

Острые и отдаленные неврологические нарушения у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию

Парфенов В.А.¹, Кулеш А.А.²

¹Кафедра нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ²ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь

¹Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1; ²Россия, 614990, Пермь, ул. Петропавловская, 26

В настоящее время за консультацией к неврологу обращаются пациенты, которые связывают свои жалобы и расстройства с перенесенным COVID-19. Следует учитывать опасные осложнения COVID-19, такие как инсульт, включая церебральный венозный тромбоз, аутоиммунный энцефалит и миелит, синдром задней обратимой энцефалопатии, синдром Гийена–Барре. Значительно чаще в остром периоде COVID-19 встречаются расстройства сознания, нарушения обоняния и вкуса, головная боль и головокружение. Длительное сохранение жалоб и расстройств после перенесенного COVID-19 расценивается как постковидный синдром (ПКС). Неврологические жалобы и нарушения у пациента, перенесшего COVID-19, часто вызваны развитием или обострением сочтенного заболевания, включая первичную головную боль, скелетно-мышечную боль в шее и спине, различные вестибулярные нарушения, болезнь Альцгеймера, тревожные и депрессивные расстройства. К сожалению, в реальной клинической практике эти заболевания часто не диагностируются, пациенты наблюдаются с диагнозом ПКС, при этом не учитывается, что основа диагностики ПКС – исключение других заболеваний, которыми можно объяснить жалобы и расстройства у пациента, перенесшего COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19; постковидный синдром; неврологические осложнения COVID-19.

Контакты: Владимир Анатольевич Парфенов; vladimirparfenov@mail.ru

Для ссылки: Парфенов ВА, Кулеш АА. Острые и отдаленные неврологические нарушения у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(3):4–11. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-3-4-11

Acute and long-term neurological disorders in patients with coronavirus infection

Parfenov V.A.¹, Kulesh A.A.²

¹Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow;

²Acad. E.A. Vagner Perm State Medical University, Ministry of Health of Russia, Perm

¹11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia; ²26, Petropavlovskaya St., Perm 614990, Russia

Currently, patients who attribute their complaints and disorders to the past COVID-19 are turning to a neurologist for a consultation. One should consider dangerous complications of COVID-19 such as stroke, including cerebral venous thrombosis, autoimmune encephalitis and myelitis, posterior reversible encephalopathy syndrome, Guillain–Barré syndrome. Disorders of consciousness, disorders of smell and taste, headache and dizziness are significantly more often present in the acute period of COVID-19. Long-term persistence of complaints and disorders after COVID-19 is regarded as post-COVID syndrome (PCS). Neurological complaints and disorders in a patient who has had COVID-19 are often caused by the development or exacerbation of a comorbid disease, including primary headache, musculoskeletal pain in the neck and back, various vestibular disorders, Alzheimer's disease, anxiety and depressive disorders. Unfortunately, in real clinical practice, these diseases are often not diagnosed, patients are observed with a diagnosis of PCS, and it is not taken into account that the basis for diagnosing PCS is the exclusion of other diseases that can explain complaints and disorders in a patient who has suffered from COVID-19.

Keywords: COVID-19; post-COVID syndrome; neurological complications of COVID-19.

Contact: Vladimir Anatolyevich Parfenov; vladimirparfenov@mail.ru

For reference: Parfenov VA, Kulesh AA. Acute and long-term neurological disorders in patients with coronavirus infection. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2022;14(3):4–11. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-3-4-11

После пандемии, вызванной вирусом SARS-CoV-2, за консультацией к неврологу все чаще обращаются пациенты, которые связывают свои жалобы и расстройства с перенесенным COVID-19. Длительное сохранение этих жалоб и расстройств расценивается как постковидный синдром (ПКС), или Long-COVID [1, 2]. Однако в данном вопросе остается много неясного, что заставляет с осторожностью

осваивать новую нозологию. Неопределенность касается механизмов влияния SARS-CoV-2 на центральную и периферическую нервную систему, способности вируса к персистенции, наличия у неврологических проявлений ПКС уникальных клинических черт, а также лечения и течения заболевания. Важно не упустить опасные осложнения COVID-19, такие как церебральный венозный тромбоз,

синдром Гийена—Барре, острый рассеянный энцефаломиелит, синдром задней обратимой энцефалопатии и прочие, описание которых достаточно полно представлено в отечественной литературе [3–6]. В рамках настоящей статьи мы постарались отразить современные представления о COVID-ассоциированных симптомах, построив изложение от наиболее опасных и специфичных осложнений к относительно доброкачественным и неспецифичным неврологическим проявлениям ПКС, а также сочетанным заболеваниями.

Механизмы поражения центральной нервной системы

Механизмы поражения центральной нервной системы при инфекции SARS-CoV-2 включают: прямое инфекционное, через транснейрональный и опосредованный ангиотензинпревращающим ферментом 2 (АПФ-2) пути, гипоксическое и иммуноопосредованное повреждение. В настоящее время не доказана, но и не опровергнута гипотеза, согласно которой нейротропные свойства вируса позволяют ему уклоняться от иммунного ответа и достигать латентности, что может определять способность вызывать как острые, так и отсроченные неврологические нарушения. Транснейрональный механизм повреждения мозга заключается в первичном проникновении вируса из полости носа через систему обонятельного нерва (ольфакторный эпителий — ольфакторная луковица) в первичную обонятельную кору с дальнейшим гипотетическим распространением по нейрональным кругам: ядра миндалины (эмоциональные нарушения), ядра гипоталамуса (нейроэндокринный контроль), гиппокамп (нарушения памяти), ядра таламуса (сенсорные и двигательные нарушения), лобная и островковая кора (когнитивные нарушения — КН) и ствол мозга (вегетативная дисфункция) [3, 7]. Взаимодействие вируса с АПФ-2-рецепторами может приводить к повышению проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и, вследствие высокой плотности рецепторов в нейронах, к его персистенции с потенциальным отсроченным развитием демиелинизации и нейродегенерации [8, 9]. Следует отметить, что данные гипотетические эффекты пока не имеют экспериментального и клинического подтверждения. Основным доказательством возможности инвазии вируса в центральную нервную систему является развитие расстройства обоняния и/или вкуса с верификацией при помощи магнитно-резонансной томографии (МРТ) таких феноменов, как обратимая гиперинтенсивность прямой извилины и обонятельных луковиц [10], накопление контрастного вещества и микрокровоизлияния в обонятельные луковицы [11], а также атрофия обонятельной луковицы через 3 мес аносмии [12]. С другой стороны, в настоящее время доказано отсутствие вируса и интратекального синтеза антител к нему в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) [13].

