки становили 73 %, чоловіки – 27 %. Переважна більшість опитаних була 2000 (18 %), 1999 (6 %), 1998 (5 %), 1994 і 1985 (3 %) року народження (р. н.). Найстарші опитані були 1940, 1943, 1945 р. н. (по 0.1 %), 1944 р. н. (0.3 %). Найбільшу кількість позитивних тестів полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) на COVID-19 отримано за період липень-листопад 2020 року з піком у жовтні (11 %).

Також встановлено, що у 5 % всіх опитаних проводили дослідження на антитіла IgM до COVID-19; у 11 % – IgG, 21 % – IgM+IgG, 63 % не проводили дослідження ні на IgM, ні на IgG. Найвищий рівень IgM серед опитаних становив 25, IgG – 12.1.

За важкістю перебігу захворювання розподіл пацієнтів був таким: безсимптомний – 6 %, легкий – 58 %, середньої важкості – 32 %, важкий – 4 %.

Хворобу було діагностовано на підставі наявності симптомів у 72 % пацієнтів, при самозверненні – у 12 %, при обстеженні контактної особи – у 13 %, при профілактичному огляді – у 3%. Амбулаторно лікувалися 94 % пацієнтів, проходили стаціонарне лікування 6 %. Не отримували кисневої терапії 95 %. Найбільше – 11 %, 10 % і 9 % пацієнтів мали найнижчий рівень сатурації (SpO_2): 97 %, 95 % і 98 %, відповідно. Найнижчий зафіксований SpO_2 – 25 % – встановлено у 1 пацієнта.

Симптоми, про які повідомляли учасники нашого веб-опитування, наведено у табл. 1.

Серед усіх опитаних у 82 % не було жодних нюхових проблем до моменту захворювання. У решти 18 % пацієнтів навіть до захворювання COVID-19 були розлади нюху

в анамнезі, які вони пов'язували з такими причинами: хронічна хвороба приносових пазух (6 %), викривлення переділочки носа або деформація носа (3 %). Четверо опитаних назвали професійну шкідливість, один – на перенесену в минулому черепно-мозкову травму і один втрачав відчуття запахів під час попереднього епізоду COVID-19.

Таблиця 1

Симптоми, про які повідомляли пацієнти з COVID-19

Симптоми	Кількість пацієнтів	% від загальної кількості
Втома	606	87
Лихоманка	523	75
Біль голови	468	67
Біль у м'язах і суглобах	442	63
Біль у горлі	259	37
Нежить/ринорея	252	36
Задишка	181	26
Біль у грудях або стиснення	171	24
Пневмонія	147	21
Діарея	115	16
Шум у вухах	77	11
Кон'юнктивіт	40	6
Втрата слуху	32	5
Розлади мовлення або втрата рухливості	28	4
Висипання на тілі	19	3
Висипання на шкірі, поблідіння пальців рук і ніг	10	1

На аносмію під час захворювання вказали 81 % пацієнтів. Появу розладів нюху у пацієнтів під час COVID-19 показано на рис. 1. У більшості випадків (58 %) ураження нюхової функції виникали раптово, у 24 % – поступово. Решта пацієнтів не змогли відповісти.

Лише 3 % пацієнтів отримували лікування з цього приводу, зокрема, промивання носа сольовими розчинами, вітаміни групи В або полівітаміни, антибіотики, судинорозширювальні краплі в ніс, кунжутну олію в ніс, мометазону фуруат, флютиказону фуруат, BNO 1011, BNO 1016, монтелукаст + левоцетиризин, вправи з тренування нюху (аромотерапія, вдихання ефірних олій).

Згідно з даними нашого опитування, у 39 % пацієнтів після хвороби відчуття запахів відновилося не повністю. Розподіл пацієнтів за ВАШ за балами показано на рис. 2. Дані

based on generally accepted criteria according to the absolute values: $r < 0.3$ indicates weak connection, r from 0.3 to 0.7 – the connection of medium strength, $r > 0.7$ – strong connection. The student's t-test (t) was applied to determine the significance of the data. The results were considered significant at $p < 0.05$.

