



**ПОСЛЕКОВИДНЫЙ СИНДРОМ:
НЕТЯЖЕЛЫЕ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ
ПРОЯВЛЕНИЯ И СИНДРОМ
ПОСТУРАЛЬНОЙ ОРТОСТАТИЧЕСКОЙ
ТАХИКАРДИИ В ДЕЯТЕЛЬНОСТИ
ВРАЧА ОБЩЕЙ ПРАКТИКИ**

Трисветова Е.Л.,

доктор медицинских наук профессор

Резюме

Коронавирусная инфекция вызывает поражение многих органов и систем, обуславливая тяжелые внелегочные проявления. Эти состояния включают поражение миокарда, острый коронарный синдром, появление аритмий сердца, тромботические осложнения, включая развитие тромбоэмболии легочной артерии, острое повреждение почек, гепатоцеллюлярное повреждение, неврологические проявления, глазные и дерматологические осложнения. К наиболее частым симптомам после перенесенного COVID-19 относятся слабость, одышка, головная боль, сердцебиение, снижение толерантности к физической нагрузке, когнитивные нарушения. Комплекс проявлений у людей, перенесших COVID-19, сохраняющийся более 12 недель, получил название «послековидного синдрома», лечение которого не разработано. Симптоматические средства, применяемые исследователями, уменьшают выраженность симптомов и улучшают состояние людей, перенесших коронавирусную инфекцию. В настоящем сообщении рассмотрены некоторые нетяжелые неврологические проявления и синдром постуральной ортостатической тахикардии.

Ключевые слова: COVID-19, послековидный синдром, когнитивные нарушения, синдром постуральной ортостатической тахикардии, диагностика, лечение

Введение

После коронавирусной инфекции, в отличие от часто встречающихся эпидемических вирусных заболеваний (грипп, парагрипп, аденовирусная инфекция и т.п.), в течение длительного времени сохраняются те или иные симптомы. Опубликованные к настоящему времени данные и собственный опыт наблюдения за пациентами, перенесшими COVID-19 разной степени тяжести, свидетельствуют о сохранении слабости, одышки, головной боли, «затуманенности сознания», снижении памяти и когнитивных способностей, сердцебиении – признаках, объединенных термином «послековидный» синдром [1,2,3]. К послековидному синдрому относят симптомы, сохраняющиеся

ся через 12 и более недель после инфекции, соответствующей COVID-19, которые нельзя объяснить альтернативным диагнозом [4].

Неврологические проявления

О нарушении когнитивной функции мозга вследствие COVID-19 опубликовано исследование американского профессора Эндрю Бадсона, сообщившего, в том числе об опыте китайских исследователей, отметивших также нарушения концентрации внимания и спутанность сознания, ухудшение памяти у людей после выздоровления от коронавирусной инфекции. Многие исследовательские центры, опросив более 80 000 человек, перенесших COVID-19 разной степени тяжести, отметили, что «когнитивный дефицит соответствует тому, как если бы перенесшие коронавирусную инфекцию постарели сразу на 10 лет» [5,6]. Наиболее тяжелые изменения выявили у людей, которых подключали к аппарату искусственной вентиляции легких (ИВЛ), вместе с тем когнитивный дефицит наблюдали также у лечившихся амбулаторно, значительно чаще по сравнению с тем, кто не болел COVID-19.

Когнитивные нарушения, т.е. расстройства деятельности когнитивных функций центральной нервной системы – это процессы, протекающие в головном мозге с помощью которых происходит изучение окружающего мира и анализ полученной информации. К когнитивным процессам относят следующие: память, обучение, внимание, восприятие, речь, праксис.

У многих пожилых людей постковидные когнитивные нарушения усугубляют расстройства, возникшие в результате возрастных изменений головного мозга, сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с поражением сосудов и вещества головного мозга или нарушения манифестируют после выздоровления от COVID-19. Wang L. et al., проанализировав более 40 исследований, включающих результаты наблюдения за пациентами с COVID-19, выделил три группы с разными неврологическими поражениями: первая – поражение головного мозга определяли до коронавирусной инфекции (наиболее уязвимые пациенты); вторая – с неспецифическими неврологическими проявлениями, обусловленными системным воспалительным процессом или нейроинвазией (повреждение нейротоксинами, повышение уровня воспалительных нейромедиаторов); третья – непосредственное инфицирование нервной системы вирусом SARS-CoV-2 (энцефалит, менингит, миелит и т.п.) [7].

