DOI: 10.56871/RBR.2024.47.88.009
УДК 616.981.21/.958.7+578.834.1-06+616-002.58+616.833

НЕЙРОПАТИЯ МАЛЫХ ВОЛОКОН В ПАТОГЕНЕЗЕ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА

© Алёна Алексеевна Басина[1], Асия Ахметова[1], Наталия Юрьевна Гаврилова[1, 2], Лидия Александровна Сопрун[1, 2], Виктория Александровна Воловникова[1], Владимир Иосифович Утехин[1, 4], Леонид Павлович Чурилов[1, 3]

[1] Санкт-Петербургский государственный университет. 199034, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9
[2] Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета. 190020, Российская Федерация, Санкт-Петербург, наб. реки Фонтанки, 154
[3] Федеральное государственное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи. 191036, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, Лиговский пр., 2/4
[4] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Контактная информация: Алёна Алексеевна Басина — студентка 6-го курса медицинского факультета. E-mail: a.a.lamova@mail.ru ORCID: https://orcid.org/0009-0000-0087-8807

Для цитирования: Басина А.А., Ахметова А., Гаврилова Н.Ю., Сопрун Л.А., Воловникова В.А., Утехин В.И., Чурилов Л.П. Нейропатия малых волокон в патогенезе постковидного синдрома // Российские биомедицинские исследования. 2024. Т. 9. № 1. С. 78–87. DOI: https://doi.org/10.56871/RBR.2024.47.88.009

Поступила: 10.01.2024 **Одобрена: 02.02.2024** **Принята к печати: 04.03.2024**

Резюме. ***Введение.*** Нейропатия малых волокон (НМВ) — состояние, возникающее при наследственных, метаболических, аутоиммунных, инфекционных и других заболеваниях. Данные о возможной роли НМВ в патогенезе постковидного синдрома (ПКС) единичны. ***Цель*** — обзор литературы о нейропатии малых волокон в патогенезе постковидного синдрома и обобщение многолетнего опыта работы авторов с пациентами, имеющими поствирусные иммунологические осложнения. ***Результаты.*** Среди звеньев патогенеза ПКС выделяют антигенную мимикрию вирусных частиц с белками человека, активацию коагуляции и нейроглии, длительное присутствие резидуальных вирусных частиц в отдельных областях центральной нервной системы. Повышение выработки неспецифических антител позволяет рассматривать ПКС как иммунологический процесс. Отсутствие «золотого стандарта» инструментальной диагностики при разнообразии клинических проявлений ПКС затрудняет постановку диагноза. Нейропатическая боль и вегетативная дисфункция при ПКС на фоне нормальных показателей электронейромиографии (ЭНМГ) могут быть объяснены наличием НМВ в структуре патогенеза ПКС. Эта гипотеза подтверждается данными конфокальной микроскопии и биопсии кожи с определением плотности интрадермальных нервных окончаний у пациентов, страдающих ПКС, а также клиническими наблюдениями авторов статьи. ***Заключение.*** Рассмотрение нейропатии малых волокон в качестве важного звена патогенеза постковидного синдрома открывает новые горизонты для диагностики постковидного синдрома.

Ключевые слова: постковидный синдром, нейропатия малых волокон, новая коронавирусная инфекция, COVID-19, SARS-CoV-2

SMALL FIBER NEUROPATHY IN THE PATHOGENESIS OF POST-COVID SYNDROME

© Alena A. Basina[1], Assiya Akhmetova[1], Natalia Yu. Gavrilova[1, 2], Lidia A. Soprun[1, 2], Victoriia A. Volovnikova[1], Vladimir I. Utekhin[1, 4], Leonid P. Churilov[1, 3]

[1] Saint Petersburg State University. Universitetskaya embankment, 7-9, Saint Petersburg, Russian Federation, 199034
[2] Saint Petersburg University's (SPU) N.I. Pirogov Clinic of High Medical Technologies. Embankment Fontanka River, 154, Saint Petersburg, Russian Federation, 190020
[3] Ministry of Health of Russian Federation, Federal State Budgetary Institution "St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology". Ligovsky Ave., 2/4, Saint Petersburg, Russian Federation, 191036
[4] Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

Contact information: Alena A. Basina — 6th year student of the Faculty of Medicine. E-mail: a.a.lamova@mail.ru ORCID: https://orcid.org/0009-0000-0087-8807

For citation: Basina AA, Akhmetova A, Gavrilova NYu, Soprun LA, Volovnikova VA, Utekhin VI, Churilov LP. Small fiber neuropathy in the pathogenesis of post-covid syndrome**.** Russian Biomedical Research. 2024;9(1):78-87. DOI: https://doi.org/10.56871/RBR.2024.47.88.009

Received: 10.01.2024 **Revised: 02.02.2024** **Accepted: 04.02.2024**

Abstract. ***Introduction.*** Small fiber neuropathy (SNF) is a condition that occurs due to hereditary, metabolic, autoimmune, infectious and other diseases. Data on the possible role of SNF in the pathogenesis of post-Covid syndrome (PCS) are rare. ***Aim:*** To review literature on small fiber neuropathy in the pathogenesis of post-Covid syndrome. Summarize the authors' many years of experience working with patients with post-viral immunological complications. ***Results.*** There are several stages in PCS pathogenesis including antigenic mimicry of viral particles with human proteins, activation of coagulation and neuroglia, and the long-term presence of residual viral particles in certain areas of the central nervous system. Increased production of nonspecific antibodies allows us to consider PCD as an immunological process. The lack of a gold standard for instrumental diagnostics, given the variety of clinical manifestations of PCS, makes diagnosis difficult. Neuropathic pain and autonomic dysfunction in PCS patients combined with normal electroneuromyography (ENMG) indicators can be explained by the presence of SNF in the structure of the pathogenesis of PCS. This hypothesis is confirmed by data from confocal microscopy and skin biopsy with determination of the density of intradermal nerve endings in patients suffering from PCS, as well as by the clinical observations of the authors of the article. ***Conclusion.*** Consideration of small fiber neuropathy as an important stage in the pathogenesis of post-Covid syndrome opens new horizons for the diagnosis of post-Covid syndrome.

Keywords: post-Covid syndrome, small fiber neuropathy, new coronavirus infection, COVID-19, SARS-CoV-2

ВВЕДЕНИЕ

30 января 2020 года Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила об опасности распространения новой коронавирусной инфекции (НКИ), которая в дальнейшем унесла жизни по меньшей мере 7 млн человек, а суммарное число заболевших составило более 771 млн [55]. 5 мая 2023 года было объявлено об официальном завершении пандемии, но врачи и по сей день борются с последствиями этого заболевания: иммунологическими, неврологическими, респираторными, сердечно-сосудистыми и когнитивными нарушениями, которые могут существенно влиять на качество жизни и ежедневную активность пациентов [40].