Острые специфические неврологические осложнения

Наиболее грозные неврологические проявления инфекции SARS-CoV-2, описанные еще в начале пандемии, включают: энцефалит, миелит, острый рассеянный энцефаломиелит, синдром Гийена—Барре и инсульт. Их развитие приходится, как правило, на первые 2 нед после появ-

ления системных или респираторных симптомов заболевания [3–6, 14].

COVID-ассоциированный инсульт. В метаанализе данных 31 634 пациентов с COVID-19 показано, что риск ишемического инсульта при инфекции повышается в 2,4 раза [15]. Другой метаанализ ($n = 26\ 691$) демонстрирует частоту ишемического инсульта, равную 2%, с долей криптогенного инсульта 35% [16]. Средний интервал между дебютом заболевания и развитием инсульта составляет 10 дней. Инсульт на фоне COVID-19 характеризуется тяжелым течением и высокой летальностью [17, 18]. Выделяют три основных механизма развития COVID-ассоциированного инсульта: COVID-ассоциированная коагулопатия (может обусловить парадоксальную эмболию), васкулит и кардиомиопатия [19–21]. Внутримозговое кровоизлияние при COVID-19 развивается значительно реже, и доказать его связь с инфекцией крайне трудно.

Церебральный венозный тромбоз. Представляет собой редкое осложнение COVID-19, в наиболее крупный систематический обзор включено всего 57 случаев (0,08%). Занимает 4,2% в структуре острых цереброваскулярных событий при COVID-19. У 9 из 10 пациентов церебральный венозный тромбоз развивается в среднем через 13 дней после появления респираторных симптомов. У 67% пациентов имеется множественная локализация тромбоза, в 37% случаев поражается глубокая венозная система. Паренхиматозное кровоизлияние выявляется у 42% пациентов, госпитальная летальность достигает 40% [22].

Аутоиммунное поражение головного и спинного мозга. Аутоиммунный энцефалит, развивающийся по механизму молекулярной мимикрии, является редким паранеопластическим осложнением COVID-19. В 2022 г. опубликован анализ 24 случаев заболевания у взрослых. Развитие энцефалита не зависит от тяжести инфекционного процесса и даже может быть первым клиническим проявлением. Выявленные при аутоиммунном энцефалите антитела включают: анти-NMDA (наиболее часто), анти-CASPR2, анти-MOG, анти-GAD и др. Наиболее часто развивается лимбический энцефалит, реже — церебеллит и стволовой энцефалит. На фоне иммунотерапии (глюкокортикоиды — ГК, внутривенный иммуноглобулин — ВВИГ) у 67% пациентов наблюдается полное или почти полное восстановление [23].

Также имеются описания случаев развития на фоне инфекции SARS-CoV-2 *острого рассеянного энцефаломиелита*, который чаще возникает у детей, обычно имеет монофазное течение, вызывает мультифокальное поражение полушарий, ствола головного мозга и спинного мозга (с вовлечением серого и белого вещества) и проявляется полиморфной очаговой неврологической симптоматикой в сочетании с энцефалопатией. Наиболее тяжелым вариантом энцефаломиелита является острый некротизирующий геморрагический лейкоэнцефалит. В сравнении с заболеванием до пандемии SARS-CoV-2, описанные в настоящее время случаи характеризуются более старшим возрастом пациентов (в среднем 53–55 лет), коротким интервалом между инфицированием и появлением неврологических симптомов (1–2 нед), а также большей инвалидизацией и летальностью, достигающей 36% [24–26].

Острый поперечный миелит, проявляющийся восходящими сенсорными и моторными расстройствами в сочета-

нии с нарушением функции тазовых органов, — редкое постинфекционное осложнение COVID-19 [27–29]. В 58% случаев заболевания развивается тетрапарез. У 70% пациентов имеется продольно-протяженный острый поперечный миелит, вовлекающий четыре и более сегментов спинного мозга. Интервал между началом инфекционного заболевания и появлением симптомов миелита варьирует от 10 дней до 6 нед [30].

Синдром задней обратимой энцефалопатии (СЗОЭ).

Обычно развивается у пациентов с почечной недостаточностью, аутоиммунными заболеваниями и острой гипертензией (в частности, при эклампсии) и связан с эндотелиальной дисфункцией и нарушением ГЭБ, что приводит к обратимому вазогенному отеку затылочных и теменных долей с развитием судорог, головной боли, корковой слепоты и сенсорных нарушений [7]. Наиболее крупный систематический анализ включает 56 случаев СЗОЭ на фоне SARS-CoV-2: средний возраст пациентов — 56 лет, в половине случаев имело место тяжелое течение инфекционного заболевания. Средний интервал между госпитализацией и развитием СЗОЭ составил 20 дней. У 3/4 пациентов наблюдалось полное или частичное восстановление [31].

Синдром Гийена–Барре. Представляет собой параинфекционное осложнение COVID-19. Анализ данных 136 746 пациентов показал, что распространенность син-

дрома при COVID-19 составляет 0,15% (15 на 100 тыс. человек), что в 3,3 раза больше, чем у неинфицированных лиц. У 41% пациентов с синдромом Гийена–Барре и SARS-CoV-2 наблюдается расстройство обоняния, а у 43% — поражение черепных нервов. Клинический исход заболевания сопоставим у пациентов с COVID-19 и без него. Распространенность синдрома Миллера–Фишера и острой моторной аксональной невропатии не отличается от популяционной [32, 33].

Поражение черепных нервов. В рамках клинической картины COVID-19 описано поражение II, III, V, VI, VII, VIII и X черепных нервов [34]. Идиопатическая невропатия лицевого нерва наблюдается у 0,08% пациентов с COVID-19 [35]. Наиболее крупный систематический анализ включает 20 случаев паралича Белла как единственного неврологического проявления тяжелой инфекции (средний возраст пациентов — 40 лет, у половины в анамнезе уже имелся паралич) [36]. Данные о взаимосвязи частоты паралича Белла с заболеваемостью COVID-19 остаются противоречивыми [37]. Также имеются описания связанных с COVID-19 случаев вестибулярного неврита [38, 39]. Для большинства описанных клинических случаев характерно спонтанное восстановление.

