

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МОРДОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. Н. П. ОГАРЁВА»
МИНИСТЕРСТВА НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи



Владимиров Денис Олегович

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

3.1.21. Педиатрия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
член- корреспондент РАН, доктор медицинских наук
профессор Балыкова Лариса Александровна

Саранск - 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. КЛИКО-ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИЗМЕНЕНИЯ СЕРДЕЧНО – СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ, АССОЦИИРОВАННОГО С COVID- 19 (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	15
1.1. Влияние новой коронавирусной инфекции на миокард у детей.....	15
1.2. Нарушение электрофизиологической активности сердца (ЭНМ) как предиктор нарушений сердечного ритма у детей	20
1.2.1. Нарушение процессов деполяризации	24
1.2.2. Нарушение процессов реполяризации	31
1.2.3. Нарушение функции автономной нервной системы	40
1.2.4. Индекс электрической нестабильности миокарда	46
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	48
2.1. Методы обследования.....	54
2.2. Статистическая обработка результатов исследования	62
ГЛАВА 3. АНАТОМО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СЕРДЕЧНО- СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ.....	65
3.1. Анамнестическая характеристика новорожденных исследуемых групп в сравнении с условно здоровыми детьми	65
3.2. Особенности клинического статуса детей исследуемых групп в неонатальном периоде	72
3.3. Анализ результатов эхокардиографии у новорожденных	76
3.4. Анализ результатов лабораторной диагностики у новорожденных	81
3.5. Распространенность заболеваний сердечно-сосудистой системы у новорожденных	86
ГЛАВА 4. ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	

НОВОРОЖДЕННЫХ С ОЦЕНКОЙ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ МИОКАРДА	90
4.1. Анализ результатов стандартной электрокардиографии у новорожденных	90
4.2. Анализ результатов холтеровского мониторирования у новорожденных...	97
ГЛАВА 5. ВЗАИМОСВЯЗЬ НЕКОТОРЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ МИОКАРДА И КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК НОВОРОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19	107
5.1. Определение корреляционных взаимосвязей электрической нестабильности миокарда и параметров ЭхоКГ	107
5.2. Определение корреляционных взаимосвязей электрической нестабильности миокарда и параметров лабораторной диагностики.....	108
5.4. Оценка зависимости дисперсии dQT от наличия сердечной недостаточности и нарушения ритма у новорожденных от матерей, перенесших COVID-19.....	111
5.5. Прогностическая модель для определения вероятности выявления нарушения ритма у новорожденных от матерей, перенесших COVID-19, по данным инструментальных методов исследований (ЭКГ и ХМ-ЭКГ), в зависимости от скорректированного интервала QT (QTc), трансмуральной дисперсии реполяризации (Tpeak-Tend), продолжительности фильтрованного комплекса QRS желудочков (TotQRSF), среднесуточной ЧСС.	112
5.6. Прогностическая модель для определения нарушения ритма у новорожденных I группы по данным инструментального метода исследования в зависимости от дисперсии интервала Tr-e (dTr-e)	114
5.7. Прогностическая модель для определения нарушения ритма у новорожденных I группы по данным стандартной ЭКГ в зависимости от скорректированного QT.....	117
5.8. Клинические примеры	119

ЗАКЛЮЧЕНИЕ	132
ВЫВОДЫ	150
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	152
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	153
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	154
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	156

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Электрическая нестабильность миокарда (ЭНМ) представляет актуальную проблему для современной теоретической и клинической медицины [164, 225] 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 [127, 161]. Поэтому ЭНМ рассматривается как элемент прогнозирования риска возникновения сердечных аритмий и связанных с ними внезапной сердечной смерти (ВСС), первый пик распространенности которой приходится на младенцев [10, 27, 51, 59, 167, 227]. Предикторы ВСС у детей изучаются [23, 51, 85, 140, 172, 223]. Michael Ackerman et al., считают, что стратегия профилактики ВСС у детей и подростков должна предусматривать не только доступность неотложной помощи, но и программы массового кардиоваскулярного скрининга [51]. Последние, помимо сбора анамнеза и физикального обследования, должны включать как минимум стандартную ЭКГ с оценкой признаков ЭНМ [24, 85, 167].

Среди возможных причин развития ЭНМ и сердечных аритмий в детском возрасте, в отличие от взрослых обсуждаются не коронарный атеросклероз и ишемическая болезнь сердца, а врожденные дефекты структуры и функции ионных каналов кардиомиоцитов (каналопатии), органические болезни миокарда, включая миокардит/ воспалительную кардиомиопатию, а также расстройства центральной и вегетативной нервной системы, включая перинатальное гипоксически-ишемическое поражение ЦНС и другие факторы [7, 9, 10, 20, 21, 43, 206]. В последнее время обсуждается роль острого миокардита, в том числе, ассоциированного с новой коронавирусной инфекцией в развитии нарушений ритма и миокардиальной дисфункции у детей разного возраста [46, 185]. Однако данные о распространенности аритмий у новорожденных с COVID-19, немногочисленны и противоречивы [81, 120, 131, 143, 235]. Вопрос поражения миокарда (с электрофизиологическими

нарушениями) у новорожденных, вероятно инфицированных внутриутробно, также является неизученным.

В настоящее время в медицинской литературе обсуждаются различные маркеры ЭНМ и их возможная связь с ВСС, хотя ни для одного из них не установлена 100% прогностическая значимость [11, 85, 118, 160, 163, 200, 213]. Более того, далеко не для всех маркеров ЭНМ приняты общепринятые стандарты измерения и клинической интерпретации. Существующие нормативы ЭНМ разработаны для взрослой популяции пациентов, что обосновывает актуальность исследования этих показателей в неонатальном периоде [85, 118, 213, 223].

Степень разработанности темы исследования

Возможность вертикальной передачи SARS-CoV-2 широко обсуждается в литературе и, по всей вероятности, варьирует от 0,1% до 5,8% в зависимости от сроков инфицирования и тяжести заболевания у матери, 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 [55, 169]. Из 592 положительных по SARS-CoV-2 младенцев, у которых были данные о сроках заражения, типе и сроках проведения тестов, Allotey J et al., подтвердили передачу инфекции от матери ребенку в 14 случаях, в том числе у 9 – внутриутробно [55]. В общенациональной когорте младенцев в Швеции инфекция SARS-CoV-2 у матерей во время беременности была достоверно связана с увеличением некоторых неонатальных заболеваний, в частности, респираторных расстройств, но кардиальные исходы у новорожденных, от матерей с коронавирусной инфекцией исследователями не оценивались [107].

Характер поражения миокарда у детей с коронавирусной инфекцией до настоящего времени дискутируется и в основном, касается, кардиальных манифестаций мультисистемного воспалительного синдрома [2, 6, 29, 95, 134, 221, 229], ассоциированного с COVID-19, тогда как данные о распространенности аритмий противоречивы [46, 115, 142, 185, 212, 229]. Только

в одном исследовании установлена более высокая представленность признаков электрической нестабильности миокарда (удлинения интервала QT и его производных) у детей и подростков с легким и среднетяжелым COVID-19 [98].

Данные о наличии признаков ЭНМ в периоде новорожденности ограничены. Они изучены у новорожденных, в т.ч. недоношенных с постгипоксическим синдромом дезадаптации [34, 154], но касаются в основном, длительности интервала QTc и параметров variability ритма сердца, тогда как признаки ЭНМ у новорожденных с коронавирусной инфекцией не изучались.

Цель работы

Установить клинико-функциональные особенности сердечно-сосудистой системы и прогностическую значимость электрофизиологических нарушений у новорожденных от матерей, перенесших коронавирусную инфекцию.

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 ССС (ослабление и аритмичность сердечных тонов, склонность к тахикардии), более частое и выраженное повышение уровня маркеров повреждения миокарда - предшественника конечного фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), сердечной фракции креатинфосфокиназы (КФК МВ) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ), а также увеличение полостей сердца, персистирование 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

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.

Методология и методы исследования

С одобрения Локального этического комитета при ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва» (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 гипоксическим ишемическим поражением ЦНС по типу церебральной ишемии I-II степени и контрольную группу (группу IV) – условно здоровые новорожденные.

По данным медицинской документации анализировалось течение антенатального периода и история родов (ретроспективно), 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 (H. Bazett) и

Фридеричи (Fridericia) [23], трансмуральную дисперсию реполяризации (Tr-e), дисперсию интервала Tr-e (dTr-e) и отношение длительности интервалов Tr-e и QT (Tr-e/QT) [98].

Холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ-ЭКГ) проводилось на комплексе «Кардиотехника-07-3/12» с расчетом интервалов QT, QTc, показателей QT-динамики и variability ритма сердца, с анализом поздних потенциалов желудочков и альтернации зубца T [23].

Эхокардиографию (ЭхоКГ) проводили в двухмерном и доплеровском режиме аппарате “Хario” модель SSA-66 фирмы “TOSHIBA” по стандартной методике. Оценивали морфологию структур сердца, размеры полостей, показатели внутрисердечной гемодинамики. Оценка параметров производилась с учетом пола и площади поверхности тела по Z-score [<https://parameterz.blogspot.com/2008/09/z-scores-of-cardiac-structures>; Ульрих Клайдайтер и др., 2022]. Патологическими считали значения Z-score > ±2. Лабораторные методы исследования включали определение лактатдегидрогеназы (ЛДГ), креатинкиназы-MB (КФК), С-реактивного белка (СРБ), кардиоспецифических ферментов - тропонина I и N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP); электролитов крови (калий, натрий, кальций); D-димера и фибриногена. Определение проводили на автоматических и полуавтоматических анализаторах с использованием стандартных диагностических наборов.

Положения, выносимые на защиту

1. Новорожденные от матерей, перенесших во время беременности новую коронавирусную инфекцию, значительно 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 ЦНС и условно здоровыми детьми. Распространенность атриовентрикулярной (АВ) 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, снижение фракции выброса (ФВ)), лабораторными сдвигами (повышение С-реактивного белка, NT-proBNP, ЛДГ) и нарушениями ритма.

Степень достоверности, личное участие автора

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.

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.

Апробация результатов исследования

Результаты, представленные в диссертации, доложены и обсуждены на следующих съездах, конгрессах и конференциях: III конференция студентов и молодых ученых «Педиатрические чтения» (Москва, 24 ноября 2017 г.); XXI Конгресс педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 16 февраля 2019 г.); Всероссийская научная конференция «LI Огарёвские чтения» (Саранск, 7 декабря 2022 г.); IX международный молодежный медицинский конгресс, посвященный 125-летию юбилею ПСПБГМУ им. акад. И.П. Павлова «Санкт-Петербургские научные чтения» (Санкт-Петербург, 7-9 декабря 2022г.); Всероссийская научно-практическая конференция «Актуальные вопросы аллергологии и пульмонологии детского возраста» (Тверь, 8 декабря 2022 г., on-line); XII Всероссийский Конгресс «Детская кардиология 2022» (Москва, 8-10 декабря 2022 г.); XXIV Конгресс педиатров России с международным участием «Актуальные вопросы педиатрии» (Москва, 3-6 марта 2023 г.); X международный молодежный научный медицинский форум «Белые цветы» (Казань, 12-14 апреля 2023 г.); XIX Международная Бурденковская научная конференция, посвященной Десятилетию науки и технологий (Воронеж, 20-22 апреля 2023 г.); IX Московский Городской Съезд педиатров с межрегиональным и международным участием «Трудный диагноз в педиатрии» (Москва, 4-6 октября 2023 г.); XVI Всероссийский образовательный конгресс «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии» (Москва, 29 ноября – 1 декабря 2023 г.)

Внедрение результатов исследования

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.о. 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»

Публикации

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

Структура и объем работы

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.

ГЛАВА 1. КЛИКО-ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИЗМЕНЕНИЯ СЕРДЕЧНО – СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ, АССОЦИИРОВАННОГО С COVID - 19 (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Влияние новой коронавирусной инфекции на миокард у детей

В настоящее время поражение миокарда остается серьезной проблемой в педиатрической популяции [112, 176]. Несмотря на то, что при COVID-19 чаще всего наблюдается поражение дыхательной системы, вовлечение сердца в патологический процесс является одним из наиболее тяжелых осложнений COVID-19 как у взрослых, так и у детей [175, 221]. Миокардит представляет собой гетерогенную группу воспалительных заболеваний миокарда с точки зрения этиологии и клинической картины [82, 108, 114].

Миокардит при SARS-CoV-2 инфекции может протекать даже бессимптомно. В когорте с небольшим размером выборки магнитно-резонансная томография сердца, проведенная в среднем через 71 день после инфекции SARS-CoV-2, выявила миокардит у 80% пациентов [185].

В крупном проспективном исследовании во Франции более половины детей имели признаки миокардита с пониженной фракцией выброса, перикардальным выпотом и повышенными воспалительными и сердечными биомаркерами [212]. Однако более поздние исследования установили не такую высокую частоту миокардита 4-35% [115, 142, 229].

Поражение сердца при COVID-19 помимо миокардиальной дисфункции включают синусовую тахикардию, фибрилляцию предсердий (ФП), желудочковую тахикардию, фибрилляцию желудочков, атриовентрикулярную блокаду, SA - блокаду и удлинение QTc. В большинстве случаев у пациентов с COVID-19 диагностируют наджелудочковые нарушения ритма, появление которых ухудшает прогноз больных. Стойкая синусовая тахикардия приводит к увеличению потребности миокарда в кислороде, усугубляет имеющуюся гипоксию и способствует декомпенсации деятельности сердечно-сосудистой системы [46].

Важность внимательности при нарушениях ритма при лечении COVID-19 подчеркивается Duckheim Martin and Jürgen Schreieck [97].

Предполагаемая частота аритмий у пациентов с COVID-19 составляет около 17%, но может быть и выше при использовании других методов выявления [65, 142, 201].

В ходе исследования частоты возникновения аритмий было показано, что атриовентрикулярная блокада развивалась у 28,7% взрослых пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19, синусовая тахикардия отмечалась в 19,6% случаев [115, 229].

В более позднем крупном проспективном исследовании у педиатрических пациентов с SARS-CoV-2 частота аритмий составляла 12% [192].

В педиатрических исследованиях отмечается, что нарушения ритма, связанные с SARS-CoV-2, у детей чаще регистрируются при мультисистемном воспалительном синдроме (МСВС) – у 7-60% пациентов [15, 134, 204, 221].

В исследовании Cantarutti, Nicoletta et al., при анализе ЭКГ у 76 (26%) детей были выявлены нарушения, включающие в себя: 63 аномалии реполяризации, 13 удлиненных интервалов QTc, 5 преждевременных сокращений желудочков, 2 желудочковые тахикардии и одна фибрилляция предсердий [73].

По данным холтеровского мониторирования ЭКГ нарушения ритма и проводимости сердца были представлены чаще всего наджелудочковой экстрасистолией (63,1%), желудочковой экстрасистолией (36,8%), мерцательной аритмией (5%), неустойчивой наджелудочковой тахикардией (10,5%), у некоторых пациентов установлено удлинение интервала QTc (15,7%) [198]. Кроме того, отмечается снижение показателя общей вариабельности ритма сердца SDNN, повышение Lf/Hf, что, вероятно, свидетельствует о смещении вегетативного баланса в сторону преобладания симпатического отдела ВНС [198].

Начиная с апреля 2020 года, из Италии, Соединенного Королевства и Нью-Йорка поступали сообщения о случаях детей с тяжелым воспалительным синдромом после COVID-19 с признаками, сходными с болезнью

Кавасаки. Центры США по контролю и профилактике заболеваний и Всемирная организация здравоохранения назвали это недавно обнаруженное заболевание педиатрическим воспалительным мультисистемным синдромом, временно ассоциированным с SARS-CoV-2, и мультисистемным воспалительным синдромом у детей (MIS-C) [96, 194].

Мультисистемный воспалительный синдром (МСВС) является редким осложнением, возникающее через 1–6 недель после перенесенной новой коронавирусной инфекции вызванной SARS-CoV-2 [147].

Предполагаемые случаи MIS-C у молодых людей, инфицированных SARS-CoV-2, составили 0,4–5,5/100,000 [96, 147].

Наиболее часто встречающимися клиническими проявлениями МСВС являются: лихорадка, симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в виде болей в животе, рвоты, диареи, сыпь, конъюнктивит, поражение слизистых (хейлит, «клубничный» язык), развитие шока отмечается у 32–76% пациентов с MIS-C, дисфункция миокарда— 51–90%, острое повреждение почек— 8–52%, нейрокогнитивные нарушения и респираторные симптомы [50, 147, 194, 201]. Поражение сердечно-сосудистой системы при МСВС отмечается у 67–80% детей и является основным фактором, определяющим тяжесть течения заболевания [201, 221]. К кардиоваскулярным проявлениям МСВС относятся: миокардиальная дисфункция, дилатация/аневризмы коронарных артерий, реже - нарушения ритма и проводимости, перикардальный выпот и поражение клапанов [125, 134, 221, 222].

Инфекция SARS-CoV-2 во время беременности является серьезной проблемой и может оказывать негативное воздействие на развитие плода и здоровье новорожденных. В настоящее время появляется все больше доказательств того, что у части младенцев, инфицированных SARS-CoV-2, наблюдаются проявления, напоминающие мультисистемный воспалительный синдром [124].

По результатам международного многоцентрового ретроспективного исследования PregOuTCOV, инфекция COVID-19 у пациенток после 20 недель

беременности увеличивало риск неблагоприятных акушерских исходов, а при сроке беременности более 26 недель – неонатальных исходов ($p < 0,001$) [58].

Было зарегистрировано небольшое увеличение частоты респираторных нарушений у новорожденных от матерей с COVID-19, возможно, вследствие преждевременных родов [169].

Популяция новорожденных восприимчива как к вертикальной передаче SARS-CoV-2 (редко) при вирусемии у матери, так и к горизонтальной (воздушно-капельным путем) при вскармливании и уходе [179, 224, 228].

Раннее начало SARS-CoV-2 ($\leq 48-72$ ч после рождения) в основном обусловлено вертикальной передачей, в то время как позднее начало (> 72 ч) заболевания обычно обусловлено горизонтальной передачей от лиц, осуществляющих уход, включая родителей [228].

Вероятность инфицирования новорожденных при SARS-CoV-2 инфекции у матери невысока: 0,9-3,2 % по данным мета-анализов [109, 139, 141, 169, 199].

Самый высокий риск заражения новорожденных возникает, когда у матери регистрируется COVID-19 незадолго до родов [55].

По мере развития пандемии все чаще публикуются сообщения о неонатальном остром респираторном дистресс-синдроме, связанным с инфекцией SARS-CoV-2 [104], имеются также свидетельства пневмонии при ранней неонатальной инфекции SARS-CoV-2 [233]. Сообщений о новорожденных с инфекцией SARS-CoV-2, по-прежнему, мало и в основном состоят из серий случаев и отчетных случаев [126].

Клинические проявления COVID-19 у новорожденных варьируются от бессимптомного течения заболевания до тяжелого респираторного дистресс-синдрома [153].

Согласно результатам исследования García, Heladia et al., основными клиническими проявлениями у новорожденных с COVID-19 были лихорадка (43,2%), респираторные симптомы (46,6%), желудочно-кишечные (35,2%) и неврологические изменения (23,7%). Сердечно-сосудистые изменения выявлены у 3,8% новорожденных от матерей с COVID-19 [105].

На данный момент в литературе имеется ограниченное количество исследований, посвященных поражению сердечно-сосудистой системы у новорожденных, они представлены чаще всего в виде отдельных клинических случаев [235]. В другом исследовании Chen H. et al., (n=9) только у одного новорожденного наблюдалось умеренное повышение активности миокардиальных ферментов без каких-либо клинических симптомов [81].

В педиатрической популяции сердечные осложнения возникают как в острой фазе инфекции, так и, особенно, в постострой фазе, когда у небольшого числа детей развивается мультисистемным воспалительным синдромом (MIS-C) [15, 29, 95, 112, 114, 175, 176, 221]. Следует отметить, что мультисистемный воспалительный синдром у новорожденных (MIS-N) принимает различные формы с множественными проявлениями со стороны сердечно-сосудистой системы и его осложнениями [131, 143].

Сообщалось об ограниченном числе новорожденных с повреждением миокарда, связанным с SARS-CoV-2 [56, 120].

Grimaud M et al., отметили, что острый миокардит, связанный с инфекциями SARS-CoV, протекает менее тяжело, чем обычно наблюдаемый у детей, и характеризуется интенсивным системным воспалением, повышением кардиоспецифическими маркерами, симптомами, подобными Kawasaki, и вазоплегией [114, 197], хотя описаны и случаи молниеносного миокардита [130].

В исследовании Gozar, Liliana et al., регистрировался клинический случай новорожденного с желудочковой тахикардией плода, контролируемой соталолом, у которого была постнатально диагностирована инфекция COVID-19. Повреждение миокарда сопровождалось выпотом из перикарда, дисфункцией левого желудочка, быстрым прогрессированием до расширения коронарной артерии и аритмическим штормом. Авторы считали, что в данном случае существует значительное совпадение между желудочковой тахикардией плода, связанной с нарушением функции левого желудочка, и инфекцией COVID-19, диагностированной после рождения; оба фактора способствуют дисфункции миокарда с молниеносной клинической эволюцией [113].

1.2. Нарушение электрофизиологической активности сердца (ЭНМ) как предиктор нарушений сердечного ритма у детей

Проблема электрической нестабильности миокарда (ЭНМ) остается актуальной и недостаточно изученной в современной кардиологии и педиатрии [164]. Единого общепринятого определения данного понятия не существует до настоящего времени [225].

Согласно доминирующим представлениям, электрическая нестабильность миокарда (ЭНМ) - это стереотипная реакция сердца на воздействие различных триггерных факторов, заключающаяся в изменении электрофизиологических свойств миокарда, которое клинически характеризуется различной степенью риска развития аритмических событий, в том числе фатальных [127, 161].

Michael Ackerman et al., считают, что стратегия профилактики внезапной сердечной смерти (ВСС) у детей и лиц молодого возраста должна включать не только доступность сердечно-легочной реанимации и идентификацию пациентов высокого риска (с органическими болезнями сердца и каналопатиями, с семейной историей ВСС, а также профессиональных атлетов), но и программы массового кардиоваскулярного скрининга [51], которые помимо сбора анамнеза и физикального обследования, должны включать как минимум стандартную ЭКГ.

Несмотря на развитие знаний в области современных генетических и визуализирующих технологий, электрокардиограмма (ЭКГ) была и продолжает оставаться одним из основных методов скрининга и оценки риска возникновения аритмий у различных групп пациентов. К сожалению, не удалось идентифицировать ни одного электрокардиографического маркера, который обладал бы 100% предсказательной ценностью в плане ВСС и мог бы с высокой степенью достоверности стратифицировать вероятность жизнеугрожающих аритмий. Тем не менее, в последние годы были изучены несколько параметров поверхностной ЭКГ, отражающих электрофизиологическую неоднородность миокарда с нарушением как процессов деполяризации, так и реполяризации, и получены убедительные доказательства их роли в определении риска аритмий и

ВСС. Особенно важным является то, что с помощью стандартной ЭКГ могут быть выявлены признаки наследственных заболеваний, которые связаны с повышенным риском ВСС: синдром удлиненного интервала QT, синдром Бругада, катехоламинергическая полиморфная ЖТ, синдром короткого интервала QT, аритмогенная дисплазия/кардиомиопатия правого желудочка, гипертрофическая кардиомиопатия [28, 85, 167].

Помимо стандартной ЭКГ для выявления ЭНМ могут использоваться холтеровское мониторирование (ХМ), электрофизиологическое исследование сердца (ЭФИ), ЭКГ высокого разрешения (в т.ч. сигнал-усредненная ЭКГ) и дисперсионное картирование [1, 14, 167].

Для некоторых маркеров электрической нестабильности миокарда приняты международные консенсусы по стандартам измерения и клинической интерпретации [21, 180, 184, 223, 225]. Однако они установлены для взрослых, тогда как общепринятые нормативы для детей не разработаны, а данные полученных при проведении отдельных исследований существенно отличаются от взрослых [24, 62].

Патофизиологическое понятие ЭНМ включает в себя не только констатацию уже существующих нарушений образования и проведения импульса, но и элемент прогноза, связанный с оценкой угрозы возникновения жизнеопасных нарушений ритма сердца и ВСС [10].

В этиологии электрической нестабильности миокарда у детей могут иметь значение различные причины и факторы, включая генетические детерминанты, половые и возрастные особенности, характер вегетативной регуляции, баланс электролитов, нарушения обмена веществ, морфо-функциональное состояние миокарда и др. [10, 43].

ЭНМ и жизнеопасные желудочковые аритмии могут развиваться вследствие воспалительного процесса и отека миокардиальной ткани, некротических и склеротических изменений в миокарде, а также при его дилатации, аневризме и гипертрофии сердца и др. [43]. Ишемия миокарда, сепсис, гипоксия и гипоксемия, лекарственные и токсические воздействия могут провоцировать

ЭНМ и повышать риск возникновения аритмий [20, 21, 206].

Патофизиологические процессы, создающие предпосылки для развития жизнеугрожаемых аритмий, происходят как на клеточном уровне (включая нарушение функции ионных каналов, перегрузку клетки кальцием, и напротив, потерю клетками калия, автономную дизрегуляцию, симпатическую активацию и другие факторы), так и в миокарде в целом. Они приводят к неомогенному изменению длительности потенциала действия и/или периода реполяризации кардиомиоцитов в эпи- и эндокарде, отражая формирование ЭНМ, и создают условия для развития жизнеугрожаемых аритмий - желудочковой тахикардии (ЖТ) и фибрилляции желудочков (ФЖ) [10, 27].

У детей и лиц молодого возраста морфологический субстрат ЭНМ часто отсутствует, а имеют место преходящие функциональные нарушения и/или врожденные и приобретенные нарушения структуры, и функции ионных каналов кардиомиоцитов, приводящие к гетерогенности ДПД, и создающие условия для внезапной сердечной смерти [8]. Но в большинстве случаев, для возникновения злокачественных тахиаритмий необходимы структурные изменения миокарда (на макро- или микроуровне), дополнительные функциональные нарушения, связанные с преходящей ишемией или реперфузией, метаболическим или электролитным дисбалансом, нарушением контрактильных свойств миокарда, нарушением автономной регуляции сердечной деятельности, воздействием эндогенных и экзогенных токсических субстанций, и специфические электрофизиологические механизмы, создающие условия для наличия ЭНМ - так называемый «треугольник Кумела» [27].

В неонатальном периоде нарушения ритма регистрируются у 1-5% детей и их варианты, и прогностическое значение могут быть различны [60, 67].

К этиологическим факторам нарушения ритма сердца у новорожденных относятся: органическое поражение сердца (врожденные пороки развития (ВПС), миокардиты, кардиомиопатии, опухоли сердца); метаболические нарушения (нарушения водно-электролитного обмена, гипогликемия; гипо- или гипертермия); системные заболевания матери и плода (диффузные болезни

соединительной ткани (ДБСТ), сахарный диабет и др.)); заболевания центральной и вегетативной нервной систем на фоне родовой травмы [22, 33, 44].

В последние годы большое внимание уделяется перинатальной гипоксии в развитии нарушений сократительной и электрической функции миокарда и нормального функционирования синусового узла у новорожденных [7, 9].

Гипоксия вызывает формирование апоптоза и очаговой дистрофии в проводящей системе сердца, которые являются анатомическим субстратом ЭНМ и нарушений ритма и проводимости [33].

Л.В. Симонова и Н.П. Котлукова, считают, что именно нарушения ритма и проводимости являются наиболее частым вариантом постгипоксической дезадаптации сердечно-сосудистой системы у новорожденных наряду с неонатальной легочной гипертензией и персистированием фетальных коммуникаций, и транзиторной дисфункцией миокарда [35].

Острое и хроническое воспаление миокарда также является субстратом для электрофизиологической неоднородности миокарда и возникновения сердечных аритмий [82, 94, 152].

В последние годы активно обсуждается роль коронавирусной инфекции в развитии кардиальных в точности аритмических нарушений [75, 112].

Вирус SARS-CoV-2 может непосредственно проникать в клетки легких, сердца и кишечника, вызывая повреждение тканей, а также оказывает повреждение кардиомиоцитов. Избыточная воспалительная реакция, сопровождающаяся цитокиновым штормом, является ключевым фактором в мультиорганном вовлечении болезни [207].

