

DOI: <https://doi.org/10.17816/RA109668>

# Предварительные итоги пандемии COVID-19: новый профиль хронической боли

Н.П. Шень<sup>1,2</sup>, В.В. Логвиненко<sup>1,3</sup>, С.Б. Цирятьева<sup>1,2</sup>, В.И. Осин<sup>1,2</sup>, А.А. Массёров<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Российская Федерация;

<sup>2</sup> Областная клиническая больница № 1, Тюмень, Российская Федерация;

<sup>3</sup> Госпиталь для ветеранов войн, Тюмень, Российская Федерация

## АННОТАЦИЯ

Подводя предварительные итоги ещё не закончившейся пандемии COVID-19, современные исследователи уделяют большое внимание так называемому постковидному синдрому, который включает в себя долгосрочные последствия заболевания. На английском языке симптомы обозначаются как «длительный COVID» или «постострый COVID», или «хронический постковидный синдром» и описываются как симптомы усталости, респираторных расстройств, проблем с памятью и сном. Такие симптомы, как мышечная боль и снижение выносливости при выполнении привычных физических нагрузок, упоминаются гораздо реже. Между тем среди жалоб переболевших этот симптом присутствует довольно часто, снижая качество жизни и переносимость обычных физических нагрузок. Целью данного обзора является углублённое изучение нового типа хронического миофасциального болевого синдрома после COVID-19 — частоты возникновения, причин развития и патофизиологии хронического болевого синдрома, связанного с заболеванием COVID-19 и проявляющегося в фибромиалгиях различной локализации. С целью получения ответов на поставленные вопросы мы провели поиск информации в 4 электронных базах данных. В качестве ключевых поисковых терминов использовали «COVID-19», «long COVID» и «признаки и симптомы болевого синдрома». Обзор современных данных литературы показал, что пристальное изучение и динамическое наблюдение за пациентами, перенёсшими COVID-19, может способствовать дальнейшей расшифровке патофизиологических механизмов развития отдалённых последствий новой коронавирусной инфекции и дать ответы на вопросы, касающиеся профилактики и лечения хронического болевого синдрома в этой когорте пациентов.

**Ключевые слова:** миофасциальный болевой синдром; COVID-19; long COVID; качество жизни.

## Как цитировать:

Шень Н.П., Логвиненко В.В., Цирятьева С.Б., Осин В.И., Массёров А.А. Предварительные итоги пандемии COVID-19: новый профиль хронической боли // Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2022. Т. 16, № 3. С. 171–183. DOI: <https://doi.org/10.17816/RA109668>

DOI: <https://doi.org/10.17816/RA109668>

## Preliminary outcomes of the COVID-19 pandemic: a new chronic pain profile

Natalia N. Shen<sup>1,2</sup>, Vladimir V. Logvinenko<sup>1,3</sup>, Svetlana B. Tsiryatieva<sup>1,2</sup>, Valentin I. Osin<sup>1,2</sup>, Aleksander A. Masserov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia;

<sup>2</sup>Regional Clinical Hospital No. 1, Tyumen, Russia;

<sup>3</sup>Hospital for War Veterans, Tyumen, Russia

### ABSTRACT

In summing up the preliminary results of the COVID-19 pandemic that has not yet ended, modern research pays much attention to the so-called “post-COVID” syndrome, which includes the long-term consequences of the disease. In English, symptoms are reported as “long COVID”, “post-acute COVID”, or “chronic post-COVID syndrome” and are described as symptoms of fatigue, respiratory disorders, memory, and sleep problems. Symptoms such as muscle pain and decreased endurance when performing habitual physical exertion are mentioned much less often. Meanwhile, among the complaints of those who have been ill, this symptom is present quite often, reducing the quality of life and tolerability of normal physical exertion. This review aimed to provide an in-depth study of a new type of the chronic myofascial pain syndrome after COVID-19, i.e., the frequency of occurrence, causes of the development, and pathophysiology of chronic pain syndrome associated with COVID-19 and manifested as fibromyalgia of various localizations. To answer the questions posed, the authors searched for information in four electronic databases. The key search terms used were “COVID-19”, “long COVID,” and “signs and symptoms of pain syndrome”. A review of current literature data has shown that close study and dynamic monitoring of patients who had COVID-19 can contribute to further deciphering the pathophysiological mechanisms of the development of its long-term consequences and provide answers to questions on the prevention and treatment of chronic pain syndrome in this patient cohort.

**Keywords:** myofascial pain syndrome; COVID-19; long COVID; quality of life.

### To cite this article:

Shen NP, Logvinenko VV, Tsiryatieva SB, Osin VI, Masserov AA. Preliminary outcomes of the COVID-19 pandemic: a new chronic pain profile. *Regional Anesthesia and Acute Pain Management*. 2022;16(3):171–183. DOI: <https://doi.org/10.17816/RA109668>

## ВВЕДЕНИЕ

Подводя предварительные итоги ещё не до конца завершившейся пандемии COVID-19, современные исследователи уделяют много внимания так называемому постковидному синдрому, который включает в себя отдалённые последствия перенесённого заболевания. В английской транскрипции мы чаще видим термин «long COVID». Ожидается, что по крайней мере 50% пациентов, которые были заражены COVID-19 и выжили, будут продолжать страдать от ряда вновь появившихся симптомов в течение 6 мес или дольше, и это состояние будет сопровождаться явлениями фибромиалгии, миалгического энцефаломиелита (ME / CFS), чаще называемого синдромом хронической усталости, и постуральной ортостатической тахикардии (POTS) [1–3].

Обычно все эти процессы связывают с лежащими в их основе аномалиями центральной и вегетативной нервной системы, нарушением иммунной регуляции, энергетического обмена и окислительно-восстановительным дисбалансом. Представляется важным понимание этих процессов самым широким кругом клиницистов, которые должны знать, что пациенты с подобными симптомами и жалобами могут оказаться у них на курации, и именно им будет необходимо заниматься диагностикой и лечением, связанными с этими состояниями болью и дисфункцией опорно-двигательного аппарата [1, 2].

В настоящее время большое число пациентов, откладывающих плановые посещения медицинских организаций из-за пандемии, обращаются за медицинской помощью по поводу декомпенсации хронических заболеваний. Диагностика и лечение болевого синдрома в этом спектре занимают существенное место. Учитывая ограниченность доступной литературы о долгосрочных постинфекционных симптомах у пациентов с SARS-CoV-2, важно, чтобы клиницисты тщательно изучали все возможные болевые симптомы и работали над определением потенциальных механизмов их возникновения. Расширение спектра знаний об осложнениях после COVID-19 не только улучшит долгосрочные результаты лечения пациентов, но также, возможно, позволит дифференцировать этиологию болевого синдрома и дать представление о вмешательствах, которые можно предпринять во время острого эпизода заболевания, чтобы избежать длительного негативного воздействия на качество жизни пациентов.

**Цель работы** — изучить частоту возникновения, причины развития и патофизиологию хронического болевого синдрома, связанного с заболеванием COVID-19 и проявляющегося в фибромиалгиях различной локализации.

## МЕТОДОЛОГИЯ ПОИСКА ИСТОЧНИКОВ

Осуществлён поиск информации в 4 электронных базах данных — PubMed (MEDLINE), Embase, Web of Science и Google Scholar — с даты их создания до 28 июля 2022 года.

Списки ссылок во включённых в обзор исследованиях также были проверены на наличие статей, соответствующих цели и задачам проведенной работы. В качестве ключевых поисковых терминов использовали «COVID-19», «long COVID» и «признаки и симптомы болевого синдрома», изменённые с точки зрения глоссария каждой базы данных и объединённые посредством логических операторов.

В итоге нами отобрано 77 публикаций, отвечающих тематике, заявленной работы.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### *Место болевого синдрома и миофасциальной боли среди жалоб пациентов, перенёсших COVID-19*

Исследования болевого синдрома после COVID-19 на сегодняшний день находятся в начале своего пути. Большая часть собранных данных о болезненных ощущениях, связанных с перенесённым COVID-19, сосредоточена на головной боли, и мало что известно об общих болевых синдромах. В своём исследовании F. Soares и соавт. [4] сообщили, что пациенты с COVID-19 имели более высокую распространённость боли *de novo* (т.е. такую локализацию и характер боли, которые ранее не наблюдалась — 65,2%), впервые возникшей головной боли (39,1%) по сравнению с контрольной группой. Также они обнаружили появление хронической боли различной локализации у 19,6% пациентов с ранее перенесённым COVID-19. О боли различной локализации, сохраняющейся у 18% людей в течение первого года после заражения, заявлено и в сообщении C. Fernández-de-Las-Peñas и соавт. [5]. В другом исследовании установили наличие боли у 69,3% пациентов с COVID-19, при этом 69,2% из них сообщили о миалгии и/или артралгии, 50,4% — о головной боли, 43,6% — о боли в спине, 33,1% — о боли в пояснице [6]. Хотя все эти исследования были в основном сосредоточены на отдельных болевых синдромах, всё ещё существует пробел в отношении общих симптомов и характеристик боли, что оставляет много нерешённых вопросов, касающихся определения болевого синдрома у пациентов с COVID-19 [4, 6–8].