Данные о клинической картине, методах обследования и лечении пациентов с основными острыми неврологическими осложнениями COVID-19 приведены в таблице.

Клиническая картина, методы обследования и лечение при основных острых неврологических осложнениях COVID-19

Clinical presentation, examination and treatment of major acute neurological complications of COVID-19

Осложнение	Клинические особенности	Методы обследования	Основное лечение
Инсульт	Острое развитие очагового церебрального неврологического дефицита	Экстренная нейρο-и ангиовизуализация, клинический и биохимический анализ крови	Реперфузионная терапия (внутривенный тромболитизис, механическая тромбэктомия) при наличии показаний, вторичная профилактика
Церебральный венозный тромбоз	Головная боль, судороги, очаговый неврологический дефицит	Экстренная нейρο-и ангиовизуализация	Антикоагулянтная терапия
Аутоиммунный энцефалит	Изменение психического статуса, психомоторное возбуждение, нарушение памяти, делирий, атаксия, судороги	Анализ ЦСЖ, МРТ	Пульс-терапия ГК, ВВИГ
Острый рассеянный энцефаломиелит и острый некротизирующий геморрагический лейкоэнцефалит	Мультифокальный очаговый неврологический дефицит, энцефалопатия	МРТ головного мозга	Пульс-терапия ГК с переходом на ВВИГ
Острый поперечный миелит	Внезапное развитие пара- или тетрапареза с нарушением функции тазовых органов	МРТ спинного мозга	Пульс-терапия ГК
Задняя обратимая энцефалопатия	Головная боль, судороги, нарушение зрения	МРТ головного мозга	Симптоматическая терапия
Синдром Гийена–Барре	Восходящая слабость и/или онемение в конечностях, слабость мимических мышц (особенно двусторонняя), дизартрия	Анализ ЦСЖ (белково-клеточная диссоциация); электронейромиография	Плазмаферез или ВВИГ

Неспецифические неврологические симптомы

Помимо рассмотренных выше очерченных клинических синдромов, COVID-19 может проявляться широким спектром неспецифических инфекционных неврологических симптомов. Так, в остром периоде заболевания 20–40% пациентов испытывают головную боль, головокружение, нарушение вкуса и обоняния, эмоциональные расстройства и нарушение сна [40]. Метаанализ данных ранних исследований (первая половина 2020 г.), который включал 13 480 пациентов, показал, что наиболее частыми неврологическими симптомами в остром периоде заболевания являются: миалгия (28,1%), нарушение вкуса (19,6%), нарушение обоняния (18,3%), головная боль (12,1%), головокружение (11,3%) и энцефалопатия (9,4%) [41].

Нейропсихиатрические проявления. Частота нейропсихиатрических проявлений COVID-19 зависит от тяжести заболевания, достигая 70% у пациентов с тяжелыми формами (спутанность, ажитация) [40]. Наиболее яркое острое неврологическое проявление заболевания – энцефалопатия, под которой обычно понимают нарушение сознания, психические нарушения, спутанность, ажитацию, делирий или дизрегуляторный синдром. Специфичны ли данные симптомы для COVID-19? Вероятно, механизмы развития когнитивных и нейропсихиатрических симптомов при инфекции SARS-CoV-2 носят вторичный характер – как проявление гипоксии, воспаления, лихорадки и побочных эффектов лекарственных препаратов. Наиболее универсальной манифестацией тяжелой инфекции, развивающейся у каждого десятого пациента во время госпитализации (чаще у пожилых и лиц с КН), является делирий [42].

Когнитивные нарушения. Краткосрочные КН при COVID-19 затрагивают внимание и скорость психических процессов (45% пациентов), управляющие функции (33% пациентов), а также память (28% пациентов) [40] и обычно описываются как «умственный/ментальный туман» (“brain-fog”). Оценка нейропсихологического профиля КН госпитализированных пациентов (n=57) на этапе реабилитации (1,5 мес после дебюта заболевания; 77% пациентов потребовалась искусственная вентиляция легких, у 66% пациентов в остром периоде развивался делирий) показала, что легкие КН наблюдаются у 47% обследованных, умеренные – у 25% и выраженные – у 9%. Наиболее часто отмечался дефицит оперативной памяти (55%), переключаемости внимания (47%), разделенного внимания (46%) и скорости обработки информации (40%). Примечательно, что когнитивная дисфункция не была ассоциирована с длительностью искусственной вентиляции легких [43].

Среднесрочные эффекты COVID-19 в отношении когнитивной сферы изучены достаточно полно. Так, в исследовании M.G. Mazza и соавт. [44] (пациенты, перенесшие пневмонию; n=226) показано, что через 3 мес после COVID-19 у 78% пациентов определяется снижение хотя бы в одном когнитивном домене. У половины пациентов отмечалось нарушение управляющих функций и психомоторной координации. При этом КН были ассоциированы с уровнем системного воспаления и персистенцией депрессии. В исследовании F. Mattioli и соавт. [45] (n=120) через 4 мес после нетяжелого заболевания результаты когнитивного тестирования не отличались от таковых групп сравнения, однако были выше уровни тревоги, депрессии

и стресса. В эти же сроки у пациентов, проходивших лечение в отделении интенсивной терапии (n=52), отмечалось снижение регуляторных функций при сохранности глобального когнитивного статуса. При этом КН не были связаны с гипоксией, наличием сахарного диабета, артериальной гипертензии и длительностью лечения в отделении интенсивной терапии, но оказались ассоциированы с возрастом [46]. Через 6 мес после COVID-19 (n=380) КН выявлены у половины пациентов; тревога, депрессия, усталость, нарушение сна – у 62%. Примечательно, что 47% пациентов не смогли вернуться к работе. Пациенты с неврологическими симптомами во время первичной госпитализации характеризовались худшим функциональным исходом через 6 мес [47].

В качестве причины кратко- и среднесрочных КН после COVID-19 может рассматриваться гипометаболизм в лобных и теменных долях по данным позитронно-эмиссионной томографии с фтордезоксиглюкозой, наблюдаемый в среднем через 1 мес [48].

