

УДК 612.8.04

АКТУАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИИ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА

*Брюкова Е. А., Шаймарданова Л. Р., Строевский В. В., Вербенко В. А.,
Орехова Л. С., Кузьмин А. Г., Ярмолюк Н. С.*

*ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского, Симферополь,
Республика Крым, Россия
E-mail: biotema@mail.ru*

Наряду с кардиореспираторной патологией, когнитивные и астеновегетативные нарушения становятся скрытой причиной нарушения качества жизни населения, и влекут за собой потерю высококвалифицированных кадров и снижение доли трудоспособного населения. Степень выраженности неврологических и астеновегетативных расстройств у пациентов, перенёсших SARS-CoV-2 все чаще рассматривается в качестве ведущего симптома, определяющего дальнейшую социальную реабилитацию. Актуальные научные публикации обосновывают создание в рамках доказательной медицины комплекса реабилитационных мероприятий нейровегетативных расстройств у пациентов, перенесших COVID-19 с последующим включением их в клинические алгоритмы восстановительных мероприятий для пациентов, перенесших COVID-19, а также методические рекомендации по реабилитации нейропсихиатрических и неврологических осложнений после SARS-CoV-2. На фоне широкого спектра осложнений, вызванных медикаментозной терапией COVID-19, в реабилитации неврологических осложнений особый интерес представляют физические и физиотерапевтические методы нейрореабилитации последствий COVID-19. Результаты настоящего исследования свидетельствуют о перспективности применения транскраниальной электро- и магнитной стимуляции в реабилитации неврологических последствий COVID-19.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, Long-COVID, постковидный синдром, когнитивные функции, вегетативная регуляция, нейрореабилитация, астеновегетативные расстройства, вегетативная нервная система.

ВВЕДЕНИЕ

В результате пандемии, новую коронавирусную инфекцию SARS-CoV-2 перенесла значительная часть населения планеты, мультисистемность поражения характеризует сложности терапии данного заболевания и последующую реабилитацию человека, восстановление его социальной активности, что представляет собой значительную проблему для медицины и государства в целом при этом даже в состоянии ремиссии пациенты продолжают страдать от целого ряда осложнений [1]. Так, около 37 % пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции сталкиваются с неврологическими нарушениями, которые могут варьировать от легких до критических [2]. Синдром поствирусной усталости (астении) – наблюдается у 53,1 % пациентов с SARS-CoV-2. Цереброваскулярные нарушения варьируют от легких: головные боли, головокружение, слабость,

тошнота, астенические расстройства (расстройства настроения, сниженная работоспособность, усталость, нарушения сна), до тяжелых неврологических осложнений: ишемические инфаркты головного мозга, кровоизлияния, миелиты, полинейропатии, демиелинизирующие заболевания.

Следует отметить, что когнитивные нарушения занимают значительное место в структуре клинических проявлений постковидного синдрома. Результаты проведенного Imperial College London исследования 84 285 людей, перенесших инфекцию, свидетельствуют о том, что в ряде тяжелых случаев когнитивный дефицит и астеновегетативный синдром может длиться месяцами. Именно эти проблемы чаще становятся скрытой причиной потери трудоспособности взрослого населения, и влекут за собой потерю высококвалифицированных кадров. Среди наиболее значимых таких осложнений стоит отметить ухудшение памяти, неспособность концентрировать внимание вплоть до утраты компетентности в своей сфере деятельности, на фоне астено-невротической симптоматики. В связи с этим, научно обоснованная разработка практических методов реабилитации неврологических осложнений ковида представляется социально значимым и актуальным проектом, направленным на сохранение человеческого капитала [3].

По мнению ряда специалистов степень выраженности когнитивного дефицита у пациентов, перенёсших COVID-19 все чаще рассматривается в качестве ведущего симптома, определяющего дальнейшую социальную реабилитацию больного. После тяжелых случаев инфекции снижение когнитивного дефицита может быть сопоставимо с ускорением старения мозга на 10 лет. [4]

Ухудшение памяти у постковидных пациентов проявляется в проблемах с кодированием и/или извлечением информации, обусловленные наличием структурных патологических изменений в средней височной доле и других областях мозга, которые традиционно связывают с процессами памяти. Некоторыми авторами показано, что вследствие COVID-19 у таких пациентов еще в большей степени, чем основные информационные процессы (память, внимание и др.), нарушаются так называемые «исполнительные функции» – планирование, реализация сложных программ (вне зависимости от модальности), в т.ч. и двигательных, способность решать нестандартные проблемы, требующие привлечения прежних знаний. Этот факт объясняется дефицитом оперативной памяти, которая определяется, как способность сохранять информацию на короткий период, обеспечивая возможность ее обработки или координации с другими психическими операциями [3]. Так, ряд авторов указывает на общий нейропсихологический дефицит при постковидном синдроме, сопоставимый с таковым при органической патологии головного мозга. В специальной литературе существует мнение о выраженной зависимости между уровнем нейрокогнитивных нарушений у пациентов, перенесших COVID-19, и степенью их социальной и семейной адаптации [5]. Так, в настоящее время нарушение когнитивных функций у пациентов, перенесших COVID-19, рассматривается в качестве отдельной составляющей болезни. При этом за всё время пандемии COVID-19 не прекращаются попытки обоснованной этиотропной, патогенетической и даже симптоматической терапии и реабилитации вызываемых им поражений. Однако отсутствие при этом единой концептуальной схемы

