

# Откуда не ждали

COVID-19, постковидный синдром и детское сердце



Автор: Елена Александровна Дегтярёва, засл. врач РФ, докт. мед. наук, проф., президент ДИКБ №6, зав. кафедрой детской кардиологии ФНМО МИ РУДН, вице-президент Ассоциации детских кардиологов России (Москва)

В мае 2020 года пациентка из Италии впервые использовала в своей соцсети Twitter термин **long COVID**. Так она назвала своё состояние: даже после выздоровления у неё сохранялось недомогание. Различают острый COVID-19 длительностью до 4 нед, продолжающийся симптоматический (4–12 нед) и постковидный синдром — это симптомы, длящиеся свыше 12 нед, необъяснимые альтернативным диагнозом, способные трансформироваться со временем, исчезать и вновь возникать, затрагивая многие системы организма<sup>1</sup>. В дополнение к этим клиническим определениям было также предложено ввести понятие «долгий COVID-19» (long COVID-19), включающий период болезни **от 4 нед и более**. С декабря 2020 года это название получило вполне официальный статус в медицинском сообществе и **шифр МКБ U09**.

**Н**овый коронавирус SARS-CoV-2 по мере его изучения приносит всё больше неприятных сюрпризов — у него нет сезонности; **осложнения** и нарушения коагуляции, характерные обычно для сепсиса и иных тяжёлых инфекций, развиваются на самых **ранних стадиях**; частота мутаций тоже выше, чем у иных вирусов, притом возникающие изменения не снижают контагиозности вируса. Почти у 80–85% заболевших COVID-19 протекает в бессимптомной или лёгкой форме, причём последняя полностью проходит, как и любые другие неосложнённые сезонные респираторные инфекции, за 5–7 дней. Тем не менее 10–15% пациентов нуждаются в госпитализации, кислородотерапии, введении глюкокортикоидов и биологических препаратов. Примерно у 5% больных приходится прибегать к **интенсивному** лечению, искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ), по показаниям — к экстрасистемной мембранной оксигенации (ЭКМО). Как оказалось, заболевание не ограничивается поражением лёгких, а представляет собой **болезнь сосудов**, причём именно микроциркуляторные нарушения играют важнейшую роль в патогенезе поражения внутренних органов. Выздоровление может быть кажущимся: исследователи описывают **55** долгосрочных последствий перенесённого COVID-19<sup>2</sup>, включая **миокардит**, сердечную недостаточность и вегетативную дисфункцию.

## Детский вопрос

Первоначальные предположения о том, что дети **совсем** не подвержены заражению новым коронавирусом, были очень быстро развеяны. Дети болеют, правда существенно **реже**, чем взрослые, и в большинстве случаев **заметно**

[ Оказалось, что вылечиться от COVID-19 недостаточно, чтобы почувствовать себя здоровым: последствия контакта с вирусом могут сохраняться даже после его элиминации и купирования симптомов острой фазы. ]

Статус Praesens

Для библиографических ссылок  
• Дегтярёва Е.А. COVID-19, постковидный синдром и детское сердце. // StatusPraesens. Педиатрия и неонатология. — 2021. — №4 (82). — С. 53–58.

легче. Тем не менее случаи тяжёлого течения у детей есть<sup>3</sup>, они значительно **участились** во «вторую волну» пандемии. Лечение педиатрического мульти-системного воспалительного синдрома (multisystem inflammatory syndrome in children, MIS-C) стало сложной проблемой, требующей участия мультидисциплинарной команды клиницистов<sup>4</sup>. К настоящему времени пациенты детского возраста составляют **до 10%** всех случаев в мире (в России, по разным данным, 6–7%)<sup>5,6</sup>.

SARS-CoV-2 проникает в организм, взаимодействуя с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ-2) эпителиальных клеток ротовой полости, дыхательных путей, носоглотки, конъюнктивы с помощью поверхностного спайк-белка (от англ. spike — «шип»). Основная мишень возбудителя — альвеолиты II типа, синтезирующие сурфактант и лизоцим, поэтому **нарушения дыхания** и мукоцилиарного клиренса возникают рано и развиваются быстро. Из лёгочных альвеол вирус перемещается в кровеносные сосуды, где клетки эндотелия **богаты** рецепторами к АПФ-2. Именно недостатком этого протеина у детей изначально пытались объяснить их меньшую восприимчивость<sup>1,7</sup>.