Results

Among the surveyed patients, women accounted for 73%, men – 27%. The vast majority of respondents were born in 2000 (18%), 1999 (6%), 1998 (5%), 1994 and 1985 (3%). The oldest respondents were born in 1940, 1943, 1945 (0.1% each), and in 1944 (0.3%). The largest number of positive polymerase chain reaction (PCR) tests for COVID-19 were detected during the period July – November 2020 with a peak in October (11%).

The presence of IgM antibodies to COVID-19 in blood plasma was confirmed in 5% of all respondents, while 11% were positive for anti-Covid-19 IgG, 21% had a combination of IgM + IgG, 63% were not tested. The highest level of IgM among the respondents was 25, IgG- 12 (index).

The distribution of patients based on the severity of disease was as follows: asymptomatic – 6%, mild – 58%, moderate – 32%, severe – 4%.

The disease was diagnosed based on the symptoms in 72% of patients, history of self-admitting in 12%, results of contact person tests in 13%, and based on the results of the preventive examination in 3%. 94% of individuals were treated outpatiently, and 6% underwent inpatient treatment. Among all responders, 95% did not receive oxygen therapy. As for the oxygen saturation level (SpO₂), 11%, 10% and 9% of patients had the lowest level of saturation 97%, 95% and 98%, respectively. The lowest recorded SpO₂ of 25% was found in 1 patient.

Symptoms reported by the participants of our web-based survey are shown in table 1.

Among all respondents, 82% did not report any olfactory disorders before the onset of the disease. The remaining 18% of patients even had a history of olfactory disorders

before COVID-19, which they attributed to the following causes: chronic paranasal sinuses (6%), the curvature or deformity of the nose (3%). Four individuals were previously exposed to occupational hazards, while one patient indicated a history of post-traumatic brain injury and another one – olfactory loss during the first episode of COVID-19.

Table 1

Symptoms reported by COVID-19 patients

Symptom	Number of patients	% of total
Fatigue	606	87
Fever	523	75
Headache	468	67
Muscle and joint pain	442	63
Sore throat	259	37
Runny nose / rhinorrhea	252	36
Shortness of breath	181	26
Chest pain or tightness	171	24
Pneumonia	147	21
Diarrhea	115	16
Tinnitus	77	11
Conjunctivitis	40	6
Hearing loss	32	5
Speech disorders or loss of mobility	28	4
Body rash	19	3
Skin rash or pale fingers and toes	10	1

81% of patients developed anosmia during the disease. Manifestation of patients' olfactory disorders during COVID-19 are shown in Figure 1. In most cases (58%), the signs of olfactory damage appeared suddenly, while 24% of patients reported a gradual decline of a sense of smell. The remaining patients could not answer.

Only 3% of patients received treatment for olfactory disorders, including nasal lavage with saline solutions, vitamin B or multivitamins, antibiotics, nasal vasoconstrictor drops, sesame oil in the nose, mometasone furoate, fluticasone furoate, BNO 1011, BNO 1016, montelukast + levocetirizine, olfactory training exercises (aromatherapy, inhalation of essential oils).

According to our survey, the sense of smell was not fully restored in 39% of patients even following the recovery from COVID-19. VAS distribution of patients by points is demonstrated in Fig. 2. Data of smell recovery in the respondents are shown in Table 2 and Figure 3.

відновлення нюхової функції у респондентів наведено в табл. 2 і на рис. 3.

Таблиця 2

**Відновлення нюху і смаку
у пацієнтів після COVID-19**

	Дні	% па- цієнтів	SE	Нижня межа CI %	Верхня межа CI %
Відновлен- ня нюху	1-7	10,73	0,01	0,12	0,09
	7-14	24,46	0,02	0,27	0,22
	14-21	23,18	0,02	0,25	0,21
	21-30	9,44	0,01	0,11	0,08
	30-60	4,86	0,01	0,06	0,04
	60-90	2,15	0,01	0,03	0,01
	90-120	1,72	0,00	0,02	0,01
	120-150	0,57	0,00	0,01	0,00
	150-180	0,14	0,00	0,00	0,00
	180-210	0,00	0,00	0,00	0,00
Відновлен- ня смаку	1-7	12,73	0,01	0,14	0,11
	7-14	23,03	0,02	0,25	0,21
	14-21	20,60	0,02	0,23	0,19
	21-30	7,73	0,01	0,09	0,06
	30-60	2,72	0,01	0,04	0,02
	60-90	1,00	0,00	0,01	0,01
	90-120	0,86	0,00	0,01	0,00
	120-150	0,43	0,00	0,01	0,00
	150-180	0,00	0,00	0,00	0,00
	180-210	0,00	0,00	0,00	0,00
	210-230	0,00	0,00	0,00	0,00