методического сопровождения клинических проявлений заболевания, на фоне проводимого лечения, является причиной достаточно разнородных результатов оценки лечебных эффектов, подчас с трудом сопоставимых между собой. 01. 10. 2021 ВОЗ ввела новое понятие «Long COVID-19» для описания признаков и симптомов, которые продолжаются или развиваются после острого COVID-19, включающий как продолжающийся симптоматический COVID-19 (от 4 до 12 недель), так и пост-COVID-19 синдром (12 недель и более, что подразумевает необходимость дополнительного изучения и разработки новых реабилитационных направлений (WHO:2019-nCoV, 2021). Несмотря на изучение данного заболевания в течение двух лет, накопленный опыт лечения постковидного синдрома при COVID-19 крайне ограничен. Отдельного внимания требуют реабилитационные мероприятия в восстановительном периоде для коррекции осложнений после перенесенной инфекции. Так, указанные соображения обосновывают создание в рамках доказательной медицины комплекса реабилитационных мероприятий с последующим включением их в клинические алгоритмы восстановительных мероприятий для пациентов, перенесших COVID-19 [2].

На сегодняшний день у этих пациентов обнаружены «тонкие» когнитивные нарушения, включая дефицит кратковременной памяти, внимания и концентрации, которые не оказывают видимого влияния на повседневную жизнь индивида, значительно снижают его рабочую продуктивность. Так, ретроспективный метаанализ научных публикаций, связанных с анализом вспышек SARS и MERS выявил острый и долгосрочный нейропсихологический дефицит постковидных пациентов, что демонстрирует необходимость не только их максимально широкого обследования, но и разработки принципиально новых методик нейрореабилитации когнитивных нарушений для предотвращения потенциального дальнейшего вреда для пациентов, перенесших COVID-19 [6].

Следует отметить, что для реабилитации кардиологических, респираторных, урологических, и других последствий COVID-19 предложен целый ряд различных по характеру и методам воздействия средств (МЗ РФ. Временные методические рекомендации "Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции, 2020), однако система комплексной реабилитации нейропсихиатрических и неврологических последствий COVID-19, и в частности, расстройств когнитивного спектра, на сегодняшний день практически отсутствует. Результаты немногочисленных исследований в области нейрореабилитации последствий перенесенного COVID-19 отличаются фрагментарностью, а подчас и противоречивостью. Важным препятствием, помимо количества пациентов, доступных для анализа, является неоднородность используемых методик и определенная субъективность их интерпретации. Крайне малое количество доступных рандомизированных исследований в этой области, при практически полном отсутствии контрольных групп указывают на высокую актуальность системного подхода к оценке как краткосрочных, так и долгосрочных неврологических эффектов вируса SARS-CoV-2 [4].

Так, целью настоящего обзора является анализ научных исследований в области патофизиологических механизмов развития нейровегетативных расстройств у пациентов, перенесших COVID-19.

Патологические повреждения находят во всех структурах ЦНС. Однако, наиболее ранние и значимые изменения происходят в структурах обонятельного мозга, гиппокампа и миндалевидного тела, гипоталамуса, стриопаллидарной системы. Поражение центров обоняния и вкуса приводит к сенсорной депривации; гиппокампа – к снижению памяти, концентрации, внимания; миндалевидного тела – к страху смерти, ночным фобиям, паническим атакам; стриопаллидарной системы – к ослаблению тонуса мышц и слабости. Последние литературные данные свидетельствуют о том, что даже легкое течение SARS-CoV-2 может вызвать мультисистемный клеточный ответ ведущий к потере миелина мозгом [7]. Так, функциональная мозговая дестабилизация рассматривается как центральное звено в патогенезе заболевания, к ее отличительным признакам следует отнести сочетание недостаточной активации и гиперактивации отдельных мозговых структур [7].