Как правило, найденные нами публикации содержали описание конкретного клинического случая или их серии. Среди обзоров наиболее ранним и полным, на наш взгляд, оказался систематический обзор и метаанализ A. Abdullahi и соавт., опубликованный в 2020 году и указывающий на частоту симптомов миалгии в 19% случаев всех жалоб [9]. Также в публикациях часто указывалось, что болевые симптомы длительно сохранялись после выздоровления пациентов и были разнообразны, оказывая неблагоприятное воздействие на психическое здоровье, вызывая тревогу, депрессию и даже негативное социальное поведение [10, 11]. Важно отметить, что даже у людей с бессимптомным или лёгким течением COVID-19 могли развиваться состояния, укладывающиеся в клиническую картину миофасциального болевого синдрома.

По данным Центра по контролю и профилактике заболеваний (CDC) США, эти состояния могут проявляться в виде различных типов и комбинаций проблем со здоровьем в течение разных периодов времени. Известный как длительный COVID, или «long COVID», у многих пациентов наблюдался целый комплекс болевых состояний. Метаанализ S. Lopez-Leon и соавт., проведенный в январе 2021 года, показал, что 80% пациентов, выздоровевших от COVID-19, сообщают как минимум об одном долговременном симптоме, определяемом в течение более чем 2 нед после эпизода острой инфекции [3, 12]. В то время как наиболее распространенными признаками «long COVID» являются усталость, головная боль, расстройство внимания, выпадение волос и одышка, CDC сообщает о длинном списке потенциальных «long COVID»-симптомов, включая не только потерю обоняния или вкуса, головокружение, учащенное сердцебиение и боль в груди, но и миалгии, сопровождающиеся депрессией и тревогой [12–14]. В опубликованном интервью J. Schieszer сообщает, что наиболее распространенные продолжительные жалобы после COVID-19 включают затрудненное дыхание, одышку, утомляемость, недомогание после физической нагрузки, боль в груди и эпигастрии, головную боль, учащенное сердцебиение и скелетно-мышечную боль [15]. Также известно, что коронавирус SARS-CoV-2 оказывает как промежуточное, так и долгосрочное воздействие на утомляемость, функцию дыхания и сердечно-сосудистую систему. Связанные с болью симптомы, включая миалгию и арталгию, в среднем составляют 36%. Наряду с этими симптомами также показано, что перенесенный COVID-19 впоследствии вызывает слабость нижних конечностей из-за возможного склероза сосудов или гипоксии [16, 17]. Все перечисленные симптомы ещё предстоит изучать и на основе полученных знаний формировать подходы к лечению этой новой формы хронического болевого синдрома.

***Распространённость нейропатического компонента в болевых симптомах после COVID у ранее госпитализированных пациентов, выживших после COVID-19***

Скелетно-мышечная боль (миалгия) — один из наиболее распространенных симптомов, возникающих во время острой фазы тяжёлого острого респираторного синдрома, вызванного COVID-19 [9, 18, 19]. Подробная характеристика боли после данной инфекции может помочь лучше понять потенциальные механизмы и сориентировать персонализированные методы лечения. Несмотря на то, что болевой синдром, сохраняющийся после выздоровления от COVID-19, напоминает скелетно-мышечную дисфункцию [20], также эта боль описывается и как невропатическая [21]. Возможно, что так называемый постковидный болевой синдром состоит как из скелетно-мышечного, так и из неврологического компонента. В настоящее время актуальной

проблемой для клиницистов является дифференцировка природы хронического болевого синдрома после перенесённого COVID-19 на ноцицептивный, нейропатический и ноципластический компонент [22].

Предварительные данные свидетельствуют о наличии нейропатической боли у людей, перенёвших COVID-19, о чём свидетельствует исследование A. Vaz и соавт. [23]. Авторы описали развитие сложного регионарного болевого синдрома (нейропатическая боль) у пациента после COVID-19. Точно так же M. McWilliam и соавт. [24] сообщили о нейропатической боли как о последствии перенесённого COVID-19. Выполненное недавно когортное исследование продемонстрировало, что почти у 25% пациентов с болью после COVID-19 проявляются нейропатические симптомы. Об этом в телефонном интервью сообщали сами пациенты [13].

Скрининговые анкеты, заполняемые пациентами самостоятельно, помогают клиницистам идентифицировать симптомы нейропатической боли, в особенности при сложных болевых состояниях [25]. Персональная оценка нейропатических симптомов служит ценным инструментом, помогающим углублённому анализу этиологии болевого синдрома [25]. На высокие показатели чувствительности и специфичности опросников для сравнения нейропатической боли с ноцицептивной указывают и другие авторы [26–28].

В 2020 году был опубликован первый метаанализ, посвящённый болевому синдрому при COVID-19 [9]. Особенностью его было то, что болевой синдром изучали во время, а не после заболевания. Общее число участников, включённых в исследование, составило 11 069 человек, из которых 5168 были мужчины. Возраст участников колебался в пределах от 24 до 95 лет. На основании данных исследований, сообщающих о состоянии пациентов, авторы выделили 2377 пациентов в критическом и 4882 участника в некротическом состоянии соответственно. Наиболее частым неврологическим проявлением, сопровождающим инфекцию, была головная боль (35 исследований, 58,33%), реже — в сочетании с головокружением (6 исследований, 10%). Также обнаруживались нарушение обоняния (5 исследований, 8,33%), вкусовой чувствительности (4 исследования, 6,67%), отмечали развитие острого нарушения мозгового кровообращения (2 исследования, 3,33%), атаксии (2 исследования, 3,33%), судорог (2 исследования, 3,33%), нарушение сознания (1 исследование, 1,6%) и изменения зрения (1 исследование, 1,6%). Однако лишь в 1 исследовании сообщалось о неспецифических неврологических симптомах. Наиболее частым скелетно-мышечным проявлением была миалгия (48 исследований, 80%), сопровождаемая болью в спине (4 исследования, 6,67%), мышечной слабостью (1 исследование, 1,67%). Кроме того, отмечались повреждение скелетных мышц (1 исследование, 1,67%), артралгия (1 исследование, 1,67%) и боль в лицевых мышцах (1 исследование, 1,67%).

В общей сложности 159 пациентов, согласно исследованию E. Oguz-Akarsu и соавт. [13], сообщили по крайней мере об 1 виде болевого синдрома с распространённостью 71,6%. Миалгии зарегистрированы у 110 (49,6%), головная боль — у 109 (49,1%), нейропатические болевые симптомы — у 55 (24,8%), полиартралгии — у 30 (13,5%) больных. В общей сложности 66 (41,5%) пациентов сообщили об 1, 46 (28,9%) — о 2, 42 (26,4%) — о 3, 5 (3,2%) — о 4 типах боли.

### ***Природа миофасциальной боли, её физиологическое и социальное значение***

Миофасциальная боль — это сложное состояние, которое затрагивает большую часть населения в целом. В 2020 году миалгия была также признана симптомом синдрома длительного COVID-19 [29, 30]. Лечение миалгии, связанной с COVID-19, в полной мере не исследовано и является важной задачей современного здравоохранения, в том числе в области реанимации и интенсивной терапии. Миофасциальный болевой синдром, являясь мультидисциплинарной проблемой, представляет собой хроническое болевое состояние, при котором в патологический процесс вовлекаются чувствительные напряжённые участки мышц, называемые триггерными точками, способные вызывать боль в самом мышечном брюшке, окружающей фасции или в отдалённом месте [31, 32].

Главной особенностью миофасциального болевого синдрома является миофасциальная триггерная точка, которая представляет собой небольшую локализованную область мышечного сегмента, чрезвычайно болезненную при пальпации. Как правило, диагноз ставят клинически на основании обнаружения и пальпации этой миофасциальной триггерной точки. Её особенностью также можно назвать наличие напряжённых тяжей внутри мышцы и выраженную болезненность в точке натянутого тяжа [33, 34].

В основе патофизиологии миофасциального болевого синдрома лежит любое инициирующее событие, которое способно увеличить высвобождение ацетилхолина, что, в свою очередь, усиливает деполяризацию на постсинаптической мембране мышечных волокон. Это вызывает сокращение мышц из-за повышенного высвобождения кальция. По мере повторения одного и того же провоцирующего события возникает непрерывная контрактура саркомеров, формирующая вышеупомянутую триггерную точку. Также считается, что повторяющаяся стимуляция вызывает состояние гипоксии в мышцах, что индуцирует сенсibilизацию ноцицепторов [35, 36].

Предполагается, что COVID-19 обладает нейроинвазивным потенциалом, при этом SARS-CoV-2 был обнаружен в спинномозговой жидкости ряда пациентов [37]. SARS-CoV-2 связывается с рецепторами ангиотензин-превращающего фермента 2-го типа (АПФ2), которые широко экспрессируются в лёгких, сердце и органах желудочно-кишечного тракта [38]. Он также может

поражать скелетные мышцы, гладкую мускулатуру сосудов и головной мозг. Между тем до сих пор отсутствуют доказательства в пользу экспрессии рецептора АПФ2 в головном мозге, и наличие нейроинвазивного пути SARS-CoV-2 ещё предстоит доказать [39]. Более того, не имеется сообщений о присутствии SARS-CoV-2 в скелетных мышцах или суставах. Именно поэтому до сих пор ведутся споры о том, как возникают и распространяются эффекты инфекции SARS-CoV-2 на костно-мышечную систему и головной мозг человека.