Помимо этого, в патогенезе поражения сердца имеет значение дисрегуляция ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, поражение сосудов микроциркуляторного русла, тромботические осложнения, токсическое действие лекарственных препаратов, дисбаланс электролитов [108, 232].

До настоящего времени нет общепринятой классификации признаков ЭНМ, однако, условно их можно подразделить на изменения процессов реполяризации и деполяризации, а также изменения функции автономной

нервной системы (таблица 1).

Таблица 1 - ЭКГ-маркеры электрической нестабильности миокарда

Нарушение деполяризации	Нарушение реполяризации
Снижение амплитуды QRS	Феномен ранней реполяризации желудочков
Высокий вольтаж комплекса QRS	Изменение трансмуральной дисперсией реполяризации ($T_{peak}-T_{end}$)
Продолжительность QRS	Увеличение отношения T_p-T_e/QT
Фрагментированный QRS (fQRS)	Альтернация зубца Т
Пространственный угол между векторами QRS и Т (QRS-T)	Интервал QT (удлиненный и укороченный интервал QT)
Поздние потенциалы желудочков (ППЖ)	Дисперсия интервала QT (QTd)
Эпсилон-волна	QT-динамика
Патологический зубец Q	
Блокада левой ножки пучка Гиса	
Гипертрофия левого желудочка	
Бругада-паттерн 1 типа	
Нарушение функции автономной нервной системы	
Турбулентность сердечного ритма	
Вариабельность сердечного ритма	

1.2.1. Нарушение процессов деполяризации

Снижение амплитуды QRS, по данным исследования Merlo M. et. al., связано с тяжелыми исходами у пациентов с ДКМП. Так, снижение амплитуды зубца S в отведении V2 ($p < 0,01$) и зубца R в отведении III ($p < 0,01$) были связаны с миокардиальным фиброзом и являлись предикторами ВСС и жизнеугрожающих нарушений ритма [160]. С другой стороны, высокий вольтаж комплекса QRS и высокие показатели индекса Соколова-Лайона (отражающие выраженность гипертрофии миокарда левого желудочка) связаны с более высокой смертностью при ГКМП у детей [173].

К числу ЭКГ-предикторов электрической нестабильности можно отнести продолжительность QRS, который выражает замедленную деполяризацию и

распространение импульса по миокарду и ее увеличение (даже на 10 мс) ассоциировано с более высоким риском ВСС у пациентов с артериальной гипертензией и сердечной недостаточностью, и в общей популяции [57, 128, 163].

По данным исследования Kurl S., Makikallio T.H., Rautaharju P., увеличение длительности QRS на каждые 27 мс сопровождается повышением риска ВСС на 27% [140].

Эти данные были недавно подтверждены в крупном популяционном исследовании, при повторной оценке ЭКГ каждого пациента, и было показано, что уширение QRS ассоциировалось с ВСС, даже с большей статистической значимостью по сравнению с интервалами QTc и JTc [209]. У педиатрических пациентов также был продемонстрирован риск развития тяжелых желудочковых аритмий при уширении комплекса QRS при ДКМП, тетраде Фалло и других ВПС [63, 90].

Информативным критерием стратификации риска ВСС представляется фрагментацией комплекса QRS (fQRS), которая является проявлением медленной проводимости или беспорядочного прохождения электрического импульса через миокард [180]. Как предполагается, fQRS обусловлена фиброзными и/или рубцовыми изменениями миокарда, аневризм или уменьшение продольной деформации левого желудочка. В окрестности данных зон формируются пограничные слои с замедленной скоростью проводимости возбуждения [166, 213].

Фрагментация комплекса QRS (fQRS) на ЭКГ проявляется в виде коротких спайков длительностью менее 25 мс., на зубцах Q, R или S [180]. Если обычный электрокардиограф еще зафиксирует расщепление вершины R-зубца, то спайки на фронтах Q, R, S останутся незамеченными.

Фрагментированный QRS является предиктором тяжелых нарушений ритма и ВСС в общей популяции, а также фатальных аритмических событий и СН у пациентов с кардиомиопатиями [180]. Так, в исследовании Kong Y. et al., в группе детей с ДКМП с fQRS фракция выброса левого желудочка была ниже, а

частота встречаемости нарушений ритма - выше (36,0% против 7,9%, $p < 0,01$), чем в группе детей с ДКМП без fQRS [133]. Кроме того, fQRS играет важную роль в качестве диагностического и прогностического инструмента у детей каналопатиями и с миокардитами [103].

В качестве оценки электрической нестабильности миокарда выступает пространственный угол между векторами QRS и T (QRS-T). Чем выше степень гетерогенности потенциала действия при переходе от фазы деполяризации к фазе реполяризации, тем выше значение угла QRS-T. В здоровом миокарде угол QRS-T находится в пределах $0-60^\circ$, а значение $QRS-T > 105^\circ$ считается строгим и независимым маркером желудочковых тахикардий, общей смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и ВСС [42, 118].

Кроме того, QRS-T признан чувствительным индикатором начала ремоделирования миокарда, предшествующим его гипертрофии [118].

ЭКГ-предиктором электрической нестабильности можно отнести патологические зубцы Q. Как показали Holmström L, Naukilahti A et.al., в своем исследовании [119] на серии предшествующих ЭКГ у более чем 5000 жертв ВСС, были связаны с признаками фиброза миокарда. Распространенность патологических зубцов Q была особенно высока при инфаркте миокарда (ИМ) и гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) (и позволяет дифференцировать патологическую гипертрофию миокарда ЛЖ от физиологической) [80].

Pelli A, Junttila MJ et al., [177] изучив ЭКГ 1477 пациентов с имплантируемыми кардиовертерами-дефибрилляторами (ИКД) и 700 пациентов контрольной группы, обнаружили, что патологические зубцы Q являются сильным ЭКГ-предиктором пользы ИКД у пациентов с высоким риском ВСС.

Поздние потенциалы желудочков (ППЖ) представляет собой высокочастотную фрагментированную электрическую активность низкой амплитуды, характеризующуюся острыми волнами различной формы, вызванными локальной замедленной деполяризацией миокарда, отражающий нестабильность электрической активности сердца [200]. В основе электрофизиологического феномена ППЖ лежит механизм microentry в

участках с локальной задержкой, проведения возбуждения различного происхождения: зона ишемии миокарда, воспалительные или склерозированные участки миокарда, местные нарушения электролитного баланса, активация симпатических влияний и другие воздействия [196].

Выделяют следующие количественные критерии поздних потенциалов желудочков:

- продолжительность фильтрованного комплекса QRS (totQRS);
- длительность низкоамплитудных (менее 40 мкВ) сигналов терминального комплекса QRS (LAS-40);
- среднеквадратичная амплитуда последних 40 мс фильтрованного комплекса QRS (RMS-40).

Наличие двух из трех перечисленных критериев позволяет диагностировать ППЖ. Причем каждый из критериев считается специфичным, тогда как их чувствительность варьируется в зависимости от условий работы фильтров, наводки и других внешних условий [23].

В Российской Федерации применяются следующие параметры для диагностики ППЖ при ХМ, с использованием частотного фильтра 40-250 Гц: Tot QRSF \geq 90 мс; LAS 40 \geq 32 мс; RMS 40 \leq 31 мкВ [23].

ППЖ оказались полезным инструментом в прогнозировании злокачественной ЖА у пациентов с синдромом Бругады [121].

В своем исследовании Zou R, Li Y, Wu L et al., оценили поздние желудочковые потенциалы у детей с вазовагальным обмороком выяснили, что TQRS, RMS 40 и LAS 40 у 184 детей с кардиоингибиторным вариантом синкопе были длиннее, чем у здоровых детей [TQRS: (84,89 \pm 12,05) мс., против (81,21 \pm 8,23) мс., $p < 0,01$; RMS 40: (28,73 \pm 7,23) мкВ против (26,89 \pm 7,36) мкВ, $p < 0,05$; LAS 40: (62,43 \pm 19,17) мс., против (56,79 \pm 18,75) мс., $p < 0,05$], а в группе кардиоингибиторного типа вазовагального синкопе было больше аномально продолжительного LAS 40 (94,57% против 83,80%, $p < 0,01$), предполагающий, что мониторинг ППЖ у детей с синкопе может помочь предсказать возможность

злокачественной аритмии [236].

Исследование, проведенное Акашевой Д.У. и др., подтверждает, что существует единый субстрат для появления поздних потенциалов желудочков (ППЖ) и устойчивой желудочковой тахикардии (ЖТА). Наиболее чувствительным параметром является LAS 40. Авторы исследования предлагают использовать ППЖ перед проведением внутрисердечного электрофизиологического исследования (ЭФИ), чтобы определить необходимость его проведения. Однако следует отметить, что при "лабильных" ППЖ, которые появляются на фоне нагрузки, ЖТА возникают в 5,4 раза чаще, чем у пациентов со "стабильными" ППЖ (27% и 5% соответственно). Это говорит о том, что именно "лабильность" ППЖ отражает электрофизиологические процессы, лежащие в основе возникновения ЖТА во время физической нагрузки [52].

В работе Bobkowski W, Siwińska A et al., поздние потенциалы чаще наблюдались у детей с пролапсом митрального клапана (ПМК), чем у здоровых ($p < 0,0001$), а также у детей с пролапсом, страдающих желудочковыми аритмиями, по сравнению с детьми без аритмий ($p < 0,02$). Чувствительность ППЖ для определения аритмического риска была низкой (52%), но специфичность - высокой (90%) [68].

Эпсилон-волна - положительное отклонение низкой амплитуды в конце комплекса QRS в отведениях V1–V4, служит проявлением поздней деполяризации стенки миокарда ПЖ (способной вызывать желудочковые аритмии по типу re-entry), вследствие фиброзно-жировой инфильтрации и рассматривается как критерий диагностики аритмогенной кардиомиопатии (дисплазии) правого желудочка [87], хотя описана и при других структурных заболеваниях сердца и каналопатиях, а также у спортсменов, тренирующихся на выносливость и может отражать риск развития ЖА [178]. Однако в последнее время ее абсолютная диагностическая ценность была поставлена под сомнение [87].

Паттерн Бругады проявляется в двух вариантах и характеризуется подъемом ST не менее чем на 2 мм в правых грудных отведениях и измененной морфологией зубца T рассматривается как один из основных аритмогенных факторов (рисунок 1).

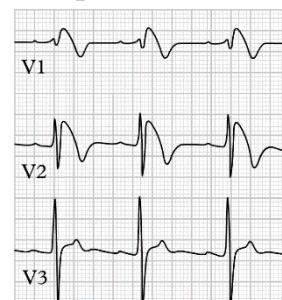


Рисунок 1 - ЭКГ паттерн Бругады

Клеточная основа этого явления вызвана потерей функции Na^+ каналов и/или усилением функции калиевых каналов (вследствие генетических или приобретенных причин), а также наличием фиброза, снижением экспрессии коннексина [211], что приводит либо к замедлению фазы 0 ПД, либо к негомогенному укорочению реполяризации. Описанные нарушения как деполяризации, так и реполяризации способствуют увеличению трансмурального градиента мембранного потенциала, а неоднородность скорости проведения возбуждения может привести к желудочковой аритмии по механизму повторного входа.

Наличие спонтанного паттерна Бругада 1-го типа считается диагностическим признаком синдрома Бругады и в отличие от лекарственно-индуцированного, многократно увеличивает риск серьезных нежелательных явлений. В обзоре, включавшем 4099 пациентов, Rattanawong P, Kewcharoen J et al., [188] обнаружили, что у пациентов со спонтанным ЭКГ-паттерном Бругада 1-го типа ежегодная частота внезапных аритмических событий составляла 2,4% по сравнению с 0,65% у пациентов с медикаментозно индуцированными паттернами Бругады, а выживаемость была заметно ниже (8,8 против 9,8 лет; $p < 0,001$). Безусловно, стратификацию риска ВСС при синдроме Бругада определяют и другие клинические и ЭКГ переменные (например, семейный анамнез, обмороки, паттерн ранней реполяризации и т.д.) [71], но наличие спонтанного паттерна 1-го типа представляет собой, один из основных аритмогенных факторов [136].

Блокада левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) отражает обширное повреждение миокарда и, как установлено Calò L, Della Bona R et al., в ретроспективном исследовании у пациентов реанимированных по поводу ВСС,

определялась в 100 раз чаще, чем в контрольной группе, и всегда сопровождался структурной патологией сердца [69]. БЛНПГ в отличие от других внутрижелудочковых блокад была ассоциирована не только с повышенным риском обморока, имплантации кардиостимулятора и полной блокады сердца, но и с ВСС [170].

Электрокардиографическими характеристиками блокады левой ножки пучка Гиса являются: паттерн rS в отведениях I и aVL; морфология qR в отведениях II, III и aVF, QRSd <110 мс; фронтальная ось QRS между 100° и 180°.

Наличие БЛНПГ позволяет выявить пациентов с повышенным риском ВСС и с возможной лежащей в их основе органической патологией [170].

Гипертрофия миокарда левого желудочка (ГМЛЖ), диагностируемой по критериям ЭКГ, является независимым предиктором ВСС. Основополагающие патофизиологические механизмы ГМЛЖ, приводящие к аритмогенезу и ВСС, обусловлены увеличением размера клеток миокарда без увеличения количества кардиомиоцитов, что может привести к субэндокардиальной ишемии, фиброзу, диастолической дисфункции, ремоделированию миокарда, нарушению работы миокарда и аритмогенезу. В связи с увеличением массы левого желудочка может наблюдаться увеличение продолжительности потенциала действия (ПД), что способствует возникновению повторных аритмий. При ГМЛЖ также происходит электрическое ремоделирование из-за нарушения экспрессии ионных каналов и коннексина. Более того, наблюдается увеличение содержания внутриклеточного кальция, что способствует отсроченной последующей деполяризации и запускаемой активности. Все эти элементы приводят к повышенной анизотропии и возбудимости при ГМЛЖ, что увеличивает риск развития желудочковых аритмий [162].

Были предложены различные электрокардиографические критерии ГЛЖ (признак Соколова–Лайона, Корнелла, Пегеро-Ло Прести, вогнутое углубление сегмента ST ≥ 1 мм с асимметричной инверсией зубца T в боковых отведениях), которые «работают» у взрослых как при первичной, так и при вторичной ГЛЖ [72, 162].

В большом популяционном регистре и у пациентов с ГКМП, и вторичной ГМЛЖ было показано, что практически все ЭКГ-признаки ГЛЖ, были связаны с неблагоприятным прогнозом и увеличением риска ВСС [172, 182].

1.2.2. Нарушение процессов реполяризации

Синдром ранней реполяризации на ЭКГ характеризуется элевацией J волны $\geq 0,1\text{mV}$ (в точке J_r) и наличием зазубрины/волны соединения на нисходящей части зубца R более чем в двух отведениях (исключая V1-V3), где продолжительность QRS составляет <120 мс.

В зависимости от различной морфологии сегмента ST, следующего за точкой J, выделяют "злокачественную" или "доброкачественную" раннюю реполяризацию.

Злокачественная форма представлена нисходящим или плоским сегментом ST и наличием известного заболевания сердца; доброкачественная форма характеризуется восходящим сегментом ST, более выраженным в нижнелатеральных отведениях.

Распространенность и прогностическое значение феномена ранней реполяризации у детей и подростков четко не определены, хотя большинство ученых считают, что это доброкачественное явление [23]. У взрослых обсуждается его возможная связь с идиопатической ФЖ [116] и повышенная распространенность ранней реполяризации у родственников первой степени родства лиц, умерших от синдрома внезапной аритмической смерти [159].

В 2016 году Mellor G, Nelson CP et al., проанализировали ЭКГ родственников первой степени родства исследуемых, умерших от синдрома внезапной аритмической смерти, и сравнили их с соответствующими контрольными группами. Они показывают повышенную распространенность ранней реполяризации у членов семьи с синдромом ВСС по сравнению с контрольной группой, независимо от лежащего в основе семейного синдрома аритмии [159]. Эти данные позволяют предположить, что ранняя реполяризация может определять стратификацию аритмического риска у пациентов.

При ишемической болезни сердца, ГКМП и синдроме Бругада была продемонстрирована более высокая распространенность паттерна ранней реполяризации и его связь более высокой частотой серьезных, в том числе, аритмических, сердечных событий [106, 217].

В качестве маркера ЭНМ рассматривается интервал от пика зубца Т до его окончания ($T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}$) связанный с трансмуральной дисперсией реполяризации (вследствие разной продолжительности потенциала действия клеток эпи- и эндокарда) и риском развития жизнеугрожающих аритмий. Общепринятое нормальное значение интервала $T_{\text{p-e}}$ в прекардиальных отведениях у взрослых составляет 92-94 мс, а увеличение >100 мс является патологическим. У пациентов с удлинением интервала QT продолжительность интервала $T_{\text{p-e}}$ свыше 117 мс была лучшим критерием риска развития жизнеугрожаемой желудочковой тахикардии типа *torsade de pointes* [211].

В педиатрическом исследовании Eсе, I et al., было изучено влияние инфекции SARS-CoV-2 на параметры трансмиокардиальной реполяризации с изучением $T_{\text{p-e}}$, дисперсии $T_{\text{p-e}}$, соотношения $T_{\text{p-e}}/QT$ и других параметров, на поверхностной электрокардиограмме в 12 отведениях. В группе COVID-19 были статистически выше, чем в контрольной группе и реполяризация желудочков была нарушена даже у бессимптомных детей с новой коронавирусной инфекцией [98].

Tse G., и соавторы предлагают использовать измерение трансмуральной дисперсии реполяризации для идентификации лиц с высоким риском ВСС. Кроме того, авторами установлено, что отношение $T_{\text{p-e}}$ к интервалу QT остается стабильным независимо от ЧСС (0,15 до 0,25) и также может быть использовано как маркер нарушения реполяризации желудочков и риска ЖА [216].

Интервал $T_{\text{p-e}}$ подвержен значительным индивидуальным колебаниям, поэтому на протяжении многих лет выдвигалась гипотеза о нормализации $T_{\text{p-e}}$ путем деления его на величину интервала QT. Оптимальное значение отношения $T_{\text{p-e}}/QT$ составляет от 0,17 до 0,23. У пациентов с синдромом Бругады, и

инфаркта миокарда высокое соотношение T_{p-e}/QT было связано с развитием ЖТ/ЖФ и другими неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями [146].

В исследовании Türe M. et al., удлинение T_{p-Te} и увеличение отношения T_{p-Te}/QT были связаны с повышенным риском развития летального исхода у детей с ДКМП [219].

В то время как в другом большом проспективном исследовании у взрослых связи между удлинением интервала T_{p-Te} и риском развития ВСС не выявлено ($p=0,231$) [181].

У 25 детей с ГКМП за 85 (38-146) месяцев наблюдения была изучена продолжительность интервала T_{p-e} и отношения T_{p-e}/QT между группами с жизнеугрожающими ЖА и без них. У 7 детей зарегистрированы ЖА, 5-летний риск ВСС составил 1,4 % (низкий риск). На ЭКГ перед развитием ЖТ/ФЖ скорректированный интервал T_{p-e} и соотношение T_{p-e}/QT были значительно выше у пациентов с ЖА по сравнению с таковыми у пациентов без ЖА ($p=0,020$ и $p=0,046$ соответственно). В качестве предикторов развития ЖА были определены скорректированные значения T_{p-e} и T_{p-e}/QT , равные 91 мс и 0,28, с чувствительностью 85% и 72% и специфичностью 71% и 89% соответственно. Авторы предлагают использовать дисперсию реполяризации желудочков для стратификации риска жизнеугрожаемых аритмий и ВСС у детей с ГКМП [208].

В педиатрической популяции Venatar A., Carbonez K., определяли значения индекса T_{p-Te}/QT для отведений II и V5, которые варьировали от 0,21 до 0,24. Авторы продемонстрировали, что значения этого показателя выше у детей до 5 лет [64].

Katarzyna Bieganowska et al., при обследовании 131 здоровых детей установлено, что более высокие значения наблюдались у мальчиков и детей старшего возраста (ТДР увеличивается по мере замедления ЧСС). Дисперсия T_{p-Te} составила 40 мс (6-80 мс). Соотношения T_{p-Te}/QT и T_{p-Te}/JT выше у мальчиков [66].

При анализе данных обследования 46 детей, 4 - 18 лет с идиопатической желудочковой экстрасистолией (у 43% пациентов фиксировалось более 10000

ЖЭ за сутки, у 17% - парные и групповые ЖЭ) и 34 здоровых детей установлено, что продолжительность интервалов Tr-Te ($p < 0,001$), QTc по Basett ($p < 0,001$) и QTc по Fredericia ($p < 0,001$) была достоверно больше в группе детей с желудочковыми аритмиями и аномалиями зубца Т на ЭКГ, по сравнению со значениями аналогичных интервалов в группе детей с ЖЭ и нормальной морфологией реполяризации. Продолжительность интервала Tr-Te была достоверно ($p = 0,020$) выше у бессимптомных детей с ЖЭ, чем у пациентов с клиническими симптомами, а также в группе из 26% детей с ЖЭ, зарегистрированными на стандартной ЭКГ, по сравнению с теми, у кого ЖЭ определялась только при 24-часовом холтеровском мониторинге ЭКГ. Авторы делают вывод о необходимости мониторинга данного параметра для оценки риска утяжеления аритмии [123].

Альтернация зубца Т (Twa) - это видимое изменение амплитуды и полярности Т-волны от удара к удару в одном и том же отведении.

Макроальтернации (колебания более 50 мкВ) оцениваются также при проведении статических нагрузочных проб или при проведении ХМ [11, 39]. Twa может быть частым и не всегда злокачественным феноменом при тахикардии, но всегда патологическим при ЧСС < 110 ударов в минуту. В то же время запись электрокардиограммы в течение 24 часов (ХМ) показывает, что приблизительно у 30% здоровых людей, особенно молодого возраста, встречаются преходящие изменения зубца Т. Феномен Twa объясняется дисперсией реполяризации из-за изменения в регуляции уровня внутриклеточного кальция и его взаимодействия с поздним калиевым током, что приводит к изменению продолжительности ПД и может предрасполагать к развитию желудочковых аритмий [39, 57].

У пациентов с недавним ИМ признаки Twa были связаны с двукратным увеличением общей смертности [84]. Продемонстрирована значимость Twa в прогнозировании аритмических событий и ВСС [84, 127, 155, 206]

Микроальтернация – почти незаметное изменение амплитуды зубца Т в следующих друг за другом комплексах QRST, интенсивностью до одной миллионной доли вольта, что невозможно визуально выявить на стандартной

ЭКГ [47]. Ее выявление стало возможным только с момента широкого использования цифровой ЭКГ и микропроцессорной обработки данных [1]. Особенностью анализа микровольтной альтернции зубца Т (mTWA) является ее оценка в определенных границах ЧСС: преимущественно в ходе нагрузочных проб и в условиях фармакологических стресс-тестов или электрокардиостимуляции.

Микроальтернция зубца Т является относительно «новым» неинвазивным тестом, использование которого у больных с различной кардиальной патологией позволяет получить достоверную информацию о предрасположенности к развитию жизнеопасных аритмий [32].

Прогностическое значение микровольтной альтернции зубца Т у взрослых подтверждено в многочисленных исследованиях с участием более 8 000 человек как с ишемической, так и с неишемической кардиомиопатией, а также со сниженной, так и с сохраненной функцией левого желудочка [223].

Финское сердечно-сосудистое исследование (FINCAVAS) включало 3600 пациентов с сохранной функцией левого желудочка, которые были направлены на рутинное тестирование с физической нагрузкой и проанализированы на предмет Twa. Результаты показали, что микровольтная Twa связана с увеличением сердечно-сосудистой смертности и частоты ВСС. Более высокие значения Twa указывали на больший риск [186].

В исследовании Makarov L. and V. Komoliatova, были обнаружены различия в значениях TWA у здоровых детей и у детей с патологическими изменениями в сердечно-сосудистой системе. Во всех группах пациентов значения TWA были значительно выше ($p < 0,05$), чем у здоровых детей. У здоровых новорожденных TWA составил 32 ± 8 (12-55 мкВ), у детей от 7 до 17 лет - 30 ± 11 (10-155 мкВ) без гендерных различий. Среди пациентов с каналопатиями у 60% детей было обнаружено TWA > 55 мкВ [155]. А у пациентов с врожденным синдромом удлиненного интервала QT, микровольтная Twa ассоциировалась с риском желудочковой тахикардии «torsado de pointes» (TdP) [206].

В исследовании Marcantoni I, Sbrollini A et.al., с участие 10 недоношенных детей, проанализировали альтернацию зубца Т у недоношенных детей и показали, что уровень ТWА у новорожденных варьировал ($TWAA = 26 \pm 11$ мкВ). Были обнаружены значимые корреляции между ТWАА и массой тела при рождении ($\rho = -0,72, p = 0,02$), ТWАА и соотношением гестационного возраста и массы тела при рождении ($\rho = 0,76, p = 0,02$) и ТWАА с вариабельностью сердечного ритма ($\rho = -0,71, p = 0,02$) [156].

Интервал QT - это интервал, который измеряется между первой видимой волной комплекса QRS и последней распознаваемой частью зубца Т [23, 27, 62, 137]. Интервал QT представляет собой время между началом деполяризации желудочков и окончанием реполяризации. Интервал QT его дисперсию, а также производные - скорректированные интервалы QT и JT (соответственно QTc и JТс) считают самым широко известным маркерам ЭНМ, удлинение которых ассоциируется с повышенным риском развития неблагоприятных исходов, в частности желудочковой тахикардии по типу «пируэт», ФЖ и ВСС [21, 26, 77].

Продолжительность интервала QT, имеет зависимость от пола и возраста. Гендерная разница появляется в подростковом возрасте, когда у мальчиков проявляется эффект тестостерона, который ускоряет ток калия через быстрые калиевые каналы и укорачивает интервал QT, в то время как у девочек его продолжительность остается без изменений. Разница продолжительности интервала QT между молодыми мужчинами и женщинами достигает 12-15 мс [16].

L.Fridericia и Н. Bazzet, предложили использовать практически одинаковые способы вычисления должного значения QT (корректированного по отношению к ЧСС). Метод Fridericia заключатся в вычислении отношения интервала QT к корню кубическому из предшествующего интервала RR, а формула Базетта – к корню квадратному.

Существует множество других формул для вычисления, скорректированного QT, (включают Mayeda, Kawataki, Youshinaga (только для детей), Boudoulas, Ashman, Karialainen, Adams, Ljung (для пациентов с гипокалиемией),

Schlamowitz (только для здоровых лиц), Framingham, Simonson, Akhras & Rickards, Hodges, Kovach, Arrowood, Sarma, Lecocq, Rautahajru, Dmitrienko и др.) Однако наиболее часто используемой формулой является формула Базетта именно она широко применяется клиницистами в силу своей простоты и надежности уже на протяжении практически ста лет.

Именно формула Базетта используется для подсчета QTc в критериях Шварца, использующихся в рекомендациях АНА/ACCF/HRS, а также рекомендациях ESC по лечению пациентов с желудочковыми нарушениями ритма и профилактике внезапной сердечной смерти [183, 184].

На интервал QT могут влиять многие переменные, такие как симпатовагальная активность, электролитный дисбаланс, лекарственные препараты, а также сердечные и метаболические заболевания. Общепринятый нормальный диапазон интервала QTc у взрослых колеблется от 360 мс до 440 мс.

Автоматический анализ QT при ХМ может быть применен только в системах, которые позволяют врачу оценить и скорректировать правильное расположение меток пика и окончания Т-волны. И использовать соответствующие нормы для оценки результатов в зависимости от системы ХМ (в большинстве современных коммерческих систем используется измерение интервала QT между зубцом Q и вершиной волны Т, Qr или QTa) [23, 24].

Продолжительность интервала QTc более 440 мс на стандартной ЭКГ является не физиологической в любом возрасте и требует исключения врожденного или приобретенного синдрома удлиненного интервала QT [45].

У спортсменов продолжительность интервала QT выше, чем у нетренированных. При обследовании 2000 элитных молодых атлетов Basavarajaiah S. et al., выявили удлинение интервала QT выше 460 мс в 0,35% случаев и интервала QTc свыше 500 мс - у 0,15 спортсменов. При этом только у одного атлета была выявлена мутация в гене KCNQ1, отвечающим за развитие СУИQT. Авторы рекомендуют исключать наследственный СУИQT у спортсменов, имеющих интервал QTc более 500 мс [62]. Американские специалисты рекомендуют проводить дополнительные обследования при

удлинении интервала QTc у спортсменов более 470 мс у мужчин и более 480 - у женщин, тогда как Европейские рекомендации в данном случае более осторожны: интервал QTc у мужчин не должен превышать 440 мс, а у женщин 460 мс [88].