Согласно представлениям экспертов ВОЗ, у 10–20% пациентов, перенесших НКИ, может развиваться состояние, называемое постковидным синдромом (ПКС, post-COVID-19 condition, post-COVID-19 syndrome, long-COVID) [56]. Практикующие врачи испытывают немалые трудности в ведении подобных больных. Из-за особенностей течения новых штаммов НКИ (бессимптомное течение или течение по типу острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) в легкой форме, без потери обоняния) бывает сложно установить главный критерий ПКС — связь с перенесенным заболеванием. Клинические проявления этого синдрома неспецифичны и включают проявления, характерные для психиатрических, неврологических, эндокринных и некоторых других заболеваний, поэтому он нередко становится диагнозом исключения. По-прежнему ведется поиск «золотого стандарта» диагностики ПКС, поскольку не в полной мере изучены звенья патогенеза этого состояния. Одной из гипотез, которая могла бы объяснить возникновение большинства симптомов, является нейропатия малых волокон (НМВ). В данном обзоре суммирован наш опыт многолетней работы с пациентами, имеющими поствирусные, в том числе постковидные иммунологические осложнения, которые вначале исследовались на базе лаборатории мозаики аутоиммунитета СПбГУ, а затем — в центре по изучению аутоиммунных заболеваний и последствий новой коронавирусной инфекции КВМТ им. Н.И. Пирогова СПбГУ.

ПОСТКОВИДНЫЙ СИНДРОМ: КЛИНИЧЕСКОЕ ОПИСАНИЕ

Согласно Дельфийскому консенсусу ВОЗ, ПКС развивается у пациентов с подтвержденной или предполагаемой НКИ, чаще всего в течение 3 месяцев после перенесенного заболевания. Характерные симптомы, представленные в Консенсусе, должны сохраняться по меньшей мере 2 месяца и не могут быть объяснены другим диагнозом [16].

Распространенность постковидного синдрома не зависит от тяжести и продолжительности НКИ и встречается при бессимптомном течении, у молодых пациентов и даже у детей. Сложность диагностики ПКС очевидна в случае бессимптомного течения НКИ — невозможно подтвердить факт заболевания после элиминации вируса из организма и связать с ним симптомы, которые проявляются в течение 2–3 месяцев после заболевания [54]. Предположено, что от 10 до 60% пациентов, перенесших НКИ легкой или среднетяжелой степени, испытывают проявления, характерные для ПКС, на протяжении 12 недель или более [10]. Согласно нашему опыту, именно бессимптомное или малосимптомное течение НКИ ведет к развитию ПКС. Это можно объяснить тем, что пациенты, генетически склонные к тяжелому течению вирусных и бактериальных инфекций, развивают в случае НКИ

классическую вирусную пневмонию тяжелого течения. При благоприятном исходе этого процесса ПКС или иные иммунологические осложнения не формируются. Существует и иная группа пациентов, где имеется иммунологическая предрасположенность к выраженному иммунному ответу. Такие больные переносят НКИ легко, но могут сформировать ПКС, который затем длится недели, месяцы и даже годы. Среди больных, получающих иммунологическое лечение по поводу ПКС на базе постковидного центра КВМТ им. Н.И. Пирогова, более чем за два года работы не было выявлено ни одного пациента, который в остром периоде НКИ находился бы в реанимации или нуждался в активной респираторной поддержке, что может косвенно подтвердить данное представление.

Патогенез ПКС по-прежнему требует всестороннего изучения. Рассмотрим тезисно те звенья патогенеза ПКС, которые представляются нам наиболее существенными.

Некоторые специалисты связывают прогрессирование ПКС с непосредственным действием вируса, тогда как другие отмечают преимущественную роль иммунологических осложнений. Первая гипотеза может объяснять аносмию — в обонятельном эпителии возможно длительное присутствие резидуальных вирусных частиц, вызывая воспаление и потерю обоняния, что продемонстрировано в экспериментах *in vivo* [15]. Также на фоне персистенции вирусной инфекции возможно развитие менингита или энцефалита [26]. Вторая точка зрения предполагает активацию иммунного ответа, вероятнее всего, по механизму антигенной мимикрии с белками человека [13], или непосредственное поражение структур организма на фоне длительно протекающего системного действия медиаторов воспаления [11]. При этом формируются такие осложнения, как нейропатия малых волокон, острая и хроническая демиелинизирующие полинейропатии [36, 48]. Существуют данные об активации нейроглии, которая провоцирует персистирующее воспаление в нервной ткани даже после элиминации вируса [49]. Не менее важным аспектом являются развивающиеся на фоне НКИ активация коагуляции, микротромбоз и васкулиты [5, 37], которые могут способствовать развитию когнитивных и психических нарушений. Косвенно эти процессы подтверждаются снижением метаболической активности головного мозга и дисрегуляцией ГАМК-эргических цепей, обнаруживающихся у пациентов с жалобами на аносмию, мозговой туман и хроническую усталость [51].

В документе ВОЗ характерные для ПКС клинические проявления представлены списком, однако наш опыт позволяет выделить три основные группы симптомов: гриппоподобные симптомы, нейропатию малых волокон и симптомы со стороны ЦНС (рис. 1).

Первая группа клинических наблюдений включает такие иммунологические проявления, как колебания температуры в диапазоне от 34,0 до 37,5 °C, постоянное или волнообразно возникающее гриппоподобное состояние, артралгии и миалгии, тендиниты, озноб, слабость. Вторая группа клинических проявлений может быть обусловлена развивающимся на фоне системного действия медиаторов воспаления поражением малых нервных волокон и включает в себя сенсорные (болевые) и вегетативные проявления. Пациенты могут описывать классические жалобы, характерные для полинейропатии, — жжение или ползание мурашек в кистях и стопах, преимущественно в ночное время или после нагрузки. Вегетативные проявления многообразны и включают в себя ортостатические реакции, синкопальные состояния, одышку, нарушения функции желудочно-кишечного тракта, сухость слизистых оболочек, гипергидроз [44]. Нельзя исключить, что аносмия и агевзия также могут быть проявлением нейропатии, однако этот вопрос требует дальнейших исследований. Наконец, третью группу составляют нейропсихические нарушения — непреходящая усталость, депрессия, тревожность. Выделяется особый тип когнитивной дисфункции, описываемый как «мозговой туман», — снижение внимания, концентрации,

Рис. 1. Три основные группы клинических проявлений постковидного синдрома
Fig. 1. Three main groups of clinical manifestations of post-Covid syndrome

скорости обработки информации, нарушение исполнительных функций [1].

ВОЗ объявила пандемию НКИ 30 января 2020 года, т.е. длительность изучения постковидного синдрома составляет менее 4 лет на момент написания статьи, поэтому достоверных сведений о продолжительности этого состояния нет. Осложнения, напоминающие ПКС, наблюдались и у пациентов, перенесших такие инфекции, как MERS и SARS-CoV-1, которые также относятся к семейству высокопатогенных коронавирусов: миалгия, усталость, нейропсихические отклонения сохраняются у пациентов до настоящего времени. Авторы наблюдали постгерпетических больных с подобной симптоматикой, чья продолжительность заболевания составляла 8 лет и более. Эти наблюдения позволяют предположить, что ПКС может иметь продолжительность от нескольких месяцев до нескольких лет [54].

НЕЙРОПАТИЯ МАЛЫХ ВОЛОКОН КАК ПРОЯВЛЕНИЕ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА

Нейропатия малых волокон (НМВ) — это избирательное поражение миелинизированных А-дельта волокон и немиелинизированных С-волокон, которые в сумме составляют до 80–90% всех периферических нервов и отвечают за передачу болевых, температурных стимулов и функционирование вегетативной нервной системы.