### ***COVID-19 и миозит: что мы знаем на данный момент***

COVID-19 ассоциируют с развитием вирусного миозита, развивающегося в результате прямой инвазии вируса в миоциты или опосредованной индукции аутоиммунного процесса. Миозит, вызванный COVID-19, может выражаться по-разному: от типичного дерматомиозита до рабдомиолиза и параспинального поражения с болью в спине. Он также может проявляться или не проявляться острым экспоненциальным повышением содержания ферментных маркеров, таких как креатинфосфокиназа. Вирус-опосредованное воспаление мышц также связывают с рецептором АПФ2, прямым проникновением и поражением мышечных волокон, что приводит к активации врождённого и адаптивного иммунитета.

Более широкое признание тесного сходства между антителозависимым миозитом и COVID-19 побудило исследователей к поиску их общей этиопатогенетической основы, а также терапевтических стратегий. Для пациентов с установленным миозитом во время пандемии лечение было прервано из-за логистических проблем, что привело к высокой частоте развития обострений. COVID-19 привёл к более глубокому пониманию уникальных проявлений миозита, связанного с вирусом: от прямого мышечного повреждения, вызванного вирусом, до развития аутоиммунного процесса [40].

Миозит как последствие COVID-19 также связывают с острым рабдомиолизом, нередко сопровождающим течение заболевания. Так, в систематическом обзоре J.R. Hannah и соавт. [41], включившем 61 отчёт о сериях клинических случаев (86 случаев рабдомиолиза), сообщается о сравнительно молодом возрасте пациентов (в среднем 50 лет — от 6 до 89 лет), из которых 49% страдали гипертонией, сахарным диабетом или ожирением; 77% были мужчинами. Симптомы включали миалгию (74%), лихорадку (69%), кашель (59%), одышку (68%). Медиана пиковой концентрации креатинфосфокиназы составила 15 783 ЕД/л (при норме 1,0–145,0 ЕД/л). Из всех заболевших с рабдомиолизом 28% пациентов потребовалась внутривенная гемофильтрация, 36% — искусственная вентиляция лёгких; 62% выздоровели и 30% умерли. Авторы обзора не коснулись катамнеза пациентов, но подчеркнули, что идиопатические воспалительные миопатии могут иметь триггеры вирусной среды.



### Патогенез неврологических осложнений COVID-19

Патогенез неврологических осложнений как последствий новой коронавирусной инфекции ещё предстоит исследовать, а имеющиеся на данный момент сведения, безусловно, требуют систематизации и углублённого изучения. Имеется много потенциальных путей нейротропности SARS-CoV-2 с периферии в центральную нервную систему (ЦНС). Существует предположение, что экспрессия АПФ2 в определённых участках головного мозга не только представлена, но и, оказывается, относительно высока, особенно в таких локусах, как паравентрикулярные ядра таламуса и сосудистое сплетение [42, 43]. АПФ2 также экспрессируется в вентролатеральном продолговатом мозге и ядрах солитарных путей — областях, участвующих в регуляции дыхательного цикла. Это говорит о том, что вирус может поражать нейроны, регулирующие дыхание [44]. Коронавирус также может напрямую инфицировать сенсорные нейроны в обонятельном эпителии, а затем распространяться из обонятельных нейронов в ЦНС [42, 45]. Установлено, что фактор роста эндотелия сосудов (NRP1) при COVID-19 экспрессируется обонятельным эпителием и может способствовать проникновению клеток SARS-CoV-2 в нервную ткань [46].

Для многих вирусов тканевая тропность определяется наличием вирусных рецепторов и кофакторов выхода на поверхность клеток-хозяев. В своей работе L. Cantuti-Castelvetri и соавт. [46] обнаружили, что нейропептин-1 (NRP1), который, как известно, связывает субстраты, расщеплённые фурином, значительно усиливает инфекционность SARS-CoV-2 — эффект, блокируемый моноклональным антителом против NRP1. Патологоанатомический анализ обонятельного эпителия, полученного при вскрытии пациентов, умерших от COVID-19, показал, что SARS-CoV-2 инфицировал NRP1-положительные клетки, обращённые к носовой полости. В связи с тем, что в слизистой оболочке носа много капиллярных кровеносных и лимфатических сосудов, имеется предположение о том, что именно это может способствовать инвазии вируса, в том числе и в нервную систему [47, 48].

Не исключается, что SARS-CoV-2, возможно, проникает в мозг из кровотока через нарушенный гематоэнцефалический барьер [49] и попадает в интерстициальную и спинномозговую жидкость через внутримозговую лимфатическую систему. SARS-CoV-2 также может проникать в IV желудочек напрямую через повреждённый гематоэнцефалический барьер [50]. Основываясь на предыдущих исследованиях нейротропности респираторных коронавирусов человека, учёные предполагают, что после физического контакта со слизистой оболочкой носа, гортани, трахеи, нижних дыхательных путей, эпителием альвеол или слизистой оболочкой желудочно-кишечного тракта SARS-CoV-2 может вызывать активацию врождённых иммунных реакций у организма хозяина. Это включает повышенное высвобождение цитокинов, повреждение тканей и высокую нейрочувствительность к COVID-19, особенно

в условиях гипоксии, вызванной повреждением лёгких.

Связь между системной воспалительной реакцией и неврологическими или психическими заболеваниями отражает то, что как врождённые, так и адаптивные ветви иммунной системы могут влиять на мозг человека [51, 52]. Системное воспаление приводит к острому повреждению головного мозга с когнитивными нарушениями и психическими симптомами, указывающими на нейродегенерацию, также вызывая и развитие хронического болевого синдрома [53, 54].

Резидентные клетки ЦНС, такие как астроциты и микроглия, представляют собой первую линию защиты ЦНС от системного воспаления и инфекции. Системное воспаление способствует проникновению различных сигнальных молекул (DAMP) в нервную систему, обуславливая развитие реактивного астро- [55] и микроглиоза [56]. В свете этих открытий микроглия в настоящее время становится важным эффектором клеточной пластичности в здоровом мозге наряду с астроцитами и другими типами клеток. Поражённые вирусом астроциты и микроглия могут быть вовлечены в патологическое развитие нейродегенеративных заболеваний в целом.

Как ведущий фактор патогенеза COVID-19, гипоксия неизбежно ведёт к повреждению головного мозга. Наиболее существенное повреждение при острой гипоксии возникает при насыщении артериальной крови кислородом <75%, что совпадает с нарастающим нарушением активности нейронов [57]. Гипоксия увеличивает выработку активных форм кислорода (АФК), что приводит к окислительному повреждению нервных клеток [58]. Избыток АФК напрямую модифицирует или дегенерирует клеточные макромолекулы, такие как мембраны, белки, липиды и ДНК, и приводит к каскадному воспалительному ответу и секреции протеаз. Эти производные участвуют в сложном взаимодействии множества факторов (например, в процессах воспаления, апоптоза, аутофагии и некроза), которые в результате приводят к повреждению головного мозга.

Гипоксия головного мозга также напрямую связана с активацией воспалительных процессов путём стимуляции факторов, индуцируемых гипоксией, и сигнального каскада NF-κB, которые благоприятствуют высвобождению провоспалительных агентов [59]. Тяжёлая гипоксия может вызвать обширное повреждение не только структуры головного мозга, приводящее к когнитивным и нейродегенеративным дефектам. По-видимому, эти же механизмы ответственны и за возникновение ишемических инсультов при COVID-19, развивающихся на фоне гиперкоагуляции и васкулита. Схожий генез при COVID-19 может иметь и кардиомиопатия [60–63].

Многие современные исследования посвящены механизмам взаимодействия иммунной системы и ЦНС. Эта сеть связей позволяет регулировать иммунную систему как нейроэндокринными, так и нейронными путями. В свою очередь, иммунная система посылает сигналы

в ЦНС через нейрональные и гуморальные пути посредством иммунных медиаторов и цитокинов. Эта система регуляции играет важную роль в восприимчивости и резистентности к аутоиммунным, воспалительным, инфекционным и аллергическим заболеваниям [64]. Q. Guo и соавт. (2020) установили, что пациенты с COVID-19, по сравнению с контрольной группой без инфекции, демонстрировали более высокие уровни депрессии ( $p < 0,001$ ), тревоги ( $p < 0,001$ ) и симптомов посттравматического стресса ( $p < 0,001$ ). Гендерный эффект наблюдали в части «восприятия беспомощности» по шкале PSS-10, при этом пациенты женского пола показали более высокие баллы по сравнению с больными мужского пола ( $p = 0,010$ ). Концентрация С-реактивного белка — индикатора периферического воспаления — положительно коррелировала с симптомами депрессии. Качественный анализ продемонстрировал аналогичные результаты в отношении сообщений пациентов о негативных чувствах, включая страх, вину, беспомощность и боль различных локализаций [65].