[ **Появление жалоб на боли в груди, эпизодов учащённого сердцебиения или стойкой тахикардии, тахипноэ или новых шумов при аускультации должно стать поводом для кардиологического обследования.** ]

Теорией за время развития пандемии было выдвинуто немало — помимо версии с АПФ-2 невысокую предрасположенность детей объясняют **меньшей коморбидностью**<sup>8</sup>: хорошо известно, что диабет и другие хронические заболевания внутренних органов снижают ресурс организма, противостоящего инфекциям. Также причиной менее выраженной симптоматики при инфицировании SARS-CoV-2 может быть более частая циркуляция в педиатрической популяции **иных коронавирусов**, составляющих приблизительно 8% всех ОРВИ. Предшествующий иммунитет и **перекрёстно** реагирующие антитела

к **иным** респираторным коронавирусам могут играть защитную роль, несмотря на индивидуальные различия в их концентрации<sup>9</sup>.

Потенциальное объяснение может крыться в различиях противоиной защитной защиты взрослых, особенно пожилых, и детей. У последних **сильнее ответ** компонентов врождённого иммунитета, выше концентрация и абсолютное число Т- и В-лимфоцитов, натуральных киллеров, что способствует успешной борьбе с вирусом. Также у них ниже склонность к развитию воспаления и острого респираторного дистресс-синдрома, не так выражен «цитокиновый шторм», вносящий значимый вклад в патогенез тяжёлых форм.

### Если организм идёт «вразнос»

Как оказалось, вирус может проникать в организм не только через рецепторы АПФ-2, но и через лектины С-типа — вещества, в норме помогающие иммуннокомпетентным клеткам определять патогены. Также выяснилось, что SARS-CoV-2 способен инфицировать не только эпителий, но и **макрофаги**, тем

самым приводя к разрушению клеток иммунной системы.

Ещё в 2016 году на примере SARS-CoV (возбудитель атипичной пневмонии) было доказано, что коронавирусы на начальном этапе заражения **блокируют** синтез интерферона I типа<sup>10</sup>. Устойчивая репликация возбудителя сопровождается **накоплением** провоспалительно-ориентированных моноцитов и макрофагов, нарушением вирусспецифических Т-клеточных реакций, повышением содержания биологически активных веществ в лёгких и крови<sup>11,12</sup>. Это состояние и получило название «**цитокинового шторма**».

Большое значение в его патогенезе придают интерлейкину-33 (IL-33), его синтезируют поражённые вирусом альвеолиты. Его высвобождение нарушает работу регуляторных Т-клеток, тем самым «обрушивая» иммунную толерантность, в этом случае патогенез пневмонии усугубляется развитием аутовоспалительного процесса<sup>13</sup>.

Ещё один патогенетический механизм, способный значимо ухудшить течение заболевания, состоит во взаимодействии SARS-CoV-2 с **β-цепью** гемоглобина. У многих больных содержание гемоглобина заметно снижено, что приводит к **гемической гипоксии**. На этом фоне растёт содержание ферритина, что имеет **диагностическое значение**. Это ещё одна из возможных причин, почему младенцы переносят COVID-19 легче, ведь у новорождённых (особенно у недоношенных) детей в крови больше **фетального** гемоглобина, не содержащего β-цепей, т.е. **нет мишеней** для вирусной атаки.

Абсолютно очевидно, что COVID-19 ассоциирован с **усилением внутрисосудистого свёртывания** крови и **тромбообразования** в сосудах мелкого калибра, в том числе в жизненно важных органах. Механизм гиперкоагуляции у пациентов с COVID-19, как предполагают исследователи, связан с выраженной эндотелиальной дисфункцией (из-за большого количества рецепторов АПФ-2 в этих клетках) и индукцией **агрегации** тромбоцитов. В отдельных обзорах у пациентов с COVID-19 и массивным тромбозом выявлено повышение титров антифосфолипидных антител<sup>14–16</sup>.