При врожденном синдроме СУИ QT риск аритмии прогрессивно возрастает с увеличением абсолютного значения интервала QT и наивысшая категория риска соответствует интервалу QT ≥ 500 мс., с ежегодным риском нежелательных явлений около 2% [137]. Tse et al., продемонстрировали, что у пациентов с ЖТ/ФЖ, вследствие синдрома Бругада интервал QT был в среднем длиннее, чем у пациентов, у которых не было аритмических явлений [215]. Установлено, что удлинение интервала QT является сильным предиктором внутрибольничной смертности и ЖА [190] у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST.

Синдром короткого интервала QT - очень редкое заболевание, которое диагностируется при наличии интервала QT < 330 мс., на стандартной ЭКГ или < 360 мс., при наличии семейного анамнеза. Дисперсия ПД и сниженная адаптация интервала QT к ЧСС лежат в основе сильной аритмогенной склонности синдрома [138].

Дисперсия QT определяется как разница между максимальным и минимальным интервалом QT на ЭКГ в 12 отведениях, отражает различную продолжительность ПД желудочков по всей стенке миокарда и может быть маркером риска ВСС, главным образом из-за предрасположенности к torsade de pointes (TdP). Этот показатель отражает гетерогенность реполяризации миокарда. Увеличение значений dQT в ночные или ранние утренние часы предположительно ассоциируется с риском ВСС вследствие повышения тонуса симпатического отдела ВНС. Сегодня показатель dQT – неоднозначный маркер ЭНМ, что предусматривает дальнейший анализ ее прогностической ценности среди пациентов с различной сердечной патологией [21, 32, 86, 161, 171, 205].

Нормальный диапазон составляет 40-50 мс для взрослых. К факторам риска развития синкопальных состояний и внезапной смерти относят

увеличение дисперсии интервала QT более 55-60 мс [26,86].

В исследовании «The Strong Heart Study» прогностическое значение дисперсии QTc было оценено у 1839 пациентов, наблюдаемых в течение $3,7 \pm 0,9$ лет. При этом смертность от сердечно-сосудистых заболеваний увеличивалась на 34% на каждые 17 мс., увеличения дисперсии QTc. В многомерном анализе дисперсия $QTc > 58$ мс., (95-й перцентиль в популяции здоровых людей) была связана с 3,2-кратным увеличением риска сердечно-сосудистой смертности (95% ДИ 1,8–5,7) [171].

В одноцентровом ретроспективном исследовании Chen S. et al., (n=137) было показано, что у детей с ДКМП и с жизнеугрожающими желудочковыми нарушениями ритма имели более значительное удлинение QTc (488 ± 96 мс., против 453 ± 52 мс., $p < 0,05$) [83]. Однако в другом исследовании, включающем взрослых пациентов с ДКМП, QTd не имел особого значения для стратификации кардиального риска [102], поэтому роль QTd как предиктора неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с различной сердечно-сосудистой патологией требует дальнейшего изучения. Вероятно, только сильно аномальные значения (>100 мс) потенциально могут иметь практическое значение [70].

Одним из новых показателей для оценки электрической нестабильности миокарда является метод, называемый "QT-динамика", оценивающий адаптацию интервалов QT и RR в ходе суточного ЭКГ-мониторирования. Метод использует вычисление трех параметров: коэффициента корреляции (r) QT/RR, коэффициент линейной регрессии aX (крутизны наклона линии линейной регрессии, отражающей скорость укорочения интервала QT на тахикардии и удлинения на брадикардии) и «коэффициент сдвига» (Intercept QT/RR (β)) [231].

В исследовании, проведенном Makarov L, Komoliatova V et al., показано значительное снижение корреляции QT/RR в первый день после рождения, нормализация к 3 - 4 дню, и возрастание на этом фоне slope QT/RR, что указывает на ЭНМ на фоне адаптации различных систем организма ребенка к новым условиям после рождения [154]. Специалистами ЦСССА ФМБА России были

разработаны нормальные и пограничные значения показателей среднесуточной «QTдинамики» при холтеровском мониторинге для здоровых детей и подростков, согласно которым коэффициент линейной регрессии (slope) QT/RR составляет 0,19 (0,13-0,24), коэффициент «сдвига» (intercept) - 228 (189-284) и коэффициент корреляции (r) QT/RR - 0,79 (0,69-0,89) [23, 24].

Исследования, связанные с сердечными причинами синдрома внезапной детской смерти, были основаны на изучении уязвимостей, связанных с аритмией, вызванной нестабильностью реполяризации сердца. При рождении электрофизиологическая функция сердца обычно не полностью сформирована, и динамика реполяризации сердца отличается от взрослых [154].

Некоторые исследования показали, что изменения в вариабельности QT могут служить индикатором зрелости сердечной автономной нервной системы и депполяризации миокарда, в то время как дисперсия QT может быть использована в качестве прогностического фактора для оценки неонатальной смертности [132, 171, 209, 231].

1.2.3. Нарушение функции автономной нервной системы

Одним из методов оценки электрической нестабильности миокарда и прогнозирования ВСС является турбулентность ритма сердца (TRC), проявляющаяся в виде краткосрочных изменений продолжительности сердечного цикла (первоначально укорочением, а затем – восстановлением до исходных значений) после желудочковой экстрасистолы. Патологическая TRC свидетельствует о нарушении барорецепторного контроля и имеет высокую прогностическую значимость [111, 151, 174].

Для определения TRC используются два показателя - начало турбулентности (Turbulence onset, TO%) (в норме менее 0) и наклон турбулентности (Turbulence slope, TS мс/RR) (в норме более 2,5 мс/RR). Появление начала турбулентности связано с укорочением потенциала действия вследствие преждевременного желудочкового сокращения, что приводит к недостаточному наполнению левого желудочка в диастолу, снижению ударного

объема и АД. Последующая активация барорецепторов аорты способствует увеличению ЧСС. Постэкстрасистолическая пауза позволяет ионным каналам восстановиться, что сопровождается удлинением ПД, увеличением ударного объема, ростом АД и снижением ЧСС (наклон турбулентности) [13, 89].

Работы, по изучению ТРС у детей в настоящее время единичны [17, 25, 135].

Исследование, проведенное Kowalewski, Marek et al., включило 398 здоровых детей, которым проводили ХМ-ЭКГ. В рамках исследования были определены несколько параметров, включая средний интервал RR, количество желудочковых экстрасистол и параметры HRT - начало турбулентности (TO) и наклон турбулентности (TS). Результаты исследования показали, что между TS и средним интервалом RR существует значительная корреляция, а также зависимость от возраста. Дети с препубертатным статусом имеют более низкие значения TS, чем те, у кого уже началось половое созревание. Согласно квартилям, верхний предел для TO составил -0,8%, а нижний для TS - 4,56 мс/RR. У 13 пациентов (3%) были наблюдаемы аномалии как для TO, так и для TS. Кроме того, у самых маленьких детей наблюдались корреляции между показателями ТРС и ВСП. Возраст и частота сердечных сокращений, преждевременное сокращение желудочков, не оказывают влияния на начало ТРС у детей, в то время как наклон ТРС сильно зависит от этих переменных. Исследование подтвердило гипотезу о том, что у детей старшего возраста ТРС зависит от вегетативного тонуса и других внутренних модуляторов. Эти результаты могут помочь в дальнейшем изучении здоровья детей и разработке новых методов диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний у детей [135].

В.Н. Комолятовой была исследована ТРС у 70 детей с идиопатической экстрасистолией. Средние значения турбулентности onset составили $-2,393 \pm 63\%$ частота патологических значений - 12,9%. У 90,1% пациентов с патологическими параметрами ТРС было отмечено неблагоприятное течение заболевания (синкопе, аритмогенная дилатация полостей и даже летальный исход) [17].

В.А. Макаровой и И.В. Леонтьевой при обследовании детей с ГКМП

установлено, что у 5 из 24 пациентов имело место нарушение ТРС по показателю турбулентности onset, а у 3 пациентов - турбулентности slope (менее 6 мс/RR). У одного ребенка выявлено нарушение обоих параметров. Все дети с патологическими значениями ТРС имели один или более "больших" факторов риска ВСС, что было значительно выше, чем у детей с нормальными показателями. У пациентов с патологическим значением турбулентности onset чаще выявлялись синкопальные состояния, а у одного пациента была зафиксирована неустойчивая ЖТ. Авторы предположили, что турбулентность ритма сердца может быть дополнительным предиктором неблагоприятного течения ГКМП у детей [25].

Вариабельность сердечного ритма (ВСР) - это метод оценки риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, который позволяет количественно оценить влияние вегетативной нервной системы на работу сердца. Симпатические влияния способствуют увеличению частоты сердечных сокращений и снижают вариабельность сердечного ритма. Однако постоянное увеличение частоты сердечных сокращений может привести к снижению вариабельности сердечного ритма, что является предиктором возникновения жизнеугрожающих аритмий и ВСС. Сегодня уже доказано, что ВСР имеет прогностическое значение у пациентов с такими заболеваниями как: инфарктом миокарда и на ранних стадиях диабетической нейропатии [41, 47], а также при развитии систолической дисфункции [5, 32].

Сегодня все больше интерес вызывают механизмы, связанными с ВСР, ее клинической полезностью и изменениями в вегетативной нервной системе, которые могут указывать на ухудшение здоровья. Известно, что высокие уровни ВСР в целом свидетельствуют о достаточном уровне парасимпатического контроля, которые характерны для здорового человека, в то время как низкие уровни ВСР свидетельствуют о вегетативной дисфункции, вследствие гиперсимпатикотонии и/или уменьшения влияния *n. vagus*. За последнее десятилетие было опубликовано много работ, констатирующих нарушение ВСР при различной сердечно-сосудистой патологии [110, 210].

В современных серийных системах холтеровского мониторинга выделяют два основных вида анализа ВРС - временной (Time Domain) и спектральный (Frequency Domain).

Метод временного анализа ВРС (time domain) основан на оценке последовательных интервалов синусового ритма, их статистических свойств и взаимосвязи между ними. Основной признак – временной интервал последовательных зубцов RR в синусовом ритме, называемый нормальным-нормальным интервалом (NN).

Показатели временного (Time Domain) анализа ВРС при ХМ:

- Mean (мс) – среднее значение всех RR интервалов (величина обратная среднему ЧСС);
- SDNN (мс) – стандартное отклонение всех анализируемых RR интервалов;
- SDNN-i (мс) – среднее значение стандартных отклонений за 5-минутные периоды;
- SDANN-i (мс) – стандартное отклонение усредненных за 5 минут значений интервалов RR;
- rMSSD (мс) – квадратный корень суммы разностей последовательных RR интервалов;
- pNN50 (%) – процентная представленность эпизодов различия последовательных интервалов RR более чем на 50 мс;
- SDDSD – стандартное отклонение разницы между соседними интервалами RR [23,24,210].

Спектральный или частотный анализ ВРС (frequency domain) подразумевает разделение обрабатываемой выборки (количество анализируемых интервалов за определенное время) RR интервалов с помощью быстрого преобразования Фурье и/или ауторегрессивного анализа на частотные спектры разной плотности [210].

Показатели спектрального анализа ВРС при ХМ:

- HF – высокочастотный компонент спектра (волны от 0,15 до 0,40 Гц). HF - компонент, отражает уровень дыхательной аритмии и парасимпатических

влияний на сердечный ритм;

- LF – низкочастотный компонент спектра (волны 0,04 – 0,15 Гц). LF – компонент, отражает преимущественно симпатические влияния, но парасимпатический тонус также влияет на его формирование;

- VLF – очень низкочастотный компонент спектра (волны 0,0033 – 0,04 Гц.) VLF – компонент, отражает активность симпатического подкоркового центра регуляции;

- LF/ HF – индекс вагосимпатического баланса. Рассчитывается как отношение низко- к высокочастотным компонентам [23,24,210].

Во время роста ребенка, ВСР претерпевает физиологические изменения, которые зависят от возраста, пола и веса. Различные исследования показали, что iR-R, а также индексы SDNN, RMSSD и HF находятся на самом низком уровне при рождении и постепенно повышаются до подросткового возраста [99]. У недоношенных новорожденных регистрируются значения ниже, чем у доношенных, в частности, по показателям временной области и высокочастотной составляющей частотной области [74, 197].

Кроме того, такие факторы, как масса тела и физическая активность, могут определять ВСР у детей. Некоторые исследования показали, что увеличение абдоминального ожирения связано с более низкой ВСР [99, 226], а регулярные физические упражнения и активный образ жизни были связаны с повышением ВСР у подростков, независимо от их состояния питания [101].

Исследования показывают, что изменения вариабельности сердечного ритма (ВСР) могут быть обнаружены у детей на ранних стадиях развития заболеваний. Как отметили Vrijkotte и др., у детей в возрасте 5-6 лет снижение частоты высокочастотных колебаний (HF) связано с повышением систолического артериального давления [226].

Santos-Magalhaes и его коллеги зарегистрировали более высокий уровень отношения низкочастотных и высокочастотных колебаний (LF/HF) у детей в возрасте 8 лет с ожирением по сравнению со здоровыми детьми контрольной группы [195]. В другом исследовании, Vanderlei и его коллеги обнаружили, что

значения SDNN и RMSSD, которые являются показателями ВСР, были ниже у школьников с ожирением в возрасте от 8 до 12 лет [220]. Даже у подростков было задокументировано, что сосуществование трех факторов риска, таких как ожирение, недостаточная физическая активность и повышение артериального давления, связано с более низкими показателями ВСР во временной области, в первую очередь SDNN и RMSSD [100].

В исследовании Н.А. Рыбалко, Н.Н. Кораблевой и др., было обнаружено, что у новорожденных и детей раннего возраста (от 1 до 6 месяцев) наблюдаются самые низкие показатели variability сердечного ритма (ВСР). Особенно низкие значения были у показателей RMSSD и pNN50%. Однако не было выявлено достоверных различий в этих показателях между разными возрастными группами. У детей 6-12 месяцев было отмечено существенное увеличение показателей ВСР, вследствие увеличения воздействий блуждающего нерва на сердечный ритм с возрастом. Однако показатели ВСР у детей первого года жизни все еще ниже, чем у старших детей. Особенно это заметно в значениях pNN50% и RMSSD, которые характеризуют парасимпатические влияния на сердечный ритм. У детей до года и особенно у детей первого полугодия жизни эти показатели самые низкие. В целом, низкие показатели ВСР и центрального индекса (ЦИ) у новорожденных и детей первого года жизни свидетельствуют о физиологической симпатикотонии [34].

В исследовании Alehan D, Ayabakan C et al., была изучена ВСР в покое и во время ТИЛТ-теста (пассивная ортостатическая проба) у детей с вазовагальным обмороком в анамнезе. Нормализованная мощность высокочастотного компонента (npHF) снизилась, нормализованная мощность низкочастотного компонента (npLF) и соотношение LF/HF увеличились во время ТИЛТ-теста у пациентов с положительным наклоном ($p < 0,05$ для каждого параметра). Параллельные изменения, но в меньшей степени, наблюдались у пациентов с отрицательным тестом. Авторы установили, что пациенты с вазовагальным обмороком демонстрируют колебания вегетативного тонуса блуждающего нерва и, по-видимому, более склонны к обморокам, когда их

симпатический тонус повышен в начале теста. $LF/HF > 2,7$ является специфическим маркером (специфичность 93%) и может правильно предсказать положительный тест наклона у 85% пациентов [53].

Ling et al., установили, что у детей с вирусным миокардитом имеет место снижение вариабельности сердечного ритма, но оно особенно выражено у пациентов с желудочковыми аритмиями, как по отношению к контрольной группе так и к больным миокардитом без нарушений ритма [150]. У 53 подростков и молодых взрослых с ГКМП и известными маркерами риска ВСС было обнаружено снижение временных и спектральных показателей ВСП и увеличение соотношения LF/HF , свидетельствовавшее о повышенной симпатической активности с ВСС. Однако в ходе многофакторного логистического регрессионного анализа в данной когорте авторам не удалось доказать значение ВСП, как независимого предиктора неблагоприятного исхода [148].

1.2.4. Индекс электрической нестабильности миокарда

Недавно с помощью компьютерной ЭКГ разработан новый метод оценки риска развития жизнеопасных аритмий и ВСС, основанный на индексе электрической нестабильности миокарда [40]. Он представляет собой график, где по оси X отображается показатель вариабельности сердечного ритма, а по оси Y - величина амплитуды микроальтернаций Т-зубца [37].

Для определения электрической нестабильности миокарда у детей и подростков существует модифицированный метод оценки "электрической добротности сердца". Данный показатель не зависит от частоты сердечных сокращений и может быть использован для оценки состояния сердца детей независимо от возраста и пола. Этот метод был предложен А.Н. Волобуевым и его соавторами. Для оценки индекса "электрической добротности сердца" используется формула: $D=(aR/aT):(QT/QRS)$, где D - индекс "электрической добротности сердца", aR и aT - амплитуда зубцов R и T, QT - интервал QT, QRS - интервал QRS [26].

Отклонение этого показателя в сторону уменьшения от референсных значений указывает на развитие патологического процесса любого характера в миокарде у взрослых даже в том случае, если остальные обычно контролируемые параметры ЭКГ (амплитуды зубцов, длительность интервалов) находятся в пределах нормы. Если значения данного показателя низкие, это может свидетельствовать о выраженной электрической нестабильности миокарда. Исследования показали, что значения "электрической добротности сердца" достоверно ниже у детей с удлинением интервала QT [26]. В исследовании Мельниковой И.Ю. и Токаревой Ю.А. с участием 234 детей и подростков было выявлено, что значения индекса "электрической добротности сердца" колебались в диапазоне от 0,55 до 0,8, а количество синкопальных состояний увеличивалось в 22,4 раза. Кроме того, при значении индекса "электрической добротности сердца" менее 0,55 у пациентов с удлинением интервала QTc было замечено увеличение частоты клинической смерти в 118,6 раза. У детей с удлинением интервала QTc, у которых в анамнезе было состояние клинической смерти, вероятнее всего, связанное с развитием ЖТ и ФЖ, наблюдалось более высокое значение индекса "электрической добротности сердца".

Таким образом, при значении индекса "электрической добротности сердца" менее 0,55 возможно прогнозирование высокой степени риска развития фатальных кардиогенных состояний у детей и подростков. При значении индекса от 0,55 до 0,80 риск развития таких состояний средний, а при значении индекса более 0,80 риск низкий [26].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данная работа была выполнена на базе ГБУЗ РМ «Детская республиканская клиническая больница» с одобрения Локального этического комитета при МГУ им. Н.П. Огарёва, протокол № 88 от 5 сентября 2020 года, в период с 2020 по 2023 гг.

Было проведено одноцентровое наблюдательное одномоментное с элементами ретроспективного анализа сравнительное исследование состояния сердечно-сосудистой системы с углубленной оценкой электрофизиологических свойств миокарда у новорожденных с различными заболеваниями.

Исследование включало 148 новорожденных, находившихся на обследовании и лечении в отделении патологии новорожденных и недоношенных детей ГБУЗ РМ «Детская республиканская клиническая больница».

Общая характеристика обследованных новорожденных

Обследовано 37 доношенных новорожденных, от матерей, перенесших лабораторно подтвержденную новую коронавирусную инфекцию в I-II триместре беременности (I группа), 37 доношенных новорожденных с лабораторно подтвержденной новой коронавирусной инфекцией (II группа), 37 новорожденных с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением ЦНС по типу церебральной ишемии I-II степени (III группа) и 37 условно здоровых новорожденных (IV группа, контрольная).

Соотношение мальчиков и девочек в группах статистически не различалось, средний возраст новорожденных на момент исследования в группах был аналогичен.

I группу составили 37 доношенных новорожденных из них 17 мальчиков и 20 девочек, медиана возраста 15 [5;19] дней, рожденных от матерей с лабораторно-подтвержденной коронавирусной инфекцией.

Критериями включения для новорожденных I группы были:

- Указание на прямой контакт матери с больным COVID-19 и/или клинически манифестная новая коронавирусная инфекция в I-II триместре беременности
- Лабораторное подтверждение перенесенной коронавирусной инфекции у матери (методом полимеразной цепной реакцией (ПЦР)) для выявления РНК вируса SARS-CoV-2 или обнаружение иммуноглобулина G (IgG) или суммарных (Ig M, Ig G) методом иммуноферментного анализа во время беременности
- Срок гестации более 37 недель и масса тела при рождении более 2500 г.
- Отрицательный мазок из ротоглотки и носоглотки методом полимеразной цепной реакцией (ПЦР) для выявления РНК вируса SARS-CoV-2 у новорожденного и отсутствие симптомов активной коронавирусной инфекции
- Наличие у новорожденного иммуноглобулина G (IgG) или суммарных IgM, IgG к вирусу SARS-CoV-2 методом иммуноферментного анализа (ИФА)
- Письменное информированное согласие родителя/законного представителя на участие в исследовании

В II группу были подобраны новорожденные с острым течением лабораторно-подтвержденной новой коронавирусной инфекции ($n = 37$), гестационного возраста 38 [37;38] недель из них 18 мальчиков и 19 девочек с медианой возврата 16 [12;19] дней.

Критерии включения в исследование для II группы:

- Указание на прямой контакт новорожденного с больным COVID-19 или лабораторно подтвержденная новая коронавирусная инфекция у матери в родах
- Новая коронавирусная инфекции легкого и средне-тяжелого течения у новорожденного, установленная в соответствии с клиническими рекомендациями (версия 2) [30]

- Лабораторное подтверждение коронавирусной инфекции у новорожденного (методом ПЦР или ИФА с обнаружением IgM к SARS-CoV-2)
- Срок гестации более 37 недель и вес при рождении более 2500 г.
- Письменное информированное согласие родителя/ законного представителя на участие в исследовании.

III группу составили доношенные новорожденные с последствиями перенесенной перинатальной гипоксии в виде церебральной ишемии I-II степени тяжести при рождении ($n = 37$), гестационного возраста 38 [38;39] недель, из них 16 мальчиков и 21 девочка с медианой возраста 15 [11;18] дней.

Критерии включения в исследование для III группы:

- Диагностированная внутриутробная гипоксия плода и/или перенесенная острая асфиксия в родах
- Последствия перенесенной перинатальной гипоксии в виде перинатального гипоксически-ишемического повреждения ЦНС по типу церебральной ишемии I-II степени, диагностированной по результатам комплексного обследования
- Отрицательный мазок из ротоглотки и носоглотки методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) для выявления РНК вируса SARS-CoV-2 у ребенка при рождении и отсутствие симптомов активной коронавирусной инфекции
- Отсутствие у новорожденного иммуноглобулина G (IgG) или суммарных IgM, IgG к вирусу SARS-CoV-2 методом иммуноферментного анализа (ИФА)
- Отсутствие указания на прямой контакт матери с больным COVID-19
- Срок беременности более 37 недель и вес при рождении более 2500 г.
- Письменное информированное согласие родителя/законного представителя на участие в исследовании.

Контрольную группу (IV) составили 37 условно здоровых новорожденных (от физиологических беременности и родов), рожденных на сроке 39 [38;39] недель беременности с нормальными антропометрическими показателями, включающая в себя 16 мальчиков и 21 девочку с медианой возраста 14 [11;17] дней.

Критерии включения в исследование для контрольной IV группы:

- Срок гестации более 37 недель и масса тела при рождении более 2500 г.
- Отрицательный мазок из ротоглотки и носоглотки качественным методом полимеразной цепной реакцией (ПЦР) для выявления РНК вируса SARS-CoV-2 у ребенка при рождении
- Отсутствие у новорожденного иммуноглобулина G (IgG) к вирусу SARS-CoV-2 методом иммуноферментного анализа (ИФА)
- Отсутствие указаний на перенесенные острые (в том числе COVID-19) и обострений хронических заболеваний матерью во время беременности
- Отсутствие значимых факторов риска перинатальной гипоксии
- Письменное информированное согласие родителя/законного представителя

Критерии невключения в группы: новорожденные с гестационным возрастном менее 37 недели и более 41 недели; недоношенные новорожденные с экстремально низкой и очень низкой массой тела (ЭНМТ и ОНМТ); органическое поражение ССС (клинически значимые врожденные пороки сердца, кардиомиопатии, миокардиты), 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: отказ законного представителя от проведения обследования, нарушение процедуры обследования

Новорожденные были сопоставимы по полу, возрасту на момент обследования, гестационной зрелости к моменту рождения (таблица 2).

Таблица 2 - Характеристика основных показателей у новорожденных в исследуемых группах

Показатель	I группа (n=37)	II группа (n=37)	III группа (n=37)	IV группа (n=37)	p-значение между группами
Абс.число, (%)					
Пол, М/Ж	17 (45,9%)/ 20 (54,1%)	18 (48,6%)/ 19 (51,4%)	16 (43,2%)/ 21 (56,8%)	16 (43,2%)/ 21 (56,8%)	0,960*
Me [Q1;Q3]					
Возраст, дни жизни	15 [5;19]	16 [12;19]	15 [11;18]	14 [11;17]	0,528
Масса тела, гр	3170 [2820;3540]	2900 [2720;3050]	3010 [2810;3220]	3390 [3170;3600]	< 0,001 p ₁₋₂ = 0,027 p ₁₋₄ = 0,027 p ₂₋₄ < 0,001 p ₃₋₄ < 0,001
Длина тела, см	50 [49;52]	49 [48;50]	49 [48;51]	51 [50;51]	< 0,001 p ₁₋₂ = 0,002 p ₁₋₃ = 0,024 p ₂₋₄ < 0,001 p ₃₋₄ = 0,005
Оценка по шкале Апгар 1 мин., балл	8 [7;8]	7 [7;7]	7 [7;7]	8 [8;8]	< 0,001 p ₁₋₂ = 0,003 p ₁₋₃ < 0,001 p ₁₋₄ = 0,008 p ₂₋₃ = 0,027 p ₂₋₄ < 0,001 p ₃₋₄ < 0,001
Оценка по шкале Апгар 5 мин., балл	8 [8;8]	8 [8;8]	8 [8;8]	9 [8;9]	< 0,001 p ₁₋₄ < 0,001 p ₂₋₄ < 0,001 p ₃₋₄ < 0,001

Примечание: используемый метод Краскела–Уоллиса, * - χ^2 Пирсона

Самые низкие показатели массы тела новорожденных определялись в II и III группах, что статистически значимо отличалось от условно здоровых новорожденных ($p_{2-4} < 0,001$; $p_{3-4} < 0,001$), однако масса детей II группы детей

значимо ниже новорожденных I группы ($p_{1-2} = 0,027$). Также выявлена достоверная разница при сравнении новорожденных от матерей, перенесших COVID-19 с условно здоровыми детьми ($p_{1-4} = 0,027$).

Длина тела при рождении была достоверно меньше у новорожденных с новой коронавирусной инфекцией и у детей с перинатальным ишемическо-гипоксическим поражением ЦНС против условно здоровых новорожденных ($p_{2-4} < 0,001$; $p_{3-4} = 0,005$). Отмечается статистически значимое отличие у новорожденных с новой коронавирусной инфекцией 49 [48;50] см., против детей I группы 50 [49;52] см., ($p_{1-2} = 0,002$). У новорожденных с перинатальным поражением ЦНС ишемическо-гипоксического генеза, длина тела при рождении достоверно ниже чем у детей от матерей, перенесших COVID-19 ($p_{1-3} = 0,024$).

Согласно полученным данным средний балл оценки состояния новорожденных по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах, существенно различался в разных группах. Самые низкие балльные показатели шкалы Апгар на 1 минуте, регистрировались у детей с новой коронавирусной инфекцией 7 [7;7] и у новорожденных с перинатальным ишемическо-гипоксическим поражением ЦНС 7 [7;7] по сравнению с условно здоровыми детьми ($p_{2-4} < 0,001$; $p_{3-4} < 0,001$) и новорожденными от матерей, перенесших COVID-19 ($p_{1-2} = 0,003$; $p_{1-3} < 0,001$). У новорожденных от матерей, перенесших COVID-19 балльные показатели по шкале Апгар на 1-й минуте 8 [7;8] были достоверно ниже чем у условно здоровых новорожденных 8 [8;8], ($p_{1-4} = 0,008$).