Нейровоспаление в значительной степени связано с несколькими психоневрологическими и нейрокогнитивными заболеваниями, включая депрессию, психоз и нейродегенерацию [66]. Депрессия является хорошо известным фактором риска деменции, а психологическое бремя COVID-19 может повысить частоту развития нейродегенеративных заболеваний после пандемии [67].

### **Клеточные и молекулярные механизмы болевого синдрома**

Накопленные данные свидетельствуют о том, что инфекция SARS-CoV-2 в первую очередь поражает лёгкие и вызывает респираторные заболевания, варьирующие от лёгкой простуды до более тяжёлых состояний, таких как тяжёлый острый респираторный синдром. Однако она также может поражать и другие органы и иметь системные последствия с множественными органами осложнениями [68]. К внелёгочным осложнениям относится широкий спектр нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы, эндотелия сосудов, а также нарушения коагуляции, почечные, гепатобилиарные, желудочно-кишечные, эндокринные и неврологические поражения, нередко возникающие у тяжёлых и критически больных пациентов с длительной госпитализацией и повышенным риском смертности [69]. Повреждение дистантных (внелёгочных) органов при COVID-19 может оказаться результатом прямого повреждения, опосредованного инвазией SARS-CoV-2, быть вызвано повреждением эндотелиальных клеток или возможными непрямыми механизмами, вторичными по отношению к чрезмерным локальным и системным воспалительным реакциям. На молекулярном уровне эти механизмы изучены недостаточно.

Иммунным признаком тяжёлого течения COVID-19 является повышенная секреция цитокинов, таких как интерлейкины, гранулоцитарно-макрофагальный

колониестимулирующий фактор, фактор некроза опухоли  $\alpha$ , интерферон-индуцируемый белок-10, воспалительный белок макрофагов-1 $\alpha$  и т.д. Это опасное для жизни состояние, связанное с системным воспалением, а иногда и с летальными последствиями, известно как синдром цитокинового шторма, или синдром высвобождения цитокинов [70, 71]. Цитокиновый шторм, а также лекарственные средства, подавляющие воспалительную реакцию, приводят к самым тяжёлым последствиям для иммунной системы, вызывая системные воспалительные аномалии, такие как панцитопения, гиперферритинемия, коагулопатия, гемодинамическая нестабильность, печёночная недостаточность, неврологические расстройства, и могут в том числе индуцировать и развитие хронического болевого синдрома [72].

Чрезмерная пролиферация дифференцированных макрофагов, вызывающих гемофагоцитоз и гиперцитокинемию, способна существенно изменить иммунный фон пациента и привести к индукции антителоопосредованной миопатии и нервно-мышечных расстройств [73–75].

В обзоре J.V. Pergolizzi и соавт. [75] отмечено, что ранее известные инфекции, связанные с коронавирусом, а именно тяжёлый острый респираторный синдром и ближневосточный респираторный синдром, также оказывали неврологическое воздействие на некоторых пациентов. Вирусы, связанные с COVID-19, такие как вирус SARS, попадают в организм через рецепторы АПФ2 в ЦНС, что заставляет его балансировать иммунный ответ против потенциального повреждения невозобновляемых клеток. Накапливается всё больше сведений о том, что COVID-19, особенно в тяжёлых случаях, может иметь неврологические последствия, и хотя респираторные симптомы почти всегда возникают раньше, чем неврологические, развитие хронического болевого синдрома может иметь более долгосрочные проявления и вместе с тем не быть напрямую ассоциировано с перенесённой инфекцией.

Пациенты с ранее существовавшими неврологическими заболеваниями могут подвергаться повышенному риску появления новых неврологических симптомов, связанных с COVID-19. Среди таких состояний описывают энцефалопатию, синдром Гийена–Барре, миопатию, нервно-мышечные расстройства, энцефалит, цефалгию, делирий, полинейропатию критических состояний и др. В настоящее время неврологические проявления COVID-19 в основном описаны в рамках траектории заболевания, и долгосрочные последствия таких проявлений остаются неизвестными, как и их молекулярные механизмы.

В обзоре N.K. Jha и соавт. [76] неврологических нарушений и признаков SARS-CoV-2 авторы указывают, что за постинфекционные иммуноопосредованные процессы ответственны как прямая вирусная инфекция ЦНС, так и индуцированные вирусом гипервоспалительные и гиперкоагуляционные состояния. Из-за многофакторности и сложных патогенетических и молекулярных механизмов COVID-19 представляет масштабную угрозу

для всей нервной системы [77]. Полное понимание неврологических нарушений при инфекции SARS-CoV-2 всё ещё отсутствует, но наша база знаний быстро расширяется.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучая последствия COVID-19, современная медицина наблюдает ряд феноменов, связанных с перенесённой инфекцией. Среди них имеет место и вновь возникший после заболевания хронический болевой синдром, проявляющийся миалгиями и в целом укладывающийся в рамки так называемого миофасциального синдрома. Наряду с пациентами, перенёсшими COVID-19 в тяжёлой форме, неврологические расстройства, в том числе и миалгии различной локализации, не могут быть напрямую ассоциированы с нейропатией критических состояний. Более того, у ряда пациентов, предъявляющих жалобы на болевой синдром, в остром периоде не отмечалось каких-либо значимых симптомов, включая миалгии, лихорадку и кашель. Это означает, что наличие некоторых ранее не замеченных симптомов, таких как мышечная слабость и артралгия, может не вызывать никаких подозрений о наличии заболевания. Таким образом, не только тяжёлые, но даже невыявленные случаи могут стать пусковым фактором развития хронического болевого синдрома. Пристальное изучение признаков и динамическое наблюдение за пациентами, перенёсшими COVID-19, могут способствовать дальнейшей расшифровке

патофизиологических механизмов развития отдалённых последствий новой коронавирусной инфекции и дать ответы на вопросы профилактики и лечения хронического болевого синдрома в этой когорте пациентов.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFO

**Источник финансирования.** Не указан.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Вклад авторов.** Н.П. Шень — концепция и дизайн, написание текста статьи; В.В. Логвиненко, В.И. Осин, А.А. Массёров — сбор и обработка материала; С.Б. Цирятёва — поиск источников литературы. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

**Funding source.** Not specified.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Authors contribution.** N.P. Shen — concept and design and writing the article text; V.V. Logvinenko, V.I. Osin, and A.A. Masserov — collection and processing of material; S.B. Tsiryatieva — searching for literary sources. All authors confirm the compliance of their authorship according to international ICMJE criteria: all authors made a substantial contribution to the conception of the work, drafting and revising the work, and final approval of the version to be published.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Komaroff A.L., Lipkin W.I. Insights from myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome may help unravel the pathogenesis of postacute COVID-19 syndrome // *Trends Mol Med.* 2021. Vol. 27, N 9. P. 895–906. doi: 10.1016/j.molmed.2021.06.002
2. Wadehra S. COVID Long Haulers and the New Chronic Pain Profile // *Practical Pain Management.* 2022. Vol. 22, N 1. Дата обращения: 04.11.2022. Доступ по ссылке: <https://www.practicalpainmanagement.com/pain/other/covid-long-haulers-new-chronic-pain-profile>.
3. Fiala K., Martens J., Abd-Elseyed A. Post-COVID Pain Syndromes // *Curr Pain Headache Rep.* 2022. Vol. 26, N 5. P. 379–383. doi: 10.1007/s11916-022-01038-6
4. Soares F., Kubota G.T., Fernandes A.M., et al. Prevalence and characteristics of new-onset pain in COVID-19 survivors, a controlled study // *Eur J Pain.* 2021. Vol. 25, N 6. P. 1342–1354. doi: 10.1002/ejp.1755
5. Fernández-de-Las-Peñas C., de-la-Llave-Rincón A.I., Ortega-Santiago R., et al. Prevalence and risk factors of musculoskeletal pain symptoms as long-term post-COVID sequelae in hospitalized COVID-19 survivors: a multicenter study // *Pain.* 2022. Vol. 163, N 9. P. e989–e996. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002564
6. Murat S., Dogruoz Karatekin B., Icgasioglu A., et al. Clinical presentations of pain in patients with COVID-19 infection // *Ir J Med Sci.* 2021. Vol. 190, N 3. P. 913–917. doi: 10.1007/s11845-020-02433-x
7. Magdy R., Hussein M., Ragaie C., et al. Characteristics of headache attributed to COVID-19 infection and predictors of its frequency and intensity: A cross sectional study // *Cephalalgia.* 2020. Vol. 40, N 13. P. 1422–1431. doi: 10.1177/0333102420965140
8. Uygun Ö., Ertaş M., Ekizoğlu E., et al. Headache characteristics in COVID-19 pandemic—a survey study // *J Headache Pain.* 2020. Vol. 21, N 1. P. 121. doi: 10.1186/s10194-020-01188-1
9. Abdullahi A., Candan S.A., Abba M.A., et al. Neurological and Musculoskeletal Features of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Front Neurol.* 2020. N. 11. P. 687. doi: 10.3389/fneur.2020.00687
10. Shigemura J., Ursano R.J., Morganstein J.C., et al. Public responses to the novel 2019 coronavirus (2019-nCoV) in Japan: Mental health consequences and target populations // *Psychiatry Clin Neurosci.* 2020. Vol. 74, N 4. P. 281–282. doi: 10.1111/pcn.12988
11. Karayanni H., Dror A.A., Oren D., et al. Exacerbation of chronic myofascial pain during COVID-19 // *Advances in Oral and Maxillofacial Surgery.* 2021. Vol. 1. P. 100019. doi: 10.1016/j.adoms.2021.100019
12. Lopez-Leon S., Wegman-Ostrosky T., Perelman C., et al. More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis // *medRxiv [Preprint].* 2021. N 2021.01.27.21250617. doi: 10.1101/2021.01.27.21250617. Update in: *Sci Rep.* 2021. Vol. 11, N 1. P. 16144.
13. Oguz-Akarsu E., Gullu G., Kilic E., et al. Pandemic Study Team. Insight into pain syndromes in acute phase of mild-to-moderate COVID-19: Frequency, clinical characteristics, and associated factors // *Eur J Pain.* 2022. Vol. 26, N 2. P. 492–504. doi: 10.1002/ejp.1876