Согласно проведенному в Нидерландах в 2013 году исследованию, частота встречаемости НМВ составляет 52 случая на 100 тыс., а частота новых случаев — 12 на 100 тыс. в год [35]. Предполагается, что с увеличением осведомленности об этом состоянии распространенность будет расти. Несколько чаще НМВ встречается у женщин [34]. Публикуются отдельные клинические наблюдения НМВ у детей [19, 29, 43]. Частота проявлений нейропатии малых волокон при ПКС неизвестна ввиду малой изученности обоих состояний.

В качестве частых причин НМВ можно обозначить метаболические нарушения, в особенности сахарный диабет [24], но также и дефицит витамина B_{12}, железодефицит [7, 14]. К этому состоянию могут приводить наследственные заболевания: болезнь Фабри [14, 23], болезнь Вильсона [47], семейный амилоидоз [3]. Выявлена также взаимосвязь НМВ с ВИЧ-инфекцией [17], гепатитом С [31], системным клещевым боррелиозом (болезнью Лайма) [32]. К токсическим факторам развития нейропатии относят алкоголь [25], нейротоксические лекарственные средства, химиотерапию [9, 50]. НМВ нередко обнаруживается при аутоиммунных заболеваниях и иммунологических состояниях, куда относятся фибромиалгия, системная красная волчанка, саркоидоз, иные системные заболевания соединительной ткани [20, 39]. Примерно в 50% случаев причина остается неустановленной, тогда говорят об идиопатической НМВ [21].

С ростом интереса к НМВ выявляются иные причины, способные привести к этому состоянию, и новая коронавирусная инфекция — одна из них. Существуют наблюдения, что перенесенная тяжелая или среднетяжелая НКИ может провоцировать нейропатию спустя месяц от начала заболевания [33]. Другие исследователи утверждают, что она может манифестировать во время болезни [2]. Нельзя исключить, что вакцинация от НКИ может провоцировать развитие краткосрочных аутоиммунных осложнений, а также НМВ [22, 53].

Патогенез НМВ до сих пор неясен, несмотря на то что известны отдельные его звенья. Так, у пациентов обнаруживаются антисульфатидные антитела, иммуноглобулины М против трисульфированного дисахарида гепарана, иммуноглобулины G против фактора роста фибробластов [27]. Прослеживается возможная связь между НМВ и повреждением ионных каналов [45]. Антитела против индуцируемого интерфероном гуанозинтрифосфата (ГТФ), связывающего белка MX1, могут взаимодействовать с определенным типом кальциевых каналов, которые находятся в мозге, астроцитах, пирамидных клетках, нейронах, мозговых артериях [12]. Установлено, что у пациентов с дегенерацией межпозвоночного диска и хронической болью в спине повышен уровень антител против индуцируемого интерфероном ГТФ связывающего белка MX1, которые и могут вызывать боль через взаимодействие с кальциевыми каналами, но этот вопрос требует дальнейшего изучения [41]. У пациентов, страдающих НМВ, также были найдены антитела против цитокератина 8 — звена в патогенезе хронической демиелинизирующей нейропатии — и дребрин-подобного белка, который играет важную роль в формировании синапсов, эндоцитозе и функционировании цитоскелета нейронов [12]. Предполагается, что аутоиммунное повреждение может опосредоваться через фактор некроза опухолей α (ФНОα) и интерлейкины (ИЛ) -2, -6 и -8 [6, 52]. Известно, что различные генетические варианты периферических потенциалзависимых ионных каналов играют роль в формировании нейропатической боли, и особенности их функционирования могут объяснять возникновение НМВ [45]. При аутопсии пациентов, страдавших постковидным синдромом, был выявлен неврит с периваскулярным макрофагальным инфильтратом, но вирусные частицы в тканях отсутствовали. Таким образом, воспалительный иммунный ответ сохранялся даже после полной элиминации вируса. Существуют также данные, что до четверти нейронов дорсального корешка, которые являются первыми нейронами в путях чувствительности, экспрессируют мРНК, кодирующую рецепторы к SARS-CoV-2 и АПФ2-белку. При развитии кросс-реактивного иммунного ответа активируется выработка антител, которые могут повреждать нервную ткань [42]. Резюмируя, следует отметить, что, несмотря на вероятный иммунологический патогенез НМВ как при ПКС, так и при других нозологиях, каких-либо уникальных и специфических аутоантител выявлено не было, что не позволяет назвать НМВ классическим аутоиммунным процессом. Более корректно было бы именовать его иммунологическим проявлением, а в случае ПКС — поствирусным иммунологическим синдромом.

В рамках клинических проявлений ПКС клинические проявления НМВ представляются как нарушение чувствительности

и как вегетативная дисфункция. Пациенты описывают покалывающую, жгучую или стреляющую боль, онемение, ощущение тактильных стимулов как болевых (аллодиния), парестезии, гипер- или гипоальгезию, нарушение температурной чувствительности и другие симптомы [38]. Характерны поражения дистальных отделов конечностей по типу «носков» и «перчаток», но описаны и проявления ганглиопатии в виде локализованных непротяженных нарушений чувствительности на различных участках тела [6]. Поражение вегетативной нервной системы при НМВ может вызывать ортостатическую гипотензию, сухость глаз и слизистых оболочек ротовой полости, нарушения со стороны мочеполовой системы (импотенция, сухость влагалища, дизурия, недержание), желудочно-кишечного тракта (недержание кала, диарея или констипация, псевдообструкция кишечника), «приливы», нарушения аккомодации, сердцебиение [34]. В новых исследованиях показано, что нейрогенная розацеа может быть одним из проявлений НМВ [28].

Диагностика НМВ затруднена по ряду причин. Во-первых, клинические проявления широко варьируют, т.к. нейропатия поражает как вегетативные, так и чувствительные волокна. Во-вторых, диагностические критерии разработаны только для нейропатии дистальных отделов конечностей по типу «носков» и «перчаток», но не для локализованных поражений [46]. В-третьих, достоверная диагностика возможна только в сочетании неинвазивных методов и биопсии кожи, которая является трудоемкой инвазивной процедурой, но считается «золотым стандартом» [18].

Диагностические мероприятия, возможные при НМВ [38, 46]:

1) количественная оценка малых волокон:
   - биопсия кожи;
   - конфокальная микроскопия;
2) функциональная оценка малых волокон:
   - количественное сенсорное тестирование;
   - микронейрография;
   - вызванные ноцицептивные потенциалы;
3) тестирование функций вегетативной нервной системы:
   - исследование терморегуляции;
   - количественное сенсорное тестирование;
   - количественное исследование аксональных рефлексов, отвечающих за потоотделение;
   - исследование кожных симпатических реакций;
   - исследование электрохимических потенциалов кожи;
   - тест-нейроиндикатор (Neuropad©);
   - вариабельность ритма сердца.

Существуют следующие диагностические критерии:

- *возможная* НМВ — симптомы и клинические проявления повреждения малых волокон;
- *вероятная* НМВ — нормальная проводимость икроножного нерва в сочетании с симптомами и клиническими проявлениями повреждения малых волокон;
- *подтвержденная* НМВ — нормальная проводимость икроножного нерва в сочетании с симптомами и клиническими проявлениями повреждения малых волокон, а также снижение интраэпителиальной плотности нервных волокон и/или аномальные температурные пороги количественного сенсорного тестирования (QST) [38].

