

Синдром постуральной ортостатической тахикардии как проявление постковидного синдрома

Трисветова Е.Л.*

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

Пандемия коронавирусной инфекции, сложные и недостаточно изученные механизмы которой вызывают расстройства функции многих органов и систем организма, обусловила появление новых проблем, далеких от разрешения. Исследователи отмечают трудности прогнозирования течения заболевания и исхода в связи с обнаружением многих симптомов, возникших в разгар болезни и сохраняющихся в течение 3-6 мес после выздоровления. Появился термин «постковидный синдром», отражающий состояние пациента, перенесшего COVID-19, с отрицательным ПЦР-тестом и с симптомами, продолжающимися более 12 нед от начала заболевания, не объясняющимися альтернативным диагнозом. Постуральная ортостатическая тахикардия как проявление постковидного синдрома описана у молодых женщин, перенесших коронавирусную инфекцию различной степени тяжести. В случае развития синдрома постуральной ортостатической тахикардии ухудшается качество жизни, ограничивается трудоспособность пациентов. Доказательная база для медикаментозной терапии синдрома постуральной тахикардии отсутствует, в большинстве случаев применяют эмпирическое медикаментозные и немедикаментозные методы лечения.

Ключевые слова: постковидный синдром, постуральная ортостатическая тахикардия, клинические признаки, диагностика, лечение.

Для цитирования: Трисветова Е.Л. Синдром постуральной ортостатической тахикардии как проявление постковидного синдрома. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(2):200-208. DOI:10.20996/1819-6446-2022-04-11.

Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome as a Manifestation of Post-COVID-19 Syndrome

Trisvetova E.L.*

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

The pandemic of coronavirus infection, the complex and insufficiently studied mechanisms of which cause disorders in the functions of many organs and systems of the body, has led to the emergence of new problems that are far from being resolved. Researchers note the difficulty in predicting the course of the disease and outcome due to the detection of many symptoms that arose at the height of the disease and persisted for 3-6 months after recovery. The term "post-COVID-19 syndrome" has appeared, reflecting the condition of a patient who has undergone COVID-19, with a negative PCR test, and with symptoms lasting more than 12 weeks from the onset of the disease, which cannot be explained by an alternative diagnosis. Postural orthostatic tachycardia as a manifestation of the post-COVID-19 syndrome has been described in young women who have undergone coronavirus infection of varying severity. In the case of the development of the syndrome of postural orthostatic tachycardia, the quality of life deteriorates, and the ability to work of patients is limited. There is no evidence base for drug therapy of postural tachycardia syndrome, in most cases empirical drug and non-drug methods of treatment are used.

Key words: post-COVID-19 syndrome, postural orthostatic tachycardia, clinical features, diagnosis, treatment

For citation: Trisvetova E.L. Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome as a Manifestation of Post-COVID-19 Syndrome. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(2):200-208. DOI:10.20996/1819-6446-2022-04-11.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): trisvet-47@mail.ru

Введение

Синдром постуральной ортостатической тахикардии (СПОТ) относится к частым заболеваниям вегетативной нервной системы, распространенность которого возросла за истекшие годы. В период пандемии COVID-19 опыт наблюдения за пациентами, перенесшими заболевание, показал, что в течение нескольких недель после исчезновения основных симптомов коронавирусной инфекции и отрицательного ПЦР-теста на РНК SARS-CoV-2 появляются симптомы, характерные для СПОТ [1, 2]. Термин «постковидный синдром» широко используется в настоящее время и включает жалобы, указывающие на расстройства функции многих систем и органов, сохраняющиеся у пациентов через 12 нед и более после выздоровления и отрицательного

ПЦР-теста. В большинстве случаев лекарственные средства выбирают эмпирически, ориентируясь на манифестирующие симптомы. Для СПОТ, помимо основных клинических проявлений – выраженной тахикардии при переходе из горизонтального в вертикальное положение, характерны многочисленные неспецифические признаки в виде липотимии, синкопе, головокружения, тошноты, снижения физической работоспособности и когнитивных нарушений. Диагностика СПОТ занимает около 6 лет, в течение которых пациенты часто посещают разных специалистов и лечатся по поводу других заболеваний (синдром хронической усталости, соматизированное расстройство) [3]. Своевременное распознавание симптомов и лечение СПОТ у пациентов, перенесших COVID-19, являются актуальными задачами, решение которых позволит улучшить качество жизни.

Received/Поступила: 17.04.2021

Accepted/Принята в печать: 12.05.2021

Определение

С середины прошлого века с момента описания клинических признаков и предполагаемых механизмов развития СПОТ до настоящего времени продолжается изучение генеза синдрома, многие звенья которого остаются невыясненными. Термин «ортостатическая постуральная тахикардия» и диагностические критерии были предложены в 1993 г. R. Schondorf и P.A. Low [4]. В последующие годы результаты научных исследований и клинические наблюдения дополнили представление о СПОТ, и в 2011 г. Консенсус по определению постуральной тахикардии опубликовал конкретные сведения о синдроме, предполагаемые механизмы развития и рекомендации по дифференцированному лечению [5].

Согласно Консенсусу для СПОТ характерны следующие диагностические критерии [5]:

- устойчивое в течение не менее 10 мин повышение частоты сердечных сокращений (ЧСС) на 30 и более уд/мин у взрослых людей, у подростков (12-19 лет) на 40 уд/мин, при изменении положения тела из горизонтального лежа на спине в вертикальное положение стоя;
- отсутствие ортостатической гипотензии;
- наличие симптомов ортостатической непереносимости, которые сохраняются не менее 6 мес;
- отсутствие других заболеваний или лекарственных средств, инициирующих развитие ортостатической тахикардии.

СПОТ сопровождается симптомами снижения перфузии головного мозга, нарушениями ауторегуляции мозгового кровотока и повышением активности вегетативной нервной системы, исчезающими в положении лежа [5, 6].

