

*На правах рукописи*



**Владимиров Денис Олегович**

**Состояние сердечно-сосудистой системы у новорожденных, рожденных от  
матерей с новой коронавирусной инфекцией**

3.1.21. Педиатрия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Саратов-2024**

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва».

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук,

профессор, член-корреспондент РАН

**Балыкова Лариса Александровна**

**Официальные оппоненты:**

**Васичкина Елена Сергеевна** - доктор медицинских наук, доцент; Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий научно-исследовательским центром неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний, кафедра детских болезней с клиникой лечебного факультета Института медицинского образования, профессор кафедры.

**Овсянников Дмитрий Юрьевич** – доктор медицинских наук, доцент; Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Париса Лумумбы», кафедра педиатрии Медицинского института, заведующий кафедрой.

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «15» мая 2024 года в 10.00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.066.03 ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ имени В.И. Разумовского Минздрава России по адресу: 410012, Приволжский федеральный округ, Саратовская область, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112.

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной научной библиотеке по адресу: г. Саратов, ул. 53-й Стрелковой Дивизии, 6/9, к. 5 и на сайте (<http://science.sgmtu.ru/council/21206603>) ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ имени В.И. Разумовского Минздрава России.

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук, доцент

**Татьяна Евгеньевна Липатова**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы

Электрическая нестабильность миокарда (ЭНМ) представляет актуальную проблему для современной теоретической и клинической медицины [Vorobiev A. et al., 2021; Münkler P. et al., 2023] и рассматривается как стереотипная реакция сердца на воздействие различных триггерных факторов, приводящая к неоднородности электрофизиологических процессов в миокарде, и создающая условия для развития нарушений ритма, в том числе фатальных [Karpuz D. et al., 2018; Moghadam E. et al., 2020]. Поэтому ЭНМ рассматривается как элемент прогнозирования сердечных аритмий и связанных с ними внезапной сердечной смерти (ВСС) [Narayanan, K. & Chugh, S., 2015; Никифоров В.С. и др., 2018], первый пик распространенности которой приходится на младенцев [Winkel B. et al., 2014; Bagnall R. et al., 2016]. Считается, что стратегия профилактики ВСС у детей и подростков должна предусматривать не только доступность неотложной помощи, но и программы массового кардиоваскулярного скрининга. Последние, помимо сбора анамнеза и физикального обследования, должны включать как минимум стандартную ЭКГ с оценкой признаков ЭНМ [Макаров Л.М., 2019; Ackerman M. et al., 2016; Chugh, S., 2018; Östman-Smith I., 2022].

Среди возможных причин развития ЭНМ и сердечных аритмий в детском возрасте обсуждаются врожденные дефекты структуры и функции ионных каналов кардиомиоцитов (каналопатии), органические болезни миокарда, а также расстройства центральной и вегетативной нервной системы и другие факторы [Лышова О.В., 2017; Школьникова М.А. и др., 2018; Ваземиллер О.А. и др., 2019; Takasugi N. et al., 2016]. В последнее время обсуждается роль острого миокардита, ассоциированного с новой коронавирусной инфекцией, в развитии нарушений ритма и миокардиальной дисфункции у детей разного возраста [Puntmann V. et al., 2020; Шляхто Е.В. и др., 2020]. Однако данные о распространенности аритмий у новорожденных с COVID-19, немногочисленны и противоречивы [Zhu H. et al., 2020; Chen H. et al., 2020; Huang C. et al., 2020; Khaund Borkotoky R. et al., 2021; Lakshminrusimha S. et al., 2021]. Вопрос поражения миокарда (с электрофизиологическими нарушениями) у новорожденных, вероятно инфицированных внутриутробно, также является неизученным.

В настоящее время в литературе обсуждаются различные маркеры ЭНМ и их возможная связь с ВСС, хотя ни для одного из них не установлена 100% прогностическая значимость [Merlo M. et al., 2014; Shturman A. et al., 2017]. Более того, далеко не для всех маркеров ЭНМ существуют общепринятые стандарты измерения и клинической интерпретации [Chugh S. et al., 2018; Toukola T. et al., 2018; Hnatkova K. et al., 2018]. Существующие нормативы ЭНМ разработаны для взрослых, что обосновывает актуальность исследования этих показателей в неонатальном периоде.

### Степень проработанности темы исследования

Возможность вертикальной передачи SARS-CoV-2 обсуждается и, по всей вероятности, варьирует от 0,1% до 5,8% в зависимости от сроков инфицирования и тяжести заболевания у матери [Norman M. et al., 2021; Allotey J. et al., 2022], сопровождаясь достоверным увеличением частоты неонатальных респираторных и постгипоксических

расстройств, тогда как кардиальные исходы у новорожденных от матерей, перенесших во время беременности COVID-19 не оценивались [Giuliani F. et al., 2022].

Характер поражения миокарда у детей с коронавирусной инфекцией до настоящего времени дискутируется и в основном, касается, кардиальных манифестаций мультисистемного воспалительного синдрома [Овсянников Д.Ю. и др., 2020; Брегель Л.В. и др., 2020; Балыкова Л.А. и др., 2021; Kostik M. et al., 2022; Vasichkina E. et al., 2023], ассоциированного с COVID-19, тогда как данные о распространенности аритмий противоречивы [Шляхто Е.В. и др., 2020; Puntmann V. et al., 2020; Toubiana J. et al., 2020; Lakkireddy D. et al., 2020; Xu H. et al., 2020; Guo T, et al., 2020]. Только в одном исследовании установлена более высокая представленность признаков ЭНМ у детей и подростков с легким и среднетяжелым COVID-19 [Ese I. et al., 2021]. Данные о наличии признаков ЭНМ в периоде новорожденности единичны [Рыбалко Н.А. и др., 2018; Makarov L. et al., 2010].

**Цель исследования:** установить клиничко-функциональные особенности сердечно-сосудистой системы и прогностическую значимость электрофизиологических нарушений у новорожденных от матерей, перенесших коронавирусную инфекцию.

В соответствии с целью решались следующие **задачи исследования:**

1. Определить характер поражения сердечно-сосудистой системы у новорожденных, рожденных от матерей, перенесших новую коронавирусную инфекцию на ранних сроках беременности, в сравнении с новорожденными с острой коронавирусной инфекцией, церебральной ишемией и условно здоровыми новорожденными по данным клинических и электрофизиологических методов обследования.

2. Определить частоту и выраженность гемодинамических и лабораторных нарушений у новорожденных, рожденных от матерей, перенесших новую коронавирусную инфекцию на ранних сроках беременности, в сравнении с новорожденными с острой коронавирусной инфекцией, церебральной ишемией и условно здоровыми детьми.

3. Изучить представленность признаков электрической нестабильности миокарда по результатам стандартной ЭКГ и холтеровского мониторирования, их взаимосвязь с морфо-функциональными характеристиками и лабораторными маркерами повреждения миокарда у новорожденных.

4. Оценить частоту некоторых нозологических вариантов поражения сердечно-сосудистой системы, ассоциированных с новой коронавирусной инфекцией у новорожденных.

### **Научная новизна**

Впервые проведено комплексное изучение состояния сердечно-сосудистой системы с оценкой признаков электрической нестабильности миокарда у новорожденных, рожденных от матерей, перенесших новую коронавирусную инфекцию во время беременности в сравнении с новорожденными с COVID-19, инфицированными в перинатальном периоде и детьми с перинатальным поражением ЦНС по типу церебральной ишемии. У новорожденных от матерей, переболевших COVID-19, чаще,

чем у практически здоровых новорожденных определялись клинические признаки поражения сердечно-сосудистой системы (ослабление и аритмичность сердечных тонов, склонность к тахикардии), более частое и выраженное повышение уровня маркеров повреждения миокарда - предшественника концевой фракции мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), сердечной фракции креатинфосфокиназы (КФК МВ) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ), а также увеличение полостей сердца, персистенция фетальных коммуникаций и нарушение внутрисердечной гемодинамики.