Непосредственное значение в проявляющихся нейрогенных и психогенных нарушениях у пациентов, перенесших SARS-CoV-2, играет нарушение нейромедиаторного баланса в центральной нервной системе. Так, по мнению П. Фиджеральда такой нейротрансмиттер как норадреналин (НА) играет заметную роль в симптоматике, связанной с серьезными системными инфекциями, включая активацию цитокинов, таких как ИЛ-6, а также в проявлении психоактивных эффектов, в том числе при COVID-19, включая постковидный период [8]. Серотонин, в свою очередь, может выступать функциональным антагонистом НА, существенно изменяя картину проявляющихся функциональных нарушений. Также было высказано предположение, что катехоламины, в том числе и НА, играют роль в возникновении потенциально летального «цитокинового шторма», связанного с COVID-19 [9]. Этому «шторму» можно противодействовать препаратами, которые снижают передачу НА, но, вероятно, не оказывающие прямого воздействия на вирусную репликацию или проникновение вируса в клетки: агонисты $\alpha 2$ -рецепторов, такие как клонидин, гуанфацин, дексмететомидин; различные β -блокаторы, такие как пропранолол, небиволол, карведилол, атенолол; и различные антагонисты $\alpha 1$ -рецепторов, такие как празозин [1, 8]. Поскольку ингибиторы гистодацетилаз, такие как вальпроевая кислота и вориностат, также могут снижать передачу НА [10], они тоже могут иметь терапевтический потенциал при COVID-19. Перспективным является и применение тканеспецифичных белково-пептидных комплексов, обладающих нейропротекторным действием (целлекс) с целью реабилитации когнитивных функций на реабилитационных этапах постковидного синдрома [11].

Поскольку 5НТ может быть функционально противоположен НА, препараты, способствующие передаче 5НТ, могут также ослаблять цитокиновый шторм, связанный с COVID-19: СИОЗС (флуоксетин, циталопрам, сертралин, пароксетин, флувоксамин; ТЦА (кломипрамин); ИМАО (фенелзин, транилципромин); и агонист 5НТ_{2С}-рецепторов лоркасерин [3, 8].

Активация норадренергической системы также может быть ответственна за ощущение «гумана» в голове при COVID-19 и негативно влиять на психическое состояние пациентов, провоцируя и усиливая делирий, в том числе в постковидном периоде [7, 12].

Следует отметить, что исследование роли моноаминов в реализации и проявлении симптомов SARS-CoV-2, нейропсихиатрических нарушений в постковидном периоде, возможности их применения в терапии находятся в самой активной начальной стадии. Однако стоит отметить положительные эффекты воздействия катехоламинов при COVID-19, например, такие как препятствие гипогликемии, кардиогенному шоку и улучшение лёгочной вентиляции. Это стоит учитывать при попытках отрегулировать уровень катехоламинов у пациентов, дабы избежать осложнений в виде сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточности в острой фазе и в постковидном периоде [13].

Описанные функциональные нарушения в норадренергической системе могут сохраняться и в Long covid период, имея широкий спектр проявлений. Возможно, некоторые способы воздействия на норадренергическую систему, которые описаны для острого периода COVID-19 могут иметь положительный эффект и в постковидный период [1, 8, 13].

К сожалению, тяжёлое течение COVID-19 у ряда пациентов, а также приём ими различных лекарственных препаратов существенно затрудняет прямое исследование роли катехоламинов в патогенезе этого заболевания, как в острой фазе, так и в постковидном периоде [13]. Вышеизложенные факторы делают актуальным поиск немедикаментозных методов коррекции последствий COVID-19, например, возможности применения методов адаптивного биоуправления, транскраниальной электро и магнитной стимуляции для нейрореабилитации постковидного синдрома [14].

ВОЗМОЖНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ ЭЛЕКТРО- И МАГНИТНОЙ СТИМУЛЯЦИИ ДЛЯ НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИИ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА.

Следует отметить высокую актуальность исследований направлении поиска эффективных средств нейрореабилитации последствий COVID-19. Однако в связи с разнообразием нарушений работы ЦНС при пост-ковидном синдроме, использование медикаментозных способов коррекции не всегда становится возможным. На фоне широкого спектра осложнений, вызванных медикаментозной терапией COVID-19, в реабилитации неврологических осложнений особый интерес представляют методы неинвазивной стимуляции мозга. К таким подходам относятся методы транскраниальной электрической стимуляции (ТЭС) и транскраниальной магнитной стимуляции мозга (ТМС), положительно зарекомендовавших себя в качестве неинвазивных и немедикаментозных методов лечения целого ряда различных неврологических нарушений. В условиях пандемии COVID-19 эти методы имеют преимущество возможности удаленного лечения, которое можно легко масштабировать [15]. Методы ТЭС и ТМС предназначены для модуляции активности внутричерепных структур головного мозга и нейронных

сетей, при этом ТЭС менее фокусирован и более ограничен в достижении глубоких структур мозга [16]. Транскраниальная электростимуляция в настоящее время входит в группу медицинских технологий, в которой лечебный эффект достигается за счет воздействия слабым импульсным током на головной мозг пациента. При этом в механизме действия ТЭС большое значение отводится нейро-рефлекторным, нейрогуморальным, ритмическим и резонансно-поглощающим факторам, объяснение которым находится в рамках четырех теорий биофизического и биохимического компонентов. В литературе подробно описано усиление седативного и анальгетического эффектов вследствие применения ТЭС [17]. Так, по мнению ряда авторов одним из механизмов лечебного действия ТЭС является селективное возбуждение импульсными электрическими токами эндогенной опиоидной системы ствола головного мозга. Эффекты стимуляции антиноцицептивной системы реализуются за счет выделения ряда эндогенных опиоидных пептидов, важнейшим из которых является β -эндорфин, который по мнению ряда авторов, может выступать в организме как в качестве гормона, так и в качестве нейромедиатора и нейромодулятора. В этом контексте интересным представляется исследование Лебедева и др. [18], в котором показано опосредованное действие ТЭС на стресс лимитирующую систему через продукцию β -эндорфинов, при этом, лечебный эффект от данного воздействия проявлялся за счет устранения симптомов депрессии, снятия утомления, нервного напряжения, повышения нейропсихической устойчивости, нормализация настроения и сна.