### Дела сердечные

Заболевание протекает от бессимптомных до клинически выраженных форм и сопровождается интоксикацией, лихорадкой, поражением эндотелия сосудов, лёгких, почек, ЖКТ, патологическими проявлениями в центральной и периферической нервных системах. Высок риск **осложнений**, среди которых наиболее значимыми считают дыхательную недостаточность, острый респираторный дистресс-синдром, ТЭЛА, сепсис, сердечную недостаточность, шок<sup>17</sup>.

Точный этиопатогенез поражений сердца при COVID-19 окончательно не

ясен. Экспрессия рецепторов к АПФ-2 в кардиомиоцитах уже подтверждена<sup>18</sup>, хотя и в меньших количествах, чем в альвеолах II типа и клетках эпителия. Показано, что SARS-CoV-2 может заражать эти клетки *in vitro*, вызывая в них цитотоксические эффекты<sup>19</sup>. Уже есть единичные случаи обнаружения вируса в эндокарде<sup>20</sup>, поэтому вариант непосредственного воздействия коронавируса на ткани сердца стоит рассматривать как **вполне вероятный**. Предполагают и другие механизмы — в качестве гипотез обсуждают индуцированный гипоксией **апоптоз**, микрососудистые нарушения и «цитокиновый шторм», ишемию и воспаление миокарда. В пользу последнего свидетельствует прямая корреляция между уровнем С-реактивного белка и тропонина<sup>21</sup>. Возможно также изменение **регулирующей роли** АПФ-2 из-за уменьшения количества рецепторов к нему. Электролитные нарушения, развившиеся на фоне терапии, и использование в лечении препаратов, удлиняющих интервал QT, повышают риск различных аритмий.

Если на фоне течения COVID-19 у ребёнка развился MIS-C или выявлены факторы риска поражения сердца, следует поднять вопрос о его госпитализации в многопрофильный стационар, располагающий возможностями инфекционного и кардиологического отделений. Появление **боли в груди**, учащённого сердцебиения, стойкой тахикардии, тахипноэ или **новых шумов** при аускультации должно стать поводом для дальнейшего обследования с помощью лабораторных тестов, электро- и эхокардиографии.

У взрослых повышение содержания маркёров повреждения миокарда и сердечной недостаточности (**тропонина** и мозгового натрийуретического пептида) выступает **предиктором** смертности, а у пациентов детского возраста — распространённого поражения миокарда. Другими показателями тяжёлого течения у детей следует считать лимфо- и тромбоцитопению, повышение содержания D-димера и фибриногена, гипоальбуминемию и, естественно, традиционные **показатели воспаления**<sup>22</sup>. В этих случаях необходима консультация детского кардиолога.

У пациентов с дисфункцией миокарда на фоне COVID-19 сообщали о низком вольтаже QRS, диффузных



© Tomelkova Tetiana / Shutterstock

изменениях сегмента ST, инверсии T-зубца в грудных отведениях, инверсии T-волны в боковых отведениях, атриовентрикулярных блокадах, дисфункции синусового узла. Нередко наблюдают различные нарушения ритма и изменения ЭКГ, аналогичные тем, что выражены при болезни Кавасаки<sup>23</sup>. Удлинение интервала QT встречаются у тяжелобольных с системным воспалением, лихорадкой, электролитными нарушениями или гипоксией. Особенно тщательно следует контролировать этот параметр у пациентов, получающих препараты, способные привести к его удлинению. В этих случаях обязательно эхокардиографическое исследование морфологии сердца и его сократимости (систолической и диастолической функции).

В обзоре, где исследователи проанализировали 688 случаев мультисистемного синдрома со средним возрастом пациентов 9 лет, миокардит и дисфункцию миокарда одновременно диагностировали у 53%, а поражение коронарных артерий имело место у 15%. При этом до болезни 74,4% детей были здоровы, а главными сопутствующими заболеваниями были бронхиальная астма, сахарный диабет и ожирение, т.е. «не-сердечные» нозологии<sup>24</sup>.