Доказано наличие электрической нестабильности миокарда у детей исследуемой группы. Увеличение длительности абсолютного интервала QT и скорректированного по формуле Базетта (QTc), пространственной и трансмуральной дисперсии реполяризации, альтернации зубца T, изменение некоторых параметров variability ритма сердца, «QT-динамики» (slope QT/RR) и поздние потенциалы желудочков регистрировались у новорожденных, рожденных от матерей, переболевших во время беременности COVID-19, значимо чаще, чем в контрольной и группах сравнения, и существенно преобладали среди детей с аритмиями. Гетеротопные нарушения ритма сердца (экстрасистолия, наджелудочковая тахикардия), а также паузы ритма по данным ХМ у новорожденных исследуемой группы определялись в 2-4 раза чаще, чем у детей групп сравнения и, тогда как у новорожденных с острым COVID-19 (инфицированных непосредственно перед родами, в родах или сразу после рождения) преобладала синусовая тахикардия.

Установлено, что у детей, рожденных от матерей, перенесших новую коронавирусную инфекцию, отмечалось более частое (в 54,1%, 43,2% и 73%), по сравнению с условно здоровыми (в 13,5%, 10,8%, 24,3%) формирование сердечно-сосудистых нарушений, возникших в перинатальном периоде, стойкого фетального кровообращения и малых врожденных аномалий соответственно.

Впервые у новорожденных от матерей, перенесших COVID-19, установлена взаимосвязь признаков ЭНМ (TotQRSF, альтернация зубца T, slope QT/RR, максимальная дисперсия QT, дисперсия Tr-e, минимальная продолжительность QTc, Mean и др.) с размерами полостей сердца, сократительной способностью и лабораторными признаками повреждения миокарда, системного воспаления и формированием нарушений ритма.

Разработаны прогностические модели для определения вероятности развития нарушения ритма у новорожденных от матерей, перенесших во время беременности новую коронавирусную инфекцию, обладающие «очень хорошим» качеством (площадь под ROC кривой составила 0,88 - 0,74).

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Установлено, что не только новорожденные с подтвержденной новой коронавирусной инфекцией и с церебральной ишемией, но и дети, рожденные от матерей, перенесших COVID-19 на ранних сроках беременности, имеют сердечно-сосудистые нарушения в виде субклинических признаков СН (стадия 0-I по Ross), дилатации левого желудочка (ЛЖ) и предсердий, нарушений внутрисердечной гемодинамики и поддержания функционирования фетальных коммуникаций, нарушений сердечного ритма и проводимости, что требует динамического наблюдения.

Полученные данные расширяют представления об этиологии, проявлениях и прогностической значимости ЭНМ у новорожденных от матерей, перенесших COVID-19 на ранних сроках беременности. Определена прогностическая значимость величины трансмуральной дисперсии реполяризации (интервала Tr-e), ее дисперсии (dTr-e) и интервала QTc по данным стандартной ЭКГ, а также продолжительности фильтрованного комплекса QRS желудочков (TotQRSF) и среднесуточной ЧСС по данным холтеровского мониторирования (ХМ) в развитии аритмий у новорожденных от матерей, перенесших новую коронавирусную инфекцию во время беременности.

#### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Новорожденные от матерей, перенесших во время беременности новую коронавирусную инфекцию, значимо чаще, чем условно здоровые новорожденные развивают кардиальные проблемы особенно нарушения ритма сердца и постгипоксические дезадаптационные расстройства сердечно-сосудистой системы, в том числе стойкое фетальное кровообращение, другие сердечно-сосудистые нарушения возникшие в перинатальном периоде, врожденные аномалии сердечной перегородки и другие уточненные врожденные аномалии.

2. Нарушения ритма сердца (преимущественно экстрасистолия) чаще определялись у новорожденных от матерей, перенесших COVID-19, в сравнении с новорожденными с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением центральной нервной системы и условно здоровыми детьми. Распространенность атриовентрикулярной блокады I-II степени и удлинения интервала QTc у новорожденных от матерей, перенесших COVID-19, также была выше, чем у условно здоровых детей.

3. Признаки электрической нестабильности миокарда (удлинение интервала QTc, дисперсии QT, интервала Tr-e), выявлялись значимо чаще у новорожденных от матерей, перенесших COVID-19, относительно условно здоровых детей, имели тесную связь с гемодинамическими нарушениями (дилатацией полостей сердца, снижением фракции выброса), лабораторными сдвигами (повышение С-реактивного белка, N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида, лактатдегидрогеназы) и нарушениями ритма.

#### **Внедрение результатов работы**

Результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую практику отделения патологии новорожденных и недоношенных детей, и отделения детской кардиологии ГБУЗ РМ «Детская республиканская клиническая больница», а также ГБУЗ РМ «Детская поликлиника №1» г. Саранск. Полученные данные используются при подготовке студентов специальности Педиатрия по дисциплинам «Госпитальная педиатрия» и «Неонатология», клинических ординаторов и слушателей центра непрерывного медицинского профессионального образования ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва» по специальностям «Педиатрия» и «Неонатология».

#### **Степень достоверности и апробация результатов исследования**

Достоверность результатов исследования, выводы и рекомендации базируются на методическом и методологическом подходах с формулировкой и проверкой рабочей гипотезы, достаточном количестве пациентов, включенных в исследование,

использовании комплекса современных лабораторных и инструментальных методов исследования, корректных методах статистической обработки полученных данных. Выводы и практические рекомендации в полной мере соответствуют поставленным цели и задачам диссертационной работы.

Результаты диссертации доложены и обсуждены на следующих научных форумах: III конференция студентов и молодых ученых «Педиатрические чтения» (Москва, 2017); XXI и XXIV Конгрессы педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2019, 2023); Всероссийская научная конференция «LI Огарёвские чтения» (Саранск, 2022); IX международный молодежный медицинский конгресс, посвященный 125-летию юбилею ПСПБГМУ им. акад. И.П. Павлова «Санкт-Петербургские научные чтения» (Санкт-Петербург, 2022); Всероссийская научно-практическая конференция «Актуальные вопросы аллергологии и пульмонологии детского возраста» (Тверь 2022 г., on-line); XII Всероссийский Конгресс «Детская кардиология 2022» (Москва, 2022); X международный молодёжный научный медицинский форум «Белые цветы» (Казань, 2023); XIX Международная Бурденковская научная конференция (Воронеж, 2023); IX Московский Городской Съезд педиатров с межрегиональным и международным участием «Трудный диагноз в педиатрии» (Москва, 2023); XVI Всероссийский образовательный конгресс «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии» (Москва, 2023)

#### **Публикации**

По результатам исследования опубликовано 6 работ, в том числе 3 статьи в журналах, включенных в перечень ведущих рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты кандидатских диссертаций.

#### **Личный вклад автора**

Автором лично проанализированы данные литературы по исследуемой проблеме, определены цель, задачи исследования и выбраны оптимальные методы исследования, проведен отбор пациентов, выполнено комплексное обследование детей, проанализированы, статистически обработаны и сопоставлены с данными литературы результаты обследования, что позволило сформулировать корректные и обоснованные выводы и практические рекомендации.

#### **Связь работы с научными программами**

Диссертационное исследование поддержано внутривузовским научным грантом Медицинского института ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва» «Изучение состояния сердечно-сосудистой системы у детей подростков с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19)», приказ № 208 от 14.03.2022 г.

#### **Объем и структура диссертации**

Диссертация состоит из 5 глав, введения, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспективы дальнейшей разработки темы и указания литературных источников. Диссертационная работа изложена на 183 страницах машинописного текста,

содержит 40 таблиц и 16 рисунков. Указатель литературы включает 47 отечественных и 189 зарубежных источников.

## МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С одобрения Локального этического комитета при ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева» (протокол № 88 от 5 сентября 2020 года) проведено наблюдательное одномоментное с элементами ретроспективного анализа сравнительное исследование.

В исследование включены 148 доношенных новорожденных, находившихся на обследовании и лечении в отделении патологии новорожденных и недоношенных детей ГБУЗ РМ «Детская республиканская клиническая больница». Сформировано 4 группы по 37 детей. Основную группу (группу I) составили новорожденные (ПЦР «-») от матерей, перенесших лабораторно подтвержденную новую коронавирусную инфекцию в I-II триместре беременности, группу сравнения (группу II) - новорожденные с лабораторно подтвержденной новой коронавирусной инфекцией, группу сравнения (группу III) – новорожденные с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением ЦНС по типу церебральной ишемии I-II степени и контрольную группу (группу IV) – условно здоровые новорожденные. Единые критерии включения для всех групп: срок гестации более 37 недель и масса тела при рождении более 2500 г.; письменное информированное согласие родителя на участие ребенка в исследовании.

