

Научная статья

УДК 616-009.17+616-08-039.57+615.84

doi: 10.19163/1994-9480-2022-19-2-43-52

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЧРЕСКОЖНОЙ НЕЙРОСТИМУЛЯЦИИ В ЛЕЧЕНИИ АСТЕНИЧЕСКОГО СИНДРОМА ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО COVID-19

**С.В. Недогода¹, Д.С. Власов¹, А.А. Ледяева¹, А.С. Саласюк¹, Е.В. Чумачек¹, В.В. Цома¹, В.О. Лутова¹,
Е.А. Попова¹, О.И. Бычкова², В.А. Лабазникова¹, К.С. Евдокимов¹**

¹Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

²Военно-медицинская служба, Волгоград, Россия

Автор, ответственный за переписку: Алла Александровна Ледяева, ledy-alla@yandex.ru

Резюме. Цель исследования: оценить эффективность применения супраорбитальной нейростимуляции (t-SNS) с использованием устройства Cefaly® на параметры астении и тревоги как основные составляющие психосоматических изменений после перенесенного COVID-19.

Материалы и методы: в открытое проспективное исследование в параллельных группах было включено 60 пациентов: 30 мужчин и 30 женщин, средний возраст ($61,3 \pm 4,1$) года, после перенесенной коронавирусной инфекции (COVID-19) давностью более 6 месяцев, соответствующих следующим критериям: возраст от 60 до 75 лет, наличие астенического синдрома, отсутствие противопоказаний к супраорбитальной нейростимуляции. Методом конвертов пациенты были рандомизированы на две группы. В группе применения аппарата Cefaly® (30 человек) пациентам проведена t-SNS аппаратом Cefaly® (Cefaly Technology sprl, Herstal, Belgium) в количестве 10 процедур (3 раза в неделю) в сочетании с восстановительным лечением согласно временным методическим рекомендациям по медицинской реабилитации при новой коронавирусной инфекции (COVID-19), в группе контроля (30 человек) пациенты получали только восстановительное лечение. Оценка результатов производилась с использованием Субъективной шкалы оценки астении (Multidimensional Fatigue Inventory, MFI-20) и шкалы Гамильтона для оценки уровня тревоги (Hamilton Anxiety Rating Scale, HAM-A) исходно и через 24 дня наблюдения.

Результаты: использование Cefaly® в дополнение к стандартной программе реабилитации эффективно воздействует на снижение уровня выраженности симптомов астении – в группе Cefaly® оно составило 33,6 %, в группе контроля – 14,4 %. Использование Cefaly® воздействует на все компоненты астенического синдрома (пониженная активность, сниженная мотивация, физическая и психическая астения). Стандартная программа реабилитации оказала эффект только на физическую астению и пониженную активность, но не на параметры сниженной мотивации и психической астении. Снижение общего суммарного балла, по сравнению с изначальным по шкале оценки уровня тревоги HAM-A, в группе Cefaly® составило 55,16 % по сравнению с контрольной группой, в которой зафиксировано снижение в 19,74 %. При этом наибольший эффект терапия Cefaly® оказала на показатели инсомнии и напряжения. Стоит отметить, что стандартная реабилитационная программа оказывает слабый эффект на показатели тревожности. Однако после лечения в обеих группах сохранялся высокий средний общий балл астении (MFI-20 – 42,5 балла в группе Cefaly®, 63 балла в контрольной группе), что еще раз подтверждает, что постковидные изменения (Long COVID) имеют долгосрочный характер даже при наличии адекватной терапии.

Выводы: применение чрескожной нейростимуляции супраорбитального нерва (t-SNS) позволяет более эффективно снизить выраженность симптомов астении и тревожности у лиц, переболевших COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, нейростимуляция, тригеминоvascularный рефлекс, супраорбитальный нерв, Cefaly®, астения

© Недогода С.В., Власов Д.С., Ледяева А.А., Саласюк А.С.,
Чумачек Е.В., Цома В.В., Лутова В.О., Попова Е.А.,
Бычкова О.И., Лабазникова В.А., Евдокимов К.С., 2022

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

THE USE OF TRANSCUTANEOUS SUPRAORBITAL NERVE STIMULATION IN THE TREATMENT OF ASTHENIC SYNDROME AFTER COVID-19

*S.V. Nedogoda¹, A.A. Ledyeva¹, A.S. Salasyuk¹, E.V. Chumachek¹, V.V. Tsoma¹, V.O. Lutova¹,
E.A. Popova¹, D.C. Vlasov¹, O.I. Bychkova², V.A. Labaznikova¹, K.S. Evdokimov¹*

¹Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

²Military Medical Service, Volgograd, Russia

Corresponding author: Alla A. Ledyeva, ledy-alla@yandex.ru

Resume. *Aim:* to assess the efficacy of Transcutaneous Supraorbital Nerve Stimulation (t-SNS) with the Cefaly® Device on the parameters of asthenia and anxiety, as the main components of psychosomatic changes after suffering COVID-19.

