

Кардиальные и вегетативные проявления long-COVID у детей

Е.А.Дегтярёва^{1,2}, А.В.Горелов^{3,4}, Х.Ю.Симоновская⁴, Е.П.Исаева^{4,5}, М.А.Куфа²,
М.Г.Кантемирова¹, С.А.Александрова⁶, В.И.Барский⁷, А.С. Закревский⁸

¹Российский университет дружбы народов (РУДН), Москва, Российская Федерация;

²Детская клиническая инфекционная больница №6, Москва, Российская Федерация;

³Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Российская Федерация;

⁴Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова, Москва, Российская Федерация;

⁵Научно-клинический центр детей и подростков Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Российская Федерация;

⁶Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева, Москва, Российская Федерация;

⁷Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация;

⁸Подольская детская городская больница, Подольск, Российская Федерация

Согласно собственным данным авторов, согласующимся с литературными сведениями, постковидный синдром в виде сохранения или манифестации различных патологических симптомов более 12 нед. от заражения SARS-CoV-2 наблюдается у 5–15% детского контингента. При этом сердечно-сосудистые симптомы варьируют от серьезных воспалительных повреждений миокарда, манифестации эссенциальной артериальной гипертензии до признаков дисфункции вегетативной нервной системы со склонностью к гиперсимпатикотонии, негативно влияющей на качество жизни детей. Авторами представлен клинический случай подострого миокардита у пациента на фоне течения long-COVID после малосимптомного острого заболевания. Наблюдение иллюстрирует значительную клиническую значимость своевременной диагностики синдрома с помощью магнитно-резонансной томографии с гадолинием, что в нашей стране было проведено впервые в педиатрической практике. Для раннего распознавания вегетативной дисфункции предложены критерии, специфичные для детского и подросткового возраста. Даны рекомендации по коррекции состояния, включающие поведенческие вмешательства, лекарственные и немедикаментозные методы лечения.

Ключевые слова: long-COVID, вегетативная дисфункция, гиперсимпатикотония, миокардит, поведенческая терапия, немедикаментозная терапия

Для цитирования: Дегтярёва Е.А., Горелов А.В., Симоновская Х.Ю., Исаева Е.П., Куфа М.А., Кантемирова М.Г., Александрова С.А., Барский В.И., Закревский А.С. Кардиальные и вегетативные проявления long-COVID у детей. Вопросы практической педиатрии. 2022; 17(5): 75–82. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-5-75-82

Cardiac and vegetative manifestations of long-COVID in children

Е.А.Degtyareva^{1,2}, А.В.Gorelov^{3,4}, Н.Yu.Simonovskaya⁴, Е.Р.Isaeva^{4,5}, М.А.Kufa²,
М.Г.Kantemirova¹, А.С.Aleksandrova⁶, V.I.Barskiy⁷, А.С.Zakrevskiy⁸

¹Peoples' Friendship University of Russia (RUDN), Moscow, Russian Federation;

²Children's Clinical Hospital for Infectious Diseases No 6, Moscow, Russian Federation;

³Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance, Moscow, Russian Federation;

⁴A.I.Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation;

⁵Federal Scientific and Clinical Center for Children and Adolescents, Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation;

⁶Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russian Federation;

Для корреспонденции:

Дегтярёва Елена Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач Российской Федерации, президент Детской инфекционной клинической больницы №6 Департамента здравоохранения г. Москвы, заведующая кафедрой детской кардиологии факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института Российского университета дружбы народов, почетный вице-президент Российской ассоциации детских кардиологов

Адрес: 125438, Москва, 3-й Лихачевский пер., 2Б

Телефон: (903) 545-7702

E-mail: dgp48@yandex.ru

ORCID: 0000-0003-4865-732X

Статья поступила 14.09.2022 г., принята к печати 28.10.2022 г.

