

Научная статья

УДК 616.98: 578.834.1]-053.2-06: 616.8-009.17-036.1-07

DOI: 10.17816/pmj40134-40

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЙ ФЕНОТИП ПОСТКОВИДНОГО АСТЕНИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ МЛАДШЕГО ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

Е.И. Виноградов

Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Россия

CLINICAL AND LABORATORY PHENOTYPE OF POSTCOVID ASTHENIC SYNDROME IN CHILDREN OF PRIMARY SCHOOL AGE

E.I. Vinogradov

E.A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation

Цель. Определить клинико-лабораторные особенности постковидного синдрома у детей младшего школьного возраста.

Материалы и методы. Проведен анализ жалоб, анамнеза, соматического и неврологического статуса у 24 детей, которые перенесли новую коронавирусную инфекцию, также проведен анализ результатов по субъективной шкале астении (версия для родителей), шкале оценки качества жизни (версия для детей), вопроснику и схеме Вейна, шкале функционального статуса. Концентрация моноцитарного хемотаксического фактора в слюне определена с помощью иммуноферментного анализа.

Результаты. Большинство детей предъявляли жалобы астеновегетативного плана, которые подтвердились показателями шкалы MFS, опросником и схемой Вейна. Концентрация моноцитарного хемотаксического белка у обследуемой когорты детей оказалась равной $32,48 \pm 23,22$ пг/мл, без достоверной разницы по полу. Уровень физического функционирования шкалы качества жизни оказался достоверно выше у мальчиков ($100,0 \pm 0,0$ баллов) чем у девочек ($82,0 \pm 15,4$ балла, $p = 0,02$). Получена корреляционная зависимость содержания моноцитарного хемотаксического белка слюны с баллами, определенными по вопроснику и схеме Вейна, а также шкалам MFS и функционального статуса.

Выводы. Вегетативный и астенический синдромы находятся в тесной взаимосвязи с концентрацией моноцитарного хемотаксического фактора слюны.

Ключевые слова. Постковидный синдром, вегетативная дисфункция, дети, моноцитарный хемотаксический протеин-1.

Objective. To determine the clinical and laboratory features of the postcovid syndrome in children of primary school age.

© Виноградов Е.И., 2023

тел. +7 922 318 15 29

e-mail: evgenyi.228@yandex.ru

[Виноградов Е.И. – аспирант кафедры неврологии и медицинской генетики].

© Vinogradov E.I., 2023

tel. +7 922 318 15 29

e-mail: evgenyi.228@yandex.ru

[Vinogradov E.I. – post-graduate student, Department of Neurology and Medical Genetics].

Materials and methods. The analysis of complaints and anamnesis, somatic and neurological status in 24 children who had a new coronavirus infection was carried out; the results were also analyzed according to the Subjective Asthenia Scale (version for parents), the Quality of Life Assessment Scale (version for children), the Wayne's questionnaire and scheme, the functional status scale. The concentration of monocytic chemotactic factor in the saliva was determined using enzyme immunoassay.

Results. Most of the children presented astheno-vegetative complaints, which were confirmed by the MFS scores, and the Wayne's questionnaire and scheme. The concentration of monocytic chemotactic protein in the examined cohort of children was 32.48 ± 23.22 pg/ml, with no significant difference by sex. The level of physical functioning by the quality of life scale was significantly higher in boys (100.00 ± 0.00 points) than in girls (82.03 ± 15.46 points, $p = 0.02$). A correlation was obtained between the salivary monocyte chemotactic protein content and the scores obtained using the Wayne questionnaire and scheme, as well as the MFS and functional status scales.

Conclusions. Vegetative and asthenic syndromes are closely related to the concentration of salivary monocyte chemotactic factor.

Keywords. Postcovid syndrome, autonomic dysfunction, children, monocyte chemotactic protein-1.

ВВЕДЕНИЕ

Многие пациенты после перенесенной инфекции COVID-19 имеют широкий спектр хронических симптомов в течение недель или месяцев после заражения, часто неврологического, когнитивного или психического характера [1]. Определение постковидного синдрома было дано Всемирной организацией здравоохранения 6 октября 2021 г. и определяется как состояние у лиц с анамнезом вероятной или подтвержденной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, как правило, в течение 3 месяцев от момента дебюта COVID-19, и характеризуется наличием симптомов на протяжении не менее 2 месяцев, а также невозможностью их объяснения альтернативным диагнозом [2].

