

Эффективность чрескожной нейростимуляции при лечении астенического синдрома после COVID-19

**Недогода С. В.¹, Власов Д. С.¹, Ледяева А. А.¹, Саласюк А. С.¹, Чумачек Е. В.¹, Цома В. В.¹,
Лутова В. О.¹, Попова Е. А.¹, Бычкова О. И.², Лабазникова В. А.¹, Евдокимов К. С.¹**

¹ ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Волгоград, Россия.

² Военно-медицинская служба УФСБ России по Волгоградской области, Волгоград, Россия.

Цель исследования — оценить эффективность супраорбитальной нейростимуляции (*t*-SNS) с использованием *Cefaly* на параметры астении и тревоги после перенесенного COVID-19.

Материалы и методы. В открытое проспективное исследование в параллельных группах было включено 60 пациентов после COVID-19 с астеническим синдромом, перенесенным более 6 месяцев назад. В группе *Cefaly* (30 чел.) проведена *t*-SNS в количестве 10 процедур в сочетании с восстановительным лечением согласно временным методическим рекомендациям, в группе контроля (30 чел.) пациенты получали только восстановительное лечение. Оценка результатов производилась с использованием субъективной шкалы оценки астении (MFI-20) и шкалы Гамильтона для оценки уровня тревоги (HAM — A) исходно и через 24 дня наблюдения.

Результаты. *t*-SNS эффективно воздействует на снижение уровня выраженности симптомов астении (–33,6% — в группе *Cefaly*® vs; –14,4% — в группе контроля). Снижение общего балла по шкале HAM — A в группе *Cefaly*® составило 55,16%, в контрольной группе — 19,74%. После лечения в обеих группах сохранялся высокий общий балл астении. Это подтверждает, что постковидные изменения имеют долгосрочный характер даже при наличии адекватной терапии.

Вывод. Применение *t*-SNS позволяет эффективно снизить выраженность симптомов астении и тревожности у лиц, переболевших COVID-19.

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

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Недогода Сергей Владимирович, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней ИИМФО ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия.

Власов Даниил Сергеевич, аспирант кафедры внутренних болезней ИИМФО ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия.

Ледяева Алла Александровна*, канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней ИИМФО ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия.

Саласюк Алла Сергеевна, д-р мед. наук, профессор кафедры внутренних болезней ИИМФО ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия.

Чумачек Елена Валерьевна, канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней ИИМФО ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия.

Цома Вера Владимировна, канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней ИИМФО ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия.

Лутова Виктория Олеговна, канд. мед. наук, ассистент кафедры внутренних болезней ИНМФО ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия.

Попова Екатерина Андреевна, канд. мед. наук, ассистент кафедры внутренних болезней ИНМФО ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия.

Бычкова Ольга Игоревна, канд. мед. наук, подполковник медицинской службы, начальник военно-медицинской службы УФСБ России по Волгоградской области, Волгоград, Россия.

Лабазникова Виктория Александровна, ординатор кафедры внутренних болезней ИНМФО ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия.

Евдокимов Константин Сергеевич, ординатор кафедры внутренних болезней ИНМФО ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ

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. Эффективность чрескожной нейростимуляции при лечении астенического синдрома после COVID-19. Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2022; 10(33.1): 31–37. DOI 10.24412/2311-1623-2022-33.1-31-37

Конфликт интересов: не заявлен.



Поступила: 14.02.2022

Принята: 24.02.2022

Percutaneous Electrical Nerve Stimulation for Post-COVID Asthenic Syndrome

Nedogoda S. V.¹, Vlasov D. S.¹, Ledyeva A. A.¹, Salasyuk A. S.¹, Chumachek E. V.¹, Tsoma V. V.¹, Lutova V. O.¹, Popova E. A.¹, Bychkova O. I.², Labaznykova V. A.¹

¹ Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

² Federal Security Service of Russia (medical department) for the Volgograd Region, Volgograd, Russia

The objective of this study was to assess and compare the effectiveness of supraorbital electrical nerve stimulation (t-SNS) with Cefaly® External Trigeminal Nerve Stimulation device for post-covid asthenic syndrome and anxiety.