For correspondence:

Elena A. Degtyareva MD, PhD, DSc, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation; president of the Children's Clinical Hospital for Infectious Diseases No. 6; Head of the Department of Pediatric Cardiology, Faculty of Postgraduate Medical Education, People's Friendship University of Russia; Honorary Vice-President of the Russian Association of Pediatric Cardiologists

Address: 2B 3rd Likhachevsky lane, Moscow, 125438, Russian Federation

Phone: (903) 545-7702

E-mail: dgp48@yandex.ru

ORCID: 0000-0003-4865-732X

The article was received 14.09.2022, accepted for publication 28.10.2022

⁷National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation;

⁸Podolsk Children's City Hospital, Podolsk, Russian Federation;

Approximately 5–15% of children develop post-COVID-19 syndrome after SARS-CoV-2 infection, which manifests itself with various pathological symptoms for more than 12 weeks. Cardiovascular symptoms range from serious myocardial inflammation, manifestations of essential hypertension to signs of autonomic dysfunction with a tendency to hypersympathicotonia, which negatively affects the quality of life of children. We report a case of subacute myocarditis in a patient with long-COVID after a low-symptomatic acute disease. This case illustrates high clinical significance of timely diagnosis of long-COVID using gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging, which was performed in our country for the first time in pediatric practice. We developed criteria for early diagnosis of autonomic dysfunction specific for children and adolescents. We also developed treatment recommendations, including behavioral therapy, drug, and non-drug treatments.

Key words: long-COVID, autonomic dysfunction, hypersympathicotonia, myocarditis, behavioral therapy, non-drug treatment

For citation: Degtyarova E.A., Gorelov A.V., Simonovskaya H.Yu., Isaeva E.P., Kufa M.A., Kantemirova M.G., Aleksandrova S.A., Barskiy V.I., Zakrevskij A.S. Cardiac and vegetative manifestations of long-COVID in children. *Vopr. prakt. pediatr. (Clinical Practice in Pediatrics)*. 2022; 17(5): 75–82. (In Russian). DOI: 10.20953/1817-7646-2022-5-75-82

Подавляющее большинство жителей планеты в той или иной степени пострадали от одной из крупнейших за последнее столетие пандемии COVID-19. Вирус SARS-CoV-2 оказался крайне изменчивым, причем его эволюция, вероятно, движется в сторону меньшей патогенности, но драматический прирост контагиозности новых штаммов не вызывает сомнения. Не подтвердились предположения о кардинально меньшей подверженности детей инфицированию SARS-CoV-2, которые первоначально основывались на высокой частоте бессимптомного течения (43–68% случаев) [1]. На ранних этапах пандемии считалось, что ребенок в значительной степени избавлен от прямого воздействия вируса, тяжелых последствий и высокой смертности [2]. По данным Американской академии педиатрии, <1,5% случаев заражения заканчивались госпитализацией. Однако со временем подтвердилась сопоставимость вероятности заболевания у взрослых и детей: так, если в 2020 г. в нашей стране клиническую симптоматику выявляли у 6–7% детей, то сейчас примерно каждый пятый пациент с подтвержденным COVID-19 младше 18 лет.

С высокой вероятностью возросшую частоту болезни в педиатрической популяции можно объяснить измененным «поведением» новых штаммов, ведь на долю высококонтагиозного варианта коронавируса «омикрон» у детей и подростков приходится около 5% всех госпитализаций с COVID-19, что в 4 раза выше, чем во время предыдущих волн [3]. Возможно, это можно связать с лучшим тестированием или более пристальным вниманием врачей к этой инфекции у пациентов до 18 лет, но уже ясно, что особой защиты детей от этого недуга, по сравнению со взрослыми, не существует.

Еще один крайне важный аспект заражения новым коронавирусом выявился уже после достаточного изучения возбудителя и создания вакцин. Оказалось, что COVID-19 для конкретного пациента может не заканчиваться с исчезновением острых симптомов. В 2020 г. стали появляться сообщения о разного рода отдаленных последствиях у взрослых после ликвидации основных проявлений болезни, таких как лихорадка, метаболические и дыхательные расстройства [4, 5]. Наблюдения показали, что после положительного теста на COVID-19 у 13,3% взрослых наблюдался спектр симптомов, которые продолжались не менее 4 нед., а у 4,5% – не менее 8 нед [6]. Некоторые авторы предполагают, что до 50% паци-