Известно острое, подострое начало СПОТ и постепенное развитие симптомов. Появление симптомов СПОТ в половине случаев отмечают после вирусных заболеваний, хирургических вмешательств, стресса, беременности [3].

Изменения ЧСС при перемене положения тела относятся к признакам СПОТ в случае отсутствия длительного постельного режима, приема лекарственных средств, влияющих на вегетативную регуляцию (вазодилататоры, диуретики, антидепрессанты или анксиолитики), другие воздействия, вызывающие тахикардию (гипертиреоз, анемия, обезвоживание) [5].

Признаки ортостатической непереносимости

Ортостатическая непереносимость встречается в двух вариантах – острая и хроническая [6]. Острая ортостатическая непереносимость развивается быстро, ситуационно под влиянием триггеров (длительное стояние, жаркое помещение, сильное эмоциональное

потрясение), с предвестниками (тошнота, головная боль, нечеткость перед глазами), симптомы исчезают в течение короткого промежутка времени, интеркуррентные заболевания отсутствуют. К симптомам острой ортостатической непереносимости относят следующие: нечеткое зрение, беспокойство, непереносимость физической нагрузки, усталость, головная боль, сердцебиение, тахипноэ или ощущение нехватки воздуха, потливость, тремор, головокружение, слабость [6].

При хронической ортостатической непереносимости определяют симптомы, характерные для острой ортостатической непереносимости, появляющиеся постоянно при перемене положения тела, и другие, включающие тошноту, нейрокогнитивный дефицит, бессонницу, бледность кожных покровов, различные вазомоторные признаки [5,6].

Low P.A. и соавт. предложили классификацию ортостатической непереносимости по степени тяжести, включив в нее частоту развития ортостатических симптомов, продолжительность пребывания в вертикальном положении до появления симптомов, выполнение повседневной деятельности (табл. 1) [7].

Распространенность

Эпидемиологических исследований по изучению СПОТ не проводили, точные данные отсутствуют, по

Table 1. Classification of orthostatic intolerance by severity [7]

Таблица 1. Классификация ортостатической непереносимости по степени тяжести [7]

Степень I
<ul style="list-style-type: none">• Ортостатические симптомы возникают нечасто или только в условиях повышенного ортостатического стресса• В большинстве случаев продолжительность вертикального положения > 15 мин• Повседневная деятельность без ограничений
Степень II
<ul style="list-style-type: none">• Ортостатические симптомы возникают часто, развиваются не реже одного раза в неделю. Ортостатические симптомы развиваются при ортостатическом стрессе• В большинстве случаев продолжительность вертикального положения > 5 мин• Незначительные ограничения в повседневной деятельности
Степень III
<ul style="list-style-type: none">• Ортостатические симптомы развиваются часто, в большинстве случаев исчезают при ортостатических нагрузках• В большинстве случаев продолжительность вертикального положения > 1 мин• Заметное ограничение повседневной деятельности
Степень IV
<ul style="list-style-type: none">• Постоянно присутствуют ортостатические симптомы• В большинстве случаев продолжительность вертикального положения > 1 мин• Пациент недееспособен, прикован к кровати или к инвалидному креслу из-за непереносимости перемены положения тела• Синкопе или липотимии возникают при перемене положения тела с горизонтального на вертикальное. Симптомы изменяются в зависимости от времени, гидратации и других обстоятельств

оценкам исследователей распространенность составляет 0,1-1% населения [3]. По данным D. Robertson СПОТ обнаруживают у 500000 человек в США с соотношением женщин и мужчин 4-5:1, в возрасте 15-50 лет, средний возраст установления диагноза 30 лет [8]. Примерно в 45% случаев манифестацию симптомов обнаруживают после 19 лет. Пациентами часто являются молодые женщины детородного возраста, 25% из которых не трудоспособны из-за выраженных клинических проявлений СПОТ [9], но, вместе с тем не отмечают влияния синдрома на прогноз жизни [10]. Известно, что СПОТ определяют независимо от расы, этнической принадлежности и географического региона проживания человека.

Патофизиология СПОТ

В нормальных условиях у здорового человека в положении лежа $\frac{1}{4}$ объема крови находится в органах грудной клетки, при принятии положения стоя происходит перераспределение крови – 500-1000 мл мгновенно попадает в емкостные сосуды нижних конечностей. При этом 10-25% объема плазмы вытесняется из сосудистого русла в интерстициальное пространство как реакция на гравитационный стресс [3]. В вертикальном положении компенсаторно возрастает артериовенозная разность по кислороду (на 70% по сравнению с исходным значением) и запускаются рефлекторные реакции в ответ на снижение активности барорецепторов магистральных сосудов вследствие снижения системного артериального давления (АД) и повышения активности хеморецепторов магистральных сосудов. Перераспределение крови вызывает нарушение венозного возврата к сердцу, и приводит к снижению наполнения сердца, ударного объема и АД [3]. Гемодинамические изменения компенсирует вегетативная нервная система, повышая активность симпатического отдела и подавляя активность парасимпатической иннервации сердца и кровеносных сосудов. В результате возникает констрикция резистивных и емкостных сосудов в кровеносном русле кожи, мышц, внутренних органов, почек. Тонус вазомоторного центра ограничивает накопление жидкости в нижних конечностях за счет повышения системного сосудистого сопротивления и, таким образом, поддерживает нормальный уровень АД [4]. Скелетные мышцы, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, функциональное состояние эндотелия также влияют на регуляцию и поддержание нормального АД. Адаптация к перемене положения тела с горизонтального на вертикальное длится не более 1 мин [3,4].

Любые нарушения вегетативной или нейрогуморальной регуляции приводят к расстройству гемодинамических реакций во время вертикального положения, в том числе, к ортостатической гипотензии

(снижение АД во время стояния $\leq 20/10$ мм рт.ст.), и также чрезмерной ортостатической тахикардией, характерной для СПОТ [6,11].