Materials and methods: an open prospective study in parallel groups was conducted. 60 patients, 30 men and 30 women, average age ($61,3 \pm 4,1$) years, after a coronavirus infection (COVID-19) more than 6 months ago, meeting the following criteria: age from 60 to 75 years old, presence of asthenic syndrome, no contraindications to supraorbital neurostimulation was included. By the envelope method, patients were randomized into two groups. In the Cefaly® group (30 people), patients underwent 10 procedures (3 times a week) of t-SNS with the Cefaly® Device (Cefaly Technology sprl, Herstal, Belgium) in combination with restorative treatment according to temporary methodological guidelines for medical rehabilitation for a new coronavirus infection (COVID-19), in the control group (30 people), patients received only rehabilitation treatment. The results were evaluated using the Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20) and the Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A) at baseline and after 24 days of therapy.

Results: Cefaly® in addition to the standard rehabilitation program effectively reduces the severity of asthenia symptoms – in the Cefaly® group it was 33,6 %, in the control group – 14,4 %. The use of Cefaly® affects all components of the asthenic syndrome (reduced activity, reduced motivation, physical and mental asthenia). The standard rehabilitation program had an effect only on physical asthenia and reduced activity, but not on parameters of reduced motivation and mental asthenia. The reduction in total score from baseline on the HAM-A anxiety scale in the Cefaly® group was 55,16%, in control group – 19,74 %. Cefaly® therapy had the greatest effect on insomnia and tension. It should be noted that the standard rehabilitation program has little effect on anxiety scores. However, after treatment, both groups maintained a high mean total asthenia score (MFI-20 – 42,5 points in the Cefaly® group, 63 points in the control group), which once again confirms that post-COVID changes (Long COVID) are long-term in nature even with availability of adequate therapy.

Conclusions: The use of transcutaneous supraorbital nerve stimulation can more effectively reduce the severity of symptoms of asthenia and anxiety in people who have recovered from COVID-19.

Keywords: COVID-19, neurostimulation, trigeminovascular reflex, supraorbital nerve, Cefaly®, asthenia

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) создала серьезную угрозу для физического здоровья и жизни людей. Одним из многочисленных негативных последствий пандемии стала «вторая эпидемия» психических расстройств [1, 2, 3, 4, 5]. По данным зарубежных и отечественных исследований, в период первой волны COVID-19 тревожные и депрессивные расстройства диагностировались у 20–40 % населения, в 20–35 % случаев выявляли клинически значимые симптомы посттравматического стрессового расстройства и острую реакцию на стресс, нарушения сна встречались почти у 50 % населения [1, 4].

Астенический синдром в общей массе негативных последствий встречается в 44–70 % случаев инфекции COVID-19 [2, 6]. Согласно крупному исследованию, проведенному в Европе среди 1420 пациентов, усталость статистически значимо чаще наблюдалась у женщин и пожилых людей [3]. При легких и среднетяжелых

формах астении чаще встречается в дебюте заболевания вместе с различными болевыми симптомами, а при тяжелых формах астении усиливается по мере прогрессирования заболевания [3].

Природа развития астенического синдрома при COVID-19 является предметом активного изучения. Хорошо известно, что, несмотря на различную этиологию астении (токсическую, метаболическую или инфекционную), в реализации ее проявлений ключевая роль принадлежит цитокинам [7, 8, 9]. Влияние цитокинов на астению подтверждается тем фактом, что пациенты, проходящие лечение от вирусного гепатита с использованием интерферона или других цитокинов, испытывают сильную усталость [10].

Повреждение ткани, вызванное вирусом SARS-CoV-2, сопровождается чрезмерной выработкой провоспалительных цитокинов и привлечением провоспалительных макрофагов и гранулоцитов, что приводит

к «цитокиновому шторму» и сопровождается дальнейшим повреждением тканей. SARS-CoV-2 способен проникать через гематоэнцефалический барьер. При этом COVID-19 попадает в ткани человеческого мозга в течение нескольких дней после заражения. Обнаружено, что SARS-CoV-2 предпочтительно поражает соматические корковые нейроны. Воздействие COVID-19, распространяющееся от аксонов до сом, сопровождается гиперфосфорилированием и гибелью нейронов. SARS-CoV-2 специфически локализуется вместе с Тау-протеином, фосфорилированным по Threonine-231 в соме, что указывает на эффекты, подобные нейродегенерации [6]. Установлено, что первичные глиальные клетки после инфицирования SARS-CoV-2 секретируют провоспалительные цитокины и в то же время активация иммунных клеток в мозге вызывает хроническое воспаление, повреждение мозга, сопровождаемое дальнейшим увеличением концентрации провоспалительных цитокинов [11].

Недавнее исследование модели вирусной инфекции на животных показало, что астенция вызвана не лихорадкой, а воспалением мозговой ткани [12]. Периферическая вирусная инфекция вызывает продукцию провоспалительных цитокинов, в том числе интерлейкина (IL)-1 β и противовирусных цитокинов, включая интерфероны (IFN), которые продуцируются путем активации Toll-подобных рецепторов (TLR) на периферии [5]. Считается, что периферически продуцируемые при COVID-19 цитокины воздействуют на центральную нервную систему несколькими путями [5]:

- через менингеальные макрофаги, эндотелиальные клетки головного мозга и периваскулярные микроглиальные клетки;
- через клетки в циркумвентрикулярных органах, таких как сосудистый орган терминальной пластинки и заднее поле (*areapostrema*), у которых отсутствует функциональный гематоэнцефалический барьер;
- через блуждающие афферентные нервы, иннервирующие ядро одиночного пути ствола мозга, связанное катехоламинергическими волокнами с гипоталамусом, или через другие афферентные нервы, в том числе обонятельный за счет обратного аксонального транспорта.