Також на зміни нюхових уподобань вказали 18 %. Зокрема, деякі з них зазначали: постійне відчуття солодкавого неприємного запаху, відчуття тільки різких запахів (дезодорант, парфуми з близької відстані), нав'язливе відчуття запаху цигаркового диму, відчуття одного нав'язливого запаху всіх предметів і речовин – какосмії (запаху паленої солярки, періодичне відчуття запаху паленого паперу), збільшення чутливості до неприємних запахів, відсутність сприйняття неприємних запахів (туалет, цибуля, часник), відсутність відчуття насичення після їжі.

Крім того, пацієнти помічали такі зміни у відчутті запахів: неприємним став аромат кави

(3 %), цитрусових (1 %), цибулі (1 %), м'яса, побутової хімії, яйця, банана, насіння соняшника; органічні та побутові запахи (поту, сміття), цигарок. Також опитані відзначали і відчуття фантомних запахів (цибулі, котлет, філе акули, диму, горілого, гнилі, бензину, жиру).

Серед 699 респондентів курців було 19 %. На запитання, яке стосувалося впливу перенесеної хвороби на куріння, ці особи дали такі відповіді: 34 (5 % від загальної кількості обстежених і 25 % з тих, хто курил) стали курити менше, 27 (4 % від загальної кількості і 20 % з тих, хто курил, кинули цю звичку взагалі), на решту 56 % тих, хто курил, хвороба ніяк не вплинула (рис. 4).

Під час анкетування виявили, що про зниження смаку заявили 37 % пацієнтів, про його втрату – 41 %. Про те, що смак відновився не повністю, вказали 18 % пацієнтів. Розподіл смаку пацієнтів за ВАШ показано на рис. 2. Відновлення смаку у респондентів наведено в табл. 2 і на рис. 3.

Згідно з опитувальником PHQ-2, упродовж останнього місяця 55 % опитаних мали знижений настрій, тугу або відчуття безнадійності, а 51 % – зауважили відсутність зацікавлення чи задоволення від речей, які зазвичай цікавили або приносили задоволення. Ствердно на обидва запитання відповіли 44 % осіб (рис. 5).

Обговорення

У нашому дослідженні найбільш поширеними симптомами COVID-19 були: втома, лихоманка, головний біль, біль у м'язах і суглобах. Назофарингеальні симптоми становили приблизно половину зареєстрованих проявів, за якими йшли проблеми з диханням. Найрідше зареєстрованими ознаками були шкірний висип або блідість пальців рук і ніг, кон'юнктивіт, порушення мови або втрата рухливості (табл. 1). Ці дані подібні до опублікованих результатів [30].

За даними нашого веб-опитування, у 19 % пацієнтів порушення нюху виникли до появи інших симптомів, а решта пацієнтів відчували ці проблеми після інших симптомів (81 %). Найчастіше порушення нюху з'являлися на третій (18 %), четвертий (14 %) або п'ятий (13 %) день хвороби (рис. 1).