Новая коронавирусная инфекция обладает высокой контагиозностью [3; 4], основными методами ее диагностики были обнаружение нуклеиновых кислот и серологическое выявление антител [5]. COVID-19 – это заболевание, которое может вызывать системное воспаление и цитокиновый шторм [6].

У больных коронавирусной инфекцией часто повышается уровень воспалительных факторов, включая интерлейкин (IL), колоние-стимулирующий фактор (CSF), хемокины, ин-

терферон (IFN), фактор некроза опухоли (TNF), хемокины и фактор роста (GF), особенно при тяжелой и крайне тяжелой форме [7; 8]. Одним из самых встречаемых воспалительных цитокинов является monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1). Моноцитарный хемоаттрактантный белок-1/хемокиновый лиганд 2 (MCP-1/CCL2) представляет собой хемокин, продуцируемый многими типами клеток, например, эндотелием, фибробластами, макрофагами, моноцитами, астроцитами и микроглией. Этот хемокин регулирует миграцию и инфильтрацию моноцитов, Т-клеток памяти и НК-клеток в месте воспаления [9].

Известно, что MCP-1 повышается при эпилепсии, остром нарушении мозгового кровообращения, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, черепно-мозговых травмах, сахарном диабете 2-го типа [10], а также при новой коронавирусной инфекции у взрослых пациентов [11]. На данный момент нет определенных значений повышения MCP-1, которые свидетельствуют о перенесенной новой коронавирусной инфекции. Необходимо указать, что у пациентов, которые не болели новой коронавирусной инфекцией также отмечались определенные уровни MCP-1, однако уровни были ниже, чем у переболевших [12]. Изучение данного

хемокина в контексте постковидного синдрома у детей представляется актуальным.

Цель исследования – определить клинико-лабораторные особенности постковидного синдрома у детей младшего школьного возраста.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 24 ребенка в возрасте от 8 до 14 лет (9 мальчиков и 15 девочек), находящихся в постковидном периоде. На проведение работы получено одобрение локального этического комитета, протокол № 7 от 05.07.2022. Родители всех пациентов дали информированное согласие на осмотр и обследование. Критериями исключения являлись пациенты, в анамнезе которых отсутствовало подтверждение новой коронавирусной инфекции (ПЦР), наличие очаговой неврологической симптоматики, сопутствующие заболевания, такие как ревматоидный артрит, остеоартрит, сахарный диабет, гломерулонефрит, эпилепсия, острое нарушение мозгового кровообращения, черепно-мозговая травма, бронхиальная астма, воспалительные заболевания полости рта. У всех пациентов имелось лабораторное подтверждение антигена SARS-CoV-2 в мазках из носо- и ротоглотки в остром периоде.

Всем детям оценивался неврологический и соматический статус, проводился анализ анамнеза и жалоб. Астенический синдром определялся по субъективной шкале астении Multidimensional Fatigue Scale (MFS), версия для родителей, вегетативная дисфункция констатировалась при помощи вопросника и схемы А.М. Вейна. В работе также использованы шкала функционального статуса после перенесенной коронавирусной инфекции Post-COVID-19 Functional Status Scale (PCFS) и шкала качества жизни, адаптированная для

детей. Определение концентрации моноцитарного хемотаксического фактора-1 в слюне проведено с помощью иммуноферментного анализа. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Statistica 10.0, оценивались параметрические (*t*-критерий Стьюдента) и непараметрические (критерий Манна – Уитни, критерий корреляции Спирмена) показатели. Для описания количественных данных использовали среднее арифметическое и стандартное отклонение *M* (*SD*).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В структуре жалоб преобладали слабость, вялость, снижение физической активности; плохая переносимость холода, жары, духоты; ухудшение самочувствия при смене погоды; потливость кистей, стоп. Реже встречались головные боли напряженного типа, нарушения сна по типу инсомний и парасомний, похолодание дистальных отделов конечностей, одышка инспираторного типа; эпизоды страха, тревожность, трудности общения с другими детьми, перепады настроения, обмороки. Структура жалоб представлена в табл. 1.

Со стороны соматического статуса патологии не выявлено. При углубленном неврологическом осмотре очаговой симптоматики не констатировано.