Известно, что СПОТ рассматривают как многофакторное, гетерогенное заболевание со сложными взаимосвязанными механизмами развития. Условно для понимания патофизиологии СПОТ выделяют три типа механизмов: нейропатический, гиповолевмический и гиперadrenergический, для которых в большинстве случаев имеются общие перекрывающиеся симптомы [11].

В случае *нейропатического типа* основным патофизиологическим механизмом СПОТ является периферическая симпатическая частичная денервация нижних конечностей. При этом нарушение периферической вазоконстрикции обуславливает депонирование крови в венах нижних конечностей при изменении положения тела из горизонтального в вертикальное, в результате снижается объем циркулирующей крови и возникает рефлекторная тахикардия, которая предотвращает падение АД [10,11].

При СПОТ у 50% пациентов обнаруживают нейропатию тонких миелинизированных и немиелинизированных волокон, составляющих 80% периферической нервной системы и контролирующей болевую, температурную чувствительность и вегетативную функцию [12,13]. Диагностика нейропатии тонких волокон проводится на основании иммуногистохимического исследования с антителами к аксональному маркеру PGP5, при стимуляции сморщивания кожи при погружении пальцев в воду и нанесении эвтектической смеси местных анестетиков, количественным чувствительным тестированием, количественным тестированием судомоторного аксон-рефлекса, микронейрографии [14].

К диагностическим критериям нейропатии тонких волокон относят минимум два из следующих признаков: клинические признаки повреждения тонких волокон (нарушение болевой и температурной чувствительности или наличие аллодинии и/или гипералгезии) в соответствии с паттерном нейропатии тонких волокон (проксимальный/дистальный); патологическое изменение порога тепловой и/или холодной чувствительности на стопах по результатам количественного чувствительного тестирования; сниженная плотность внутриэпидермальных нервных волокон в дистальных отделах ног [11,14].

Гиперadrenergический тип наблюдается у 50% пациентов с СПОТ и характеризуется нарушением периферической вазоконстрикции, приводящей к венозному застою в нижних конечностях. В 30-60% случаев у пациентов наблюдают повышение активности симпатического отдела вегетативной нервной системы и уровня норадреналина в плазме крови >400 пг/мл

(максимально 1000-2000 пг/мл), вариабельность АД с артериальной гипертензией, эпизоды тахикардии, гипергидроз [15].

Okamoto L.E. и соавт. выявили роль повышенного уровня провоспалительного интерлейкина -6 в гиперактивности симпатической нервной системы у пациентов с СПОТ [16].

При гиперadrenergическом типе изредка обнаруживают разновидность мутации белка-транспортера норадреналина, которая вызывает снижение клиренса норадреналина в синаптической щели [17]. Мутации встречаются не часто, вместе с тем необходимо учитывать генетические особенности при назначении терапии.

В некоторых случаях появление эпизодических приливов с приступами тахикардии связано с повышением активности тучных клеток [15]. Поскольку тучные клетки содержат гранулы, богатые гистамином и другими нейропептидами, и располагаются вблизи сосудов и нервов, высвобождение содержимого гранул приводит к расширению посткапиллярных венул и повышению проницаемости сосудов. Гистамин также деполяризует нервные окончания и вызывает болевые ощущения [18].

В моче определяют повышенное содержание метилгистамина (измерять необходимо в моче, собранной во время прилива в течение не менее 4 ч), клинические симптомы включают одышку, головную боль, головокружение, полиурию, диарею, тошноту, рвоту. Триггерами в этом случае бывают прием пищи, физическая нагрузка, длительное стояние, синдром предменструального напряжения у женщин [11].

Гиповолемический тип встречается у людей со сниженным объемом крови. Результаты исследований показали, что объем плазмы или крови на 13-22% меньше по сравнению со здоровыми лицами [19]. По сравнению с людьми с нормоволемией при гиповолемическом типе обнаружен сниженный объем эритроцитов, низкий уровень активности ренина и альдостерона (причины которого неизвестны), компенсаторно не возрастающий и не способствующий увеличению объема крови (ренин-альдостероновый парадокс) [20]. Нормальной компенсаторной реакцией на уменьшение объема циркулирующей крови является повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с возрастанием концентрации ангиотензина II, стимулирующего высвобождение альдостерона, способствующего реабсорбции натрия и воды почками и восстановлению объема циркулирующей крови. У пациентов с СПОТ уровень циркулирующего ангиотензина II в два раза выше по сравнению со здоровыми людьми, вероятно, из-за снижения концентрации или активности влияющего на него ангиотензинпревращающего фермента 2. Несмотря на высокий уровень ан-

гиотензина II, пациенты с СПОТ имеют нормальный уровень АД, более низкую активность ренина и альдостерона в плазме крови, что свидетельствует о снижении вазоконстрикторного эффекта на сосуды и чувствительности надпочечников [21]. Гиповолемия в сочетании со снижением сократительной функции сердца способствует уменьшению ударного объема, обуславливая компенсаторную тахикардию для поддержания АД.

Детренированность (вынужденное ограничение физических нагрузок) изредка приводит к гиповолемии, считают, что СПОТ в этом случае развивается у предрасположенных к нему людей [22].

