ИЗУЧЕНИЕ ТЕЧЕНИЯ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО COVID-19

STUDY OF THE COURSE OF CEREBRAL DISORDERS AFTER PERSONAL COVID-19

Стерлёва Екатерина Андреевна, студентка лечебного факультета, Ставропольский государственный Медицинский университет.

Ниазян Диана Артуровна, студентка стоматологического факультета, Ставропольский государственный Медицинский университет.

Ekaterina Andreevna Sterleva, a student of the Faculty of Medicine, Stavropol State Medical University.

Diana Arturovna Niazyan, student of the Faculty of Dentistry, Stavropol State Medical University.

Аннотация. Широко известен тот факт, что COVID-19 как вирусное заболевание имеет широкий спектр клинических проявлений и осложнений. Как и при других коронавирусных эпидемиях, при COVID-19 всё возрастает число исследований о стойких и длительных последствиях перенесенного острого заболевания. В данное время науке известны клинические факты, которые подтверждают существование тяжелых вариантов течения церебральных осложнений COVID-19, которые сопровождаются наличием симптомов, затрагивающих практически все органы и ткани, или отклонением клинических параметров от нормы, которые сохраняются более 5 нед. после дебюта COVID-19 и не объясняются наличием сопутствующих заболеваний. Считается, что

вариант течения данных осложнений у значительного числа пациентов сопровождается угнетением церебральной функции и вариантом повреждения нервной ткани или изменением количества действующих медиаторов. Вероятными объяснениями этого патологического состояния являются хроническое низкоинтенсивное нейровоспаление, окислительный стресс, нарушения церебральной перфузии, аутоинтоксикация продуктами метаболизма, нарушение регуляции выработки и использования энергетических ресурсов на клеточном уровне. Одним из актуальных вопросов изучения течения данных осложнений после COVID-19 является разработка вариантов превентивного лечения и предупреждение ухудшения ситуации.

Summary. It is widely known that COVID-19 as a viral disease has a wide range of clinical manifestations and complications. As with other coronavirus epidemics, with COVID-19, the number of studies on the persistent and long-term consequences of an acute illness is increasing. Currently, clinical facts are known to science that confirm the existence of severe variants of the course of cerebral complications of COVID-19, which are accompanied by the presence of symptoms affecting almost all organs and tissues, or a deviation of clinical parameters from the norm that persist for more than 5 weeks. after the debut of COVID-19, they are not explained by the presence of concomitant diseases. It is believed that the variant of the course of these complications in a significant number of patients is accompanied by depression of cerebral function and a variant of damage to nervous tissue or a change in the number of active mediators. Probable explanations of this pathological condition are chronic low-intensity neuroinflammation, oxidative stress, disorders of cerebral perfusion, auto-intoxication with metabolic products, violation of the regulation of the production and use of energy resources at the cellular level. One of the topical issues of studying the course of these complications after COVID-19 is the development of options for preventive treatment and prevention of deterioration of the situation.

Ключевые слова: церебральные нарушения, осложнения коронавирусной инфекции,COVID-19,коронавирусная инфекция, заболевания центральной и периферической нервной системы.

Keywords: cerebral disorders, complications of coronavirus infection, COVID-19, coronavirus infection, diseases of the central and peripheral nervous system.

Учитывая увеличивающееся число пациентов, которые переболели новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), важно учитывать, какие последствия несет это заболевание для здоровья человека. Сегодня определены клинические факты, которые подтверждают существование развития церебральных осложнений COVID-19, которые сохраняются более 5 нед. после дебюта COVID-19. [1]. У пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию других типов, включая эпидемию атипичной пневмонии (severe acute respiratory syndrome, SARS) в 2003 г. и вспышку ближневосточного респираторного синдрома (Middle East respiratory syndrome, MERS) в 2012 г., наблюдалось аналогичное сочетание стойких симптомов. Частичное совпадение осложнений COVID-19 с осложнениями SARS и MERS может объясняться филогенетическим сходством между коронавирусами. [2, 3].

Согласно исследованию, проведенном в штате Мичиган (США), в котором были обобщены клинические данные пациентов, сообщалось о сохранении или усугублении таких симптомов, как одышка, кашель, стойкая утрата вкуса и/или запаха у 32,6% пациентов в интервале до 60 дней после перенесенного COVID-19 [4]. В исследованиях, проведенных в Англии, Испании и Франции, получены аналогичные результаты [5—7].

Понимание течения клинических форм церебральных нарушений, их комбинаций, диагностических алгоритмов и методов объективной оценки, характерных для постковидного периода функциональных и структурных изменений в головном мозгу, вегетативной и периферической нервной системе, важно не только для постановки диагноза, выбора фармакотерапии и методов нейрореабилитации, но и для прогнозирования полученных результатов, обоснования профилактических мер для предотвращения негативного влияния перенесенного заболевания на физическое, социальное, психическое благополучие больного, предупреждения негативных исходов в виде потери

трудоспособности, инвалидности и отсроченных долгосрочных последствий коронавирусной инфекции (хронической ангиоэнцефалопатии, структурной эпилепсии, паркинсонизма, лейкоэнцефалопатии, других прогрессирующих форм нейродегенеративной и аутоиммунной патологии).

В период продолжающейся пандемии COVID-19 оценка больного, перенесшего COVID-19, лечащим врачом (неврологом, реабилитологом, психотерапевтом) определяется состоянием его здоровья на момент обращения, наличием выявленных у него в острой фазе клинических проявлений и осложнений, успешностью проводимой терапии, а также сохраняющимися последствиями заболевания, негативно влияющими на качество жизни.