Считается, что афферентная передача воспалительных сигналов вызывает активацию иммунологически чувствительных клеток, таких как микроглия, и экспрессию цитокинов в мозге [5].

Существующие ограничения фармакологического воздействия на активность нейронов головного мозга наряду с технологическими достижениями последних лет позволили внедрить новые методы альтернативного лечения, среди которых одним из наиболее перспективных является нейростимуляция. Ранее группа исследователей из Нидерландов сообщила

в серии публикаций, что чрескожная электростимуляция способна улучшить память, аффективное поведение [13, 14] и ритм отдыха – активности [15] при болезни Альцгеймера. Этот эффект был объяснен активацией гиппокампа и супрахиазматического ядра как за счет прямых афферентов спинного мозга [16], так и через ядро дорсального шва и голубое пятно [17].

Одним из способов чрескожной электростимуляции является использование прибора Cefaly®, зарегистрированного в РФ в 2016 году для лечения мигреней [18]. Устройство Cefaly® – это внешний нейростимулятор, предназначенный для чрескожной стимуляции супраорбитального нерва (t-SNS), также известный как внешняя стимуляция тройничного нерва (e-TNS). Стимуляция супраорбитального нерва с помощью чрескожного устройства Cefaly® продемонстрировала значительное снижение как частоты приступов мигрени, так и дней с головной болью. Клинические исследования эффективности нейростимуляции супраорбитального нерва с применением устройства Cefaly® в профилактике мигрени включают восемь различных по дизайну работ, начиная с небольшого экспериментального исследования до РКИ с использованием бутафорской процедуры контроля [18]. В этих работах зарегистрировано снижение частоты приступов мигрени после ежедневной стимуляции в течение различных периодов времени (от 1 до 4 мес.), как при эпизодической, так и при хронической мигрени (по данным двух открытых исследований). Однако наиболее убедительно эти эффекты продемонстрированы в исследовании PREvention of MIgraine using Cefaly (PREMICE) [19]. До сегодняшнего времени среди различных неинвазивных методов нейростимуляции только метод чрескожной стимуляции супраорбитального нерва (t-SNS) с устройством Cefaly® (Cefaly Technologiesprl, Herstal, Belgium) имеет в качестве доказательной базы данные РКИ безопасности и эффективности его применения. В марте 2014 г. Cefaly® стало первым медицинским устройством, одобренным FDA для профилактики мигрени.

Экспериментальные исследования механизма действия чрескожной электростимуляции при боли связаны со структурой центральной нервной системы, возбуждаются такие отделы как моноаминергические ядра ствола мозга, дугообразное ядро гипоталамуса или периаквадуктальное серое вещество [20, 21, 22]. Стимуляцией моноаминергических ядер ствола головного мозга (голубое пятно) достигается седативный эффект чрескожной стимуляции [23], а голубое пятно стимулирует противоэпилептический эффект при высокочастотной чрескожной электростимуляции глазного нерва [24]. Однако у животных было обнаружено, что высокочастотная электростимуляция увеличивает активность нейронов в ядрах ствола мозга [20], в частности, в ядрах спинного шва [21]. Таким

образом, эффекты чрескожной электростимуляции изучены не полностью, однако предполагается, что основа эффекта данного метода – способность оказывать балансирующий эффект на активность нейронов, что способно потенциально улучшать эффективность терапии астенического синдрома у пациентов, перенесших COVID-19.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить эффективность чрескожной супраорбитальной нейростимуляции в лечении астении у больных после перенесенного COVID-19.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В открытое проспективное исследование в параллельных группах было включено 60 пациентов, 30 мужчин и 30 женщин, средний паспортный возраст, $(61,3 \pm 4,1)$ года, после перенесенной коронавирусной инфекции (COVID-19) давностью более 6 месяцев, соответствующих следующим критериям: возраст от 60 до 75 лет, наличие астенического синдрома, отсутствие противопоказаний к супраорбитальной нейростимуляции. Астенический синдром определялся на основании клинических данных, жалоб пациента на утомляемость, сниженную работоспособность, снижение внимания, бессонницу, снижение толерантности к нагрузке, а также общего балла по субъективной шкале оценки астении (Multidimensional Fatigue Inventory, MFI-20) более 30.

В качестве критериев исключения рассматривали наличие противопоказаний к супраорбитальной нейростимуляции, давность перенесенной коронавирусной инфекции менее 6 месяцев на дату начала исследования, прием противоастенических препаратов.

Методом конвертов пациенты были рандомизированы на две группы, в соотношении 1:1. В группе применения аппарата Cefaly® (30 человек, 15 мужчин и 15 женщин) всем пациентам проведена чрескожная нейростимуляция супраорбитального нерва (t-SNS) аппаратом Cefaly® (Cefaly Technology sprl, Herstal, Belgium) в количестве 10 процедур (3 раза в неделю) в сочетании с восстановительным лечением согласно временным методическим рекомендациям по медицинской реабилитации при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) [26].