СПОТ также может ассоциироваться с гипермобильностью суставов, и нередко с синдромом Элерса-Данло гипермобильного типа (hEDS). Синдром Элерса-Данло – это гетерогенная группа системных наследственных заболеваний, обусловленная мутациями в генах коллагена, с клиническими проявлениями в виде гиперрастяжимости кожи, гипермобильности суставов, хрупкости тканей, изменениями сердечно-сосудистой и других систем организма [23]. Гипермобильный тип синдрома Элерса-Данло, один из 13 его типов, не имеет генетического подтверждения из-за клинической и генетической гетерогенности. Castori M. и соавт., исследовав родословные нескольких поколений пациентов, обосновали мнение о том, что гипермобильность суставов и hEDS сосуществуют в одном клиническом спектре и варьируют от доброкачественной симптоматической гипермобильности до проявлений, соответствующих диагностическим критериям синдрома Элерса-Данло [24]. У всех людей с hEDS определяют автономную дисфункцию, реализующуюся в виде одного из четырех синдромов, либо их комбинации: СПОТ, нервно-опосредованная гипотензия (вазовагальный синкопе, нейрокардиогенный обморок), ортостатическая гипотензия или отсроченная ортостатическая гипотензия, ортостатическая непереносимость [23]. Точные механизмы вегетативной дисфункции не определены, изменения структуры соединительной ткани и свойств внеклеточного матрикса в органах, стенках сосудов, гиперчувствительность α - и β -адренорецепторов, активация тучных клеток и избыточное высвобождение гистамина обуславливают появление следующих симптомов:

- низкое АД;
- избыточная дилатация периферических вен и сниженный объем циркулирующей крови;
- повышенный уровень циркулирующих катехоламинов;
- аутоиммунные нарушения, направленные против рецепторов, участвующих в регуляции ЧСС и АД;
- избыточный системный уровень гистамина;
- в редких случаях – поражение ствола мозга или шейного отдела спинного мозга из-за мальформации

Киари либо нестабильности позвонков шейного отдела позвоночника [23,25].

Одним из механизмов СПОТ, встречающихся при трех основных типах развития синдрома, аутоиммунный, рассматривают в связи с тем, что выявляют высокую распространенность коморбидных аутоиммунных заболеваний по сравнению с популяцией, и неспецифических аутоиммунных маркеров, в том числе антиядерные антитела [26]. Сообщают, что расстройства при нейропатическом типе нередко возникают после перенесенной вирусной инфекции, доказано наличие в крови антител к рецепторам ацетилхолина в ганглиях P/Q-типа, α_1 -адренорецепторам, связанным с G-белком, и β_1 -адренорецепторам, к M2 и M4 мускариновым рецепторам, к рецепторам ангиотензина II типа 1 и к опиоидоподобным рецепторам [11]. Gunning W.T. и соавт., исследовав пациентов после вирусной инфекции предшествующей СПОТ, и антителами к адренергическим и холинергическим рецепторам, выявили повышенные уровни интерлейкина (ИЛ)-1 β , ИЛ-21, фактор некроза опухоли (TNF) α_1 интерферона α и рецептора TNF, по мнению авторов, указывающих на продолжающийся воспалительный процесс и способствующий развитию вегетативной дисавтономии [27].

Клинические проявления СПОТ

К типичным клиническим проявлениям СПОТ относятся симптомы со стороны сердечно-сосудистой и других систем организма (табл. 2) [28].

СПОТ и коронавирусная инфекция

Коронавирусная инфекция, обусловленная вирусом SARS-CoV-2, вызывает различные сердечно-сосудистые

респираторные, неврологические и вегетативные проявления у госпитализированных или лечившихся амбулаторно пациентов. Наблюдения за пациентами, перенесшими коронавирусную инфекцию, показали, что к сохраняющимся после выздоровления симптомам относятся вегетативные проявления, включающие слабость, утомляемость, снижение работоспособности, эмоциональную лабильность, нестабильность АД, сердцебиение [29-31]. Совокупность клинических признаков и выполненные тесты свидетельствовали о появлении у пациентов СПОТ как проявлению постковидного синдрома.

Blitshteyn S. и соавт. исследовали 20 пациентов (70% женщин) в возрасте 20-65 лет после амбулаторного лечения коронавирусной инфекции. В 15 случаях выявлены признаки СПОТ, которые отсутствовали до COVID-19. В большинстве случаев, помимо немедикаментозной терапии, пациенты получали лекарственные средства для лечения СПОТ. Через 6-8 мес после COVID-19 у 17 пациентов (85%) наблюдали остаточные вегетативные расстройства, из-за которых 12 (60%) человек не смогли вернуться к прежней работе [29].

Учитывая распространенность COVID-19 и увеличение количества переболевших людей, следует ожидать возрастания числа пациентов с СПОТ, требующих комплексного подхода в медицинской реабилитации и лечении.

Диагностика СПОТ

Обследование пациента с подозрением на СПОТ проводят в соответствии с действующими рекомендациями [10]:

Table 2. Clinical signs of postural orthostatic tachycardia syndrome

Таблица 2. Системные клинические признаки СПОТ

Локализация	Признаки
Сердечно-сосудистая система	<i>Основные признаки:</i> ортостатическая непереносимость, ортостатическая тахикардия, головокружение, синкопе и липотимия, непереносимость физических нагрузок <i>Дополнительные признаки:</i> одышка, боль или дискомфорт в грудной клетке, акроцианоз, феномен Рейно, венозный застой, отеки конечностей
Общие симптомы	Хроническая усталость, утомляемость, зябкость, непереносимость холода и высокой температуры воздуха, повышение/снижение температуры тела, слабость
Нервная система	Головная боль/мигрень/, «помутнение сознания», когнитивные нарушения, снижение концентрации внимания, беспокойство, нарушения сна, дрожь в теле, повышенная чувствительность к звуковым и световым раздражителям, «затуманенное», нечеткое зрение, нейропатическая боль (региональная), непроизвольные движения, периферические парестезии
Скелетно-мышечная система	Мышечная усталость, слабость и боль в мышцах
Желудочно-кишечный тракт	Тошнота, нарушение моторики кишечника, парез желудка, запоры, диарея, боли в животе, снижение массы тела
Респираторная система	Гипервентиляционный синдром, бронхиальная астма, одышка
Мочевыделительная и половая система	Дисфункция мочевого пузыря, никтурия, полиурия
Кожа	Петехиальная сыпь, эритема, телеангиоэктазии, нарушение судомоторной регуляции, нарушение потоотделения – дневная или ночная потливость, бледность или покраснение кожи

- При подозрении на СПОТ необходимо собрать полный анамнез и физический осмотр с ортостатическими показателями жизненно важных функций, ЭКГ в 12 отведениях (Класс рекомендаций I).
- Полный анализ крови и исследования функции щитовидной железы могут быть полезны отдельным пациентам, у которых предполагается СПОТ (Класс рекомендаций IIa, уровень доказательности E).
- 24-часовое мониторирование ЭКГ может быть рассмотрено для некоторых пациентов с предполагаемым СПОТ. Клиническая эффективность исследования сомнительна (Класс рекомендаций IIb, уровень доказательности E).
- Подробное вегетативное тестирование, трансторакальная эхокардиограмма, тестирование на наклонном столе.
- Тестирование с физической нагрузкой может быть рассмотрено для некоторых пациентов с предполагаемым СПОТ (Класс рекомендаций IIb, уровень доказательности E).