В представленном нами литературном обзоре речь пойдет о развитии неврологических осложнений и психосоматических расстройствах в постковидном периоде, с которыми встречаются врачи на поликлиническом приеме и в стационарах.

После публикации объявления Всемирной организации здравоохранения о начале пандемии и необходимости управления ее последствиями [6] при функциональной оценке состояния больных на всех этапах заболевания были очерчены временные сроки появления и сохранения клинических симптомов, отражающих его тяжесть и локализацию в зависимости от повреждения органа/органов и систем-мишеней; разработаны, а впоследствии уточнены типы и подтипы синдрома long COVID [7, 8]:

Такой подход позволяет осуществлять диагностику, лечение и реабилитацию больных независимо от их возраста вне ковидных госпиталей. Сохраняющиеся или вновь возникающие симптомы, функциональные нарушения, связанные с COVID-19, в >50% случаев, по данным анкетирования и анализу исходов заболевания в стационарах и поликлиниках, негативно отражаются на качестве жизни, мобильности и независимости обратившихся за медицинской помощью больных [11-14].

Стоит понимать, что течение таких церебральных осложнений как возникшая или сохраняющаяся локальная боль; парестезии; диплопия; снижение/потеря

обоняния, вкуса, зрения, слуха; утомляемость; несистемное головокружение; внезапное «выключение» сознания; фокальные и генерализованные судороги; изменение настроения, речи, походки; нарушение, координации, памяти, поведения, сна, терморегуляции; наличие или прогрессирование слабости, онемения в конечностях имеет прогрессивный характер [15, 16].

Стоит понимать, что прогрессирование церебральных осложнений не имеет стойкого ограниченного предела и пока досконально не известно насколько возможна их прогрессия. Что касается цефалгии, её основными типами ее при исключении «красных» и «оранжевых флагов» [17] являются перманентная головная боль напряжения; кашлевая, возникающая при физических и когнитивных нагрузках головная боль; вторичная головная боль [18, 19], а также новая (ранее отсутствующая), пульсирующая или давящая, от умеренной до сильной, голокраниальная, продолжительная (более 72 ч), мигренеподобная, связанная с активацией тригеминоваскулярной системы, резистентная к стандартной терапии головная боль, ассоциированная с системной вирусной инфекцией [20-22]. Изменение частоты, выраженности приступов, повышение доз препаратов по сравнению с периодом до пандемии, трансформация в хроническую форму имеют место при наличии мигрени у больных до инфицирования SARS-CoV-2 [23]. Особенностью течения постковидной мигренеподобной цефалгии является ее сохранение более 6 недель при исчезновении других симптомов COVID-19,хотя рядом авторов указано, что заболевание принимает хронический вариант течения. [24, 25].

Превалирующие в остром периоде заболевания нарушения обоняния, вкуса, зрения и слуха чаще всего обратимы в течение первых 3 нед. [4, 28, 29]. Отсутствие или частичное восстановление системы чувств наблюдается при воспалительных невропатиях I, II, IV, VII, VIII черепных нервов, ятрогенном повреждении X, XII нервов (синдром Тапиа) после интубации трахеи. Вовлечение в патологический процесс II, III, V, VI нервов возможно при тромбозе кавернозного синуса ,III, VII, IX, X, XII — при стволовом инсульте, аутоиммунных осложнениях (синдромы Гийена-Барре, Миллера Фишера), X —

при сенсорной ларингеаль-ной невропатии (sensory laryngeal neuropathy, SLN), постинфекционной вирусной вагусной невропатии (postviral vagal neuropathy, PVVN), вероятно нейровоспалительная реакция поражает ряд базальных ядер и нарушает биохимический баланс.Уменьшаетсся количество химически активных медиаторов.

В продолжении персонализированного лечения и проведении реабилитационных мероприятий с использованием мультидисциплинарного подхода, традиционных и новых технологий в первые 6 месяцев после выписки из стационара нуждаются больные с частично восстановленными или сохраняющимися речевыми, двигательными, чувствительными, вегетативными, психическими и когнитивными нарушениями. Методы и объем лечения определяются нозологией и формами неврологических осложнений: менингоэнцефалит; энцефалит; лейкоэнцефалит; синдром паркинсонизма, «запертого человека»; церебеллит; ромбэнцефалит Бикерстаффа; лейкоэнцефалопатия; энцефалопатии критических состояний; тромбозы мозговых синусов и церебральных вен; ишемический, геморрагический инсульты; спинальный инсульт; энцефаломиелит; миелит; оптикомиелит; плексопатии; моно-, мульти-, полиневропатии; нейромиопатия; миастения [4].

Нейропатическая постковидная боль (острая и хроническая) имеет место при воспалении, ишемии, компрессионном повреждении периферических нервов, сплетений, активации нейронов задних рогов спинного мозга, автономных волокон симпатической нервной системы, вовлечении в патологический процесс таламуса, соматосенсорной коры головного мозга [41, 42]. Основной контигент — больные, выписанные на долечивание и реабилитацию после интенсивной терапии в ко-видном госпитале (post-intensive care syndrome, нейро- и полинейропатии критических состояний, CIN). Сдавление периферических нервов, их ветвей (nerve entrapment sensory neuropathy, NESN) на верхних и нижних конечностях при умеренно выраженном и тяжелом остром респираторном дистресс-синдроме возможно в положении лежа на животе. Характерные для нейропатической боли симптомы (наличие парестезий,

гиперпатии, аллодинии, признаков автономной дисфункции) типичны для постгерпетической невралгии, диабетической болезненной нейропатии, парестетической ноталгии (поражении паравертебральных задних ветвей спинномозговых нервов и ганглиев), сенсорных периферических невропатий, сенсорной амиотрофической невралгии Персонейджа-Тернера, аксональных и демиелинизирующих вариантов воспалительной и параинфекционной полирадикулоневропатий [53-55]. Развитие центральной постинсультной боли обусловлено поражением таламуса, ствола мозга, спиноталамических трактов [56, 57].