Table 2

**Recovery of smell and taste
in patients after COVID-19**

	Days	% pa- tients	SE	Low limit of CI %	Upper limit of CI %
Recovery of smell	1-7	10,73	0,01	0,12	0,09
	7-14	24,46	0,02	0,27	0,22
	14-21	23,18	0,02	0,25	0,21
	21-30	9,44	0,01	0,11	0,08
	30-60	4,86	0,01	0,06	0,04
	60-90	2,15	0,01	0,03	0,01
	90-120	1,72	0,00	0,02	0,01
	120-150	0,57	0,00	0,01	0,00
	150-180	0,14	0,00	0,00	0,00
	180-210	0,00	0,00	0,00	0,00
Recovery of taste	1-7	12,73	0,01	0,14	0,11
	7-14	23,03	0,02	0,25	0,21
	14-21	20,60	0,02	0,23	0,19
	21-30	7,73	0,01	0,09	0,06
	30-60	2,72	0,01	0,04	0,02
	60-90	1,00	0,00	0,01	0,01
	90-120	0,86	0,00	0,01	0,00
	120-150	0,43	0,00	0,01	0,00
	150-180	0,00	0,00	0,00	0,00
	180-210	0,00	0,00	0,00	0,00
	210-230	0,00	0,00	0,00	0,00

Also, changes in olfactory preferences were reported by 18% of patients. Specifically, some of them indicated a constant feeling of sweet odor, feeling of only strong spicy smells (deodorant, perfume at close range), the obsessive smell of cigarette smoke, the obsessive feeling of one smell of all objects and substances – cacosmia (the smell of burnt diesel fuel, occasional smell of burnt paper), increased sensitivity to unpleasant odors, lack of perception of unpleasant odors (toilet, onion, garlic), lack of satiety after eating.

Except this, the quality of smells have changed as well: the aroma of coffee (3%), citrus (1%), onion (1%), meat, household chemicals, eggs, banana, sunflower seeds had become unpleasant for post-COVID-19 patients and reminded them of rotten organic and

household odors (sweat, garbage), cigarettes. Patients also noted the sensation of phantom odors (onions, cutlets, shark fillets, smoke, burnt, rot, gasoline, fat).

Among the total of 699 respondents, there were 19% smokers. When asked about the impact of the disease on smoking, these individuals gave the following answers: 34 (5% of the total number of patients and 25% of smokers) began to smoke less, 27 (4% of the total and 20% of smokers) quit smoking entirely, the remaining 55% of smokers were not affected (fig. 4).

An impaired taste was reported by 37% of patients, while 41% of patients lost the sense of taste entirely. 18% of patients indicated that the taste was not fully recovered at the time of the survey. VAS of taste distribution in patients was as follows (Fig. 2). Restoration of taste in the respondents are shown in Table 2, Figure 3.

According to the PHQ, over the past month, 55% of respondents experienced bad mood, sadness, or feelings of hopelessness, and 51% of respondents noted a lack of interest or satisfaction with things they were usually interested in or enjoyed. 44% of patients gave affirmative answers to both questions (Fig. 5).

Discussion

In our study, the most common COVID-19 symptoms included fatigue, fever, headache, muscle and joint pain. Nasopharyngeal symptoms comprised approximately half of reported symptoms followed by respiratory issues. The least common reported symptoms were skin rash or pale fingers and toes, conjunctivitis, speech disorders or loss of mobility (Table 1). These data are similar to the published findings [30].

According to our web-based survey, in 19% of patients, olfactory disorders occurred before the onset of other symptoms, and the rest of patients experienced these issues later (81%). Most often, olfactory disorders appeared on the third (18%), fourth (14%) or fifth (13%) days of disease (Fig. 1).

It is known that the overall global value of "deficit" of taste and smell among patients was 44% and 43%, respectively, and the

Відомо, що загальносвітове значення «дефіциту» смаку та нюху серед пацієнтів становило, відповідно, 44 % і 43 %, а поширеність будь-якого хемосенсорного «дефіциту» становила 49 % [31-33]. Поширеність аносмії/агевзії у хворих на COVID-19 зазвичай вважається заниженою, оскільки більшість досліджень покладається на суб'єктивні враження пацієнта, хоча деякі дослідження повідомляють, що результати суб'єктивних вражень і об'єктивних вимірів приблизно еквівалентні [31, 33].

За даними літератури, розлад нюху не завжди є першим за часом виникнення симптомом, він може з'являтися як до, так і під час або після основних респіраторних проявів. Автори підраховали, що 56 % пацієнтів після зниження вірусного навантаження та зникнення основних респіраторних симптомів все ще мають розлади нюху [34]. В одному з досліджень повідомляється, що нюх втрачається трохи раніше (пік на 3-й день), ніж смак (пік на 5-7-й дні) [12], що схоже з отриманими нами даними.

