



Аленикова О.А.

Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии,
Минск, Беларусь

Болевые синдромы, ассоциированные с COVID-19, и основные подходы к их лечению*

Подана: 01.03.2022

Принята: 16.03.2022

Контакты: 71alenicovaolga@tut.by

Резюме

В статье представлена информация о наиболее часто встречающихся болевых синдромах, ассоциированных с COVID-19. Механизмы возникновения боли связаны с особенностями взаимодействия вируса с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2, вовлеченного в процессы ноцицепции, высвобождением провоспалительных медиаторов, повышающих чувствительность ноцицептивных рецепторов к медиаторам боли, а также активацией тригеминоvascularной системы и менингеальных ноцицепторов. Наиболее рациональным является всесторонний подход к ведению пациентов с COVID-19-ассоциированными болевыми синдромами с использованием как фармакологических, так и немедикаментозных методов лечения.

Ключевые слова: COVID-19, скелетно-мышечная боль, головная боль, лечение, миорелаксанты

Alenikova O.

Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

Pain Syndromes Associated with COVID-19 and Main Approaches to Their Treatment

Submitted: 01.03.2022

Accepted: 16.03.2022

Contacts: 71alenicovaolga@tut.by

Abstract

The article provides information on the most common pain syndromes associated with COVID-19. The mechanisms of pain occurrence are associated with the specific effects of the virus with the angiotensin-converting enzyme 2 receptor involved in the processes

* На правах рекламы.

of nociception, the release of pro-inflammatory mediators that increase the sensitivity of nociceptive receptors to pain mediators, as well as the activation of the trigeminovascular system and meningeal nociceptors. The most rational is a comprehensive approach to the management of patients with COVID-19-associated pain syndromes using both pharmacological and non-pharmacological methods of treatment.

Keywords: COVID-19, musculoskeletal pain, headache, treatment, muscle relaxants

Число пациентов, инфицированных коронавирусом (SARS-CoV-2), достигло огромных значений и стало глобальной проблемой здравоохранения, влияющей на жизнь и здоровье людей во всем мире. Клиническая картина коронавирусной инфекции варьирует от обычной простуды до тяжелых форм поражения различных органов и систем, ведущих к смертельному исходу заболевания [1]. Несмотря на то что в большинстве случаев преобладают респираторные проявления, различные симптомы внелегочного поражения существенно дополняют клиническую картину заболевания. Клинический опыт и литературные данные показывают, что в патологический процесс прямо или косвенно могут вовлекаться все органы и системы с развитием различных осложнений болезни [2, 3].

Широкий спектр проявлений коронавирусной инфекции обусловлен тропностью вируса к рецепторам ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2), которые представлены почти во всех органах и системах, что вызывает сердечно-сосудистые, желудочно-кишечные, скелетно-мышечные, респираторные и неврологические симптомы. Боль часто описывается как клиническая особенность COVID-19 и может возникать в любой период заболевания в разных формах [4, 5].

Наиболее распространенными формами боли при острой инфекции COVID-19 считаются:

- артралгии;
- невралгии;
- генерализованная/диффузная боль;
- головная боль;
- миалгии;
- боль в грудной клетке;
- фарингодиния;
- боль в спине/позвоночнике.

По данным различных литературных источников, миалгия/артралгия является наиболее часто встречающейся формой болевых расстройств, достигая более 50%. Далее следуют головные боли (43,6%) и боли в спине (33,1%) (Murat et al., 2020). Также было показано, что эти болевые расстройства могут не только сопровождать респираторные симптомы, но и возникать независимо от них, причем выраженность боли также не зависела от тяжести COVID-19 [6].

Описание характеристик болевых синдромов, возникших в результате коронавирусной инфекции, а также понимание их механизмов развития поможет лучше подобрать необходимую терапию для их устранения.

На сегодняшний день патофизиология боли у пациентов с COVID-19 до конца не выяснена. Справедливо предположить ее неоднородность и многофакторность.