Поражения периферической нервной системы проявляются в виде мононевропатий, множественных невропатий, полиневропатий, плексопатий, полирадикулоневропатий, в генезе которых, помимо воспаления и компрессии [79, 58], значимая роль отводится молекулярной мимикрии между вирусными белками и белками периферических нервов (GM1, GD1a, GT1a, GQ1b) [59, 60].

Постковидные эпилептические приступы. Носительство вируса, проникновение его в нейроны коры головного мозга не инициирует развития эпилептиформной активности, не влияет на клинические характеристики и частоту приступов у больных COVID-19. Важное, но не определяющее значение для эпилептизации нейронов имеет структурно-функциональная дезорганизация в очаге поражения, вызванная воспалительным, аутоиммунным процессом, ишемией мозга в острой стадии заболевания, спровоцированного SARS-CoV-2. В постковидном периоде эпилептические приступы могут возникать и протекать тяжело (серийно в виде бессудорожного и судорожного эпилептического статуса — билатеральных тонико-клонических, миоклонических судорог или, крайне редко, опсоклонуса-миоклонуса) не только у больных эпилепсией. Возможна связь их развития с невыявленными в преморбидном периоде структурными изменениями иной этиологии (атрофия, склероз гиппокампа, аномалии развития, мальформации, травма мозга).

Основные негативные признаки, такие как диспноэ, плохая переносимость или невозможность выполнения физических и когнитивных нагрузок, не

исчезающая после отдыха утомляемость, недомогание после физической нагрузки (post-exertional malaise, PEM), мышечные боли/миалгии различной локализации, сохраняются на протяжении не менее 6 месяцев после перенесенной вирусной инфекции, инициирующей продукцию цитотоксинов, провоспалительных цитокинов и аутоантител против ключевых ферментов, обеспечивающих функционирование митохондрий и саморегуляцию энергетического метаболиза.

Немаловажными развивающимися постковидными осложнениями являются когнитивные нарушения. В их основе развития и прогрессирования являются сохраняющаяся гипоперфузия мозга; нарушения метаболизма; индуцированное вирусом структурное повреждение нейронов (страдают в той или иной степени отделы мозга, обеспечивающие фиксацию и сохранение памяти, — кора височных, затылочных долей, гип-покамп, миндалевидные ядра, таламус, мозжечок); вторично нарушается функционирование нейрохимических механизмов восприятия, усвоения, консолидации информации, необходимой для обеспечения психической, интеллектуальной деятельности индивидуума. Больные с нейрокогнитивным дефектом предъявляют жалобы на возникшие проблемы с памятью (усвоение новой информации, понимание, воспроизведение увиденного, услышанного, прочитанного), выполнением повседневной деятельности, общением с окружающими. При оценке нейропсихологического тестирования и двигательной активности выявляются дефекты коммуникативности, внимания, узнавания, понимания, мышления, моторики, запоминания, воспроизведения ряда слов, цифр, фигур. Страдают приспособительное поведение, работоспособность, познавательная деятельность, осмысливание, эпизодическая, процедурная, семантическая, оперативная, фиксационная, кратковременная память. Когнитивные нарушения не связаны с приемом лекарств, критическая самооценка когнитивного потенциала сохраняется, степень снижения — в диапазоне от легких до умеренно выраженных нарушений. При выявлении на магнитно-резонансной томограмме (МРТ) и в ликворе маркеров нейродегенеративного процесса, возникшие

изменения в когнитивной сфере являются недементными, вместе с тем присутствие и репликация коронавируса в структурах и органоидах мозга, наличие «тлеющего» воспалительного процесса, стимулирующего отложение бета-амилоида и тау-белка в нейронах височной доли, относятся к значимым факторам развития болезни Альцгеймера у перенесших COVID-19 и прогрессирования ее, у кого она уже есть.

Психические и поведенческие расстройства — неотъемлемая часть постковидного «хвоста». Память о перенесенной болезни, ее проявлениях, страхе ухода из жизни, возможность рецидива болезни, неполное восстановление физического и психического здоровья, осознание полной или частичной зависимости от окружающих становятся причиной их развития, независимо от того, где и как лечился больной (в реанимационном отделении, палате интенсивной терапии, амбулаторно или самостоятельно). Сохранение, усугубление соматического неблагополучия, появление новых симптомов, неудовлетворенность качеством проводимой терапии, незащищенность порождают в зависимости от типа личности, его самооценки, степени комплаенса и значимости конкретного социального тригерра дезадаптивное реагирование невротического и аффективного регистра. К основным клиническим формам относятся психологический дистресс; посттравматическое стрессовое расстройство; астения; дистимия; ангедония; ипохондрия; фобия; тревога; панические атаки, их подтипы; генерализованное тревожное расстройство; катастрофизация; навязчивые состояния; депрессия; дизрегуляторный синдром Алана Бэддели (dysexecutive syndrome, DES) — потеря контроля за поведением при наличии когнитивных и эмоциональных нарушений. Эмоциональная неустойчивость проявляется в виде смены настроения, дисфории, раздражительности, плаксивости, вербальной и физической агрессии. Клинически и прогностически столь же значимы расстройства поведения. Больные апатичны, гиподинамичны, предпочитают постельный режим, самоизоляцию; нарушаются коммуникации с родственниками, друзьями, коллегами по работе; страдают исполнительные