По субъективной шкале астении (MFS) средний показатель составил $85,3 \pm 15,9$ балла (при норме 100 баллов), наряду с этим у мальчиков показатель был несколько выше ($90,9 \pm 10,0$ балла), чем у девочек ($81,2 \pm 18,8$ балла), однако достоверной разницы между ними не было. Оценивая показатели общей слабости, нарушений сна, когнитивных нарушений в структуре MFS, показано, что выше были значения у мальчиков, при этом достоверной разницы по половому признаку не отмечалось (табл. 2).

Таблица 1

Характеристика жалоб у детей в постковидном периоде

Параметр	Значение
Пол, количество	Девочки, $n = 14$; мальчики, $n = 9$
Возраст, средний показатель (ранжирование), лет	11,37
Слабость, вялость, снижение физической активности, абс. (%)	17 (70,8)
Плохая переносимость холода, жары, духоты, абс. (%)	14 (58,3)
Ухудшение самочувствия при смене погоды, абс. (%)	10 (41,6)
Потливость дистальных отделов конечностей, абс. (%)	10 (41,6)
Головные боли напряженного типа, абс. (%)	8 (33,3)
Нарушения сна по типу инсомний, парасомний, абс. (%)	6 (25)
Похолодание дистальных отделов конечностей, абс. (%)	5 (20,8)
Одышка инспираторного типа, абс. (%)	5 (20,8)
Эпизоды страха, абс. (%)	4 (16,6)
Тревожность, абс. (%)	3 (12,5)
Трудности общения с другими детьми, абс. (%)	2 (8,3)
Обмороки, абс. (%)	1 (4,1)

Таблица 2

Показатели шкалы MFS

Параметр	Средний показатель	Мальчики	Девочки	p
Общий показатель MFS	$85,3 \pm 15,9$	$90,9 \pm 10,0$	$81,2 \pm 18,8$	0,41
Общая слабость	$86,5 \pm 20,5$	$90,9 \pm 14,0$	$83,3 \pm 24,8$	0,76
Нарушения сна	$88,6 \pm 17,4$	$88,8 \pm 20,1$	$88,5 \pm 16,6$	0,93
Когнитивные нарушения	$80,9 \pm 22,2$	$93,0 \pm 11,0$	$71,8 \pm 24,7$	0,12

Средний показатель вопроснику Вейна оказался равным $11,64 \pm 7,04$ балла. Причем у мальчиков – $10,0 \pm 3,5$ балла, у девочек – $12,5 \pm 9,02$. По схеме Вейна общий показатель составил $16,0 \pm 7,5$ балла, у мальчиков – $15,3 \pm 3,3$, у девочек – $16,5 \pm 9,8$, без достоверной разницы.

Показатели шкалы функционального статуса после перенесенной новой коронавирусной инфекции соответствовали незначительным функциональным отклонениям ($1,21 \pm 0,80$ класса) без достоверной разницы по полу.

Средний показатель качества жизни детей, перенесших новую коронавирусную инфекцию, был снижен до $86,8 \pm 16,7$ балла, без достоверной разницы по полу. Оценивая отдельные показатели качества жизни, выяснилось, что у обследуемых детей в среднем

отмечено снижение баллов по всем обследуемым шкалам, но только уровень физического функционирования оказался достоверно выше у мальчиков ($100,00 \pm 0,00$ балла), чем у девочек ($82,0 \pm 15,4$ балла, $p = 0,02$) (табл. 3).

Концентрация моноцитарного хемотаксического белка у обследуемой когорты детей оказалась равной $32,4 \pm 23,2$ пг/мл, без достоверной разницы по полу.

Проведен корреляционный анализ с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена полученных показателей (табл. 4). Выявлена обратная корреляция между баллами, полученными по субъективной шкале астении и вопросником и схемой Вейна. Отмечается прямая корреляция между показателями PCFS и вопросника Вейна, схемы Вейна и MCP-1.

Таблица 3

Показатели шкалы качества жизни

Параметр	Средний показатель	Мальчики	Девочки	<i>p</i>
Общий показатель качества жизни	86,8 ± 16,7	96,6 ± 8,1	79,4 ± 18,1	0,06
Физическое функционирование	89,7 ± 14,6	100,0 ± 0,0	82,0 ± 15,4	0,02
Эмоциональное функционирование	82,5 ± 27,8	95,0 ± 12,2	73,1 ± 33,1	0,20
Социальное функционирование	92,5 ± 12,0	98,3 ± 4,0	88,1 ± 14,3	0,17
Ролевое функционирование	82,5 ± 19,4	93,3 ± 16,3	74,3 ± 18,4	0,08