Критериями включения для I группы были: указание на прямой контакт матери с больным COVID-19 и/или клинически манифестная SARS-CoV-2 инфекция в I-II триместре беременности; лабораторное подтверждение (методом ПЦР) коронавирусной инфекции у матери во время беременности; отрицательный мазок из ротоглотки и носоглотки методом ПЦР и отсутствие симптомов COVID-19 у новорожденного; наличие у новорожденного иммуноглобулина G (IgG) к вирусу SARS-CoV-2 методом ИФА; для II группы: указание на прямой контакт новорожденного с больным COVID-19 или лабораторно подтвержденная новая коронавирусная инфекция у матери в родах; лабораторно подтвержденная новая коронавирусная инфекция легкого и средне-тяжелого течения у новорожденного; для III группы: документированная внутриутробная гипоксия плода и/или острая асфиксия в родах; последствия перинатальной гипоксии в виде перинатального гипоксически-ишемического повреждения ЦНС по типу церебральной ишемии I-II степени; отрицательный мазок из ротоглотки и носоглотки на SARS-CoV-2 и отсутствие симптомов коронавирусной инфекции у новорожденного; отсутствие указаний о перенесенной матерью во время беременности новой коронавирусной инфекции или отсутствие IgG к вирусу SARS-CoV-2 методом ИФА у новорожденного; для IV группы: физиологическое течение беременности и родов, отсутствие симптомов активной коронавирусной инфекции и других заболеваний у новорожденного, отрицательный мазок на SARS-CoV-2 из рото- и носоглотки методом ПЦР у новорожденного, отсутствие указаний на перенесенные острые (в том числе, COVID-19) и обострение хронических заболеваний матерью во время беременности, отсутствие значимых факторов риска перинатальной гипоксии.

Критерии не включения в группы: новорожденные с гестационным возрастом менее 37 недели и более 41 недели; недоношенные новорожденные с экстремально



низкой и очень низкой массой тела (ЭНМТ и ОНМТ); органическое поражение сердечно-сосудистой системы (клинически значимые врожденные пороки сердца, кардиомиопатии), гемодинамически-значимые аритмии, тяжелая кардиореспираторная депрессия; острые инфекционные, в т.ч. гнойно-септические заболевания; тяжелое состояние новорожденного, требовавшее инотропной или инвазивной респираторной поддержки; заболевания новорожденных (острый респираторный дистресс-синдром, некротизирующий энтероколит, гемолитическая болезнь новорожденных, геморрагическая болезнь, врожденный нефротический синдром, врожденный гипотиреоз и др.); многоплодная беременность; хромосомные синдромы/аномалии; дети, рожденные от матерей с ВИЧ-инфекцией, туберкулезом, гепатитом.

Критерии исключения для всех групп: отказ родителя/законного представителя от проведения обследования, нарушение процедуры обследования.

По данным медицинской документации анализировалось течение антенатального периода и история родов, а также структура окончательных диагнозов по МКБ - 10. Проводилось комплексное клиничко-инструментальное обследование с акцентом на диагностику признаков электрической нестабильности миокарда. ЭКГ проводили на электрокардиографе «SHILLER AT-5» в 12 отведениях с анализом длительности комплекса QRS, интервала QT, дисперсии интервала QT (dQT) как разницы между максимальным и минимальным значением показателя, скорректированного интервала QT (QTc), рассчитанного по формулам Базетта и Фридеричи [Макаров Л.М., 2017], трансмуральную дисперсию реполяризации (Tr-e), дисперсию интервала Tr-e (dTr-e) и отношение длительности интервалов Tr-e и QT (Tr-e/QT) [Ese İ et al, 2021]. Холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ) проводилось на комплексе «Кардиотехника-07-3/12» с расчетом интервалов QT, QTc, показателей QT-динамики и вариабельности ритма сердца, с анализом поздних потенциалов желудочков и альтернации зубца T [Макаров Л.М., 2017].

Эхокардиографию (ЭхоКГ) проводили в двухмерном и доплеровском режимах аппарате “Xario” модель SSA-66 фирмы “TOSHIBA” по стандартной методике. Оценивали морфологию структур сердца, размеры полостей, показатели внутрисердечной гемодинамики с учетом пола и площади поверхности тела по Z-score [<https://parameterz.blogspot.com/2008/09/z-scores-of-cardiac-structures>].

Патологическими считали значения Z-score  $> \pm 2$ . Лабораторные методы исследования включали определение ЛДГ, КФК-МВ, С-реактивного белка (СРБ), кардиоспецифических ферментов - тропонина I и NT-proBNP; электролитов крови (калий, натрий, кальций); D-димера и фибриногена. Определение проводили на автоматических и полуавтоматических анализаторах с использованием стандартных диагностических наборов.

Статистическая обработка осуществлялась при помощи программ IBM SPSS Statistics 25 PS и StatTech v. 3.1.8. Для показателей с распределением, близким к нормальному вычислялись среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (SD) и 95% доверительный интервал (ДИ), а статистическая значимость различий определялась с помощью t-критерия Стьюдента и однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA).

При отклонении от нормального распределения вычислялась медиана (Me) с межквартильным интервалом (25–75 процентиль), статистическая значимость различий определялась с помощью U-критерия Манна-Уитни и рангового дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса. Критическое значение уровня значимости ( $p$ ) определяли как  $p < 0,05$ . Статистическую значимость различий качественных признаков определяли с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона. Направление и тесноту корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивали с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывалась с помощью метода линейной регрессии. Для оценки прогностической значимости количественных признаков применялся ROC-анализ с оценкой чувствительности, специфичности и диагностической точности. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось требованием максимальной специфичности модели.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Новая коронавирусная инфекция у матерей новорожденных I группы была диагностирована в среднем на 20 [17;24] неделе беременности и 64,9% случаях была подтверждена методом ПЦР. Клиническая симптоматика COVID-19 регистрировалась у 83,8% беременных и большинстве случаев характеризовалась среднетяжелым течением (59,5%). У матерей новорожденных исследуемой группы, чаще встречалась вирусная пневмония с незначительным и умеренным процентом поражения легочной паренхимы (КТ-1 у 27%, КТ-2 у 24,3%).

Новорожденные исследуемой группы в целом имели более низкую оценку по шкале Апгар на 5 минуте (таблица 1), однако не нуждались в переводе в ОРИТ. Полученные данные согласуются с результатами недавнего исследования, показавшего, что риск иметь оценку по шкале Апгар ниже 7 баллов в группе новорожденных, матери которых были инфицированы COVID-19, был в 25,4 раза выше, чем для группы новорожденных, у матерей которых не был диагностирован COVID-19 [Abedzadeh-Kalahroudi M. et al., 2021]. Новорожденные, рожденные от матерей, перенесших во время беременности новую коронавирусную инфекцию, подвергаются более высокому риску низкого веса при рождении (25,0%) или неонатальной асфиксии (1,4%) [Jafari M. et al., 2021; Сугак А.Б и др., 2021; Косолапова Ю.А. и др., 2021].

Самые низкие показатели массы и длины тела, а также самые низкие показатели шкалы Апгар на 1 минуте, отмечались у новорожденных с COVID-19 и детей с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением ЦНС при сравнении с условно здоровыми новорожденными ( $p < 0,001$ ) (таблица 1).

Диагноз новой коронавирусной инфекции был установлен новорожденным II группы методом ПРЦ в 78,4% и экспресс-тестом в 21,6% случаев. Только 21,6% новорожденных были рождены от COVID-инфицированных матерей (с ПЦР «+» на 37 [37;38] недели беременности), постнатальное заражение имело место у 78,3% детей и у большинства (75,7%) новорожденных отмечалась легкая (в т.ч. бессимптомная) форма заболевания. Согласно данным метанализов вероятность инфицирования новорожденных

при SARS-CoV-2 инфекции у матери в родах невысока и составляет 0,9-3,2% [Norman M. et al., 2021; Kumar J. et al., 2021; Shlomai N. et al., 2021; Kyle M. et al., 2022], и чаще происходит при рождении путем кесарева сечения [Turan O. et al., 2020; Ryan L. et al., 2022]. В нашей группе путем кесарева сечения родилось 48,6% новорожденных с SARS-CoV-2.