Коронавирусная инфекция вызывает развитие сосудистых и дегенеративных поражений головного мозга и повышает риск развития инсульта в 10 раз [6]. Fridman S, et al., изучив мета-анализ опубликованных данных, сообщил о высокой встречаемости и внутрибольничной смертности при инсультах у пациентов с COVID-19. У лиц моложе 50 лет отмечено, что смертность на 67% ниже по сравнению с людьми старше 70 лет (отношение шансов 0,33; 95% ДИ 0,12-0,94, $p=0,039$) [6]. Среди причин инсультов в два раза чаще во всех возрастных группах, по сравнению с данными до эпидемии коронавирусной инфекции, обнаруживали окклюзию крупных сосудов, в том числе у людей без факторов риска или предшествующих сердечно-сосудистых заболеваний [7].

Лечение. Доказательств по эффективному лечению постковидного синдрома недостаточно. В лечении поражений головного мозга после перенесенного COVID-19 применяют лекарственные средства, рекомендованные при конкретной нозологической форме заболевания. С целью уменьшения когнитивных расстройств, повышения биоэнергетических процессов в нейронах, антигипоксического действия применяют лекарственные средства, оказывающие нейрометаболический и ноотропный эффект.

К клиническим эффектам ноотропных препаратов относится психостимулирующее, антиастеническое, антидепрессивное и седативное действие [8]. В случае применения «истинных» ноотропных препаратов, необходимо учитывать их нежелательные реакции, инициирующие ухудшение течения психопатологических симптомов, выявляемых нередко при постковидном синдроме. Примером служит парацетам, повышающий возбудимость, раздражительность и нарушения сна, вызывающий половую дисфункцию. К побочным действиям парацетама относятся головная боль, головокружение, дрожь, диспепсические симптомы, учащение приступов стенокардии, слабость и сонливость. К нежелательным эффектам аминалона относятся нарушения сна, диспепсия (тошнота и рвота), лабильность артериального давления (АД) повышение температуры тела [8].

Принципиально новым уникальным классом ноотропов являются биологические препараты, содержащие нейропептиды. К этому классу препаратов относится кортексин.

Кортексин является SMART (умный, интеллектуальный) – нейропротектором, препаратом полипептидной природы нового поколения, который свободно встраивается в метаболизм нейронов, модулирует функциональную активность клеток, препятствует развитию структурных и функциональных нарушений, возникающих под влиянием хронического стресса, нейроинфекции, обуславливающих переход биологической системы от нормального физиологического состояния к патологическому. Препарат эффективно взаимодействует в нервной ткани с цитокинами (IL-1 β), фактором некроза опухоли – альфа (TNF- α), снижая их уровень в 3,8 и 1,5 раза, соответственно; ферментами метаболизма (креатинкиназа-B), обеспечивая нейропротективный эффект в условиях гипоксии; белками цитоскелета (актин, тубулин β 5, адапторный белок 14-3-3 α/β), регулируя деление, пролиферацию, миграцию и дифференцировку нейронов, участвует в формировании синаптической пластичности и целостности гемато-энцефалического барьера; глутаматными рецепторами и ГАМК-рецепторами, предупреждая эксайтотоксичность и оптимизируя процессы возбуждения/торможения [8].

Кортексин проявляет тканеспецифическое и восстановительное действие на клетки нервной системы, повышает эффективность энергетического метаболизма нейронов, регулирует процессы метаболизма нейромедиаторов и перекисного окисления липидов в коре головного мозга, препятствует образованию избыточного количества свободных радикалов [9]. К доказанным эффектам кортексина относится антиоксидантное действие [10].

Кортексин применяют в комплексном лечении энцефалопатий, различной этиологии, сопровождающихся когнитивными расстройствами [8,10]. Препарат положительно влияет на память, концентрацию внимания, мышление и другие когнитивные функции, эффект сохраняется длительно и потенцируется при повторном применении кортексина. Терапия кортексином показана при астеническом синдроме с увеличением вводимой дозы препарата с 10 мг до 20 мг/сут. Поскольку кортексин не вступает во взаимодействие с другими лекарственными препаратами, его применяют в сочетании с любыми нейро- и соматотропными лекарственными средствами [8,9].