В научной литературе также существуют данные о применении ТЭС-терапии для снижения продукции провоспалительных цитокинов: интерлейкина-1 β , интерлейкина-6 и увеличения содержания противовоспалительных цитокинов в крови и ликворе [11, 19]. Неаналгетические эффекты транскраниальной электроаналгезии связаны с тем, что импульсные токи устраняют активирующее влияние ретикулярной формации на корковые центры и стабилизируют α -ритм биоэлектрической активности головного мозга. Максимальная плотность возникающих при таком воздействии токов проводимости зарегистрирована в тканях, расположенных в области основания черепа, минимальная – в его сводах. Импульсные токи действуют также на сосудодвигательный центр, вызывая нормализацию системной гемодинамики. Стабилизация процессов центральной регуляции кровообращения, артериального давления и амплитуды его колебаний обусловлена также влиянием на центральные звенья вазомоторных рефлексов энкефалинов, которые накапливаются в стволе головного мозга. Под воздействие импульсных токов на сосудодвигательный центр происходит нормализация системной гемодинамики. Стабилизируются процессы центральной регуляции кровообращения, артериального давления и амплитуды его колебания. Эти эффекты также вызваны воздействием на центральные звенья вазомоторных рефлексов, энкефалинов, накапливающихся в стволе головного мозга. При этом выброс в кровь эндогенных опиоидных пептидов способствует повышению устойчивости организма к стрессорным факторам [16].

В исследованиях на постковидных пациентах доказан значительный эффект от применения транскраниальной электростимуляции мозга переменным током альфа-

частоты высокой четкости (α -TACS) для стимуляции коркового источника альфа-колебаний в сочетании с одновременной электроэнцефалографией и функциональной МРТ (ЭЭГ-фМРТ) [14]. Авторы продемонстрировали, что транскраниальная стимуляция альфа-колебаний переменным током (α -TACS) не только усиливала альфа-активность, но и модулировала дефолт систему мозга (DMN), причем первый эффект служил посредником последнего. В исследованиях Iseger et al., 2020 транскраниальная электростимуляция лобных и височных участков коры была использована для воздействия на системный иммунный ответ и предотвращения повреждения нервной ткани. В проведенных исследованиях показана модификация иммунологического ответа и восстановление дыхательной функции посредством стимуляции блуждающего нерва в остром периоде COVID-19 [14]. Данный подход включает как инвазивную, так и неинвазивную стимуляцию, однако находится в стадии клинических исследований [14].

Следует справедливо заметить, что все большее количество исследователей указывает на значительную эффективность применения в неврологии, психиатрии и реабилитации метода транскраниальной магнитной стимуляции. В пользу данного физиотерапевтического метода можно отнести более высокую четкость локализации направленного воздействия на структуры мозга. Seo Young Gu, Min Cheol Chang указывают высокую эффективность курсового применения транскраниальной магнитной стимуляции частотой 10 Гц для лечения депрессии у пациентов с хроническим инсультом. В исследованиях Shackshaft L. показано, что высокочастотная ТМС может иметь терапевтический эффект нарушениях пищевого поведения за счет изменения функциональной связи между префронтальной и лимбической областями мозга, что приводит к улучшению нисходящего когнитивного контроля над обработкой эмоций и способности осуществлять целенаправленное поведение. В исследованиях Michael A. и соавт. показана возможность совместного применения транскраниальной магнитной стимуляции и когнитивно-поведенческой терапии бессонницы для лечения депрессивных расстройств и бессонницы у пациентов во время пандемии COVID-19 [20].

Таким образом, согласно последним данным литературы существует несколько путей, с помощью которых ТЭС и ТМС может влиять на состояние пациентов с COVID-19, но при подробном исследовании эти связи остаются косвенными. Потенциал этих методов теоретически основан на известных механизмах биологического действия, продемонстрированных преимуществах у пациентов без COVID-19 при различных известных последствиях болезни и выздоровления от COVID-19, с первоначальными сообщениями о его применении у пациентов с COVID-19. Особый интерес для исследователей представляет изучение отделов головного мозга, которые могут быть потенциальными мишенями для описанных выше неинвазивных нейромодулирующих подходов [14, 15, 20].