Таблица 1 - Характеристика основных показателей у детей в исследуемых группах

Показатель	I группа (n=37)	II группа (n=37)	III группа (n=37)	IV группа (n=37)	p-значение между группами
Me [Q25;Q75]					
Масса тела, гр	3170 [2820;3540]	2900 [2720;3050]	3010 [2810;3220]	3390 [3170;3600]	< 0,001 p <sub>1-2</sub> = 0,027 p <sub>1-4</sub> = 0,027 p <sub>2-4</sub> < 0,001 p <sub>3-4</sub> < 0,001
Длина тела, см	50 [49;52]	49 [48;50]	49 [48;51]	51 [50;51]	< 0,001 p <sub>1-2</sub> = 0,002 p <sub>1-3</sub> = 0,024 p <sub>2-4</sub> < 0,001 p <sub>3-4</sub> = 0,005
Оценка по шкале Апгар 1 мин., балл	8 [7;8]	7 [7;7]	7 [7;7]	8 [8;8]	< 0,001 p <sub>1-2</sub> = 0,003 p <sub>1-3</sub> < 0,001 p <sub>1-4</sub> = 0,008 p <sub>2-3</sub> = 0,027 p <sub>2-4</sub> < 0,001 p <sub>3-4</sub> < 0,001
Оценка по шкале Апгар 5 мин., балл	8 [8;8]	8 [8;8]	8 [8;8]	9 [8;9]	< 0,001 p <sub>1-4</sub> < 0,001 p <sub>2-4</sub> < 0,001 p <sub>3-4</sub> < 0,001

У новорожденных группы II с COVID-19, наиболее частыми симптомами были лихорадка (45,9%), желудочно-кишечные расстройства (29,7%), кашель и неврологические симптомы (по 24,3%) и кожные проявления (29,7%). В целом, клиническая картина не отличалась от описанной у детей более старшего возраста и у более, чем половины детей характеризовалась бессимптомным или легким течением, с высокой вероятностью постнатального инфицирования от родителей и ухаживающего персонала. Частота пневмонии у новорожденных с новой коронавирусной инфекцией в нашем исследовании была невысока (18,9%) и сопоставима с данными литературы [Zeng L. et al., 2020].

Согласно данным объективного обследования у новорожденных I группы при аускультации чаще, чем у новорожденных с перинатальным поражением ЦНС и условно здоровых детей регистрировалось ослабление сердечных тонов (37,8% против 16,2% и

2,7%;  $p_{1-4}=0,001$ ), и аритмичность сердечных тонов (48,6% против 10,8% и 2,7%;  $p_{1-3}=0,002$ ,  $p_{1-4}<0,001$ ). У большинства новорожденных частота сердечных сокращений (ЧСС) соответствовала возрастной норме, тахикардия была более типична для детей I и II групп, а брадикардия – III группы. Средняя частота дыхательных движений у новорожденных с новой коронавирусной инфекцией была выше ( $p_{1-2}=0,044$ ;  $p_{2-3}=0,002$ ;  $p_{2-4}<0,001$ ), а сатурация кислорода ниже относительно детей других групп ( $p_{1-2}=0,004$ ;  $p_{2-3}=0,029$ ;  $p_{2-4}<0,001$ ).

По результатам ЭКГ синусовый ритм у новорожденных исследуемой группы регистрировался в 56,8%, что значимо реже, чем у детей с перинатальным поражением ЦНС и условно здоровых ( $p_{1-3}=0,023$ ;  $p_{1-4}<0,001$ ). Среди номотопных нарушений ритма стойкая синусовая тахикардия чаще выявлялась у новорожденных с новой коронавирусной инфекцией (56,8%) в сравнении с детьми других групп (I группа - 45,9%, III группа - 8,1%, IV группа - 24,3%,  $p_{1-3}=0,001$ ;  $p_{2-3}<0,001$ ;  $p_{2-4}=0,018$ ), а синусовая брадикардия - у новорожденных с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением ЦНС (70,3%) по сравнению с детьми II группы (8,1%,  $p_{2-3}<0,001$ ), детьми от матерей, перенесших новую коронавирусную инфекцию в период беременности (24,3%,  $p_{1-3}<0,001$ ) и условно здоровыми новорожденными (13,5%  $p_{3-4}<0,001$ ).

Длительность АВ-проведения (PQ-интервала) была незначительно, но статистически значимо выше у детей исследуемой группы и групп сравнения против контрольной группы ( $p_{1-4}<0,001$ ;  $p_{2-4}<0,001$ ;  $p_{3-4}<0,001$ ). АВ - блокада I-II степени фиксировалась у 19 (13,5%) новорожденных от матерей, перенесших COVID -19 против 5,4% новорожденных с новой коронавирусной инфекцией и не определялась у детей III и IV групп ( $p_{1-3}=0,018$ ;  $p_{1-4}=0,018$ ). Установлено достоверное преобладание средних значений продолжительности комплекса QRS у новорожденных от матерей, перенесших COVID-19, против детей других групп (для всех групп  $p<0,001$ ). Патологическая продолжительность QRS встречалась у 2,7-16,2% новорожденных в I-IV группах и чаще фиксировалась у детей от матерей, перенесших COVID-19 ( $p_{1-3}=0,020$ ;  $p_{1-4}=0,020$ ).

Феномен ранней реполяризации желудочков регистрировался у 18,9% новорожденных от матерей, перенесших COVID-19, и не определялся у детей с перинатальным ишемическо-гипоксическим поражением ЦНС и условно здоровых детей (по 0%,  $p=0,033$  для обеих групп). У 75,7% детей II и 70,3% детей I группы в неонатальном периоде регистрировались аномалии реполяризации (изменение амплитуды зубца T), которые не выявлялись у условно здоровых детей (для обеих групп  $p<0,001$ ). Итальянские исследователи при обследовании 294 детей с активной или предшествующей инфекцией SARS-CoV-2 выявили отклонения на ЭКГ у 76 пациентов (26%), среди которых у 63 пациентов преобладали именно нарушения реполяризации желудочков [Cantarutti N. et al., 2021].

У новорожденных от матерей, перенесших COVID-19, выявлялась большая продолжительность интервала QT в сравнении с новорожденными других групп ( $p_{1-2}=0,008$ ;  $p_{1-3}<0,001$ ;  $p_{1-4}<0,001$ ), а удлинение интервалов QTc и Tr-e диагностировалось у новорожденных этой группы значимо чаще, чем у условно здоровых детей. Патологические значения соотношения Tr-e/QT ( $>0,25$ ) фиксировалось у 8,1%

новорожденных с новой коронавирусной инфекцией, и не определялись в других группах. Медиана dQT также была значимо выше у новорожденных I группы, по сравнению с детьми с коронавирусной инфекцией ( $p_{1-2} = 0,040$ ), детьми с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением ЦНС ( $p_{1-3} = 0,033$ ) и условно здоровыми новорожденными ( $p_{1-4} < 0,001$ ), тогда как представленность патологических значений dQT (свыше 50 мс) у новорожденных разных групп не отличалась (рисунок 1).

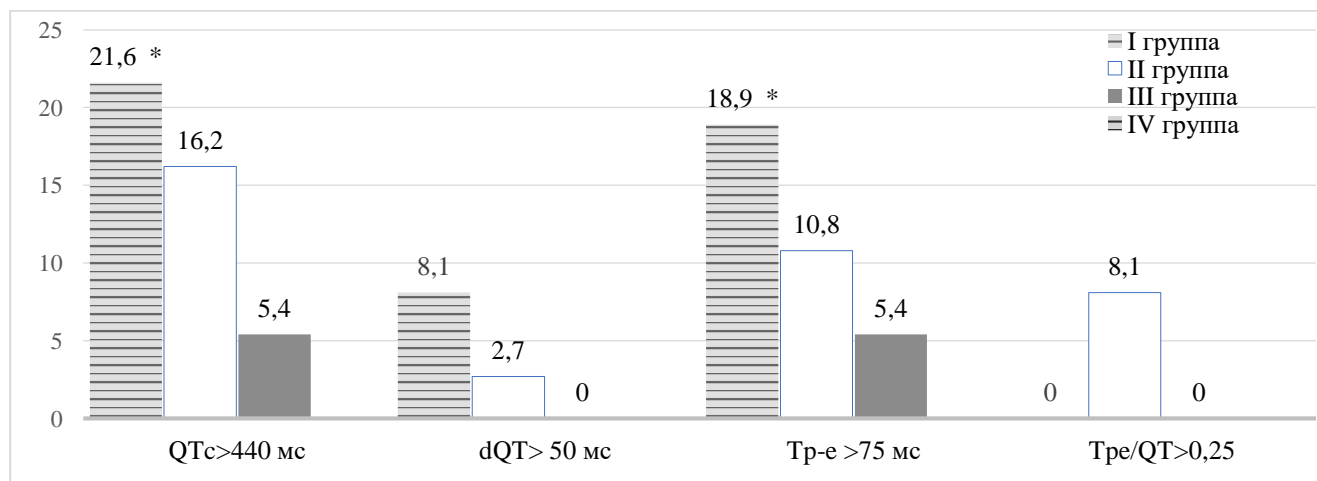


Рисунок 1 - Частота выявления признаков ЭНМ у новорожденных исследуемых групп по данным стандартной ЭКГ