Інші автори стверджують, що глибина ураження нюху та смаку обернено пропорційна важкості захворювання, хоча в групу обстеження не було включено інтубованих пацієнтів [36, 37]. У нашому дослідженні відновлення нюху та смаку здебільшого відбувалося на другому (25%), третьому (23%) та першому (11%) тижнях захворювання (рис. 3). Проте деякі наші респонденти вказували і на відсутність відновлення нюхової функції навіть через 6 місяців після одужання.

Між відновленням нюху та смаку спостерігався виразний прямий кореляційний зв'язок ($r=0.99$), коефіцієнт детермінації $r^2=0.982$ (факторна ознака x визначає 98.2% дисперсії залежної ознаки y).

У порівнянні груп пацієнтів, які відповіли ствердно на два запитання PHQ-2 і не відновили свій нюх (група 1), які відповіли ствердно хоча б на одне запитання PHQ-2 і не відновили свій нюх (група 2), і пацієнтів, які не відповіли ствердно на жодне запитання PHQ-2 і не відновили свій нюх (група 3), отримано такі результати.

При порівнянні усіх трьох груп попарно між собою значення t -критерію Стюдента становило: між групами 1 і 3 – 1.16; між групами 1 і

2 – 0.28; між групами 2 і 3 – 0.59. Різниця виявилася статистично незначущою ($p>0.05$). Очевидно, порушення нюху та смаку – не єдина причина виникнення порушення настрою у пацієнтів, а йдеться про мультифакторне його походження. За рекомендаціями, ствердна відповідь хоча б на одне запитання PHQ-2 потребує глибшої оцінки психічного здоров'я респондента [28].

Підсумовуючи, можна сказати, що у більшості пацієнтів порушення нюху виникало після появи інших симптомів, найчастіше – на 3-5-й дні хвороби. У більшості випадків ознаки ураження нюху виникали раптово. Домінуючими були зміни нюхових уподобань. Зазвичай нюх відновлювався на 2-3-му тижні хвороби паралельно зі смаком, проте в деякого цей процес затягувався до 6-ти місяців. На зміни нюхових уподобань вказали 18 % пацієнтів. Зокрема, внаслідок хвороби 25 % курців стали менше курити, а 20 % курців узагалі кинули цю звичку. Про зниження смаку заявили 37 % пацієнтів, про його втрату – 41 %, згодом у 18 % пацієнтів смак відновився не повністю. Між відновленням нюху та смаку спостерігався виразний прямий кореляційний зв'язок. Більше половини пацієнтів потребували глибшої оцінки стану психічного здоров'я, проте це було пов'язано не лише з хемосенсорною дисфункцією.

Обмеження дослідження

Очевидним обмеженням дослідження є електронний варіант анкети, заповнення якої потребує наявності інтернету і відповідного пристрою (комп'ютера, планшета, сучасного мобільного телефона), навиків користування або сторонньої допомоги. Відсутність лікаря поруч позбавляє опитуваного можливості уточнити запитання чи опції заповнення. Суб'єктивізація відповідей може зростати пропорційно до віддаленості в часі від початку симптомів захворювання.

Подяки

Висловлюємо подяку лікарським колективам: отоларингологічного відділення Комунального некомерційного підприємства (КНП) «Львівська обласна клінічна лікарня», КНП «5-та Міська клінічна поліклініка м. Львова», медичного центру «DENTILOR», ТОВ «Медичний центр Святої Параскеви», медичного центру «Вік здоров'я».

prevalence of any chemosensory “deficit” was 49% [31-33]. The prevalence of anosmia/ageusia in patients with COVID-19 is generally considered to be underestimated, as most studies rely on the patient’s subjective impressions. Nevertheless, some studies confirmed that the results of subjective impressions and objective measurements are approximately equivalent [31, 33].