Привлекает внимание использование методов нейровизуализации, которые существенно расширяют имеющиеся представления клиницистов о нейроморфологических и нейроанатомических изменениях после перенесенного COVID-19 [3]. Однако, в свою очередь, возможности данного метода для оценки последствий постковидного синдрома достаточно ограничены, что приводит к

необходимости рассмотрения данной проблемы в мультидисциплинарном подходе. На современном этапе практики использования нейрофизиологических методов приходится констатировать отсутствие нормативных ЭЭГ критериев для диагностики неврологических последствий постковидного синдрома. Однако, при этом следует отметить, что полученные за столь короткий период пандемии данные однозначно свидетельствуют о том, что вирус SARS-CoV-2 вызывает изменения в нервной системе, которые могут проявляться и обнаруживаться в записи ЭЭГ. В представленных исследованиях описаны неспецифические закономерности, возникающие на энцефалограммах у пациентов с COVID-19. На основании доступных данных зарубежной литературы, связанных с изменениями ЭЭГ у пациентов с COVID-19 установлено, что у больных, которым проводили ЭЭГ-исследование, наблюдались изменения в лобной области. У некоторых пациентов не было обнаружено реакции на внешние стимулы. Кроме того, возник ранее не проявлявшийся, необычный паттерн в виде непрерывных, слегка асимметричных, мономорфных, двухфазных и медленных дельта-волн. На сегодняшний день, установлено превалирование фронтальных паттернов ЭЭГ как биомаркеров COVID-19. Отмечается снижение доминирования альфа-ритма, генерализованные неспецифические изменения биоэлектрической активности мозга в виде диффузного тета-дельта замедления, паттерны фронтальной интермиттирующей дельта-активности, латерализованное полушарное замедление, паттерн «вспышка–подавление», эпилептиформная активность [19]. На сегодняшний день достоверно установлено, что данные изменения вызваны вирусом SARS-CoV-2 как таковым и ранее не встречались. Эти наблюдения подтверждают необходимость корректировки оценок влияния SARS-CoV-2 на активность ЭЭГ и являются основой для более точной диагностики и обучения нейробиоуправлению [16]. По нашему мнению, активизация исследовательских усилий в направлении подробного изучения ЭЭГ пациентов, перенесших COVID-19 с применением как традиционных методов анализа, так и новых подходов, основанных на нейросетевых технологиях, а также функциональной МРТ позволит создать прочную основу для внедрения терапии с применением биологической обратной связи и других в рамках комплексного подхода к ведению пациентов, требующих реабилитации по нейропсихиатрическому профилю, связи с перенесенной вирусной инфекцией SARS-CoV-2 [4].

Важным механизмом проявления постковидного синдрома является вовлечение в патогенез SARS-CoV-2 центральных нейроэндокринных органов – гипоталамуса, гипофиза и эпифиза, что проявляется целым спектром нейроэндокринных и астеновегетативных нарушений. Такие эффекты, согласно данным литературы обусловлены тем, что кроме выполнения эндокринной функции – выделения статинов и либеринов, гипоталамус способствующую поддержанию таких констант гомеостаза, как гидростатическое и осмотическое давление крови, температура тела, регуляция пищевого и полового поведения, обеспечивая межсистемную регуляцию. Следует отметить, счет тесных связей гипоталамуса с центрами коры больших полушарий SARS-CoV-2 оказывает направленное влияние на появление целостных эрготропных и тропотропных реакций организма, включающих эмоциональную дестабилизацию,

нарушение мотивации, изменение уровня сознания, целенаправленной деятельности, нарушение регуляции системы сон/пробуждение [21].

Все указанные факторы могут приводить к гиперактивации вегетативной нервной системы (ВНС), имеющей решающее значение для выживания в условиях действия различных стрессоров, таких как травматическое кровотечение, асфиксия, сепсис, нехватка еды и воды и т.п., которые на протяжении всей эволюции человека угрожали гомеостазу. Клинически данные состояния могут проявляются в виде тревожных расстройств, в том числе ПТСР. Важно отметить, что нарушения ВНС играют одну из ведущих ролей в обширных полисистемных проявлениях не только при поражении SARS Cov-19, но и при любых других заболеваниях, протекающих с вовлечением вегетативных центров. В литературе подробно описаны эффекты длительной активации ВНС причинить такие как увеличение потребления кислорода миокардом, повышение уровня глюкозы, нарушение энергетического метаболизма, снижение порога аритмий, гипокалиемия и гипонатриемия, обуславливающие в дальнейшем ишемическое повреждение почек, внутрисосудистый тромбоз, стрессовую кардиопатию [7, 22]. Так, у пациентов, подвергшихся воздействию крайне сильного стресс-фактора, в т.ч. и такого как SARS-CoV-2, физиологические петли отрицательной обратной связи могут уступить место патофизиологическим петлям положительной обратной связи. В результате пациент может умереть даже в течение короткого периода времени, например, из-за вызванной катехоламинами желудочковой аритмии, отека легких или нарушения кровоснабжения почек [22]. Норадреналин, как один из медиаторов ВНС, может принимать в этом непосредственное участие. Активация норадренергической системы также может быть ответственна за ощущение «тумана» в голове при COVID-19 и негативно влиять на психическое состояние пациентов, провоцируя и усиливая делирий [7, 12, 22].