14. Funk A.L., Kuppermann N., Florin T.A., et al. Post-COVID-19 Conditions Among Children 90 Days After SARS-CoV-2 Infection // *JAMA Netw Open*. 2022. Vol. 5, N 7. P. e2223253. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.23253
15. Schieszer J. Pain Syndromes Common in Patients With Long COVID [Internet]. *Clinical Pain Advisor* [дата обращения: 04.11.2022]. Доступ по ссылке: <https://www.clinicalpainadvisor.com/chronic-pain/long-term-effects-of-covid-19-including-pain-syndromes/>.
16. Li L.Q., Huang T., Wang Y.Q., et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis // *J Med Virol*. 2020. Vol. 92, N 6. P. 577–583. doi: 10.1002/jmv.25757
17. Morjaria J.B., Omar F., Polosa R., et al. Bilateral lower limb weakness: a cerebrovascular consequence of covid-19 or a complication associated with it? // *Intern Emerg Med*. 2020. Vol. 15, N 5. P. 901–905. doi: 10.1007/s11739-020-02418-9
18. Bakılan F., Gökmen İ.G., Ortanca B., et al. Musculoskeletal symptoms and related factors in postacute COVID-19 patients // *Int J Clin Pract*. 2021. Vol. 75, N 11. P. e14734. doi: 10.1111/ijcp.14734
19. Herrero-Montes M., Fernández-de-Las-Peñas C., Ferrer-Pargada D., et al. Prevalence of Neuropathic Component in Post-COVID Pain Symptoms in Previously Hospitalized COVID-19 Survivors // *Int J Clin Pract*. 2022. N 2022. P. 3532917. doi: 10.1155/2022/3532917
20. Fernández-de-Las-Peñas C., Navarro-Santana M., Plaza-Manzano G., et al. Time course prevalence of post-COVID pain symptoms of musculoskeletal origin in patients who had survived severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection: a systematic review and meta-analysis // *Pain*. 2022. Vol. 163, N 7. P. 1220–1231. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002496
21. Attal N., Martinez V., Bouhassira D. Potential for increased prevalence of neuropathic pain after the COVID-19 pandemic // *Pain Rep*. 2021. Vol. 6, N 1. P. e884. doi: 10.1097/PR9.0000000000000884
22. Shraim M.A., Massé-Alarie H., Hodges P.W. Methods to discriminate between mechanism-based categories of pain experienced in the musculoskeletal system: a systematic review // *Pain*. 2021. Vol. 162, N 4. P. 1007–1037. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002113
23. Vaz A., Costa A., Pinto A., et al. Complex regional pain syndrome after severe COVID-19 — A case report // *Heliyon*. 2021. Vol. 7, N 11. P. e08462. doi: 10.1016/j.heliyon.2021.e08462
24. McWilliam M., Samuel M., Alkufri F.H. Neuropathic pain post-COVID-19: a case report // *BMJ Case Rep*. 2021. Vol. 14, N 7. P. e243459. doi: 10.1136/bcr-2021-243459
25. Attal N., Bouhassira D., Baron R. Diagnosis and assessment of neuropathic pain through questionnaires // *Lancet Neurol*. 2018. Vol. 17, N 5. P. 456–466. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30071-1
26. Rowbotham M.C. Is fibromyalgia a neuropathic pain syndrome? // *J Rheumatol Suppl*. 2005. N 75. P. 38–40.
27. Cruccu G., Truini A. Tools for assessing neuropathic pain // *PLoS Med*. 2009. Vol. 6, N 4. P. e1000045. doi: 10.1371/journal.pmed.1000045
28. Clear J., Uebbing E., Hartman K. Emerging Neuropathic Pain Treatments // *Practical Pain Management*. 2022. Vol. 22, N 33. Дата обращения: 04.11.2022. Доступ по ссылке: <https://www.practicalpainmanagement.com/issue202203/emerging-neuropathic-pain-treatments>.
29. Zha M., Chaffee K., Alsarraj J. Trigger point injections and dry needling can be effective in treating long COVID syndrome-related myalgia: a case report // *J Med Case Rep*. 2022. Vol. 16, N 1. P. 31. doi: 10.1186/s13256-021-03239-w
30. Tokumasu K., Honda H., Sunada N., et al. Clinical Characteristics of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) Diagnosed in Patients with Long COVID // *Medicina (Kaunas)*. 2022. Vol. 58, N 7. P. 850. doi: 10.3390/medicina58070850
31. Friction J.R., Kroening R., Haley D., Siegert R. Myofascial pain syndrome of the head and neck: a review of clinical characteristics of 164 patients // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1985. Vol. 60, N 6. P. 615–623. doi: 10.1016/0030-4220(85)90364-0
32. Tantanatip A., Chang K.V. Myofascial Pain Syndrome. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.
33. Simons D.G., Travell J.G., Simons L.S. Myofascial Pain and Dysfunction: the Trigger Point Manual. Frost E.A.M., editor. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1991.
34. Tough E.A., White A.R., Richards S., Campbell J. Variability of criteria used to diagnose myofascial trigger point pain syndrome — evidence from a review of the literature // *Clin J Pain*. 2007. Vol. 23, N 3. P. 278–286. doi: 10.1097/AJP.0b013e31802fda7c
35. Couppé C., Middttun A., Hilden J., et al. Spontaneous Needle Electromyographic Activity in Myofascial Trigger Points in the Infrapiratus Muscle: A Blinded Assessment // *Journal of Musculoskeletal Pain*. 2001. N 9. P. 16–17. doi: 10.1300/j094v09n03\_02
36. Giamberardino M.A., Affaitati G., Fabrizio A., Costantini R. Myofascial pain syndromes and their evaluation // *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2011. Vol. 25, N 2. P. 185–198. doi: 10.1016/j.berh.2011.01.002
37. Li Y.C., Bai W.Z., Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients // *J Med Virol*. 2020. Vol. 92, N 6. P. 552–555. doi: 10.1002/jmv.25728
38. Hamming I., Timens W., Bulthuis M.L., et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis // *J Pathol*. 2004. Vol. 203, N 2. P. 631–637. doi: 10.1002/path.1570
39. Ziegler C.G.K., Allon S.J., Nyquist S.K., et al. SARS-CoV-2 Receptor ACE2 Is an Interferon-Stimulated Gene in Human Airway Epithelial Cells and Is Detected in Specific Cell Subsets across Tissues // *Cell*. 2020. Vol. 181, N 5. P. 1016–1035.e19. doi: 10.1016/j.cell.2020.04.035
40. Saud A., Naveen R., Aggarwal R., Gupta L. COVID-19 and Myositis: What We Know So Far // *Curr Rheumatol Rep*. 2021. Vol. 23, N 8. P. 63. doi: 10.1007/s11926-021-01023-9
41. Hannah J.R., Ali S.S., Nagra D., et al. Skeletal muscles and Covid-19: a systematic review of rhabdomyolysis and myositis in SARS-CoV-2 infection // *Clin Exp Rheumatol*. 2022. Vol. 40, N 2. P. 329–338. doi: 10.55563/clinexprheumatol/mkfmxt
42. Netland J., Meyerholz D.K., 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 Virol*. 2008. Vol. 82, N 15. P. 7264–7275. doi: 10.1128/JVI.00737-08
43. Chen R., Wang K., Yu J., et al. The Spatial and Cell-Type Distribution of SARS-CoV-2 Receptor ACE2 in the Human and Mouse Brains // *Front Neurol*. 2021. N 11. P. 573095. doi: 10.3389/fneur.2020.573095
44. Montalvan V., Lee J., Bueso T., et al. Neurological manifestations of COVID-19 and other coronavirus infections: A systematic review // *Clin Neurol Neurosurg*. 2020. N 194. P. 105921. doi: 10.1016/j.clineuro.2020.105921
45. Li K., Wohlford-Lenane C., Perlman S., et al. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Causes Multiple Organ Damage and Lethal Disease in Mice Transgenic for Human Dipeptidyl Peptidase 4 // *J Infect Dis*. 2016. Vol. 213, N 5. P. 712–722. doi: 10.1093/infdis/jiv499
46. Cantuti-Castelvetri L., Ojha R., Pedro L.D., et al. Neuropilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and infectivity // *Science*. 2020. Vol. 370, N 6518. P. 856–860. doi: 10.1126/science.abd2985