Таблица 4

Корреляционные параметры (коэффициенты корреляции *r*) исследуемой когорты пациентов

Параметр	Общий показатель MFS	Общий показатель качества жизни	PCFS	Опросник Вейна	Схема Вейна	МСП-1
Возраст	0,10	0,01	0,28	0,43	0,25	0,48
Общая слабость	0,84 <i>p</i> =0,0001	0,13	-0,48	-0,59 <i>p</i> =0,02	-0,48	-0,20
Нарушения сна	0,77 <i>p</i> =0,001	0,07	-0,28	-0,49	-0,45	-0,30
Когнитивные нарушения	0,80 <i>p</i> =0,0005	0,42	-0,39	-0,36	-0,42	-0,09
Общий показатель MFS	1,00	0,25	-0,47	-0,55 <i>p</i> =0,04	-0,57 <i>p</i> =0,03	-0,27
Физ.функционирование	0,50	0,82 <i>p</i> =0,0002	-0,43	-0,60 <i>p</i> =0,02	-0,36	0,03
Эмоциональное	0,12	0,90 <i>p</i> =0,0000	-0,28	-0,27	-0,22	0,26
Социальное	0,10	0,87 <i>p</i> =0,0000	-0,27	-0,28	-0,14	0,35
Ролевое	0,31	0,96 <i>p</i> =0,0000	-0,24	-0,21	-0,20	0,31
Общий показатель качества жизни	0,25	1,00	-0,27	-0,28	-0,17	0,30
PCFS	-0,47	-0,27	1,00	0,84 <i>p</i> =0,00001	0,90 <i>p</i> =0,0000	0,61 <i>p</i> =0,02
Опросник Вейна	-0,55 <i>p</i> =0,04	-0,28	0,84 <i>p</i> =0,0001	1,00	0,83 <i>p</i> =0,0002	0,60 <i>p</i> =0,02
Схема Вейна	-0,57 <i>p</i> =0,03	-0,17	0,90 <i>p</i> =0,00000	0,83 <i>p</i> =0,0002	1,00	0,62 <i>p</i> =0,01
МСП-1	-0,27	0,30	0,61 <i>p</i> =0,02	0,60 <i>p</i> =0,01	0,62 <i>p</i> =0,01	1,00

Оценивая результаты по вопроснику и схеме Вейна, было показано, что значения обеих шкал находились в обратной корреляции со значениями шкалы FMS, в прямой корреляции с PCFS, концентрацией МСП-1. Из этого следует, что проявления синдрома

вегетативных дисфункций находятся в тесной связи с моноцитарным хемотаксическим фактором.

Исходя из полученных данных, можно предположить, что повышение уровня воспалительного хемокина после перенесен-

ной новой коронавирусной инфекции может носить провегетативно-дисфункциональный эффект. Это делает актуальным дальнейшее исследование хемокина с точки зрения развития постковидного синдрома.

Выводы

1. У детей постковидный синдром проявляется слабостью, вялостью, снижением физической активности, плохой переносимостью холода, жары, духоты, ухудшением самочувствия при смене погоды, потливостью кистей, стоп, реже головными болями напряженного типа.

2. У детей, перенесших новую коронавирусную инфекцию, проявления постковидного синдрома включают в себя когнитивные нарушения, общую слабость, нарушения сна по шкале MFS. По шкале качества жизни более выраженное снижение отмечено по эмоциональному и ролевому функционированию, в большей степени у девочек.

3. Проявления постковидного астенического синдрома находятся в прямой корреляции с концентрацией моноцитарного хемотаксического белка-1 в слюне.

Библиографический список

1. *Carod-Artal F.J.* Post-COVID-19 syndrome: epidemiology, diagnostic criteria and pathogenic mechanisms involved. *Rev Neurol.* 2021; 72 (11): 384–396. DOI: 10.33588/rn.7211.2021230. PMID: 34042167.

2. *Brackel C.L.H., Lap C.R., Buddingh E.P., van Houten M.A., van der Sande L.J.T.M., Lan-gereis E.J., Bannier M.A.G.E., Pijnenburg M.W.H., Hashimoto S., Terheggen-Lagro S.W.J.* Pediatric long-COVID: An overlooked phenomenon? *Pediatr Pulmonol.* 2021; 56 (8): 2495–2502. DOI: 10.1002/ppul.25521. PMID: 34102037; PMCID: PMC8242715.