Синдром постуральной ортостатической тахикардии

Опубликованы данные о манифестации преимущественно у женщин молодого возраста (25-50 лет) синдрома постуральной ортостатической тахикардии (postural orthostatic tachycardia syndrome – POTS) как проявление постковидного синдрома [11]. К основным признакам POTS относят значительный прирост частоты сердечных сокращений (ЧСС) на 30 уд/мин и более (или ≥ 40 уд/мин у лиц в возрасте 12-19 лет), который появляется при переходе из горизонтального положения в вертикальное, длится более 10 мин в вертикальном положении, и сопровождается нормальным или сниженным артериальным давлением (>20 мм рт.ст.) [12]. В вертикальном положении появляются головокружение, сердцебиение, ощущение нехватки воздуха, боль в грудной клетке, дрожь, слабость. В случае парадоксальной вазодилатации и активации блуждающего нерва возможно появление липотимии или синкопе [13,14].

Механизмы развития. К механизмам развития POTS относятся невропатический (вегетативная дисфункция с эпизодами избыточного выброса норадреналина), гиперadrenergический (чрезмерная симпатическая активность с постоянно повышенной выработкой норадреналина), генетический (с системным избытком норадреналина вследствие нарушения синаптического клиренса норадреналина), гиповолемический (вследствие венозного застоя и повышенной проницаемости капилляров), нарушение мозговой ауторегуляции (в результате чрезмерного симпатического влияния на мозговые сосуды или вследствие гипервентиляции) [13,15].

После перенесенной коронавирусной инфекции появление синдрома, вероятно, обусловлено комбинацией причин, включающей гиповолемию, нарушение мозговой ауторегуляции, невропатическую. Сложный механизм взаимодействия автономной нервной системы и коронавирусной инфекции с одной стороны усиливает высвобождение провоспалительных цитокинов вследствие повышения активности симпатического отдела вегетативной нервной системы, с другой стороны – вследствие прямого повреждающего действия SARS-CoV2 на автономную нервную систему происходит выработка аутоантител к α - и β -адренорецепторам, к мускариновым рецепторам [11].

Диагностика. Нарушение функции вегетативной системы диагностируют после исключения других органических заболеваний. Тщательное обследование пациента с жалобами на сердцебиение, одышку, липотимии, синкопе проводят для исключения аритмий сердца, тромбоэмболии легочной ар-

терии, воспалительных и коронарогенных поражений сердца, используя инструментальные и лабораторные методы диагностики.

Для выявления POTS рекомендуют измерять АД и ЧСС в горизонтальном и вертикальном положении пациента, регистрировать ЭКГ в 12 стандартных отведениях, проводить пассивную ортостатическую пробу (тилт-тест) [15]. Нередко у людей с POTS встречаются гипермобильность суставов, синдром Рейно, синдром раздраженного кишечника, гиперактивный мочевой пузырь [16].

Лечение. Для предупреждения POTS рекомендуют избегать ситуаций, провоцирующих синкопе (длительное пребывание на ногах, пребывание в душном помещении, обезвоживание), распознавание предвестников и своевременное принятие мер по противодействию (при появлении головокружения, «потемнения» в глазах лечь или сесть, выполнить изометрические упражнения). Для предупреждения гиповолемии рекомендуют поддерживать водно-солевой баланс с потреблением 2-3 л/сут жидкости, иногда с добавлением поваренной соли. Ношение компрессионного белья (чулки, колготки) значительно снижает девиации ЧСС при изменении положения тела [15,16].

Доказательная база по применению медикаментозного лечения отсутствует. Применяют альфа-адреномиметик мидодрин, повышающий тонус сосудов, увеличивающий общее периферическое сосудистое сопротивление и повышающий АД [8,14]. При тяжелом течении POTS применяют флудрокортизон [8,14]. Эмпирическое назначение лекарственных препаратов показало эффективность неселективного бета-адреноблокатора короткого действия пропранолола в низких дозах [12].

Немногочисленные исследования выполнены с применением ивабрадина у пациентов с POTS [17,18,19]. Назначали 2,5 мг/сут ивабрадина с последующим титрованием дозы (в среднем 5 мг/сут, от 2,5 до 15 мг 2 раза в сут). Исследователи у 55% пациентов отметили эффективность ивабрадина, сопоставимую с другими лекарственными средствами (флудрокортизон, мидодрин), в снижении ЧСС и уменьшении субъективных ощущений сердцебиения. Помимо симптомов сердечно-сосудистой системы уменьшилась выраженность утомляемости, слабости [17]. В другом исследовании сопоставляли эффективность применения ивабрадина в течение месяца с плацебо [19]. Исследовали изменения ЧСС, уровня норадреналина в плазме и качество жизни пациентов с POTS. В исследовании участвовали женщины (21 из 22 участников), средний возраст $33 \pm 11,7$ года, отметили значительное снижение ЧСС ($p < 0,001$ по сравнению с группой с плацебо), улучшение качества жизни и социальной активности, тенденцию к снижению уровня норадреналина в положении стоя после приема ивабрадина [19]. Значительных побочных эффектов препарата не отмечено.