Примечание \*- достоверность различий показателей новорожденных исследуемой группы от контрольной группы при  $p < 0,05$

Гетеротопные нарушения ритма типа наджелудочковой и желудочковой экстрасистолии на стандартной ЭКГ выявлялись соответственно у 32,4% и 18,9% детей исследуемой группы и не определялись в контрольной ( $p_{1-4} < 0,001$ ;  $p_{1-4} = 0,033$  соответственно). У 1 новорожденного от матери, перенесшей COVID-19 во время беременности, развилась пароксизмальная наджелудочковая тахикардия. У новорожденных с острой SARS-CoV-2 инфекцией наджелудочковая экстрасистолия выявлялась в 2 раза реже (16,2%), чем у детей I группы, но значимо чаще в сравнении с условно здоровыми детьми (0%,  $p_{2-4} = 0,042$ ).

Более высокая представленность аритмий у новорожденных от матерей, перенесших COVID-19 в период беременности и у детей с новой коронавирусной инфекцией, согласуется с известными данными о высоком аритмическом риске у лиц с системной воспалительной реакцией и сопутствующими электролитными и тромботическими нарушениями в ходе COVID-19 [Bhatla A. et al., 2020]. Аритмии диагностируются в среднем у 10% больных с коронавирусной инфекцией, однако, вероятность их выявления существенно зависит от метода диагностики [Lakkireddy D. et al., 2020; Sperotto F. et al., 2021; Song M. et al., 2023].

Согласно результатам ХМ у новорожденных I группы отмечается статистически значимая более высокая среднесуточная частота сердечных сокращений (ЧСС) по сравнению с новорожденными с перинатальным поражением ЦНС и условно здоровыми

детьми ( $p_{1-3} < 0,001$ ;  $p_{1-4} = 0,027$ ). Тахикардия в период бодрствования фиксировалась у новорожденных с новой коронавирусной инфекцией в 75,7% случаев против 21,6% у детей I группы, 10,8% у условно здоровых детей и не фиксировалась у новорожденных с перинатальным поражением ЦНС. Напротив, брадикардия фиксировалась у 75,7% новорожденных с перинатальным поражением ЦНС против I, IV групп (по 16,2%) и 2,7% у новорожденных с новой коронавирусной инфекцией. У новорожденных от матерей, перенесших COVID-19, отмечается существенно большее количество пауз ритма за сутки с наиболее высокой максимальной продолжительностью интервалов RR относительно условно здоровых детей (таблица 2).

Таблица 2 - Выявляемость пауз ритма сердца у новорожденных исследуемых групп по данным ХМ- ЭКГ

Показатель	I группа (n=37)	II группа (n=37)	III группа (n=37)	IV группа (n=37)	р-значение между группами
Количество пауз ритма Me [Q1;Q3]	298 [158;626]	63 [20;587]	217 [30;723]	74 [10;298]	0,040 $p_{1-4} = 0,049$
Максимальный интервал RR, мс $M \pm SD$	$868 \pm 120$ [824;912]	$815 \pm 130$ [772;859]	$850 \pm 113$ [812;888]	$833 \pm 120$ [793;873]	0,309

Нарушения ритма сердца в этой группе проявлялись наджелудочковыми (40,5%) и желудочковыми экстрасистолами (18,9%), которые в целом выявлялись чаще, чем у здоровых детей ( $p_{1-4} = 0,002$ ;  $p_{1-4} = 0,033$  соответственно). Плотность экстрасистол также была выше, чем в других группах детей. Эпизоды удлинения QTc более 460 мс фиксировались у 21,6% детей I группы ( $p_{1-4} = 0,016$ ). Средняя и максимальная продолжительность QTc в сравниваемых группах статистически значимо не отличались, однако, наибольшие средние значения QTc фиксировались у новорожденных от матерей, перенесших COVID-19 (таблица 3).

Таблица 3 - Анализ QT-интервала и его производных у новорожденных исследуемых групп по данным ХМ

Показатель	I группа (n=37)	II группа (n=37)	III группа (n=37)	IV группа (n=37)	р-значение между группами
Me[Q1;Q3]					
Средний QTc, мс	449 [428;460]	445 [430;455]	440 [431;436]	441 [420;450]	0,283
Max QTc, мс	469 [460;482]	469 [460;474]	469 [459;481]	469 [460;471]	0,550
Дисперсия QT, мс	8 [3;11]	7 [3;10]	5 [4;12]	4 [2;7]	0,129
Slope QT/RR	0,25 [0,24;0,26]	0,24 [0,22;0,25]	0,23 [0,21;0,24]	0,21 [0,20;0,23]	$< 0,001$ $p_{1-3} = 0,017$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} = 0,003$

Анализ линейной зависимости скорости адаптации интервала QT к ЧСС (slope QT/RR) установил склонность к гиперадаптации QT/RR у новорожденных I группы (таблица 3). Патологическое значение  $\text{slope QT/RR} \geq 0,25$  фиксировалось у 56,8% новорожденных от матерей, перенесших COVID-19, что значимо чаще, чем у новорожденных с перинатальным поражением ЦНС (16,2%,  $p_{1-3} = 0,001$ ) и условно здоровых детей (0%,  $p_{1-4} < 0,001$ ).

При оценке показателей временного анализа variability ритма сердца (BPC) была выявлена тенденция к снижению Mean, SDNN и rMSSD в периоде новорожденности. Среднее значение RR интервалов (Mean) было значимо ниже в группе детей с новой коронавирусной инфекцией и новорожденных от матерей, перенесших COVID-19, и, против новорожденных III группы и условно здоровых детей (для обеих групп  $p < 0,001$ ) (рисунок 2). Патологические значения Mean многократно чаще фиксировались у новорожденных I (83,8%) и II (94,6%) группы относительно новорожденных с перинатальным поражением ЦНС (18,9%) и условно здоровых детей (5,4%) (для всех групп  $p < 0,001$ ).

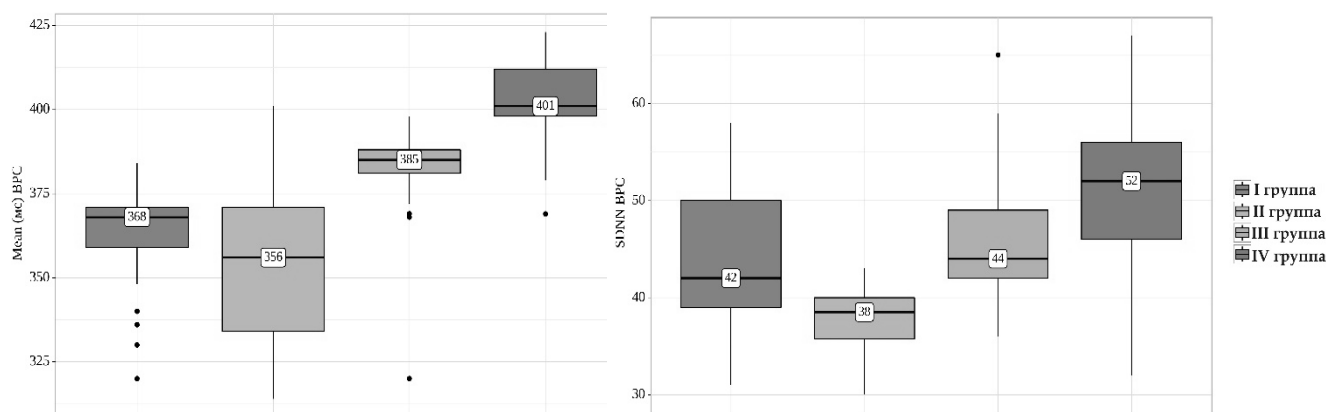


Рисунок 2 - Частота выявления нарушений variability ритма сердца у новорожденных

р-значение для Mean  
 $p_{1-3} < 0,001$ ;  $p_{1-4} < 0,001$ ;  $p_{2-3} < 0,001$ ;  
 $p_{2-4} < 0,001$ ;  $p_{3-4} < 0,001$