функции; снижаются аппетит, мыслительная, двигательная, сексуальная активность. Внимание концентрируется на соматовисцеральных проявлениях, их динамике. Некоторые испытывают стойкие неприятные обонятельные галлюцинации (паросмия, фантосмия). Попытки родственников и врача повлиять на самооценку больного провоцируют психотические реакции, взрывное поведение, конверсионные нарушения, суицид. Негативный вклад в их развитие вносит определяемое (по МРТ, ПЭТ) повреждение вирусом функционально значимых для реализации аффекта зон в передних отделах лобных и височных долей головного мозга.

Как вариант повреждения центральной нервной системы является дисфункция базальных ганглиев, нигростриатной системы, мозжечка. Нарушение функции базальных ганглиев относится к раритетным формам поражения нервной системы при COVID-19. Оно связано с внутримозговыми кровоизлияниями, нейровоспалением — некротической формой геморрагической лейкоэнцефалопатии, инфарктами мозга, тромбозом глубоких церебральных вен, причиной которых стали артериит/эндотелиит, гиперкоагуляция подкорковых сосудов, многоуровневое повреждение (корково-подкорковые зоны, верхние, средние сегменты ствола, мозжечок), среди причин которого фигурируют также пара-инфекционные аутоиммунные, токсико-гипоксиче-ские и лекарственные поражения мозга [68, 69]. Топический диагноз при невозможности проведения нейровизуализации основывается на оценке моторных проявлений. К ним относятся тремор рук, миоклонус мягкого неба, мозжечковая атаксия, кататония, акатизия, акинетико-ригидный синдром, акинетический мутизм, синдром «запертого» человека (locked-in), хореический гиперкинез, генерализованный и локальный миоклонус [70-71]. В постковидном периоде сохранение у этих больных нейровоспаления, окислительного дистресса, накопление в структурах мозга альфа-синуклеина, индуцирование локальных аутоиммунных реакций — важные условия для развития и прогрессирования после нейроинвазии нейродегенеративного процесса [73, 74].

В случае терапевтического лечения постковидных осложнений, используемые при лечении больных COVID-19 лекарственные препараты могут усугубить и обусловить развитие нейротрофических парестезий (лопинавир/ритонавир), головной боли (азитромицин, тоцилизумаб), миалгии, миозита, токсической миопатии, нейромиопатии (хлорохин, гидроксихлорохин), нарушение зрения и слуха (хлорохин, гидроксихлорохин), головокружения, атаксии (азитромицин гидроксихлорохин, умифеновир/арбидол), Некоторые препараты становятся причиной эмоциональных расстройств (хлорохин азитромицин лопинавир/ритонавир, тоцилизумаб, кортикостероиды, интерферон a2b), нарушений сна (азитромицин интерферон a2b) [78]. Негативное влияние на когнитивные, исполнительные функции оказывают кортикостероиды, тоцилизумаб, интерферон a2b [91]. Аномальное поведение, бред, возбуждение, галлюцинации провоцируют хлоро-хин, гидроксихлорохин, кортикостероиды, лопинавир/ритонавир, кортикостероиды, интерферон a2b, умифеновир/ арбидол, фавипиравир [78, 80].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, основная цель SARS-CoV-2 — дыхательные пути, но следующие его мишени —мозг, и периферическая нервная система. У пациентов с тяжелым течением инфекции более вероятна регрессия нервной ткани и усугубление неврологических осложнений. У таких больных может быстро ухудшиться состояние и наступить летальный исход,вплоть до неврологической патологии. При клинической оценке состояния больных врачам, независимо от их специальности, необходимо обращать пристальное внимание не только на респираторные проявления болезни, но и на неврологическую симптоматику, наличие и прогрессирование которой возможно, как в остром, в постостром периоде и постковидном периоде (COVID-19 Long Tail).

Литература

1. Yachou Y, El Idrissi A, Belopasov V, Benali SA. Neuroinvasion, neurotropic and neuroinflam-matory events of SARS-CoV-2: understanding the neurological

manifestations in COVID-19 patients. Neurol Sci. 2020;41(10):2657-2669. doi: 10.1007/s10072-020-04575-3