В научной литературе ранее уже предлагалось введение определения исходного вегетативного статуса в рутинную практику врача-реабилитолога. Согласно классическим канонам, оценка состояния вегетативной нервной системы осуществляется на основании исследования трех основных параметров: исходного вегетативного тонуса, вегетативного обеспечения и реактивности. При этом вегетативная реакция пациентов может быть, как временным состоянием, непосредственно связанным с синдромом Long-Covid, так и наследственно обусловленным типом вегетативной регуляции, определяющим все ассоциированные с ВНС характеристики, от поведенческих реакций и конституциональных особенностей до скорости метаболизма и особенностей протекания заболеваний. По мнению некоторых авторов, важным диагностическим критерием дифференциальной диагностики, в этом случае, может служить оценка у пациентов экспрессии рецепторов тромбоцитов к ацетилхолину и норадреналину [19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, остро назрел вопрос необходимости включения не только в клинику, но и на этапе реабилитации, в диагностические критерии степени как центральных так и вегетативных нарушений вследствие перенесенного COVID-19.

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о перспективности изучения патофизиологических механизмов и эффективности применения ТЭС и ТМС в реабилитации неврологических последствий COVID-19.

Исследование выполнено на базе Научно-клинического центра «Технологии здоровья и реабилитации». Поддержано Программой развития ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского» "Приоритет-2030".

Список литературы

1. Vasanthakumar N. Can beta-adrenergic blockers be used in the treatment of COVID-19? / Vasanthakumar N. // *Med Hypotheses*. – 2020. – P. 142.
2. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 / National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines – 2020.
3. Hassett C. E. Neurologic aspects of coronavirus disease of 2019 infection. / Hassett C. E., Frontera J. A. // *Curr Opin Infect Dis*. – 2021. – 34(3). – P. 217–227.
4. Costa L. H. Can selective serotonin reuptake inhibitors have a neuroprotective effect during COVID-19? / Costa L. H., Santos B. M., & Branco L. G. // *European journal of pharmacology*. – 2020. – 889. – P. 173629.
5. Gu J. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. / Gu J., Gong E., Zhang B., Zheng J. et al. // *The Journal of experimental medicine*. – 2005. – 202(3). – P. 415–424. <https://doi.org/10.1084/jem.20050828>
6. Yu F. Measures for diagnosing and treating infections by a novel coronavirus responsible for a pneumonia outbreak originating in Wuhan, China. / Yu F., Du L., Ojcius D. M., Pan C., Jiang S. // *Microbes and infection*. – 2020. – 22(2). – P. 74–79. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2020.01.003>
7. Goldstein D. S. The possible association between COVID-19 and postural tachycardia syndrome. *Heart rhythm*. – 2021.
8. Fitzgerald P. J. Noradrenergic and serotonergic drugs may have opposing effects on COVID-19 cytokine storm and associated psychological effects. / Fitzgerald P. J. // *Medical hypotheses*. – 2020. – 144. – P. 109985.
9. König M. F. Preventing cytokine storm syndrome in COVID-19 using α -1 adrenergic receptor antagonists. / König M. F., Powell M. A., Staedtke V. et al. // *J Clin Invest* – 2020.
10. More S. S. Vorinostat increases expression of functional norepinephrine transporter in neuroblastoma in vitro and in vivo model systems. / More S. S., Itsara M., Yang X. et al. // *Clin Cancer Res* – 2011. – 17(8) – P. 2339–49.
11. Kovalenko A. V. Influence of Cellex on the recovery of cognitive and speech disorders in the acute period of stroke. / Kovalenko A. V., Safronova M. N. // *Journal of Neurology and Psychiatry*. S. S. Korsakov. – 2015. – 115(1). – P. 40–44.
12. Sher Y. COVID-19-associated hyperactive intensive care unit delirium with proposed pathophysiology and treatment: a case report. / Sher Y., Rabkin B., Maldonado J. R., & Mohabir P. // *Psychosomatics*. – 2020. – 61(5). – P. 544.
13. Gubbi S. Catecholamine physiology and its implications in patients with COVID-19. / Gubbi S., Nazari M. A., Taieb D., Klubo-Gwiedzinska J., & Pacak K. // *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. – 2020. – 8(12). – P. 978–986. doi:10.1016/s2213-8587(20)30342
14. Michael A. Norred. TMS and CBT-I for comorbid depression and insomnia. Exploring feasibility and tolerability of transcranial magnetic stimulation (TMS) and cognitive behavioral therapy for insomnia (CBT-I) for comorbid major depressive disorder and insomnia during the COVID-19 pandemic. / Michael A. Norred, Lindsay C. Haselden, Gregory L. Sahlem, Allison K. Wilkerson, E. Baron Short, Lisa M. McTeague, Mark S. George. // *Brain Stimul*. – 2021. – 14(6). – P. 1508–1510. doi: 10.1016/j.brs.2021.09.007.