Диагностический тилт-тест полезен для регистрации основных гемодинамических показателей. Функцию многих органов и систем исследуют для проведения дифференциального диагноза (функцию щитовидной железы, эхокардиографическое исследование, суточное мониторирование ЭКГ, тесты с физической нагрузкой, инструментальное исследование органов брюшной полости и т.п.) [9, 11, 28]. Невролог оценивает состояние вегетативной нервной системы и проводит тесты (по показаниям) для выявления нейропатии [10].

Лечение СПОТ

Исследования, выполненные за истекшие годы, дополнили знания о механизмах развития СПОТ и о необходимом пациенту комплексном индивидуализированном лечении. Многогранность синдрома, различные патофизиологические механизмы развития следует учитывать при применении немедикаментозных и фармакологических методов лечения (табл. 3, 4) [10, 32, 40].

Немедикаментозные методы лечения включают профилактические мероприятия, рекомендуемые пациентам: избегать длительного стояния на ногах, медленного темпа ходьбы; после приема большого объема пищи или употребления алкоголя лежать не менее 15 мин; выпивать много жидкости в течение суток (2-3 л/сут); при отсутствии противопоказаний употреблять не менее 6 г соли в сутки; использовать компрессионную одежду (чулки, колготки, пояса); не применять препараты, усугубляющие дисавтономию (альфа- и бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, трициклические антидепрессанты, ингибиторы моноаминоксидазы, диуретики, симпатомиметики, холинолитики); увеличить физическую активность (аэробные упражнения на выносливость) [3, 28].

Фармакологическое лечение направлено на улучшение качества жизни пациента и уменьшение или устранение симптомов, либо предполагаемой причины развития синдрома у пациента. К каждому пациенту применяют индивидуальный подход с учетом основного механизма развития СПОТ, в начале лечения применяют

Table 3. Drugs recommended for postural orthostatic tachycardia syndrome, their doses, side effects

Таблица 3. Рекомендуемые при типах СПОТ препараты, их дозы, нежелательные эффекты

Препарат	Дозы и пути введения	Нежелательные эффекты
Гиповолемический тип – препараты, увеличивающие объем циркулирующей крови		
Флудрокортизон	0,1-0,2 мг/день (per os)	Гипокалиемия, отеки, головная боль
Десмопрессин	0,1-0,2 мг при необходимости (per os)	Гипонатриемия, отеки
Эритропоэтин	10 000 МЕ/нед (внутривенно)	Повышение сердечно-сосудистого риска
Гиперадренергический тип – препараты урежающие частоту сердечных сокращений		
Пропранолол	10-20 мг 4 раза в день (per os)	Гипотензия, брадикардия, бронхоспазм
Ивабрадин	2,5-7,5 мг 2 р/сут (per os)	Головная боль, сердцебиение, повышение АД, нарушения зрения
Пиридостигмин	30-60 мг 3 р/сут (per os)	Спазмы в животе, диарея
Нейропатический тип – вазоконстрикторы		
Мидодрин	2,5-15 мг 3 р/сут (per os)	Головная боль, парестезии кожи головы, повышение АД
Октреотид	Длительно 10-30 мг/сут (внутримышечно)	Тошнота, спазмы в животе, диарея
Дроксидопа	100-600 мг 3 р/сут (per os)	Головная боль, тошнота, тахикардия, повышение АД
Симпатолитические средства		
Агонисты α_2 -адренорецепторов, например, клонидин	0,1-0,2 мг 2-3 р/сут (per os или пластырь длительного действия)	Гипотония, усталость, затуманенность сознания
Метилдопа	125-150 мг 2 р/сут (per os)	Гипотония, усталость, затуманенность сознания

Table 4. Recommendations for non-drug and drug treatment of postural orthostatic tachycardia syndrome [10]
Таблица 4. Рекомендации по немедикаментозным и медикаментозным методам лечения СПОТ [10]

Рекомендации	Класс	Уровень доказательности
Регулярные физические упражнения могут быть эффективными	IIa	B-R
При краткосрочной клинической декомпенсации целесообразны инфузии внутривенные физиологического раствора до 2,0 л	IIa	C
Применять междисциплинарный подход в лечении	IIb	E
Потребление до 2-3,0 л воды и 10-12 г соли/в день по показаниям	IIb	E
Лечение флудрокортизоном и пиридистигмином целесообразно у пациентов с СПОТ	IIb	C
Рассмотреть лечение мидодрином или пропранололом в низких дозах	IIb	B-R
Лечение пациентов с выраженным гиперadrenergическим типом СПОТ клонидином или альфа-метилдопой целесообразно	IIb	E
Не следует применять препараты, блокирующие переносчик обратного захвата норадреналина в связи с ухудшением симптомов СПОТ	III	B-R
Регулярные внутривенные инфузии физиологического раствора пациентам с СПОТ не рекомендуются при отсутствии показаний, а постоянные пункции вен опасны	III	E
Радиочастотная абляция синусового узла, хирургическая коррекция мальформации Киари I типа и баллонная дилатация или стентирование яремной вены не рекомендуются для рутинного использования у пациентов с СПОТ поскольку потенциально опасны	III	B-NR
СПОТ – синдром постуральной ортостатической тахикардии		

немедикаментозные методы, в случае их неэффективности назначают низкие дозы препаратов, поскольку многие пациенты отмечают повышенную чувствительность к лекарственным средствам [32].