При оценке состояния новорожденных по шкале Апгар на 5 минуте выявлены достоверно значимые различия у новорожденных I-III групп против условно здоровых детей ($p_{1-4} < 0,001$; $p_{2-4} < 0,001$; $p_{3-4} < 0,001$)

Дизайн исследования

Одноцентровое наблюдательное одномоментное с элементами ретроспективного анализа сравнительное исследование (рисунок 2).



Рисунок 2- Дизайн исследования

2.1. Методы обследования

1. Всем детям проводилось физикальное обследование (температура тела, сатурация (SpO_2), ЧСС, ЧДД,) с оценкой анамнеза. Выясняли наследственную отягощенность по заболеваниям сердечно-сосудистой системы, в частности нарушение ритма и случаи внезапной сердечной смерти в молодом возрасте. Особое внимание уделяли анализу антенатального периода, данным о перенесенной инфекции SARS-CoV-2 во время беременности.

2. Оценка лабораторных тестов проводилась клиничко-диагностической лабораторией на базе ГБУЗ РМ «Детская республиканская клиническая больница».

Содержание в плазме уровня биомаркера кардиотоксичности N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) определяли методом ИФА реактива BIOMEDICA, Австрия.

Определение тропонина I в сыворотке крови определяли методом иммунохроматографии, реактивами фирмы Abbott на анализаторе AxSym (Abbott, США).

Креатинфосфокиназу-МВ фракция (сердечная изоформа) в плазме крови, лактатдегидрогеназу в эритроцитах определяли колориметрическим методом на автоматическом анализаторе по Henderson A.R., 2001 (биохимический анализатор «Screen Master», Италия)

Количественное определение С-реактивного белка высокочувствительным

методом в сыворотке крови (вЧСРБ) проводили с помощью набора реагентов hsCRP ELISA (Biomerica, Германия) для твердофазного непрямого ИФА.

Уровень в сыворотке крови ионов калия, натрия и кальция производилось на аппарате «Иономер ЭЦ-59» фирмы «КвертиМед» методом ионообменной хроматографии.

Определение гемостатических показателей (фибриногена и D-димера) у детей проводилось на автоматическом коагулометре Sysmex CA-560 (компания Sysmex, Япония), по стандартной методике. Нормативные значения представлены в таблице 3.

Таблица 3 - Референтные значения лабораторной диагностики

Параметр	Референтное значение	Единица измерения
С-реактивный белок (СРБ)	0,0-6,0	мг/л
Лактатдегидрогеназа (ЛДГ)	<451	Ед/л
Креатинкиназа-МВ фракция (КФК-МВ)	<295	Ед/л
Тропонин I	0.0 – 0,06	нг/мл
N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP)	0-125	пг/мл
D-димер	0,0-0,55	мкгFEU/мл
Фибриноген	1,25-4	г/л
Калий	3,5-5,5	ммоль/л
Натрий	130-156	ммоль/л
Кальций	1,05-1,3	ммоль/л

Инструментальные методы исследования включали в себя электрокардиографию (ЭКГ) в 12 отведениях, холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ-ЭКГ), эхокардиографию (ЭхоКГ).

3. Электрокардиографическое исследование в покое выполнялось электрокардиографе «SHILLER AT-5» (Швейцария) в 12 стандартных отведениях. Скорость движения ленты 50 мм/с, амплитуда записи 10 мм/мВ в положении пациента лежа на спине.

Оценивали показатели сердечного ритма и проводимости, ЧСС,

амплитуды (высоты, глубины) зубцов ЭКГ и продолжительность интервалов с учетом возрастных особенностей, интерпретировали на основании методических рекомендаций [22]

Оценивали следующие признаки электрической нестабильности миокарда: средний интервал QT, дисперсию интервала QT (QTd), скорректированный интервал QT (QTc, по формуле Базетта), а также минимальный, максимальный, средний интервал $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}$ (Tp-e), дисперсию интервала Tp-e (dTp-e) и отношение среднего интервала Tp-e к среднему интервалу QT ($Tp-e/QT$) в II, V2, V5, V6 отведениях.

Определение показателей интервала QT. Интервал QT измеряли в миллисекундах вручную, от самой ранней точки комплекса QRS (место перехода изоэлектрической линии сегмента PQ (R) в зубец Q (R), до максимально поздней точки зубца T в месте его перехода в изоэлектрическую линию); при наличии волны U окончание зубца T определяли в месте максимального углубления между зубцами или как место пересечения изоэлектрической линии T-P с касательной, проведенной по максимальному наклону нисходящей части волны T (рисунок 3). Для определения окончания T-зубца использовали метод наклона (slope SL, tangent).

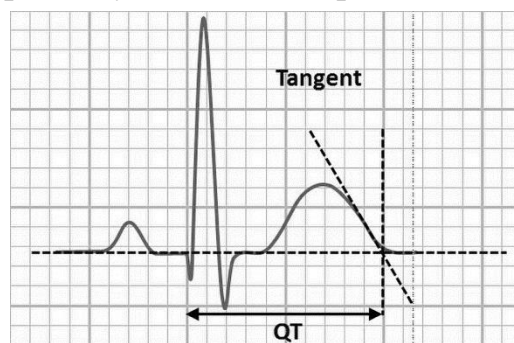


Рисунок 3 - Определение интервала QT

Оценку интервалов проводили не менее, чем в трех сердечных циклах, определяя их среднее значение.

Корректированный интервал QT (QTc). Корректированный интервал QT рассчитывался по формуле Базетта ($QTc = QT(\text{мс})/\sqrt{R-R(\text{с})}$), определялся в II стандартном отведении (рисунок 4). Нормальным считалось значение QTc в диапазоне 370-439 мс [22].



Рисунок 4 - Определение QTc

Пространственная дисперсия реполяризации (дисперсия QT) (dQT) – определялась как разность максимального и минимального значений данного

интервала в 12 отведениях. На современном этапе нормальные значения дисперсии QT варьируют от 10 до 71 мс., в среднем 50 мс., а неблагоприятную прогностическую значимость несут изменения более 80-100 мс [36, 117, 145].

Нами использовалось нормативное значение для детей dQT от 0 до 50 мс [36].

Трансмуральная дисперсия реполяризации (интервал $T_{peak} - T_{end}$ (T_{p-e})) оценивалась в прекардиальных отведениях преимущественно V2, V5, V6 и II стандартном отведении. Отражает различия длительности ПД между слоями сердца.

Измерение интервала (T_{p-e}) производили от пика зубца T до конца зубца T, который определялся как пересечение изоэлектрической линии с касательной к наклону зубца T в прекардиальных отведениях. Продолжительность T_{p-e} рассчитывалась путем измерения расстояния между двумя точками на изоэлектрической линии (рисунок 5).

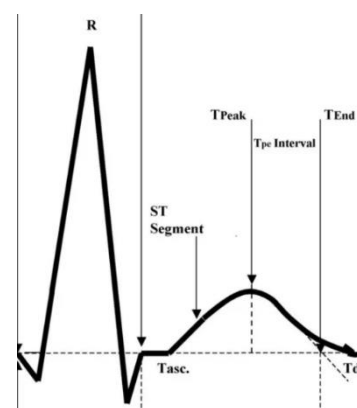


Рисунок 5 - Определение интервала T_{p-e}

Общепринятое нормальное значение интервала $T_{peak} - T_{end}$ в прекардиальных отведениях у взрослых составляет 92-94 мс., а увеличение > 100 мс., является патологическим [191,211].

За нормальные значения интервала $T_{peak} - T_{end}$ мы принимали $62,18 \pm 11,2$ мс., согласно исследованию Eсе, I et al. (2021). Удлинение $T_{p-e} > 75$ мс., расценивали как патологическое [98].

Дисперсия интервала T_{p-e} (dT_{p-e}) определялась как разница между максимальным и минимальным в 12 отведениях ЭКГ в отведениях II, V2, V5, V6. Согласно литературным данным определенного нормативного критерия dT_{p-e} в педиатрической популяции в настоящее время нет. В нашем исследовании за нормативный показатель dT_{p-e} были взяты данные Castro-Torres et al. (2019), и составили 13-59 мс [76].

Соотношение T_{p-e}/QT . Данный параметр получали, вычисляя соотношение между T_{p-e} и интервалом QT в отведении V5, без выполнения

коррекции частоты сердечных сокращений. Оптимальное значение отношения $Tr-e/QT$ составляет от 0,17 до 0,23 [146]. В педиатрической популяции Venatar A, Carbonez K., определяли значения индекса $Tr-e/QT$ как 0,21 - 0,24. Мы использовали эти же значения. Увеличение $Tr-e/QT$ расценивали как $\geq 0,25$ [64].

Определение эpsilon волны. Эpsilon волна характеризуется как воспроизводимые низкоамплитудные сигналы между концом комплекса QRS до начала волны T в правых прекардиальных V1-V3 и отражает замедленную деполяризацию ПЖ, представляя собой «зазубрину» на сегменте ST. Продолжительность комплекса QRS в отведениях V1 - V3, превышающую 25 мс., от его продолжительности в отведении V6, также следует расценивать как волну эpsilon [158].

Феномен ранней реполяризации желудочков. Электрокардиографические критерии ФРРЖ:

1. Подъем сегмента ST, более выраженный в правых прекардиальных отведениях (V2-V3);
2. Точка «J» на нисходящем колене комплекса QRS;
3. Возможно укорочение интервала QT;
4. Клиническое значение и распространенность СРРЖ окончательно не определены, поскольку существенно варьируют в зависимости от возраста, этнических особенностей, наличия органических заболеваний сердца [24].

Определение ширины комплекса QRS. Начало электрического возбуждения и механического сокращения желудочков на ЭКГ проявляется формированием QRS комплекса. У детей время охвата возбуждением желудочков (интервал QRS) с возрастом увеличивается: в среднем от 0,045 сек., у новорожденных, до 0,07–0,08 сек., у старших детей и взрослых [12].

Для оценки ширины комплекса QRS у детей 0-18 лет мы использовали протокол ЦСССА ФМБА России [22].

4. Холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ-ЭКГ) проводилось регистратором «Кардиотехника-07-3/12» (ЗАО «Инкарт» г. Санкт-Петербург) в течении 24 часов, обработка результатов осуществлялась в программе

«КТResult-3 (Эксперт)».

Для записи 12 отведений устанавливали 10 электродов: 6 на груди (отведения V1–V6) и 4 для конечностей (их в данном варианте ЭКГ устанавливают также на туловище: электроды с рук переносятся под ключицы, с левой ноги – на гребень подвздошной кости слева, с правой ноги – в пятое межреберье справа). Во время исследования просили пациента/законного представителя вести свой обычный образ жизни, отмечая в специальном дневнике время и обстоятельства возникновения жалоб, 2-х кратную запись об измеренной температуре тела, прием лекарственных препаратов и свою физическую активность.

По стандартной методике ХМ-ЭКГ оценивались следующие параметры: динамики частоты сердечных сокращений (ЧСС средняя днем, ЧСС средняя ночью, среднесуточная ЧСС), циркадный индекс (ЦИ), субмаксимальная ЧСС (%), нарушения ритма сердца и проводимости: эктопическая активность (количество наджелудочковых и желудочковых экстрасистол - общее количество за сутки, за день, за ночь), паузы ритма за счет синусовой аритмии, миграции водителя ритма – общее количество за сутки, максимальный RR, средний RR; оценка интервалов PQ, QRS, RR, QT, QTс, наличие микро- и макроальтернации; анализ QTс: QTс за все измерение, среднее QTс, сигма, минимальный QTс, максимальный QTс; дисперсия (dQTс): dQTс все измерение, среднее dQTс, сигма, минимальный dQTс, максимальный dQTс.

Проводили определение показателей variability сердечного ритма (VCP). Оценивали показатели временного анализа (time domain) (таблица 4).

Таблица 4 - Временной анализ variability сердечного ритма

Величина, единица измерения	Описание
Mean RR, мс	средняя длительность нормированного интервала NN
SDNN, мс	стандартное отклонение всех анализируемых NN интервалов, т.е. квадратного корня дисперсии, отражает общую VCP в течение всего периода записи (интегральный показатель баланса двух частей вегетативной нервной системы)

Величина, единица измерения	Описание
SDNNidx, мс	среднее значение стандартных отклонений NN интервалов, вычисленных по пятиминутным промежуткам в течение всей записи
SDANN, мс	стандартное отклонение средних значений NN интервалов, вычисленных по пятиминутным промежуткам в течение всей записи
rMSSD, мс	квадратный корень из суммы квадратов разностей последовательных NN интервалов. На фоне усиления симпатических влияний отмечается уменьшение показателя rMSSD, наоборот, при усилении парасимпатического влияния отмечается увеличение показателя
pNN50%	отношение NN50 к общему числу NN-интервалов

С учетом возрастных особенностей параметры variability сердечного ритма интерпретировали на основании монографии холтеровское мониторирование Макарова Л.М. [23] (таблица 5).

Таблица 5 - Среднесуточные показатели временного анализа variability ритма сердца у здоровых детей 0-2 лет

Возраст (мес.)	Mean RR, мс	SDNN, мс	rMSSD, мс	pNN50 %
0-1	394±11	48±5	22±5	0,98±0,3
2-3	449±26	64±8	26±5	2,6±2,1
4-5	459±16	65±12	27±8	2,7±2,4
6-9	461±22	65±13	22±4	1,7±1,6
4-21	479±59	70±21	-	-

Показатели поздних потенциалов желудочков (ППЖ) определялись автоматически с помощью кардиокомплекса «Инкарт» по методике М. Simson с применением трех ортогональных отведений X, Y, Z по Франку (частотный диапазон 40- 250 Гц; средний уровень шума 0,3-0,8 мкВ).

Определяли основные показатели ППЖ (таблица 6) [23, 24].

Таблица 6 - Поздние потенциалы желудочков

Показатель	Характеристика	Пороговые значения параметра ППЖ
Total QRSf	Длительность фильтрованного QRS комплекса	≥90 мс
LAS 40	Длительность фильтрованного комплекса QRS на уровне 40 мкВ	≥32 мс
RMS 40	Среднеквадратичная амплитуда последних 40 мс фильтрованного комплекса QRS	≤31 мкВ

Фрагментации QRS-комплекса. Определение фрагментации QRS-комплекса проводилось в соответствии с критериями, предложенными М.К. Das и соавт.[91].

В узком комплексе QRS (<100 мс) критериями фрагментации являлись наличие дополнительного зубца R или зазубрины R (или зубца S) в двух смежных отведениях, соответствующих одной зоне кровоснабжения на стандартной записи ЭКГ в 12 отведениях.

В широком комплексе QRS (>120 мс) фрагментация определяется как наличие >2 зубцов R (R') или >2 зазубрин зубца R или зубца S в ≥ 2 смежных отведениях V1-V5 или в ≥ 2 отведениях I, aVL и V6 или в ≥ 2 отведениях II, III и aVF. Причем, если желудочковый экстрасистолический комплекс имеет только 2 зазубрины зубца R, его можно считать фрагментированным, если расстояние между зазубринами >40 мс [31].

Альтернация T волны, является одним из наиболее значимым признаком электрической нестабильности миокарда и обязательным методом при оценке ХМ. Важно выделение макроскопической (или визуальной) альтернации T зубца (чередование положительных и отрицательных T), что свидетельствует о высокой степени ЭНМ (рисунок 6).

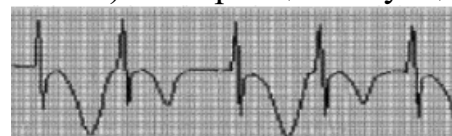


Рисунок 6 - Альтернация T волны

Микровольтная альтернация зубца T оценивалась по методу модифицированного скользящего среднего (ММА). Значения TWA у здоровых детей не превышают 55 мкВ [23, 24].

В широкую клиническую практику вошел метод оценки частотного взаимодействия интервала QT и уровня частоты сердечных сокращений (ЧСС), по данным ХМ-ЭКГ, получивший название «QT-динамика». Применительно к взаимодействию QT и RR интервалов, в зависимости от крутизны наклона линии линейной регрессии выделяют крутой (steep slope) и уплощенный (flat slope) наклон линии линейной регрессии.

Нормальный уровень адаптации QT к RR – значение slope QT/RR в пределах 0,13-0,24; гиперадаптация QT к RR - значение slope QT/RR выше 0,24

(steep slope), гипoadаптация QT к RR - значение slope QT/RR ниже 0,13 (flat slope) [23, 24].

5. Эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование сердца проводилось всем пациентам на аппарате "Xario" модель SSA-66 фирмы "TOSHIBA" с целью определения анатомических и функциональных особенностей сердца, оценки внутрисердечной и центральной гемодинамики с использованием одномерного (М) и двухмерного (В) режимов. Визуализация структур сердца проводилась в стандартных эхокардиографических позициях.

Оценивали следующие параметры: состояние клапанного аппарата сердца, величину конечного систолического и диастолического размеров (КСР, КДР), конечного систолического и диастолического объемов (КСО, КДО), толщину задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ) и межжелудочковой перегородки (МЖП), величину фракции выброса левого желудочка (ФВ), размеры левого предсердия (ЛП), правого предсердия (ПП), правого желудочка (ПЖ).

Проводилось выявление функционирующих фетальных коммуникаций (открытое овальное окно, межпредсердное сообщение, открытый артериальный проток) с оценкой их гемодинамической значимости по характеру и направлению шунтирования крови, исследовалось состояние малого круга кровообращения для выявления транзиторной легочной гипертензии по измерению скорости кровотока и расчету градиента давления в стволе легочной артерии (ЛА), по величине регургитирующего потока на трикуспидальном клапане и по величине расчетного давления в правом желудочке. Критерием постановки транзиторной неонатальной легочной гипертензии было отношение систолического давления в ЛА к системному САД выше 1/3. Исследовалось выявление регургитаций (митральной, аортальной, легочной, трикуспидальной). Оценка параметров производится с учетом пола и площади поверхности тела.

2.2. Статистическая обработка результатов исследования

Статистическая обработка осуществлялась при помощи программы IBM SPSS Statistics 25 PS и StatTech v. 3.1.8 (разработчик - ООО "Статтех", Россия).

Соответствие нормальному закону проверяли с помощью критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Для показателей с распределением близким к нормальному вычислялись средняя арифметическая величина (M) и стандартное отклонение (SD), 95% ДИ (доверительный интервал), статистическая значимость различий определялась для двух групп с помощью t-критерия Стьюдента, для трех групп - однофакторным дисперсионным анализом (ANOVA). Равенство дисперсий в сравниваемых группах выполняли по критерию Ливеня. В случае отклонения нулевой гипотезы об отсутствии различий в сравниваемых группах проводили апостериорные сравнения по критерию Тьюки.

При отклонении от нормального распределения показателей вычислялась медиана (Me) с межквартильным интервалом (25 процентиль (Q1) – 75 процентиль (Q3)), для определения статистических различий применялся для двух групп U-критерий Манна-Уитни, для трех групп - ранговый дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса с последующими межгрупповыми сравнениями по критерию U Манна-Уитни с поправкой Бонферрони. Критическое значение уровня значимости (p) принимали с учетом метода применяемой статистики $p < 0,05$. При использовании поправки Бонферрони для попарного сравнения 3-х групп число пар сравнений равно 3 и новый критический уровень соответствовал $p < 0,017$

Качественные показатели представлены как в абсолютных, так и относительных величинах. Для расчета статистической значимости различий качественных признаков применяли критерий χ^2 Пирсона в случае, если количество наблюдений в любой из ячеек данной таблицы было 10 и более, использовалась поправка Йетса на непрерывность, если количество наблюдений от 5 до 9, при количестве наблюдений менее 5 в любой из ячеек - точечный тест Фишера.

Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при распределении показателей, отличном от нормального). Для оценки дисперсии dQT в зависимости от наличия сердечной

недостаточности и общего нарушения ритма проводился многофакторный дисперсионный анализ.

Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывалась с помощью метода линейной регрессии. Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил коэффициент R^2 Найджелкерка.

Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, применялся метод анализа ROC-кривых с оценкой чувствительности, специфичности, прогностической значимости, диагностической точности. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось требованием максимальной специфичности S_p модели.

ГЛАВА 3. АНАТОМО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ

3.1. Анамнестическая характеристика новорожденных исследуемых групп в сравнении с условно здоровыми детьми

При анализе акушерского анамнеза матерей обследуемых групп значимых отличий по числу и сроку беременности выявить не удалось. Родоразрешение путем кесарева сечения достоверно чаще фиксировалось у новорожденных с новой коронавирусной инфекцией (48,6%) против условно здоровых детей (8,1%, $p_{2-4} < 0,001$) и несколько реже отмечалось у новорожденных от матерей, перенесших COVID-19 (27%) и у детей с перинатальным ишемическо-гипоксическим поражением ЦНС (21,6%).

У матерей обследуемых групп отмечалась патология беременности, представленная следующими состояниями (таблица 7).

Анемия беременных одинаково и достоверно чаще фиксировалась у беременных группы I и II (по 62,2%) против беременных III (24,3%, $p_{1-3} = 0,004$; $p_{2-4} < 0,001$) и IV групп (13,5%, $p_{1-4} < 0,001$; $p_{2-4} < 0,001$). Токсикоз значимо чаще регистрировался у беременных I группы (64,9%) и II группы (48,6%) против беременных IV группы (21,6%), ($p_{1-4} = 0,001$; $p_{2-4} = 0,016$), а также выявлена достоверная разница между беременными I и III групп ($p_{1-3} = 0,005$). Многоводие также достоверно чаще фиксировалось у беременных I (29,7%) и II (21,6%) групп против IV группы (0%), ($p_{1-4} = 0,002$; $p_{2-4} = 0,014$). Угроза прерывания беременности значимо чаще фиксировалась в анамнезе матерей I и II групп (по 29,7%), а также у матерей новорожденных III группы (18,9%) против IV группы (0%, $p_{1-4} = 0,002$; $p_{2-4} = 0,002$; $p_{3-4} = 0,022$). Фетоплацентарные нарушения значимо чаще отмечались у матерей новорожденных I (48,6%) и II групп (62,2%) против матерей новорожденных IV группы (16,2%) ($p_{1-4} = 0,014$; $p_{2-4} < 0,001$). Внутриутробная гипоксия плода достоверно чаще выявлялась в III группе (91,9%) по сравнению с I (37,8%, $p_{1-3} < 0,001$), II (35,1%, $p_{2-3} < 0,001$) и IV

группами (0%, $p_{3-4} < 0,001$). Хотя внутриутробная гипоксия имела место в анамнезе новорожденных I и II групп относительно контрольной ($p_{1-4} < 0,001$; $p_{2-4} < 0,001$) (таблица 7).

Внутриутробные инфекции чаще выявлялись у новорожденных с новой коронавирусной инфекцией в 10,8% случаев, несколько реже у новорожденных от матерей, перенесших новую коронавирусную инфекцию во время беременности (8,1%) и с перинатальным ишемическо-гипоксическим поражением ЦНС (5,4%), и не определялись в контрольной группе (таблица 7). Среди возбудителей преобладали: *Staphylococcus epidermidis* (8,1%), *Staphylococcus aureus* (8,1%), Human Cytomegalovirus (5,4%), *Escherichia coli* (2,7%),

При наличии клиничко-анамнестических данных, указывающих на вероятность ВУИ у новорожденных, верификацию заболевания проводилось с использованием «прямых» и «непрямых» методов исследования (вирусологический, бактериологический и молекулярно-биологический методы (ПЦР, ДНК-гибридизация), иммунофлюоресценцию и ИФА (Ig M, Ig G)).

Наиболее типичными клиническими проявлениями внутриутробной инфекции были: конъюнктивит (16,2%), везикулопустулез (10,8%), пневмония (8,1%) и ринит (8,1%).

Таблица 7 - Сравнительная характеристика акушерского анамнеза матерей исследуемых групп

Показатель	I группа (n=37)	II группа (n=37)	III группа (n=37)	IV группа (n=37)	p-значение между группами
Абс.число, (%)					
Анемия беременных	23 (62,2)	23 (62,2)	9 (24,3)	5 (13,5)	< 0,001 $p_{1-3} = 0,004$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,004$ $p_{2-4} < 0,001$
Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез	24 (64,9)	18 (48,6)	12 (32,4)	2 (5,4)	< 0,001 $p_{1-3} = 0,016$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} = 0,012$

Продолжение таблицы 7

Показатель	I группа (n=37)	II группа (n=37)	III группа (n=37)	IV группа (n=37)	p-значение между группами
Токсикоз	24 (64,9)	20 (54,1)	10 (27,0)	8 (21,6)	< 0,001 $p_{1-3} = 0,005$ $p_{1-4} = 0,001$ $p_{2-4} = 0,016$
Гестоз	6 (16,2)	5 (13,5)	2 (5,4)	0 (0,0)	0,063
Истмико- цервикальная недостаточность	5 (13,5)	5 (13,5)	2 (5,4)	1 (2,7)	0,231
Внутриутробные инфекции	3 (8,1)	4 (10,8)	2 (5,4)	0 (0,0)	0,247
Маловодие	3 (8,1)	1 (2,7)	8 (21,6)	1 (2,7)	0,011
Многоводие	11 (29,7)	8 (21,6)	3 (8,1)	0 (0,0)	0,001 $p_{1-4} = 0,002$ $p_{2-4} = 0,014$
Внутриутробная гипоксия плода	14 (37,8)	13 (35,1)	34 (91,9)	0 (0,0)	< 0,001 $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$
Угроза прерывания беременности	11 (29,7)	11 (29,7)	7 (18,9)	0 (0,0)	0,003 $p_{1-4} = 0,002$ $p_{2-4} = 0,002$ $p_{3-4} = 0,022$
Фетоплацентарные нарушения	18 (48,6)	23 (62,2)	14 (37,8)	6 (16,2)	< 0,001 $p_{1-4} = 0,014$ $p_{2-4} < 0,001$

Примечание: используемый метод χ^2 Пирсона

В целом, отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (ОАГА) в группе новорожденных от матерей, перенесших COVID-19 фиксируется значимо чаще (64,9%) по сравнению с III группой (32,4%, $p_{1-3} = 0,016$) и контрольной (5,4%, $p_{1-4} < 0,001$). Также выявлена достоверная разница в выявляемости ОАГА при сравнении групп новорожденных с новой коронавирусной инфекцией и с признаками ишемическо-гипоксическим поражением ЦНС против условно здоровых детей ($p_{2-4} < 0,001$; $p_{3-4} = 0,012$)

У матерей всех обследуемых групп отмечалась патология родов, примерно с одинаковой частотой, но обвитие пуповиной шеи значимо чаще фиксировалось у новорожденных с ишемическо-гипоксическим поражением ЦНС (18,9%) против условно здоровых детей (0%, $p_{3-4} = 0,033$), а преждевременное излитие

околоплодных вод достоверно чаще регистрировалось в группе новорожденных с новой коронавирусной инфекцией (40,5%) против условно-здоровых (8,1%, $p_{2-4} = 0,007$) (таблица 8).

Таблица 8 - Частота встречаемости некоторых осложнений течения антенатального периода

Показатель	I группа (n=37)	II группа (n=37)	III группа (n=37)	IV группа (n=37)	p-значение между группами
Абс. число, (%)					
Длительный безводный период	3 (8,1)	2 (5,4)	2 (5,4)	0 (0,0)	0,415
Обвитие пуповиной шеи	1 (2,7)	4 (10,8)	7 (18,9)	0 (0,0)	0,012 $p_{3-4} = 0,033$
Преждевременное излитие околоплодных вод	11 (29,7)	15 (40,5)	6 (16,2)	3 (8,1)	0,005 $p_{2-4} = 0,007$
Слабость родовой деятельности	5 (13,5)	3 (8,1)	3 (8,1)	1 (2,7)	0,407

Примечание: используемый метод χ^2 Пирсона

Патология сердечно-сосудистой системы, в частности, артериальная гипертензия достоверно чаще фиксировалась у матерей новорожденных II группы (32,4%) против группы условно здоровых новорожденных (5,4%, $p_{2-4} = 0,018$), миокардиодистрофия значимо чаще фиксировалась в I группе (40,5%) против III и IV групп (по 5,4%, $p_{1-3} = 0,002$; $p_{1-4} = 0,002$). Нейро-циркуляторная дисфункция значимо чаще регистрировалась во время беременности I и II группах (56,8% и 51,4% соответственно) против III (21,6%) и IV групп (13,5%), ($p_{1-3} = 0,008$; $p_{2-3} = 0,024$; $p_{2-3} = 0,024$; $p_{2-4} = 0,003$). Ожирение у матерей в I и II группе встречалось одинаково часто (по 29,7%) и было статистически значимо против группы условно-здоровых новорожденных (2,7%, $p_{1-4} = 0,010$; $p_{2-4} = 0,010$) (рисунок 7).