47. Lochhead J.J., Thorne R.G. Intranasal delivery of biologics to the central nervous system // *Adv Drug Deliv Rev.* 2012. Vol. 64, N 7. P. 614–628. doi: 10.1016/j.addr.2011.11.002
48. Lochhead J.J., Kellohen K.L., Ronaldson P.T., Davis T.P. Distribution of insulin in trigeminal nerve and brain after intranasal administration // *Sci Rep.* 2019. Vol. 9, N 1. P. 2621. doi: 10.1038/s41598-019-39191-5
49. Baig A.M., Khaleeq A., Ali U., Syeda H. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms // *ACS Chem Neurosci.* 2020. Vol. 11, N 7. P. 995–998. doi: 10.1021/acscchemneuro.0c00122
50. Li Z., Liu T., Yang N., et al. Neurological manifestations of patients with COVID-19: potential routes of SARS-CoV-2 neuroinvasion from the periphery to the brain // *Front Med.* 2020. Vol. 14, N 5. P. 533–541. doi: 10.1007/s11684-020-0786-5
51. Hickey W.F., Hsu B.L., Kimura H. T-lymphocyte entry into the central nervous system // *J Neurosci Res.* 1991. Vol. 28, N 2. P. 254–260. doi: 10.1002/jnr.490280213
52. Schwartz M., Deczkowska A. Neurological Disease as a Failure of Brain-Immune Crosstalk: The Multiple Faces of Neuroinflammation // *Trends Immunol.* 2016. Vol. 37, N 10. P. 668–679. doi: 10.1016/j.it.2016.08.001
53. Ely E.W., Shintani A., Truman B., et al. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit // *JAMA.* 2004. Vol. 291, N 14. P. 1753–1762. doi: 10.1001/jama.291.14.1753
54. Iwashyna T.J., Ely E.W., Smith D.M., Langa K.M. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis // *JAMA.* 2010. Vol. 304, N 16. P. 1787–1794. doi: 10.1001/jama.2010.1553
55. Verkhratsky A., Zorec R., Parpura V. Stratification of astrocytes in healthy and diseased brain // *Brain Pathol.* 2017. Vol. 27, N 5. P. 629–644. doi: 10.1111/bpa.12537
56. Sierra A., Beccari S., Diaz-Aparicio I., et al. Surveillance, phagocytosis, and inflammation: how never-resting microglia influence adult hippocampal neurogenesis // *Neural Plast.* 2014. N 2014. P. 610343. doi: 10.1155/2014/610343
57. Goodall S., Twomey R., Amann M. Acute and chronic hypoxia: implications for cerebral function and exercise tolerance // *Fatigue.* 2014. Vol. 2, N 2. P. 73–92. doi: 10.1080/21641846.2014.909963
58. Zhao M., Zhu P., Fujino M., et al. Oxidative Stress in Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: Molecular Mechanisms and Therapeutic Strategies // *Int J Mol Sci.* 2016. Vol. 17, N 12. P. 2078. doi: 10.3390/ijms17122078
59. Taylor C.T., Doherty G., Fallon P.G., Cummins E.P. Hypoxia-dependent regulation of inflammatory pathways in immune cells // *J Clin Invest.* 2016. Vol. 126, N 10. P. 3716–3724. doi: 10.1172/JCI84433
60. Beyrouti R., Adams M.E., Benjamin L., et al. Characteristics of ischaemic stroke associated with COVID-19 // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020. Vol. 91, N 8. P. 889–891. doi: 10.1136/jnnp-2020-323586
61. Oxley T.J., Mocco J., Majidi S., et al. Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young // *N Engl J Med.* 2020. Vol. 382, N 2. P. e60. doi: 10.1056/NEJMc2009787
62. Middeldorp S., Coppens M., van Haaps T.F., et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19 // *J Thromb Haemost.* 2020. Vol. 18, N 8. P. 1995–2002. doi: 10.1111/jth.14888
63. Poissy J., Goutay J., Caplan M., et al. Pulmonary Embolism in Patients With COVID-19: Awareness of an Increased Prevalence // *Circulation.* 2020. Vol. 142, N 2. P. 184–186. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047430
64. Marques-Deak A., Cizza G., Sternberg E. Brain-immune interactions and disease susceptibility // *Mol Psychiatry.* 2005. Vol. 10, N 3. P. 239–250. doi: 10.1038/sj.mp.4001643
65. Guo Q., Zheng Y., Shi J., et al. Immediate psychological distress in quarantined patients with COVID-19 and its association with peripheral inflammation: A mixed-method study // *Brain Behav Immun.* 2020. Vol. 88. P. 17–27. doi: 10.1016/j.bbi.2020.05.038
66. Kempuraj D., Selvakumar G.P., Ahmed M.E., et al. COVID-19, Mast Cells, Cytokine Storm, Psychological Stress, and Neuroinflammation // *Neuroscientist.* 2020. Vol. 26, N 5–6. P. 402–414. doi: 10.1177/1073858420941476
67. Ownby R.L., Crocco E., Acevedo A., et al. Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and meta-regression analysis // *Arch Gen Psychiatry.* 2006. Vol. 63, N 5. P. 530–538. doi: 10.1001/archpsyc.63.5.530
68. Zaim S., Chong J.H., Sankaranarayanan V., Harky A. COVID-19 and Multiorgan Response // *Curr Probl Cardiol.* 2020. Vol. 45, N 8. P. 100618. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2020.100618
69. Mao L., Jin H., Wang M., et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China // *JAMA Neurol.* 2020. Vol. 77, N 6. P. 683–690. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127
70. Chen L.Y.C., Quach T.T.T. COVID-19 cytokine storm syndrome: a threshold concept // *Lancet Microbe.* 2021. Vol. 2, N 2. P. e49–e50. doi: 10.1016/S2666-5247(20)30223-8
71. Chen R., Lan Z., Ye J., et al. Cytokine Storm: The Primary Determinant for the Pathophysiological Evolution of COVID-19 Deterioration // *Front Immunol.* 2021. N 12. P. 589095. doi: 10.3389/fimmu.2021.589095
72. Que Y., Hu C., Wan K., et al. Cytokine release syndrome in COVID-19: a major mechanism of morbidity and mortality // *Int Rev Immunol.* 2022. Vol. 41, N 2. P. 217–230. doi: 10.1080/08830185.2021.1884248
73. McGonagle D., Raman A.V., Bridgewood C. Immune cartography of macrophage activation syndrome in the COVID-19 era // *Nat Rev Rheumatol.* 2021. Vol. 17, N 3. P. 145–157. doi: 10.1038/s41584-020-00571-1
74. Rodriguez-Smith J.J., Verweyen E.L., Clay G.M., et al. Inflammatory biomarkers in COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome in children, Kawasaki disease, and macrophage activation syndrome: a cohort study // *Lancet Rheumatol.* 2021. Vol. 3, N 8. P. e574–e584. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00139-9
75. Pergolizzi J.V. Jr., Raffa R.B., Varrassi G., et al; NEMA Research Group. Potential neurological manifestations of COVID-19: a narrative review // *Postgrad Med.* 2022. Vol. 134, N 4. P. 395–405. doi: 10.1080/00325481.2020.1837503
76. Jha N.K., Ojha S., Jha S.K., et al. Evidence of Coronavirus (CoV) Pathogenesis and Emerging Pathogen SARS-CoV-2 in the Nervous System: A Review on Neurological Impairments and Manifestations // *J Mol Neurosci.* 2021. Vol. 71, N 11. P. 2192–2209. doi: 10.1007/s12031-020-01767-6
77. Rokni M., Ghasemi V., Tavakoli Z. Immune responses and pathogenesis of SARS-CoV-2 during an outbreak in Iran: Comparison with SARS and MERS // *Rev Med Virol.* 2020. Vol. 30, N 3. P. e2107. doi: 10.1002/rmv.2107