Применение сразу нескольких диагностических тестов существенно повышает вероятность правильно установленного диагноза. Например, предложено использовать комбинацию 4 методов: количественного сенсорного тестирования, биопсии кожи, исследования электрохимических потенциалов кожи и вызванных лазерной стимуляцией потенциалов для наиболее достоверной диагностики [18].

Мы хотели бы сделать акцент на двух методах диагностики НМВ при ПКС, для которых существует международная стандартизация.

Первый — биопсия кожи с исследованием интраэпидермальной плотности нервных волокон, что принято считать «золотым стандартом» диагностики НМВ. К ее положительным сторонам относится хороший уровень доказательности, возможность проверки результатов несколькими специалистами-гистологами, простота подсчетов. К недостаткам — необходимость проведения инвазивной процедуры и наличия специализированной гистологической лаборатории. Также у пациента может не быть поражений нервных волокон в месте взятия биоптата, что приведет к ложноотрицательному результату. По неопубликованным данным авторов, анализ биопсии кожи у пациентов с ПКС показал, что более 60% больных имели снижение плотности малых нервных волокон ниже возрастных и гендерных норм.

Второй — конфокальная микроскопия роговицы (КМР) — возможность неинвазивной оценки НМВ. Показано, что при НКИ наблюдается снижение количества нервных волокон, а также рост числа зрелых и незрелых дендритных клеток по сравнению с контрольной группой. Нельзя исключить, что коронавирус имеет возможность активировать глиальные клетки, провоцируя атаку иммунной системы на нейрональные ткани [8].

Данные КМР согласуются с отдельными клиническими наблюдениями: при аутопсии пациента, умершего от НКИ, обнаружена гиперактивация нейроглии и нейрофагия в отдельных областях мозга [4]. В более крупном исследовании 184 пациентов активация микроглии наблюдалась в 42,9% случаев, с образованием микроглиальных узелков в 33,3%, астроглиоз был обнаружен в 27,7% случаев [30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Относительно недавнее появление постковидного синдрома многое оставляет неясным: распространенность, влияние течения НКИ на последующую тяжесть симптомов, оптимальные методы диагностики... Патогенез постковидного синдрома также остается не до конца изученным. Рассматриваются несколько возможных вариантов воздействия вируса SARS-CoV-2 на нервную систему человека, включая аутоиммунное повреждение, активацию микроглии, нарушение коагуляции, длительное присутствие резидуальных

вирусных частиц в отдельных областях ЦНС. Все упомянутые варианты воздействия вируса способны формировать нейропатию малых волокон, которая, по нашему мнению, лежит в основе таких симптомов постковидного синдрома, как дизавтономия и нейропатические боли. Понимание патогенеза патологических процессов, лежащих в основе постковидного синдрома, открывает возможности разработки новых методов диагностики и лечения, повышающих качество жизни пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

Источник финансирования. Работа выполнена за счет гранта Российского научного фонда РНФ № 22-15-00113 от 13.05.2022, https://rscf.ru/project/22-15-00113.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

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

Funding source. The work was supported by a grant from the Russian Science Foundation RSF No. 22-15-00113 dated May 13, 2022, https://rscf.ru/project/22-15-00113.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abrams RMC., Simpson D.M., Navis A. et al. Small fiber neuropathy associated with SARS-CoV-2 infection. Muscle Nerve. 2022; 65(4): 440–3. DOI: 10.1002/mus.27458. Epub 2021 Nov 22. PMID: 34766365; PMCID: PMC8661991.
2. Abrams RMC., Zhou L., Shin S.C. Persistent post-COVID-19 neuromuscular symptoms. Muscle Nerve. 2023; 68(4): 350–5. DOI: 10.1002/mus.27940. Epub 2023 Jul 19. PMID: 37466117.
3. Adams D., Ando Y., Beirão J.M. et al. Expert consensus recommendations to improve diagnosis of ATTR amyloidosis with polyneuropathy. J Neurol. 2021; 268(6): 2109–22. DOI: 10.1007/s00415-019-09688-0. Epub 2020 Jan 6. PMID: 31907599; PMCID: PMC8179912.
4. Al-Dalahmah O., Thakur K.T., Nordvig A.S. et al. Neuronophagia and microglial nodules in a SARS-CoV-2 patient with cerebellar hemorrhage. Acta Neuropathol Commun. 2020; 8(1): 147. DOI: 10.1186/s40478-020-01024-2. PMID: 32847628; PMCID: PMC7447601.
5. Asakura H., Ogawa H. COVID-19-associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. Int J Hematol. 2021; 113(1): 45–57. DOI: 10.1007/s12185-020-03029-y. Epub 2020 Nov 7. PMID: 33161508; PMCID: PMC7648664.
6. Basantsova N.Y., Starshinova A.A., Dori A. et al. Small-fiber neuropathy definition, diagnosis, and treatment. Neurol Sci. 2019; 40: 1343–50. DOI: 10.1007/s10072-019-03871-x.
7. Baum P., Toyka K.V., Blüher M. et al. Inflammatory Mechanisms in the Pathophysiology of Diabetic Peripheral Neuropathy (DN)-New Aspects. Int J Mol Sci. 2021; 22(19): 10835. DOI: 10.3390/ijms221910835. PMID: 34639176; PMCID: PMC8509236.
8. Bitirgen G., Korkmaz C., Zamani A. et al. Corneal confocal microscopy identifies corneal nerve fibre loss and increased dendritic cells in patients with long COVID. Br J Ophthalmol. 2022; 106(12): 1635–41. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2021-319450. Epub 2021 Jul 26. PMID: 34312122; PMCID: PMC8359871.
9. Brewer J.R., Morrison G., Dolan M.E., Fleming G.F. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: Current status and progress. Gynecol Oncol. 2016; 140(1): 176–83. DOI: 10.1016/j.ygyno.2015.11.011. Epub 2015 Nov 7. PMID: 26556766; PMCID: PMC4698212.
10. Carod-Artal F.J. Post-COVID-19 syndrome: epidemiology, diagnostic criteria and pathogenic mechanisms involved. Rev Neurol. 2021; 72(11): 384–96. English, Spanish. DOI: 10.33588/rn.7211.2021230. PMID: 34042167.
11. Castanares-Zapatero D., Chalon P., Kohn L. et al. Pathophysiology and mechanism of long COVID: a comprehensive review. Ann Med. 2022; 54(1): 1473–87. DOI: 10.1080/07853890.2022.2076901. PMID: 35594336; PMCID: PMC9132392.
12. Chan ACY., Wong H.Y., Chong Y.F. et al. Novel Autoantibodies in Idiopathic Small Fiber Neuropathy. Ann Neurol. 2022; 91(1): 66–77. DOI: 10.1002/ana.26268. Epub 2021 Dec 1. PMID: 34761434; PMCID: PMC9300200.
13. Churilov L.P., Normatov M.G., Utekhin V.J. Molecular Mimicry between SARS-CoV-2 and Human Endocrinocytes: A Prerequisite of Post-COVID-19 Endocrine Autoimmunity? Pathophysiology. 2022; 29(3): 486–94. DOI: 10.3390/pathophysiology29030039. PMID: 36136066; PMCID: PMC9504401.
14. de Greef BTA., Hoeijmakers JGJ., Gorissen-Brouwers CML. et al. Associated conditions in small fiber neuropathy — a large cohort study and review of the literature. Eur J Neurol. 2018; 25(2): 348–55. DOI: 10.1111/ene.13508. Epub 2017 Dec 18. PMID: 29112785; PMCID: PMC5814938.
15. de Melo G.D., Lazarini F., Levallois S. et al. COVID-19-related anosmia is associated with viral persistence and inflammation in human olfactory epithelium and brain infection in hamsters. Sci Transl Med. 2021; 13(596): eabf8396. DOI: 10.1126/scitranslmed.abf8396. Epub 2021 May 3. PMID: 33941622; PMCID: PMC8158965.
16. Diaz J.V., Soriano J.B. A Delphi consensus to advance on a clinical case definition for post covid-19 condition: a WHO protocol. Pro-