В исследовании, проведенном в г. Ухань (Китай; n=3233), показано, что через год после COVID-19 у 12,5% пожилых пациентов имеются КН. Более тяжелое течение инфекционного заболевания ассоциировано с более высоким риском раннего – первое полугодие (отношение шансов – ОШ – 4,87) и позднего – второе полугодие (ОШ 7,58) когнитивного снижения, а также его прогрессирования (ОШ 19) [49]. В исследовании, выполненном в США (n=242), КН отмечались через 1 год после COVID-19 у 50% пациентов, у которых до заболевания не было отклонений когнитивного статуса. Между 6-м и 12-м месяцем наблюдения улучшение когнитивных функций имело место у 56% обследованных [50].

Исследование изменений мозга у 785 пациентов из когорты UK Biobank (возраст от 51 до 81 года) показало, что в среднем через 141 день у пациентов, перенесших COVID-19, в сравнении с группой контроля, наблюдается уменьшение объема серого вещества в парагиппокампальной извилине, латеральной орбитофронтальной коре и островке, особенно левого полушария [51].

Показано, что в среднем через 8 мес после COVID-19 16% пациентов с легкой формой заболевания, 33% со среднетяжелой формой и 35% с тяжелой формой игнорируют нарушения памяти и другие КН, которые ассоциируются с изменениями на МРТ [52].

Эмоциональные нарушения. По данным систематического анализа 8 публикаций, частота депрессивных симптомов через 12 нед и более после COVID-19 варьирует от 11 до 28%, тогда как частота клинически значимой депрессии и/или выраженных депрессивных симптомов – от 3 до 12% [53].

Кохлеовестибулярные нарушения. Как показано в метаанализе 12 публикаций, при COVID-19 распространенность снижения слуха, шума и головокружения составляет 3,1; 4,5 и 12,2% соответственно [54]. В исследовании R. Gallus и соавт. [55] (Италия; n=48) продемонстрировано, что в течение 2 нед после второго отрицательного мазка у 8,3% пациентов с COVID-19 имеются жалобы на снижение слуха, у 4,2% – на шум в ушах, у 10,3% – на головокружение, у 8,3% – на нарушение равновесия. При этом тональная аудиометрия и видеоимпульсный тест поворота головы были в пределах нормы. По результатам другого исследования (Саудовская

Аравия; $n=301$), у 4% пациентов с COVID-19 имеются отдаленные и персистирующие аудиовестибулярные симптомы [56]. Многоцентровое исследование, проведенное в Италии, выявило, что в интервале 30–60 дней после установления диагноза COVID-19 у 18,4% пациентов имеются жалобы на нарушение равновесия, у 23,2% пациентов – тиннитус [57]. Описан клинический случай возникновения двустороннего тиннитуса без снижения слуха после COVID-19 [58].

Головная боль. В многоцентровом исследовании, проведенном в Испании ($n=905$), средняя продолжительность головной боли при COVID-19 составила 14 дней, однако у 19% пациентов цефалгия персистировала более 3 мес, а у 16% пациентов – более 9 мес. Интенсивность головной боли в остром периоде заболевания оказалась связана с ее большей продолжительностью [59]. Метаанализ 235 публикаций ($n = 28\,438$) продемонстрировал, что распространенность постковидной головной боли составляет в среднем 47,1% на момент госпитализации, 10,2% – через 30 дней, 16,5% – через 60 дней, 10,6% – через 90 дней и 8,4% – через 180 дней и более [60].

Скелетно-мышечная боль. Скелетно-мышечная боль – один из ведущих симптомов COVID-19 [61]. Миалгия, артралгия или утомляемость наблюдаются у 90% пациентов. При этом выраженность миалгии коррелирует с тяжестью заболевания, тогда как артралгия находится с ней в обратной зависимости [62–64]. Скелетно-мышечная боль, в частности боль в спине, относится к типичным проявлениям ПКС [65] и сохраняется в течение 1 года после острого заболевания у 10% пациентов [66]. Частота скелетно-мышечной боли достигает 45% через 8 мес после госпитализации. К факторам риска хронизации относятся: женский пол, скелетно-мышечная боль в анамнезе, наличии миалгии и цефалгии в острую фазу, а также длительность лечения в стационаре [67].

Периферическая вегетативная недостаточность. Одно из проявлений ПКС – ортостатическая интолерантность, включающая ортостатическую гипотензию и синдром постуральной ортостатической тахикардии. Ортостатическая гипотензия отмечена у 10–41% пациентов с ПКС [68, 69]. Персистирующая при ПКС тахикардия часто служит проявлением синдрома постуральной ортостатической тахикардии, под которым понимается персистирующее повышение ЧСС на 30 ударов в минуту и более в течение 10 мин стояния, проявляющееся чувством сердцебиения, болью в груди и непереносимостью физических или ортостатических нагрузок [70, 71]. В исследовании S. Blitshteyn и соавт. [71] описана серия из 20 пациентов с вегетативной недостаточностью после COVID-19. У 15 из них имелся синдром постуральной ортостатической тахикардии, у трех – нейрокардиальные синкопальные состояния и у двух – ортостатическая гипотензия. В течение 6–8 мес наблюдения у 17 пациентов отмечались резидуальные вегетативные симптомы, 12 обследованных не смогли вернуться к работе. В исследовании K. Shouma и соавт. [69] ($n=27$) показано, что в первые 4 мес после острой инфекции 93% пациентов испытывали головокружение (lightheadedness), 22% – ортостатическую головную боль, 11% – синкопальные состояния, по 11% – гипергидроз и жгучую боль. При тестировании вегетативных функций судомоторные функции оказались нарушенными у 36% пациентов, кардио-

вагальные – у 27%, кардиоваскулярные адренергические – у 7% пациентов. Наиболее частым вариантом дисфункции явились ортостатические симптомы без тахикардии или гипотензии (41%), 22% пациентов соответствовали критериям синдрома постуральной ортостатической тахикардии, у 11% имелись пограничные критерии ортостатической интолерантности.

Постковидный синдром

К числу неврологических симптомов ПКС относят центральные (утомляемость, «ментальный туман», головная боль, нарушение сна, КН, эмоциональные нарушения, головокружение, дизавтономия) и периферические (мышечная слабость, миалгии, гипосмия, гипогевзия, снижение слуха / тиннитус, сенсомоторные расстройства – гипестезия, дизестезия, тремор) [1].