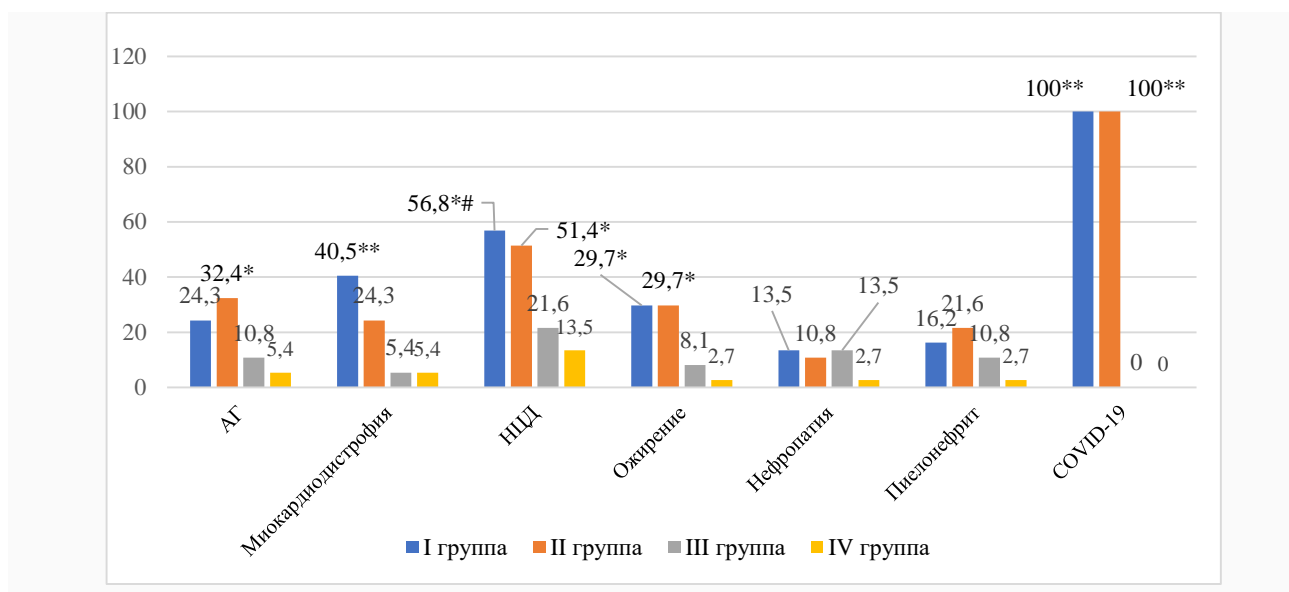


Рисунок 7 - Выявляемость экстрагенитальной патологии, осложняющие течение антенатального периода

Примечание: * - достоверность различий показателей исследуемой группы от группы контроля при $p < 0,05$; ** - достоверность различий показателей исследуемой группы от группы контроля при $p < 0,005$; # - достоверность различий показателей исследуемой группы от группы контроля при $p < 0,001$

Согласно медицинской документации новая коронавирусная инфекция у матерей новорожденных I группы была диагностирована в соответствии с действующими временными методическими рекомендациями (версии 9-16), в среднем на 20 [17;24] неделе беременности и в 24 (64,9%) случаях была подтверждена методом ПЦР ($p < 0,001$). В остальных случаях имел место тесный контакт матери с больным с лабораторно-подтвержденной коронавирусной инфекцией и/или выявление IgG к SARS-CoV-2 методом ИФА во время беременности. У матерей новорожденных с новой коронавирусной инфекцией в 40,5%, SARS-CoV-2 фиксировался на 37 [37;38] недели беременности ($p < 0,001$), при этом перед родами активная инфекция SARS-CoV-2 регистрировалась у 7 (18,9%) матерей. Лабораторное подтверждение (методом ПЦР) у матерей II группы было в 18,9% случаев. Клиническая симптоматика COVID-19 регистрировалась у 31 (83,8%) беременной группы I против матерей группы II у 11 (29,7%), ($p = 0,020$).

При распределении матерей новорожденных с новой коронавирусной инфекцией в большинстве отмечалась среднетяжелая форма COVID-19 в группах I у 22 (59,5%) и II у 8 (21,6%), а легкая форма фиксировалась у 10 матерей (27%) группы I и у 6 (16,2%) женщин группы II, которая преимущественно протекала без клинических симптомов. Тяжелая форма COVID-19 имела место у 5 матерей (13,5%), которым требовался перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии, против 1 (2,7%) матери новорожденного с новой коронавирусной инфекцией (рисунок 8).

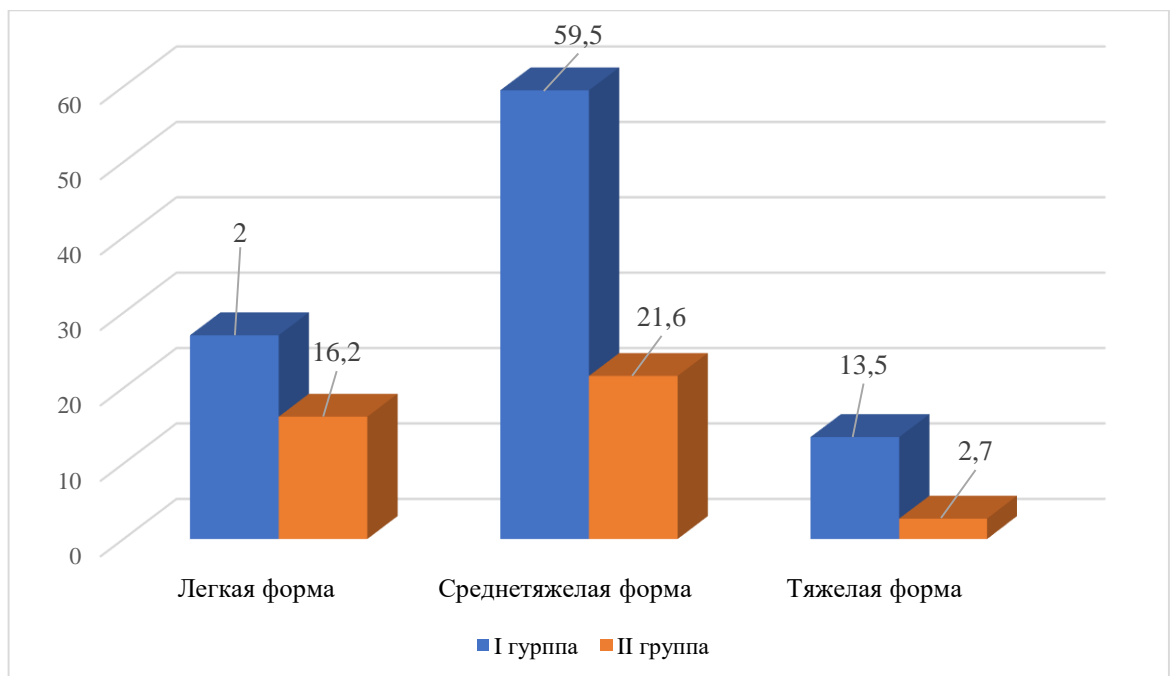


Рисунок 8 - Клинические формы течения COVID-19 у матерей новорожденных исследуемых групп

Пневмония вирусной этиологии по компьютерной томографии органов грудной клетки была достоверно чаще у 27 беременных (73%) группы I против группы II у 9 (24,3%).

При распределении матерей новорожденных с новой коронавирусной инфекцией, согласно данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки проводилась градация беременных с использованием «эмпирической» визуальной шкалы КТ 0–4: КТ-0 – отсутствие характерных проявлений; КТ-1 – минимальный объем (распространенность менее 25% объема легких); КТ-2 –

средний объем (распространенность 25–50% объема легких); КТ-3 – значительный объем (распространенность 50–75% объема легких); КТ-4 – субтотальный объем (распространенность более 75% объема легких) [30].

Согласно данным компьютерной томографии, наиболее часто у 10 (27%) беременных группы I отмечалась легкая форма пневмонии с участками «матового стекла», выраженность патологических изменений легочной ткани менее 25% (КТ-1), против 5 беременных (13,5%) группы новорожденных с новой коронавирусной инфекцией, у 9 беременных (24,3%) группы I и 2 (5,4%) группы II регистрировалась умеренная пневмония с поражением 25-50% легких (КТ-2). Среднетяжелая форма пневмонии (КТ-3) фиксировалась у 10,8% беременных I группы против 5,4% беременных II группы. Тяжелая форма пневмонии (КТ-4) фиксировалась лишь у 4 беременных группы I (рисунок 9). Признаки дыхательной недостаточности достоверно чаще выявлялись у 21 (56,8%) беременной I группы, против 5 (13,5%) беременных группы II.

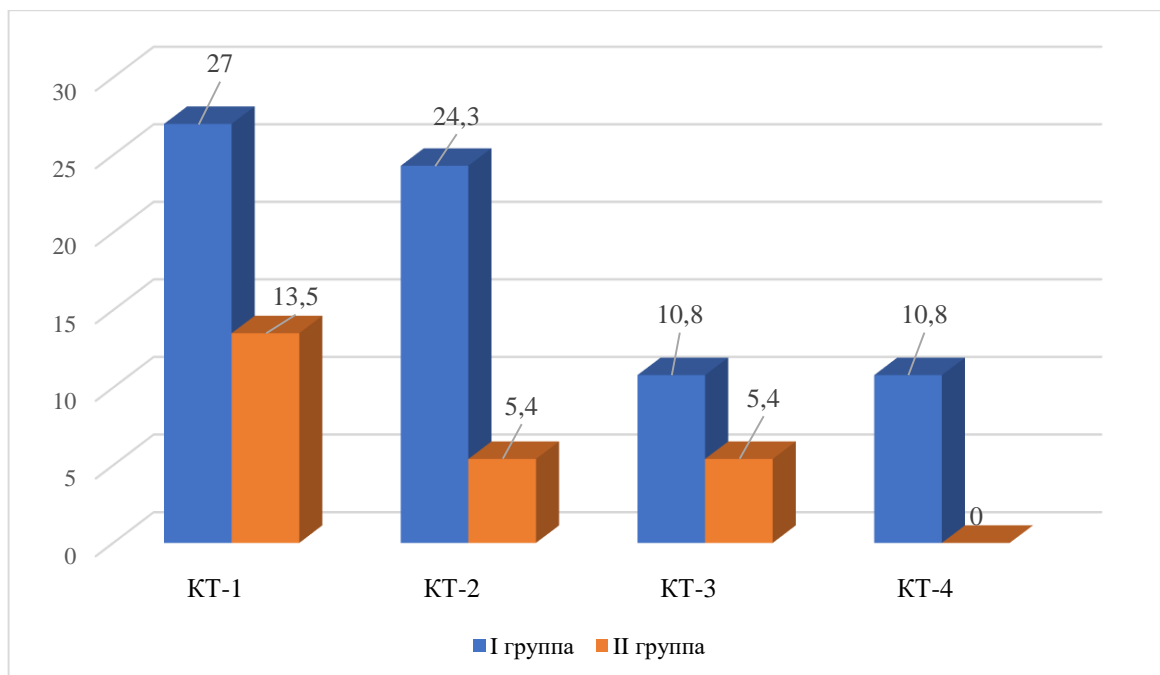


Рисунок 9 - Выявляемость патологических изменений легочной ткани у беременных по данным КТ органов грудной клетки

Диагноз новой коронавирусной инфекции был установлен новорожденным II группы в соответствии с методическими рекомендациями (версия 2) [30], и

подтвержден методом ПЦР у 29 (78,4%) детей и экспресс-тестом у 8 (21,6%) новорожденных. Только 8 (21,6%) новорожденных II группы были рождены от COVID-инфицированных матерей (с ПЦР «+» на 37 [37;38] недели беременности), постнатальное заражение имело место у 29 (78,3%) детей. У большинства 28 (75,7%) новорожденных отмечалась легкая (в т.ч. бессимптомная) форма заболевания, у 9 новорожденных (24,3%) диагностирована средне - тяжелая форма. Наиболее частыми признаками были лихорадка (45,9%), желудочно-кишечные расстройства (29,7%), кашель и неврологические симптомы (по 24,3%) и кожные проявления (29,7%). Шестеро (16,2%) новорожденных требовали кислородной поддержки.

3.2. Особенности клинического статуса детей исследуемых групп в неонатальном периоде

При анализе основных жалоб, предъявляемыми матерями новорожденных доминировали жалобы на беспокойство ребенка, плохой сон и неврологические нарушения (тремор конечностей, стартл-реакция (startle reaction), или, напротив снижение двигательной активности). Беспокойство ребенка (62,2%), плохой сон (37,8%), расстройство дыхания (18,9%) значимо чаще регистрировались в группе новорожденных с новой коронавирусной инфекцией против условно здоровых новорожденных ($p_{2-4} < 0,001$; $p_{2-4} = 0,040$; $p_{2-4} = 0,033$). Беспокойство детей значимо чаще фиксировалось у новорожденных группы II (62,2%) против детей, рожденных от матерей, перенесших COVID-19 (24,3%) ($p_{1-2} = 0,004$) и детей с перинатальным ишемическо-гипоксическим поражением ЦНС (21,6%, $p_{2-3} = 0,002$). Неврологические нарушения достоверно чаще фиксировались у новорожденных с перинатальным ишемическо-гипоксическим поражением ЦНС (100%) против новорожденных от матерей, перенесших COVID-19 (37,8%), детей с новой коронавирусной инфекцией (24,3%) и условно здоровых детей (10,8%), ($p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,001$; $p_{3-4} < 0,001$) (таблица 9).

Таблица 9 - Характеристика основных клинических жалоб новорожденных детей

Клинический критерий	I группа (n=37)	II группа (n=37)	III группа (n=37)	IV группа (n=37)	p-значение между группами
Абс.число, (%)					
Беспокойство ребенка	9 (24,3)	23 (62,2)	8 (21,6)	6 (16,2)	< 0,001 p ₁₋₂ =0,004 p ₂₋₃ = 0,002 p ₂₋₄ < 0,001
Плохой сон	12 (32,4)	14 (37,8)	8 (21,6)	4 (10,8)	0,039 p ₂₋₄ =0,040
Плохой аппетит	9 (24,3)	11 (29,7)	7 (18,9)	5 (13,5)	0,363
Расстройство ЖКТ (частые срыгивания, боли в животе, запор, жидкий стул)	6 (16,2)	11 (29,7)	10 (27,0)	6 (16,2)	0,357
Расстройство дыхания (апноэ, пневмония, ДН)	2 (5,4)	7 (18,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,001 p ₂₋₃ = 0,033 p ₂₋₄ = 0,033
Неврологические нарушения (тремор конечностей, стартл-реакция, снижение двигательной активности)	14 (37,8)	9 (24,3)	37 (100,0)	4 (10,8)	< 0,001 p ₁₋₃ < 0,001 p ₁₋₄ = 0,020 p ₂₋₃ < 0,001 p ₃₋₄ < 0,001

Примечание: используемый метод χ^2 Пирсона

Согласно данным объективного обследования у новорожденных с новой коронавирусной инфекцией незначительно чаще регистрировался цианоз носогубного треугольника (27%) против детей групп I, III, IV (21,6%, 18,9%, 10,8%), а у детей от матерей, перенесших COVID-19, чаще регистрировалось мраморность кожных покровов (32,4%) против других групп детей, однако, достоверности нами не выявлено.

Аускультация сердца у новорожденных всех групп выявила неспецифические изменения в виде систолического шума одинаково чаще встречающийся у новорожденных группы I и II (по 62,2%), против группы III (45,9%), и условно здоровых детей (37,8%), (p=0,087). Достоверно чаще у новорожденных от матерей, перенесших COVID-19, отмечалось ослабление звучности сердечных тонов против группы контроля (p₁₋₄ = 0,001). Ритмичные тоны сердца значимо чаще фиксировались у условно здоровых новорожденных (97,3%) против новорожденных рожденных от матерей, перенесших COVID-19

(51,4%, $p_{1-4} < 0,001$), детей с новой коронавирусной инфекцией (75,7%, $p_{2-4} = 0,026$). Аритмичные тоны при аускультации значимо чаще фиксировались у новорожденных I группы (48,6%) и новорожденных с новой короавирусной инфекцией (24,3%) против условно здоровых детей (2,7%, $p_{1-4} < 0,001$; $p_{2-4} = 0,026$) и новорожденных с перинатальным ишемическо-гипоксическим поражением ЦНС (10,8%, $p_{1-3} = 0,002$)

Медина частоты дыхательных движений (в минуту) у новорожденных всех групп была в пределах возрастной нормы, однако, достоверно выше отмечалась у новорожденных с новой коронавирусной инфекцией против новорожденных от матерей, перенесших COVID-19, ($p_{1-2} = 0,044$), новорожденных с перинатальным ишемическо-гипоксическим поражением ЦНС, ($p_{2-3} = 0,002$) и условно здоровых детей, ($p_{2-4} < 0,001$). Тахипноэ диагностировано у 8 новорожденных с новой коронавирусной инфекцией (21,6%) и не определялось у условно здоровых детей (0%, $p_{2-4} = 0,016$) (таблица 10).

Медиана частоты сердечных сокращений (уд/мин.) у новорожденных с новой коронавирсной инфекцией превышала возрастную норму и была статистически значимо выше по сравнению с детьми I группы, ($p_{1-2} = 0,041$), новорожденными с перинатальным поражением ЦНС, ($p_{2-3} < 0,001$) и условно здоровыми детьми, ($p_{2-4} < 0,001$). При оценке ЧСС у новорожденных от матерей, перенесших COVID-19, отмечается склонность к тахикардии при сравнении с детьми III группы, ($p_{1-3} < 0,001$) и условно здоровыми новорожденными ($p_{1-4} = 0,007$). Помимо этого, у условно здоровых новорожденных частота сердечных сокращений достоверно выше, чем у новорожденных с перинатальным ишемическо-гипоксическим поражением ЦНС ($p_{3-4} = 0,001$). Брадикардия достоверно чаще фиксировалась у новорожденных III группы (64,9%) против новорожденных других групп (5,4-8,1%, $p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,001$; $p_{3-4} < 0,001$). Тахикардия значимо чаще регистрировалась у новорожденных с новой коронавирусной инфекцией (73%) по сравнению с новорожденными от матерей, перенесших COVID-19 (27%, $p_{1-2} < 0,001$), детьми с перинатальным поражением ЦНС (5,4%, $p_{2-3} < 0,001$) и условно здоровыми детьми (5,4%, $p_{2-4} < 0,001$). У

новорожденных от матерей, перенесших COVID-19, тахикардия выявлялась достоверно чаще против новорожденных III группы ($p_{1-3} = 0,035$) и условно здоровых детей ($p_{1-4} = 0,035$) (таблица 10).

Сатурация O_2 по данным пульсоксиметрии у новорожденных с новой коронавирусной инфекцией была достоверно ниже 98 [97;98], чем у детей, рожденных от матерей, перенесших COVID-19, 98 [98;99], ($p_{1-2} = 0,004$), новорожденных III группы - 98 [98;98], ($p_{2-3} = 0,029$) и группы контроля - 99 [98;99], ($p_{2-4} < 0,001$). $SpO_2 < 95\%$ была зафиксирована у 5 (13,5%) новорожденных с новой коронавирусной инфекцией.

Таблица 10 - Объективные данные обследования новорожденных исследуемых групп

Клинический критерий	I группа (n=37)	II группа (n=37)	III группа (n=37)	IV группа (n=37)	p-значение между группами
Абс. число, (%)					
Цианоз носогубного треугольника	8 (21,6)	10 (27,0)	7 (18,9)	4 (10,8)	0,359
Мраморность кожных покровов	12 (32,4)	10 (27,0)	7 (18,9)	3 (8,1)	0,062
Ослабление звучности сердечных тонов	14 (37,8)	6 (16,2)	6 (16,2)	1 (2,7)	0,001 $p_{1-4} = 0,001$
Глухость сердечных тоны	5 (13,5)	3 (8,1)	1 (2,7)	0 (0,0)	0,073
Ритмичные тоны	19 (51,4)	28 (75,7)	33 (89,2)	36 (97,3)	< 0,001 $p_{1-3} = 0,002$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} = 0,026$
Аритмичные тоны	18 (48,6)	9 (24,3)	4 (10,8)	1 (2,7)	< 0,001 $p_{1-3} = 0,002$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} = 0,026$
Систолический шум	23 (62,2)	23 (62,2)	17 (45,9)	14 (37,8)	0,087
Тахипноэ	1 (2,7)	8 (21,6)	2 (5,4)	0 (0,0)	0,002 $p_{2-4} = 0,016$
Me [Q1;Q3]					
Частота дыхательных движений, в мин.	52 [50;56]	56 [54;60]	50 [48;52]	50 [48;52]	< 0,001* $p_{1-2} = 0,044$ $p_{2-3} = 0,002$ $p_{2-4} < 0,001$
SpO_2 , %	98 [98;99]	98 [97;98]	98 [98;98]	99 [98;99]	< 0,001* $p_{1-2} = 0,004$ $p_{2-3} = 0,029$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} = 0,016$

Продолжение таблицы 10

Клинический критерий	I группа (n=37)	II группа (n=37)	III группа (n=37)	IV группа (n=37)	p-значение между группами
Частота сердечных сокращений, уд/мин	158 [154;162]	168 [160;176]	134 [122;140]	148 [146;154]	< 0,001* p ₁₋₂ = 0,041 p ₁₋₃ < 0,001 p ₁₋₄ = 0,007 p ₂₋₃ < 0,001 p ₂₋₄ < 0,001 p ₃₋₄ = 0,001
Абс.число (%)					
Тахикардия	10 (27,0)	27 (73,0)	2 (5,4)	2 (5,4)	< 0,001 p ₁₋₂ < 0,001 p ₁₋₃ = 0,035 p ₁₋₄ = 0,035 p ₂₋₃ < 0,001 p ₂₋₄ < 0,001
Брадикардия	3 (8,1)	3 (8,1)	24 (64,9)	2 (5,4)	< 0,001 p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₃ < 0,001 p ₃₋₄ < 0,001

Примечание: используемый метод χ^2 Пирсона, *- критерий Краскелла-Уоллиса

3.3. Анализ результатов эхокардиографии у новорожденных

Был выявлен ряд морфо-функциональных особенностей сердечно-сосудистой системы, типичных для новорожденных от матерей, перенесших COVID-19 (таблица 11). Дилатация полостей сердца чаще регистрировалась у новорожденных от матерей, перенесших COVID-19: дилатация левого желудочка фиксировалась у 2 новорожденных (5,4%) группы I против одного новорожденного (2,7%) с коронавирусной инфекцией.

Так, средний конечный диастолический размер левого желудочка (КДР) был значимо выше у новорожденных от матерей, перенесших COVID-19, по сравнению с детьми с новой коронавирусной инфекцией ($p_{1-2} = 0,003$), детьми с перинатальным ишемическо-гипоксическим поражением ЦНС ($p_{1-3} < 0,001$) и условно здоровыми новорожденными ($p_{1-4} < 0,001$) (таблица 11).

Таблица 11 - Размеры и объемы полостей сердца по данным ЭхоКГ у новорожденных

Показатель	I группа (n=37)	II группа (n=37)	III группа (n=37)	IV группа (n=37)	p-значение между группами
Me [Q1;Q3]					
Левый желудочек (КДР), мм	20 [18;21]	17 [16;18]	17 [16;18]	17 [15;21]	< 0,001 $p_{1-2} = 0,003$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} < 0,001$
КСР, мм	12 [11;13]	12 [11;12]	10 [10;11]	10 [10;11]	< 0,001 $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} = 0,003$ $p_{2-3} = 0,007$ $p_{2-4} = 0,039$
КДО, мл	12 [9;13]	9 [8;10]	8 [7;9]	9 [7;10]	< 0,001 $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} = 0,016$
КСО, мл	3 [3;4]	3 [2;4]	3 [2,5;4]	2 [2;3]	0,002 $p_{1-4} = 0,008$ $p_{2-4} = 0,011$ $p_{3-4} = 0,007$
УО, мл	8 [6;10]	8 [5;8]	6 [5;8]	7 [4;7]	0,007 $p_{1-3} = 0,037$ $p_{1-4} = 0,009$
Правый желудочек, мм	10 [9,5;11,5]	10 [9,8;10]	9,5 [9;10]	9,5 [9;10]	0,012 $p_{1-3} = 0,031$ $p_{1-4} = 0,031$
Левое предсердие, мм	14 [12;15]	12 [12;13]	12 [11;12]	11 [11;12]	< 0,001 $p_{1-2} = 0,013$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} = 0,041$
Правое предсердие, мм	16 [15;18]	15 [14;15]	14 [12;15]	13 [12;14]	< 0,001 $p_{1-2} = 0,014$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} = 0,007$

Примечание: используемый метод Краскелла-Уоллиса

КДР-конечно-диастолический размер левого желудочка

КСР- конечно-систолический размер левого желудочка

КДО-конечно-диастолический объем левого желудочка

КСО-конечно-систолический объем левого желудочка

УО-ударный объем

Медиана конечно-систолического размера левого желудочка была достоверно выше у новорожденных от матерей, перенесших COVID-19, по сравнению с группами новорожденных с перинатальным ишемическо-гипоксическим поражением ЦНС ($p_{1-3} < 0,001$) и условно здоровыми детьми (p_1

$_{-4} = 0,003$). У новорожденных с новой коронавирусной инфекцией конечно-систолический размер левого желудочка был значимо выше против новорожденных III группы ($p_{2-3} = 0,007$), и условно здоровых детей ($p_{2-4} = 0,039$).

Размер конечно-диастолического объема левого желудочка был достоверно больше у новорожденных от матерей, перенесших COVID-19, против новорожденных с перинатальным поражением ЦНС ($p_{1-3} < 0,001$) и условно здоровых детей ($p_{1-4} = 0,016$). Конечно-систолический объем левого желудочка был достоверно выше у новорожденных, исследуемых групп, против контрольной группы ($p_{1-4} = 0,008$; $p_{2-4} = 0,011$; $p_{3-4} = 0,007$). Ударный объем был значимо выше у новорожденных группы I против детей с перинатальным ишемическо-гипоксическим поражением ЦНС ($p_{1-3} = 0,037$), и условно здоровых детей ($p_{1-4} = 0,009$) (таблица 11).

Толщина задней стенки левого желудочка у всех новорожденных была в пределах нормы (Me-3), однако, выявлена достоверная разница между группами I – 3 [3;4] мм., и III – 3 [2;3] мм., ($p_{1-3} = 0,031$). Толщина межжелудочковой перегородки была значимо выше у детей I группы - 4 [3;4] мм., против новорожденных с новой коронавирусной инфекцией - 3 [3;4] мм., ($p_{1-2} = 0,018$), детей с перинатальным поражением ЦНС - 3 [3;4] мм., ($p_{1-3} = 0,002$), и условно здоровыми новорожденными - 3 [3;3] мм., ($p_{1-4} < 0,001$). Лишь у одного ребенка (2,7%) от матерей, перенесших COVID-19, фиксировалась гипертрофия межжелудочковой перегородки > 2 Z-score.

В нашем исследовании медиана фракции выброса у новорожденных всех групп была в пределах возрастной нормы, однако, достоверно высокие показатели ФВ фиксировались у условно здоровых новорожденных 72 [71;74] против новорожденных от матерей, перенесших COVID-19, - 70 [67;71], ($p_{1-4} < 0,001$), новорожденных с новой коронавирусной инфекцией - 71 [69;72], ($p_{2-4} = 0,041$) и детей с перинатальным ишемическо-гипоксическим поражением ЦНС - 70 [69;72], ($p_{3-4} = 0,005$). Лишь у одного ребенка от матери, перенесшей COVID-19, была зафиксирована сниженная ФВ до 48%. Выпот в полость перикарда фиксировался у 1 новорожденного (2,7%) от матери, перенесшей

COVID-19.