It has been shown, that olfactory disorders are not always the first symptom, they can appear both before and during or after the main respiratory symptoms. It has been estimated that 56% of COVID-19 patients still experienced olfactory disorders after a reduction in viral load and the disappearance of major respiratory symptoms [34]. One study reported that the sense of smell was lost somewhat earlier (the peak was on the third day) than taste (the peak was on 5-7th days) [12], which is similar to our findings.

Another study showed that the degree of olfactory and taste impairment was inversely correlated to the severity of the disease, although intubated patients were not included in the study group [36, 37]. In our study, recovery of smell and taste mostly occurred during the second (25%), third (23%) and first (11%) weeks of the disease (fig. 3). Based on our clinical observations, some patients did not regain their sense of smell even after six months following the recovery.

Our data demonstrated a direct correlation between the recovery of smell and taste ($r=0.99$) with the coefficient of determination $r^2 = 0.982$ (factor trait x determines 98.2% of the variance of the dependent trait y).

In the comparison between groups of patients who answered yes to two PHQ questions and did not regain their sense of smell (group 1), those who answered yes to at least one PHQ question and did not regain their sense of smell (group 2), and patients who did not answer in the affirmative to any question of PHQ and did not restore their sense of smell (group 3), the following results were obtained.

When comparing all three groups in pairs, the value of Student’s t -test was: between groups 1 and 3 – 1.16; between groups 1 and 2 –

0.28; between groups 2 and 3 – 0.59. However, the difference was not statistically significant ($p>0.05$). Most likely, the impairment of smell and taste is not the only cause of mood disorders in COVID-19 patients, but rather a contributing factor. According to the recommendations, an affirmative answer to at least one question requires a deeper assessment of the respondent’s mental health [28].

In conclusion, most of the COVID-19 patients in our study developed olfactory disorders after the onset of other symptoms, often during the first 3-5 days of the disease. In most cases, signs of olfactory damage appeared suddenly. Changes in olfactory preferences were predominant. Usually, the sense of smell was restored during the second or third week of the disease in parallel with the taste, but in some cases, this process lasted up to six months. 18% of patients indicated changes in olfactory preferences. In particular, as a result of the disease, 25% of smokers started smoking less, and 20% of smokers quit the habit completely. A decline in taste was reported by 37% of patients, and while 41% lost gustation only temporally, 18% of patients did not fully recover. There was a clear direct positive correlation between the restoration of smell and taste. More than half of the patients needed a more in-depth assessment of their mental health, but this was not limited only to chemosensory dysfunction.

Limitations of the study

An obvious limitation of the study is the electronic version of the questionnaire, which requires the availability of the Internet and the appropriate device (computer, tablet, modern mobile phone), skills of use or assistance. The absence of a doctor nearby deprives the respondent of the opportunity to clarify questions or concerns about questionnaire completion. Subjectivization of responses may increase in proportion to the time following the onset of symptoms.

Acknowledgements

We express our gratitude to the medical teams: otolaryngology department of Municipal non-profit enterprise (MNE) “Lviv Regional Clinical Hospital”, MNPE “5th City Clinical Polyclinic of Lviv”, medical center DENTILOR, Medical center of St. Paraskeva LLC, medical center Age of Health.