Ранее было показано, что супраорбитальная нейростимуляция с использованием устройства Cefaly® в зависимости от режима применения оказывает различный эффект на пациентов. Интересно, что эффект седации имеет место только при высокочастотной (120 Гц) стимуляции, а при низкочастотной (2,5 Гц) стимуляции отмечалось активирующее действие [25]. Вследствие этого нами использовался принцип чередования режимов Cefaly®. В течение 1, 3, 5, 7 и 9 процедур применяли следующие параметры генерируемых

Cefaly® электрических импульсов: прямоугольные двухфазные компенсированные импульсы со средним электрическим значением, равным нулю, длительностью импульса 250 мкс, частотой 120 Гц, максимальной силой 16 мА с прогрессивным наклоном от 1 до 16 мА в течение 14 мин [26]. На 2, 4, 6, 8-й и 10-й процедурах при аналогичных параметрах стимуляцию проводили на частоте 2,5 Гц, что позволяло добиться чередования стимуляции и седации.

Контрольная группа (30 человек, 15 мужчин и 15 женщин) получала восстановительное лечение согласно временным методическим рекомендациям по медицинской реабилитации при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) [26].

Всем пациентам, включенным в исследование, рекомендовалось вести дневник бытовых активностей и сна.

Оценка результатов производилась с использованием шкалы Гамильтона для оценки уровня тревоги (Hamilton Anxiety Rating Scale, HAM-A) [27] и Субъективной шкалы оценки астении (Multidimensional Fatigue Inventory, MFI-20) [28] исходно и через 24 дня наблюдения.

Статистический анализ проведен с использованием непараметрических критериев с помощью пакета статистических программ IBM SPSS Statistics. По результатам проверки на нормальность распределения количественных показателей методом Шапиро–Уилка для описательной статистики применяли медиану $Me [Q_{25}; Q_{75}]$, где Q_{25} и Q_{75} – верхний и нижний квартили соответственно. При сравнении независимых выборок использовали U-критерий Манна–Уитни для количественных переменных и χ^2 (хи-квадрат) Пирсона для качественных переменных. При сравнении связанных групп использовали критерий Вилкоксона и G-критерий знаков. По результатам показателя p менее 0,05 различие в группе считали статистически значимым.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клинико-демографические характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 1.

Группы пациентов были сопоставимы по основным сравниваемым показателям и сопутствующей

терапии COVID-19. Завершили исследование все 60 пациентов, после чего данные были статистически обработаны. В табл. 2 представлены клинич-

функциональные результаты до и после лечения при оценке с помощью субъективной шкалы оценки астении (MFI-20).

Таблица 1

Клинико-демографические показатели групп исследования

Показатель	Группа Cefaly® (n = 30) (Me [Q25; Q75])	Группа контроля (n = 30) (Me [Q25; Q75])
Возраст, годы	61[60;67]	62[60;66]
Пол (жен./муж.), %	50/50	50/50
Курение (да/нет), %	23,31/76,69	26,64/73,36
Лечение COVID-19 (амбулаторное/стационарное), %	30,07/69,93	36,73/63,27
Время (мес.) после перенесенного COVID-19	8[7;9]	7,5[6,75;8]
Инсомния (да/нет), %	90,1/9,99	93,34/6,66
Частые ночные пробуждения (да/нет), %	9,99/90,1	6,66/93,34
Снижение когнитивных функций (да/нет), %	86,68/13,32	83,35/16,65
Снижение бытовых активностей (да/нет), %	80,02/19,98	83,35/16,65

* $p < 0,05$ различие между группами.

Таблица 2

Клинико-функциональные результаты в группе чрескожной супраорбитальной нейростимуляции (Cefaly®) и в группе контроля у больных астенией после перенесенного COVID-19 [(субъективная шкала оценки астении (MFI-20)), баллы

Период	Общая оценка	Общая астения	Пониженная активность	Снижение мотивации	Физическая астения	Психическая астения
Группа Cefaly® (n = 30), (Me [Q25; Q75])						
До лечения	70 [67; 79]	18 [17; 19]	18 [16; 20]	10,5 [8; 11]	17 [15; 18]	11,5 [7; 14]
После лечения	42,5 [40; 60]*#	10 [10; 13]*#	11,5 [9; 12]*#	6 [5; 9]*#	10 [8; 13]*#	7,5 [4; 10]*#
Группа контроля (n = 30), (Me [Q25; Q75])						
До лечения	71,5 [69; 80]	18 [18; 19]	18 [16; 20]	11 [9; 11,25]	17 [15; 18]	11,5 [8; 14]
После лечения	63 [57,75; 68,25]*#	15 [14; 17]*#	16 [14; 17,25]	9 [8; 10,25]	14 [13; 16,25]*#	11 [7; 12]

* $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями;

$p < 0,05$ различие между группами.

Среднее снижение уровня выраженности симптомов астении по шкале MFI-20 в группе Cefaly® составило 33,6 % по сравнению с контрольной группой, в которой зафиксировано снижение на 14,4 % ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения).