В соответствии с дефиницией Национального института здоровья и клинического совершенствования (The National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 2021 г., ПКС – совокупность признаков и симптомов, которые развиваются во время или после инфекции, продолжают более 12 нед и не могут быть объяснены альтернативным диагнозом. В числе неврологических проявлений выделяют когнитивные («ментальный туман», проблемы с памятью, проблемы с концентрацией) и психиатрические (тревога и депрессия) [72].

Исследования в рамках концепции ПКС демонстрируют, что когнитивная дисфункция относится к наиболее распространенным, после утомляемости (fatigue), персистирующим симптомам и имеет место у 70% пациентов [73, 74]. В метаанализе данных 10 530 пациентов показано, что через 3 мес и более после перенесенного COVID-19 «ментальный туман» имеется у 32% пациентов, нарушение сна – у 31%, снижение памяти – у 28%, тревога – у 23%, снижение внимания – у 22% и депрессия – у 17% пациентов. Примечательно, что частота встречаемости нарушения сна, тревоги и депрессии возрастает с течением времени (3–6 мес против >6 мес) [74]. Развитие и проявления ПКС не зависят от изначальной тяжести COVID-19 [75]. Через 1 год после COVID-19 наблюдаются жалобы на утомляемость (у 38% пациентов), нарушение концентрации внимания и забывчивость (по 25%), нарушение сна (22%), миалгия и слабость в конечностях (по 17%), головная боль и нарушение чувствительности (по 16%), гипосмия (15%). Примечательно, что при тестировании через 3 и 12 мес от начала заболевания положительной динамики нейрокогнитивных симптомов не наблюдается: через год у 18% пациентов отмечаются КН, у 6% – депрессия и у 29% пациентов – тревога [76].

Неврологические жалобы и нарушения у пациента, перенесшего COVID-19, часто вызваны развитием или обострением сочетанного заболевания, которое до развития COVID-19 могло быть не установлено. К таким заболеваниям относятся первичная головная боль, включая мигрень, головную боль напряжения, хроническую ежедневную боль, лекарственно-индуцированную головную боль, скелетно-мышечную (неспецифическую) боль в шее и спине, нарушения сна, различные вестибулярные нарушения, болезнь Альцгеймера и сосудистые КН, тревожные и депрессивные расстройства. Развитие или обострение этих заболеваний могло быть вызвано не нейротропным действием COVID-19, а целым рядом обстоятельств, связанных с его

течением, включая стресс, гиподинамию, а в случаях тяжелого течения COVID-19 — длительный постельный режим, гипоксические нарушения. При обследовании пациента крайне важно выявить эти заболевания и провести их адекватное лечение. К сожалению, в реальной клинической практике эти заболевания не диагностируются, пациенты не получают эффективного лечения, они наблюдаются с диагнозом ПКС, при этом не учитывается, что основа диагностики ПКС — исключение других заболеваний, которыми можно объяснить жалобы и расстройства пациента, перенесшего COVID-19.