References

1. Croy I, Nordin S, Hummel T. 2014. Olfactory disorders and quality of life—an updated review. *Chem Senses*. 39(3):185–194.
2. Philpott CM, Boak D. 2014. The impact of olfactory disorders in the United Kingdom. *Chem Senses*. 39(8):711–718.
3. Rawal S, Hoffman HJ, Chapo AK, Duffy VB. 2014. Sensitivity and specificity of self-reported olfactory function in a home-based study of independent-living, healthy older women.
4. Hoffman HJ, Rawal S, Li CM, Duffy VB. 2016. New chemosensory component in the U.S. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES): first-year results for measured olfactory dysfunction. *Rev Endocr Metab Disord*. 17(2):221–240.
5. Belka B, Muzyka I, Gutor T, Zayachkivska O. Comparable characteristics of biologically driven eating behavior in different ethnic groups of medical students. *Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci [Internet]*. 2020 Apr.15 [cited 2021Dec.1];59(1). Available from: <https://mspsss.org.ua/index.php/journal/article/view/284>
6. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, Toppila-Salmi S, Bernal-Sprekelsen M, Mullol J. Executive summary of EPOS 2020 including integrated care pathways. *Rhinology*. 2020 Apr 1;58(2):82–111. doi: 10.4193/Rhin20.601. PMID: 32226949.
7. Suzuki M, Saito K, Min WP, et al. Identification of viruses in patients with postviral olfactory dysfunction. *Laryngoscope* 2007;117:272–277.
8. Hwang CS. Olfactory neuropathy in severe acute respiratory syndrome: report of a case. *Acta Neurol Taiwan* 2006;15:26–28.
9. De Haro-Licer J, Roura-Moreno J, Vizitiu A, González-Fernández A, González-Ares JA. Long term serious olfactory loss in cold and/or flu. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2013;64:331–338.
10. Marin C, Vilas D, Langdon C, Alobid I, López-Chacón M, Haehner A, Hummel T, Mullol J. Olfactory Dysfunction in Neurodegenerative Diseases. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2018 Jun 15;18(8):42. doi: 10.1007/s11882-018-0796-4. PMID: 29904888.
11. van Riel D, Verdijk R, Kuiken T (2015) The olfactory nerve: a shortcut for influenza and other viral diseases into the central nervous system. *J Pathol* 235(2):277–287.
12. Vaira LA, Salzano G, Deiana G, De Riu G. Anosmia and ageusia: common findings in COVID-19 patients. *Laryngoscope* 2020. <https://doi.org/10.1002/lary.28692>
13. Kítsera O.O. Diagnostika í lecheniye narusheniy obonyaniya (metodicheskiye rekomendatsii dlya prakticheskikh vrachey-otolaringologov). Lvov, 1976. 14 s, prilozheniya. [In Russian].
14. Yamagishi M, Fujiwara M, Nakamura H. Olfactory mucosal findings and clinical course in patients with olfactory disorders following upper respiratory viral infection. *Rhinology* 1994;32:118–133.
15. Rafal Butowt and Christopher S. von Bartheld. Anosmia in COVID-19: Underlying Mechanisms and Assessment of an Olfactory Route to Brain Infection. *The Neuroscientist* 1–22.2020.
16. Stefano Pallanti. Importance of SARs-Cov-2 anosmia: From phenomenology to neurobiology. *Comprehensive Psychiatry* 100 (2020) 152184.
17. Luigi A. Vaira, Giovanni Salzano, Giovanna Deiana, Giacomo De Riu. Anosmia and Ageusia: Common Findings in COVID-19 Patients *Laryngoscope*, 00:1, 2020.
18. Mao L, Jin H, Wang M, Yu H, Chen Sm He Q, and others. 2020. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan China. *JAMA Neurol* 77(6):1–9. doi:10.1001/jamaneurol.2020.1127.
19. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, and others. 2020a. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan China: a descriptive study. *Lancet* 395(10223):507–13. doi:10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
20. Streeck H. 2020. Neue Corona-Symptome entdeckt: Virologe Hendrik Streeck zum Virus. *Frankfurter Allgemeine Zeitung* Mar 16. <https://www.faz.net/aktuell/gesellschaft/gesundheit/coronavirus/neue-corona-symptome-entdeckt-virologe-hendrik-streeck-zum-virus-16681450.html?GEPC=s3>.
21. Hopkins C, Surda P, Kumar N. 2020. Presentation of new onset anosmia during the COVID-19 pandemic. *Rhinology* 58(3):295–8. doi:10.4193/Rhin20.116.
22. Parma V, Ohla K, Veldhuizen MG, Niv MY, Kelly CE, Bakke AJ, and others. 2020. More than just smell—COVID-19 is associated with severe impairment of smell, taste, and chemesthesis. *MedRxiv preprint*. doi:10.1101/2020.05.04.20090902.
23. Muzyka I, Belka B, Ostrovska Y, Zayachkivska O. Self-perception of changes in lifestyle and wellbeing associated with social distancing during COVID-19 pandemic among medical students (the study in Lviv, Ukraine). *Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci [Internet]*. 2021 Jun.10 [cited 2021Dec.1];64(1). Available from: <https://mspsss.org.ua/index.php/journal/article/view/471>
24. Filts O, Fitkalo O, Lyzak O, Berezyuk O, Myshakivska O, Samsonova L, Pritz A. Toward a cohesive clinical interpretation of mental disorders in SARS-CoV-2 pandemic: an expert opinion. *Proc Shevchenko Sci*