Применяют препараты разных групп, оказывающие симптоматическое действие, включающие замедление сердечного ритма, вазоконстрикторы, симпатолитические средства, увеличивающие объем циркулирующей крови [32].

Для увеличения объема циркулирующей крови применяют флудрокортизон, десмопрессин, эритропэтин. К препаратам, замедляющим ЧСС, относятся бета-адреноблокаторы (большинство исследований выполнено с пропранололом), ивабрадин и пиридистигмин [33]. Сосудосуживающие препараты, рекомендованные для лечения СПОТ – мидодрин, октреотид и дроксидопа. Симпатолитические препараты, применение которых показано при СПОТ – агонисты α_2 -адренорецепторов, метилдопа [10,32].

В случае острой декомпенсации увеличивают объем циркулирующей крови за счет внутривенного введения физиологического раствора 1,0 л в течение одного часа. Проявления ортостатической тахикардии и других симптомов уменьшается от нескольких часов до 2 сут [10]. Длительные инфузии физиологического раствора не рекомендуются.

В случае выявления активации тучных клеток медикаментозное лечение назначают индивидуально, подбирая лекарственные средства и дозы препаратов. В качестве препаратов 1 линии рекомендуют назначать антагонисты гистаминовых рецепторов 1 или 2, сле-

дующий препарат – кромогликат натрия или кетотифен (обладает антигистаминным и стабилизирующим тучные клетки действием). В лечении СПОТ используют блокаторы лейкотриеновых рецепторов, нестероидные иммунодепрессанты (азатиоприн, циклоспорин) и моноклональные антитела (омализумаб) [34,35].

В случае гиповолемического типа СПОТ назначают флудрокортизон – синтетический аналог альдостерона, способствующий задержке натрия с целью увеличения объема крови у пациентов с ортостатической непереносимостью и гипотонией. Дозу препарата титруют медленно с контролем калия в сыворотке крови 1 р/нед после увеличения дозы препарата [10].

Десмопрессин относится к синтетическим аналогам аргинина, является препаратом, увеличивающим объем циркулирующей крови и снижающим частоту сердечных сокращений в положении стоя при пероральном введении пациентам с СПОТ [36]. Препарат вводят с перерывами для «особых случаев» с целью увеличить объем циркулирующей крови при запланированных нагрузках.

Эритропэтин относится к менее изученным и редко используемым препаратам при СПОТ. Препарат влияет на симптомы за счет повышения артериального давления, не воздействует на ортостатическую тахикардию, его отличает высокая стоимость и отсутствие исследований с доказанным эффектом при СПОТ [37].

Мидодрин не влияет на увеличение объема плазмы крови, вместе с тем, он достаточно эффективен в лечении гиповолемического типа СПОТ. Zhao J. и соавт., исследовав применение мидодрина в течение 1,5-3

мес у детей с СПОТ, показали, что уровень копептина – карбокситерминальной части гормона вазопрессина положительно коррелирует с положительным эффектом в лечении у пациентов с СПОТ [38].

При гиперadrenergическом типе СПОТ основной задачей является подавление повышенной активности симпатического отдела или усиление активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы бета-адреноблокаторами. Наиболее эффективным оказалось влияние пропранолола в дозе 20 мг на ортостатическую тахикардию в течение 4 ч после приема препарата [39]. Высокие дозы препарата не улучшают состояние пациентов. Пациенты с СПОТ и низким уровнем копептина положительно ответили на лечение метопрололом по сравнению с пациентами с высоким уровнем копептина [38]. Действие других бета-адреноблокаторов при СПОТ не изучали.

При применении пиридостигмина усилвалась холинергическая активность ганглионарных никотиновых и постганглионарных мускариновых ацетилхолиновых рецепторов и повышался тонус парасимпатического отдела нервной системы [40]. Применение препарата ограничено из-за нежелательных эффектов (спазмы в животе, диарея).

Исследователи показали, что ивабрадин – препарат, избирательно ингибирующий If- каналы синусового узла, тем самым снижающий частоту сердечных сокращений и не влияя на симпатический отдел вегетативной нервной системы, улучшает симптомы СПОТ [33,41]. Доза ивабрадина в начале лечения составляла 2,5 мг 1 или 2 р/сут, титровалась до 10 мг/сут в зависимости от ответа на лечение и переносимости препарата [41]. Tahir F. и соавт. в обзоре по применению ивабрадина при СПОТ отметили, что препарат уменьшал частоту сердечных сокращений, количество синкопе и липотимий. Учитывая безопасность ивабрадина и редкое появление нежелательных реакций, препарат целесообразно применять при плохой переносимости бета-адреноблокаторов [42].

Препараты центрального действия эффективны при гиперadrenergическом типе СПОТ, плохо переносятся пациентами с нейропатическим типом. Клонидин – агонист α_2 -адренорецепторов – уменьшает симпатическую импульсацию к сосудам и сердцу на пресинаптическом уровне, стабилизирует гемодинамику. Нежелательными реакциями на препарат являются усталость, сонливость, замедление скорости психических и двигательных реакций [10]. Метилдопа стимулирует постсинаптические α -адренорецепторы нейронов продолговатого мозга, что приводит к торможению сосудодвигательного центра и уменьшению нисходящей симпатической импульсации, переносится иногда лучше по сравнению с клонидином, однако также вызывает утомляемость, сонливость [32].

Инвазивные вмешательства при СПОТ не рекомендуют, поскольку они могут усугубить симптомы. После выполнения радиочастотной аблации синусового узла при синусовой тахикардии пациенту может понадобиться имплантация кардиостимулятора. Декомпрессия миндалина мозжечка при мальформации Киари I типа для коррекции симптомов СПОТ не имеет доказательной базы [10].