2. McGowan EM, Haddadi N, Nassif NT, Lin Y. Targeting the SphK-S1P-SIPR Pathway as a Potential Therapeutic Approach for COVID-19. Int J Mol Sci. 2020;21(19):7189. doi: 10.3390/ijms21197189
3. Баклаушев В.П., Кулемзин С.В., Горчаков А.А., и др. COVID-19. Этиология, патогенез, диагностика и лечение // Клиническая практика. 2020. Т. 11, № 1. С. 7-20. [Baklaushev VP, Kulemzin SV, Gorchakov AA, et al. COVID-19. Etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment. Journal of Clinical Practice. 2020;11(1):7-20. (In Russ).] doi: 10.17816/clinpract26339
4. Белопасов В.В., Яшу Я., Самойлова Е.М., Баклаушев В.П. Поражение нервной системы при COVID-19 // Клиническая практика. 2020. Т. 11, № 2. С. 60-80. [Belopasov VV, Yashu Ya, Samoilova EM, Baklaushev VP. Lesion of the nervous system in COVID-19. Journal of Clinical Practice. 2020;11(2):60-80. (In Russ).] doi: 10.17816/clinpract34851
5. Reza-Zaldívar EE, Hernández-Sapiéns MA, Minjarez B, et al. Infection Mechanism of SARS-COV-2 and Its Implication on the Nervous System. Front Immunol. 2021;11:621735. doi: 10.3389/fimmu.2020.621735
6. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2020.
7. Garrigues E, Janvier P, Kherabi Y, et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. J Infect. 2020;81(6):e4-e6. doi: 10.1016/j.jinf.2020.08.029
8. Yong SJ. Persistent brainstem dysfunction in long-COVID: a hypothesis. ACS Chem Neurosci. 2021;12(4):573-580. doi: 10.1021/acschemneuro.0c00793
9. Garg P, Arora U, Kumar A, Wig N. The «post-COVID» syndrome: how deep is the damage J Med Virol. 2021;93(2):673-674. doi: 10.1002/jmv.26465
10. Iqba I A, Iqbal K, Arshad AS, et al. The COVID-19 sequelae: a cross-sectional evaluation of post-recovery symptoms and the need for rehabilitation of COVID-19 survivors. Cureus. 2021;13(2):e13080. doi: 10.7759/cureus.13080

11. Moreno-Pérez O, Merino E, Leon-Ramirez JM, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: a mediterranean cohort study. J Infect. 2021;82(3):378-383. doi: 10.1016/j.jinf.2021.01.004
12. Wijeratne T, Crewther S. COVID-19 and long-term neurological problems: Challenges ahead with Post-COVID-19 Neurological Syndrome. Aust J Gen Pract. 2021 ;(50). doi: 10.31128/AJGP-COVID-43
13. Seyed AS, Afsahi AM, Mohsseni PM, et al. Late complications of COVID-19; a systematic review of current evidence. Arch Acad Emerg Med. 2021;9(1):e14. doi: 10.22037/aaem.v9i1.1058
14. Nuzzo D, Cambula G, Bacile I, et al. Long-term brain disorders in post COVID-19 neurological syndrome (PCNS) patient. Brain Sci. 2021;11(4):454. doi: 10.3390/brainsci11040454
15. García-Azorín D, Trigo J, Talavera B, et al. Frequency and type of red flags in patients with COVID-19 and headache: a series of 104 hospitalized patients. Headache. 2020;60(8):1664-1672. doi: 10.1111/head.13927
16. Bobker SM, Robbins MS. COVID19 and headache: a primer for trainees. Headache. J Head Face Pain. 2020;60(8):1806-1811. doi: 10.1111/head.13884
17. Silva MT, Lima MA, Torezani G, et al. Isolated intracranial hypertension associated with COVID-19. Cephalalgia. 2020;40(13):1452-1458. doi: 10.1177/0333102420965-963
18. Toptan T, Aktan C, Basar A, Bolay H. Case series of headache characteristics in COVID-19: headache can be an isolated symptom. Headache.
19. Karadaç Ö, Öztürk B, Sonkaya AR, et al. Latent class cluster analysis identified hidden headache phenotypes in COVID-19: impact of pulmonary infiltration and IL-6. Neurol Sci. 2021;1-9. doi: 10.1007/s10072-020-04978-2
20. Planchuelo-Gómez Á, Trigo J, de Luis-García R, et al. Deep phenotyping of headache in hospitalized COVID-19 patients via principal component analysis. Front Neurol. 2020;11:583870. doi: 10.3389/fneur.2020.583870

21. Al-Hashel JY, Ismail II. Impact of coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic on patients with migraine: a web-based survey study. J Headache Pain. 2020;21(1):115. doi: 0.1186/s10194-020-01183-6
22. Caronna E, Ballvé A, Llauradó A, et al. Headache: A striking prodromal and persistent symptom, predictive of COVID-19 clinical evolution. Cephalalgia. 2020;40(13):1410-1421. doi: 10.1177/0333102420965157
23. Poncet-Megemont L, Paris P, Tronchere A, et al. High prevalence of headaches during COVID-19 infection: a retrospective cohort study. Headache. 2020;60(10):2578-2582. doi: 10.1111/head.13923
24. Badrah M, Riad A, Kassem I, et al. Craniofacial pain in COVID-19 patients with diabetes mellitus: Clinical and laboratory description of 21 cases. J Med Virol. 2021;93(5):2616-2619. doi: 10.1002/jmv.26866
25. Szyszka-Sommerfeld L, Machoy M, Lipski M, Wozniak K. Electromyography as a means of assessing masticatory muscle activity in patients with pain-related temporomandibular disorders. Pain Res Manag. 2020;2020:9750915. doi: 10.1155/2020/9750915
26. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2020;277(8):2251-2261. doi: 10.1007/s00405-020-05965-1
27. Veronese S, Sbarbati A. Chemosensory systems in COVID-19: evolution of scientific research. ACS Chem Neurosci. 2021;12(5):813-824. doi: 10.1021/acschemneuro.0c00788
28. Lee Y, Min P, Lee S, Kim SW. Prevalence and duration of acute loss of smell or taste in COVID-19 patients. J Korean Med Sci. 2020;35(18):e174. doi: 10.3346/jkms.2020.35.e174
29. Nguyen NN, Hoang VT, Lagier JC, et al. Long-term persistence of olfactory and gustatory disorders in COVID-19 patients. Clin Microbiol Infect. 2021;S1198-743X(20)30781-3. doi: 10.1016/j.cmi.2020.12.021