Наиболее сильное влияние на уменьшение симптомов наблюдалось в шкалах: общей астении на 35,93 % в группе Cefaly® и на 17,48 % в контрольной группе ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения), пониженной

активности (–34,7 %, $p < 0,05$ для сравнения с исходными данными), сниженной мотивации (–27 %, $p < 0,05$ для сравнения с исходными данными), физической и психической астении (–38,27 % и –28,03 %, $p < 0,05$ для сравнения с исходными данными соответственно) в группе Cefaly® в сравнении с отсутствием статистически значимых изменений в контрольной группе.

Оценка клиничко-функциональных результатов до и после лечения в группах сравнения при оценке с помощью шкалы Гамильтона для оценки уровня тревоги представлена в табл. 3.

Таблица 3

Клинико-функциональные результаты в группе чрескожной супраорбитальной нейростимуляции (Cefaly®) и в группе контроля у больных астенией после перенесенного COVID-19 (шкала Гамильтона для оценки уровня тревоги), баллы

Период	Общая оценка	Напряжение	Страхи	Инсомния	Интеллектуальные нарушения	Депрессивное настроение	Поведение при беседе
Группа Cefaly® (n = 30), (Me [Q25; Q75])							
До лечения	26 [20; 31]	2 [2; 3]	1 [1; 2]	3 [2; 3]	2 [2; 3]	2 [1; 3]	1,5 [0; 2]
После лечения	11,7 [9; 15]*#	1 [0; 1]*#	0 [0; 0]	1 [0; 1]*#	1 [1; 2]	1 [0; 1]	0 [0; 0]
Группа контроля (n = 30), (Me [Q25; Q75])							
До лечения	25,17 [20; 28]	2 [2; 3]	1 [1; 2]	3 [2; 3]	2 [2; 3]	2 [1; 3]	1,5 [0; 2]
После лечения	20,2 [16; 23]*#	2 [1; 2]#	1 [1; 2]	2 [1; 2]#	2 [1; 2]	1 [1; 2]	1 [1; 2]

Примечание:

* $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями.

$p < 0,05$ различие между группами.

Среднее снижение уровня тревоги по шкале HAM-A составило 55,16 % по сравнению с контрольной группой, в которой зафиксировано снижение в 19,74 % ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения).

Наиболее сильное влияние на уменьшение симптомов наблюдалось в шкалах: инсомнии на 74,08 % в группе Cefaly® и на 38,27 % в контрольной группе ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения) и напряжения на 61,9 % в группе Cefaly® ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными в группе Cefaly в сравнении с отсутствием статистически значимых изменений в контрольной группе). Шкалы интеллектуальных нарушений, депрессивного настроения и поведения при беседе отразили снижение показателей, не достигшее, однако, уровня статистической значимости.

При анализе дневника бытовых активностей и сна пациенты в группе Cefaly® особо отмечали снижение общей тревожности, напряжения и увеличение общей продолжительности сна, увеличение объема домашних активностей и существенное снижение уровня физической астении. В контрольной группе пациенты отмечали уменьшение симптомов общей астении, улучшение общих двигательных стереотипов.

Астения может рассматриваться как одно из наиболее часто встречаемых проявлений после перенесенной COVID-инфекции разной степени тяжести, способна оказывать потенциальное долгосрочное влияние на организм человека, включая снижение когнитивных функций [29, 30, 6]. Наличие астенического синдрома существенно снижает эффективность реабилитационных мероприятий [31].

Способы коррекции астенического синдрома после перенесенного COVID-19 остаются предметом изучения и постоянного обновления, поскольку для этого состояния недоступны хорошо спланированные рандомизированные контролируемые исследования. Но поскольку постковидная астения считается подострой формой синдрома хронической усталости, в большинстве используются стандартные стратегии лечения астении [32].

Стандартный подход к лечению основывается на информировании пациентов о характере заболевания, роли предрасполагающих и провоцирующих факторов, а также эффекте мероприятий, направленных на коррекцию образа жизни. В рандомизированных контролируемых исследованиях доказано, что когнитивно-поведенческая терапия улучшает состояние пациентов с астенией [32].

При этом астенический синдром после перенесенного COVID-19 отличается от классического астенического синдрома. Так, пост-COVID астения тесно связана с повышенной тревожностью (при этом ни у одного обследованного пациента не было ранее существовавшего диагноза тревожности), однако практически не связана с дисфункцией вегетативной нервной системы [33].

Вследствие этого в настоящей работе анализировали применение супраорбитальной нейростимуляции с использованием устройства Cefaly® на параметры астении и тревоги как основные составляющие психосоматических изменений после перенесенного COVID-19.

Для оценки способности Cefaly® корректировать выраженность астенического синдрома использовался

валидированный многомерный опросник MFI-20, общий балл которого, кроме всего прочего, позволяет оценить переносимость нагрузок, состояние соматического здоровья, мотивации, утомляемости и включает в себя данные физической и психической астении [28]. Полученные данные свидетельствуют, что использование Cefaly® в дополнение к стандартной программе реабилитации эффективно воздействует на снижение уровня выраженности симптомов астении – в группе Cefaly® оно составило 33,6 %, тогда как в группе контроля зафиксировано снижение на 14,4 % ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения). Использование Cefaly® оказалось эффективно для коррекции всех компонентов астенического синдрома – пониженной активности, сниженной мотивации, физической и психической астении. Использование стандартной программы реабилитации оказало эффект в основном на физическую астению и пониженную активность, при этом не отмечалось изменений параметров сниженной мотивации и психической астении.