В инструкции к ивабрадину среди показаний к применению отсутствует POTS, вместе с тем низкие дозы ивабрадина в 4-х случаях в комбинации с мидодрином или флудрокортизоном эффективно контролировали ЧСС, не снизили АД и уменьшили выраженность субъективных проявлений синдрома [11,17]. Возможно, дальнейшие исследования позволят обосновать новые показания к применению ивабрадина.

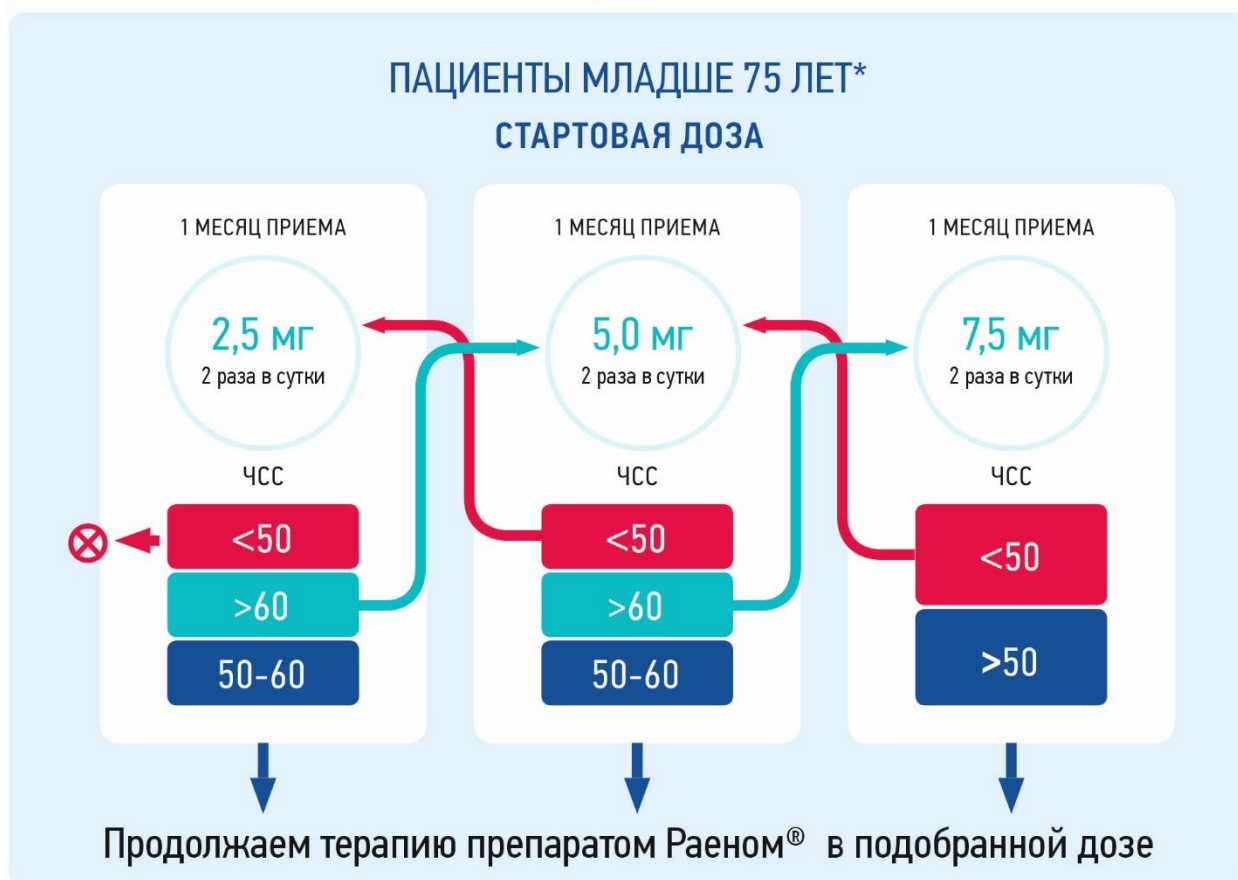


ивабрадин

- Избирательно и специфически ингибирует I_f -каналы синусового узла
- Не влияет на АД, сократительную способность миокарда и проводимость
- Не изменяет метаболизм липидов и углеводов

КОМУ НАЗНАЧИТЬ РАЕНОМ® ?