30. Oliveira RM, Santos DH, Olivetti BC, Takahashi JT. Bilateral trochlear nerve palsy due to cerebral vasculitis related to COVID-19 infection. Arq Neuropsiquiatr. 2020;78(6):385-386. doi: 10.1590/0004-282X20200052
31. Doblan A, Kaplama ME, Ak S, et al. Cranial nerve involvement in COVID-19. Am J Otolaryngol. 2021;42(5):102999. doi: 10.1016/j.amjoto.2021.102999
32. Corrêa DG, Hygino da Cruz LC, Lopes FR, et al. Magnetic resonance imaging features of COVID-19-related cranial nerve lesions. J Neurovirol. 2021;27(1):171-177. doi: 10.1007/s13365-020-00934-0
33. Decavel P, Petit C, Tatu L. Tapia syndrome at the time of the COVID-19 pandemic: Lower cranial neuropathy following prolonged intubation. Neurology. 2020;95(7):312-313. doi: 10.1212/WNL.0000000000010011
34. Khacha A, Bouchal S, Ettabyaoui A, et al. Cavernous sinus thrombosis in a COVID-19 patient: A case report. Radiol Case Rep. 2021;16(3):480-482. doi: 10.1016/j.radcr.2020.12.013
35. Katyal N, Narula N, Acharya S, Govindarajan R. Neuromuscular complications with SARS-Cov-2 infection: a review. Front Neurol. 2020;11:1052. doi: 10.3389/fneur.2020.01052
36. Dos Santos Martins TG. Isolated post SARS-CoV-2 diplopia. J Neurol. 2021;268(2):391. doi: 10.1007/s00415-020-10072-6.
37. Cava i agli A, Peiti G, Conti C, et al. Cranial nerves impairment in post-acute oropharyngeal dysphagia after COVID-19. Eur J Phys Rehabil Med. 2020;56(6):853-857. doi: 10.23736/S1973-9087.20.06452-7
38. Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Бойко А.Н., и др. Новая ко-ронавирусная инфекция (COVID-19) и поражение нервной системы: механизмы неврологических расстройств, клинические проявления, организация неврологической помощи // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020. Т. 120, № 6. С. 7-16. [Gusev EI, Martynov MYu, Boyko AN, et al. New coronavirus infection (COVID-19) and damage to the nervous system: mechanisms of neurological disorders, clinical manifestations, organization of

neurological care. Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov. 2020;120(6):7-16. (In Russ).] doi: 10.17116/jnevro20201200617

39. Avenali M, Martinelli D, Todisco M, et al. Clinical and elec-trophysiological outcome measures of patients with post-infectious neurological syndromes related to COVID-19 treated with intensive neurorehabilitation. Front Neurol. 2021;12:643713. doi: 10.3389/fneu r.2021.643713
40. Курушина О.В., Барулин А.Е. Поражение центральной нервной системы при COVID-19 // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021. Т. 121, № 1. С. 92-97. [Kurushina OV, Barulin AE. Damage to the central nervous system in COVID-19. Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov. 2021;121(1):92-97. (In Russ).]
41. Tung-Chen Y, Blanco-Alonso S, Antón-Huguet B, et al. Dolor torácico persistente tras resolución de la enfermedad por cor-onavirus 2019 (COVID-19). Semergen. 2020;46(Suppl 1):88-90. doi: 10.1016/j.semerg.2020.06.006
42. Yousefzai R, Bhimaraj A. Misdiagnosis in the COVID-19 era: when zebras are everywhere, don't forget the horses. JACC Case Rep. 2020;2(10):1614-1619. doi: 10.1016/j.jaccas.2020.04.018
43. Pogg iali E, Vercelli A, Demichele E, et al. Diaphragmatic rupture and gastric perforation in a patient with COVID-19 pneumonia. Eur J Case Rep Intern Med. 2020;7(6):001738. doi: 10.12890/2020 001738
44. Newton-Cheh C, Zlotoff DA, Hung J, et al. Case 24-2020: a 44-year-old woman with chest pain, dyspnea, and shock. N Engl J Med. 2020;383(5):475-484. doi: 10.1056/NEJ-Mcpc2004975
45. Gahide G, Frandon J, Vendrell JF. COVID-19 patients presenting with afebrile acute abdominal pain. Clin Med (Lond). 2020;20(3):e4-e6. doi: 10.7861/clinmed.2020-0150
46. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Зольникова О.Ю., и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и система органов пищеварения // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020. Т. 30, № 3. С. 7-13. [Ivash-kin VT, Sheptulin AA, Zolnikova OYu, et al.

New coronavirus infection (COVID-19) and the digestive system. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology and Coloproctology. 2020;30(3):7-13. (In Russ).] doi: 10.22416/1382-4376-2020-30-3-7