toc Exch. 2021. DOI: 10.21203/rs.3.pex-1480/v1. published online June 25.
17. Evans S.R., Ellis R.J., Chen H. et al. Peripheral neuropathy in HIV: prevalence and risk factors. AIDS. 2011; 25(7): 919–28. DOI: 10.1097/QAD.0b013e328345889d. PMID: 21330902; PMCID: PMC3196556.
18. Fabry V., Gerdelat A., Acket B. et al. Which Method for Diagnosing Small Fiber Neuropathy? Front Neurol. 2020; 11: 342. DOI: 10.3389/fneur.2020.00342. PMID: 32431663; PMCID: PMC7214721.
19. Faignart N., Nguyen K., Soroken C. et al. Acute monophasic erythromelalgia pain in five children diagnosed as small-fiber neuropathy. Eur J Paediatr Neurol. 2020; 28: 198–204. DOI: 10.1016/j.ejpn.2020.06.004. Epub 2020 Jul 7. PMID: 32723684; PMCID: PMC10021072.
20. Gavrilova N. Small Fiber Neuropathy as an Early Symptom of Systemic Lupus Erythematosus. Isr Med Assoc J. 2022; 24(8): 539–40. PMID: 35971999.
21. Geerts M., de Greef BTA., Sopacua M. et al. Intravenous Immunoglobulin Therapy in Patients With Painful Idiopathic Small Fiber Neuropathy. Neurology. 2021; 96(20): e2534–45. DOI: 10.1212/WNL.0000000000011919. Epub 2021 Mar 25. PMID: 33766992; PMCID: PMC8205474.
22. Jara L.J., Vera-Lastra O., Mahroum N. et al. Autoimmune post-COVID vaccine syndromes: does the spectrum of autoimmune/inflammatory syndrome expand? Clin Rheumatol. 2022; 41(5): 1603–9. DOI: 10.1007/s10067-022-06149-4. Epub 2022 Apr 5. PMID: 35378658; PMCID: PMC8979721.
23. Johnson S.A., Shouman K., Shelly S. et al. Small Fiber Neuropathy Incidence, Prevalence, Longitudinal Impairments, and Disability. Neurology. 2021; 97(22): e2236–47. DOI: 10.1212/WNL.0000000000012894. Epub 2021 Oct 27. PMID: 34706972; PMCID: PMC8641968.
24. Kazamel M., Stino A.M., Smith A.G. Metabolic syndrome and peripheral neuropathy. Muscle Nerve. 2021; 63(3): 285–93. DOI: 10.1002/mus.27086. Epub 2020 Oct 24. PMID: 33098165.
25. Kokotis P., Papantoniou M., Schmelz M. et al. Pure small fiber neuropathy in alcohol dependency detected by skin biopsy. Alcohol. 2023; 111: 67–73. DOI: 10.1016/j.alcohol.2023.05.006. Epub 2023 Jun 7. PMID: 37295567.
26. Koralnik I.J., Tyler K.L. COVID-19: A Global Threat to the Nervous System. Ann Neurol. 2020; 88(1): 1–11. DOI: 10.1002/ana.25807. PMID: 32506549; PMCID: PMC7300753.
27. Levine T.D., Kafaie J., Zeidman L.A. et al. Cryptogenic small-fiber neuropathies: Serum autoantibody binding to trisulfated heparan disaccharide and fibroblast growth factor receptor-3. Muscle Nerve. 2020; 61(4): 512–5. DOI: 10.1002/mus.26748. Epub 2019 Nov 6. PMID: 31650561.
28. Li M., Tao M., Zhang Y. et al. Neurogenic rosacea could be a small fiber neuropathy. Front Pain Res (Lausanne). 2023; 4: 1122134. DOI: 10.3389/fpain.2023.1122134. PMID: 36890854; PMCID: PMC9986523.
29. Lieber S., Blankenburg M., Apel K. et al. Small-fiber neuropathy and pain sensitization in survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia. Eur J Paediatr Neurol. 2018; 22(3): 457–69. DOI: 10.1016/j.ejpn.2017.12.019. Epub 2018 Jan 5. PMID: 29396168.
30. Lou J.J., Movassaghi M., Gordy D. et al. Neuropathology of COVID-19 (neuro-COVID): clinicopathological update. Free Neuropathol. 2021; 2: 2-2. DOI: 10.17879/freeneuropathology-2021-2993. PMID: 33554218; PMCID: PMC7861505.
31. Mariotto S., Ferrari S., Monaco S. HCV-related central and peripheral nervous system demyelinating disorders. Inflamm Allergy Drug Targets. 2014; 13(5): 299–304. DOI: 10.2174/1871528113666140908113841. PMID: 25198705; PMCID: PMC4428084.
32. Novak P., Felsenstein D., Mao C. et al. Association of small fiber neuropathy and post treatment Lyme disease syndrome. PLoS One. 2019; 14(2): e0212222. DOI: 10.1371/journal.pone.0212222. PMID: 30753241; PMCID: PMC6372188.
33. Oaklander A.L., Mills A.J., Kelley M. et al. Peripheral Neuropathy Evaluations of Patients With Prolonged Long COVID. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2022; 9(3): e1146. DOI: 10.1212/NXI.0000000000001146. PMID: 35232750; PMCID: PMC8889896.
34. Pál E., Fülöp K., Tóth P. et al. Small Fiber Neuropathy: Clinicopathological Correlations. Behav Neurol. 2020; 2020: 8796519. DOI: 10.1155/2020/8796519. PMID: 32399084; PMCID: PMC7199601.
35. Peters M.J., Bakkers M., Merkies I.S. et al. Incidence and prevalence of small-fiber neuropathy: a survey in the Netherlands. Neurology. 2013; 81(15): 1356–60. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182a8236e.
36. Pimentel V., Luchsinger V.W., Carvalho G.L. et al. Guillain-Barré syndrome associated with COVID-19: A systematic review. Brain Behav Immun Health. 2023; 28: 100578. DOI: 10.1016/j.bbih.2022.100578. Epub 2023 Jan 17. PMID: 36686624; PMCID: PMC9842533.
37. Qin Y., Wu J., Chen T. et al. Long-term microstructure and cerebral blood flow changes in patients recovered from COVID-19 without neurological manifestations. J Clin Invest. 2021; 131(8): e147329. DOI: 10.1172/JCI147329. PMID: 33630760; PMCID: PMC8262559.
38. Raasing LRM., Vogels OJM., Veltkamp M. et al. Current View of Diagnosing Small Fiber Neuropathy. J Neuromuscul Dis. 2021; 8(2): 185–207. DOI: 10.3233/JND-200490. PMID: 33337383; PMCID: PMC8075405.
39. Ryabkova V.A., Churilov L.P., Shoenfeld Y. Neuroimmunology: What Role for Autoimmunity, Neuroinflammation, and Small Fiber Neuropathy in Fibromyalgia, Chronic Fatigue Syndrome, and Adverse Events after Human Papillomavirus Vaccination? Int J Mol Sci. 2019; 20(20): 5164. DOI: 10.3390/ijms20205164. PMID: 31635218; PMCID: PMC6834318.
40. Ryabkova V., Bregovskaya A., Soprun L. et al. Autoimmune manifestations of the post-COVID-19 condition. Immunopathologia. Persa. 2022. DOI: 10.34172/ipp.2022.31339.
41. Sadowska A., Hitzl W., Karol A. et al. Differential regulation of TRP channel gene and protein expression by intervertebral disc degeneration and back pain. Sci Rep. 2019; 9(1): 18889. DOI: 10.1038/s41598-019-55212-9. PMID: 31827137; PMCID: PMC6906425.
42. Shiers S., Ray P.R., Wangzhou A. et al. ACE2 and SCARF expression in human dorsal root ganglion nociceptors: implications for SARS-CoV-2 virus neurological effects. Pain. 2020; 161(11): 2494–2501. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000002051. PMID: 32826754; PMCID: PMC7572821.