р-значение для SDNN  
 $p_{1-2} < 0,001$ ;  $p_{1-4} = 0,004$ ;  
 $p_{2-3} < 0,001$ ;  $p_{2-4} < 0,001$

Стандартное отклонение RR интервалов (SDNN) у большинства новорожденных I-II групп отличалось от возрастной нормы, и было статистически значимо ниже в II группе по сравнению с новорожденными других групп (рисунок 2). Патологические значения rMSSD значимо чаще регистрировались у новорожденных II (67,6%) и I групп (45,9%), против детей III (21,6%) и IV групп (5,4%), ( $p_{2-3} < 0,001$ ;  $p_{2-4} < 0,001$ ;  $p_{1-4} = 0,004$ ).

Показатели, характеризующие поздние потенциалы желудочков (TotQRSF, LAS 40 и RMS 40), были значимо выше у новорожденных I группы в сравнении с контрольной группой, однако, находились в пределах нормы. Длительность TotQRSF была достоверно выше у новорожденных детей от матерей, перенесших COVID-19, и у детей с новой коронавирусной инфекцией против детей групп III и IV ( $p = 0,035$ ), а длительность LAS 40

и параметр RMS 40 были значимо выше у детей от матерей, перенесших COVID-19, против условно здоровых детей ( $p_{1-4} = 0,030$ ;  $p_{1-4} = 0,035$ ) (рисунок 3).

Амплитуда альтернации волны Т в большинстве случаев укладывалась в пределы возрастной нормы, однако, достоверно более высокий показатель средней альтернации волны Т был у новорожденных I группы против условно здоровых детей ( $p_{1-4} = 0,040$ ).

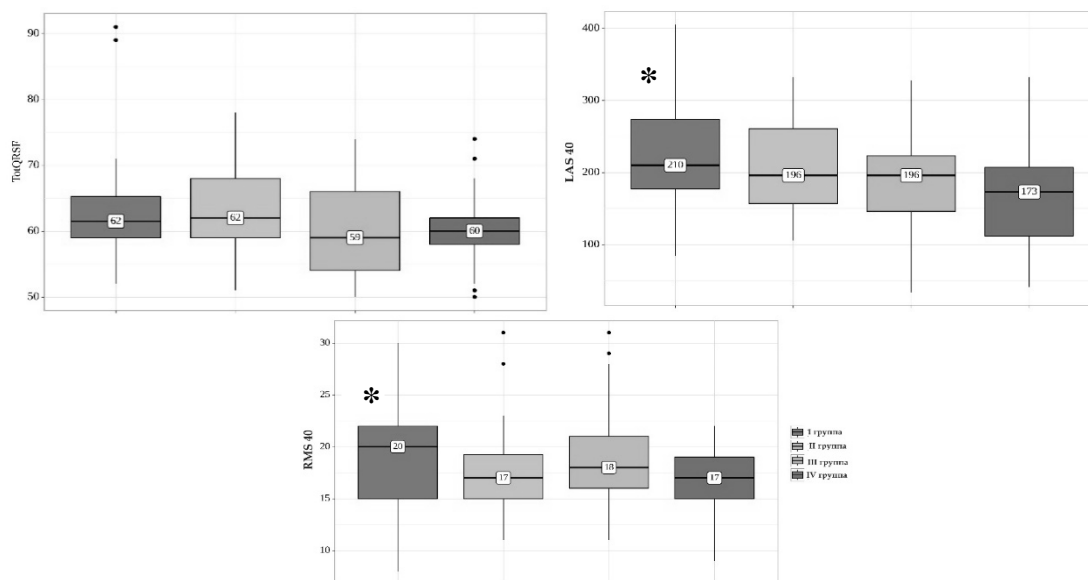


Рисунок 3 - Выявляемость поздних потенциалов желудочков у новорожденных исследуемых групп.

Примечание \* -достоверность различий показателей новорожденных основной группы от группы контроля при  $p < 0,05$ .

По результатам эхокардиографии у новорожденных от матерей, перенесших COVID-19, медиана размеров и объемов полостей сердца (конечного диастолического и систолического размеров и объемов левого желудочка, ударного объема левого желудочка, размеров правого желудочка и предсердия, левого предсердия) были значимо выше, чем в других группах.

Дилатация желудочков сердца, а также сочетанное увеличение предсердий имели тенденцию к более частому выявлению у новорожденных I группы против группы контроля. Толщина межжелудочковой перегородки у новорожденных от матерей, перенесших COVID-19, была выше, чем в других группах ( $p_{1-2} = 0,018$ ;  $p_{1-3} = 0,002$ ;  $p_{1-4} < 0,001$ ), но лишь у одного ребенка (2,7%) фиксировалась гипертрофия межжелудочковой перегородки  $> 2$  Z-score.

В нашем исследовании медиана фракции выброса во всех группах была в пределах возрастной нормы, лишь у одного новорожденного (2,7%) от матери, перенесшей COVID-19, зафиксировано снижение ФВ до 48% и у одного новорожденного этой группы определялся выпот в полость перикарда. Транзиторная неонатальная легочная гипертензия достоверно чаще фиксировалась у новорожденных I группы (35,1%) и у новорожденных с новой коронавирусной инфекцией (29,7%), против условно здоровых детей (5,4%,  $p_{1-4} = 0,009$ ;  $p_{2-4} = 0,030$ ). У новорожденных от матерей, перенесших COVID-



19, в 24,3% случаев была выявлена регургитация на митральном клапане I-II степени, что значимо чаще против условно здоровых детей ( $p_{1-4}=0,036$ ). Малые аномалия сердца и фетальные коммуникации достоверно чаще фиксировались у новорожденных от матерей, перенесших COVID-19 (73% и 62,6% соответственно), против детей III и IV групп (для всех групп  $p < 0,001$ ).

У новорожденных от матерей, перенесших COVID-19, и у новорожденных с острой коронавирусной инфекцией повышение маркеров повреждения миокарда (сердечной фракции креатинфосфокиназы, NT-proBNP), признаков воспаления (СРБ) и гиперкоагуляции (D-димера) выявлялось чаще, чем у новорожденных с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением ЦНС и условно здоровых детей (рисунок 4), что согласуется с данными литературы [Chen H. et al., 2020].

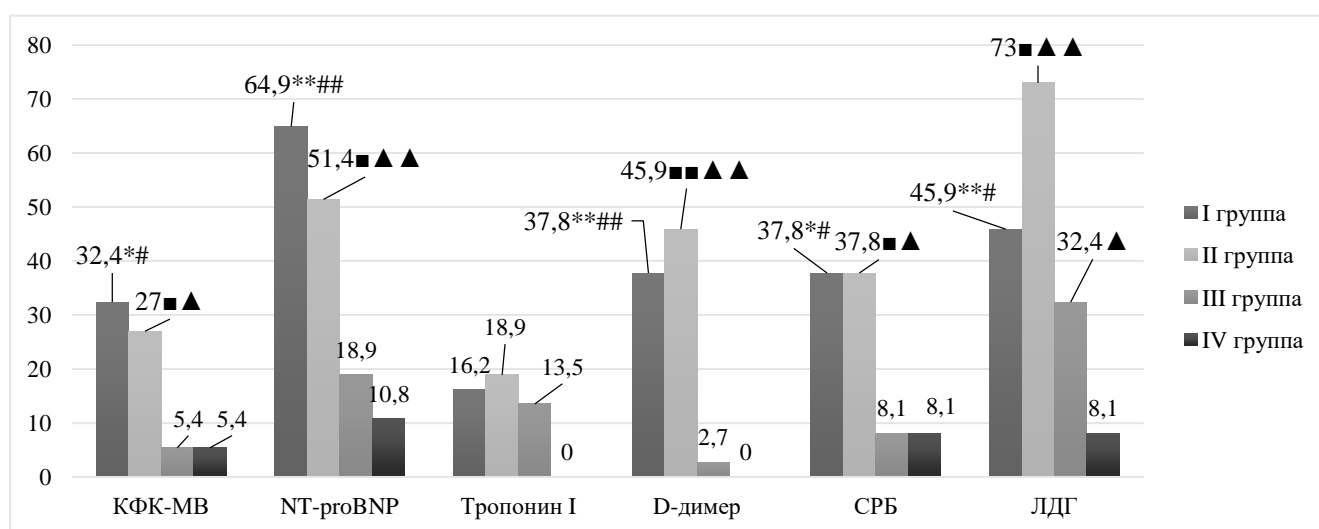


Рисунок 4 - Частота повышения лабораторных показателей у новорожденных исследуемых групп