Профилактика кардиального повреждения при COVID-19 заключается в **соблюдении стандартов** терапии. При тяжёлых формах COVID-19 у взрослых и детей к препаратам **первой линии** относят внутривенный иммуноглобулин (ИГВВ, обычно 1–2 г/кг) и/или глюкокортикоиды в низких или средних дозах. До назначения ИГВВ необходимо **оценить** функцию сердца и объём циркулирующей крови, а пациенту с симптомами шока его вводят только после того, как восстановят эти параметры. Обязательна антикоагулянтная терапия.

При развитии симптомов шока пациентам с потребностью в инотропной/вазопрессорной поддержке возможно применение **высоких доз** глюкокортикоидов внутривенно. В педиатрической практике градация доз по преднизолону такова:

- низкие дозы — 0,3–0,5 мг/кг в сутки;
- средние дозы — 1 мг/кг в сутки;
- высокие дозы — 2 мг/кг в сутки;
- пульс-терапия (метилпреднизолон) — 10–30 мг/кг в сутки.

Для лечения MIS-C, резистентного к ИГВВ и глюкокортикоидам, а также у пациентов с противопоказаниями к исполь-

зованию этих препаратов под контролем функции печени применяют **блокатор рецепторов IL-1** анакинра в дозе более 4 мг/кг в день, а также тоцилизумаб — моноклональные антитела к **рецептору IL-6** — в дозе, зависящей от массы тела. Для терапии лёгких и среднетяжёлых форм (в том числе у новорождённых) используют рекомбинантный интерферон  $\alpha$ -2b интраназально и в виде суппозитория. При заболевании взрослых из окружения ребёнка его же назначают детям превентивно, учитывая высокую вероятность бессимптомных форм.

Следует отметить неправомерность информации о том, что применение интерферонов повышает риск заражения, увеличивая количество рецепторов АПФ-2 на поверхности клеток-мишеней. В ходе детального изучения было подтверждено, что препарат индуцирует не классические «входные ворота», а **дельта-вариант рецептора**. Последнему недостаёт 356-N-концевых аминокислот, в связи с чем он **не способен** связывать спайковый белок SARS-CoV-2 и не способствует попаданию вируса в организм<sup>25</sup>. В соответствии с временными рекомендациями по лечению COVID-19 от 6 апреля 2020 года при назначении терапии ребёнку с **иммунодефицитом** или сопутствующими нарушениями здоровья, переносящему болезнь в лёгкой или среднетяжёлой форме, можно рассмотреть возможность назначения интерферона  $\alpha$ -2b интраназально или в форме суппозитория.

Что же касается лечения собственно повреждений сердца у детей с COVID-19, то следует ориентироваться на известные стандарты и опыт оказания помощи при этих состояниях. Степень повреждения миокарда определяют, оценивая лабораторные показатели и результаты визуализирующих методик с последовательным **мониторингом биомаркёров**. Гемодинамически стабильные больные с лёгкой дисфункцией должны находиться под медицинским наблюдением и получать адекватную терапию сердечной недостаточности (диуретики, ингибиторы АПФ). Пациенты со значимыми расстройствами могут нуждаться в инотропной поддержке, ИВЛ и искусственном кровообращении, реже (в крайне тяжёлых случаях) — в проведении ЭКМО. Шок у пациентов с MIS-C часто сосудистый

(вазоплегический), а не кардиогенный, поэтому использование норадреналина и иных кардиотонических препаратов возможно, однако при назначении этих средств необходимо учитывать степень миокардиального повреждения<sup>23</sup>.