## REFERENCES

1. Komaroff AL, Lipkin WI. Insights from myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome may help unravel the pathogenesis of postacute COVID-19 syndrome. *Trends Mol Med*. 2021;27(9):895–906. doi: 10.1016/j.molmed.2021.06.002
2. Wadehra S. COVID Long Haulers and the New Chronic Pain Profile. 2022;22(1). Accessed: November 4, 2022. Available from: <https://www.practicalpainmanagement.com/pain/other/covid-long-haulers-new-chronic-pain-profile>.
3. Fiala K, Martens J, Abd-Elseyed A. Post-COVID Pain Syndromes. *Curr Pain Headache Rep*. 2022;26(5):379–383. doi: 10.1007/s11916-022-01038-6
4. Soares F, Kubota GT, Fernandes AM, et al. Prevalence and characteristics of new-onset pain in COVID-19 survivors, a controlled study. *Eur J Pain*. 2021;25(6):1342–1354. doi: 10.1002/ejp.1755
5. Fernández-de-Las-Peñas C, de-la-Llave-Rincón AI, Ortega-Santiago R, et al. Prevalence and risk factors of musculoskeletal pain symptoms as long-term post-COVID sequelae in hospitalized COVID-19 survivors: a multicenter study. *Pain*. 2022;163(9):e989–e996. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002564
6. Murat S, Dogruoz Karatekin B, Icgasioglu A, et al. Clinical presentations of pain in patients with COVID-19 infection. *Ir J Med Sci*. 2021;190(3):913–917. doi: 10.1007/s11845-020-02433-x
7. Magdy R, Hussein M, Ragaie C, et al. Characteristics of headache attributed to COVID-19 infection and predictors of its frequency and intensity: A cross sectional study. *Cephalalgia*. 2020;40(13):1422–1431. doi: 10.1177/0333102420965140
8. Uygun Ö, Ertaş M, Ekizoğlu E, et al. Headache characteristics in COVID-19 pandemic—a survey study. *J Headache Pain*. 2020;21(1):121. doi: 10.1186/s10194-020-01188-1
9. Abdullahi A, Candan SA, Abba MA, et al. Neurological and Musculoskeletal Features of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol*. 2020;11:687. doi: 10.3389/fneur.2020.00687
10. Shigemura J, Ursano RJ, Morganstein JC, et al. Public responses to the novel 2019 coronavirus (2019-nCoV) in Japan: Mental health consequences and target populations. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2020;74(4):281–282. doi: 10.1111/pcn.12988
11. Karayanni H, Dror AA, Oren D, et al. Exacerbation of chronic myofascial pain during COVID-19. *Advances in Oral and Maxillofacial Surgery*. 2021;1:100019. doi: 10.1016/j.adoms.2021.100019
12. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, et al. More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *medRxiv [Preprint]*. 2021:2021.01.27.21250617. doi: 10.1101/2021.01.27.21250617. Update in: *Sci Rep*. 2021;11(1):16144.
13. Oguz-Akarsu E, Gullu G, Kilic E, et al. Pandemic Study Team. Insight into pain syndromes in acute phase of mild-to-moderate COVID-19: Frequency, clinical characteristics, and associated factors. *Eur J Pain*. 2022;26(2):492–504. doi: 10.1002/ejp.1876
14. Funk AL, Kuppermann N, Florin TA, et al. Post-COVID-19 Conditions Among Children 90 Days After SARS-CoV-2 Infection. *JAMA Netw Open*. 2022;5(7):e2223253. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.23253
15. Schieszer J. Pain Syndromes Common in Patients With Long COVID [Internet]. Clinical Pain Advisor [cited 04 November 2022]. Available from: <https://www.clinicalpainadvisor.com/chronic-pain/long-term-effects-of-covid-19-including-pain-syndromes/>.
16. Li L.Q, Huang T, Wang YQ, et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *J Med Virol*. 2020;92(6):577–583. doi: 10.1002/jmv.25757
17. Morjaria JB, Omar F, Polosa R, et al. Bilateral lower limb weakness: a cerebrovascular consequence of covid-19 or a complication associated with it? *Intern Emerg Med*. 2020;15(5):901–905. doi: 10.1007/s11739-020-02418-9
18. Bakılan F, Gökmen İG, Ortanca B, et al. Musculoskeletal symptoms and related factors in postacute COVID-19 patients. *Int J Clin Pract*. 2021;75(11):e14734. doi: 10.1111/ijcp.14734
19. Herrero-Montes M, Fernández-de-Las-Peñas C, Ferrer-Pargada D, et al. Prevalence of Neuropathic Component in Post-COVID Pain Symptoms in Previously Hospitalized COVID-19 Survivors. *Int J Clin Pract*. 2022;2022:3532917. doi: 10.1155/2022/3532917
20. Fernández-de-Las-Peñas C, Navarro-Santana M, Plaza-Manzano G, et al. Time course prevalence of post-COVID pain symptoms of musculoskeletal origin in patients who had survived severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection: a systematic review and meta-analysis. *Pain*. 2022;163(7):1220–1231. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002496
21. Attal N, Martinez V, Bouhassira D. Potential for increased prevalence of neuropathic pain after the COVID-19 pandemic. *Pain Rep*. 2021;6(1):e884. doi: 10.1097/PR9.0000000000000884
22. Shraim MA, Massé-Alarie H, Hodges PW. Methods to discriminate between mechanism-based categories of pain experienced in the musculoskeletal system: a systematic review. *Pain*. 2021;162(4):1007–1037. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002113
23. Vaz A, Costa A, Pinto A, et al. Complex regional pain syndrome after severe COVID-19 — A case report. *Heliyon*. 2021;7(11):e08462. doi: 10.1016/j.heliyon.2021.e08462
24. McWilliam M, Samuel M, Alkufri FH. Neuropathic pain post-COVID-19: a case report. *BMJ Case Rep*. 2021;14(7):e243459. doi: 10.1136/bcr-2021-243459
25. Attal N, Bouhassira D, Baron R. Diagnosis and assessment of neuropathic pain through questionnaires. *Lancet Neurol*. 2018;17(5):456–466. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30071-1
26. Rowbotham MC. Is fibromyalgia a neuropathic pain syndrome? *J Rheumatol Suppl*. 2005;75:38–40.
27. Cruccu G, Truini A. Tools for assessing neuropathic pain. *PLoS Med*. 2009;6(4):e1000045. doi: 10.1371/journal.pmed.1000045
28. Clear J, Uebbing E, Hartman K. Emerging Neuropathic Pain Treatments. 2022;(22)33. Accessed: November 4, 2022. Available from: <https://www.practicalpainmanagement.com/issue202203/emerging-neuropathic-pain-treatments>.
29. Zha M, Chaffee K, Alsarraj J. Trigger point injections and dry needling can be effective in treating long COVID syndrome-related myalgia: a case report. *J Med Case Rep*. 2022;16(1):31. doi: 10.1186/s13256-021-03239-w
30. Tokumasu K, Honda H, Sunada N, et al. Clinical Characteristics of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) Diagnosed in Patients with Long COVID. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(7):850. doi: 10.3390/medicina58070850
31. Friction JR, Kroening R, Haley D, Siegert R. Myofascial pain syndrome of the head and neck: a review of clinical characteristics of 164 patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1985;60(6):615–623. doi: 10.1016/0030-4220(85)90364-0
32. Tantanatip A, Chang KV. *Myofascial Pain Syndrome*. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.