\* - достоверность различий показателей новорожденных основной группы от группы контроля при  $p < 0,05$ ; \*\* - достоверность различий показателей новорожденных основной группы от группы контроля при  $p \leq 0,001$

# - достоверность различий показателей новорожденных основной группы от группы сравнения при  $p < 0,05$ ; ## - достоверность различий показателей новорожденных основной группы от группы сравнения при  $p \leq 0,001$

■ - достоверность различий показателей новорожденных между группами сравнения при  $p < 0,05$ ; ■■ - достоверность различий показателей новорожденных между группами сравнения при  $p \leq 0,001$

▲ - достоверность различий показателей новорожденных группы сравнения от контрольной группы при  $p < 0,05$ ; ▲▲ - достоверность различий показателей новорожденных группы сравнения от контрольной группы при  $p \leq 0,001$ .

Согласно мнению специалистов нарушения сердечного ритма и проводимости, как и другие кардиоваскулярные проблемы в большей степени характерны для детей с мультисистемным воспалительным синдромом (МСВС), ассоциированным с COVID-19 [Кантемирова М.Г. и др., 2020; Балыкова Л.А. и др., 2022; Kostik M. et al., 2022]. Мы предполагаем течение неонатального МСВС, отличающегося несколько меньшей

представленностью кардиоваскулярных нарушений [De Rose D. et al., 2022; Patel J., 2022; Mascarenhas D. et al., 2023], у 2-х новорожденных I группы, имевших желудочковые экстрасистолы с сопутствующим нарушением процессов реполяризации и признаками электрической нестабильности миокарда (увеличением продолжительности QTc и Tr-e) в сочетании с повышением уровня сердечных биомаркеров и нарушением внутрисердечной гемодинамики.

Признаки ЭНМ (в количестве 3 и более) определялись у новорожденных I группы с гетеротопными нарушениями ритма чаще, чем у практически здоровых детей (16,2% против 0%,  $p=0,029$ ) и имели тесную связь с гемодинамическими нарушениями и лабораторными сдвигами (таблица 4).

Нами проведена оценка взаимосвязи дисперсии QT и сердечной недостаточности, а также общего нарушения ритма. Установлено статистически значимое влияние dQT на развитие как сердечной недостаточности, так и общего нарушения ритма ( $p=0,005$  и  $p=0,006$ , соответственно).

Таблица 4 - Взаимосвязь признаков ЭНМ с морфо-функциональными показателями миокарда и результатами лабораторных тестов у новорожденных

Признак ЭНМ – Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	$\rho$	Теснота связи по шкале Чеддока	$p$
SDANN-i – СДЛА	-0,430	Умеренная	0,008
TotQRSF – правый желудочек	0,373	Умеренная	0,027
Мах альтернация зубца T – КДР	0,994	Весьма высокая	< 0,001
Мах альтернация зубца T – СДЛА	0,814	Высокая	0,049
Средняя альтернация зубца T – КДО	0,986	Весьма высокая	0,014
QT/RR – левое предсердие	-0,366	Умеренная	0,028
QT/RR – правое предсердие	-0,339	Умеренная	0,043
Мах дисперсия QT - ФВ %	-0,347	Умеренная	0,044
Дисперсия dTr-e – Калий	0,418	Умеренная	0,010
Дисперсия dTr-e – Натрий	-0,405	Умеренная	0,017
Мах дисперсия QT - NT-pro-BNP	0,375	Умеренная	0,026
Min QTc - Фибриноген	-0,376	Умеренная	0,037
Mean - Фибриноген	0,529	Заметная	0,002
Mean - D-димер	-0,564	Заметная	0,001
Mean - ЛДГ	0,410	Умеренная	0,012

У детей, рожденных от матерей, перенесших новую коронавирусную инфекцию отмечалось более частое, по сравнению с условно здоровыми и новорожденными с острым COVID-19 формирование кардиальных нарушений. В структуре перинатальной патологии ведущее место у новорожденных от матерей, перенесших COVID-19, занимали нарушения ритма сердца (64,9%), нарушения проводимости сердца по типу атриовентрикулярной блокады I-II степени (13,5%), стойкое фетальное кровообращение у новорожденного (ОАП + неонатальная легочная гипертензия) (43,2%), другие сердечно-сосудистые нарушения возникшие в перинатальном периоде (54,1%), врожденные

аномалии сердечной перегородки (ООО+МПС) (78,4%) и другие уточненные врожденные аномалии сердца (73%).

Гораздо реже (2,7-13,5%) у новорожденных, от матерей с COVID-19 регистрировались сердечная недостаточность 0-I степени по Ross и миокардит, которые диагностировались и у новорожденных с острой коронавирусной инфекцией, но без достоверных отличий. Нарушения ритма (экстрасистолия) также чаще фиксировались у новорожденных I группы.

Выявленная в ходе исследования более высокая распространенность и более широкий спектр поражения сердечно-сосудистой системы относительно новорожденных контрольной группы может свидетельствовать о возможности вертикальной передаче вируса (с развитием субклинического воспаления), которая обсуждается специалистами и, по всей вероятности, варьирует от 0,1% до 5,8% в зависимости от региона, сроков инфицирования и тяжести заболевания у матери [Norman M. et al., 2021]. Из 592 инфицированных SARS-CoV-2 младенцев, Allotey J et al., подтвердили передачу инфекции от матери ребенку в 14 случаях, в том числе у 9 – внутриутробно [Allotey J. et al. 2022].

Помимо миокардита у новорожденных I группы с высокой частотой определялись постгипоксические расстройства сердечно-сосудистой системы (ослабление сердечных тонов при аускультации, систолический шум над областью сердца; синусовые тахи- и брадиаритмии, замещающий ритм сердца, нарушение процессов реполяризации, снижение амплитуды зубцов, неполная блокада правой ножки пучка Гиса; функционирование фетальных коммуникаций без гемодинамически значимого сброса, незначительное повышение давления в легочной артерии). Наши данные согласуются с результатами одноцентрового исследования, которые продемонстрировали более высокую распространенность гипоксически-ишемических расстройств, в частности энцефалопатии, требовавшей обследования и лечения в ОРИТ во время пандемии COVID-19 [Song D. et al., 2023].

Разработанные нами прогностические модели для определения вероятности развития нарушения ритма у новорожденных от матерей, перенесших COVID-19, по данным стандартной ЭКГ и ХМ (модель 1 по результатам многофакторного анализа) в зависимости от величины скорректированного интервала QT (QTc), трансмуральной дисперсии реполяризации (Tr-e), продолжительности фильтрованного комплекса QRS желудочков (TotQRSF), среднесуточной ЧСС; прогностическая модель 2 - в зависимости от дисперсии интервала Tr-e > 24,74 мс; прогностическая модель 3 - в зависимости от длительности интервала QTc > 440 мс демонстрируют достаточно высокую специфичность и предсказательную ценность. Это позволяет рекомендовать мониторинг указанных параметров для прогнозирования развития аритмий у детей, рожденных от матерей, перенесших на ранних сроках беременности новую коронавирусную инфекцию.

## ВЫВОДЫ

1. У 37,8% и 48,6% новорожденных, рожденных от матерей, перенесших новую коронавирусную инфекцию, в сравнении с 2,7% и 2,7% новорожденными контрольной группы, отмечались клинические признаки поражения сердечно-сосудистой системы (ослабление звучности и аритмичность сердечных тонов), а по данным стандартной электрокардиограммы у 13,5% новорожденных исследуемой группы выявлялись атриовентрикулярная блокада I-II степени и у 51,4% - экстрасистолия, которые не определялись в группе контроля.