## Долгие проводы

Спустя всего год с начала пандемии оказалось, что вылечиться от новой коронавирусной инфекции как таковой зачастую **недостаточно**, чтобы почувствовать себя здоровым. Накапливается всё больше сведений, что COVID-19 **продолжает влиять** на жизнь человека даже **после окончания** симптомов острой фазы. Сначала этот факт стал очевиден у взрослых. Так, Управление национальной статистики Великобритании сообщило, что 1,1 млн жителей страны (1,7% населения) заявили о затяжном течении COVID-19. Из них 77% считают, что были инфицированы SARS-CoV-2 более чем за 12 нед до опроса, а 37% — за год и более до этого момента. Симптомы отрицательно сказались на повседневной деятельности примерно **65% пациентов**. Наиболее распространёнными были жалобы на усталость (56%), одышку (40%), потерю обоняния (32%) и трудности с концентрацией внимания (31%)<sup>26</sup>.

[ Наиболее частые симптомы long COVID-19 у детей (бессонница, усталость, мышечные боли и стойкие катаральные симптомы) нередко регистрируют у пациентов, перенёсших лёгкие и бессимптомные формы. ]

Сведений в отношении затяжного течения COVID-19 у детей пока не очень много, в том числе ввиду несформированности критериев для точной верификации этого состояния. Сбор данных преимущественно в форме опросов малоприменим для обследования пациентов дошкольного возраста. Наконец, существует возможность повторного заражения ребёнка SARS-CoV-2, которую можно спутать с отсроченными проявлениями предыдущего эпизода. Тем не менее информация накапливается и уже позволяет утверждать, что фе-

номен long COVID-19 в **педиатрической** практике вполне реален.

В частности, по данным опроса, проведённого в Риме, у трети из 129 детей 6–16-летнего возраста через 4 мес после заболевания сохранились один-два симптома, а ещё у четверти — три проявления и более. В Великобритании 9,8% (2–11 лет) и 13% пациентов (12–16 лет) сообщили по крайней мере об одном сохраняющемся проявлении через 5 нед после верификации диагноза. У четверти детей в РФ, перенёсших COVID-19 и опрошенных после выписки из стационара, нарушения сохранялись через 5 мес. Наиболее частые проблемы — бессонница, усталость, мышечные боли и стойкие катаральные симптомы. Важно подчеркнуть, что подобные явления были зарегистрированы также у тех, кто перенёс **лёгкие или бессимптомные** формы. Согласующиеся результаты зафиксированы в Австралии, Швеции и других странах<sup>27,28</sup>.

Гипотез о том, в чём именно состоит патогенез long COVID-19, достаточно. Предположительно, на состоянии пациентов сказывается как прямое **вирусное повреждение** органов пациента, так и последствия **нейротропности** патогена с поражением различных отделов центральной и вегетативной нервных систем. Поражение ветвей *perius vagus* приводит к разбалансировке функций автономной

нервной системы с преобладанием **симпатических** влияний (гиперсимпатикотония). Именно это предрасполагает к нарушениям сна, ортостатической тахикардии, подобиям **панических атак**, тревожным расстройствам<sup>29</sup>. В тканях мозга возбудитель может вызывать повреждение лимбической системы, гипоталамические нарушения, а также влиять на активность дыхательного и сосудодвигательного центров.

Все компоненты патогенеза инфекции (эндотелиальная дисфункция, гиперкоагуляция, микротромбозы) соз-



© Riferreio / Evantlab / iStock

[ Уже подтверждён факт экспрессии в кардиомиоцитах рецепторов к АПФ-2, что отчасти объясняет тропность вируса к сердечной мышце. В то же время в тканях сердца этих рецепторов несколько меньше, чем в других «мишенях» — альвеолоцитах II типа, клетках эпителия, эндотелия сосудов и эндокарда. ]

дают угрозу персистенции возбудителя, развития аутоиммунных реакций и «тлеющего воспаления» в различных органах и системах, включая сердечно-сосудистую. Всё это, очевидно, и вызывает отсроченные реакции, которые при сходстве проявлений у разных людей всё же достаточно разнообразны. По всей видимости, различие в клинической картине может зависеть от многих факторов. В частности, установлены единичные нуклеотидные полиморфизмы нескольких генов (ACE2, TMPRSS2, HLA, CD147, MIF, IFNG, IL6), причастных к патогенезу и иммунному ответу при COVID-19<sup>30</sup>.