3. *Huang C., Wang Y., Li X. et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel

coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497–506.

4. *Hongzhou L.U., Stratton C.W., Tang Y-W.* Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: the mystery and the miracle. *J Med Virol.* 2020; 92: 401–402.

5. *Chen Y.U., Liu Q., Guo D.* Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol.* 2020; 92: 418–423.

6. *Pedersen S.F., Ho Y.-C.* SARS-CoV-2: A storm is raging. *J. Clin. Investig.* 2020; 130: 2202–2205.

7. *Chen Y.U., Liu Q., Guo D.* Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol.* 2020; 92: 418–423.

8. The national health and Health Committee and the office of the State, Administration of traditional Chinese medicine (TCM). *Diagnosis and Treatment Protocol for COVID-19 (Trial version 7) (state health office Medical Letter No. 184) 2020*, available at: <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml>

9. *Deshmane S.L., Kremlev S., Amini S., Sawaya B.E.* Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1): An Overview. *J. Interf. Cytokine Res.* 2009; 29: 313–326.

10. *Колотов К.А., Распутин П.Г.* Моноцитарный хемотаксический протеин-1 в физиологии и медицине. *Пермский медицинский журнал* 2018; 3.

11. *Singh S., Anshita D., Ravichandiran V.* MCP-1: Function, regulation, and involvement in disease. *Int Immunopharmacol.* 2021; 101 (Pt B): 107598. DOI: 10.1016/j.intimp.2021.107598. PMID: 34233864; PMCID: PMC8135227.

REFERENCES

1. *Carod-Artal F.J.* Post-COVID-19 syndrome: epidemiology, diagnostic criteria and pathogenic mechanisms involved. *Rev Neurol.* 2021; 72(11): 384–396. English, Spanish. DOI: 10.33588/rn.7211.2021230. PMID: 34042167.

2. Brackel C.L.H., Lap C.R., Buddingh E.P., van Houten M.A., van der Sande L.J.T.M., Langereis E.J., Bannier M.A.G.E., Pijnenburg M.W.H., Hashimoto S., Terbeegen-Lagro S.W.J. Pediatric long-COVID: An overlooked phenomenon? *Pediatr Pulmonol.* 2021; 56 (8): 2495–2502. DOI: 10.1002/ppul.25521. PMID: 34102037; PMCID: PMC8242715.

3. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497–506.

4. Hongzou L.U., Stratton C.W., Tang Y.-W. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: the mystery and the miracle. *J Med Virol.* 2020; 92: 401–402.

5. Chen Y.U., Liu Q., Guo D. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol.* 2020; 92: 418–423.

6. Pedersen S.F., Ho Y.-C. SARS-CoV-2: A storm is raging. *J. Clin. Investig.* 2020; 130: 2202–2205.

7. Chen Y.U., Liu Q., Guo D. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol.* 2020; 92: 418–423.

8. The national health and Health Committee and the office of the State, Administration of traditional Chinese medicine (TCM).

Diagnosis and Treatment Protocol for COVID-19 (Trial version 7) (state health office Medical Letter No. 184) 2020, available at: <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml>

9. Deshmane S.L., Kremlev S., Amini S., Sawaya B.E. Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1): An Overview. *J. Interf. Cytokine Res.* 2009; 29: 313–326.

10. Kolotov K.A., Rasputin P.G. Monocytic chemotactic protein-1 in physiology and medicine. *Perm Medical Journal* 2018; 3 (in Russian).

11. Singh S., Anshita D., Ravichandiran V. MCP-1: Function, regulation, and involvement in disease. *Int Immunopharmacol* 2021; 101 (Pt B): 107598. DOI: 10.1016/j.intimp.2021.107598. Epub 2021 May 20. PMID: 34233864; PMCID: PMC8135227.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Вклад автора 100 %.

Поступила: 16.12.2022

Одобрена: 27.12.2022

Принята к публикации: 14.01.2023

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Виноградов, Е.И. Клинико-лабораторный фенотип постковидного астенического синдрома у детей младшего школьного возраста / Е.И. Виноградов // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 1. – С. 34–40. DOI: 10.17816/pmj40134-40

Please cite this article in English as: Vinogradov E.I. Clinical and laboratory phenotype of postcovid asthenic syndrome in children of primary school age. *Perm Medical Journal*, 2023, vol. 40, no. 1, pp. 34-40. DOI: 10.17816/pmj40134-40