Для того чтобы лучше понять болевые синдромы, ассоциированные с коронавирусной инфекцией, необходима их систематизация. Прежде всего нужно указать, что выделяют острую и хроническую боль:

1. Острая боль наряду с респираторной инфекцией может быть классифицирована как локализованная (например, боль в горле или фарингалгия), отдаленная (головная боль) или генерализованная (боль во всем теле или мышцах и суставах конечностей).
2. Острая боль, связанная с инфекцией, но неспецифичная для COVID-19. Пациенты предъявляют жалобы на болезненные ощущения в грудной клетке, горле или лопаткам во всем теле в периоды повышения температуры.
3. Острая боль, связанная с неврологическими осложнениями COVID-19.
4. Хроническая боль может быть как локализованной, так и генерализованной, но возникает в разные периоды заболевания и носит постоянный или рецидивирующий характер продолжительностью более 3 месяцев [7, 8].

Прямое поражение различных отделов нервной системы объясняется высоким нейротропизмом коронавируса. При этом возможно как поражение периферических нервов с развитием нейропатической боли, так и воздействие вируса на структуры ЦНС, в частности системы ствола мозга и спинного мозга, участвующие в болевом контроле. Нейротропность SARS-CoV-2 опосредована высокой аффинностью к рецептору AT2 ренин-ангиотензиновой системы (РАС), который широко экспрессируется в нейронах и глиальных клетках [9].

В течение многих лет ангиотензин II (Ang II) считался основным биологически активным компонентом РАС. Однако в настоящее время известно о существовании многих других биологически активных компонентов РАС как со сходными, так и с противоположными эффектами, оказываемыми Ang II. Сегодня считается, что РАС в основном состоит из двух противоположных ветвей. Прессорная ветвь состоит из Ang II и рецептора Ang II типа 1 (AT1) (AT1R), который опосредует сосудосуживающие, пролиферативные, гипертензивные, окислительные и провоспалительные эффекты РАС. Депрессивная ветвь в основном состоит из Ang-(1-7), его рецептора Mas (MasR), который опосредует депрессорное, сосудорасширяющее, антипролиферативное, антиоксидантное и противовоспалительное действие Ang-(1-7) и рецептора AT2 (AT2R). Помимо участия в контроле сердечно-сосудистой функции и регуляции кровяного давления, Ang-(1-7) также оказывает нейропротекторное действие посредством активации MasR, противодействуя вредному воздействию оси Ang II/AT1R. Было доказано, что высокая экспрессия рецепторов ACE2 в спинномозговых нейронах, особенно в ганглиях задних корешков, может приводить к сенситизации к боли и, следовательно, к формированию центральной боли [10]. Данные доклинических исследований показали, что Ang-(1-7) может ослаблять продукцию провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), интерферон-гамма (IFN- γ), интерлейкин (IL) 1 β и IL-6, при одновременном повышении экспрессии противовоспалительного цитокина IL-10, что приводит к снижению фосфоинозитид-3-киназы (PI3K – один из универсальных ферментов, ответственный за метаболизм, пролиферацию, рост и выживание клеток), митоген-активируемых протеинкиназ (MAPKs – группа мультифункциональных внутриклеточных сигнальных путей, контролирующих транскрипцию генов, метаболизм, пролиферацию и апоптоз) и нарушению передачи сигналов JNK киназами (активируемая стрессом группа киназ) [11].

Активация JNK тесно вовлечена в воспалительные реакции, нейродегенерацию и апоптоз. Недавние исследования показывают, что временная активация JNK пути также происходит в первичных сенсорных нейронах после повреждения ткани или нерва, с последующим развитием гипералгезии и аллодинии. В частности, JNK постоянно активируется в астроцитах спинного мозга после повреждения нерва, и эта активация поддерживает центральную болевую сенсibilизацию и аллодинию [9].