Предсказать, разовьётся ли long COVID-19 у конкретного человека, крайне сложно. Единственным силь-

лабораторных параметров: D-димера и N-концевого натрийуретического пептида мозга (20–31%), С-реактивного белка (СРБ, 7–11%), ферритина (8%), прокальцитонина (ПКТ, 4%), IL-6 (3%). В этом плане интерес могут представлять исследования проагрегации медиуллина как маркера повреждения эндотелия<sup>33</sup>. Помимо сохраняющегося сдвига биохимических показателей, многие работы демонстрируют и увеличение частоты метаболических, сердечно-сосудистых, почечных и печёночных заболеваний у людей, перенёсших острую фазу COVID-19<sup>34</sup>.

Уже после завершения острой фазы заболевания возможно развитие миокардита, острой или декомпенсированной сердечной недостаточности, острого

коронарного синдрома, аритмий и тромбоэмболических событий, причём у пациентов как с предшествующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, так и без таковых<sup>35</sup>. В детской популяции отсроченные осложнения COVID-19 наблюдают у 5–10% переболевших<sup>27,28</sup>. По нашим наблюдениям, у детей наиболее характерны вегетативные нарушения в виде психоэмоциональных симптомов, ухудшения внимания и памяти, утомляемости, лабильности ЧСС и артериального давления с тенденцией к гипотензии, а также кардиалгии и цефалгии, резкое усиление метеозависимости. Миокардиты в рамках long COVID-19, по-видимому, достаточно редки, но, безусловно, возможны; подтверждать или исключать эти состояния можно лишь на основании всего спектра современных методов обследования, включая визуализацию, позволяющую диагностировать «тлеющее воспаление».

Знания и наблюдения накапливаются, очевидны риски медицинских последствий long COVID-19 у детей и его негативного влияния на экономику педиатрического здравоохранения. Возможно, уже в ближайшем будущем потребуются создание или репрофилирование клиник для лечения и реабилитации детей с «постковидным синдромом». Указанные вторично-профилактические меры позволят снизить риск нового кризиса общественного здравоохранения вслед за текущей пандемией. Необходимы дальнейшие исследования для уточнения распространённости описываемых явлений в детской и подростковой популяции, от этого зависят совершенствование представлений о степени риска COVID-19 для детей, решения о наставках, режимах обучения и аргументы, обосновывающие целесообразность вакцинопрофилактики. **SP**

Библиографию см. на с. 82–86.

[ Предугадать long COVID-19 крайне сложно, к сильным прогностическим факторам относят наличие более пяти симптомов в первую неделю заболевания, лимфо- и тромбоцитопению, потребность в ИВЛ. ]

ньим прогностическим фактором для любого пола и для всех возрастных групп следует считать наличие более пяти симптомов в течение первой недели заболевания<sup>31</sup>. К другим, менее специфичным для детей факторам можно отнести лимфо- и тромбоцитопению, а также потребность в ИВЛ и выраженный рост содержания воспалительных маркеров в ходе острой стадии<sup>32</sup>. Из преморбидных состояний отмечают негативное влияние ожирения.

Казалось бы, основные проявления long COVID-19 довольно неспецифичны. Всесторонний обзор в общей сложности 212 статей, отобранных из 5846 работ, доступных на эту тему к моменту написания статьи, показал, что в основном симптомы связаны с усталостью, недомоганием после нагрузки, когнитивной дисфункцией, одышкой. С одной стороны, это вполне логично можно увязать с напряжённой обстановкой, связанной с пандемией, — стрессами, неопределённостью, ограничениями и т.д. Однако существуют не только субъективные факторы — уже после прекращения острой симптоматики у людей сохраняются нарушения



новый формат чтения от StatusPraesens

Регулярные обновления, круглосуточно и бесплатно

- Клинические рекомендации
- Справочная информация
- Избранные публикации
- Конференции и мероприятия

Скачать (обновить) мобильное приложение SPNavigator:

