

на правах рукописи

Хуснутдинова Лилия Ринатовна

**ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЯ
КОНЦЕНТРАЦИИ КАТЕХОЛАМИНОВ, СЕРОТОНИНА И ИХ
МЕТАБОЛИТОВ В КРОВИ У ДЕТЕЙ С COVID-19**

3.1.21. Педиатрия

1.5.5. Физиология человека и животных

Автореферат

диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Казань - 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

Садыкова Динара Ильгизаровна - доктор медицинских наук, профессор

Нигматуллина Разина Рамазановна - доктор биологических наук, профессор

Официальные оппоненты:

Балыкова Лариса Александровна – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, профессор кафедры педиатрии с курсом диетологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва»

Каюмова Алия Фаритовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой нормальной физиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «__»_____2025 года в «__» часов на заседании диссертационного совета 21.2.012.01 при ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России (420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д.49).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке (420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д.49Б) и на сайте (<https://kazangmu.ru/>) ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России.

Автореферат разослан «__»_____2025 г.

Учёный секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Г.Р. Хасанова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Коронавирусная инфекция (COVID-19) представляет собой мультисистемное заболевание. Несмотря на значительный прогресс в изучении патогенеза, остаются недостаточно раскрытыми механизмы поражения легких, сердца, сосудов и других тканей и органов. Особый научный интерес вызывает изучение роли дисрегуляции моноаминергических систем, что подтверждается современными исследованиями, демонстрирующими связь нарушений баланса дофамина, норадреналина и серотонина (5-НТ) как с острой фазой заболевания, так и с развитием постковидного синдрома (Ha S. et al., 2021; Kanova M. et al., 2021; Zaid Y. et al., 2021; Wong A. C. et al., 2023).

Установлено, что изменение уровня катехоламинов и серотонина в крови тесно коррелирует с системным воспалением, коагулопатией и дисфункцией различных органов и систем при COVID-19, однако многие аспекты этих взаимосвязей требуют дальнейшего изучения (Gubbi S. et al., 2020; Mansourian M. et al., 2021). Особенно актуальны вопросы возрастных особенностей и динамики изменений после перенесенного заболевания.

Следует подчеркнуть, что патологические процессы, активируемые в острый период COVID-19, могут опосредовать в дальнейшем развитие затяжных симптомов (long COVID) через сложные сопряженные механизмы. В связи с актуальностью проблемы и недостаточностью данных у педиатрических пациентов, требуется выявление прогностических маркеров для оптимизации тактики ведения детей после перенесенного COVID-19.

Степень разработанности темы

COVID-19 остается одной из актуальных проблем здравоохранения во всем мире, при этом механизмы, лежащие в основе поражения легких, сердца и сосудов, остаются не до конца изученными. Ряд исследователей показали изменение баланса катехоламинов и серотонина в организме при инфекции SARS-CoV-2 у взрослых пациентов (Ha S. et al., 2021; Kanova M. et al., 2021; Zaid Y. et al., 2021; Wong A. C. et al., 2023). Однако таких данных по детям недостаточно.

Особый интерес в научном сообществе вызывает long COVID, который имеет сложный патогенез, множественные клинические проявления и длительное течение. Среди возможных механизмов постковидного синдрома выделены - длительная виремия, эндотелиопатия, дисрегуляция иммунного ответа и дисфункция автономной нервной системы (Carmona-Torre F. et al., 2022; Johnston R. et al., 2024). Вопрос прогнозирования и профилактики постковидного синдрома остается недостаточно изученным.

Цель исследования: определение физиологических особенностей изменения концентрации катехоламинов, серотонина и их метаболитов в крови у детей с COVID-19 в остром периоде и через 6 месяцев после заболевания для оптимизации тактики ведения.

Задачи исследования:

1. Оценить динамику показателей клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования у детей с COVID-19 в острый период и через 6 месяцев с акцентом на сердечно-сосудистую и дыхательную системы.
2. Исследовать особенности изменения концентрации катехоламинов (дофамина, норадреналина, адреналина), серотонина и их метаболитов в крови у детей с COVID-19 в остром периоде и через 6 месяцев после заболевания.
3. Установить взаимосвязи между показателями клинико-лабораторных, инструментальных методов исследования и концентрацией катехоламинов, серотонина и их метаболитов в крови у детей с COVID-19.
4. Оптимизировать тактику ведения детей с COVID-19 с учетом изменения концентрации катехоламинов, серотонина и их метаболитов в крови.

Научная новизна

Установлено, что при COVID-19 у детей, как с поражением легких, так и при его отсутствии, наблюдается вовлеченность сердечно-сосудистой системы: у пациентов без поражения легких уровень N-концевого пропептида натрийуретического гормона (NT-pro-BNP) в крови был увеличен у 20% обследованных, в то время как с поражением легких - у 45,7%. Максимальные значения NT-pro-BNP выявлены статистически значимо чаще (в 3 раза) в возрасте до 1 года по сравнению с детьми 1-7 лет и 8-17 лет.

Впервые у детей с COVID-19 выявлено повышение концентрации моноаминов и их метаболитов в крови в острый период заболевания. Установлено статистически значимое повышение концентраций дофамина, норадреналина, адреналина, серотонина, метаболитов гомованилиновой кислоты (ГВК) и 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ГИУК) относительно контрольной группы, что можно трактовать, как гипермоноаминергическое состояние у детей в острой фазе COVID-19.

Выявлено, что у детей в острый период COVID-19 изменения концентрации моноаминов и их метаболитов в крови различаются в возрастных группах. Концентрация дофамина и ГВК выше у пациентов до 1 года, тогда как соотношение ГВК/дофамин, отражающее активность его метаболизма, ниже по сравнению с детьми возрастных групп 1-7 лет и 8-17 лет.

Впервые установлено, что объем поражения легких коррелирует с концентрацией серотонина и диоксифенилуксусной кислоты (ДОФУК) в крови у детей с COVID-19.

Показано, что изменение концентрации дофамина и его предшественника 3,4-дигидрокси-L-фенилаланина (ДОФА) в крови у детей при COVID-19 взаимосвязано с уровнем NT-pro-BNP.

Впервые установлено, что через 6 месяцев после перенесенного COVID-19 у 85,2% детей сохраняется гипермоноаминергическое состояние за счет повышенных концентраций норадреналина и серотонина в крови, что требует динамического наблюдения таких пациентов.

Теоретическая и практическая значимость. В работе показано, что у детей в остром периоде COVID-19 наблюдается выраженное увеличение концентрации моноаминов в плазме крови, что можно оценить, как гипермоноаминергическое состояние. Высокие концентрации серотонина и катехоламинов являются одними из факторов развития морфофункциональных изменений в сердечно-сосудистой, дыхательной системах.

У детей с COVID-19 установлено, что повышение концентрации серотонина и метаболита дофамина ДОФУК в крови коррелирует с объемом поражения легких. Изменение концентрации дофамина и его предшественника ДОФА в крови у детей при COVID-19 связано с уровнем NT-pro-BNP.

Показано, что изменение концентрации катехоламинов, серотонина и их метаболитов в острый период и через 6 месяцев после перенесенного COVID-19 является одним из факторов, участвующих в развитии постковидного синдрома.

Методология и методы исследования

Методология исследования соответствовала поставленным цели и задачам и была основана на современных рекомендациях по проведению научных медицинских исследований. В ходе работы использовались комплексные клинические, лабораторные и инструментальные методы, а также соответствующие методы статистического анализа.

Положения, выносимые на защиту

1. При COVID-19 у детей отмечается вовлеченность сердечно-сосудистой системы, как при поражении легких, так и при их отсутствии, которая в большей степени наблюдается у детей первого года жизни.

2. У детей с COVID-19 острый период характеризуется гипермоноаминергическим состоянием с существенным повышением концентрации катехоламинов (дофамина, норадреналина, адреналина) и серотонина в крови. Через 6 месяцев после заболевания у детей сохраняются высокие концентрации норадреналина и серотонина в крови.

3. Изменения концентрации катехоламинов и серотонина в крови являются одним из кофакторов, влияющих на тяжесть поражения легких и вовлеченность сердечно-сосудистой системы у детей с COVID-19.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных данных подтверждается достаточным объемом выборки, использованием адекватных и современных лабораторных и инструментальных методов исследования, а также корректной статистической обработкой полученных результатов.

Результаты исследования представлены на XIII Ежегодном всероссийском конгрессе по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского (Москва, 2021); 8th International Conference on Nutrition & Growth (Lisbon, 2021), Российской научно-практической конференции «Казанская педиатрическая школа. Булатовские чтения» (Казань, 2021), конференции междисциплинарной школы «Наглядная педиатрия» (Казань, 2022), VIII и X международном молодежном научном медицинском форуме «Белые цветы» (Казань, 2021 и 2023), XXIV съезде физиологического общества им. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, 2023), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Учение академика И. П. Павлова в современной системе нейронаук» (Санкт-Петербург, 2024), VIII Международном конгрессе, посвященном А.Ф. Самойлову «Фундаментальная и клиническая электрофизиология. Актуальные вопросы современной медицины» (Казань, 2025).

Исследования, проведенные в рамках диссертационной работы, поддержаны грантами Российского научного фонда №23-15-00417, программой «УМНИК» (заявка №88195).

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедры госпитальной педиатрии и кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России. Практические рекомендации диссертационного исследования используются в лечебно-диагностической работе ГАУЗ «РКИБ им. проф. А.Ф. Агафонова МЗ РТ», ГАУЗ «ДРКБ МЗ РТ».

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 15 печатных работ, в том числе 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 1 статья – в журнале, индексируемом в Scopus, и 2 свидетельства о регистрации баз данных.

Личное участие автора

Автор непосредственно принимал участие в проведении научно-исследовательской работы на этапах: определения цели и задач, разработки

дизайна исследования, изучения литературных источников, обработки медицинской документации, обследовании пациентов при динамическом наблюдении, формирования базы данных. Автором выполнен статистический анализ всех полученных данных, анализ и интерпретация результатов клинических, лабораторных и инструментальных исследований, на основании которых были сформулированы основные положения, выводы и практические рекомендации. Автором лично подготовлены к печати публикации по результатам работы.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 117 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, глав, посвященных результатам собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего в себя 193 источника. Работа проиллюстрирована 17 таблицами, 14 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Исследование выполнено на кафедре госпитальной педиатрии и одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России.

Для проведения исследования среди детей, госпитализированных в стационар ГАУЗ «ДРКБ МЗ РТ» с диагнозом COVID-19 в период с июня 2020 года по октябрь 2021 года ($n=722$) по критериям включения и невключения были отобраны 92 пациента. Всем детям проведены стандартные методы обследования в острый период заболевания согласно действующим рекомендациям. Пациенты из основной группы через 6 месяцев после перенесенного COVID-19 были приглашены для оценки динамики состояния здоровья и лабораторно-инструментальных показателей после перенесенного заболевания ($n=54$). Для проведения сравнения исследуемые были разделены на 3 возрастные группы: до 1 года, 1-7 лет, 8-17 лет.

Критериями включения в основную группу были: возраст пациента от 0 до 17 лет 11 месяцев и 29 дней включительно; наличие подтвержденного диагноза COVID-19 (U07.1 – Коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован (подтвержден лабораторным тестированием независимо от тяжести клинических признаков или симптомов)); информированное согласие детей и их родителей. Критерии невключения: наличие хронических заболеваний сердечно-сосудистой, желудочно-кишечной, нервной систем в анамнезе.

Группу контроля составили 49 относительно здоровых детей в возрасте от 0 до 17 лет 11 месяцев и 29 дней включительно, не имеющих хронических

заболеваний сердечно-сосудистой, желудочно-кишечной, нервной систем в анамнезе.

Специальные методы. Для определения концентрации серотонина и его метаболита 5-ГИУК, ДОФА, дофамина, норадреналина, адреналина, ДОФУК и ГВК использовали высокочувствительный и селективный метод высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.6.3 (ООО «Статтех», Россия). Результаты описательной статистики представлены в виде числа наблюдений (процент). Количественные параметры представлены в виде медианы и нижнего и верхнего квартилей Me (Q1 - Q3). Сравнение двух независимых групп выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия χ^2 Пирсона. Апостериорные сравнения выполнялись с помощью критерия хи-квадрат Пирсона с поправкой Холма. Сравнение трех и более групп по количественному показателю выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма. При сравнении количественных показателей в двух связанных группах использовался критерий Уилкоксона. В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей использовался показатель отношения шансов с 95% доверительным интервалом (ОШ; 95% ДИ). Направление и сила корреляционной связи определялись с помощью коэффициента Спирмена. Проведены: методы анализа ROC-кривых, логистической регрессии. Различия показателей считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Было обследовано 92 ребенка с COVID-19, медиана возраста составила 2,1 (0,5 - 10,4) лет. Мальчиков было 62% ($n=57$), девочек - 38% ($n=35$). Пациенты поступали на 5 (3 – 6) день болезни, длительность госпитализации составляла 10 (8 – 11) дней.

В клинической картине наиболее частыми проявлениями были лихорадка – у 77 (83,7%) детей, у каждого второго пациента были кашель и ринит – у 42 (45,7%) и 40 (43,5%) соответственно, у каждого третьего наблюдалась слабость – у 28 (30,4%), у менее четверти больных встречались диарея – 18 (19,6%), срыгивания или рвота – у 15 (16,3%), фарингит – у 13 (14,1%), общемозговая симптоматика – у 12 (13%), anosmia – у 11 (12%), реже всего встречались симптомы поражения кожи и слизистых – у 7 (7,6%).

Клиническая картина отличалась разнообразием и зависела от возраста. У детей 8-17 лет отмечались чаще слабость, общемозговая симптоматика и фарингит. В группах до 1 года и 1-7 лет статистически значимо чаще

регистрировалась диарея по сравнению с детьми 8-17 лет ($p=0,005$). Аносмия и дисгевзия выявлены только у пациентов в группе 8-17 лет (37,9% и 17,2% соответственно). Симптомы поражения кожи отмечались только у пациентов в возрасте до 1 года и 1-7 лет.

По результатам компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки детей с COVID-19 выявлено, что у большинства обследованных (69,6%) наблюдалось поражение легких различной степени. Чаще всего зарегистрирована КТ 1 – у 34,8% детей, КТ 2 было у 19,6%, КТ 3 – у 13%, КТ4 – у 2,2% пациентов. При анализе степени поражения легких в зависимости от возрастных групп выявлено, что большинство детей 8-17 лет были без поражения легких (55,2%). КТ 1, КТ 2 встречалось чаще в группах до 1 года и 1-7 лет (40% и 37,1% соответственно), КТ 4 – только в возрасте 8-17 лет (6,9%). Риск развития поражения легких у детей до 1 года был в 3 раза выше, чем в других возрастных группах (ОШ=3; 95% ДИ: 1,09 – 8,49). У 80% детей с ожирением наблюдалось поражение легких от 50 до 75%. Вероятность поражения легких более 50% в 3,8 раза была выше у детей с избыточной массой тела и ожирением (ОШ=3,8; 95% ДИ: 1,11 – 12,63).

Уровень NT-pro-BNP был выше у детей с наличием поражения легких (157,8 пг/мл) по сравнению с группой без него (48,7 пг/мл, $p=0,017$). Выявлено, что у пациентов с COVID-19 NT-pro-BNP выше референсных значений регистрировался в 40% случаев. В зависимости от степени поражения легких обнаружено, что при КТ0 показатель был увеличен у 20% обследованных, а при КТ 1-4 – у 45,7%. Повышение NT-pro-BNP в 9 раз чаще регистрировалось у детей до 1 года (95% ДИ: 2,18 – 37,50).

Впервые нарушения ритма были диагностированы у 15,2% детей с COVID-19, при этом чаще встречалась брадиаритмия (8,7%). У троих (3,3%) пациентов дополнительно зарегистрированы нарушения проводимости, включая изменения реполяризации миокарда (2,2%) и эпизоды синоатриальной блокады 2 степени типа I (1,1%).

В острый период COVID-19 у детей всех возрастов отмечалось статистически значимое повышение концентрации всех катехоламинов (дофамина, норадреналина, адреналина) и серотонина в крови, а также метаболитов ГВК и 5-ГИУК относительно контрольной группы. Одновременно показатели метаболизма дофамина (ДОФУК/дофамин, ГВК/дофамин) и серотонина (5-ГИУК/серотонин) были статистически значимо снижены (таблица 1).

Таблица 1 – Концентрация катехоламинов, серотонина и их метаболитов в крови у детей всех возрастов с COVID-19

Показатели	Контрольная группа (n=49) Me [Q1; Q3]	Основная группа (n=92) Me [Q1; Q3]	p
ДОФА (пмоль/мл)	16,23 [8,95; 32,21]	30,82 [12,54; 48,44]	0,071
Дофамин (пмоль/мл)	3,74 [0,00; 11,86]	56,11 [14,90; 173,20]	<0,001
Норадреналин (пмоль/мл)	7,86 [4,37; 11,72]	235,13 [57,98; 946,37]	<0,001
Адреналин (пмоль/мл)	24,03 [0,00; 76,37]	38,89 [17,88; 132,66]	0,009
ДОФУК (пмоль/мл)	4,15 [1,76; 6,84]	2,43 [0,56; 9,31]	0,183
ГБК (пмоль/мл)	67,93 [44,83; 97,33]	159,96 [83,40; 236,37]	<0,001
ДОФУК/Дофамин	0,25 [0,06; 1,23]	0,06 [0,01; 0,31]	0,006
ГБК/Дофамин	6,96 [3,38; 10,59]	2,09 [1,18; 5,14]	0,006
Серотонин (пмоль/мл)	25,20 [14,27; 48,99]	825,41 [256,8; 1279,05]	<0,001
5-ГИУК (пмоль/мл)	34,62 [27,36; 50,77]	103,94 [26,06; 221,24]	<0,001
5ГИУК/серотонин	1,40 [0,80; 2,30]	0,14 [0,09; 0,28]	<0,001

Для выявления зависимости концентрации моноаминов от возраста было проведено сравнение между контрольной и основной группами. Выявлено статистически значимое повышение концентрации дофамина, ГБК, норадреналина, 5-НТ и 5-ГИУК у детей с COVID-19 во всех возрастных группах по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Концентрация адреналина статистически значимо выше была только у детей до 1 года и 1-7 лет по сравнению с одновозрастным контролем.

Анализ концентрации катехоламинов у пациентов внутри основной группы с COVID-19 в зависимости от возраста показал, что статистически значимо более высокие значения дофамина и ГБК были у пациентов до 1 года (140,66 (42,08 - 251,10) пмоль/мл) относительно пациентов в группах 1-7 лет (48,22 (20,48 - 126,57) пмоль/мл) и 8-17 лет (39,86 (8,32 - 56,78) пмоль/мл) ($p = 0,003$ и $p = 0,002$ соответственно) (рисунок 1). Соотношение ГБК/дофамин также статистически значимо отличалось между возрастными группами с наименьшими значениями у детей до 1 года ($p = 0,046$).

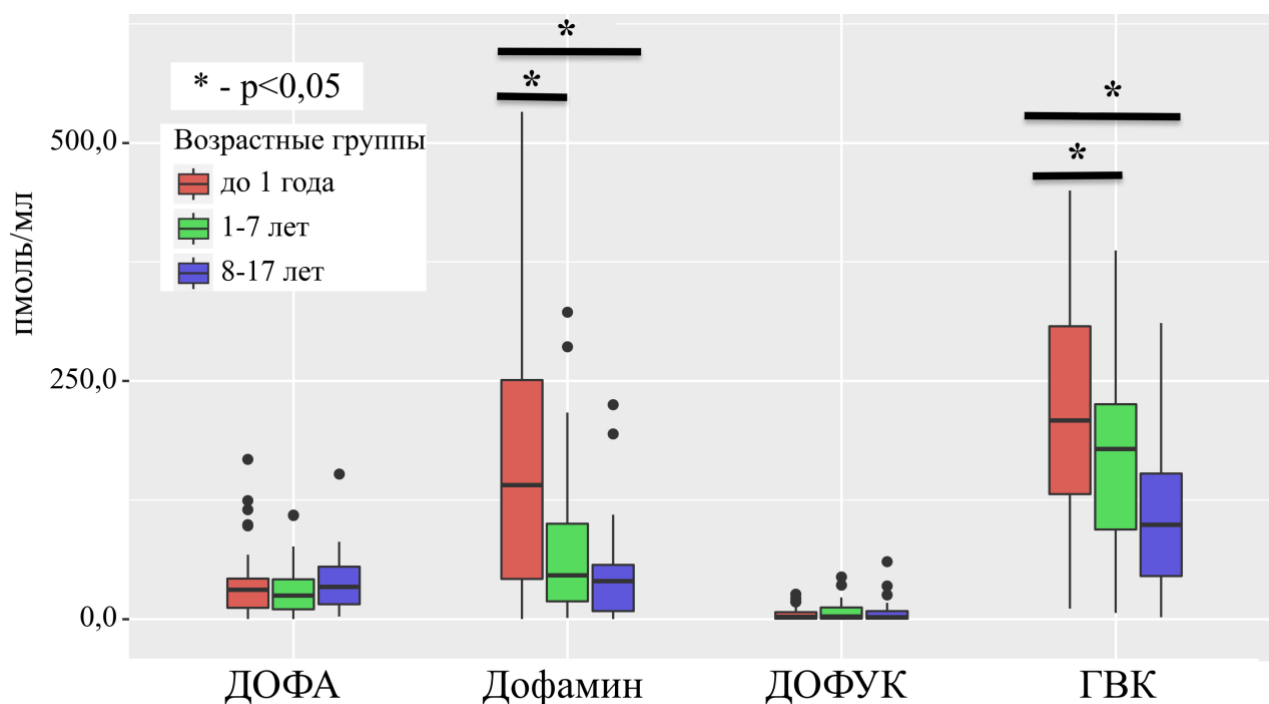


Рисунок 1 – Концентрация ДОФА, дофамина и его метаболитов у детей с COVID-19 в разных возрастных группах

При сравнении концентрации серотонина в крови внутри основной группы с COVID-19 в зависимости от возраста не были выявлены значимые различия. При этом было установлено, что 5-ГИУК статистически значимо отличался в исследуемых возрастных группах ($p=0,004$). Наибольшая концентрация 5-ГИУК наблюдалась у детей до 1 года, далее отмечено снижение в возрасте 1-7 лет и 8-17 лет (рисунок 2).

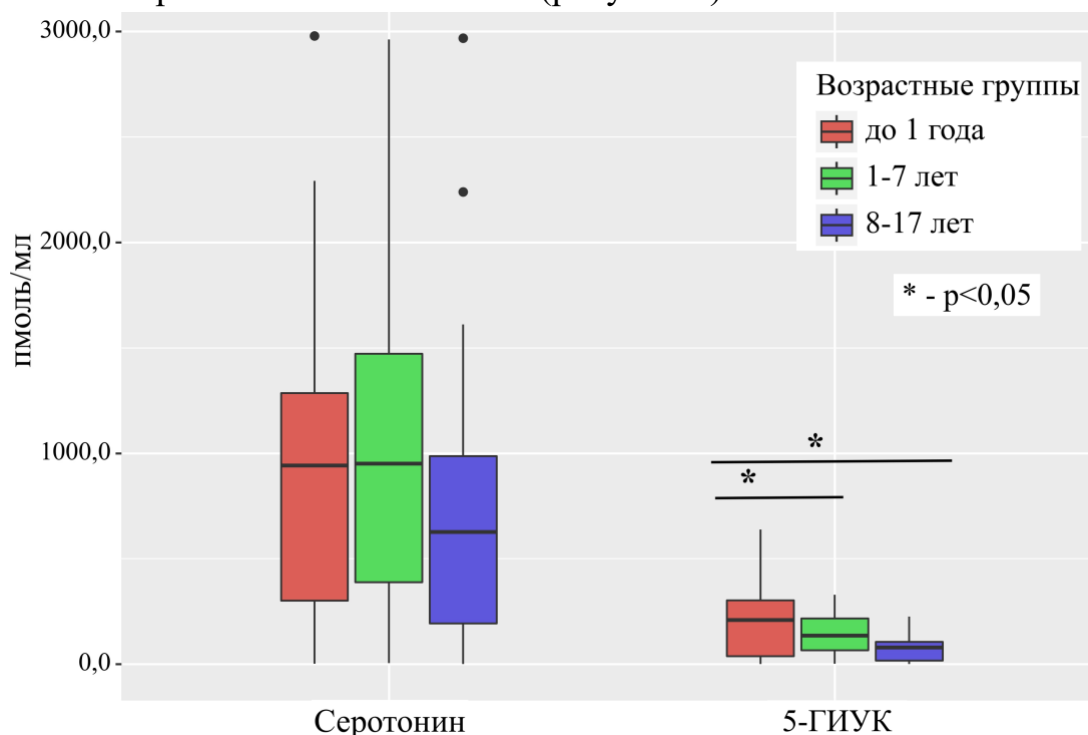


Рисунок 2 – Концентрация серотонина и его метаболита 5-ГИУК у детей с COVID-19 разного возраста

Проведена оценка концентрации моноаминов у детей с COVID-19 в зависимости от степени поражения легких вне зависимости от возраста. Было выявлено, что концентрация метаболита дофамина ДОФУК статистически значимо различалась в сравниваемых группах. Концентрация ДОФУК была статистически значимо выше при КТ 3-4 (10,25 (5,48 – 12,80) пмоль/мл) относительно КТ 0 (1,28 (0,51 – 5,55) пмоль/мл) и КТ 2 (1,02 (0,50 – 4,64) пмоль/мл). Проведенный корреляционный анализ выявил статистически значимую прямую связь концентрации серотонина ($p=0,214$, $p=0,041$) и ДОФУК ($p=0,216$, $p=0,038$) в крови с тяжестью поражения легких.

Выполнен корреляционный анализ уровня NT-pro-BNP с концентрацией моноаминов и их метаболитов в плазме крови. Выявлены прямые корреляционные связи умеренной силы NT-pro-BNP с концентрацией дофамина ($p=0,310$, $p=0,038$) и его метаболитом ГВК ($p=0,343$, $p=0,021$), с 5-ГИУК ($p=0,407$, $p=0,006$), с соотношением 5ГИУК/серотонин ($p=0,368$, $p=0,012$), а также обратная связь умеренной силы между ДОФА и NT-pro-BNP ($p=-0,321$, $p=0,032$).

На основании проведенного исследования методом бинарной логистической регрессии была разработана модель для выявления повышенного NT-pro-BNP как маркера вовлеченности сердечно-сосудистой системы (ССС) при COVID-19 ($p<0,001$). При увеличении концентрации дофамина на 100 пмоль/мл шансы повышенного уровня NT-pro-BNP увеличивались в 6,6 раза. При уменьшении концентрации ДОФА на 10 пмоль/мл шансы повышенного уровня NT-pro-BNP увеличивались в 1,6 раза.

Проведено повторное обследование 54 детей через 6 месяцев после перенесенного COVID-19, что составило 58,7% из числа пациентов в остром периоде. У 12 (22,2%) обследованных отмечены жалобы на утомляемость и снижение внимания/успеваемости, у 8 (14,8%) – изменение веса, у 2 пациентов было обильное выпадение волос.

По результатам электрокардиографии (ЭКГ) через полгода после перенесенного COVID-19 зарегистрированы нарушения ритма у 28 (51,9%) обследованных, при этом впервые выявлены - у 37%. Диагностированы умеренная - у 22 (40,7%) детей и выраженная брадикардия – у 4 (7,4%) пациентов, а также два случая синусовой тахикардии. Оценка артериального давления через 6 мес. показала, что артериальная гипертензия впервые диагностирована у 4 (7,4%) пациентов, у 12 (22,2%) детей – высокое нормальное давление.

У 25,9% обследованных детей через 6 мес. после перенесенного COVID-19 по таким клиническим симптомам, как утомляемость, снижение внимания и успеваемости, выпадение волос, изменение веса, повышение артериального

давления и нарушение ритма, был выявлен постковидный синдром (long COVID).

Оценка концентрации моноаминов и их метаболитов в крови в динамике вне зависимости от возраста показала, что не все показатели достигли уровня контрольной группы (таблица 2). Концентрация норадреналина через 6 месяцев после COVID-19 сохранялась в высоких значениях, не отличалась статистически значимо от показателя в острый период ($p=0,269$) и не достигла значения контрольной группы. В динамике через 6 мес. после COVID-19 концентрация серотонина в плазме крови статистически значимо снизилась ($p<0,001$), однако оставалась высокой и не достигла уровня здоровых детей.

У детей в динамике после COVID-19 наблюдалось статистически значимое снижение концентраций ДОФА ($p=0,011$), дофамина ($p<0,001$) и адреналина ($p=0,010$). При этом концентрации дофамина и адреналина через 6 мес. достигли показателей в контрольной группе, а концентрация ДОФА стала ниже относительно контроля ($p=0,019$).

Концентрации метаболитов ГВК и 5-ГИУК в динамике после перенесенного заболевания снизились ($p<0,001$ и $p=0,013$, соответственно). При этом показатель 5-ГИУК стал ниже по сравнению с контролем ($p=0,017$).

Через 6 месяцев после COVID-19 у 85,2% детей сохранялись высокие концентрации норадреналина и серотонина в крови, что можно трактовать как постковидное гипермоноаминаргическое состояние.

Были проанализированы концентрации катехоламинов, серотонина и их метаболитов в крови у детей в зависимости от наличия постковидного синдрома. Было выявлено, что у пациентов с long COVID через 6 месяцев концентрация норадреналина в крови (3120,18 пмоль/мл) была статистически значимо выше относительно детей без него (14,86 пмоль/мл, $p<0,001$). При этом в обеих группах сохранялись его высокие концентрации относительно контроля (7,86 пмоль/мл, $p=0,006$).

При сравнении концентрации серотонина в динамике в обеих группах отмечалось его снижение относительно острого периода - у пациентов с постковидным синдромом до 74,63 (57,23 - 107,78) пмоль/мл ($p=0,016$), у детей без него – до 84,05 (55,65 – 113,76) пмоль/мл ($p<0,001$). При этом они не достигли показателей контроля (25,20 (14,27 - 49,00) пмоль/мл). Следует отметить, что в зависимости от наличия постковидного синдрома значимых различий в концентрации серотонина не выявлено.

Таблица 2 – Динамика изменения концентрации моноаминов и их метаболитов после перенесенного COVID-19

Показатели, пмоль/мл	Контрольная группа (n=49) (1), Ме [Q1; Q3]	Основная группа, Ме [Q1; Q3]		p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
		в острый период COVID-19 (n=54) (2)	через 6 мес. после COVID-19 (n=54) (3)			
ДОФА	16,23 [8,95; 32,21]	33,66 [16,18; 56,27]	8,17 [4,35; 24,47]	0,020*	0,019*	0,011*
Дофамин	3,74 [0,00; 11,86]	44,61 [14,65; 69,71]	1,55 [0,84; 6,03]	<0,001*	0,600	<0,001*
Норадреналин	7,86 [4,37; 11,72]	258,38 [64,37; 1694,83]	83,21 [9,36; 949,74]	<0,001*	<0,001*	0,269
Адреналин	24,03 [0,00; 76,37]	39,60 [14,04; 135,71]	10,09 [3,13; 34,18]	0,028*	0,867	0,010*
ДОФУК	4,15 [1,76; 6,84]	1,90 [0,62; 5,98]	1,38 [1,07; 3,15]	0,053	0,002*	0,732
ГВК	67,93 [44,83; 97,33]	129,88 [72,40 – 178,78]	62,51 [42,17; 90,71]	0,001*	0,708	<0,001*
ДОФУК/Дофамин	0,25 [0,06; 1,23]	0,12 [0,02; 0,46]	0,88 [0,40; 3,16]	0,076	0,072	0,016*
ГВК/Дофамин	16,23 [8,95; 32,21]	4,40 [1,93; 8,55]	46,82 [8,40; 126,32]	0,213	<0,001*	<0,001*
Серотонин	25,20 [14,27; 49,00]	793,39 [413,71; 1191,80]	78,07 [57,23; 118,49]	<0,001*	<0,001*	<0,001*
5-ГИУК	34,62 [27,40; 50,80]	82,92 [47,37; 107,14]	21,26 [7,53; 39,05]	<0,001*	0,017*	0,013*
5-ГИУК/5НТ	1,40 [0,80; 2,30]	0,10 [0,07; 0,16]	0,30 [0,10; 0,73]	<0,001*	<0,001*	0,002*

Примечание – p₁₋₂, p₁₋₃ - *U*-критерий Манна–Уитни, p₂₋₃ - используемый метод: критерий Уилкоксона), * – различия статистически значимы (p< 0,05)

При сравнении концентрации ДОФА, дофамина, адреналина и метаболитов ДОФУК и 5-ГИУК в обеих группах значимых различий не было выявлено, при этом в динамике зарегистрировано статистически значимое снижение показателей относительно острого периода.

Концентрация метаболита ГВК у пациентов с постковидным синдромом в острый период заболевания была статистически значимо ниже по сравнению с детьми без него ($p=0,036$). При этом через 6 месяцев после COVID-19 исследуемый показатель значимо не отличался у детей в зависимости от наличия постковидного синдрома и относительно контрольной группы.

Соотношение 5ГИУК/серотонин у детей с постковидным синдромом в острый период было статистически значимо ниже, чем у пациентов без него ($p=0,009$). Через 6 месяцев после заболевания у пациентов с постковидным синдромом исследуемый показатель значимо не изменился, при этом в группе без постковидного синдрома наблюдалось статистически значимое увеличение показателя ($p=0,005$). Соотношение 5ГИУК/серотонин как в острый период, так и через 6 месяцев после заболевания в обеих группах было статистически значимо ниже относительно контрольной группы.

При оценке прогностической значимости концентрации катехоламинов, серотонин и их метаболитов для выявления постковидного синдрома было выявлено, что статистически значимыми предикторами являются концентрации метаболита дофамина ГВК в крови, а также соотношение 5ГИУК/серотонин. Для оценки дискриминационной способности данных показателей при прогнозировании постковидного синдрома был выполнен ROC-анализ. При концентрации ГВК в острый период ниже 129,88 пмоль/мл прогнозировался постковидный синдром ($AUC=0,771$; 95% ДИ: 0,585 – 0,957, $p=0,036$). Чувствительность и специфичность модели составили 85,7% и 65,0%, соответственно.

Наибольшая клиническая значимость отмечена для модели с определением соотношения 5ГИУК/серотонин в острый период заболевания при прогнозировании постковидного синдрома. При значении 5ГИУК/серотонин ниже 0,09 прогнозировался постковидный синдром ($AUC=0,836$; 95% ДИ: 0,680 – 0,991, $p=0,009$). Чувствительность и специфичность модели составили 85,7% и 75,0%, соответственно.

Таким образом, полученные результаты в ходе комплексного проспективного клинико-лабораторного и инструментального исследования детей с COVID-19 позволяют оптимизировать тактику ведения пациентов с учетом изменения метаболизма моноаминов в крови. С целью выявления группы риска развития постковидного синдрома в острый период COVID-19 рекомендовано определение в крови концентрации серотонина и 5-ГИУК, при

соотношении 5ГИУК/серотонин ниже 0,09 пациентам требуется повторное обследование через 6 месяцев. При динамическом наблюдении у детей через 6 месяцев после заболевания отмечены выраженные клинические симптомы, повышение артериального давления, нарушения ритма сердца, а также постковидное гипермоноаминергическое состояние. Полученные данные научно обосновывают целесообразность динамического наблюдения пациентов после перенесенного COVID-19 и включения в план обследования – подробный сбор анамнеза, измерение артериального давления, регистрация ЭКГ и определение концентрации норадреналина и серотонина в крови (рисунок 3).

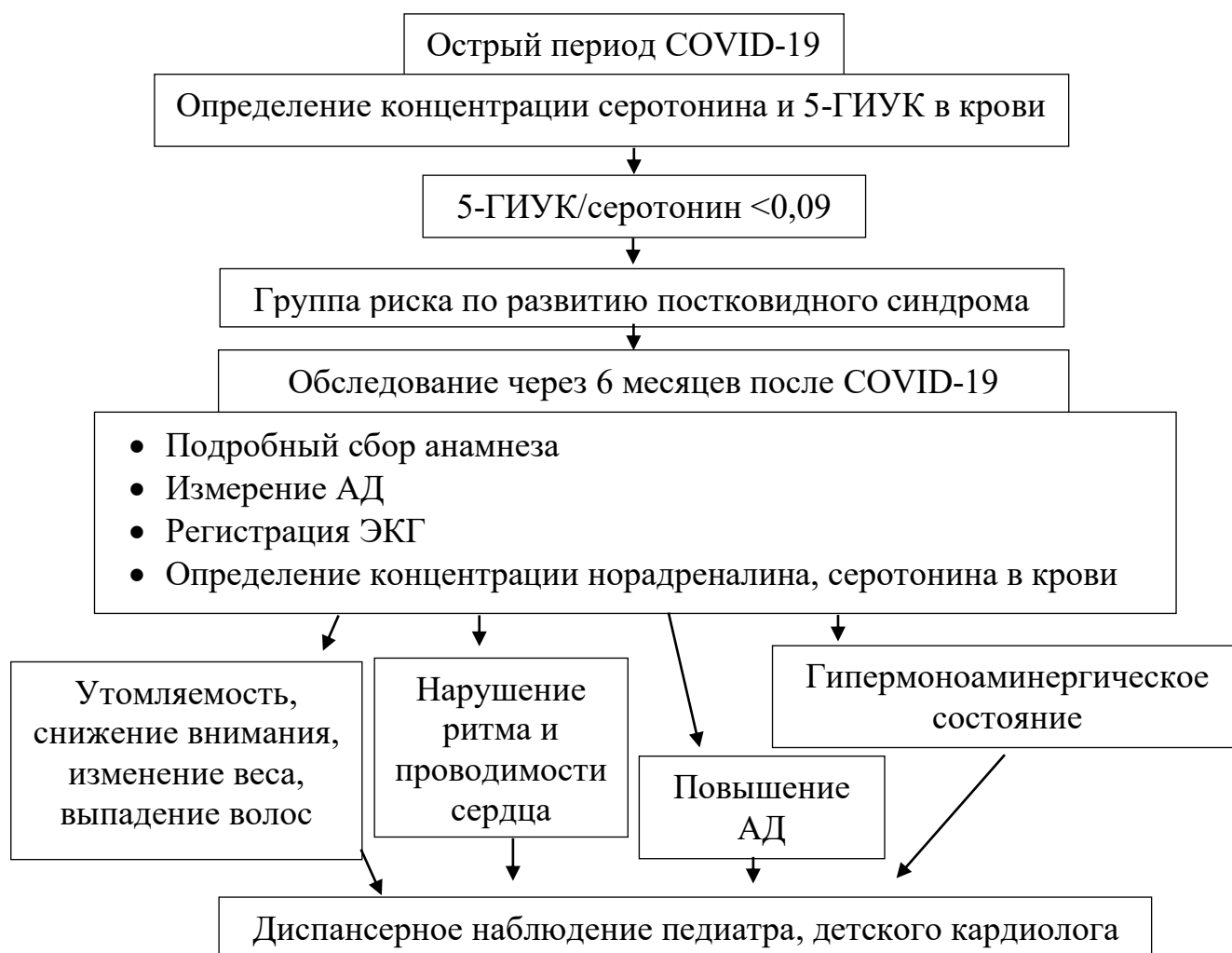


Рисунок 3 – Оптимизация тактики ведения детей с COVID-19

ВЫВОДЫ

1. Клиническая картина, степень поражения легких и ССС при COVID-19 зависят от возраста и коморбидных состояний. Риск развития поражения легких у детей до 1 года в 3 раза выше, чем в других возрастных группах (ОШ=3, 95% ДИ 1,1-8,5). Вероятность поражения легких более 50% почти в 4 раза выше у детей с избыточной массой тела и ожирением (ОШ=3,8, 95% ДИ 1,1-12,6). У 15,2% пациентов в острый период впервые

диагностированы нарушение ритма и проводимости сердца. Повышение уровня NT-pro-BNP зарегистрировано в 40% случаев, у детей без поражения легких исследуемый показатель увеличен у 20% обследованных, с поражением легких - у 45,7%. Повышение уровня NT-pro-BNP в 9 раз чаще встречается в возрасте до 1 года (95% ДИ: 2,8 – 37,5).

2. Установлено, что у детей с COVID-19 острый период характеризуется развитием гипермоноаминергического состояния – повышением концентрации всех катехоламинов (дофамин, норадреналин, адреналин) и серотонина в крови относительно контрольной группы. Одновременно наблюдается снижение показателей, отражающих метаболизм дофамина (ДОФУК/дофамин, ГБК/дофамин) и серотонина (5-ГИУК/серотонин), по сравнению с контрольной группой.

3. У обследованных в острый период COVID-19 концентрация моноаминов и их метаболитов зависит от возраста. У детей до 1 года концентрации дофамина и его метаболита ГБК при COVID-19 выше относительно других возрастных групп 1-7 и 8-17 лет.

4. У детей с COVID-19 степень тяжести поражения легких связана с изменением концентрации серотонина и ДОФУК. При повышении значений серотонина ($p=0,214$, $p=0,041$) и ДОФУК ($p=0,216$, $p=0,038$) в крови диагностировалось увеличение степени поражения легких.

5. Концентрации дофамина и его предшественника ДОФА в крови взаимосвязаны с уровнем NT-pro-BNP при COVID-19 у детей. При увеличении концентрации дофамина на 100 пмоль/мл шансы наличия повышенного уровня NT-pro-BNP увеличиваются в 6,6 раза. При уменьшении концентрации ДОФА на 10 пмоль/мл шансы наличия повышенного уровня NT-pro-BNP увеличиваются в 1,6 раза.

6. У 85,2% детей через 6 месяцев после перенесенного COVID-19 гипермоноаминергическое состояние сохраняется за счет повышенных концентраций норадреналина и серотонина в крови. При этом у пациентов с long COVID значения норадреналина статистически значимо выше по сравнению с детьми без данного синдрома.

7. Определена тактика ведения детей с COVID-19 для выделения группы риска по развитию постковидного синдрома и ранней диагностики осложнений сердечно-сосудистой системы с учетом изменения концентрации катехоламинов, серотонина и их метаболитов в крови. Предикторами развития постковидного синдрома являются: снижение метаболита дофамина ГБК ($<129,88$ пмоль/мл) в крови и соотношения 5ГИУК/серотонин ($<0,09$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для оценки вероятности развития постковидного синдрома целесообразно определение соотношения 5ГИУК/серотонин в плазме крови в острый период заболевания. При значении соотношения ниже 0,09 пациентов необходимо включить в группу риска по развитию long COVID.
2. Детей после перенесенного COVID-19 рекомендовано наблюдать согласно разработанному алгоритму, включающему регистрацию ЭКГ, измерение АД, определение концентрации норадреналина и серотонина в плазме крови (Рисунок 3).