Кроме того, Ang II – не единственный продукт расщепления, полученный под действием ACE2. Ang III, являющийся С-концевым метаболитом Ang II, также может связываться с AT1R и участвовать в спинальной ноцицептивной передаче [12]. В этих случаях, как предположили Su и соавт., инфекция SARS-CoV-2 в спинном мозге человека может нарушить баланс между двумя противостоящими системами: осью рецепторов ACE/Ang II/AT1 и осью ACE2/Ang-(1-7)/MAS [13]. Таким образом, возможная интерпретация боли при COVID связана с активностью пути ACE2/RAS в ключевых областях ноцицепции. Благодаря действию различных продуктов расщепления ангиотензиногена, которые действуют как нейротрансмиттеры и/или нейромодуляторы, и их влиянию на определенные рецепторы и пострецепторные пути можно постулировать сложный каскад, влияющий на спинальную передачу ноцицептивной информации. Теоретически SARS-CoV-2 может напрямую воздействовать на эти механизмы, изменяя баланс между нейромодуляторными системами ноцицепции.

Помимо потенциального прямого нейротоксического эффекта, SARS-CoV-2 может вызывать боль за счет аутоиммунных реакций. Иммунологические процессы, в том числе молекулярная мимикрия между вирусными белками и белками периферических нервов (ганглиозиды), могут лежать в основе нервно-мышечных симптомов при остром течении COVID-19. Вызванная SARS-CoV-2 миопатия (или миозит) объясняет относительно высокую долю пациентов с миалгией и утомляемостью (44–70%) и повышенной концентрацией креатинкиназы (КК) в сыворотке крови – 200 ЕД/л (33%) в группе пациентов, госпитализированных из-за COVID-19 [14]. Миалгия и повышенная концентрация КФК в сыворотке или рабдомиолиз были зарегистрированы примерно у одной трети пациентов [15].

Немаловажными факторами, косвенно участвующими в развитии острой боли у пациентов с COVID-19, являются длительная иммобилизация, седация, нарушения в работе сердечно-сосудистой и дыхательной систем, особенно при использовании длительной механической вентиляции легких, применение некоторых лекарственных препаратов, таких, например, как глюкокортикостероиды [16, 17].

После завершения острого периода болезни у ряда пациентов с острыми болевыми расстройствами имеются предпосылки для хронизации боли. Причиной этого являются дегенеративные и воспалительные изменения в структурах скелетно-мышечной системы, иммунные нарушения, патология периферической и центральной нервной систем, а также широкий спектр постковидной висцеральной патологии, формирующие неблагоприятный коморбидный фон [18]. В дополнение к перечисленным факторам, в роли потенциальных факторов риска в развитии хронического болевого синдрома могут выступать нарушение сна, социальная изоляция, психоэмоциональные проблемы (тревога, депрессия, посттравматическое стрессовое расстройство). Перенесенный COVID-19 может стать причиной обострения уже имеющейся хронической боли. В своем исследовании N. Attal и соавт. [19] оценили состояние пациентов, имевших хроническую невропатическую боль, связанную

с полиневропатией, радикулопатией, травмой спинного мозга и перенесенным инсультом. Было установлено, что у всех обследованных, перенесших инфекцию SARS-CoV-2, отмечалось усиление невропатической боли. Вышеописанные факторы имеют прямое отношение к развитию центральной сенситизации.

Центральная сенситизация – это патологическое состояние нервной системы, следствием которого является усиление болевой реакции на вредные стимулы, ведущее к развитию и поддержанию хронической боли. Характерное для этого состояния нарушение баланса между ноцицептивной и антиноцицептивной системами, как и дисфункция автономной нервной системы, способствует развитию или обострению головной боли напряжения, скелетно-мышечных болей, синдрома хронической усталости и других патологических состояний.