Прогноз СПОТ

Несмотря на отсутствие доказательной базы исходов и эффективности лечения при длительном наблюдении за пациентами с СПОТ, в выполненных исследованиях не отмечают влияния синдрома на прогноз жизни [10]. Своевременное выявление признаков, применение немедикаментозных симптоматических мероприятий и медикаментозных средств, улучшающих качество жизни пациентов, позволит добиться стабилизации процесса или исчезновения СПОТ. Наблюдений за пациентами, перенесшими коронавирусную инфекцию с появившимися симптомами СПОТ, крайне недостаточно. Вместе с тем накапливается опыт по эффективности общих мероприятий и симптоматическому фармакологическому лечению реконвалесцентов COVID-19 и СПОТ, обобщение которого будет полезно для дальнейшего понимания и прогнозирования исходов синдромов.

Заключение

Коронавирусная инфекция вызывает множественные поражения органов и нарушения функции респираторной, сердечно-сосудистой, центральной и периферической нервной системы, повреждение печени, протромботическую коагулопатию. Долгосрочные последствия у лиц, перенесших COVID-19, остаются пока неизвестными. Опыт наблюдений за реконвалесцентами показал наличие множественных симптомов, которые объединили в понятие «постковидный синдром». У людей молодого и среднего возраста, преимущественно у женщин, как проявление постковидного синдрома обнаружен СПОТ, предположительно возникший в результате поствирусной аутоиммунной реакции. Клинические проявления СПОТ включают сердцебиение, головную боль, головокружение, утомляемость, нечеткость зрения и другие признаки. Необходимо обследование пациента для дифференциальной диагностики СПОТ с другими заболеваниями (миокардит, гипертиреоз, анемия и т.п.). Лечение СПОТ начинают немедикаментозными методами, далее применяют лекарственные средства в зависимости от преобладания одного из трех (гиповолемический, нейропатический, гиперadrenergический) патофизиологических механизмов синдрома. Длительное комплексное лечение улучшает состояние и качество жизни

многих пациентов, вместе с тем необходимы проспективные исследования для оценки состояния пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию со СПОТ.