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективами дальнейшей разработки темы являются изучение и других маркеров постковидного синдрома у пациентов с COVID-19; определение роли катехоламинов и серотонина в морфофункциональных изменениях со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой систем; изучение взаимосвязей между звеньями патогенеза и клиническим течением периода реконвалесценции у пациентов, перенесших COVID-19; поиск способов медикаментозной профилактики и коррекции выявленных изменений с целью предупреждения развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Клинические проявления новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у детей, госпитализированных в стационар / Д. И. Садыкова, С. В. Халиуллина, Л. Р. Хуснутдинова [и др.] // **Российский вестник перинатологии и педиатрии.** – 2021. – Т. 66, № 5. – С. 88-96.
2. Бадретдинова, А. Н. Нутритивный статус у детей с COVID-19 / А. Н. Бадретдинова, Л. Р. Хуснутдинова // VIII международный молодежный научный медицинский форум "Белые цветы", посвященный 120-летию студенческого научного общества имени Ирины Андреевны Студенцовой : Сборник статей по итогам конференции. – Казань, 2021. – С. 1029-1030.
3. The association between Covid-19 and obesity in children / D. Timofeeva, A. Badretdinova, L. Khusnutdinova [et al.] // **Clinical Nutrition ESPEN.** – 2021. – Vol. 46. – P. S695.
4. Клинико-лабораторные проявления мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с COVID-19, у детей / Д. И. Садыкова, Т. П. Макарова, Л. Р. Хуснутдинова [и др.] // **Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы : Сборник трудов XIII Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского; IV Всероссийской научно-практической конференции; VI Всероссийского симпозиума.** – Москва, 2021. – С. 142.

5. **Хуснутдинова, Л. Р.** Уровень серотонина и дофамина в крови у детей при COVID-19 / Л. Р. Хуснутдинова // Актуальные вопросы современной медицины : Материалы VI Дальневосточного медицинского молодежного форума / Часть 1. – Хабаровск, 2022. – С. 121-122.
6. **Хуснутдинова, Л.Р.** Уровень серотонина в крови у детей при COVID-19 / Л. Р. Хуснутдинова, Д. И. Садыкова // Журнал инфектологии. – 2022. - Т. 14, № 4 S2. – С.85.
7. **Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2022622490** Российская Федерация. База данных клинико-лабораторных характеристик пациентов детского возраста с COVID-19 в Республике Татарстан : № 2022622341 : заявл. 27.09.2022 : опубл. 13.10.2022 / Е. С. Сластникова, Д. И. Садыкова, Л. Р. Хуснутдинова [и др.] ; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
8. **Хуснутдинова, Л. Р.** Концентрация серотонина в крови у детей при COVID-19 / Л. Р. Хуснутдинова, Д. И. Садыкова, Р. Р. Нигматуллина // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2022. – Т. 67, № 5. – С. 163-169.
9. **Хуснутдинова, Л. Р.** Концентрация моноаминов в крови у детей при COVID-19 / Л. Р. Хуснутдинова // X международный молодёжный научный медицинский форум "Белые цветы", посвященный 150-летию С.С. Зимницкого : Сборник тезисов. – Казань, 2023. – С. 1068-1069.
10. **Механизмы участия серотонина, SERT и серотониновых рецепторов в патогенезе заболеваний у детей и в моделях у неполовозрелых крысят / Р. Р. Нигматуллина, Д. И. Садыкова, Л. Р. Хуснутдинова [и др.]** // Сборник тезисов XXIV съезда физиологического общества им. И. П. Павлова – Санкт-Петербург: ООО "Издательство ВВМ", 2023. – С. 74-75.
11. **Серотонин и 5-гидроксииндолуксусная кислота вовлечены в патогенез COVID-19 у детей / Р. Р. Нигматуллина, Д. И. Садыкова, Л. Р. Хуснутдинова [и др.]** // Казанский медицинский журнал. – 2023. – Т. 104, № 6. – С. 843-850.
12. **Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2024620070** Российская Федерация. База данных "Концентрация моноаминов в крови и другие лабораторные и инструментальные характеристики пациентов детского возраста через 6 месяцев после перенесенного COVID-19" : № 2023624674 : заявл. 06.12.2023 : опубл. 09.01.2024 / Л. Р. Хуснутдинова, Д. И. Садыкова, Р. Р. Нигматуллина ; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное

учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

13. Мембранный переносчик серотонина в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы у детей / Р. Р. Нигматуллина, Д. И. Садыкова, Л. Р. Хуснутдинова [и др.] // Формирование здоровья населения и совершенствование медицинской помощи : Материалы международной конференции в рамках Недели международного научного и образовательного сотрудничества, посвященной 90-летию ИГМА. – Ижевск, 2024. – С. 74-78.
14. Роль дофамина в регуляции сердечно-сосудистой системы / Р. Р. Нигматуллина, Д. И. Садыкова, Л. Р. Хуснутдинова [и др.] // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2024. – № 4. – С. 25-38.
15. Высокие концентрации норадреналина и серотонина в крови детей, перенесших COVID-19, как один из возможных механизмов формирования постковидного синдрома / Р. Р. Нигматуллина, Д. И. Садыкова, Л. Р. Хуснутдинова [и др.] // Медицинская наука и образование Урала. – 2025. – Т. 26, № 1(121). – С. 80-85.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

5-ГИУК – 5-гидроксииндолуксусная кислота

5-НТ – серотонин

АД – артериальное давление

ГВК - гомованилиновая кислота

ДИ – доверительный интервал

ДОФА – 3,4-дигидрокси-L-фенилаланин

ДОФУК - диоксифенилуксусная кислота

КТ – компьютерная томография

ОШ – отношение шансов

ССС – сердечно-сосудистая система

ЭКГ – электрокардиограмма

AUC – площадь по ROC-кривой (от англ. Area Under the ROC Curve)

COVID-19 – COrona VIrus Disease 2019

Me – медиана

NT-pro-BNP - N-концевой пропептид натрийуретического гормона

Q – квартиль

SARS-CoV-2 – Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus

ρ – коэффициент корреляции