43. Shinkarevsky Fleitman I., Nevo Y., Harel L. et al. Small-fiber neuropathy associated with autoinflammatory syndromes in children and adolescents. Muscle Nerve. 2020; 61(6): 791–6. DOI: 10.1002/mus.26857. Epub 2020 Mar 17. PMID: 32133669.
44. Shouman K., Vanichkachorn G., Cheshire W.P. et al. Autonomic dysfunction following COVID-19 infection: an early experience. Clin Auton Res. 2021; 31(3): 385–94. DOI: 10.1007/s10286-021-00803-8. Epub 2021 Apr 16. PMID: 33860871; PMCID: PMC8050227.
45. Ślęczkowska M., Almomani R., Marchi M. et al. Peripheral Ion Channel Genes Screening in Painful Small Fiber Neuropathy. Int J Mol Sci. 2022; 23(22): 14095. DOI: 10.3390/ijms232214095. PMID: 36430572; PMCID: PMC9696564.
46. Sopacua M., Hoeijmakers JGJ., Merkies ISJ. et al. Small-fiber neuropathy: Expanding the clinical pain universe. J Peripher Nerv Syst. 2019; 24(1): 19–33. DOI: 10.1111/jns.12298. Epub 2019 Jan 8. PMID: 30569495.
47. Sturniolo G.C., Lazzarini D., Bartolo O. et al. Small fiber peripheral neuropathy in Wilson disease: an in vivo documentation by corneal confocal microscopy. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2015; 56(2): 1390–5. DOI: 10.1167/iovs.14-15004. PMID: 25613947.
48. Taga A., Lauria G. COVID-19 and the peripheral nervous system. A 2-year review from the pandemic to the vaccine era. J Peripher Nerv Syst. 2022; 27(1): 4–30. DOI: 10.1111/jns.12482. Epub 2022 Mar 14. PMID: 35137496; PMCID: PMC9115278.
49. Theoharides T.C., Kempuraj D. Role of SARS-CoV-2 Spike-Protein-Induced Activation of Microglia and Mast Cells in the Pathogenesis of Neuro-COVID. Cells. 2023; 12(5): 688. DOI: 10.3390/cells12050688. PMID: 36899824; PMCID: PMC10001285.
50. Timmins H.C., Li T., Kiernan M.C. et al. Quantification of Small Fiber Neuropathy in Chemotherapy-Treated Patients. J Pain. 2020; 21(1-2): 44–58. DOI: 10.1016/j.jpain.2019.06.011. Epub 2019 Jul 17. PMID: 31325646.
51. Versace V., Sebastianelli L., Ferrazzoli D. et al. Intracortical GABAergic dysfunction in patients with fatigue and dysexecutive syndrome after COVID-19. Clin Neurophysiol. 2021; 132(5): 1138–43. DOI: 10.1016/j.clinph.2021.03.001. Epub 2021 Mar 13. PMID: 33774378; PMCID: PMC7954785.
52. Voortman M., Fritz D., Vogels OJM. et al. Small fiber neuropathy: a disabling and underrecognized syndrome. Curr Opin Pulm Med. 2017; 23(5): 447–57. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000413. PMID: 28639956.
53. Waheed W., Carey M.E., Tandan S.R., Tandan R. Post COVID-19 vaccine small fiber neuropathy. Muscle Nerve. 2021; 64(1): E1–E2. DOI: 10.1002/mus.27251. Epub 2021 Apr 28. PMID: 33851437; PMCID: PMC8250971.
54. Yong S.J. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. Infect Dis (Lond). 2021; 53(10): 737–54. DOI: 10.1080/23744235.2021.1924397. Epub 2021 May 22. PMID: 34024217; PMCID: PMC8146298.
55. https://covid19.who.int/ (дата обращения 06.11.2023)
56. https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(covid-19)-post-covid-19-condition (дата обращения 06.11.2023)

REFERENCES

1. Abrams RMC., Simpson D.M., Navis A. et al. Small fiber neuropathy associated with SARS-CoV-2 infection. Muscle Nerve. 2022; 65(4): 440–3. DOI: 10.1002/mus.27458. Epub 2021 Nov 22. PMID: 34766365; PMCID: PMC8661991.
2. Abrams RMC., Zhou L., Shin S.C. Persistent post-COVID-19 neuromuscular symptoms. Muscle Nerve. 2023; 68(4): 350–5. DOI: 10.1002/mus.27940. Epub 2023 Jul 19. PMID: 37466117.
3. Adams D., Ando Y., Beirão J.M. et al. Expert consensus recommendations to improve diagnosis of ATTR amyloidosis with polyneuropathy. J Neurol. 2021; 268(6): 2109–22. DOI: 10.1007/s00415-019-09688-0. Epub 2020 Jan 6. PMID: 31907599; PMCID: PMC8179912.
4. Al-Dalahmah O., Thakur K.T., Nordvig A.S. et al. Neuronophagia and microglial nodules in a SARS-CoV-2 patient with cerebellar hemorrhage. Acta Neuropathol Commun. 2020; 8(1): 147. DOI: 10.1186/s40478-020-01024-2. PMID: 32847628; PMCID: PMC7447601.
5. Asakura H., Ogawa H. COVID-19-associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. Int J Hematol. 2021; 113(1): 45–57. DOI: 10.1007/s12185-020-03029-y. Epub 2020 Nov 7. PMID: 33161508; PMCID: PMC7648664.
6. Basantsova N.Y., Starshinova A.A., Dori A. et al. Small-fiber neuropathy definition, diagnosis, and treatment. Neurol Sci. 2019; 40: 1343–50. DOI: 10.1007/s10072-019-03871-x.
7. Baum P., Toyka K.V., Blüher M. et al. Inflammatory Mechanisms in the Pathophysiology of Diabetic Peripheral Neuropathy (DN)-New Aspects. Int J Mol Sci. 2021; 22(19): 10835. DOI: 10.3390/ijms221910835. PMID: 34639176; PMCID: PMC8509236.
8. Bitirgen G., Korkmaz C., Zamani A. et al. Corneal confocal microscopy identifies corneal nerve fibre loss and increased dendritic cells in patients with long COVID. Br J Ophthalmol. 2022; 106(12): 1635–41. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2021-319450. Epub 2021 Jul 26. PMID: 34312122; PMCID: PMC8359871.
9. Brewer J.R., Morrison G., Dolan M.E., Fleming G.F. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: Current status and progress. Gynecol Oncol. 2016; 140(1): 176–83. DOI: 10.1016/j.ygyno.2015.11.011. Epub 2015 Nov 7. PMID: 26556766; PMCID: PMC4698212.
10. Carod-Artal F.J. Post-COVID-19 syndrome: epidemiology, diagnostic criteria and pathogenic mechanisms involved. Rev Neurol. 2021; 72(11): 384–96. English, Spanish. DOI: 10.33588/rn.7211.2021230. PMID: 34042167.
11. Castanares-Zapatero D., Chalon P., Kohn L. et al. Pathophysiology and mechanism of long COVID: a comprehensive review. Ann Med. 2022; 54(1): 1473–87. DOI: 10.1080/07853890.2022.2076901. PMID: 35594336; PMCID: PMC9132392.
12. Chan ACY., Wong H.Y., Chong Y.F. et al. Novel Autoantibodies in Idiopathic Small Fiber Neuropathy. Ann Neurol. 2022; 91(1): 66–77. DOI: 10.1002/ana.26268. Epub 2021 Dec 1. PMID: 34761434; PMCID: PMC9300200.
13. Churilov L.P., Normatov M.G., Utekhin V.J. Molecular Mimicry between SARS-CoV-2 and Human Endocrinocytes: A Prerequisite of Post-COVID-19 Endocrine Autoimmunity? Pathophysiology. 2022;