Скелетно-мышечная боль

Скелетно-мышечные боли – общее понятие, которое включает в себя разные по происхождению и механизму развития проявления – артралгические (боли в суставах), артритические (воспаления), миалгические (боли в мышцах) и боли в костях после перенесенной коронавирусной инфекции, которые имеют стойкий или волнообразный характер. В остром периоде COVID-19 миалгии и артралгии отмечают у 50–90% пациентов, причем частота и выраженность этих симптомов коррелируют с тяжестью заболевания (в частности, с наличием стойкой фебрильной лихорадки) [20]. Основными причинами развития скелетно-мышечной боли являются следующие: поражение вирусом органов-мишеней, обострение имевшегося ранее хронического заболевания (физического или психического), воздействие факторов риска (нарушение сна, гиподинамия, тревога и депрессия), использование некоторых фармакологических препаратов (глюкокортикостероиды).

Распространенность миалгий в дебюте COVID-19 достигает 36% [21]. Причем клинические проявления мышечной боли чаще наблюдались у взрослых, чем у пациентов детского возраста. Среди локальных форм самым распространенным симптомом была миалгия в нижних конечностях, однако гораздо чаще пациенты предъявляли жалобы на генерализованную мышечную боль [22]. При этом наличие генерализованных болей в мышцах в начале заболевания потенциально являлось неблагоприятным прогностическим признаком течения и исхода COVID-19. Кроме того, появление миалгий в начале заболевания было ассоциировано с повышенным риском развития скелетно-мышечных болей в постковидном периоде. Частота мышечно-скелетных болей в целом имеет связь с выраженностью воспалительных реакций. У пациентов с миалгиями на фоне среднетяжелого и тяжелого течения COVID-19 отмечалось высвобождение цитокинов, таких как интерлейкин 6 (IL-6), IL-10 и фактор некроза опухоли альфа, а также повышение СОЭ и уровней лабораторных маркеров воспаления (С-реактивный белок, лактатдегидрогеназа), что свидетельствует о наличии генерализованной воспалительной реакции [23]. Цитокины стимулируют выработку простагландина E₂, который, в свою очередь, обладает сенсibilизирующим влиянием на ноцицепторы, что может привести к еще большей выработке медиаторов воспаления и обуславливать развитие как миалгии, так и мышечного спазма, который может в значительной мере усугублять болевой синдром. Дополнительными факторами могут служить системные микроциркуляторные нарушения (в том числе с поражением капилляров и формированием сосудистого «сладжа»), нарушения

нейромышечной передачи, гипоксемия и тканевая гипоксия. О некрозе мышечной ткани при COVID-19 свидетельствует повышение уровня таких маркеров, как креатинкиназа, АСТ и лактатдегидрогеназа. Крайним проявлением поражения скелетных мышц при COVID-19 становится рабдомиолиз, который описан при тяжелом течении этого заболевания. Последствиями перенесенной инфекции становятся очаговый и рассеянный фиброз мышечной ткани, мышечная атрофия, а также нарушения нейротрансмиттерных процессов [24, 25].

Артралгии у пациентов с COVID-19 часто сочетаются с миалгиями, что затрудняет определение их общей распространенности в остром периоде COVID-19. Чаще всего артралгии возникают в коленных (41,4%), тазобедренных (27,6%), плечевых (20,7%) и голеностопных (10,3%) суставах [22]. Также следует отметить, что миалгии и артралгии при COVID-19 могут предшествовать лихорадке и респираторным симптомам. Интенсивность артралгий у отдельных пациентов с COVID-19 была высокой и требовала большего обезболивания в сравнении с пациентами с другими заболеваниями опорно-двигательного аппарата. Патогенез развития артралгий имеет много общего с миалгиями. Кроме того, еще одним вероятным механизмом может являться прямое вирусное повреждение синовиальной оболочки и возникновение воспалительного процесса, опосредованное IL-6 [23]. Вместе с тем при высокой частоте артралгий, ассоциированных с COVID-19, развитие реактивного артрита встречалось относительно редко.