References / Литература

- Johansson M, Stahberg M, Runold M, et al. Long-Haul Post-COVID-19 Symptoms Presenting as a Variant of Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome: The Swedish Experience. *Am Coll Cardiol Case Rep.* 2021;3(4):573-80. DOI:10.1016/j.jaccas.2021.01.009.
- Miglis MG, Prieto T, Shaik R, et al. A case report of postural tachycardia syndrome after COVID-19. *Clin Auton Res.* 2020;30(5):449-51. DOI:10.1007/s10286-020-00727-9.
- Schmidt LL, Karabin BL, Malone AC. Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome (POTS): Assess, Diagnose, and Evaluate for POTS Treatment (ADEPT). *Integr Med Int.* 2017;4(3-4):142-53. DOI:10.1159/000484205.
- Schondorf R, Low PA. Idiopathic postural orthostatic tachycardia syndrome: an attenuated form of acute pandysautonomia? *Neurology.* 1993;43(1):132-7. DOI:10.1212/wnl.43.1_part_1.132.
- Freeman R, Welling W, Axelrod F, et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res.* 2011;21(2):69-72. DOI:10.1007/s10286-011-0119-5.
- Garland EM, Celedonio JE, Raj SR. Postural tachycardia syndrome: beyond orthostatic intolerance. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2015;15(9):60. DOI:10.1007/s11910-015-0583-8.
- Low PA, Sandroni P, Joyner M, Shen VK. Postural Tachycardia Syndrome (POTS). *J Cardiovasc Electro-physiol.* 2009;20(3):352-8. DOI:10.1111/j.1540-8167.2008.01407.x
- Robertson D. The epidemic of orthostatic tachycardia and orthostatic intolerance. *Am J Med Sci.* 1999;317(2):75-7. DOI:10.1016/s0002-9629(15)40480-X.
- Grubb BP. Postural tachycardia syndrome. *Circulation.* 2008;117(21):2814-17. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.761643.
- Sheldon RS, Grubb BP, Olshansky B, et al. 2015 heart rhythm society expert consensus statement on the diagnosis and treatment of postural tachycardia syndrome, inappropriate sinus tachycardia, and vasovagal syncope. *Heart Rhythm.* 2015;12(6):e41-e63. DOI:10.1016/j.hrthm.2015.03.029.
- Arnold AC, Ng J, Raj SR. Postural tachycardia syndrome - diagnosis, physiology, and prognosis. *Auton Neurosci.* 2018;215:3-11. DOI:10.1016/j.autneu.2018.02.005.
- Thieben MJ, Sandroni P, Sletten DM, et al. Postural orthostatic tachycardia syndrome: The Mayo clinic experience. *Mayo Clin Proc.* 2007;82(3):308-13. DOI:10.4065/82.3.308.
- Peltier AC, Garland A, Raj SR. Distal sudomotor findings in postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res.* 2010;20(2):93-9. DOI:10.1007/s10286-009-0045-y.
- Devigili G, Tugnoli V, Penza P, et al. The diagnostic criteria for small fiber neuropathy: from symptoms to neuropathology. *Brain.* 2008;131(Pt7):1912-25. DOI:10.1093/brain/awn093.
- Shibao C, Arzubiaga C, Roberts LJ, et al. Hyperadrenergic postural tachycardia syndrome in mast cell activation disorders. *Hypertension.* 2005;45(3):385-90. DOI:10.1161/01.HYP.0000158259.68614/40.
- Okamoto LE, Raj SR, Gamboa A, et al. Sympathetic activation is associated with increased IL-6, but not crp in the absence of obesity: Lessons from postural tachycardia syndrome and obesity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2015;309(12):H2098-2107. DOI:10.1152/ajpheart.00409.2015.
- Shannon JR, Flatten NL, Jordan J, et al. Orthostatic intolerance and tachycardia associated with norepinephrine-transporter deficiency. *N Engl J Med.* 2000;342(8):541-9. DOI:10.1056/NEJM200002243420803.
- Doherty T, White AA. Postural orthostatic tachycardia syndrome and the potential role of mast cell activation. *Auton Neurosci.* 2018;215:83-8. DOI:10.1016/j.autneu.2018.05.001.
- Stewart JM, Glover JL, Medow MS. Increased plasma angiotensin II in postural tachycardia syndrome (POTS) is related to reduced blood flow and blood volume. *Clin Sci (Lond).* 2006;110(2):255-63. DOI:10.1042/CS20050254.
- Raj SR, Biaggioni I, Yamhure PC, et al. Renin-aldosterone paradox and perturbed blood volume regulation underlying postural tachycardia syndrome. *Circulation.* 2005;111(13):1574-82. DOI:10.1161/0.CIR.0000160356973.5D.
- Mustafa HI, Raj SR, Diedrich A, et al. Altered systemic hemodynamic and baroreflex response to angiotensin II in postural tachycardia syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012;5(1):173-80. DOI:10.1161/CIRCEP.111.965343.
- Tank J, Baevsky RM, Funtova II, et al. Orthostatic heart rate responses after prolonged space flights. *Clin Auton Res.* 2011;21(2):121-24. DOI:10.1007/s10286-010-0106-2.
- Malfait F, Francomano C, Byers P, et al. The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet.* 2017;175(1):8-26. DOI:10.1002/ajmg.c.31552.
- Castori M, Sperduti I, Celletti C, et al. Symptom and joint mobility progression in the joint hypermobility syndrome (Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type). *Clin Exp Rheumatol.* 2011;29(6):998-1005.
- Hakim A, O'Callaghan C, De Wandele I, et al. Cardiovascular Autonomic Dysfunction in Ehlers-Danlos Syndrome-Hypermobility Type. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet.* 2017;175(1):168-74. DOI:10.1002/ajmg.c.31543.
- Bryarly M, Phillips LT, Fu Q, et al. Postural orthostatic tachycardia syndrome: JACC focus seminar. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(10):1207-28. DOI:10.1016/j.jacc.2018.11.059.
- Gunning WT, Stepkowski SM, Kramer PM, et al. Inflammatory Biomarkers in Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome with Elevated G-Protein-Coupled Receptor Autoantibodies. *J Clin Med.* 2021;10(4):623. DOI:10.3390/jcm10040623.
- Fedorovsky A. Postural orthostatic tachycardia syndrome: clinical presentation, aetiology and management. *J Intern Med.* 2019;285(4):352-66. DOI:10.1111/joim.12852.
- Blitshteyn S, Whitelaw S. Postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS) and other autonomic disorders after COVID-19 infection: a case series of 20 patients. *Immunol Res.* 2021;69(2):205-11. DOI:10.1007/s12026-021-09185-5.
- Kanjwal K, Jamal S, Kichloo A, Grubb BP. New-onset postural orthostatic tachycardia syndrome following coronavirus disease 2019 infection. *J Innov Card Rhythm Manag.* 2020;11(11):4302-4. DOI:10.19102/ijcm.2021.11102.
- Novak P. Post COVID-19 syndrome associated with orthostatic cerebral hyperfusion syndrome, small fiber neuropathy and benefit of immunotherapy: a case report. *Neurological Sci.* 2020;21:100276. DOI:10.1016/j.ensci.2020.100276.
- Miller AJ, Raj SR. Pharmacotherapy for postural tachycardia syndrome. *Auton Neurosci.* 2018;215:28-36. DOI:10.1016/j.autneu.2018.04.008.
- Taub R, 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):861-71. DOI:10.1016/j.jacc.2020.12.029.
- Molderings GJ, Haenisch B, Brettner S, et al. Pharmacological treatment options for mast cell activation disease. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 2016;389(7):671-94. DOI:10.1007/s00210-016-1247-1.
- Sokol KC, Ghazi A, Kelly BC, Grant JA. Omalizumab as a desensitizing agent and treatment in mastocytosis: a review of the literature and case report. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2(3):266-70. DOI:10.1016/j.jaip.2014.03.009.
- Coffin ST, Black BK, Biaggioni I, et al. Desmopressin acutely decreases tachycardia and improves symptoms in the postural tachycardia syndrome. *Heart Rhythm.* 2012;9(9):1484-90. DOI:10.1016/j.hrthm.2012.05.002.
- Kanjwa I K, Saeed B, Karabin B, et al. Erythropoietin in the treatment of postural orthostatic tachycardia syndrome. *Am J Ther.* 2012;19(2):92-5. DOI:10.1097/MJT.0b013e3181ef621a.
- Zhao J, Tang C, Jin H, Du J. Plasma copeptin and therapeutic effectiveness of midodrine hydrochloride on postural tachycardia syndrome in children. *J Pediatr.* 2014;165(2):290-94.e1. DOI:10.1016/j.jpeds.2014.04.032.
- Raj SR, Black BK, Biaggioni I, et al. Propranolol decreases tachycardia and improves symptoms in the postural tachycardia syndrome: less is more. *Circulation.* 2009;120(9):725-34. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.846501.
- Raj SR. Postural tachycardia syndrome (POTS). *Circulation.* 2013;127(23):2336-427. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.144501.
- Ruzieh M, Sirianni N, Ammari Z, et al. Ivabradine in the treatment of postural tachycardia syndrome (POTS), a single center experience. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2017;40(11):1242-45. DOI:10.1111/pace.13182.
- Tahir F, Arif TB, Majid Z, et al. Ivabradine in Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome: A Review of the Literature. *Cureus.* 2020;12(4):e7868. DOI:10.7759/cureus.7868.

Отношения и Деятельность. Нет.
Relationships and Activities. None.

About the Authors / Сведения об авторах:

Трисветова Евгения Леонидовна [Eugenia L. Trisvetova]

ORCID 0000-0003-4168-7219