Подобный эффект обусловлен механизмом действия Cefaly®. Волокна голубого пятна, идущие в таламус и кору, на которые и оказывает влияние супраорбитальная нейростимуляция [26], больше всего влияют на поведение и внимание. Связи, соединяющие голубое пятно с гиппокампом (центром памяти) и миндалиной (центром эмоциональных реакций), оказывают влияние на процессы запоминания и, как следствие, на обучение. Сенсорная информация, приходящая в голубое пятно из более глубоких отделов, по норадренергическим волокнам отправляется в другие отделы мозга, отвечающие за мышление и поведенческие реакции – префронтальную кору и миндалевидное тело [34]. Это влияет на снижение выраженности показателей мотивации, психической астении и на астенический синдром в целом.

В настоящем исследовании после лечения в обеих группах сохранялся высокий средний общий балл астении (MFI-20 – 42,5 балла в группе Cefaly®, 63 балла в контрольной группе), что еще раз подтверждает, что постковидные изменения (Long COVID) имеют долгосрочный характер даже при наличии адекватной терапии [35].

Нами также анализировались показатели тревожности, тесно связанной с астеническим синдромом в аспекте постковидных изменений [33]. Общий балл по используемой нами шкале HAM-A отображает степень выраженности тревожных симптомов у больных и является совокупной характеристикой соматических, когнитивных и психических переменных. Напряжение,

интеллектуальные нарушения, инсомния позволяют оценить степень истощения когнитивных функций пациентов. Депрессивное настроение и страхи в большей мере характеризуют психическое истощение больных. Снижение общего суммарного балла по сравнению с изначальным по шкале HAM-A в группе Cefaly® составило 55,16 % по сравнению с контрольной группой, в которой зафиксировано снижение в 19,74 % ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения), что говорит об эффективности терапии. При этом наибольший эффект терапия Cefaly® оказала на показатели инсомнии и напряжения. Стоит отметить, что стандартная реабилитационная программа оказывает слабый эффект на показатели тревожности. Вероятным объяснением эффектов, обнаруженных в нашем исследовании, стало влияние чрескожной стимуляции на моноаминергические ядра ствола головного мозга, такие как голубое пятно, которое, в свою очередь, отвечает за процессы, связанные со сном и бодрствованием [36, 37]. Кроме голубого пятна в регуляции цикла бодрствования задействованы и другие структуры глубоких отделов головного мозга – вместе они образуют целую систему регуляции активности нервной системы (норадренергическая система). Однако именно воздействие на голубое пятно оказывает наиболее выраженное регулирующее влияние в этой системе [36, 37].

Таким образом, применение чрескожной нейростимуляции супраорбитального нерва с использованием Cefaly® оказывает выраженный терапевтический эффект как на астенический синдром, так и на тревожность, сочетание которых является отличительной чертой психосоматических изменений после перенесенного COVID-19 [33].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение чрескожной нейростимуляции супраорбитального нерва (t-SNS) позволяет более эффективно снизить выраженность симптомов астении и тревожности у лиц, переболевших COVID-19.

Пациенты на фоне терапии с использованием Cefaly® отмечали значительное улучшение качества жизни вследствие снижения общей тревожности, напряжения, увеличения общей продолжительности сна, увеличения объема домашних активностей и существенного снижения уровня физической астении.

REFERENCES

1. Anant K., Nayar K.R. COVID 19 and its mental health consequences. *Journal of Mental Health*. 2021;30(1):1–2.

2. Sher L. COVID-19, anxiety, sleep disturbances and suicide. *Sleep Med.* 2020;70:124. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.04.019>.
3. Cellini N., Canale N., Mioni G., Costa S. Changes in sleep pattern, sense of time and digital media use during COVID-19 lockdown in Italy. *J Sleep Res.* 2020;29(4):e13074. <https://doi.org/10.31234/osf.io/284mr>.
4. Novikova L.B., Akopian A.P., Sharapova K.M., Latypova R.F. Neurological and mental disorders associated with COVID-19. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension.* 2020;26(3): 317–326. (In Russ.)
5. Vorobyova Yu.D., Diukova G.M. Asthenic syndrome in context of COVID 19 pandemic. *Medical alphabet.* 2020; 33:26–34. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-33-26-34>.
6. Rongfeng Q., Chen W., Liu S. et al., Psychological Morbidities and Fatigue in Patients with Confirmed COVID-19 During Disease Outbreak: Prevalence and Associated Biopsychosocial Risk Factors. *medRxiv.* 2020;1. doi: 10.1101/2020.05.08.20031666.
7. Panju A.H., Kelvin D., Minden M.D., Alibhai S.M.H. Relationship between Fatigue and Cytokine Levels in Patients Age 50+ with Acute Myeloid Leukemia (AML). *Blood.* 2006; 108(11):4507. <https://doi.org/10.1182/blood.V108.11.4507.4507>.
8. Bower J.E. Cancer-related fatigue—mechanisms, risk factors, and treatments. *Nat Rev Clin Oncol.* 2014;11(10):597–609. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2014.127>.
9. Zielinski M.R., Systrom D.M., Rose N.R. Fatigue, Sleep, and Autoimmune and Related Disorders. *Front Immunol.* 2019;10:1827. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01827/>.
10. Neri S., Pistone G., Saraceno B., Pennisi G., Luca S., Malaguarnera M. L-carnitine decreases severity and type of fatigue induced by interferon-alpha in the treatment of patients with hepatitis C. *Neuropsychobiology.* 2003;35:94–97.
11. Katafuchi T., Kondo T., Take S., Yoshimura M. Enhanced expression of brain interferon-alpha and serotonin transporter in immunologically induced fatigue in rats. *Eur J Neurosci.* 2005;22(11):2817–2826. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2005.04478.x>.
12. Zhang J.M., An J. Cytokines, inflammation, and pain. *Int Anesthesiol Clin.* 2007;45(2):27–37. <https://doi.org/10.1097/AIA.0b013e318034194e>.
13. Scherder E.J.A., Bouma A., Steen A.M. Influence of transcutaneous electrical nerve stimulation on memory in patients with dementia of the Alzheimer type. *J Clin Exp Neuropsychol.* 1992;14(6):951–960. <https://doi.org/10.1080/01688639208402546>.
14. Scherder E.J., Bouma A., Steen A.M. Effects of short-term transcutaneous electrical nerve stimulation on memory and affective behaviour in patients with probable Alzheimer's disease. *Behav Brain Res.* 1995;67(2):211–219. [https://doi.org/10.1016/0166-4328\(94](https://doi.org/10.1016/0166-4328(94)
15. Van Dijk K.R., Luijpen M.W., Van Someren E.J., Sergeant J.A., Scheltens P., Scherder E.J. Peripheral electrical nerve stimulation and rest-activity rhythm in Alzheimer's disease. *J Sleep Res.* 2006;15(4):415–423. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2006.00548.x>.
16. Cliffer K.D., Burstein R., Giesler G.J. Distributions of spinothalamic, spinohypothalamic, and spinotectal fibers revealed by anterograde transport of Pha-l in rats. *J. Neurosci.* 1991;11:852–868.
17. Hay-Schmidt A., Vrang N., Larsen P.J., Mikkelsen J.D. Projections from the raphe nuclei to the suprachiasmatic nucleus of the rat. *J. Chem. Neuroanat.* 2003;25:293–310. [https://doi.org/10.1016/S0891-0618\(03\)00042-5](https://doi.org/10.1016/S0891-0618(03)00042-5).
18. Tabeeva, G. R. Neurostimulation of the supraorbital nerve with the Cefaly device – a new method for the treatment of migraine. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov.* 2019;119(3):133.
19. Schoenen J., Vandersmissen B., Jeanette S. et al. Migraine prevention with a supraorbital transcutaneous stimulator: a randomized controlled trial. *Neurology.* 2013;80:6972704.
20. Lee J.H., Beitz A.J. The distribution of brain-stem and spinal cord nuclei associated with different frequencies of electroacupuncture analgesia. *Pain.* 1993;52(1):11–28. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(93\)90109-3](https://doi.org/10.1016/0304-3959(93)90109-3).
21. Kwon Y., Kang M., Ahn C., Han H., Ahn B., Lee J. Effect of high or low frequency electroacupuncture on the cellular activity of catecholaminergic neurons in the brain stem. *Acupunct Electrother Res.* 2000;25(1):27–36.
22. Li P., Tjen-A-Looi S.C., Guo Z.L., Longhurst J.C. An arcuate-ventrolateral periaqueductal gray reciprocal circuit participates in electroacupuncture cardiovascular inhibition. *Auton Neurosci.* 201;158(1-2):13–23. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2010.05.006>.
23. DeGiorgio C.M., Murray D., Markovic D., Whitehurst T. Trigeminal nerve stimulation for epilepsy: long-term feasibility and efficacy. *Neurology.* 2009;72:936–938. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000344181.97126.b4>.
24. Tsujino N., Sakurai T. Orexin/hypocretin: a neuropeptide at the interface of sleep, energy homeostasis, and reward system. *Pharmacol Rev.* 2009;61(2):162–176. <https://doi.org/10.1124/pr.109.001321>.
25. Piquet, Maxime, et al. Supraorbital transcutaneous neurostimulation has sedative effects in healthy subjects. *BMC neurology.* 2011;11(1):1–8.
26. Franz R., Penning S., Schoenen J. Transcutaneous Supraorbital nerve stimulation (t-SNS) with the Cefaly® device for migraine prevention: a review of the available data. *Pain and therapy.* 2015;4(2):135–147.
27. Matza L.S., Morlock R., Sexton C., Malley K., Feltner D. Identifying HAM-A cutoffs for mild, moderate, and severe generalized anxiety disorder. *Int J Methods Psychiatr Res.* 2010;19(4):223–232. doi: 10.1002/mpr.323.
28. Smets E.M.A. et al. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *Journal of psychosomatic research.* 1995; 39(3):315–325.
29. Klok F.A., Gudula J.A.M. Boon et al. The Post-COVID 19 Functional Status scale: a tool to measure functional status over time after COVID 19. *European Respiratory Journal Jul.* 2020;56(1):2001494. doi: 1183/13993003.01494–2020.