ентов продолжают испытывать проблемы со здоровьем после параинфекционного периода [7, 8]. Проявления в основном характеризовались как крайне неспецифичные и относились к нейропсихиатрической сфере. В их числе исследователи отмечали ощущение тумана в голове, когнитивную дисфункцию, головные боли, потерю вкуса и обоняния, колебание эмоций и настроения, потерю памяти (как кратко-, так и долгосрочной), энцефалопатию, цереброваскулярные нарушения, расстройство сна и галлюцинации. Данная симптоматика фигурирует в англоязычной литературе как long-COVID («длительный COVID»), встречаются термины «постковидный синдром», «послеострый или хронический COVID-19» [9, 10]. Всемирная организация здравоохранения определяет взрослых пациентов с длительным COVID как людей с вероятной или подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 в анамнезе, обычно через 3 мес. после начала COVID-19, с симптомами, продолжающимися не менее 2 мес. и не объясненными альтернативными диагнозами [11]. В руководстве Национального института здоровья Великобритании (National Institute for Health and Care Excellence/NICE) такие состояния подразделяются на продолжающийся симптоматический COVID-19 (длительность проявлений 4–12 нед.), постковидный синдром (последствия свыше 12 нед.) либо просто долгий COVID (от 4 нед. и более) [12]. Первые сообщения об остаточных явлениях после перенесенного COVID-19 у детей относятся к концу декабря 2020 г. [13, 14], и для педиатрической когорты частоту такого состояния оценивают примерно в 5–15% [15, 16]. В России данные о распространенности long-COVID в детском возрасте пока мало доступны.

В настоящее время сложно предсказать, разовьется ли long-COVID у пациента после перенесенной инфекции. Авторы крупного популяционного исследования сообщают, что характерный для этого состояния «мозговой туман» чаще наблюдался у женщин с респираторными симптомами в начале и тяжелой формой заболевания, потребовавшей госпитализации в отделение интенсивной терапии [17]. В то же время сейчас наиболее достоверным прогностическим признаком вне зависимости от возраста является наличие пяти и более симптомов острого COVID-19 на первой неделе болезни. В число симптомов включаются и лабораторные параметры в виде повышения уровня D-димера, ферритина, гипоальбуминемии [18].

Пока точно неизвестно, какие патогенетические процессы играют основную роль в развитии COVID. Предполагается, но не доказана возможность вирусной персистенции, хотя способность патогена связываться с рецепторами ангиотензин-превращающего фермента в эндотелии, проникать в клетки иммунной системы и реплицироваться в них вполне к этому располагает. Большую роль в механизмах развития длительных проявлений инфекции отводят дисрегуляции свертывающей системы крови, так как и острая, и затяжная фазы болезни ассоциированы с микро- и макротромбозами капилляров и связанным с этим поражением органов. Еще одной вероятной причиной отсроченных осложнений считают провоцируемые возбудителем аутоиммунные реакции. Таким образом, большинство авторов склоняются к теории иммунного тромбоваскулита как основной причины постковидного синдрома [19, 20]. Маркерами коагуляционных и сосудистых повреждений при постковидном синдроме считают разного рода поражения кожи и ее дериватов – дерматоваскулиты, алопецию, дистрофические изменения ногтей и кутикул.

Диагноз long-COVID, безусловно, представляет собой диагноз исключения. Сложность диагностики обусловлена, во-первых, возникновением симптомов через длительный промежуток после острой фазы инфекции (2–6 мес.), в том числе даже при бессимптомном течении [21–24]. Проблемой является и значительная вариабельность признаков, хорошо продемонстрированная на больших контингентах взрослых пациентов [25, 26]. В связи с этим не существует четкого описания постковидного синдрома, позволяющего уверенно представить картину этого состояния, и именно поэтому при подозрении на long-COVID следует фиксировать устойчивые и динамически изменяющиеся проявления, поздние осложнения, а также выявлять сходство с последствиями других вирусных инфекций. Стоит, однако, отметить, что исследования с фиксацией симптомов на смартфонах показывают отсутствие значимых отличий в картине long-COVID у взрослых в зависимости от расы или возраста. В основном симптомы весьма неспецифичны – усталость, непереносимость физических нагрузок, мышечные и головные боли, одышка [25, 26].