Дилатация правого желудочка отмечалась лишь у 2-х новорожденных (5,4%) с коронавирусной инфекцией, но средние размеры правого желудочка были значимо выше у новорожденных от матерей, перенесших COVID-19 - 10 [9,5;11,5] мм., в сравнении с детьми с перинатальным ишемическо-гипоксическим поражением ЦНС - 9,5 [9;10] мм., ($p_{1-3} = 0,031$), и условно здоровыми детьми - 9,5 [9;10] мм., ($p_{1-4} = 0,031$) (рисунок 10).

Дилатация левого предсердия фиксировалась только у двоих (5,4%) новорожденных группы I. Дилатация правого предсердия отмечалась во всех группах новорожденных, однако, у детей от матерей, перенесших COVID-19 регистрировалась чаще в 21,6% случаев, чем у новорожденных группы II (16,2%), новорожденных с перинатальным поражением ЦНС (8,1%), и условно здоровых новорожденных (2,7%). Наиболее часто у новорожденных от матерей, перенесших COVID-19, регистрировалось сочетанное увеличение левого и правого предсердий (рисунок 10).

Средние размеры левого предсердия были значимо больше у новорожденных от матерей, перенесших COVID-19 – 14 [12;15] мм., против новорожденных с новой коронавирусной инфекцией – 12 [12;13] мм., ($p_{1-2} = 0,013$), детей с перинатальным поражением ЦНС – 12 [11;12] мм., ($p_{1-3} < 0,001$), и условно здоровых детей – 11 [11;12] мм., ($p_{1-4} < 0,001$) (таблица 11).

Средние размеры правого предсердия также были значимо больше у новорожденных от матерей I группы – 16 [15;18] мм., против детей с новой коронавирусной инфекцией - 15 [14;15] мм., ($p_{1-2} = 0,014$), детей III группы - 14 [12;15] мм., ($p_{1-3} < 0,001$), и условно здоровых детей - 13 [12;14] мм., ($p_{1-4} < 0,001$). У новорожденных с новой коронавирусной инфекцией размеры правого предсердия достоверно больше, чем у новорожденных IV группы ($p_{2-4} = 0,007$) (таблица 11).

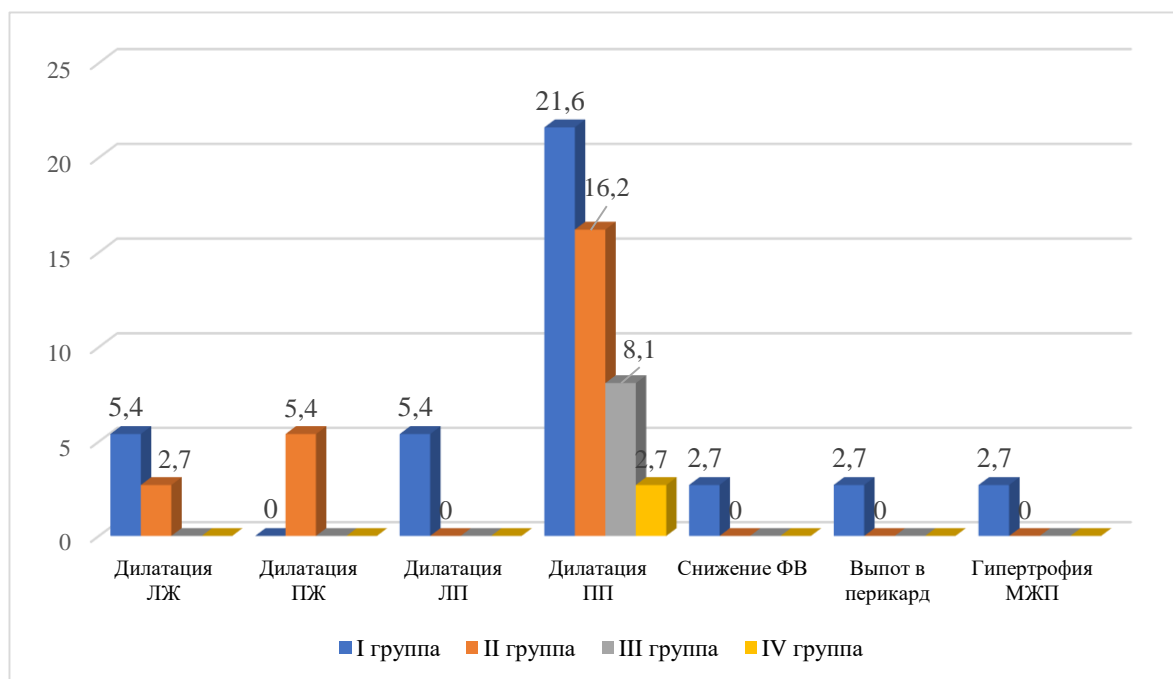


Рисунок 10 - Частота встречаемости морфофункциональных нарушений (размеров полостей сердца) у обследованных новорожденных

Транзиторная неонатальная легочная гипертензия достоверно чаще фиксировалась у новорожденных от матерей, перенесших COVID-19 (13(35,1%)), и у новорожденных с новой коронавирусной инфекцией (11(29,7%)) против условно здоровых детей (2 (5,4%, $p_{1-4}=0,009$; $p_{2-4}=0,030$)), а у детей III группы фиксировалась в 10,8% случаев. Медиана систолического давления в легочной артерии (СДЛА) у детей, исследуемых групп, практически не отличалась.

У новорожденных от матерей, перенесших COVID-19, в 24,3% случаев, значимо чаще была выявлена регургитация на митральном клапане I-II степени против условно здоровых детей ($p_{1-4}=0,036$) (таблица 12).

Таблица 12 - Выявляемость регургитации на клапанах сердца у новорожденных

Показатель	I группа (n=37)	II группа (n=37)	III группа (n=37)	IV группа (n=37)	р-значение между группами
Абс.число, (%)					
Митральная регургитация, мм	9 (24,3)	6 (16,2)	3 (8,1)	0 (0,0)	0,043 $p_{1-4} = 0,036$
Трикуспидальная регургитация, мм	7 (18,9)	10 (27,0)	3 (8,3)	3 (8,1)	0,128
Аортальная регургитация, мм	3 (8,1)	2 (5,4)	0 (0,0)	1 (2,7)	0,324

Продолжение таблицы 12

Показатель	I группа (n=37)	II группа (n=37)	III группа (n=37)	IV группа (n=37)	р-значение между группами
Легочная регургитация, мм	3 (8,1)	3 (8,1)	2 (5,4)	1 (2,7)	0,729

Примечание: используемый метод χ^2 Пирсона

Межпредсердное сообщение и открытый артериальный проток одинаково часто фиксировались у новорожденных разных групп (таблица 13). Частота выявления открытого овального окна у новорожденных с новой коронавирусной инфекцией (62,2%) и новорожденных от матерей, перенесших COVID-19 (59,5%), была выше против детей с перинатальным поражением ЦНС (35,1%, $p_{1-3} = 0,001$; $p_{2-3} < 0,001$), и условно здоровых детей (18,9%, $p_{1-4} = 0,001$, $p_{2-4} < 0,001$) (таблица 13).

Таблица 13 - Выявляемость функционирующей фетальных коммуникаций у новорожденных

Показатель	I группа (n=37)	II группа (n=37)	III группа (n=37)	IV группа (n=37)	р-значение между группами
Абс.число, (%)					
Открытое овальное окно	22 (59,5)	23 (62,2)	13 (35,1)	7 (18,9)	<0,001 $p_{1-3} = 0,001$ $p_{1-4} = 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$
Межпредсердное сообщение	7 (18,9)	7 (18,9)	3 (8,1)	4 (10,8)	0,419
Открытый артериальный проток	7 (18,9)	7 (18,9)	4 (10,8)	2 (5,4)	0,244

Примечание: используемый метод χ^2 Пирсона

Дополнительные хорды/трабекулы в полости левого желудочка достоверно чаще фиксировались у новорожденных от матерей, перенесших COVID-19 (73%), против новорожденных с новой коронавирусной инфекцией (43,2%, $p_{1-2} = 0,038$), и детей III, IV групп (по 24,3%, $p_{1-3} < 0,001$; $p_{1-4} < 0,001$)

3.4. Анализ результатов лабораторной диагностики у новорожденных

Для комплексной оценки состояния ССС и исключения воспалительных, гипоксически-опосредованных заболеваний сердца, и вторичных электролитных

нарушений проведена оценка некоторых лабораторных показателей (таблица 14).

Уровень D-димера находился в пределах референсных значений, однако, были выявлены достоверные различия у новорожденных от матерей, перенесших COVID-19 (0,42[0,21;0,80] мкгFEU/мл), против детей с перинатальным ишемическо-гипоксическим поражением ЦНС (0,10[0,085;0,15] мкгFEU/мл), ($p_{1-3} < 0,001$), и условно здоровых детей (0,09 [0,085;0,10] мкгFEU/мл), ($p_{1-4} < 0,001$). Установлена статистическая разница новорожденных с новой коронавирусной инфекцией (0,39 [0,15;1,0] мкгFEU/мл) против детей III группы ($p_{2-3} < 0,001$), и условно здоровых детей ($p_{2-4} < 0,001$) (таблица 14).

Таблица 14 - Лабораторные показатели у новорожденных исследуемых групп

Показатель	I группа (n=37)	II группа (n=37)	III группа (n=37)	IV группа (n=37)	p-значение между группами
Me [Q1;Q3]					
Фибриноген, г/л	3 [2,16;3]	2 [2;3]	3 [2;3]	3 [2;3]	0,908
D-димер, мкгFEU/мл	0,42 [0,21;0,80]	0,39 [0,15;1]	0,10 [0,085;0,15]	0,09 [0,085;0,10]	< 0,001 $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$
СРБ, мг/л	5 [2;7]	4 [3;9]	3 [2;4]	3 [2;4]	< 0,001 $p_{1-4} = 0,017$ $p_{2-3} = 0,017$ $p_{2-4} = 0,002$
ЛДГ, Ед/л	401 [301;523]	596 [412;814]	396 [207;463]	296 [203;509]	< 0,001 $p_{1-2} = 0,011$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$
КФК-МВ, Ед/л	215 [185;303]	218 [175;316]	210 [201;260]	189 [140;237]	0,040
NT-proBNP, пг/мл	186 [98;1074]	145 [85;448]	85 [62;119]	90 [62;102]	< 0,001 $p_{1-3} = 0,001$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,035$ $p_{2-4} = 0,008$
Тропонин I, нг/мл	0,021 [0,01;0,06]	0,02 [0,004;0,05]	0,02 [(0,024;0,044]	0,01 [0,01;0,04]	0,580

Примечание: используемый метод Краскелла-Уоллиса

Уровень С-реактивного белка, отражающий наличие системного воспаления, находился в пределах нормальных значений у всех новорожденных. Наиболее высокие значения СРБ регистрировались у новорожденных от матерей, перенесших COVID-19 (5 [2;7] мг/л), и новорожденных с новой коронавирусной инфекцией против условно здоровых детей (3 [2;4] мг/л), ($p_{1-4} = 0,017$; $p_{2-4} = 0,002$).

Средний уровень ЛДГ превышал норму и значимо отличался у новорожденных с новой коронавирусной инфекцией (596 [412;814] Ед/л), против новорожденных группы I (401 [301;523] Ед/л), ($p_{1-2} = 0,011$), группы III (396 [207;463] Ед/л), ($p_{2-3} < 0,001$), и условно здоровых детей (296 [203-509] Ед/л), ($p_{2-4} < 0,001$). Сердечная фракция креатинфосфокиназы КФК-МВ во всех группах новорожденных была в пределах возрастной нормы, однако, наиболее высокие значения отмечались у новорожденных с новой коронавирусной инфекцией (218 [175;316] Ед/л) против других групп ($p = 0,040$).

Средний уровень N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), отражающий тяжесть сердечной недостаточности, был существенно выше у новорожденных от матерей, перенесших COVID-19 (186 [98;1074] пг/мл), по сравнению с детьми с перинатальным ишемическо-гипоксическим поражением ЦНС (85 [62;119] пг/мл), ($p_{1-3} = 0,001$), и условно здоровыми детьми (90 [62;102] пг/мл), ($p_{1-4} < 0,001$). Уровень NT-proBNP у новорожденных с новой коронавирусной инфекцией (145 [85;448] пг/мл) достоверно выше, чем у детей с перинатальным поражением ЦНС ($p_{2-3} = 0,035$), и условно здоровых детей ($p_{2-4} = 0,008$) (таблица 14).

Уровень тропонина I во всех группах был в пределах возрастной нормы и не показал статистической разницы.

Таблица 15 - Представленность повышенных лабораторных значений у новорожденных исследуемых групп

Показатель	I группа (n=37)	II группа (n=37)	III группа (n=37)	IV группа (n=37)	p-значение между группами
Абс.число, (%)					
Фибриноген, г/л	1 (2,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,388
D-димер, мкгFEU/мл	14 (37,8)	17 (45,9)	1 (2,7)	0 (0,0)	<0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₁₋₄ <0,001 p ₂₋₃ <0,001 p ₂₋₄ <0,001
СРБ, мг/л	14 (37,8)	14 (37,8)	3 (8,1)	3 (8,1)	<0,001 p ₁₋₃ =0,014 p ₁₋₄ =0,014 p ₂₋₃ =0,014 p ₂₋₄ =0,014
ЛДГ, Ед/л	17 (45,9)	27 (73,0)	12 (32,4)	3 (8,1)	<0,001 p ₁₋₂ =0,036 p ₁₋₄ =0,001 p ₂₋₃ =0,002 p ₂₋₄ <0,001 p ₃₋₄ =0,028
КФК-МВ, Ед/л	12 (32,4)	10 (27,0)	2 (5,4)	2 (5,4)	0,001 p ₁₋₃ =0,018 p ₁₋₄ =0,018 p ₂₋₃ =0,047 p ₂₋₄ =0,047
NT-proBNP, пг/мл	24 (64,9)	19 (51,4)	7 (18,9)	4 (10,8)	<0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₁₋₄ <0,001 p ₂₋₃ =0,010 p ₂₋₄ <0,001
Тропонин I, нг/мл	6 (16,2)	7 (18,9)	5 (13,5)	0 (0,0)	0,062
Калий, ммоль/л	5 (13,5)	7 (18,9)	2 (5,4)	0 (0,0)	0,027 p ₂₋₄ =0,033
Кальций, ммоль/л	7 (18,9)	3 (8,1)	1 (2,7)	1 (2,7)	0,033

Примечание: используемый метод χ^2 Пирсона

Повышение параметра D-димера достоверно чаще фиксировалось у новорожденных с новой коронавирусной инфекцией - 17 (45,9%), и у детей I группы против новорожденных с перинатальным ишемическо-гипоксическим поражением ЦНС (1 (2,7%), p₂₋₃ <0,001), и условно здоровых детей (0%, p₂₋₄ <0,001).

C-реактивный белок достоверно чаще был повышен у новорожденных от матерей, перенесших COVID-19, и у новорожденных с новой коронавирусной

инфекцией (по 37,8%) против детей с перинатальным поражением ЦНС, и условно здоровых детей (по 8,1%) ($p_{1-3} = 0,014$; $p_{2-3} = 0,014$; $p_{1-4} = 0,014$; $p_{2-4} = 0,014$) (таблица 15).

Уровень лактатдегидрогеназы был значимо повышен у новорожденных с новой коронавирусной инфекцией (73%) против детей I группы (45,9%, $p_{1-2} = 0,036$), детей III группы (32,4%, $p_{2-3} = 0,002$), и условно здоровых детей (8,1%, $p_{2-4} < 0,001$). Также установлена статистическая разница ЛДГ между новорожденными от матерей, с перенесшим COVID-19 (45,9%), и условно здоровыми детьми (8,1%, $p_{1-4} = 0,001$). Выявлена достоверная значимость у детей III группы, по сравнению с условно здоровыми детьми ($p_{3-4} = 0,028$)

Повышение сердечной фракции креатинфосфокиназы КФК-МВ достоверно чаще фиксировалось у новорожденных от матерей, перенесших COVID-19 (32,4%), и у детей с новой коронавирусной инфекцией (27%) против детей III группы (5,4%, $p_{1-3} = 0,018$; $p_{2-3} = 0,010$), и условно здоровых детей (5,4%, $p_{1-4} = 0,018$; $p_{2-4} = 0,047$)

У новорожденных I группы (64,9%) и у детей с новой коронавирусной инфекцией (51,4%) достоверно чаще регистрировалось повышение N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) против детей с перинатальным ишемическо-гипоксическим поражением ЦНС (18,9%, $p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} = 0,010$) и условно здоровых детей (10,8%, $p_{1-4} < 0,001$; $p_{2-4} < 0,001$) (таблица 15).

При анализе показателей электролитов крови (результаты представлены в таблице 16) удалось установить, что более высокие значения калия определялись у новорожденных от матерей, перенесших COVID-19 (5 [4,52;5,13] ммоль/л), и у новорожденных с новой коронавирусной инфекцией (5,03 [4,6;5,43] ммоль/л), против условно здоровых детей (4,63[4,25;4,96] ммоль/л), ($p_{1-4} = 0,016$; $p_{2-4} = 0,017$)

Таблица 16 - Уровни электролитов крови у новорожденных исследуемых групп

Показатель	I группа (n=37)	II группа (n=37)	III группа (n=37)	IV группа (n=37)	p-значение между группами
Me[Q1;Q3]					
Калий, ммоль/л	5,02 [4,52;5,13]	5,03 [4,6;5,43]	4,85 [4,36;5,11]	4,63 [4,25;4,96]	0,007 $p_{1-4} = 0,016$ $p_{2-4} = 0,017$
Натрий, ммоль/л	138 [132;143]	136 [134;140]	138 [136;141]	137 [132;139]	0,118
Кальций, ммоль/л	1,21 [1,11;1,27]	1,14 [1;1,22]	1,17 [1,12;1,21]	1,18 [1,07;1,22]	0,090

Примечание: используемый метод Краскела–Уоллис

Повышение калия в сыворотке крови достоверно чаще фиксировалось у новорожденных с новой коронавирусной инфекцией - 7 (18,9%) против условно здоровых детей (0 (0%), $p_{2-4} = 0,033$). Повышенный кальций значимо чаще регистрировался у новорожденных I группы (18%, $p=0,033$) (таблица 16).

3.5. Распространенность заболеваний сердечно-сосудистой системы у новорожденных

В структуре перинатальной патологии лидирующее место у новорожденных от матерей, перенесших COVID-19, занимали заболевания сердечно-сосудистой системы: нарушения ритма сердца у 64,9% детей ($p_{1-3} = 0,002$; $p_{1-4} < 0,001$), нарушения проводимости сердца по типу АВ-блокады I-II степени у 13,5% ($p=0,018$), стойкое фетальное кровообращение у новорожденного (ОАП+ неонатальная легочная гипертензия) у 43,2% ($p_{1-4} = 0,010$), другие сердечно-сосудистые нарушения возникшие в перинатальном периоде у 54,1% ($p_{1-4} = 0,001$), врожденные аномалии сердечной перегородки (ООО+МПС) у 78,4% ($p_{1-3} = 0,006$; $p_{1-4} < 0,001$) и другие уточненные врожденные аномалии сердца (ДТЛЖ) у 73% детей ($p_{1-2} = 0,038$, $p_{1-3} < 0,001$, $p_{1-4} < 0,001$). Миокардит незначимо чаще регистрировался у новорожденных от матерей, перенесших COVID-19 (8,1%), против новорожденных с новой коронавирусной инфекцией (2,7%) (таблица 17). Диагностические критерии миокардита были установлены на основании действующих клинических рекомендаций «Миокардиты у детей» от 2021 г. (основываясь на динамике клинических

симптомов, на основании кардиомегалии, остро или подостро начавшейся и прогрессирующей застойной сердечной недостаточности, патологических изменений по данным стандартной ЭКГ, ХМ-ЭКГ, ЭхоКГ и данных лабораторной диагностики (повышения кардиоспецифических ферментов)).

У новорожденных с новой коронавирусной инфекцией достоверно чаще фиксировалось другие врожденные аномалии сердечной перегородки (ООО+МПС) у 81,1% детей ($p_{2-3} = 0,003$, $p_{2-4} < 0,001$), стойкое фетальное кровообращение (40,5%) ($p_{2-4} = 0,017$), нарушения ритма сердца у 37,8% детей ($p_{2-4} = 0,003$).

Таблица 17 - Выявляемость кардиологических диагнозов у исследуемых новорожденных

МКБ-10	Диагноз	I группа (n=37)	II группа (n=37)	III группа (n=37)	IV группа (n=37)	p-значение между группами
Абс. число, (%)						
P29.0	Сердечная недостаточность у новорожденных	5 (13,5)	2 (5,4)	1 (2,7)	0 (0,0)	0,060
P29.1	Нарушения ритма сердца у новорожденного	24 (64,9)	14 (37,8)	9 (24,3)	2 (5,4)	<0,001 $p_{1-3} = 0,002$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} = 0,003$
P29.3	Стойкое фетальное кровообращение у новорожденного (ОАП+неонатальная ЛГ)	16 (43,2)	15 (40,5)	8 (21,6)	4 (10,8)	0,005 $p_{1-4} = 0,010$ $p_{2-4} = 0,017$
P29.4	Преходящая ишемия миокарда у новорожденного	0 (0,0)	0 (0,0)	20 (54,1)	0 (0,0)	<0,001 $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$
P29.8	Другие сердечно-сосудистые нарушения, возникшие в перинатальном периоде	20 (54,1)	14 (37,8)	11 (29,7)	5 (13,5)	0,003 $p_{1-4} = 0,001$
Q21.8	Другие врожденные аномалии сердечной перегородки (ООО+МПС)	29 (78,4)	30 (81,1)	16 (43,2)	11 (29,7)	<0,001 $p_{1-3} = 0,006$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,003$ $p_{2-4} < 0,001$

Продолжение таблицы 17

МКБ-10	Диагноз	I группа (n=37)	II группа (n=37)	III группа (n=37)	IV группа (n=37)	p-значение между группами
Q24.8	Другие уточненные врожденные аномалии сердца	27 (73,0)	16 (43,2)	9 (24,3)	9 (24,3)	<0,001 p1-2 =0,038 p1-3 <0,001 p1-4 <0,001
I51.4	Миокардит неуточненный	3 (8,1)	1 (2,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,104

Примечание: используемый метод χ^2 Пирсона

Среди нарушений ритма у новорожденных от матерей, перенесших COVID-19, достоверно чаще регистрировались наджелудочковые экстрасистолы (40,5%) против детей с перинатальным ишемическо-гипоксическим поражением ЦНС (5,4%, $p_{1-3} = 0,002$), и условно здоровых детей (5,4%, $p_{1-4} = 0,002$). Желудочковые экстрасистолы аналогично значимо чаще фиксировались у новорожденных от матерей, перенесших COVID-19 (18,9%), против условно здоровых детей у которых ЖЭС не регистрировались (0%, $p_{1-4} = 0,033$). Нарушение проводимости сердца по типу атриовентрикулярной блокады I-II степени достоверно чаще фиксировались у детей I группы ($p=0,018$). Удлинение интервала QTc неуточненной этиологии достоверно чаще определялось у новорожденных от матерей, перенесших COVID-19 (21,6%), против условно здоровых детей ($p_{1-4} = 0,016$).

Преходящая ишемия миокарда достоверно фиксировалась лишь у новорожденных с перинатальным ишемическо-гипоксическим поражением ЦНС - 20(54,1%) против исследуемых групп ($p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,001$), и группы контроля ($p_{3-4} < 0,001$) (таблица 17).

Вегетативная дисфункция синусового узла значимо чаще фиксировалась у новорожденных с перинатальным ишемическо-гипоксическим поражением ЦНС (75,7%) против новорожденных I группы (18,9%, $p_{1-3} < 0,001$), детей с новой коронавирусной инфекцией (10,8%, $p_{2-3} < 0,001$), и условно здоровых детей (16,2%, $p_{3-4} < 0,001$)

Среди фетальных коммуникаций: открытое овальное окно достоверно чаще регистрировалось у новорожденных с новой коронавирусной инфекцией

(62,2%) и у новорожденных от матерей, с перенесших COVID-19 (59,5%), против условно здоровых детей (18,9%, $p_{1-4}=0,002$; $p_{2-4}<0,001$).

Малая аномалия развития сердца (МКБ-10 Q24.8) проявляющаяся дополнительными трабекулами/хордами в полости левого желудочка, статистически значимо регистрировались у новорожденных от матерей, перенесших COVID-19 (73%), против новорожденных с новой коронавирусной инфекцией (43,2%, $p_{1-2}=0,038$), детей с перинатальным ишемическо-гипоксическим поражением ЦНС (24,3%, $p_{1-3}<0,001$), и условно здоровых детей (24,3%, $p_{1-4}<0,001$)

Результаты нашего исследования показали, что в I группе чаще фиксируется отягощенный акушерско-гинекологический анамнез и у матерей часто встречается экстрагенитальная патология, выражающаяся в изменении сердечно-сосудистой системы. У новорожденных от матерей, перенесших во время беременности новую коронавирусную инфекцию, в структуре перинатальной патологии преобладали заболевания сердечно-сосудистой системы: нарушения ритма и проводимости сердца, стойкое фетальное кровообращение, другие сердечно-сосудистые нарушения и врожденные аномалии сердца, а согласно данным дополнительного обследования отмечались дилатации полостей сердца и повышение уровня кардиоспецифических ферментов.

ГЛАВА 4. ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ С ОЦЕНКОЙ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ МИОКАРДА

4.1. Анализ результатов стандартной электрокардиографии у новорожденных

По данным стандартной ЭКГ в неонатальном периоде синусовый ритм у детей исследуемых групп регистрировался в 56,8%, 81,8%, 86,5% случаев, против контрольной группы 97,3% ($p_{1-3} = 0,023$; $p_{1-4} < 0,001$).

Средняя частота сердечных сокращений (ЧСС) у обследованных новорожденных II группы достоверно превышала возрастную норму против новорожденных с перинатальным ишемическо-гипоксическим поражением ЦНС ($p_{2-3} < 0,001$), и условно здоровых детей ($p_{2-4} = 0,026$) (таблица 18).

Среди номотопных нарушений ритма в неонатальном периоде отмечалась синусовая тахикардия, которая достоверно чаще фиксировалась у новорожденных с новой коронавирусной инфекцией (56,8%), и у новорожденных I группы (45,9%) против детей с перинатальным ишемическо-гипоксическим поражением ЦНС (8,1%, $p_{2-3} < 0,001$; $p_{1-3} = 0,001$) (таблица 18).

Синусовая брадикардия достоверно чаще фиксировалась у новорожденных с перинатальным ишемическо-гипоксическим поражением ЦНС (70,3%) против новорожденных от матерей, перенесших COVID-19 (24,3%, $p_{1-3} < 0,001$), детей с новой коронавирусной инфекцией (8,1%, $p_{2-3} < 0,001$), и условно здоровых детей (13,5%, $p_{3-4} < 0,001$).

Таблица 18 - Средняя ЧСС по данным ЭКГ и выявляемость номотопных нарушений ритма у новорожденных исследуемых групп

Показатель	I группа (n=37)	II группа (n=37)	III группа (n=37)	IV группа (n=37)	p-значение между группами
Me [Q1;Q3]					
Средняя ЧСС, уд/мин	158 [142;171]	162 [156;180]	135 [132;146]	154 [144;160]	< 0,001* $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{2-4} = 0,026$ $p_{3-4} = 0,011$

Показатель	I группа (n=37)	II группа (n=37)	III группа (n=37)	IV группа (n=37)	p-значение между группами
Абс. число, (%)					
Брадикардия	9 (24,3)	3 (8,1)	26 (70,3)	5 (13,5)	<0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001 p ₃₋₄ < 0,001
Тахикардия	17 (45,9)	21 (56,8)	3 (8,1)	9 (24,3)	< 0,001 p ₁₋₃ =0,001 p ₂₋₃ <0,001 p ₂₋₄ = 0,018

Примечание: используемый метод χ^2 Пирсона; *- Краскелла-Уоллиса

Среди замещающего ритма у новорожденных от матерей, перенесших COVID-19, значимо чаще, чем у условно здоровых новорожденных, регистрировалась миграция водителя ритма: у 11 (29,7%) детей против 0 (0%, p₁₋₄ = 0,002), а у новорожденных с новой коронавирусной инфекцией и детей с перинатальным ишемическо-гипоксическим поражением ЦНС в 10,8 и 8,1% случаев соответственно.