29(3): 486–94. DOI: 10.3390/pathophysiology29030039. PMID: 36136066; PMCID: PMC9504401.
14. de Greef BTA., Hoeijmakers JGJ., Gorissen-Brouwers CML. et al. Associated conditions in small fiber neuropathy — a large cohort study and review of the literature. Eur J Neurol. 2018; 25(2): 348–55. DOI: 10.1111/ene.13508. Epub 2017 Dec 18. PMID: 29112785; PMCID: PMC5814938.
15. de Melo G.D., Lazarini F., Levallois S. et al. COVID-19-related anosmia is associated with viral persistence and inflammation in human olfactory epithelium and brain infection in hamsters. Sci Transl Med. 2021; 13(596): eabf8396. DOI: 10.1126/scitranslmed.abf8396. Epub 2021 May 3. PMID: 33941622; PMCID: PMC8158965.
16. Diaz J.V., Soriano J.B. A Delphi consensus to advance on a clinical case definition for post covid-19 condition: a WHO protocol. Protoc Exch. 2021. DOI: 10.21203/rs.3.pex-1480/v1. published online June 25.
17. Evans S.R., Ellis R.J., Chen H. et al. Peripheral neuropathy in HIV: prevalence and risk factors. AIDS. 2011; 25(7): 919–28. DOI: 10.1097/QAD.0b013e328345889d. PMID: 21330902; PMCID: PMC3196556.
18. Fabry V., Gerdelat A., Acket B. et al. Which Method for Diagnosing Small Fiber Neuropathy? Front Neurol. 2020; 11: 342. DOI: 10.3389/fneur.2020.00342. PMID: 32431663; PMCID: PMC7214721.
19. Faignart N., Nguyen K., Soroken C. et al. Acute monophasic erythromelalgia pain in five children diagnosed as small-fiber neuropathy. Eur J Paediatr Neurol. 2020; 28: 198–204. DOI: 10.1016/j.ejpn.2020.06.004. Epub 2020 Jul 7. PMID: 32723684; PMCID: PMC10021072.
20. Gavrilova N. Small Fiber Neuropathy as an Early Symptom of Systemic Lupus Erythematosus. Isr Med Assoc J. 2022; 24(8): 539–40. PMID: 35971999.
21. Geerts M., de Greef BTA., Sopacua M. et al. Intravenous Immunoglobulin Therapy in Patients With Painful Idiopathic Small Fiber Neuropathy. Neurology. 2021; 96(20): e2534–45. DOI: 10.1212/WNL.0000000000011919. Epub 2021 Mar 25. PMID: 33766992; PMCID: PMC8205474.
22. Jara L.J., Vera-Lastra O., Mahroum N. et al. Autoimmune post-COVID vaccine syndromes: does the spectrum of autoimmune/inflammatory syndrome expand? Clin Rheumatol. 2022; 41(5): 1603–9. DOI: 10.1007/s10067-022-06149-4. Epub 2022 Apr 5. PMID: 35378658; PMCID: PMC8979721.
23. Johnson S.A., Shouman K., Shelly S. et al. Small Fiber Neuropathy Incidence, Prevalence, Longitudinal Impairments, and Disability. Neurology. 2021; 97(22): e2236–47. DOI: 10.1212/WNL.0000000000012894. Epub 2021 Oct 27. PMID: 34706972; PMCID: PMC8641968.
24. Kazamel M., Stino A.M., Smith A.G. Metabolic syndrome and peripheral neuropathy. Muscle Nerve. 2021; 63(3): 285–93. DOI: 10.1002/mus.27086. Epub 2020 Oct 24. PMID: 33098165.
25. Kokotis P., Papantoniou M., Schmelz M. et al. Pure small fiber neuropathy in alcohol dependency detected by skin biopsy. Alcohol. 2023; 111: 67–73. DOI: 10.1016/j.alcohol.2023.05.006. Epub 2023 Jun 7. PMID: 37295567.
26. Koralnik I.J., Tyler K.L. COVID-19: A Global Threat to the Nervous System. Ann Neurol. 2020; 88(1): 1–11. DOI: 10.1002/ana.25807. PMID: 32506549; PMCID: PMC7300753.
27. Levine T.D., Kafaie J., Zeidman L.A. et al. Cryptogenic small-fiber neuropathies: Serum autoantibody binding to trisulfated heparan disaccharide and fibroblast growth factor receptor-3. Muscle Nerve. 2020; 61(4): 512–5. DOI: 10.1002/mus.26748. Epub 2019 Nov 6. PMID: 31650561.
28. Li M., Tao M., Zhang Y. et al. Neurogenic rosacea could be a small fiber neuropathy. Front Pain Res (Lausanne). 2023; 4: 1122134. DOI: 10.3389/fpain.2023.1122134. PMID: 36890854; PMCID: PMC9986523.
29. Lieber S., Blankenburg M., Apel K. et al. Small-fiber neuropathy and pain sensitization in survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia. Eur J Paediatr Neurol. 2018; 22(3): 457–69. DOI: 10.1016/j.ejpn.2017.12.019. Epub 2018 Jan 5. PMID: 29396168.
30. Lou J.J., Movassaghi M., Gordy D. et al. Neuropathology of COVID-19 (neuro-COVID): clinicopathological update. Free Neuropathol. 2021; 2: 2-2. DOI: 10.17879/freeneuropathology-2021-2993. PMID: 33554218; PMCID: PMC7861505.
31. Mariotto S., Ferrari S., Monaco S. HCV-related central and peripheral nervous system demyelinating disorders. Inflamm Allergy Drug Targets. 2014; 13(5): 299–304. DOI: 10.2174/1871528113666140908113841. PMID: 25198705; PMCID: PMC4428084.
32. Novak P., Felsenstein D., Mao C. et al. Association of small fiber neuropathy and post treatment Lyme disease syndrome. PLoS One. 2019; 14(2): e0212222. DOI: 10.1371/journal.pone.0212222. PMID: 30753241; PMCID: PMC6372188.
33. Oaklander A.L., Mills A.J., Kelley M. et al. Peripheral Neuropathy Evaluations of Patients With Prolonged Long COVID. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2022; 9(3): e1146. DOI: 10.1212/NXI.0000000000001146. PMID: 35232750; PMCID: PMC8889896.
34. Pál E., Fülöp K., Tóth P. et al. Small Fiber Neuropathy: Clinicopathological Correlations. Behav Neurol. 2020; 2020: 8796519. DOI: 10.1155/2020/8796519. PMID: 32399084; PMCID: PMC7199601.
35. Peters M.J., Bakkers M., Merkies I.S. et al. Incidence and prevalence of small-fiber neuropathy: a survey in the Netherlands. Neurology. 2013; 81(15): 1356–60. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182a8236e.
36. Pimentel V., Luchsinger V.W., Carvalho G.L. et al. Guillain-Barré syndrome associated with COVID-19: A systematic review. Brain Behav Immun Health. 2023; 28: 100578. DOI: 10.1016/j.bbih.2022.100578. Epub 2023 Jan 17. PMID: 36686624; PMCID: PMC9842533.
37. Qin Y., Wu J., Chen T. et al. Long-term microstructure and cerebral blood flow changes in patients recovered from COVID-19 without neurological manifestations. J Clin Invest. 2021; 131(8): e147329. DOI: 10.1172/JCI147329. PMID: 33630760; PMCID: PMC8262559.
38. Raasing LRM., Vogels OJM., Veltkamp M. et al. Current View of Diagnosing Small Fiber Neuropathy. J Neuromuscul Dis. 2021; 8(2): 185–207. DOI: 10.3233/JND-200490. PMID: 33337383; PMCID: PMC8075405.
39. Ryabkova V.A., Churilov L.P., Shoenfeld Y. Neuroimmunology: What Role for Autoimmunity, Neuroinflammation, and Small Fiber Neuropathy in Fibromyalgia, Chronic Fatigue Syndrome, and Adverse