- Soc Med Sci [Internet]. 2021 Jun.10 [cited 2021 Dec.1];64(1). Available from: <https://mspsss.org.ua/index.php/journal/article/view/482>
25. Szabo S. COVID-19: new disease and chaos with panic, associated with stress. Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci [Internet]. 2020 Apr.15 [cited 2021 Dec.1];59(1). Available from: <https://mspsss.org.ua/index.php/journal/article/view/281>
26. Sanjeevkumar Gaur P, Gupta L. Changing research paradigm in the face of a global pandemic: foreseeable impact and adaptive measures in academic research in the future. Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci [Internet]. 2020 Sep.27 [cited 2021 Dec.1];62(2). Available from: <https://mspsss.org.ua/index.php/journal/article/view/317>
27. Sormani MP, De Rossi N, Schiavetti I, Carmisciano L, Cordioli C, Moiola L, Radaelli M, Immovilli P, Capobianco M, Trojano M, Zaratin P, Tedeschi G, Comi G, Battaglia MA, Patti F, Salvetti M; Musc-19 Study Group. Disease-Modifying Therapies and Coronavirus Disease 2019 Severity in Multiple Sclerosis. *Ann Neurol*. 2021 Apr;89(4):780-789. doi: 10.1002/ana.26028. Epub 2021 Feb 9. PMID: 33480077; PMCID: PMC8013440.
28. Gilbody, S., Richards, D., Brealey, S., & Hewitt, C. (2007). Screening for depression in medical settings with the Patient Health Questionnaire (PHQ): A diagnostic meta-analysis. *Journal of General Internal Medicine*, 22(11), 1596-1602. 10.1007/s11606-007-0333-y.
29. Tomlinson D, von Baeyer CL, Stinson J, Sung, L. A systematic review of faces scales for the self-report of pain intensity in children // *Pediatrics*. 2010; 126 (5): 1168-1198. DOI: 10.1542/peds.2010-1609
30. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>.
31. von Bartheld CS, Hagen MM, Butowt R. 2020. Prevalence of chemosensory dysfunction in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis reveals significant ethnic differences. *MedRxiv preprint*. doi:10.1101/2020.06.15.20132134
32. Hannum ME, Ramirez VA, Lipson SJ, Herriman RD, Toskala AK, Lin C, and others. 2020. Objective sensory testing methods reveal a higher prevalence of olfactory loss in COVID-19-positive patients compared to subjective methods: a systematic review and meta-analysis. *MedRxiv preprint*. doi:10.1101/2020.07.04.20145870.
33. 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 Surg*. 2020 Jul;163(1):3-11. doi: 10.1177/0194599820926473. Epub 2020 May 5. PMID: 32369429.
34. Agyeman AA, Lee Chin K, Landersdorfer CB, Liew D, Ofori-Asenso R. 2020. Smell and taste dysfunction in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 95(8):1621-31.
35. Qiu C, Cui C, Hautefort C, Haehner A, Zhao J, Yao Q, and others. 2020. Olfactory and gustatory dysfunction as an early identifier of COVID-19 in adults and children: an international multicenter study. *MedRxiv preprint*. doi. org/10.1101/2020.05.13.20100198
36. Akosua Adom Agyeman, Ken L. Chin, MClinPharm, Cornelia B. Landersdorfer, Danny Liew, MBBS (Hons), FRACP, and Richard Ofori-Asenso. Smell and Taste Dysfunction in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. n August 2020;95(8):1621-1631.
37. Matolinets N, Samchuk O. Cardiopulmonary resuscitation and intensive care in patients with coronavirus disease (clinical cases). Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci [Internet]. 2020 Jun.2 [cited 2021 Dec.01];59(1). Available from: <https://mspsss.org.ua/index.php/journal/article/view/290>