Длительность AV-проведения (PQ-интервала) была незначительно, но значимо выше у детей исследуемых групп против контрольной группы (p < 0,001) (таблица 19). Атриовентрикулярная блокада I-II степени достоверно чаще фиксировалась у новорожденных от матерей, перенесших COVID-19 (5(13,5%)), против новорожденных с новой коронавирусной инфекцией (2(5,4%)) и детей III и IV групп (по 0%, p=0,018)

Таблица 19 - Анализ продолжительности интервала PQ и комплекса QRS у новорожденных по данным стандартной ЭКГ

Показатель	I группа (n=37)	II группа (n=37)	III группа (n=37)	IV группа (n=37)	p-значение между группами
Me[Q1;Q3]					
PQ, сек.	0,10 [0,09;0,10]	0,10 [0,10;0,10]	0,10 [0,09;0,10]	0,08 [0,08;0,09]	<0,001 p ₁₋₄ <0,001 p ₂₋₄ <0,001 p ₃₋₄ < 0,001
QRS, сек.	0,06 [0,06;0,06]	0,06 [0,05;0,06]	0,06 [0,05;0,06]	0,06 [0,05;0,06]	<0,001 p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₁₋₄ < 0,001

Примечание: используемый метод Краскелла-Уоллиса

При анализе продолжительности комплекса QRS нами установлено достоверное преобладание показателей у новорожденных от матерей, перенесших COVID – 19, против группы новорожденных с коронавирусной инфекцией, детей с перинатальным поражением ЦНС, и условно здоровых детей ($p_{1-2} < 0,001$; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{1-4} < 0,001$) (таблица 19). Патологическая продолжительность QRS встречалась у 2,7-16,2% новорожденных в I-IV группах ($p=0,020$) и в большинстве случаев фиксировалась у детей от матерей, перенесших COVID-19 (16,2%).

Нами были исследованы и проанализированы на стандартной электрокардиограмме маркеры электрической нестабильности миокарда, предикторы нарушения ритма у новорожденных

Нарушение внутрисердечной проводимости по правой ножке пучка Гиса несколько чаще фиксировалось у новорожденных с перинатальным ишемического-гипоксическим поражением ЦНС (37,8%) против новорожденных от матерей, перенесших COVID-19 (29,7%), детей с новой коронавирусной инфекцией (24,3%), и условно здоровых детей (10,8%, $p=0,057$). Нарушение внутрижелудочковой проводимости несколько чаще наблюдалось у детей с коронавирусной инфекцией (16,2%) и у новорожденных от матерей, перенесших COVID-19 (13,5%), против условно здоровых детей (0%).

Снижение амплитуды зубцов в неонатальном периоде отмечено у 9 новорожденных (24,3%) с новой коронавирусной инфекцией, что было статистически значимо чаще, чем у условно здоровых детей, в которой данные изменения не фиксировались ($p_{2-4} = 0,008$).

У детей исследуемых групп в неонатальном периоде регистрировались нарушения реполяризации, выражающиеся изменением амплитуды зубца T. Данные нарушения значимо чаще фиксировались у детей с новой коронавирусной инфекцией (у 28 детей – 75,7%) и у новорожденных I группы (26 детей – 70,3%), и несколько реже у новорожденных с перинатальным ишемическо-гипоксическим поражением ЦНС (у 8 детей - 21,6%), по сравнению с условно здоровыми новорожденными (0%) ($p_{2-4} < 0,001$; $p_{1-4} < 0,001$; $p_{3-4} =$

0,005).

Феномен ранней реполяризации желудочков достоверно чаще регистрировался у новорожденных от матерей, перенесших COVID-19 (18,9%), против детей с перинатальным ишемическо-гипоксическим поражением ЦНС (0%, $p_{1-3}=0,033$), и условно здоровых детей (0%, $p_{1-4}=0,033$).

Более значительная продолжительность интервала QT была выявлена в группе новорожденных детей от матерей, перенесших COVID-19, по сравнению с исследуемыми группами II ($p_{1-2}=0,008$) и III ($p_{1-3}<0,001$) и контрольной группой ($p_{1-4}<0,001$) (таблица 20).

Таблица 20 - Анализ продолжительности ЭКГ-маркеров ЭНМ у новорожденных по данным стандартной ЭКГ

Показатель	I группа (n=37)	II группа (n=37)	III группа (n=37)	IV группа (n=37)	p-значение между группами
Me [Q1;Q3]					
QT, мс	260 [240;280]	240 [240;260]	240 [230;256]	240 [240;250]	<0,001 $p_{1-2}=0,008$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{1-4}<0,001$
QTc, мс	410 [400;433]	400 [392;417]	400 [390;412]	400 [385;405]	0,067
dQT, мс	32 [28;40]	28 [24;36]	30 [20;34]	26 [20;26]	<0,001 $p_{1-2}=0,040$ $p_{1-3}=0,033$ $p_{1-4}<0,001$ $p_{2-4}=0,002$ $p_{3-4}=0,003$
Тpeak-Тend, мс	56 [48;68]	56 [48;64]	56 [48;64]	50 [44;60]	0,228
dTp-e, мс	12 [8;24]	12 [8;16]	12 [8;16]	8 [4;16]	0,048 $p_{1-4}=0,041$
Tp-e/QT M±SD	0,21±0,04	0,22±0,03	0,22±0,04	0,21±0,04	0,476

Примечание: используемый метод Краскелла-Уоллиса

При анализе средней длительности скорректированного QT, в исследуемых группах, она не отличалась и находилась в пределах референсных значений. Достоверное удлинение QTc диагностировано у 8 новорожденных (21,6%) от матерей, перенесших COVID-19, против условно здоровых новорожденных (0%, $p_{1-4}=0,016$) (таблица 20).

Медиана дисперсии QT была значимо выше у новорожденных от матерей, перенесших COVID-19, по сравнению с детьми с коронавирусной инфекцией ($p_{1-2} = 0,040$), детьми с перинатальным ишемическо-гипоксическим поражением ($p_{1-3} = 0,033$), и условно здоровыми новорожденными ($p_{1-4} < 0,001$). При внутригрупповом анализе данного показателя, отмечались патологическое значение $dQT > 50$ мс., у 3 новорожденных (8,1%) от матерей, перенесших COVID-19, и у одного ребенка (2,7%) с новой коронавирусной инфекцией. У практически здоровых новорожденных повышения dQT не регистрировалось (таблица 21).

Более высокие средние значения интервала Tr-e характерны для детей исследуемых групп I, II, III, по сравнению с условно здоровыми детьми, однако, данные статистически незначимы. Патологические значения интервала Tr-e > 75 мс., регистрировались у 7 новорожденных (18,9%) от матерей, перенесших COVID-19, против условно здоровых новорожденных (0%, $p_{1-4} = 0,033$) (таблица 21).

По нашим данным соотношение Tr-e/QT среди новорожденных, исследуемых групп, было практически одинаковым. Однако значимое превышение данного показателя $> 0,25$ фиксировалось у 3 новорожденных (8,1%) с новой коронавирусной инфекцией ($p = 0,027$).

Таблица 21 - Частота выявления признаков ЭНМ у новорожденных исследуемых групп

Показатель	I группа (n=37)	II группа (n=37)	III группа (n=37)	IV группа (n=37)	p-значение между группами
Абс. число, (%)					
Увеличение продолжительности QTc > 440 мс	8 (21,6)	6 (16,2)	2 (5,4)	0 (0,0)	0,011 $p_{1-4} = 0,016$
Увеличение $dQT > 50$ мс	3 (8,1)	1 (2,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,104
Увеличение продолжительности Tr-e > 75 мс	7 (18,9)	4 (10,8)	2 (5,4)	0 (0,0)	0,029 $p_{1-4} = 0,033$
Увеличение соотношения Tr-e/QT $> 0,25$	0 (0,0)	3 (8,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,027

Примечание: используемый метод χ^2 Пирсона

Другие нарушения деполяризации (фрагментированный QRS, эpsilon-

волна, патологический зубец Q, блокада левой ножки пучка Гиса, гипертрофия левого желудочка, Бругада-паттерн 1 типа) и нарушения процессов реполяризации (альтернация зубца T) на стандартной ЭКГ, среди обследованных новорожденных не определялись.

Гетеротопные нарушения ритма у новорожденных, в исследуемых группах, были представлены наджелудочковой экстрасистолией, которая чаще фиксировалась в I группе новорожденных (12 (32,4%)), против новорожденных с перинатальным поражением ЦНС (2(5,4%, $p_{1-3} = 0,015$)) и у здоровых детей (0%, $p_{1-4} < 0,001$) (рисунок 11). Помимо этого, наджелудочковая экстрасистолия достоверно чаще фиксировалась у новорожденных с новой коронавирусной инфекцией (16,2%) в сравнении с условно здоровыми детьми (0%, $p_{2-4} = 0,042$), Желудочковая экстрасистолия значимо чаще регистрировалась у 7 (18,9%) новорожденных от матерей, перенесших COVID-19, против условно здоровых детей (0%, $p_{1-4} = 0,033$). Лишь у 1 новорожденного I группы была отмечена пароксизмальная наджелудочковая тахикардия с частотой сердечных сокращений до 300 уд/мин. У условно здоровых новорожденных гетеротопные нарушения ритма сердца не фиксировались.

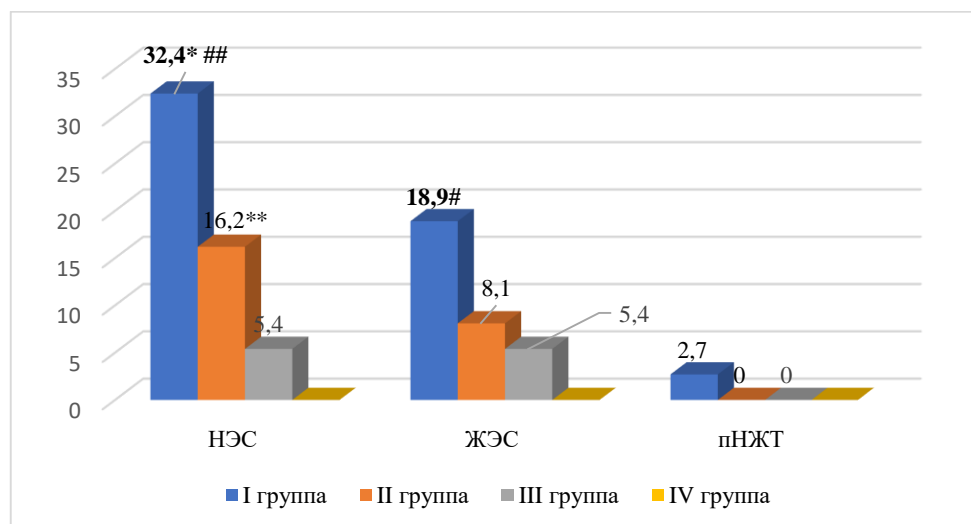


Рисунок 11 - Выявляемость гетеротопных нарушений ритма у новорожденных

Примечание: НЭС-наджелудочковая экстрасистола, ЖЭС- желудочковая экстрасистола, пНЖТ- пароксизмальная наджелудочковая экстрасистолия

* -достоверность различий показателей новорожденных основной группы от группы сравнения при $p < 0,05$; ** - достоверность различий показателей новорожденных сравнительной группы от контрольной группы при $p < 0,05$

-достоверность различий показателей новорожденных основной группы от контрольной

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

У детей с гетеротопными нарушениями ритма, признаки электрической нестабильности определялись чаще, чем без них (таблица 22).

Таблица 22 - Признаки электрической нестабильности миокарда у детей с гетеротопными нарушениями ритма

Показатель	I группа (n=37)	II группа (n=37)	III группа (n=37)	IV группа (n=37)	р-значение между группами
Абс.число, (%)					
Увеличение продолжительности QTc > 440 мс	5 (13,5)	3 (8,1)	1 (2,7)	0 (0,0)	0,073
Увеличение dQT > 50 мс	2 (5,4)	1 (2,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,291
Увеличение продолжительности Tr-e > 75 мс	6 (16,2)	2 (5,4)	1 (2,7)	0 (0,0)	0,020
Увеличение соотношения Tr-e/QT > 0,25	0 (0,0)	2 (5,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,108

Примечание: используемый метод χ^2 Пирсон

Признаки электрической нестабильности миокарда с экстрасистолией и пароксизмальной наджелудочковой тахикардией преобладали в I группе, и проявлялись удлинением интервала QTc (13,5%), увеличением дисперсии QT > 50 мс (5,4%) и интервала Tr-e > 75 мс (16,2%) против группы новорожденных с коронавирусной инфекцией по (8,1%; 2,7%; 5,4%), также в группе II отмечалось увеличение соотношения Tr-e/QT > 0,25 у двоих новорожденных (5,4%). У детей с перинатальным ишемического-гипоксическим поражением ЦНС фиксировалась увеличение продолжительности QTc > 440 мс., и увеличение продолжительности Tr-e > 75 мс по 2,7% (таблица 22).

Сочетание 2-х из 3-х признаков ЭНМ (Tr-e, Tr-e/QT, QTc) незначимо чаще определялось у новорожденных с новой коронавирусной инфекцией (8,1%) против детей других групп.

Сочетание 3-х и более признаков ЭНМ (QTc, dQT, Tr-e, Tr-e/QT) в 2 раза чаще определялось у детей, от матерей, перенесших COVID-19 (16,2%), против новорожденных с острой коронавирусной инфекцией (8,1%), а также чаще, чем у детей с перинатальным поражением ЦНС (2,7%) и практически здоровых (0%), ($p=0,029$).

4.2. Анализ результатов холтеровского мониторинга у новорожденных

При оценке результатов ХМ установлено, что значения средней частоты сердечных сокращений у новорожденных исследуемых групп широко варьировались. У новорожденных с новой коронавирусной инфекцией выявлена достоверная тенденция к тахикардии против новорожденных от матерей, перенесших COVID-19 ($p_{1-2} = 0,003$), новорожденных с перинатальным ишемическо-гипоксическим поражением ЦНС ($p_{2-3} < 0,001$), и условно здоровых новорожденных ($p_{2-4} < 0,001$). Отмечается достоверно повышенная ЧСС у новорожденных от матерей, перенесших COVID-19, при сравнении с детьми III группы ($p_{1-3} < 0,001$), и условно здоровыми ($p_{1-4} = 0,027$). У новорожденных с перинатальным поражением ЦНС фиксируется выраженное снижение среднесуточной ЧСС против условно здоровых детей ($p_{3-4} = 0,002$) (таблица 23).

Таблица 23 - Средняя ЧСС бодрствования и сна 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)	p-значение между группами
Me [Q1;Q3]					
Средняя ЧСС бодрствования днем, (уд/мин)	155 [150;158]	164 [160;168]	138 [136;146]	151 [146;155]	< 0,001 $p_{1-2} = 0,002$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$
Средняя ЧСС в период ночного сна, (уд/мин)	136 [130;140]	142 [139;148]	120 [119;126]	129 [127;136]	< 0,001 $p_{1-2} = 0,004$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} = 0,023$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} = 0,004$
Среднесуточная ЧСС, (уд/мин)	146 [141;148]	154 [150;158]	129 [128;135]	138 [136;145]	< 0,001 $p_{1-2} = 0,003$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} = 0,027$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} = 0,002$

Примечание: используемый метод Краскелла-Уоллиса

Средняя частота сердечных сокращений днем, в период бодрствования, у новорожденных с новой коронавирусной инфекцией была достоверно выше против новорожденных от матерей, перенесших COVID-19 ($p_{1-2} = 0,002$), детей III группы ($p_{2-3} < 0,001$), и условно здоровых новорожденных ($p_{2-4} < 0,001$). Новорожденные с перинатальным ишемическо-гипоксическим поражением ЦНС достоверно отличались низкими значениями ЧСС при сравнении с новорожденными I группы ($p_{1-3} < 0,001$) и IV группы ($p_{3-4} < 0,001$)

Средняя частота сердечных сокращений в период ночного сна у новорожденных с новой коронавирусной инфекции выходила за границы нормы и была статистически значимо выше при сравнении с новорожденными от матерей, перенесших COVID-19 ($p_{1-2} = 0,004$), с детьми с перинатальным поражением ЦНС ($p_{2-3} < 0,001$), и условно здоровыми детьми ($p_{2-4} < 0,001$). Наиболее низкие значения ЧСС в период ночного сна фиксировались у новорожденных с перинатальным ишемическо-гипоксическим поражением ЦНС против новорожденных от матерей, перенесших COVID-19 ($p_{1-3} < 0,001$), и условно здоровых детей ($p_{3-4} = 0,002$) (таблица 23).

В группе новорожденных с перинатальным ишемическо-гипоксическим поражением ЦНС достоверно часто фиксировалась брадикардия у 75,7% против группы новорожденных от матерей, перенесших COVID-19, и условно здоровых детей (по 16,2%, $p_{1-3} < 0,001$; $p_{3-4} < 0,001$), и новорожденных с новой коронавирусной инфекцией (2,7%, $p_{2-3} < 0,001$) (таблица 24).

Таблица 24 - Анализ средней ЧСС у новорожденных по данным ХМ-ЭКГ

Категории	I группа (n=37)	II группа (n=37)	III группа (n=37)	IV группа (n=37)	p-значение между группами
Абс. число, (%)					
Нормальная ЧСС	21 (56,8)	8 (21,6)	9 (24,3)	27 (73,0)	<0,001 $p_{1-2} = 0,008$ $p_{1-3} = 0,013$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$
Брадикардия	6 (16,2)	1 (2,7)	28 (75,7)	6 (16,2)	<0,001 $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$

Продолжение таблицы 24

Категории	I группа (n=37)	II группа (n=37)	III группа (n=37)	IV группа (n=37)	р-значение между группами
Тахикардия	8 (21,6)	28 (75,7)	0 (0,0)	4 (10,8)	<0,001 p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ =0,008 p ₂₋₃ <0,001 p ₂₋₄ <0,001

Примечание: используемый метод χ^2 Пирсона

Тахикардия достоверно чаще фиксировалась у новорожденных с новой коронавирусной инфекцией (75,7%) против новорожденных I группы (21,6%, $p_{1-2} < 0,001$), детей с перинатальным поражением ЦНС (0%, $p_{2-3} < 0,001$), и условно здоровых детей (10,8%, $p_{2-4} < 0,001$) (таблица 24).

Нормальная частота сердечных сокращений по результатам ХМ-ЭКГ достоверно реже фиксировалась у новорожденных II группы (21,6%) против новорожденных от матерей, перенесших COVID-19 (56,8%, $p_{1-2} = 0,008$), и условно здоровых детей (73%, $p_{2-4} < 0,001$). Также достоверно реже нормальная ЧСС регистрировалась у новорожденных с перинатальным ишемическо-гипоксическим поражением ЦНС против новорожденных I ($p_{1-3} = 0,013$) и IV групп ($p_{3-4} < 0,001$)

Циркадный индекс (отношение ЧСС бодрствования у ЧСС сна) у новорожденных детей был примерно одинаковый во всех группах и не выходил за пределы нормы.

Наибольшее значимое количество пауз ритма, по данным ХМ, фиксировалось у новорожденных от матерей, перенесших COVID-19, против контрольной группы ($p_{1-4} = 0,049$) (таблица 25).

Таблица 25 - 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
Me [Q1;Q3]					
Количество пауз ритма	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

Продолжение таблицы 25

Показатель	I группа (n=37)	II группа (n=37)	III группа (n=37)	IV группа (n=37)	p-значение между группами
Средний интервал RR, мс	658 [573;685]	661 [587;719]	637 [620;685]	650 [630;698]	0,854
Клин.знач.пауза	1259 [1160;1296]	1156 [1118; 1193]	1188 [1132; 1226]	0 [0;0]	0,013 $p_{1-4}=0,008$ $p_{3-4}=0,050$

Примечание: используемый метод Краскелла-Уоллиса

Максимальная продолжительность интервала RR (пауз ритма) была выше у новорожденных I группы против детей с коронавирусной инфекцией, детей с перинатальным ишемическо-гипоксическим поражением ЦНС, и условно здоровых детей. Клинически значимые паузы >1110 мс., статистически значимо фиксировались у новорожденных от матерей, перенесших COVID-19 – 1259 [1160-1296] мс., против условно здоровых детей, у которых паузы не регистрировались ($p_{1-4} = 0,008$) (таблица 25).

Нарушения ритма сердца достоверно чаще фиксировались у новорожденных от матерей, перенесших COVID-19 (59,5%), при сравнении с новорожденными с новой коронавирусной инфекцией (24,3%, $p_{1-2} = 0,009$), детьми с перинатальным поражением ЦНС (10,8%, $p_{1-3} < 0,001$), и условно здоровыми детьми (5,4%, $p_{1-4} < 0,001$). Наджелудочковые экстрасистолы достоверно чаще фиксировались у новорожденных от матерей, перенесших COVID-19 (15(40,5%), $p_{1-3} = 0,002$), против детей с перинатальным ишемическо-гипоксическим поражением ЦНС (2(5,4%)), и условно здоровых детей (2(5,4%), $p_{1-4} = 0,002$). Желудочковые экстрасистолы также значимо чаще регистрировались у 7 новорожденных от матерей, перенесших COVID-19 (18,9%), против условно здоровых детей, у которых данное нарушение ритма не фиксировалось (0%, $p_{1-4} = 0,033$) (таблица 26).

Таблица 26 - Выявляемость нарушений ритма у исследуемых новорожденных по данным ХМ-ЭКГ

Показатель	I группа (n=37)	II группа (n=37)	III группа (n=37)	IV группа (n=37)	p-значение между группами
Абс. число, (%)					
Частота желудочковой экстрасистолии	7 (18,9)	3 (8,1)	2 (5,4)	0 (0,0)	0,024* $p_{1-4}=0,033$
Частота наджелудочковой экстрасистолии	15 (40,5)	6 (16,2)	2 (5,4)	2 (5,4)	<0,001* $p_{1-3}=0,002$ $p_{1-4}=0,002$
Me [Q1;Q3]					
Количество ЖЭС за сутки	3059 [2;8262]	4 [3;12]	7 [2;16]	2 [1;2]	0,002 $p_{1-4}=0,001$ $p_{2-4}=0,020$ $p_{3-4}=0,013$
Количество НЭС за сутки	152 [5;6629]	29 [8;106]	85 [19;125]	14 [4;55]	0,006 $p_{1-4}=0,005$

Примечание: используемый метод Краскелла-Уоллиса; *- χ^2 Пирсона

Количество желудочковых экстрасистол за сутки варьировалось в широких пределах и было значимо выше у новорожденных от матерей перенесших, COVID-19, при сравнении с условно здоровыми ($p_{1-4}=0,001$). Количество ЖЭС у новорожденных с новой коронавирусной инфекцией достоверно отличался от группы IV ($p=0,020$), также отмечается статистическая значимость между III и IV группой детей ($p=0,013$). Количество наджелудочковых экстрасистол также было почти в 2 раза больше у детей I группы (15(40,5%), в сравнении с новорожденными группы II (6(16,2%). Установлено, что значимо чаще наджелудочковые экстрасистолы фиксировались у детей I группы против новорожденных с перинатальным ишемическо-гипоксическим поражением ЦНС (2(5,4%), $p_{1-3}=0,02$), и условно здоровыми детьми (2(5,4%), $p_{1-4}=0,002$) (таблица 26).

Согласно среднесуточной представленности – «плотности аритмии», желудочковая экстрасистолия колебалась от физиологической до значительной, но была достоверно выше у детей группы I - 1[1;6] против группы новорожденных с острой коронавирусной инфекцией 1[1;1], ($p_{1-2}<0,001$) (таблица 27).

Таблица 27 - Градация выявляемых нарушений ритма у новорожденных исследуемых групп

Нарушение ритма	I группа (n=37)	II группа (n=37)	III группа (n=37)	IV группа (n=37)
Абс.число, (%)				
Число пациентов с ЖЭС	7 (18,9)	3 (8,1)	2 (5,4)	0 (0,0)
ЖЭС <10000/сут	4 (10,2)	3 (8,1)	1 (2,7)	0 (0,0)
ЖЭС >10000/сут	3 (8,1)	0 (0,0)	1 (2,7)	0 (0,0)
Число пациентов с НЭС	15 (40,5)	6 (16,2)	2 (5,4)	2 (5,4)
ЖЭС <10000/сут	10 (27,02)	5 (13,5)	2 (5,4)	2 (5,4)
ЖЭС >10000/сут	5(13,5)	1 (2,7)	0	0 (0,0)

Примечание: используемый метод χ^2 Пирсона

Средний QTc и max QTc в группах новорожденных статистически значимо не отличался, однако, наибольшие значения QTc фиксировалось у новорожденных от матерей, перенесших COVID-19 (таблица 28).

Эпизоды удлинения скорректированного интервала (QTc)>460 мс., по результатам ХМ-ЭКГ в большинстве случаев достоверно регистрировалось у новорожденных от матерей, перенесших COVID-19 (8 (21,6%)), против условно здоровых детей (0%, $p_{1-4}=0,016$), а эпизоды удлинения у новорожденных II группы фиксировалось у 16,2% детей, в III группе в 13,5% случаев.

Таблица 28 - 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)	p-значение между группами
Me [Q1;Q3]					
Среднее 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
Сигма QTc, мс	4 [2;8]	3 [1;7]	2 [2;4]	2 [1;5]	0,057
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 $p_{1-3} = 0,017$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} = 0,003$

Примечание: используемый метод Краскелла-Уоллиса

Сигма QT, дисперсия QT и сигма дисперсии не показали достоверных

различий среди новорожденных разных групп.

При анализе линейной зависимости QT от RR интервала (slope QT/RR) в группе новорожденных от матерей, перенесших COVID-19 - 0,25 [0,24;0,26], выявлены существенно значимые различия при сравнении с детьми с перинатальным ишемическо-гипоксическим поражением ЦНС - 0,23 [0,21; 0,24], ($p_{1-3} = 0,017$), и условно здоровыми новорожденными - 0,21[0,20;0,23], ($p_{1-4} < 0,001$). Данный параметр у новорожденных I группы определялся как гиперадаптация QT/RR. У новорожденных с новой коронавирусной инфекцией выявлена статистически значимая разница при сравнении с условно здоровыми детьми ($p_{2-4} = 0,003$) (таблица 28). Патологическое значение slope QT/RR $\geq 0,25$ достоверно чаще фиксировалось у новорожденных от матерей, перенесших COVID-19 (56,8%), против новорожденных с перинатальным поражением ЦНС (16,2%, $p_{1-3} = 0,001$), и условно здоровых детей (0%, $p_{1-4} < 0,001$). У новорожденных с новой коронавирусной инфекцией (32,4%) и детей III группы (16,2%,) значимо чаще регистрировалось патологическое значение коэффициента линейной регрессии (slope QT/RR $\geq 0,25$), по сравнению с новорожденными контрольной группы (0%, $p_{2-4} < 0,001$; $p_{3-4} = 0,032$).

При оценке показателей временного анализа вариабельности ритма сердца (BCP) в группах новорожденных была выявлена тенденция к снижению некоторых параметров, в особенности у детей от матерей, перенесших COVID-19, и новорожденных с новой коронавирусной инфекцией (таблица 29).

Таблица 29 - Выявляемость изменения вариабельности ритма сердца у исследуемых новорожденных

Показатель	I группа (n=37)	II группа (n=37)	III группа (n=37)	IV группа (n=37)	p-значение между группами
Me [Q1;Q3]					
Mean (мс)	368 [359;371]	356 [334;371]	385 [381;388]	401 [398;412]	< 0,001 $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$

Продолжение таблицы 29

Показатель	I группа (n=37)	II группа (n=37)	III группа (n=37)	IV группа (n=37)	p-значение между группами
SDNN (мс)	42 [39;50]	38 [36;40]	44 [42;49]	52 [46;56]	< 0,001 $p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-4} = 0,004$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$
SDNN-i(мс)	32 [30;26]	30 [24;36]	34 [30;37]	35 [31;36]	0,222
SDANN-i (мс)	36 [30;44]	36 [30;39]	39 [32;44]	39 [32;46]	0,206
rMSSD (мс)	18 [12;20]	16 [12;21]	20 [18;20]	20 [18;25]	0,009 $p_{2-4} = 0,030$
pNN50 (%)	1 [0;1,5]	0,98 [0;2]	1 [0;1]	1 [0,9;1]	0,524

Примечание: используемый метод Краскелла-Уоллиса

Среднее значение всех RR интервалов (Mean) было значимо ниже в группе новорожденных с новой коронавирусной инфекцией, против новорожденных с перинатальным ишемическо-гипоксическим поражением ЦНС ($p_{2-3} < 0,001$), и условно здоровых детей ($p_{2-4} < 0,001$). У новорожденных от матерей, перенесших COVID-19, показатель Mean был достоверно ниже при сравнении с детьми с перинатальным поражением ЦНС ($p_{1-3} < 0,001$), и условно здоровыми детьми ($p_{1-4} < 0,001$). Патологические значения Mean достоверно чаще фиксировались у детей с новой коронавирусной инфекцией (94,6%) и у новорожденных от матерей, перенесших COVID-19 (83,8%), против новорожденных с перинатальным поражением ЦНС (18,9%, $p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,001$), и условно здоровых детей (5,4%, $p_{1-4} < 0,001$; $p_{2-4} < 0,001$) (таблица 29).