Events after Human Papillomavirus Vaccination? Int J Mol Sci. 2019; 20(20): 5164. DOI: 10.3390/ijms20205164. PMID: 31635218; PMCID: PMC6834318.
40. Ryabkova V., Bregovskaya A., Soprun L. et al. Autoimmune manifestations of the post-COVID-19 condition. Immunopathologia. Persa. 2022. DOI: 10.34172/ipp.2022.31339.
41. Sadowska A., Hitzl W., Karol A. et al. Differential regulation of TRP channel gene and protein expression by intervertebral disc degeneration and back pain. Sci Rep. 2019; 9(1): 18889. DOI: 10.1038/s41598-019-55212-9. PMID: 31827137; PMCID: PMC6906425.
42. Shiers S., Ray P.R., Wangzhou A. et al. ACE2 and SCARF expression in human dorsal root ganglion nociceptors: implications for SARS-CoV-2 virus neurological effects. Pain. 2020; 161(11): 2494–2501. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000002051. PMID: 32826754; PMCID: PMC7572821.
43. Shinkarevsky Fleitman I., Nevo Y., Harel L. et al. Small-fiber neuropathy associated with autoinflammatory syndromes in children and adolescents. Muscle Nerve. 2020; 61(6): 791–6. DOI: 10.1002/mus.26857. Epub 2020 Mar 17. PMID: 32133669.
44. Shouman K., Vanichkachorn G., Cheshire W.P. et al. Autonomic dysfunction following COVID-19 infection: an early experience. Clin Auton Res. 2021; 31(3): 385–94. DOI: 10.1007/s10286-021-00803-8. Epub 2021 Apr 16. PMID: 33860871; PMCID: PMC8050227.
45. Ślęczkowska M., Almomani R., Marchi M. et al. Peripheral Ion Channel Genes Screening in Painful Small Fiber Neuropathy. Int J Mol Sci. 2022; 23(22): 14095. DOI: 10.3390/ijms232214095. PMID: 36430572; PMCID: PMC9696564.
46. Sopacua M., Hoeijmakers JGJ., Merkies ISJ. et al. Small-fiber neuropathy: Expanding the clinical pain universe. J Peripher Nerv Syst. 2019; 24(1): 19–33. DOI: 10.1111/jns.12298. Epub 2019 Jan 8. PMID: 30569495.
47. Sturniolo G.C., Lazzarini D., Bartolo O. et al. Small fiber peripheral neuropathy in Wilson disease: an in vivo documentation by corneal confocal microscopy. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2015; 56(2): 1390–5. DOI: 10.1167/iovs.14-15004. PMID: 25613947.
48. Taga A., Lauria G. COVID-19 and the peripheral nervous system. A 2-year review from the pandemic to the vaccine era. J Peripher Nerv Syst. 2022; 27(1): 4–30. DOI: 10.1111/jns.12482. Epub 2022 Mar 14. PMID: 35137496; PMCID: PMC9115278.
49. Theoharides T.C., Kempuraj D. Role of SARS-CoV-2 Spike-Protein-Induced Activation of Microglia and Mast Cells in the Pathogenesis of Neuro-COVID. Cells. 2023; 12(5): 688. DOI: 10.3390/cells12050688. PMID: 36899824; PMCID: PMC10001285.
50. Timmins H.C., Li T., Kiernan M.C. et al. Quantification of Small Fiber Neuropathy in Chemotherapy-Treated Patients. J Pain. 2020; 21(1-2): 44–58. DOI: 10.1016/j.jpain.2019.06.011. Epub 2019 Jul 17. PMID: 31325646.
51. Versace V., Sebastianelli L., Ferrazzoli D. et al. Intracortical GABAergic dysfunction in patients with fatigue and dysexecutive syndrome after COVID-19. Clin Neurophysiol. 2021; 132(5): 1138–43. DOI: 10.1016/j.clinph.2021.03.001. Epub 2021 Mar 13. PMID: 33774378; PMCID: PMC7954785.
52. Voortman M., Fritz D., Vogels OJM. et al. Small fiber neuropathy: a disabling and underrecognized syndrome. Curr Opin Pulm Med. 2017; 23(5): 447–57. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000413. PMID: 28639956.
53. Waheed W., Carey M.E., Tandan S.R., Tandan R. Post COVID-19 vaccine small fiber neuropathy. Muscle Nerve. 2021; 64(1): E1–E2. DOI: 10.1002/mus.27251. Epub 2021 Apr 28. PMID: 33851437; PMCID: PMC8250971.
54. Yong S.J. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. Infect Dis (Lond). 2021; 53(10): 737–54. DOI: 10.1080/23744235.2021.1924397. Epub 2021 May 22. PMID: 34024217; PMCID: PMC8146298.
55. https://covid19.who.int/ (data obrashcheniya 06.11.2023)
56. https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(covid-19)-post-covid-19-condition (data obrashcheniya 06.11.2023)