Materials and Methods. *The current open-label prospective parallel study included 60 patients with asthenic syndrome and anxiety who had COVID-19 at least 6 months ago. In the Cefaly group (n=30) patients undergone 10 sessions of t-SNS together with post-COVID recovery treatment. Patients in another group (n=30) only received standard recovery treatment. The results were evaluated using the self-administered Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20) and Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A) at baseline and at 24-day follow-up.*

Results. *T-SNS improved asthenia symptoms (-33.6% in the Cefaly group vs -14.4% in the control group). The mean HAM-A reduced by 55.16% in the Cefaly group and by 19.74% in the control group. At the follow-up all patients still had high levels of asthenia that confirms the long-standing effects of COVID-19 even after adequate treatment.*

Conclusion. *T-SNS improved the asthenia and anxiety in post-COVID patients.*

Keywords: *COVID-19, nerve stimulation, trigeminovascular reflex, supraorbital nerve, Cefaly, asthenic syndrome.*

Conflict of interest: *none declared.*

INFORMATION ABOUT AUTORS

Sergey V. Nedogoda, M.D., Ph.D., Professor, Head of the Internal Medicine Department, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia.

Daniil S. Vlasov, Ph.D. Student, Internal Medicine Department, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia.

Alla A. Ledyeva*, M.D., Ph.D., Associate Professor of the Internal Medicine Department, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia.

Alla S. Salasyuk, M.D., Ph.D., Professor, Internal Medicine Department, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia.

Elena V. Chumachek, M.D., Ph.D., Associate Professor of the Internal Medicine Department, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia.

Vera V. Tsoma, M.D., Ph.D., Associate Professor of the Internal Medicine Department, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia.

Victoria O. Lutova, M.D., Ph.D., Assistant Professor of the Internal Medicine Department, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia.

Ekaterina A. Popova, M.D., Ph.D., Assistant Professor of the Internal Medicine Department, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia.

Olga I. Bychkova, M.D., Ph.D., Chief Medical Officer, Federal Security Service of Russia (medical department) for the Volgograd Region, Volgograd, Russia.

Victoria A. Labazkinova, M.D., Resident Physician at the Internal Medicine Department, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia.

Konstantin S. Evdokimov, M.D., Resident Physician at the Internal Medicine Department, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia.

FOR CITATION

Nedogoda S.V., Vlasov D.S., Ledyeva A.A., Salasyuk A.S., Chumachek E.V., Tsoma V.V., Lutova V.O., Popova E.A., Bychkova O.I., Labaznikova V.A., Evdokimov K.S. Percutaneous Electrical Nerve Stimulation for Post-COVID Asthenic Syndrome. *International Heart and Vascular Disease Journal*. 2022; 10(33): 18-20. DOI 10.24412/2311-1623-2021-33-24-26

Conflict of interest: none declared.

Введение

Астенический синдром в общей массе негативных последствий встречается в 44–70% случаев инфекции COVID-19 [1, 2].

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 [3].

Существующие ограничения фармакологического воздействия на активность нейронов головного мозга наряду с технологическими достижениями последних лет позволили внедрить новые методы альтернативного лечения, среди которых один из наиболее перспективных — нейростимуляция. Одним из способов чрескожной электростимуляции является использование прибора Cefaly, зарегистрированного в РФ в 2016 году для лечения мигреней [4].

Эффекты чрескожной электростимуляции на сегодняшний день изучены не полностью, однако предполагается, что основа эффекта данного метода — способность оказывать балансирующий эффект на активность нейронов, которая даст возможность 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.

Материалы и методы

В открытое проспективное исследование в параллельных группах было включено 60 пациентов (30 мужчин и 30 женщин, средний возраст — $61,3 \pm 4,1$ год) после коронавирусной инфекции (COVID-19), перенесенной более 6 мес, 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, сокр. MFI-20) более 30.

В качестве критериев исключения рассматривали: наличие противопоказаний к супраорбитальной нейростимуляции, давность перенесенной коронавирусной инфекции менее 6 мес 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 чел., 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 р/нед) в сочетании с восстановительным лечением согласно временным методическим рекомендациям по медицинской реабилитации при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) [5].

Контрольная группа (30 чел., 15 мужчин и 15 женщин) получала восстановительное лечение согласно временным методическим рекомендациям по медицинской реабилитации при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) [5].

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, сокр. HAM—A) [6] и субъективной шкалы оценки астении (Multidimensional Fatigue Inventory, сокр. MFI-20) [7] 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 [Q25; Q75], где Q25 и Q75—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 $p < 0,05$ различие в группе считали статистически значимым.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования

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

Примечание. * — $p < 0,05$ различие между группами.