Пациентам с синусовым ритмом
со стабильной стенокардией (ЧСС ≥ 70 уд/мин)
или ХСН (ЧСС ≥ 75 уд/мин)



*У пациентов в возрасте 75 лет и старше следует рассматривать вопрос о применении стартовой дозы 2,5 мг 2 раза в сутки.

Заключение

Таким образом, помимо жизнеугрожающих состояний, возникающих у пациентов с COVID-19, распространенными являются проявления постковидного синдрома, включающего признаки не тяжелого поражения центральной и вегетативной нервной системы. Тщательное исследование людей, перенесших коронавирусную инфекцию, с использованием инструментальных и лабораторных методов диагностики, позволит дифференцировать органические и функциональные нарушения центральной нервной системы и вегетативной дисфункции. Исследования по разработке методов лечения постковидного синдрома продолжаются, в настоящее время эмпирическая симптоматическая терапия позволит уменьшить выраженность симптомов и улучшить состояние пациентов.

Литература

1. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*, 2020;323(13):1239-42.
2. Dani M, Dirksen A, Taraborrelli P, et al. Autonomic dysfunction in 'long COVID': rationale, physiology and management strategies. *Clin Med (Lond)*. 2021 Jan;21(1):e63-e67.
3. Logue JK, Franko NM, McCulloch DJ, et al. Sequelae in Adults at 6 Months After COVID-19 Infection. *JAMA Netw Open*. 2021;4(2):e210830.
4. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. NICE guideline Published: 18 December 2020. NICE 2021. All rights reserved. Subject to Notice of rights (<https://www.nice.org.uk/terms-and-conditions#notice-of-rights>).
5. Hampshire A, Trender W, Chamberlain SR, et al. Cognitive deficits in people who have recovered from COVID-19 relative to controls: An N=84,285 online study. *MedRxiv*, preprint, 21 October 2020 doi.org/10.1101/2020.10.20.20215863
6. Fridman S, Bullrich MB, Jimenez-Ruiz A, et al. Stroke risk, phenotypes, and death in COVID-19: Systematic review and newly reported cases. *Neurology* 2020;95(24):e3373-e3385.
7. Wang L, Shen Y, Li, et al. Clinical manifestations and evidence of neurological involvement in 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2020;267(10):2777-2789.
8. Регистр лекарственных средств России «Энциклопедия лекарств». М: РЛС-МЕДИА 2012;1368.
9. Немкова С.А., Заваденко Н.Н., Суворинова Н.Ю. Применение кортексина в комплексной нейрореабилитации у детей. *Рос вестник перинатологии и педиатрии* 2015;2:37-44.
10. Кузнецов В.В. Кортексин в терапии церебральной патологии. *Межд невролог ж*. 2007;4(14).
11. Dani M, Dirksen A, Taraborrelli P, et al. Autonomic dysfunction in 'long COVID': rationale, physiology and management strategies. *Clin Med (Lond)*. 2021 Jan;21(1):e63-e67.
12. Wells R, Spurrier AJ, Linz D, et al. Postural tachycardia syndrome: current perspectives. *Vascular Health and Risk Management*. 2017;14:1-11.
13. Olshansky B, Cannom D, Fedorowski A, et al. Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome (POTS): A critical assessment. *Prog Cardiovasc Dis* 2020;63(3):263-270.
14. Safavi-Naeini P, Razavi M. Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome. *Tex Heart Inst J* 2020;47(1):57-59.

Внутренние болезни сегодня : сб. науч. тр., посвящ. 100-летию УО БГМУ

15. Дупляков Д.В., Горбачева О.В., Головина Г.А. Синдром постуральной ортостатической тахикардии. Вестник аритмологии 2011;66:50-55.
16. Tachir F, Bin Arif T, Majid Z, et al. Ivabradine in Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome: A Review of the Literature. Cureus 2020;12(4):e7868.
17. Raj S, Sheldon R. Management of postural tachycardia syndrome, inappropriate sinus tachycardia and vasovagal syncope. Arrhythm Electrophysiol Rev. 2016;5(2):122-129.
18. McDonald C, Frith J, Newton JL. Single centre experience of ivabradine in postural orthostatic tachycardia syndrome. Europace. 2011;13(3):427-430.
19. Taub PR, Zadourian A, Lo HC, et al. Randomized Trial of Ivabradine in Patients with Hyperadrenergic Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome. J Am Coll Cardiol 2021;77(7):861-871.