Боли в мышцах и суставах могут быть отдельными составляющими синдрома хронической усталости. С момента появления COVID-19 все чаще приходится слышать это название, так как во время пандемии синдром хронической усталости стал широко распространен. Это вызвано как прямыми, так и косвенными последствиями болезни (стресс, напряжение, страх). Данная патология характеризуется разлитой симметричной мышечной болью в сочетании с астенией, снижением умственной и физической работоспособности, желанием дистанцироваться от социума, постоянным чувством усталости, которое не проходит даже после длительного отдыха. Как и во всех других случаях развития синдрома, повышенная утомляемость длилась более 6 месяцев и не являлась проявлением соматического или психического заболевания. Среди лиц женского пола данная патология отмечалась в несколько раз чаще, что, вероятно, связано с большей восприимчивостью к стрессу в силу психологических особенностей.

Головная боль

В опубликованных ранее работах было показано, что головная боль наряду с головокружением является одним из наиболее частых неврологических симптомов у пациентов с COVID-19. У инфицированных наряду с такими симптомами, как аносмия, миалгии, общее недомогание, выраженная усталость и лихорадка, одним из ранних симптомов была также головная боль, которая отмечалась более чем у 70% пациентов. Причем было отмечено, что цефалгия может возникать как во время заболевания, даже при отсутствии лихорадки, так и после выздоровления. В отдельных статьях отмечаются следующие особенности коронавирусной цефалгии: головная боль возникала внезапно или нарастала постепенно, была двусторонней, имела умеренную или высокую интенсивность, могла быть пульсирующей или давящей, усиливалась при наклонах головы, локализовалась преимущественно в височно-теменной или лобной областях, а также в периорбитальной области и в проекции

придаточных пазух носа. Была также отмечена устойчивость боли к обычным анальгетикам, а также высокая частота рецидивов головной боли во время активной фазы COVID-19 [26].

Причина, по которой головная боль возникает и сохраняется у некоторых пациентов, до конца неясна, хотя предполагается ее многофакторная этиология. Большинство авторов склоняются к мнению о том, что головная боль при COVID-19 может быть проявлением системной вирусной инфекции. Обычно цефалгия при системных инфекциях является неспецифическим симптомом, и механизмы, вызывающие головную боль, включают в себя как прямое воздействие возбудителя на клеточные структуры, так и запуск патологических процессов, обусловленных выбросом иммунновоспалительных медиаторов [27]. Однако в соответствии с критериями Международной классификации головных болей (МКГБ) 54% обследованных пациентов также соответствовали фенотипическим критериям ICHD для головной боли напряжения (ГБН) и 25% – критериям мигрени [28].

Как было указано выше, воздействие вируса SARS-CoV-2 приводит к высвобождению провоспалительных медиаторов (таких как интерлейкин-1 β , ядерный фактор κ B, простагландин E2 и оксид азота) и цитокинов, которые повышают чувствительность ноцицептивных рецепторов к медиаторам боли (гистамин и брадикинин) [29, 30]. Следует отметить, что степень выраженности воспаления и гипоксии, коррелирующая с тяжестью заболевания, тоже играет важную роль в интенсивности головной боли.

Инфекция SARS-CoV-2 может вызвать активацию тригеминоvascularной системы и менингеальных ноцицепторов. Это объясняет появление выраженных «мигреноподобных» головных болей без указаний на наличие мигрени или головных болей напряжения, других неврологических нарушений в анамнезе. Пациенты, страдавшие мигренью до развития COVID-19, описывали иной, отличающийся от мигрени, характер головной боли при инфекционном поражении, но, как и при мигрени, отмечали наличие выраженных симптомов фоно- и фотофобии [31]. В своих исследованиях P.J. Goadsby и соавт. доказали, что ангиотензин II повышает уровень циркулирующего в крови CGRP (кальцитонин-ген-родственный пептид) – ключевого нейропептида при мигрени, провоцирующего возникновение головной боли, а его антагонисты эффективны при лечении мигрени [32]. Следующим механизмом, приводящим к возникновению головной боли, может являться сосудистый фактор – через вовлечение эндотелиальных клеток с высокой экспрессией ACE2, которые играют важную роль в активации тригеминоvascularной системы. Существует вероятность того, что COVID-19 в качестве триггера головной боли может вызывать возникновение хронического болевого расстройства, такого как ежедневная персистирующая головная боль. Поэтому важным является тщательное наблюдение за пациентами, перенесшими COVID-19 [26].

Лечение болевого синдрома: принципиальные подходы

Подходы к ведению болевого синдрома, связанного с коронавирусной инфекцией, должны носить индивидуальный характер и определяться особенностями конкретного пациента. Наиболее рациональным является мультимодальный подход к лечению с использованием и фармакологических, и немедикаментозных методов лечения. В ряде случаев, особенно при наличии миофасциального синдрома, можно обойтись немедикаментозными методами, такими как мануальная терапия, игло-рефлексотерапия, когнитивно-поведенческая терапия, глубокий тканевой массаж.

Среди медикаментозных методов лечения болевого синдрома наиболее часто используются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Для более стабильного эффекта, а также в случаях хронического болевого синдрома, особенно при наличии сопутствующей тревоги и депрессии, эффективными являются антидепрессанты (трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина) и антиконвульсанты (габапентин, прегабалин и др.). EFNS также подтверждает высокую эффективность применения трициклических антидепрессантов (в суточной дозе 25–150 мг), а также габапентина (в суточной дозе 1200–3600 мг) и прегабалина (в суточной дозе 150–600 мг) в качестве препаратов 1-й линии (уровень доказательности А) в терапии различных видов нейропатической боли. Помимо противосудорожного эффекта, прегабалин нашел применение в ситуациях повышенной тревожности, а также при нарушениях сна, что рассматривается в качестве факторов, повышающих риск хронизации болевого синдрома. Необходимо отметить, что габапентин и прегабалин в прямых сравнительных исследованиях по лечению нейропатической боли продемонстрировали схожую эффективность и переносимость. Эти же препараты оказывают положительное воздействие на психоэмоциональный статус и улучшают качество жизни пациентов.

Миорелаксанты имеют высокий уровень доказательности в лечении скелетно-мышечных болей и головной боли напряжения, так как приводят к снижению рефлекторного мышечного тонуса, особенно при комбинированном назначении с НПВП. Применение миорелаксантов показано при болях, сопровождающихся мышечным напряжением. Однако применение некоторых представителей этой группы, в частности толперизона, можно рассматривать и при других формах болевых расстройств, в том числе и тех, которые ассоциированы с коронавирусной инфекцией, исходя из механизма действия толперизона.

Было установлено, что толперизон (Мидокалм) способен подавлять моно- и полисинаптические рефлексы на уровне спинного мозга и нормализовать усиленную импульсацию в ретикулярной формации [34, 35]. Мидокалм, блокируя натриевые и кальциевые каналы в ноцицептивных афферентах, может подавлять секрецию возбуждающих аминокислот из центральных терминалей первичных афферентных волокон, ослаблять частоту потенциалов действия мотонейронов и тем самым тормозить моно- и полисинаптические рефлекторные реакции в ответ на болевые стимулы. Обезболивающее действие Мидокалма ранее связывали только с торможением проведения болевых рефлексов в спинном мозге, однако современные исследования доказали, что эффекты Мидокалма реализуются также и на более высоких уровнях (в первую очередь в стволе мозга), что также способствует подавлению болевой импульсации [36].

Совокупность представленных данных свидетельствует о том, что действие Мидокалма реализуется через ключевые области ноцицепции – структуры ЦНС, которые являются точками приложения COVID-19 (системы ствола мозга и спинного мозга). В связи с этим Мидокалм может быть с успехом использован в качестве патогенетической терапии болевых синдромов, вызванных коронавирусной инфекцией. Вышеизложенные теоретические сведения и накопленные данные клинических исследований открывают перед этим препаратом новые перспективы.

Принципиальное значение имеют структурированные реабилитационные программы, включающие дозированное повышение физической активности, аэробные

упражнения, регулярные прогулки на свежем воздухе, психофизические упражнения и контроль веса. Столь же важны образовательные программы для пациентов, рациональная психотерапия и социальная поддержка, особенно для лиц с выраженными психоэмоциональными и функциональными нарушениями [33]. Необходимо отметить, что нормализация сна является необходимым условием в лечении различных болевых синдромов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Widyadharma I.P.E., Sari N.N.S.P., Pradnyaswari K.E. 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.
2. Berger J.R. COVID-19 and the nervous system. *J Neurovirol.* 2020;26(2):143–148. doi: 10.1007/s13365-020-00840-5.
3. Drożdżal S., Rosik J., Lechowicz K. COVID-19: pain management in patients with SARS-CoV-2 infection-molecular mechanisms, challenges, and perspectives. *Brain Sci.* 2020;10(7):465. doi: 10.3390/brainsci10070465.
4. Harrison A.G., Lin T., Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends Immunol.* 2020;41(12):1100–1115. doi: 10.1016/j.it.2020.10.004.
5. Hoffmann M., Kleine-Weber M., Schroeder S. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020;181(2):271–280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
6. Murat S., Dogruoz Karatekin B., Icacagisloglu A. 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. Guan W., Ni Z., Hu Y. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382:1708–1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
8. Loeser J.D., Treede R.D. The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. *Pain.* 2008;137(3):473–477. doi: 10.1016/j.pain.2008.04.025.
9. Cascella M., Del Gaudio A., Vittori A. COVID-pain: acute and late-onset painful clinical manifestations in COVID-19 – molecular mechanisms and research perspectives. *J Pain Res.* 2021;14:2403–2412. doi: 10.2147/JPR.S313978.
10. Nemoto W., Ogata Y., Nakagawasai O. Angiotensin (1-7) prevents angiotensin II-induced nociceptive behaviour via inhibition of p38 MAPK phosphorylation mediated through spinal Mas receptors in mice. *Eur J Pain.* 2014;18(10):1471–1479. doi: 10.1002/ejp.512.
11. Forte B.L., Slosky L.M., Zhang H. Angiotensin-(1-7)/Mas receptor as an antinociceptive agent in cancer-induced bone pain. *Pain.* 2016;157(12):2709–2721. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000690.
12. Nemoto W., Ogata Y., Nakagawasai O. Involvement of p38 MAPK activation mediated through AT1 receptors on spinal astrocytes and neurons in angiotensin II- and III-induced nociceptive behavior in mice. *Neuropharmacology.* 2015;99:221–231. doi: 10.1016/j.neuropharm.2015.07.022.
13. Su S., Cui H., Wang T. Pain: a potential new label of COVID-19. *Brain Behav Immun.* 2020;87:159–160. doi: 10.1016/j.bbi.2020.05.025.
14. Wang J.T., Sheng W.H., Fang C.T. Clinical manifestations, laboratory findings, and treatment outcomes of SARS patients. *Emerg Infect Dis.* 2004;10(5):818–824. doi: 10.3201/eid1005.030640.
15. Chen L.L., Hsu C.W., Tian Y.C. Rhabdomyolysis associated with acute renal failure in patients with severe acute respiratory syndrome. *Int J Clin Pract.* 2005;59(10):1162–1166. doi: 10.1111/j.1368-5031.2005.00540.x.
16. Kemp H.J., Corner E., Colvin L.A. Chronic pain after COVID-19: implications for rehabilitation. *Br J Anaesth.* 2020;125(4):436–440. doi: 10.1016/j.bja.2020.05.021.
17. Moisset X., Gautier N., Godet T. Nasopharyngeal swab-induced pain for SARS-CoV-2 screening: A randomised controlled trial of conventional and self-swabbing. *Eur J Pain.* 2021;25(4):924–929. doi: 10.1002/ejp.1722.
18. Karateev A.E., Lila A.M., Alekseeva L.I. Chronic musculoskeletal pain associated with a previous SARS-CoV-2 infection. *Doctor.Ru.* 2021;20(7):7–11. doi: 10.31550/1727-2378-2021-20-7-7-11. (in Russian)
19. 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.
20. Weng L.M., Su X., Wang X.Q. Pain symptoms in patients with coronavirus disease (COVID-19): a literature review. *J Pain Res.* 2021;14:147–159. doi: 10.2147/JPR.S269206.
21. Li L.Q., Huang T., Wang Y.Q. 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.
22. Karaarslan F., Demircioğlu Güneri F., Kardeş S. Postdischarge rheumatic and musculoskeletal symptoms following hospitalization for COVID-19: prospective follow-up by phone interviews. *Rheumatol Int.* 2021;41(7):1263–1271. doi: 10.1007/s00296-021-04882-8.
23. Akhmedzanova L.T., Ostroumova T.M., Solokha O.A. Management of patients with pain syndromes associated with COVID-19. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2021;13(5):96–101. doi: 10.14412/2074-2711-2021-5-96-101. (in Russian)
24. Østergaard L. SARS-CoV-2 related microvascular damage and symptoms during and after COVID-19: Consequences of capillary transit-time changes, tissue hypoxia and inflammation. *Physiol Rep.* 2021;9(3):e14726. doi: 10.14814/phy2.14726.
25. De Giorgio M.R., Di Noia S., Morciano C. The impact of SARS-CoV-2 on skeletal muscles. *Acta Myol.* 2020;39(4):307–312. doi: 10.36185/2532-1900-034.
26. Nesterovsky Yu.E., Zavadenko N.N., Kholin A.A. Headache and other neurological symptoms as clinical manifestations of novel coronavirus infection (COVID-19). *Nervous diseases.* 2020;2:60–68. doi: 10.24411/2226-0757-2020-12181. (in Russian)
27. Headache classification committee of the International Headache Society (IHS). The International classification of headache disorders, 3rd edition. *Cephalalgia.* 2018;38(1):1–211. doi: 10.1177/0333102417738202.
28. López J.T., García-Azorín D., Planchuelo-Gómez Á. Phenotypic characterization of acute headache attributed to SARS-CoV-2: an ICHD-3 validation study on 106 hospitalized patients. *Cephalalgia.* 2020;40(13):1432–1442. doi: 10.1177/0333102420965146.
29. Bolay H., Reuter U., Dunn A.K. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nat Med.* 2002;8(2):136–142. doi: 10.1038/nm0202-136.
30. Edvinsson L., Haanes K.A., Warfvinge K. Does inflammation have a role in migraine? *Nat Rev Neurol.* 2019;15(8):483–490. doi: 10.1038/s41582-019-0216-y.
31. Bolay H., Gül A., Baykan B. COVID-19 is a Real Headache! *Headache.* 2020;60(7):1415–1421. doi: 10.1111/head.13856.
32. Goadsby P.J., Holland P.R., Martins-Oliveira M. Pathophysiology of migraine: a disorder of sensory processing. *Physiol. Rev.* 2017;97(2):553–622. doi: 10.1152/physrev.00034.2015.
33. Fesyun A.D., Lobanov A.A., Rachin A.P. Challenges and approaches to medical rehabilitation of patients with COVID-19 complication. *Bulletin of rehabilitation medicine.* 2020;97(3):3–13. doi: 10.38025/2078-1962-2020-97-3-3-13. (in Russian)
34. Kukushkin M.L. Modern view on mechanism of action of Mydocalm. *Consilium Medicum.* 2013;15(2):89–94. (in Russian)
35. Okada H., Honda M., Ono H. Method for recording spinal reflexes in mice: effects of thyrotropin-releasing hormone, DOI, tolperisone and baclofen on monosynaptic spinal reflex potentials. *Jpn J Pharmacol.* 2001;86(1):134–136. doi: 10.1254/jjp.86.134.
36. Szolcsanyi J., Farkas S., Zieglsangberger W. The analgesic activity of Mydocalm leads to the occurrence of muscle spasm. *Good Clinical Practice.* 2003;1:83–88. (in Russian)