был одобрен Локальным этическим комитетом. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Результаты

Клинико-демографические характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в таблице 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 таблице 2 представлены клинико-функциональные результаты до и после лечения при оцен-

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

	Общая оценка (балл)	Общая астения (балл)	Пониженная активность (балл)	Снижение мотивации (балл)	Физическая астения (балл)	Психическая астения (балл)
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]

Примечание.

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

— $p < 0,05$ — различие между группами.

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

	Общая оценка (балл)	Напряжение (балл)	Страхи (балл)	Инсомния (балл)	Интеллектуальные нарушения (балл)	Депрессивное настроение (балл)	Поведение при беседе (балл)
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.

ке с помощью субъективной шкалы оценки астении (MFI-20).

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

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 — уменьшение симптомов общей астении, улучшение общих двигательных стереотипов.

Обсуждение

Астенический синдром после перенесенного COVID-19 отличается от классического астенического синдрома. Так, пост-COVID астения тесно связана с повышенной тревожностью, однако практически не имеет отношения к дисфункции вегетативной нервной системы [8].

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.

Полученные данные свидетельствуют, что использование Cefaly® в дополнение к стандартной программе реабилитации эффективно воздействует на снижение уровня выраженности симптомов

астении. 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 [9], больше всего влияют на поведение и внимание.

Однако в настоящем исследовании после лечения в обеих группах сохранялся высокий средний общий балл астении (MFI-20 — 42,5 баллов 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 [10].

Нами также анализировались показатели тревожности, тесно связанной с астеническим синдромом в аспекте постковидных изменений [8]. 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%, что говорит о эффективности терапии. При этом наибольший эффект терапия Cefaly® оказала на показатели инсомнии и напряжения. Стоит отметить, что стандартная реабилитационная программа оказывает слабый эффект на по-

казатели 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 [11, 12].

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 [8].

Выводы

- 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.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

Литература

1. Sher L. COVID-19, anxiety, sleep disturbances and suicide. *Sleep Med.* 2020;70:124. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.04.019>
2. Chen R.Q., Liu S., Thompson P.M., Zhang L.J. et al. Psychological Morbidities and Fatigue in Patients with Confirmed COVID 19 During Disease Outbreak: Prevalence and Associated Biopsychosocial Risk Factors medRxiv. 2020 May 11; 2020.05.08. 200.
3. 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>
4. Tabeeva G.R. «Neurostimulation of the supraorbital nerve using the Cefaly device — a new method of migraine treatment (review)». *Journal of Neurology and Psychiatry named S.S. Korsakov.* 2019; 119(3): 133-140. Russian [Табеева Г.Р. «Нейростимуляция супраорбитального нерва с помощью устройства Cefaly — новый метод лечения мигрени (обзор)». *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019; 119(3): 133-140].
5. Temporary methodological recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation «Medical rehabilitation for new coronavirus infection (COVID-19)». Version 2 (31.07.2020)., https://стопкоронавирус.пф/ai/doc/461/attach/28052020_Preg_COVID-19_v1.pdf. Russian [Временные методические рекомендации Минздрава России «Медицинская



- реабилитация при новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 2 (31.07.2020), https://стопкоронавирус.рф/ai/doc/461/attach/28052020_Preg_COVID-19_v1.pdf.
6. 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 Dec;19(4): 223–32. doi: 10.1002/mpr.323. Epub 2010 Aug 18
 7. Smets, E. M. A., et al. «The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue». *Journal of psychosomatic research* 39.3 (1995): 315–325.
 8. Townsend, Liam, et al. «Fatigue following COVID-19 infection is not associated with autonomic dysfunction». *PloS one.* 2021; 16.2: e0247280
 9. Franz R., Penning S., Schoenen J. «Transcutaneous Supra-orbital 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.
 10. Raveendran, A.V., Rajeev J., Sashidharan S. «Long COVID: an overview». *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews.* 2021; 15(3): 869–875.
 11. Berridge C.W., Schmeichel B.E., España R.A. Noradrenergic modulation of wakefulness/arousal. *Sleep Med. Rev.* 2012; 16 (2), 187–197.
 12. 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 Jul 3;584(1–2): 325–8. doi: 10.1016/0006-8993(92)90915-v