15. Clancy K. J. Transcranial stimulation of alpha oscillations up-regulates the default mode network / Kevin J. Clancy, Jeremy A. Andrzejewski, Yuqi You, Jens T. Rosenberg, Mingzhou Ding, and Wen Li. // Proc Natl Acad Sci U S A – 2022. – 119(1). – e2110868119. doi: 10.1073/pnas.2110868119.
16. Gulyaev V. Yu. Transcranial electrotherapy. Classical modern technologies. / V. Yu. Gulyaev, V. A. Matveev. – Ekaterdinburg, 2015. – 81 p.
17. Zanin S. A. TES-terapiya. Sovremennoe sostoyanie problemy [TES-therapy. The current state of the problem]. / Zanin S. A., Kade A. Kh., Kadomtsev D. V., Pasechnikova E. A., Golubev V. G., Plotnikova V. V., Sharov M. A., Azarkin E. V., Kocharyan V. E. // Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. – 2017. – 1. – P. 58–69 (in Russian).
18. Лебедев В. П. Влияние неинвазивной транскраниальной электростимуляции на утомление и связанные с ним психофизиологические показатели состояния человека. / Лебедев В. П., Ковалевский А. В., Газеева И. В., Гайсина А. В., Дерпгольц С. В., Борд Э. И. // Физиол. человека. – 2001. – 27 (2). – С. 15–28.
19. Medical rehabilitation of patients with various forms of stroke and encephalopathy: Textbook / Ed. ed. prof. V. N. Sokruta, member box Academy of Medical Sciences of Ukraine O. V. Sinyachenko. – Kramatorsk: "Kashtan", 2018. – 233 p.
20. Seo Young Gu. The Effects of 10-Hz Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Depression in Chronic Stroke Patients. / Seo Young Gu, Min Cheol Chang // Brain Stimul. – 2017. – Volume 10, ISSUE 2. – P. 270–274.
21. Attademo L. Are dopamine and serotonin involved in COVID-19 pathophysiology?. / Attademo L., & Bernardini F. // The European Journal of Psychiatry – 2021. – 35(1). – P. 62.
22. Goldstein D. S. The extended autonomic system, dyshomeostasis, and COVID-19. / Goldstein D. S. // Clinical Autonomic Research – 2020. – P. 1–17.

CURRENT METHODS OF POST-COVID SYNDROME NEUROREHABILITATION

***Biryukova E. A., Shaimardanova L. R., Stroevisky V. V., Verbenko V. A.,
Orehova L. S., Kuzmin A. G., Yarmolyuk N. S.***

***V. I. Vernadsky Crimean Federal Universiti, Simferopol, Republic of Crimea, Russia
E-mail: biotema@mail.ru***

As a result of the pandemic, the new coronavirus infection SARS-CoV-2 has affected a large part of the world's population, the multisystem nature of the lesion characterizes the difficulties of therapy of this disease and the subsequent rehabilitation of the person, restoration of his social activity, which is a significant problem for medicine and the state as a whole, while even in remission patients continue to suffer from a number of complications [1]. For example, about 37 % of patients after a coronavirus infection experience neurological disorders, which can range from mild to critical [2]. Postviral fatigue syndrome (asthenia) – observed in 53.1 % of patients with SARS-CoV-2. Cerebrovascular disorders range from mild: headaches, dizziness, weakness, nausea, asthenic disorders (mood disorders, reduced performance, fatigue, sleep disorders), to severe neurological complications: ischemic cerebral infarctions, hemorrhages, myelitis, polyneuropathies, demyelinating diseases.

Along with cardiorespiratory pathology, cognitive and asthenic disorders become a hidden cause the life quality violation of the population, and entail the loss of highly qualified personnel and the working population proportion decrease. The degree of

severity of neurological and asthenic disorders in patients with SARS-CoV-2 is increasingly considered as a leading symptom that determines further social rehabilitation. Relevant scientific publications substantiate the creation, within the framework of evidence-based medicine, of a complex rehabilitation measures for neurovegetative disorders in patients with Long Covid-19 syndrome with their subsequent inclusion in clinical algorithms of rehabilitation measures for patients with COVID-19, as well as guidelines for the rehabilitation of neuropsychiatric and neurological complications after SARS -CoV-2. Against the backdrop of a wide range of complications caused by COVID-19 pharmacotherapy, physical and physiotherapeutic methods of neurorehabilitation of the consequences of COVID-19 are of particular interest in neurological complications rehabilitation. The results of this study indicate transcranial electrical and magnetic stimulation benefits in the rehabilitation of the neurological COVID-19 consequences.

Thus, there is an urgent need to include not only in the clinic, but also at the stage of rehabilitation, in the diagnostic criteria of the degree of both central and autonomic disturbances due to COVID-19.

The results of the present study testify to the prospects of studying pathophysiological mechanisms and efficacy of TES and TMS in rehabilitation of neurological consequences of COVID-19.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, Long-COVID, post-COVID syndrome, cognitive functions, autonomic regulation, neurorehabilitation, asthenia, autonomic nervous system.