Заключение

Таким образом, при обследовании пациента, перенесшего COVID-19, следует учитывать возможность специфических причин, таких как церебральный венозный тромбоз, аутоиммунное поражение головного и спинного мозга, синдром обратимой энцефалопатии, синдром Гийена—Барре, поражение черепных нервов и др. Во многих случаях длительно существующие жалобы и расстройства могут быть вызваны не только ПКС, но и обострением или развитием неврологических заболеваний, не связанных с COVID-19, лечение которых способно дать положительный эффект.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Stefanou MI, Palaodimou L, Bakola E, et al. Neurological manifestations of long-COVID syndrome: a narrative review. *Ther Adv Chronic Dis.* 2022 Feb 17;13:20406223221076890. doi: 10.1177/20406223221076890
2. Долгополов ИС, Менткевич ГЛ, Рыков МЮ, Чичановская ЛВ. Неврологические нарушения у пациентов с long COVID синдромом и методы клеточной терапии для их коррекции: обзор литературы. *Семеновский вестник.* 2021;12(3):56-67. doi: 10.47093/2218-7332.2021.12.3.56-67 [Dolgoполоv IS, Mentkevich GL, Rykov MYu, Chichanovskaya LV. Neurological disorders in patients with long COVID syndrome and cell therapy methods for their correction: a literature review. *Sechenovskiy vestnik = Sechenov Medical Journal.* 2021;12(3):56-67. doi: 10.47093/2218-7332.2021.12.3.56-67 (In Russ.)].
3. Белопасов ВВ, Яшу Я, Самойлова ЕМ, Баклаушев ВП. Поражение нервной системы при COVID-19. *Клиническая практика.* 2020;11(2):60-80. doi: 10.17816/clinpract34851 [Belopasov VV, Yashu Y, Samoylova EM, Baklaushev VP. The nervous system damage in COVID-19. *Klinicheskaya praktika.* 2020;11(2):60-80. doi: 10.17816/clinpract34851 (In Russ.)].
4. Родионова ОВ, Сорокоумов ВА. Неврологические заболевания в условиях пандемии COVID-19 (обзор литературы). *Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова.* 2020;27(2):18-24. doi: 10.24884/1607-4181-2020-27-2-18-24 [Rodionova OV, Sorokoumov VA. Neurological diseases in the context of the COVID-19 pandemic (review of the literature). *Uchenyye zapiski Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta imeni akademika I.P. Pavlova = The Scientific Notes of the Pavlov University.* 2020;27(2):18-24. doi: 10.24884/1607-4181-2020-27-2-18-24 (In Russ.)].
5. Холин АА, Заваденко НН, Нестеровский ЮЕ и др. Особенности неврологических проявлений COVID-19 у детей и взрослых. *Журнал неврологии и психиатрии* им. С.С. Корсакова. 2020;120(9):114-20. doi: 10.17116/jnevro2020120091114 [Kholin AA, Zavadenko NN, Nesterovskiy YuE, et al. Features of neurological manifestations of the COVID-19 in children and adults. *Zhurnal neurologii i psikhatrii imeni S.S. Korsakova.* 2020;120(9):114-20. doi: 10.17116/jnevro2020120091114 (In Russ.)].
6. Никитина АЮ, Чимагомедова АШ, Левин ОС. Неврологические проявления COVID-19 у пожилых. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуск.* 2021;121(10-2):5-15. doi: 10.17116/jnevro20211211025 [Nikitina AJ, Chimagomedova ASH, Levin OS. Neurological complications of COVID-19 in elderly people. *Zhurnal neurologii i psikhatrii imeni S.S. Korsakova.* 2021;121(10-2):5-15. doi: 10.17116/jnevro20211211025 (In Russ.)].
7. Fischer M, Schmutzhard E. Posterior reversible encephalopathy syndrome. *J Neurol.* 2017 Aug;264(8):1608-16. doi: 10.1007/s00415-016-8377-8
8. Iodice F, Cassano V, Rossini PM. Direct and indirect neurological, cognitive, and behavioral effects of COVID-19 on the healthy elderly, mild-cognitive-impairment, and Alzheimer's disease populations. *Neurol Sci.* 2021 Feb;42(2):455-65. doi: 10.1007/s10072-020-04902-8
9. Cheng Q, Yang Y, Gao J. Infectivity of human coronavirus in the brain. *EBioMedicine.* 2020 Jun;56:102799. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102799
10. Politi LS, Salsano E, Grimaldi M. Magnetic Resonance Imaging Alteration of the Brain in a Patient with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Anosmia. *JAMA Neurol.* 2020 Aug 1;77(8):1028-9. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.2125
11. Aragao MFVV, Leal MC, Cartaxo Filho OQ, et al. Anosmia in COVID-19 Associated with Injury to the Olfactory Bulbs Evident on MRI. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2020 Sep;41(9):1703-6. doi: 10.3174/ajnr.A6675
12. Chiu A, Fischbein N, Wintermark M, et al. COVID-19-induced anosmia associated with olfactory bulb atrophy. *Neuroradiology.* 2021 Jan;63(1):147-8. doi: 10.1007/s00234-020-02554-1. Epub 2020 Sep 15.
13. Schweitzer F, Goeraci Y, Franke C, et al. Cerebrospinal Fluid Analysis Post-COVID-19 Is Not Suggestive of Persistent Central Nervous System Infection. *Ann Neurol.* 2022 Jan;91(1):150-7. doi: 10.1002/ana.26262. Epub 2021 Nov 22.
14. Ellul MA, Benjamin L, Singh B, et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol.* 2020 Sep;19(9):767-83. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30221-0. Epub 2020 Jul 2.
15. Cui Y, Zhao B, Li T, et al. Risk of ischemic stroke in patients with COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis. *Brain Res Bull.* 2022 Mar;180:31-7. doi: 10.1016/j.brainresbull.2021.12.011. Epub 2021 Dec 31.
16. Luo W, Liu X, Bao K, Huang C. Ischemic stroke associated with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol.* 2022 Apr;269(4):1731-40. doi: 10.1007/s00415-021-10837-7. Epub 2021 Oct 15.
17. Tan YK, Goh C, Leow AST, et al. COVID-19 and ischemic stroke: a systematic review and meta-summary of the literature. *J Thromb Thrombolysis.* 2020 Oct;50(3):587-95. doi: 10.1007/s11239-020-02228-y
18. Ntaios G, Michel P, Georgiopoulos G, et al. Characteristics and Outcomes in Patients With COVID-19 and Acute Ischemic Stroke: The Global COVID-19 Stroke Registry. *Stroke.* 2020 Sep;51(9):e254-e258. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.031208. Epub 2020 Jul 9.
19. Spence JD, de Freitas GR, Pettigrew LC, et al. Mechanisms of Stroke in COVID-19. *Cerebrovasc Dis.* 2020;49(4):451-8. doi: 10.1159/000509581. Epub 2020 Jul 20.
20. Hess DC, Eldahshan W, Rutkowski E. COVID-19-Related Stroke. *Transl Stroke Res.* 2020 Jun;11(3):322-5. doi: 10.1007/s12975-020-00818-9. Epub 2020 May 7.
21. Tsvigoulis G, Palaodimou L, Zand R, et al. COVID-19 and cerebrovascular diseases: a comprehensive overview. *Ther Adv Neurol Disord.* 2020 Dec8;13:1756286420978004. doi: 10.1177/1756286420978004. eCollection 2020.