33. Simons DG, Travell JG, Simons LS. *Myofascial Pain and Dysfunction: the Trigger Point Manual*. Frost EAM, editor. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1991.
34. Tough EA, White AR, Richards S, Campbell J. Variability of criteria used to diagnose myofascial trigger point pain syndrome — evidence from a review of the literature. *Clin J Pain*. 2007;23(3):278–286. doi: 10.1097/AJP.0b013e31802fda7c
35. Couppe C, Midttun A, Hilden J, et al. Spontaneous Needle Electromyographic Activity in Myofascial Trigger Points in the Infraspinatus Muscle: A Blinded Assessment. *Journal of Musculoskeletal Pain*. 2001;9:16–17. doi: 10.1300/j094v09n03\_02
36. Giamberardino MA, Affaitati G, Fabrizio A, Costantini R. Myofascial pain syndromes and their evaluation. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2011;25(2):185–198. doi: 10.1016/j.berh.2011.01.002
37. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2020;92(6):552–555. doi: 10.1002/jmv.25728
38. Hamming I, Timens W, Bulthuis M., et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004;203(2):631–637. doi: 10.1002/path.1570
39. Ziegler CGK, Allon SJ, Nyquist SK, et al. SARS-CoV-2 Receptor ACE2 Is an Interferon-Stimulated Gene in Human Airway Epithelial Cells and Is Detected in Specific Cell Subsets across Tissues. *Cell*. 2020;181(5):1016–1035.e19. doi: 10.1016/j.cell.2020.04.035
40. Saud A, Naveen R, Aggarwal R, Gupta L. COVID-19 and Myositis: What We Know So Far. *Curr Rheumatol Rep*. 2021;23(8):63. doi: 10.1007/s11926-021-01023-9
41. Hannah JR, Ali SS, Nagra D, et al. Skeletal muscles and Covid-19: a systematic review of rhabdomyolysis and myositis in SARS-CoV-2 infection. *Clin Exp Rheumatol*. 2022;40(2):329–338. doi: 10.55563/clinexprheumatol/mkfmxt
42. Netland J, Meyerholz DK, 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 Virol*. 2008;82(15):7264–7275. doi: 10.1128/JVI.00737-08
43. Chen R, Wang K, Yu J, et al. The Spatial and Cell-Type Distribution of SARS-CoV-2 Receptor ACE2 in the Human and Mouse Brains. *Front Neurol*. 2021;11:573095. doi: 10.3389/fneur.2020.573095
44. Montalvan V, Lee J, Bueso T, et al. Neurological manifestations of COVID-19 and other coronavirus infections: A systematic review. *Clin Neurol Neurosurg*. 2020;194:105921. doi: 10.1016/j.clineuro.2020.105921
45. Li K, Wohlford-Lenane C, Perlman S, et al. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Causes Multiple Organ Damage and Lethal Disease in Mice Transgenic for Human Dipeptidyl Peptidase 4. *J Infect Dis*. 2016;213(5):712–722. doi: 10.1093/infdis/jiv499
46. Cantuti-Castelvetri L, Ojha R, Pedro LD, et al. Neuropilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and infectivity. *Science*. 2020;370(6518):856–860. doi: 10.1126/science.abd2985
47. Lochhead JJ, Thorne RG. Intranasal delivery of biologics to the central nervous system. *Adv Drug Deliv Rev*. 2012;64(7):614–628. doi: 10.1016/j.addr.2011.11.002
48. Lochhead JJ, Kellohen KL, Ronaldson PT, Davis TP. Distribution of insulin in trigeminal nerve and brain after intranasal administration. *Sci Rep*. 2019;9(1):2621. doi: 10.1038/s41598-019-39191-5
49. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chem Neurosci*. 2020;11(7):995–998. doi: 10.1021/acscchemneuro.0c00122
50. Li Z, Liu T, Yang N, et al. Neurological manifestations of patients with COVID-19: potential routes of SARS-CoV-2 neuroinvasion from the periphery to the brain. *Front Med*. 2020;14(5):533–541. doi: 10.1007/s11684-020-0786-5
51. Hickey WF, Hsu BL, Kimura H. T-lymphocyte entry into the central nervous system. *J Neurosci Res*. 1991;28(2):254–260. doi: 10.1002/jnr.490280213
52. Schwartz M, Deczkowska A. Neurological Disease as a Failure of Brain-Immune Crosstalk: The Multiple Faces of Neuroinflammation. *Trends Immunol*. 2016;37(10):668–679. doi: 10.1016/j.it.2016.08.001
53. Ely EW, Shintani A, Truman B, et al. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA*. 2004;291(14):1753–1762. doi: 10.1001/jama.291.14.1753
54. Iwashyna TJ, Ely EW, Smith DM, Langa KM. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. *JAMA*. 2010;304(16):1787–1794. doi: 10.1001/jama.2010.1553
55. Verkhratsky A, Zorec R, Parpura V. Stratification of astrocytes in healthy and diseased brain. *Brain Pathol*. 2017;27(5):629–644. doi: 10.1111/bpa.12537
56. Sierra A, Beccari S, Diaz-Aparicio I, et al. Surveillance, phagocytosis, and inflammation: how never-resting microglia influence adult hippocampal neurogenesis. *Neural Plast*. 2014;2014:610343. doi: 10.1155/2014/610343
57. Goodall S, Twomey R, Amann M. Acute and chronic hypoxia: implications for cerebral function and exercise tolerance. *Fatigue*. 2014;2(2):73–92. doi: 10.1080/21641846.2014.909963
58. Zhao M, Zhu P, Fujino M, et al. Oxidative Stress in Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: Molecular Mechanisms and Therapeutic Strategies. *Int J Mol Sci*. 2016;17(12):2078. doi: 10.3390/ijms17122078
59. Taylor CT, Doherty G, Fallon PG, Cummins EP. Hypoxia-dependent regulation of inflammatory pathways in immune cells. *J Clin Invest*. 2016;126(10):3716–3724. doi: 10.1172/JCI84433
60. Beyrouti R, Adams ME, Benjamin L, et al. Characteristics of ischaemic stroke associated with COVID-19. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91(8):889–891. doi: 10.1136/jnnp-2020-323586
61. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, et al. Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. *N Engl J Med*. 2020;382(20):e60. doi: 10.1056/NEJMc2009787
62. Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(8):1995–2002. doi: 10.1111/jth.14888
63. Poissy J, Goutay J, Caplan M, et al. Pulmonary Embolism in Patients With COVID-19: Awareness of an Increased Prevalence. *Circulation*. 2020;142(2):184–186. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047430
64. Marques-Deak A, Cizza G, Sternberg E. Brain-immune interactions and disease susceptibility. *Mol Psychiatry*. 2005;10(3):239–250. doi: 10.1038/sj.mp.4001643
65. Guo Q, Zheng Y, Shi J, et al. Immediate psychological distress in quarantined patients with COVID-19 and its association with peripheral inflammation: A mixed-method study. *Brain Behav Immun*. 2020;88:17–27. doi: 10.1016/j.bbi.2020.05.038
66. Kempuraj D, Selvakumar GP, Ahmed ME, et al. COVID-19, Mast Cells, Cytokine Storm, Psychological Stress, and Neuroinflammation. *Neuroscientist*. 2020;26(5–6):402–414. doi: 10.1177/1073858420941476



67. Ownby RL, Crocco E, Acevedo A, et al. Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and meta-regression analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(5):530–538. doi: 10.1001/archpsyc.63.5.530
68. Zaim S, Chong JH, Sankaranarayanan V, Harky A. COVID-19 and Multiorgan Response. *Curr Probl Cardiol*. 2020;45(8):100618. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2020.100618
69. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020;77(6):683–690. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127
70. Chen LYC, Quach TTT. COVID-19 cytokine storm syndrome: a threshold concept. *Lancet Microbe*. 2021;2(2):e49–e50. doi: 10.1016/S2666-5247(20)30223-8
71. Chen R, Lan Z, Ye J, et al. Cytokine Storm: The Primary Determinant for the Pathophysiological Evolution of COVID-19 Deterioration. *Front Immunol*. 2021;12:589095. doi: 10.3389/fimmu.2021.589095
72. Que Y, Hu C, Wan K, et al. Cytokine release syndrome in COVID-19: a major mechanism of morbidity and mortality. *Int Rev Immunol*. 2022;41(2):217–230. doi: 10.1080/08830185.2021.1884248
73. McGonagle D, Ramanan AV, Bridgewood C. Immune cartography of macrophage activation syndrome in the COVID-19 era. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17(3):145–157. doi: 10.1038/s41584-020-00571-1
74. Rodriguez-Smith JJ, Verweyen EL, Clay GM, et al. Inflammatory biomarkers in COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome in children, Kawasaki disease, and macrophage activation syndrome: a cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2021;3(8):e574–e584. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00139-9
75. Pergolizzi JV Jr, Raffa RB, Varrassi G, et al; NEMA Research Group. Potential neurological manifestations of COVID-19: a narrative review. *Postgrad Med*. 2022;134(4):395–405. doi: 10.1080/00325481.2020.1837503
76. Jha NK, Ojha S, Jha SK, et al. Evidence of Coronavirus (CoV) Pathogenesis and Emerging Pathogen SARS-CoV-2 in the Nervous System: A Review on Neurological Impairments and Manifestations. *J Mol Neurosci*. 2021;71(11):2192–2209. doi: 10.1007/s12031-020-01767-6
77. Rokni M, Ghasemi V, Tavakoli Z. Immune responses and pathogenesis of SARS-CoV-2 during an outbreak in Iran: Comparison with SARS and MERS. *Rev Med Virol*. 2020;30(3):e2107. doi: 10.1002/rmv.2107

## ОБ АВТОРАХ

\* **Шень Наталья Петровна**, д.м.н., профессор;  
адрес: Россия, 625023, Тюмень, ул. Одесская, д. 54;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3256-0374>;  
eLibrary SPIN: 2963-7338;  
e-mail: nataliashen@rambler.ru

**Логвиненко Владимир Владимирович**, к.м.н.;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1230-7355>;  
eLibrary SPIN: 9369-0383

**Цирятёва Светлана Борисовна**, д.м.н.;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3881-2851>;  
eLibrary SPIN: 2424-2070

**Осин Валентин Игоревич**, врач анестезиолог-реаниматолог;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4383-0816>

**Массёров Александр Александрович**, врач анестезиолог-реаниматолог;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6042-2606>;  
eLibrary SPIN: 6148-2797

## AUTHORS INFO

\* **Natalia N. Shen**, MD, Dr. Sci. (Med.), professor;  
address: 54 Odesskaya Str., 625023, Tyumen, Russia;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3256-0374>;  
eLibrary SPIN: 2963-7338;  
e-mail: nataliashen@rambler.ru

**Vladimir V. Logvinenko**, MD, Cand. Sci. (Med.);  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1230-7355>;  
eLibrary SPIN: 9369-0383

**Svetlana B. Tsiryatieva**, MD, Dr. Sci. (Med.);  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3881-2851>;  
eLibrary SPIN: 2424-2070

**Valentin I. Osin**, anesthesiologist-resuscitator;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4383-0816>

**Aleksander A. Masserov**, anesthesiologist-resuscitator;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6042-2606>;  
eLibrary SPIN: 6148-2797

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author