Наблюдения острых случаев в процесс пандемии COVID-19 очень скоро показали, что значительное число тяжелых случаев и гибели пациентов от COVID-19 связаны с сердечно-сосудистыми осложнениями, и болезнь следует считать «сосудистой инфекцией», а не чисто респираторной [27]. Последнее может объяснить не только высокую распространенность микро- и макро-тромбозов, инсультов и кардиальных симптомов, но и разнообразные мультисистемные проявления инфекции, включая мультисистемный воспалительный синдром у детей (MIS-C) с активной или недавней инфекцией COVID-19 [28, 29].

Одной из мишеней long-COVID является сердечно-сосудистая система. При этом сердечно-сосудистые симптомы варьируют от тромбозомболических и коронарных симптомов, серьезных воспалительных повреждений миокарда, сердечной декомпенсации, манифестации эссенциальной артериальной гипертензии до признаков дисфункции вегетативной нервной системы со склонностью к гиперсимпатикотонии, негативно влияющей на качество жизни детей.

Интерес представляют ряд дискуссионных вопросов изучения роли микробиома при COVID-19, в частности механизмы участия микробиома в защите от вирусных инфекций, в том числе SARS-CoV-2 [30].

Одним из вероятных механизмов нарушения кишечной микрофлоры под воздействием SARS-CoV-2 является открытие стабилизации рецептором ангиотензин-превращающего фермента 2 (ACE2) особого транспортера – натрий-зависимого переносчика нейтральной аминокислоты триптофана (BOAT10) в тонком кишечнике, что и регулирует уровни кишечных антимикробных пептидов, поддерживая стабильность кишечника [31]. Экспериментально было установлено, что дефицит ACE2 и отсутствие BOAT1 в тонкой кишке резко снижают содержание триптофана в плазме [32]. В свою очередь, резкое падение уровня триптофана блокирует возможность активации выработки противомикробных пептидов и модулирование состава кишечного микробиома, следствием чего становится предрасположенность к процессам воспаления. Дисбиоз кишечной флоры во время инфекции COVID-19 ведет к подавлению нормальной микрофлоры патогенными видами с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов (интерферона- γ (ИФН- γ), фактора некроза опухоли- α (ФНО- α)), что приводит к активации Th1-клеточного ответа, инициирует цитокиновый шторм и в конечном итоге значимо усугубляет течение COVID-19 [33].

Для детских кардиологов очевидна связь дисбиотических и сердечно-сосудистых проявлений острого COVID-19 и постковидного синдрома: диспептические явления и дисфункция кишечника наблюдаются не менее чем у трети детей в остром периоде COVID-19 и описаны при постковидном синдроме [34].

Достижениями последних трех десятилетий, несомненно, следует считать установление значения иммунных механизмов в генезе сердечной недостаточности. Согласно предложенной цитокиновой модели развития сердечной недостаточности гемодинамическая перестройка и гипоксия, являющиеся одними из важных звеньев патогенеза развития сердечной недостаточности, индуцируют иммунологические изменения. При этом образуются провоспалительные цитокины: ФНО- α , интерлейкин-1 (ИЛ-1), ИЛ-6. Более 30 лет тому назад Levine B. et al. продемонстрировали, что ФНО- α является, с одной стороны, одним из маркеров, а с другой – одной из причин развития сердечной недостаточности, активируя ренин-ангиотензиновую систему и являясь независимым предиктором неблагоприятного прогноза сердечной недостаточности [35]. Существуют 3 гипотезы, объясняющие избыточную продукцию цитокинов: гипотезы миокардиальной и экстрамиокардиальной их продукции, гипотеза бактериальных эндотоксинов.

Согласно гипотезе экстрамиокардиальной продукции цитокинов выработку цитокинов объясняют с позиций возникновения эндотелиальной дисфункции, нарушения эндотелий-зависимой дилатации сосудов, тканевой гипоксии, увеличения уровня свободных радикалов вследствие повреждения миокарда и снижения сердечного выброса. Гипотеза бактериальной продукции цитокинов объясняет избыточную продукцию цитокинов явлениями венозного застоя в кишечнике, тканевой гипоксии, что способствует повышенной проницае-