47. Коган Е.А., Березовский Ю.С., Проценко Д.Д., Багдасарян Т.Р. Патологическая анатомия инфекции, вызванной SARS-CoV-2 // Судебная медицина. 2020. Т. 6, № 2. С. 8-30. [Kogan EA, Berezovsky YuS, Protsenko DD, Bagdasar-yan TR. Pathological anatomy of infection caused by SARS-CoV-2. Russian Journal of Forensic Medicine. 2020;6(2):8-30. (In Russ).] doi: 10.19048/2411 -8729-2020-6-2-8-30
48. Cheung S, Quiwa JC, Pillai A, et al. Superior mesenteric artery thrombosis and acute intestinal ischemia as a consequence of COVID-19 infection. Am J Case Rep. 2020;21:e925753. doi: 10.12659/AJCR.925753
49. Widyadharma IP, Sari NN, Pradnyaswari KE, et al. Pain as clinical manifestations of COVID-19 infection and its management in the pandemic era: a literature review. Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg. 2020;56(1):121. doi: 10.1186/s41983-020-00258-0
50. Weng LM, Su X, Wang XQ. Pain symptoms in patients with coronavirus disease (COVID-19): a literature review. J Pain Res. 2021;14:147-159. doi: 10.2147/JPR.S269206
51. Clauw DJ, Hauser W, Cohen SP, Fitzcharles MA. Considering the potential for an increase in chronic pain after the COVID-19 pandemic. PAIN. 2020;161(8):1694-1697. doi: 10.1097/j.pain.0000000000-001950
52. Aksan F, Nelson EA, Swedish KA. A COVID-19 patient with intense burning pain. J Neurovirol. 2020;26(5):800-801. doi: 10.1007/s13365-020-00887-4
53. 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/PR9.000-0000000000884
54. Meyer-FrieRem CH, Gierthmïihlen J, Baron R, et al. Pain during and after COVID-19 in Germany and worldwide: a narrative review of current knowledge. Pain Rep. 2021;6(1):e893. doi: 10.1097/ PR9.0000000000000893

55. Alonso-Matielo H, da Silva Oliveira VR, de Oliveira VT, Dale CS. Pain in COVID era. Front Physiol. 2021;12:624154. doi: 10.3389/fphys.2021.624154
56. Bureau BL, Obeidat A, Dhariwal MS, Jha P. Peripheral neuropathy as a complication of SARS-Cov-2. Cureus. 2020;12(11):e11452. doi: 10.7759/cureus.11452
57. Fernandez CE, Franz CK, Ko JH, et al. Imaging review of peripheral nerve injuries in patients with COVID-19. Radiology. 2021;298(3):E117-E130. doi: 10.1148/radiol.202020-3116
58. Andalib S, Biller J, Di Napoli M, et al. Peripheral nervous system manifestations associated with COVID-19. Curr Neurol Neu-rosci Rep. 2021;21(3):9. doi: 10.10-07/s11910-021-01102-5
59. Sabharwal P, Chakraborty S, Tyagi N, Kumar A. Acute flaccid quadriparesis in a recovering COVID-19 patient: a clinical dilemma. Indian J Crit Care Med. 2021;25(2):238-239. doi: 10.5005/ jp-journals-10071-23728
60. Карлов В.А., Бурд С.Г., Лебедева А.В., и др. Эпилепсия и COVID-19. Тактика и лечение. Рекомендации Российской противоэпилептической лиги // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2020. Т. 12, № 1. С. 84-88. [Karlov VA, Burd SG, Lebe-deva AV, et al. Epilepsy and COVID-19. Tactics and treatment. Recommendations of the Russian Antiepileptic League. Epilepsy and Paroxysmal States. 2020;12(1):84-88. (In Russ).]
61. Kincaid KJ, Kung JC, Senetar AJ, et al. Post-COVID seizure: A new feature of "long-COVID". Eur Neur Sci. 2021;23:100340. doi: 10.1016/j.ensci.2021.100340
62. Dono F, Nucera B, Lanzone J, et al. Status epilepticus and COVID-19: A systematic review. Epilepsy Behav. 2021;118:107887. doi: 10.1016/j.yebeh.2021.107887
63. Belli S, Balbi B, Prince I, et al. Low physical functioning and impaired performance of activities of daily life in COVID-19 patients who survived the hospitalisation. Eur Respir J. 2020;56(4):2002096. doi: 10.1183/13993003.02096-2020

64. Mohr A, Dannerbeck L, Lange TJ, et al. Cardiopulmonary exercise pattern in patients with persistent dyspnoea after recovery from COVID-19. Respir Med. 2021;16(1):732. doi: 10.4081/mrm.2021.732
65. Townsend L, Dyer AH, Jones K, et al. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. PLoS One. 2020;15(11):e0240784. doi: 10.1371/journal.pone.0240784
66. Roy D, Ghosh R, Dubey S, et al. Neurological and neuropsychiatry impacts of COVID-19 pandemic. Can J Neurol Sci. 2021;48(1):9-24. doi: 10.1017/cjn.2020.173
67. 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. doi: 10.23736/S1973-9087.20.06563-6
68. Ortelli P, Ferrazzoli D, Sebastianelli L, et al. Neuropsycho-logical and neurophysiological correlates of fatigue in post-acute patients with neurological manifestations of COVID-19: Insights into a challenging symptom. J Neurol Sci. 2021;420:117271. doi: 10.1016/j.jns.2020.117271
69. Mohabbat AB, Mohabbat NM, Wight EC. Fibromyalgia and chronic fatigue syndrome in the age of COVID-19. Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes. 2020;4(6):764-766. doi: 10.1016/j.mayocpiqo.2020.08.002
70. Yang J, Zheng Y, Gou X, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. Int J Infect Dis. 2020;94:91-95. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.017
71. Ferraro F, Calafiore D, Dambruoso F, et al. COVID-19 related fatigue: Which role for rehabilitation in post-COVID-19 patients? A case series. J Med Virol. 2021;93(4):1896-1899. doi: 10.1002/jmv.26717
72. Mine rs S, Kehoe PG, Love S. Cognitive impact of COVID-19: looking beyond the short term. Alzheimers Res Ther. 2020;12(1):170. doi: 10.1186/s13195-020-00744-w