22. Baldini T, Asioli GM, Romoli M, et al. Cerebral venous thrombosis and severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 infection: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol*. 2021 Oct;28(10):3478-90. doi: 10.1111/ene.14727. Epub 2021 Feb 2.
23. Payus AO, Jeffree MS, Ohn MH, et al. Immune-mediated neurological syndrome in SARS-CoV-2 infection: a review of literature on autoimmune encephalitis in COVID-19. *Neurol Sci*. 2022 Mar;43(3):1533-47. doi: 10.1007/s10072-021-05785-z. Epub 2021 Dec 1.
24. Esmaeili S, Abbasi MH, Joghataei MT, et al. Acute disseminated encephalitis (ADEM) as the first presentation of COVID-19; a case report. *Ann Med Surg (Lond)*. 2022 Mar;77:103511. doi: 10.1016/j.amsu.2022.103511. eCollection 2022 May.
25. Gelibter S, Bellavia G, Arbasino C, et al. Encephalopathy as a prognostic factor in adults with acute disseminated encephalomyelitis following COVID-19. *J Neurol*. 2022 May;269(5):2293-300. doi: 10.1007/s00415-021-10947-2. Epub 2022 Jan 3.
26. Oumerzouk J, Nabil M, Klevor R, et al. Clinicoradiological and prognostic features of COVID-19-associated acute disseminated encephalomyelitis. *Rev Neurol (Paris)*. 2022 Jan-Feb;178(1-2):144-50. doi: 10.1016/j.neurol.2021.11.003. Epub 2021 Nov 27.
27. Ali L, Mohammed I, Zada Y, et al. COVID-19-Associated Acute Transverse Myelitis: A Case Series of a Rare Neurologic Condition. *Cureus*. 2021 Oct 6;13(10):e18551. doi: 10.7759/cureus.18551. eCollection 2021 Oct.
28. Qazi R, Memon A, Mohamed AS, et al. Post-COVID-19 Acute Transverse Myelitis: A Case Report and Literature Review. *Cureus*. 2021 Dec 22;13(12):e20628. doi: 10.7759/cureus.20628. eCollection 2021 Dec.
29. Prete S, McShannic JD, Fertel BS, Simon EL. Acute transverse myelitis progressing to permanent quadriplegia following COVID-19 infection. *Am J Emerg Med*. 2022 Feb 23;S0735-6757(22)00123-1. doi: 10.1016/j.ajem.2022.02.038. Online ahead of print.
30. Roman GC, Gracia F, Torres A, et al. Acute Transverse Myelitis (ATM): Clinical Review of 43 Patients With COVID-19-Associated ATM and 3 Post-Vaccination ATM Serious Adverse Events With the ChAdOx1 nCoV-19 Vaccine (AZD1222). *Front Immunol*. 2021 Apr;12:653786. doi: 10.3389/fimmu.2021.653786. eCollection 2021.
31. Iftikhar S, Rehman AU, Ameer MZ, et al. The association of posterior reversible encephalopathy syndrome with COVID-19: A systematic review. *Ann Med Surg (Lond)*. 2021 Dec;72:103080. doi: 10.1016/j.amsu.2021.103080. Epub 2021 Nov 20.
32. Palaodimou L, Stefanou MI, Katsanos AH, et al. Prevalence, clinical characteristics and outcomes of Guillain-Barre syndrome spectrum associated with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol*. 2021 Oct;28(10):3517-29. doi: 10.1111/ene.14860. Epub 2021 Apr 28.
33. Ahmed JO, Ahmad SA, Hassan MN, et al. Post COVID-19 neurological complications; a meta-analysis. *Ann Med Surg (Lond)*. 2022 Apr;76:103440. doi: 10.1016/j.amsu.2022.103440. Epub 2022 Mar 3.
34. Bohania N, Ish P, Nune A, Iyengar KP. Cranial neuropathy in COVID-19: a case series and review of literature. *Infez Med*. 2021 Dec 10;29(4):609-13. doi: 10.53854/liim-2904-15. eCollection 2021.
35. Tamaki A, Cabrera CI, Li S, et al. Incidence of Bell Palsy in Patients With COVID-19. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2021 Aug 1;147(8):767-8. doi: 10.1001/jamaoto.2021.1266
36. Gupta S, Jawanda MK, Taneja N, Taneja T. A systematic review of Bell's Palsy as the only major neurological manifestation in COVID-19 patients. *J Clin Neurosci*. 2021 Aug;90:284-92. doi: 10.1016/j.jocn.2021.06.016. Epub 2021 Jun 21.
37. Martin-Villares C, Alba JR, Gonzalez-Gimeno MJ. Data from 235 Cases of Bell's Palsy during COVID-19 Pandemic: Were There Clusters of Facial Palsy? *Neuroepidemiology*. 2021;55(6):495-6. doi: 10.1159/000518671. Epub 2021 Sep 8.
38. Halalau A, Halalau M, Carpenter C, et al. Vestibular neuritis caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection diagnosed by serology: Case report. *SAGE Open Med Case Rep*. 2021 May;13:9:2050313X211013261. doi: 10.1177/2050313X211013261. eCollection 2021.
39. Babu TA, Sarkar MK, Sharmila V. COVID-19 vestibular neuritis (CVN) in a healthcare worker: a rare complication of COVID-19 infection. *J R Coll Physicians Edinb*. 2021 Jun;51(2):199-207. doi: 10.4997/JRCPE.2021.224
40. Kumar S, Veldhuis A, Malhotra T. Neuropsychiatric and Cognitive Sequelae of COVID-19. *Front Psychol*. 2021 Mar;12:577529. doi: 10.3389/fpsyg.2021.577529. eCollection 2021.
41. Yassin A, Nawaiseh M, Shaban A, et al. Neurological manifestations and complications of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol*. 2021 Mar 30;21(1):138. doi: 10.1186/s12883-021-02161-4
42. Stracciari A, Bottini G, Guarino M, et al; "Cognitive and Behavioral Neurology" Study Group of the Italian Neurological Society. Cognitive and behavioral manifestations in SARS-CoV-2 infection: not specific or distinctive features? *Neurol Sci*. 2021 Jun;42(6):2273-81. doi: 10.1007/s10072-021-05231-0. Epub 2021 Apr 12.
43. Jaywant A, Vanderlind WM, Alexopoulos GS, et al. Frequency and profile of objective cognitive deficits in hospitalized patients recovering from COVID-19. *Neuropsychopharmacology*. 2021 Dec;46(13):2235-40. doi: 10.1038/s41386-021-00978-8. Epub 2021 Feb 15.
44. Mazza MG, Palladini M, De Lorenzo R, et al; COVID-19 BioB Outpatient Clinic Study group. Persistent psychopathology and neurocognitive impairment in COVID-19 survivors: Effect of inflammatory biomarkers at three-month follow-up. *Brain Behav Immun*. 2021 May;94:138-47. doi: 10.1016/j.bbi.2021.02.021. Epub 2021 Feb 24.
45. Mattioli F, Stampatori C, Righetti F, et al. Neurological and cognitive sequelae of COVID-19: a four month follow-up. *J Neurol*. 2021 Dec;268(12):4422-8. doi: 10.1007/s00415-021-10579-6. Epub 2021 May 1.
46. Mattioli F, Piva S, Stampatori C, et al. Neurologic and cognitive sequelae after SARS-CoV2 infection: Different impairment for ICU patients. *J Neurol Sci*. 2022 Jan;432:120061. doi: 10.1016/j.jns.2021.120061. Epub 2021 Nov 26.
47. Frontera JA, Yang D, Lewis A, et al. A prospective study of long-term outcomes among hospitalized COVID-19 patients with and without neurological complications. *J Neurol Sci*. 2021 Jul;426:117486. doi: 10.1016/j.jns.2021.117486. Epub 2021 May 12.
48. Hosp JA, Dressing A, Blazhenets G, et al. Cognitive impairment and altered cerebral glucose metabolism in the subacute stage of COVID-19. *Brain*. 2021 May 7;144(4):1263-76. doi: 10.1093/brain/awab009
49. Liu YH, Chen Y, Wang QH, et al. One-Year Trajectory of Cognitive Changes in Older Survivors of COVID-19 in Wuhan, China: A Longitudinal Cohort Study. *JAMA Neurol*. 2022 Mar;e220461. doi: 10.1001/jamaneurol.2022.0461
50. Frontera JA, Yang D, Medicherla C, et al. Trajectories of Neurologic Recovery 12 Months After Hospitalization for COVID-19: A Prospective Longitudinal Study. *Neurology*. 2022 Mar 21;10.1212/WNL.0000000000200356. doi: 10.1212/WNL.0000000000200356. Online ahead of print.
51. Douaud G, Lee S, Alfaro-Almagro F, et al. SARS-CoV-2 is associated with changes in brain structure in UK Biobank. *Nature*. 2022 Apr;604(7907):697-707. doi: 10.1038/s41586-022-04569-5. Epub 2022 Mar 7.
52. Voruz P, Cionca A, Jacot de Alcantara I, et al. Functional connectivity underlying cognitive and psychiatric symptoms in post-COVID-19 syndrome: is anosognosia a key determinant? *Brain Commun*. 2022 Mar 9;4(2):fcac057. doi: 10.1093/braincomms/fcac057
53. Renaud-Charest O, Lui LMW, Eskander S, et al. Onset and frequency of depression in post-COVID-19 syndrome: A systematic review. *J Psychiatr Res*. 2021 Dec;144:129-37. doi: 10.1016/j.jpsychires.2021.09.054