2. У новорожденных от матерей, перенесших COVID-19, по данным эхокардиографии в 5,4 – 21,6% определялись дилатация предсердий и желудочков, в 24,3% - митральная регургитация I-II степени (против 2,7%, 0% в группе контроля соответственно). У новорожденных исследуемой группы (35,1% и 59,5%) и у новорожденных с новой коронавирусной инфекцией (29,7% и 62,6%) значительно чаще, чем в контроле (5,4% и 18,9% соответственно) выявлялась неонатальная легочная гипертензия и персистирование фетальных коммуникаций. Повышение сердечной фракции креатинфосфокиназы и N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида, в исследуемой группе определялось в 2-6 раз чаще, чем в других группах.

3. Признаки электрической нестабильности миокарда в виде уширения комплекса QRS, феномена ранней реполяризации желудочков и уменьшения амплитуды зубца Т выявлялись соответственно у 16,2%, 18,9%, 70,3% новорожденных, от матерей, перенесших во время беременности COVID-19, у 5,4%, 5,4%, 75,7% новорожденных с новой коронавирусной инфекцией, и не выявлялись у новорожденных группы контроля. Продолжительность интервала QT и его производных была значимо выше у новорожденных исследуемой группы против детей других групп, а патологические значения интервалов QTc, Tr-e и dQT фиксировались у 8,1-21,6% новорожденных от матерей, перенесших COVID-19, и не определялись у детей групп сравнения и контроля.

4. По данным холтеровского мониторинга патологические средние значения интервала QTc и гиперадаптация QT определялись соответственно у 21,6% и 56,8% детей исследуемой группы и не выявлялись у здоровых новорожденных. Патологические значения временных характеристик variability ритма сердца фиксировались у 45,9-83,8% новорожденных от матерей, перенесших коронавирусную инфекцию, у 67,6-94,6% детей с острым течением COVID-19 и лишь у 5,4% условно здоровых новорожденных.

5. Признаки электрической нестабильности миокарда имели положительные и отрицательные корреляционные связи умеренной ( $\rho = -0,339 - 0,410$ ) и заметной силы ( $\rho = -0,564 - 0,529$ ) с морфо-функциональными характеристиками, лабораторными признаками повреждения миокарда и гиперкоагуляции.

6. У новорожденных от матерей, перенесших COVID-19 чаще, чем у условно здоровых детей диагностированы нарушения ритма сердца (P 29.1) - в 64,9%, стойкое фетальное кровообращение (P 29.3) - в 43,2%, уточненные врожденные аномалии сердца (Q 24.8) - в 73%, сердечно-сосудистые нарушения, возникшие в перинатальном периоде

(P 29.8) - в 54,1%, и другие врожденные аномалии сердечной перегородки (Q 21.8) - в 78,4% случаев.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Новорожденным от матерей, перенесших во время беременности COVID-19, и новорожденным с новой коронавирусной инфекцией рекомендовано динамическое (1 раз в 3 месяца) наблюдение детского кардиолога с проведением стандартной электрокардиограммы с оценкой признаков электрической нестабильности миокарда на протяжении первого года жизни (по показаниям – до 3 лет) с целью определения риска развития сердечных аритмий и миокардиальной дисфункции.

2. Для определения риска развития гетеротопных нарушений ритма при проведении стандартной электрокардиограммы следует оценивать признаки электрической нестабильности миокарда: интервал Тр-е, его дисперсию, скорректированный интервал QT, дисперсию интервала QT, отношение интервалов Тр-е и QT и ширину комплекса QRS.

3. Новорожденным от матерей, перенесших COVID-19, и новорожденным с новой коронавирусной инфекцией при выявлении вышеперечисленных признаков электрической нестабильности миокарда на стандартной электрокардиограмме, рекомендовано проведение холтеровского мониторирования с оценкой среднесуточной частоты сердечных сокращений, QT-динамики, вариабельности ритма сердца, параметров поздних потенциалов желудочков для более точной оценки вероятности развития аритмий.

4. Обнаружение по данным стандартной электрокардиограммы патологических значений дисперсии интервала Тр-е  $> 24,74$  мс, скорректированного интервала QT  $> 440$  мс свидетельствует о высокой вероятности развития аритмий и требует исключения и/или коррекции обратимых причин электрофизиологической неоднородности миокарда (дисэлектролитных, воспалительных, гипоксических состояний и др.).

### **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

Результаты проведенного исследования показывают высокую актуальность продолжения изучения особенностей сердечно-сосудистой системы у новорожденных, рожденных от матерей, перенесших новую коронавирусную инфекцию во время беременности. В связи с этим необходимо разрабатывать критерии диагностики ЭНМ и изучать их прогностическую значимость у детей, особенно в неонатальном периоде.

Основываясь на данных стандартной ЭКГ, ХМ - ЭКГ с анализом электрической нестабильности миокарда в сочетании со стандартными эхокардиографическими параметрами и лабораторными показателями, целесообразно проводить дальнейшее изучение отдаленных последствий перенесенной коронавирусной инфекции для растущего организма.

## СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Поражение сердечно-сосудистой системы при COVID-19 у детей. Л.А. Балыкова, **Д.О. Владимиров**, А.В. Краснопольская, О.М. Солдатов, Н.В. Ивянская, Н.В. Щёкина. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2021. Т.100. №5. С. 90–98. [ВАК]
2. Особенности электрокардиографических изменений при COVID-19 у детей. **Д.О. Владимиров**, Н.В. Сайгин. Наукофера, №12-1. Смоленск. 2022. С.106-110. УДК 616 DOI 10.5281/zenodo.7461673.
3. Мультисистемный воспалительный синдром в ходе коронавирусной инфекции у детей и подростков. Л.А. Балыкова, **Д.О. Владимиров**, А.В. Краснопольская, Н.В. Ивянская, Т.А. Буренина, М.О. Калабкина, М.В. Ширманкина. Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2022. Т. 10. №33.1. С. 10–17.
4. Детский мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с COVID-19: фокус на сердечно-сосудистую систему. Л.А. Балыкова, М.В. Ширманкина, Т.С. Паршина, **Д.О. Владимиров**, А.В. Краснопольская, О.М. Солдатов, Н.В. Ивянская, Н.В. Щёкина. Детские болезни сердца и сосудов. 2022. Т. 4. № 19. С. 272-284. [ВАК]
5. Неинвазивные методы диагностики электрической нестабильности миокарда у детей. Л. А. Балыкова, **Д.О. Владимиров**, Т. С. Шаблинова, М. В. Ширманкина. [Электронный ресурс] // Огарев-online. – 2023. – №13.
6. Состояние сердечно-сосудистой системы у новорожденных, рожденных от матерей, перенесших во время беременности новую коронавирусную инфекцию. **Д.О. Владимиров**, Л.А. Балыкова, М.В. Ширманкина, А.В. Кудашова, И.С. Назарова, Н.Р. Белкина, О.М. Солдатов. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2023. Т.102 № 5. С. 78-89. [ВАК]

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- ВСС – внезапная сердечная смерть
- ИФА – иммуноферментный анализ
- КДО – конечно диастолический объем
- КДР – конечно диастолический размер
- КСО – конечно систолический объем
- КСР – конечно систолический размер
- КФК - креатинфосфокиназа
- ЛДГ - лактатдегидрогеназа
- ЛЖ – левый желудочек
- ЛП – левое предсердие
- МПС – межпредсердное сообщение
- ОАП – открытый артериальный проток
- ООО – открытое овальное окно
- ПЖ – правый желудочек
- ПП – правое предсердие
- СДЛА – систолическое давление в легочной артерии
- СН – сердечная недостаточность

СРБ – С-реактивный белок

УО – ударный объем

ФВ – фракция выброса

ЦИ – церебральная ишемия

ЭКГ - электрокардиография

ЭНМ – электрическая нестабильность миокарда

*Научное издание*

Владимиров Денис Олегович

**Состояние сердечно-сосудистой системы у новорожденных, рожденных от матерей с новой коронавирусной инфекцией**

3.1.21. Педиатрия

**Автореферат**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Подписано в печать 05.03.2024 г.

Формат 60 × 84 1/16. Объем 1,0 усл.-п. л.

Гарнитура Times Тираж 100.

Заказ №