73. Guedj E, Million M, Dudouet P, et al. (18)F-FDG brain PET hypometabolism in post-SARS-CoV-2 infection: substrate for persistent/delayed disorders? Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2021;48(2):592-595. doi: 10.1007/s00259-020-04973-x
74. Whiteside DM, Oleynick V, Holker E, et al. Neurocognitive deficits in severe COVID-19 infection: Case series and proposed model. Clin Neuropsychol. 2021;1-20. doi: 10.1080/13854046.2021.1874056
75. Stracciari A, Bottini G, Guarino M,; 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;1-9. doi: 10.1007/s10072-021-05231-0
76. Остроумова Т.М., Черноусов П. А., Кузнецов И. В. Когнитивные нарушения у пациентов, перенесших COVID-19 // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(1):126-130. [Ostroumova TM, Chernousov PA, Kuznetsov IV. Cognitive disorders in patients who underwent COVID-19. Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2021;13(1):126-130. (In Russ).] doi: 10.14412/2074-2711-2021-1-126-130
77. Méndez-Guerrero A, Laespada-García MI, Gómez-Grande A, et al. Acute hypokinetic-rigid syndrome following SARS-CoV-2 infection. J Neurology. 2020;95(15):e2109-e2118. doi: 10.12-12/WN L.0000000000010282
78. Roy D, Song J, Awad N, Zamudio P. Treatment of unexplained coma and hypokinetic-rigid syndrome in a patient with COVID-19. BMJ Case Rep. 2021;14(3):e239781. doi: 10.1136/bcr-2020-239781
79. Diezma-Martín AM, Morales-Casado MI, García-Al-varado N, et al. Tremor and ataxia in COVID-19. Neurologia. 2020;35(6):409-410. doi: 10.1016/j.nrl.2020.06.005
80. Chan JL, Murphy KA, Sarna JR. Myoclonus and cerebel-lar ataxia associated with COVID-19: a case report and systematic review. J Neurol. 2021;1-32. doi: 10.1007/s00415-021-10458-0

81. Cohen ME, Eichel R, Steiner-Birmanns B, et al. A case of probable Parkinson's disease after SARS-CoV-2 infection. Lancet Neurol. 2020;19(10):804-805. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30305-7
82. Brundin P, Nath A, Beckham JD. Is COVID-19 a perfect storm for Parkinson's disease? Trends Neurosci. 2020;43(12):931-933. doi: 10.1016/j.tins.2020.10.009
83. Wang H, Qin R, Zhang J, Chen Y. Possible immunity, inflammation, and oxidative stress mechanisms of Alzheimers disease in COVID-19 patients. Clin Neurol Neurosurg. 2021;201:106414. doi: 10.1016/j.clineuro.2020.106414
84. Antonini A, Leta V, Teo J, Chaudhuri KR. Outcome of Parkinson>s disease patients affected by COVID-19. Mov Disord. 2020;35(6):905-908. doi: 10.1002/mds.28104
85. Воробьев С.В., Шалепо К.В., Спасибова Е^., и др. Инфекционные агенты как фактор риска развития болезни Альцгеймера // Журнал инфектологии. 2020. Т. 12, № 1. С. 5-13. [Vorobyov SV, Shalepo KV, Spasibova EV, et al. Infectious agents as a risk factor for the development of Alzheimers disease. Journal of Infectology. 2020;12(1):5-13. (In Russ).] doi: 10.22625/2072-6732-2020-12-1-5-13
86. Yu Y, Travaglio M, Popovic R, et al. Alzheimer's and Parkinson's diseases predict different COVID-19 outcomes: a uk biobank study. Geriatrics (Basel). 2021;6(1):10. doi: 10.3390/geriat-rics6010010
87. Borah P, Deb PK, Chandrasekaran B, et al. Neurological consequences of SARS-CoV-2 infection and concurrence of treatment-induced neuropsychiatric adverse events in COVID-19 patients: navigating the uncharted. Front Mol Biosci. 2021;8:627723. doi: 10.3389/fmolb.2021.627723
88. Saniasiaya J, Kulasegarah J. Auditory cinchonism in COVID era. Ear Nose Throat J. 2020;99(9):597-598. doi: 10.1177/0145561320947255
89. Al-Ramadan A, Rabab'h O, Shah J, Gharaibeh A. Acute and post-acute neurological complications of COVID-19. Neurol Int. 2021;13(1):102-119. doi: 10.3390/neurolint13010010

90. Chang WT, Toh HS, Liao CT, Yu WL. Cardiac involvement of COVID-19: a comprehensive review. Am J Med Sci. 2021;361(1):14-22. doi: 10.1016/j.amjms.2020.10.002
91. See I, Su JR, Lale A, et al. US case reports of cerebral venous sinus thrombosis with thrombocytopenia after Ad26. COV2.S; Vaccination, March 2 to, 2021. JAMA. 2021;e217517. doi: 10.1001/jama.2021.7517
92. Wolf ME, Luz B, Niehaus L, et al. Thrombocytopenia and intracranial venous sinus thrombosis after "COVID-19 Vaccine AstraZeneca" exposure. J Clin Med. 2021;10(8):1599. doi: 10.3390/jcm10081599
93. Román GC, Gracia F, Torres A, et al. Acute transverse myelitis (ATM): clinical review of 43 patients with COVID-19-asso-ciated ATM and 3 post-vaccination ATM serious adverse events with the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222). Front Immunol. 2021;12:653786. doi: 10.3389/fimmu.2021.653786
94. Waheed S, Bayas A, Hindi F, et al. Neurological complications of COVID-19: Guillain-Barre syndrome following Pfizer COVID-19 vaccine. Cureus. 2021;13(2):e13426. doi: 10.7759/cureus.13426