54. Jafari Z, Kolb BE, Mohajerani MH. Hearing Loss, Tinnitus, and Dizziness in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Neurol Sci.* 2022 Mar;49(2):184-95. doi: 10.1017/cjn.2021.63
55. Gallus R, Melis A, Rizzo D, et al. Audiovestibular symptoms and sequelae in COVID-19 patients. *J Vestib Res.* 2021;31(5):381-7. doi: 10.3233/VES-201505
56. Almishaal AA, Alrushaidan AA. Short- and Long-Term Self-Reported Audiovestibular Symptoms of SARS-CoV-2 Infection in Hospitalized and Nonhospitalized Patients. *Audiol Neurootol.* 2022 Mar 3:1-15. doi: 10.1159/000521963. Online ahead of print.
57. Viola P, Ralli M, Pisani D, et al. Tinnitus and equilibrium disorders in COVID-19 patients: preliminary results. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2021 Oct;278(10):3725-30. doi: 10.1007/s00405-020-06440-7
58. Daher GS, Nassiri AM, Vanichkachorn G, et al. New onset tinnitus in the absence of hearing changes following COVID-19 infection. *Am J Otolaryngol.* 2022 Jan-Feb;43(1):103208. doi: 10.1016/j.amjoto.2021.103208
59. Garcia-Azorin D, Layos-Romero A, Porta-Etessam J, et al. Post-COVID-19 persistent headache: A multicentric 9-months follow-up study of 905 patients. *Cephalalgia.* 2022 Feb 15:3331024211068074. doi: 10.1177/03331024211068074
60. Fernandez-de-Las-Penas C, Navarro-Santana M, Gomez-Mayordomo V, et al. Headache as an acute and post-COVID-19 symptom in COVID-19 survivors: A meta-analysis of the current literature. *Eur J Neurol.* 2021 Nov;28(11):3820-5. doi: 10.1111/ene.15040
61. Wang L, Yang N, Yang J, et al. A Review: The Manifestations, Mechanisms, and Treatments of Musculoskeletal Pain in Patients with COVID-19. *Front Pain Res (Lausanne).* 2022 Mar10;3:826160. doi: 10.3389/fpain.2022.826160
62. Xu XW, Wu XX, Jiang XG, et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMJ.* 2020 Feb 19;368:m606. doi: 10.1136/bmj.m606
63. Lippi G, Wong J, Henry BM. Myalgia may not be associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *World J Emerg Med.* 2020;11(3):193-4. doi: 10.5847/wjem.j.1920-8642.2020.03.013
64. Tuzun S, Keles A, Okutan D, et al. Assessment of musculoskeletal pain, fatigue and grip strength in hospitalized patients with COVID-19. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2021 Aug;57(4):653-62. doi: 10.23736/S1973-9087.20.06563-6
65. Shah W, Hillman T, Playford ED, Hishmeh L. Managing the long term effects of covid-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. *BMJ.* 2021 Jan 22;372:n136. doi: 10.1136/bmj.n136
66. Fernandez-de-Las-Penas 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 to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection: a systematic review and meta-analysis. *Pain.* 2021 Sep 23. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002496. Online ahead of print.
67. Fernandez-de-Las-Penas C, de-la-Llave-Rincon 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.* 2021 Dec 10. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002564. Online ahead of print.
68. Suresh K, Alam MDU, Satkovich E. COVID-19-Associated Dysautonomia. *Cureus.* 2021 Aug 13;13(8):e17156. doi: 10.7759/cureus.17156. eCollection 2021 Aug.
69. Shouman K, Vanichkachorn G, Cheshire WP, et al. Autonomic dysfunction following COVID-19 infection: an early experience. *Clin Auton Res.* 2021 Jun;31(3):385-94. doi: 10.1007/s10286-021-00803-8. Epub 2021 Apr 16.
70. Chadda KR, Blakey EE, Huang CL, Jeevaratnam K. Long COVID-19 and Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome – Is Dysautonomia to Be Blamed? *Front Cardiovasc Med.* 2022 Mar9;9:860198. doi: 10.3389/fcvm.2022.860198. eCollection 2022.
71. Blitshteyn S, Whitelaw S. Postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS) and other autonomic disorders after COVID-19 infection: a case series of 20 patients. *Immunol Res.* 2021 Apr;69(2):205-11. doi: 10.1007/s12026-021-09185-5
72. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2020 Dec 18.
73. Bliddal S, Banasik K, Pedersen OB, et al. Acute and persistent symptoms in non-hospitalized PCR-confirmed COVID-19 patients. *Sci Rep.* 2021 Jun 23;11(1):13153. doi: 10.1038/s41598-021-92045-x
74. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine.* 2021 Aug;38:101019. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101019. Epub 2021 Jul 15.
75. Anaya JM, Rojas M, Salinas ML, et al. Post-COVID syndrome. A case series and comprehensive review. *Autoimmun Rev.* 2021 Nov;20(11):102947. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102947
76. Rass V, Beer R, Schieffcker AJ, et al. Neurological outcomes 1 year after COVID-19 diagnosis: A prospective longitudinal cohort study. *Eur J Neurol.* 2022 Jun;29(6):1685-96. doi: 10.1111/ene.15307. Epub 2022 Mar 23.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
20.03.2022/11.05.2022/12.05.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Парфенов В.А. <https://orcid.org/0000-0002-1992-7960>
Кулеш А.А. <https://orcid.org/0000-0001-6061-8118>