References

1. Vasanthakumar N. Can beta-adrenergic blockers be used in the treatment of COVID-19? / Vasanthakumar N. // *Med Hypotheses*. – 2020. – P. 142.
2. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19, *National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines* (2020).
3. Hassett C. E., Frontera J. A. Neurologic aspects of coronavirus disease of 2019 infection, *Curr Opin Infect Dis.*, **34(3)**, 217 (2021).
4. Costa L. H., Santos B. M., & Branco L. G. Can selective serotonin reuptake inhibitors have a neuroprotective effect during COVID-19? *European journal of pharmacology*, **889**, 173629. (2020).
5. Gu J. Gong E., Zhang B., Zheng J. et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS, *The Journal of experimental medicine*, **202(3)**, 415 (2005). <https://doi.org/10.1084/jem.20050828>
6. Yu F., Du L., Ojcius D. M., Pan C., Jiang S. Measures for diagnosing and treating infections by a novel coronavirus responsible for a pneumonia outbreak originating in Wuhan, China, *Microbes and infection*, **22(2)**, 74 (2020). <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2020.01.003> 30.
7. Goldstein D. S. The possible association between COVID-19 and postural tachycardia syndrome. *Heart rhythm* (2021).
8. Fitzgerald P. J. Noradrenergic and serotonergic drugs may have opposing effects on COVID-19 cytokine storm and associated psychological effects, *Medical hypotheses*, **144**, 109985 (2020).
9. König M. F., Powell M. A., Staedtke V. et al. Preventing cytokine storm syndrome in COVID-19 using α -1 adrenergic receptor antagonists, *J Clin Invest.* (2020).
10. More S. S., Itsara M., Yang X. et al. Vorinostat increases expression of functional norepinephrine transporter in neuroblastoma in vitro and in vivo model systems, *Clin Cancer Res.*, **17(8)**, 2339 (2011).
11. Kovalenko A. V., Safronova M. N. Influence of Cellex on the recovery of cognitive and speech disorders in the acute period of stroke, *Journal of Neurology and Psychiatry. S. S. Korsakov*, **115(1)**, 40 (2015).

12. Sher Y., Rabkin B., Maldonado J. R., & Mohabir P. COVID-19–associated hyperactive intensive care unit delirium with proposed pathophysiology and treatment: a case report, *Psychosomatics*, **61(5)**, 544. (2020).
13. Gubbi S., Nazari M. A., Taieb D., Klubo-Gwiedzinska J., & Pacak K. Catecholamine physiology and its implications in patients with COVID-19, *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, **8(12)**, 978 (2020). doi:10.1016/s2213-8587(20)30342
14. Michael A., Lindsay C. Haselden, Gregory L. Sahlem, Allison K. Wilkerson, E. Baron Short, Lisa M. McTeague, Mark S. George. Norred. TMS and CBT-I for comorbid depression and insomnia. Exploring feasibility and tolerability of transcranial magnetic stimulation (TMS) and cognitive behavioral therapy for insomnia (CBT-I) for comorbid major depressive disorder and insomnia during the COVID-19 pandemic, *Brain Stimul.*, **14(6)**, 1508 (2021). doi: 10.1016/j.brs.2021.09.007.
15. Clancy K. J., Jeremy A. Andrzejewski, Yuqi You, Jens T. Rosenberg, Mingzhou Ding, and Wen Li. Transcranial stimulation of alpha oscillations up-regulates the default mode network, *Proc Natl Acad Sci U S A*, **119(1)**, e2110868119 (2022). doi: 10.1073/pnas.2110868119.
16. Gulyaev V. Yu., V. A. Matveev. *Transcranial electrotherapy. Classical modern technologies*, 81 p. (Ekaterdinburg, 2015).
17. Zanin S. A., Kade A. Kh., Kadomtsev D. V., Pasechnikova E. A., Golubev V. G., Plotnikova V. V., Sharov M. A., Azarkin E. V., Kocharyan V. E. TES-terapiya. Sovremennoe sostoyanie problemy [TES-therapy. The current state of the problem], *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*, **1**, 58 (2017). (in Russian).
18. Lebedev V. P., Kovalevsky A. V., Gazeeva I. V., Gaisina A. V., Derpholz S. V., Bord E. I. The influence of noninvasive transcranial electrostimulation on fatigue and related psychophysiological indicators of human condition, *Human Physiol.*, **27 (2)**, 15 (2001).
19. *Medical rehabilitation of patients with various forms of stroke and encephalopathy*: Textbook, Ed. ed. prof. V. N. Sokruta, member box Academy of Medical Sciences of Ukraine O. V. Sinyachenko, 233 p. (Kramatorsk: "Kashtan", 2018).
20. Seo Young Gu, Min Cheol Chang. The Effects of 10-Hz Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Depression in Chronic Stroke Patients, *Brain Stimul.*, **10, 2**, 270 (2017).
21. Attademo L. & Bernardini F. Are dopamine and serotonin involved in COVID-19 pathophysiology? *The European Journal of Psychiatry*, **35(1)**, 62 (2021).
22. Goldstein D. S. The extended autonomic system, dyshomeostasis, and COVID-19. *Clinical Autonomic Research*, **1** (2020).