30. Li L.Q., Huang T., Wang Y.Q. et al. COVID 19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *J Med Virol.* 2020;92(6):577–583. doi: 10.1002/jmv.25757.

31. Zhestikova M.G., Gerasimenko M.YU., Kan S.L. et al. Management of asthenic patients after COVID-19. *The Doctor.* 2020;31(12):29–32. <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-12-06>.

32. Tarek G. Assessment and management of post-COVID fatigue. *Progress in Neurology and Psychiatry.* 2021;25(1):36–39.

33. Townsend, Liam, et al. Fatigue following COVID-19 infection is not associated with autonomic dysfunction. *PLoS one.* 2021;16(2):e0247280.

34. Sara S.J., Bouret S. Orienting and reorienting: the locus coeruleus mediates cognition through arousal. *Neuron.* 2012; 76:130–141.

35. Raveendran A.V., Jayadevan R., Sashidharan S. Long COVID: an overview. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews.* 2021;15(3):869–875.

36. Berridge C.W., Schmeichel B.E., España R.A. Norenergic modulation of wakefulness/arousal. *Sleep Med. Rev.* 2012;16(2):187–197.

37. Craig A.D. Spinal and trigeminal lamina I input to the locus coeruleus anterogradely labeled with Phaseolus vulgaris leucoagglutinin (PHA-L) in the cat and the monkey. *Brain Res.* 1992;584(1-2):325–328. doi: 10.1016/0006-8993(92)90915-v.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информация об авторах

Сергей Владимирович Недогода – заведующий кафедрой внутренних болезней, доктор медицинских наук, профессор, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; nedogodasv@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5981-1754>

Даниил Сергеевич Власов – аспирант кафедры внутренних болезней, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; danilvlasov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6321-7205>

Алла Александровна Ледяева – доцент кафедры внутренних болезней, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-4771-6025>

Алла Сергеевна Саласюк – профессор кафедры внутренних болезней, доктор медицинских наук, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; salasyukas@outlook.com, <https://orcid.org/0000-0002-6611-9165>

Елена Валерьевна Чумачек – доцент кафедры внутренних болезней, кандидат медицинских наук, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; elena-chumachek@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6740-8321>

Вера Владимировна Цома – доцент кафедры внутренних болезней, кандидат медицинских наук, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; vtsoma38@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0662-1217>

Виктория Олеговна Лутова – ассистент кафедры внутренних болезней, кандидат медицинских наук, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; Zsabird@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0646-5824>

Екатерина Андреевна Попова – ассистент кафедры внутренних болезней, кандидат медицинских наук, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; cutting_saw@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3498-7718>

Ольга Игоревна Бычкова – кандидат медицинских наук, подполковник медицинской службы, начальник военно-медицинской службы, Управление Федеральной службы безопасности, Волгоград, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-7075-1235>

Виктория Александровна Лабазникова – ординатор кафедры внутренних болезней, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; la.viktoria@yahoo.com, <https://orcid.org/0000-0002-7302-2257>

Константин Сергеевич Евдокимов – ординатор кафедры внутренних болезней, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; k.s.evdokimov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1343-1355>

Статья поступила в редакцию 22.02.2022; одобрена после рецензирования 05.05.2022; принята к публикации 30.05.2022.

The authors declare no conflicts of interests.

Information about the authors

Sergey V. Nedogoda – Head of the Department of Internal Diseases, Doctor of Medical Sciences, Professor, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; nedogodasv@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5981-1754>

Daniil S. Vlasov – Postgraduate Student of the Department of Internal Diseases, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; danilvlasov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6321-7205>

Alla A. Ledyayeva – Associate Professor of the Department of Internal Diseases, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4771-6025>

Alla S. Salasyuk – Professor of the Department of Internal Diseases, Doctor of Medical Sciences, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; salasyukas@outlook.com, <https://orcid.org/0000-0002-6611-9165>

Elena V. Chumachek – Associate Professor of the Department of Internal Diseases, Candidate of Medical Sciences, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; elena-chumachek@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6740-8321>

Vera V. Tsoma – Associate Professor of the Department of Internal Diseases, Candidate of Medical Sciences, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; vtsoma38@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0662-1217>

Victoria O. Lutova – Assistant of the Department of Internal Diseases, Candidate of Medical Sciences, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; 3asabird@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0646-5824>

Ekaterina A. Popova – Assistant of the Department of Internal Diseases, Candidate of Medical Sciences, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; cutting_saw@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3498-7718>

Olga I. Bychkova – Candidate of Medical Sciences, Lieutenant Colonel of the Medical Service, Head of the Military Medical Service, Federal Security Service Administration, Volgograd, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7075-1235>

Victoria A. Labaznikova – Resident of the Department of Internal Diseases, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; la.viktoria@yahoo.com, <https://orcid.org/0000-0002-7302-2257>

Konstantin S. Evdokimov – Resident of the Department of Internal Diseases, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; k.s.evdokimov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1343-1355>

The article was submitted 22.02.2022; approved after reviewing 05.05.2022; accepted for publication 30.05.2022.