Стандартное отклонение всех анализируемых RR интервалов (SDNN) у большинства пациентов ниже возрастной нормы и статистически значимо в II группе, по сравнению с новорожденными от матерей, перенесших COVID-19 ($p_{1-2} < 0,001$), детьми с перинатальным ишемическо-гипоксическим поражением ЦНС ($p_{2-3} < 0,001$), и условно здоровыми детьми ($p_{2-4} < 0,001$), у которых данный показатель находился в пределах возрастной нормы. У новорожденных от матерей, перенесших COVID-19, показатель SDNN достоверно ниже против условно здоровых детей ($p_{1-4} = 0,004$). Патологические значения SDNN значимо

чаще регистрировались у новорожденных с новой коронавирусной инфекцией (75,7%) и детей от матерей, перенесших COVID-19 во время беременности (54,1%) против детей группы III (16,2%, $p_{2-3} < 0,001$; $p_{1-3} = 0,002$) и условно здоровых детей (5,4%, $p_{2-4} < 0,001$; $p_{1-4} < 0,001$)

Значение rMSSD было значимо ниже у новорожденных II группы против условно здоровых детей ($p_{2-4} = 0,030$). Патологические значения rMSSD значимо чаще регистрировались у новорожденных с новой коронавирусной инфекцией (67,6%) против детей III (21,6%) и IV групп (5,4%), ($p_{2-3} < 0,001$; $p_{2-4} < 0,001$). У новорожденных от матерей, перенесших COVID-19, патологические значения rMSSD (45,9%) достоверно чаще фиксировались против условно здоровых детей (5,4%, $p_{1-4} = 0,004$) (таблица 29).

При анализе параметров поздних потенциалов желудочков были выявлены достоверные отличия у новорожденных I группы в сравнении с контрольной группой по всем 3 показателям (TotQRSF, LAS40, и RMS40), однако, все показатели находились в пределах нормы (таблица 30). Длительность фильтрованного QRS комплекса (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 ($p=0,035$). Лишь у 1 новорожденного (2,7%) от матери, перенесшей COVID-19, зафиксированы диагностические критерии (патологические значения) ППЖ ($TotQRSF \geq 90$, $RMS40 < 31$ мкВ) (таблица 30).

Таблица 30 - Выявляемость поздних потенциалов желудочков в исследуемых группах

Показатель	I группа (n=37)	II группа (n=37)	III группа (n=37)	IV группа (n=37)	р-значение между группами
Me [Q1;Q3]					
TotQRSF (мс)	62 [59;65]	62 [59;68]	59 [54;66]	60 [58;62]	0,035
LAS40 (мс)	210 [177;274]	196 [157;261]	196 [146;223]	173 [112;207]	0,041 $p_{1-4} = 0,030$
RMS40 (мкВ) M ± SD	20 [15;22]	17 [15;19]	18 [16;21]	17 [15;19]	0,017 $p_{1-4} = 0,035$

Примечание: используемый метод Краскелла-Уоллиса

Была показана статистическая значимость среднеквадратичной амплитуды последних 40 мс фильтрованного комплекса QRS (RMS40) и длительности фильтрованного комплекса QRS на уровне 40 мкВ (LAS 40) у детей от матерей, перенесших COVID-19, против условно здоровых новорожденных ($p_{1-4} = 0,035$; $p_{1-4} = 0,030$).

Максимальное и среднее значение альтернации волны Т в большинстве случаев укладывались в пределы возрастной нормы, однако, достоверно высокий показатель средней альтернации волны Т был у новорожденных от матерей, перенесших COVID-19, против условно здоровых детей ($p_{1-4} = 0,040$) (таблица 31).

Таблица 31 - Выявляемость альтернации волны Т в исследуемых группах новорожденных

Показатель	I группа (n=37)	II группа (n=37)	III группа (n=37)	IV группа (n=37)	p-значение между группами
Me [Q1;Q3]					
Максимальная альтернация з.Т, мкВ	73 [65;80]	41 [24;48]	64 [50;72]	21 [7;69]	0,114
Средняя альтернация з.Т, мкВ	38 [32;46]	21 [11;26]	27 [14;20]	11 [4;26]	0,049 $p_{1-4} = 0,040$

Примечание: используемый метод Краскелла-Уоллиса

Согласно полученным данным у новорожденных от матерей, перенесших во время беременности новую коронавирусную инфекцию, более часто, чем у новорожденных от физиологической беременности и родов развиваются кардиальные проблемы, особенно нарушения ритма сердца и дезадаптационные расстройства сердечно-сосудистой системы с признаками электрической нестабильности миокарда.

ГЛАВА 5. ВЗАИМОСВЯЗЬ НЕКОТОРЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ МИОКАРДА И КЛИНИКО- ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК НОВОРОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19

5.1. Определение корреляционных взаимосвязей электрической нестабильности миокарда и параметров ЭхоКГ

Нами установлены взаимосвязи признаков ЭНМ и гемодинамических показателей. При оценке связи параметра вариабельности ритма сердца - среднего значения стандартных отклонений RR интервалов, вычисленных по пятиминутным промежуткам в течение всей записи по данным ХМ-ЭКГ и показателя ЭхоКГ систолического давления легочной артерии, была установлена умеренной тесноты обратная связь ($\rho = -0,430$) (таблица 32).

Таблица 32 - Выявляемость связей ЭНМ и параметров эхокардиографии

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
SDANN-i – СДЛА	-0,430	Умеренная	0,008
TotQRSF – правый желудочек	0,373	Умеренная	0,027
Максимальная альтернация зубца Т – КДР	0,994	Весьма высокая	< 0,001
Максимальная альтернация зубца Т – СДЛА	0,814	Высокая	0,049
Средняя альтернация зубца Т – 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
Сигма QTc - КДО	-0,375	Умеренная	0,045
Максимальная дисперсия QT - ФВ %	-0,347	Умеренная	0,044

Выявлена высокая прямая корреляционная связь между средней альтернацией зубца Т и систолическим давлением в легочной артерии ($\rho=0,814$). Также нами установлено, что средняя альтернация зубца Т имеет весьма высокую корреляционную взаимосвязь с конечно-диастолическим объемом левого желудочка ($\rho=0,986$). Корреляционная связь между максимальной альтернацией зубца Т и конечно-диастолическим размером левого желудочка расценивалась как прямой весьма высокой ($\rho=0,994$)

Параметр позднего потенциала желудочков - длительность фильтрованного QRS-комплекса (Total QRSf) показал прямую умеренную корреляционную взаимосвязь с размером правого желудочка ($\rho=0,373$). Были обнаружены некоторые корреляционные взаимосвязи параметра коэффициента линейной регрессии (slope QT/RR) с размерами предсердий у новорожденных. Выявлена умеренная обратная корреляционная связь slope QT/RR с левым предсердием ($\rho= -0,366$) и умеренная обратная связь с размером правого предсердия ($\rho= -0,339$). Нами была установлена умеренная тесноты обратная корреляционная связь между конечно-диастолическим объемом левого желудочка и показателем сигма QT. Умеренная обратная теснота корреляционной связи по Чеддока была установлена между параметром ЭхоКГ – фракции выброса и максимальной дисперсией QT ($\rho= -0,347$) (таблица 32).

Признаки электрической нестабильности миокарда (SDANN-i, TotQRSF, максимальная и средняя альтернация зубца T, QT/RR, сигма QTc, максимальная дисперсия QT), выявленные по данным ХМ-ЭКГ, коррелировали с параметрами эхокардиографии и показали диагностическую значимость электрофизиологической нестабильности миокарда.

5.2. Определение корреляционных взаимосвязей электрической нестабильности миокарда и параметров лабораторной диагностики

Интересные корреляционные взаимосвязи были обнаружены среди параметров ЭНМ и лабораторной диагностикой (таблица 33).

Таблица 33 - Выявляемость связей ЭНМ и параметров лабораторной диагностики

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Дисперсия dTp-e – Тропонин I	-0,355	Умеренная	0,031
Дисперсия dTp-e – Калий	0,418	Умеренная	0,010
Дисперсия dTp-e – Натрий	-0,405	Умеренная	0,017
NT-pro-BNP – Мах дисперсия QT	0,375	Умеренная	0,026
Фибриноген– Min QTc	-0,376	Умеренная	0,037

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Фибриноген – Mean	0,529	Заметная	0,002
D-димер – Mean	-0,564	Заметная	0,001
ЛДГ – Mean	0,410	Умеренная	0,012

Были обнаружены умеренные обратные корреляционные взаимосвязи параметра электрической нестабильности миокарда (дисперсия Tr-e) к кардиоспецифическому маркеру тропонину I ($\rho = -0,355$) и уровню натрия ($\rho = -0,405$). Взаимосвязь между дисперсией Tr-e и уровнем калия в сыворотки крови определялась как прямая умеренная ($\rho = -0,418$). Уровень биомаркера кардиотоксичности N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) формировал умеренную прямую корреляционную связь с максимальной дисперсией QT ($\rho = 0,375$). Умеренная обратная корреляционная связь объединяет лабораторный параметр фибриноген и минимальное значение QTc ($\rho = -0,376$) (таблица 33).

Нами были установлены корреляционные взаимосвязи параметра variability ритма сердца - средней длительности нормированного интервала NN (Mean RR) с фибриногеном, где установлена заметная прямая связь ($\rho = 0,529$); заметная обратная корреляционная взаимосвязь с D-димером ($\rho = -0,564$), и умеренная прямая связи с лактатдегидрогеназой ($\rho = 0,410$).

Признаки электрической нестабильности миокарда (dTr-e, максимальная дисперсия QT, Min QTc, Mean), выявленные по данным ЭКГ и ХМ, коррелировали с параметрами лабораторной диагностики и показали диагностическую значимость электрофизиологической нестабильности миокарда.

5.3. Определение корреляционных взаимосвязей между разными показателями электрической нестабильности миокарда

Нами установлена умеренная прямая корреляционная связь дисперсии QT и показателя позднего потенциала желудочка - длительности фильтрованного QRS комплекса (Total QRSf) ($\rho = 0,409$). Максимальная частота сердечных сокращений по данным ЭКГ формировала обратную умеренную тесноту связи с дисперсией QT ($\rho = -0,469$). Была выявлена умеренная прямая корреляция соотношения Tr-e/QT к средней дневной частоте сердечных сокращений в период бодрствования по данным ХМ-ЭКГ ($\rho = 0,347$), и среднесуточной частоте сердечных сокращений по ХМ ($\rho = 0,334$) (таблица 34).

Таблица 34 - Выявляемость связей между разными показателями ЭНМ

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Дисперсия dQT– TotQRSF	0,409	Умеренная	0,013
Tr-e/QT – ЧСС дн.сп по ХМ- ЭКГ	0,347	Умеренная	0,041
Tr-e/QT– Среднесуточная ЧСС по ХМ	0,334	Умеренная	0,050
ЧСС мах – Дисперсия dQT	-0,469	Умеренная	0,003
Среднесуточная ЧСС по ХМ – НЭС ХМ-ЭКГ	0,343	Умеренная	0,044
ЦИ– rMSSD	0,366	Умеренная	0,028
ЖЭС ХМ- ЭКГ – pNN50%	-0,593	Заметная	0,033
НЭС ХМ- ЭКГ – ЧСС дн.сп ХМ- ЭКГ	0,415	Умеренная	0,013
НЭС ХМ- ЭКГ – Среднесуточная ЧСС по ХМ	0,343	Умеренная	0,044
Паузы ритма всего– SDNN BPC	0,404	Умеренная	0,013
SDNN – ЧСС мин по ЭКГ	-0,383	Умеренная	0,019
SDNN – ЧСС мах по ЭКГ	-0,349	Умеренная	0,034
SDNN– ЧСС средняя по ЭКГ	-0,370	Умеренная	0,024

При оценке связи параметра холтеровского мониторинга – циркадный индекс и квадратного корня из суммы квадратов разностей последовательных NN интервалов (rMSSD) была установлена умеренной тесноты прямая связь ($\rho = 0,366$). Мы обратили внимание на корреляционные взаимосвязи параметра variability ритма сердца - стандартного отклонения всех анализируемых NN интервалов (SDNN) с: паузами ритма сердца по данным ХМ, где установлена

умеренная прямая связь ($\rho= 0,404$); умеренная обратная связь с минимальной ЧСС ($\rho=-0,383$), с максимальной ЧСС ($\rho= -0,349$), и средней ЧСС ($\rho= -0,370$) по данным стандартной ЭКГ (таблица 34).

Желудочковые экстрасистолы по данным ХМ образовывали заметную обратную корреляционную связь с отношением NN50 к общему числу NN-интервалов (pNN50%), ($\rho= 0,593$). Была установлена умеренная прямая связь наджелудочковых экстрасистол, по данным ХМ, с средней частотой сердечных сокращений во время бодрствования днем ($\rho= 0,415$) и среднесуточной частотой сердечных сокращений ($\rho= 0,343$). Признаки электрической нестабильности миокарда, выявленные разными методами исследования, коррелировали между собой, согласно этому, подтверждается ценность стандартной ЭКГ в диагностике ЭНМ.

Корреляционные связи электрической нестабильности миокарда, выявленные разными методами исследования, и параметры лабораторно-инструментальной диагностики у новорожденных от матерей, перенесших COVID-19, демонстрируют взаимозависимость функциональных и морфологических и гемодинамических характеристик кардиоваскулярной системы.

5.4. Оценка зависимости дисперсии dQT от наличия сердечной недостаточности и нарушения ритма у новорожденных от матерей, перенесших COVID-19

Нами проведена оценка зависимости дисперсии dQT от наличия сердечной недостаточности и нарушения ритма у новорожденных от матерей, перенесших COVID-19 (таблица 35). Число наблюдений составило 37. В результате проведенного анализа было установлено статистически значимое влияние как наличия сердечной недостаточности, так и нарушения ритма на дисперсию dQT ($p=0,005$ и $p=0,006$, соответственно). При этом взаимосвязь факторов между собой была статистически незначимой ($p=1,0$). Вклад в дисперсию dQT

сердечной недостаточности был выше, чем у общего нарушения ритма, значения η^2 составляли 21,3 и 20,0%, соответственно.

Таблица 35 - Оценка влияния наличия сердечной недостаточности и общего нарушения ритма на дисперсию dQT

Факторы	Оценка влияния факторов на дисперсию dQT		Уровень значимости связи факторов
	η^2 , %	p	
Сердечная недостаточность	21,3	0,005	1,0
Нарушение ритма	20,0	0,006	

5.5. Прогностическая модель для определения вероятности выявления нарушения ритма у новорожденных от матерей, перенесших COVID-19, по данным инструментальных методов исследований (ЭКГ и ХМ-ЭКГ), в зависимости от скорректированного интервала QT (QTc), трансмуральной дисперсии реполяризации (Tpeak-Tend), продолжительности фильтрованного комплекса QRS желудочков (TotQRSF), среднесуточной ЧСС.

Разработана прогностическая модель для определения вероятности выявления нарушения ритма по данным инструментальных методов исследований (ЭКГ и ХМ-ЭКГ), в зависимости от скорректированного интервала QT (QTc), трансмуральной дисперсии реполяризации (Tpeak-Tend), продолжительности фильтрованного комплекса QRS желудочков (TotQRSF), среднесуточной ЧСС. Число наблюдений составило 37.

Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$p = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%$$

$$z = -32,821 + 0,231 * X_{\text{TotQRSF}} + 0,043 * X_{\text{ЧСС среднесуточная}} + 0,046 * X_{\text{QTc}} - 0,122 * X_{\text{Tpeak-Tend}} \quad (1)$$

где p – вероятность выявления нарушения ритма (%), X_{TotQRSF} – продолжительность фильтрованного комплекса QRS желудочков (мс), $X_{\text{ЧСС ср.сут}}$ – среднесуточная ЧСС (ударов в минуту), X_{QTc} – продолжительность интервала QT (мс), $X_{\text{Tpeak-Tend}}$ - трансмуральная дисперсия реполяризации (мс)

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p=0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель (1) определяет 57,2% дисперсии вероятности развития нарушения ритма.

Исходя из значений регрессионных коэффициентов, продолжительность фильтрованного комплекса QRS желудочков, среднесуточная ЧСС, продолжительность интервала QTc имеют прямую связь, трансмуральная дисперсия реполяризации имеют обратную связь с вероятностью выявления нарушения ритма. Увеличение продолжительности фильтрованного комплекса QRS желудочков на 1 единицу увеличивает шансы выявления нарушения ритма в 1,26 раз, увеличение среднесуточной частоты сердечных сокращений увеличивает шансы выявления нарушения ритма в 1,044 раз, увеличение продолжительности интервала QTc на 1 мсек увеличивает шансы выявления нарушения ритма в 1,047 раз, увеличение трансмуральной дисперсия реполяризации на 1 единицу увеличивает риск формирования нарушения ритма в 0,886 раз (таблица 36)

Таблица 36 - Показатели логистического регрессионного анализа ассоциации электрокардиографических показателей и параметров суточного мониторинга ЭКГ с нарушением ритма.

Показатели	Однофакторный логистический регрессионный анализ			Многофакторный логистический регрессионный анализ		
	ОШ	95% ДИ	p	ОШ	95% ДИ	P-значение
QTc, мс	1,026	0,998-1,055	0,071	1,047	0,998-1,099	0,062
Дисперсия dQT, мс	1,009	0,956-1,065	0,749			
Tpeak-Tend, мс	0,907	0,834-0,988	0,024	0,886	0,77-1,019	0,089
TotQRSF	1,194	1,006-1,417	0,043	1,26	0,995-1,596	0,055
ЧСС среднесуточная, уд/мин	1,032	1,002-1,063	0,036	1,044	0,994-1,097	0,087
Tr-e/QT	0	0-7648,7	0,319			
SDNN, мс	0,999	0,956-1,044	0,96			
Константа						<0,001

Для изучения диагностической ценности показателей использовали ROC-анализ (рисунок 12). Для определения точек разделения проведен анализ ROC-

кривой для параметров, показавших значимую связь, с возникновением нарушения ритма сердца в многофакторном логистическом регрессионном анализе.

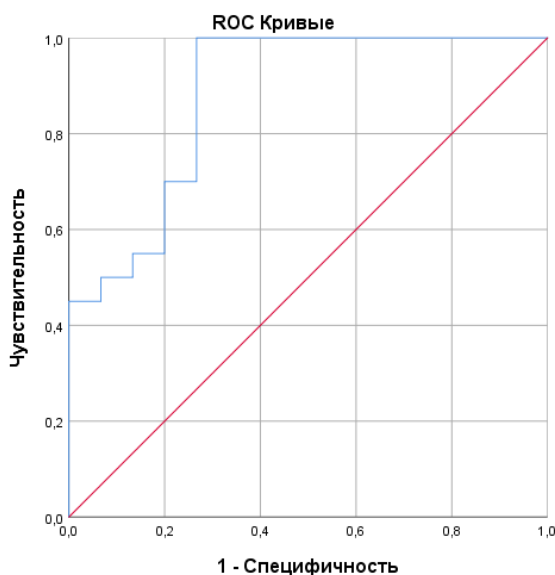


Рисунок 12 - ROC-кривые для ассоциации выявленных параметров с нарушением ритма

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза нарушения ритма и значения логистической регрессионной функции, составила $0,88 \pm 0,061$ с 95% ДИ: 0,761-0,999 ($p < 0,001$).

Пороговое значение функции P (1) в точке cut-off составляло 0,4121136. Значения функции, равные или превышающие данное значение соответствовали прогнозу развития нарушения ритма. Чувствительность и специфичность метода составили 95,0% и 73,3% соответственно. Диагностическая точность 85,7%, положительная прогностическая ценность – 82,6%, отрицательная прогностическая ценность – 91,7%.

5.6. Прогностическая модель для определения нарушения ритма у новорожденных I группы по данным инструментального метода исследования в зависимости от дисперсии интервала Tr-e (dTr-e)

Разработана прогностическая модель для определения вероятности выявления нарушения ритма по данным стандартной ЭКГ в зависимости от

дисперсии интервала Тр-е (dТр-е) методом бинарной логистической регрессии. Число наблюдений составило 37. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$$z = -0,956 + 0,121X_{dТр-е}$$

где P – вероятность показателя нарушения ритма по данным инструментального метода исследования, $X_{dТр-е}$ – дисперсия интервала Тр-е.

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p = 0,007$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель объясняет 26,7% наблюдаемой дисперсии изучаемого показателя.

Результаты оценки связи нарушения ритма и dТр-е представлены в таблице 37.

Таблица 37 - Характеристики связи предиктора модели (дисперсии Тр-е) с вероятностью выявления нарушения сердечного ритма

Предикторы	Однофакторный регрессионный анализ		Многофакторный регрессионный анализ	
	COR; 95% ДИ	P	AOR; 95% ДИ	p
dТр-е	1,129; 1,012 – 1,257	0,029*	1,129; 1,012 – 1,257	0,029*

* – влияние предиктора статистически значимо ($p < 0,05$)

При оценке зависимости вероятности представленного показателя от значения логистической функции P с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (рисунок 13).

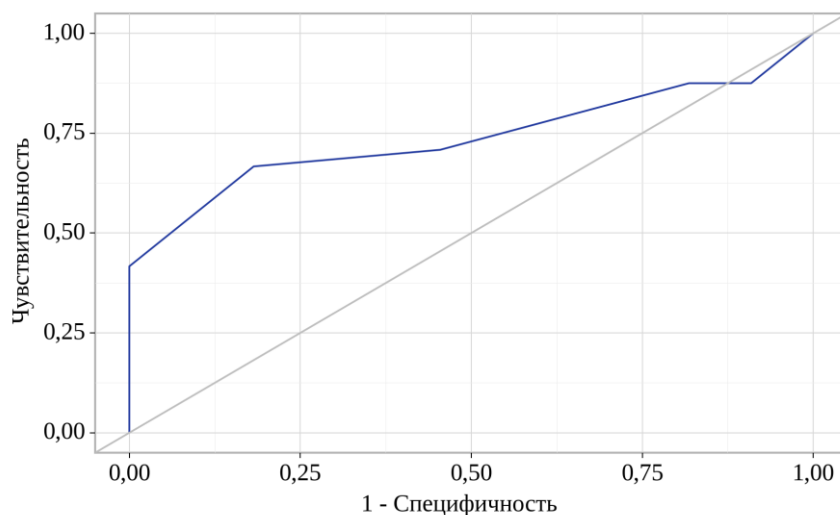


Рисунок 13 - ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности нарушения ритма от значения логистической функции Р

Площадь под ROC-кривой составила $0,739 \pm 0,086$ с 95% ДИ: 0,571 – 0,906. Полученная модель была статистически значимой ($p = 0,024$).

В таблице 38 приведены метрики исследуемой модели при различном пороговом значении логистической функции

Таблица 38 - Зависимость метрик от порогового значения модели

Метрики	Пороговые значения								
	0,5	0,6	0,73	0,89	0,9	0,93	0,94	0,95	0,97
Precision	0,68	0,77	0,89	1	1	1	1	1	1
Sensitivity	0,88	0,71	0,67	0,375	0,33	0,21	0,167	0,125	0,125
F-мера	0,76	0,74	0,76	0,55	0,5	0,345	0,286	0,222	0,222
Specificity	0,23	0,62	0,85	1	1	1	1	1	1
Положительная прогностическая ценность	0,677	0,772	0,89	1	1	1	1	1	1
Отрицательная прогностическая ценность	0,5	0,533	0,58	0,448	0,448	0,406	0,394	0,382	0,382

Накладывая требование максимальной специфичности S_p на исследуемую модель, получим точку cut-off, равную 0,89. При данном пороговом значении, дисперсия интервала T_{p-e} , при которой прогнозируется нарушение ритма, находится как решение неравенства

$$\frac{1}{1 + e^{0,956 - 0,121X_{dT_{p-e}}}} \cdot 100\% \geq 0,89$$

и составляет 24,74 мс и выше. Чувствительность и специфичность модели составили 37,5% и 100%, соответственно. Положительная прогностическая ценность 100%, отрицательная прогностическая ценность 44,8%.

5.7. Прогностическая модель для определения нарушения ритма у новорожденных I группы по данным стандартной ЭКГ в зависимости от скорректированного QT.

Была разработана прогностическая модель для вероятности выявления общего нарушения ритма по данным стандартной ЭКГ в зависимости от QTc методом бинарной логистической регрессии. Число наблюдений составило 37. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$$z = -21,892 + 0,052X_{QTc}$$

где P – вероятность показателя нарушения ритма по данным стандартной ЭКГ, X_{QTc} – QTc

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p = 0,002$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель объясняет 31,8% наблюдаемой дисперсии изучаемого показателя. При увеличении показателя "QTc" на 1 шансы показателя 2 увеличивались в 1,053 раза. Результаты оценки связи общего нарушения ритма с QTc в таблице 39.

Таблица 39 - Характеристики связи предиктора модели (длительности интервала QTc) с вероятностью выявления нарушений ритма сердца

Предикторы	Однофакторный регрессионный анализ		Многофакторный регрессионный анализ	
	COR; 95% ДИ	p	AOR; 95% ДИ	p
QTc	1,053; 1,014 – 1,095	0,008*	1,053; 1,014 – 1,095	0,008*

* – влияние предиктора статистически значимо ($p < 0,05$)

При оценке зависимости вероятности изучаемого показателя от значения логистической функции P с помощью ROC-анализа получена кривая. Площадь под ROC-кривой составила $0,766 \pm 0,087$ с 95% ДИ: $0,595 - 0,937$. Полученная модель была статистически значимой ($p = 0,008$) (рисунок 14).

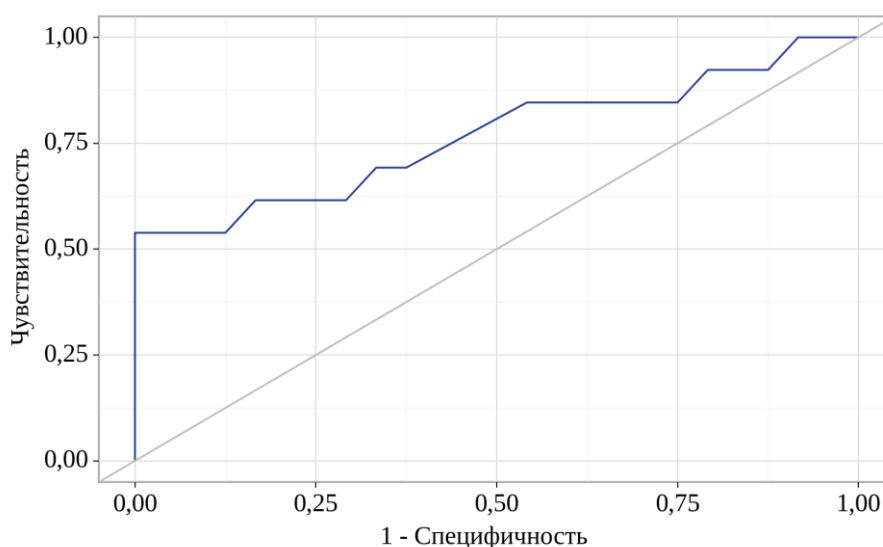


Рисунок 14 - ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности общего нарушения ритма от значения логистической функции P

В таблице 40 приведены метрики исследуемой модели при различном пороговом значении логистической функции

Таблица 40 - Зависимость метрик от порогового значения модели

Метрики	Пороговые значения					
	0,4	0,5	0,6	0,7	0,74	0,8
Precision	0,7	0,778	1	1	1	1
Sensitivity	0,5	0,5	0,429	0,357	0,286	0,071
F-мера	0,583	0,609	0,6	0,526	0,444	0,133
Specificity	0,869	0,913	1	1	1	1
Положительная прогностическая ценность	0,7	0,778	1	1	1	1
Отрицательная прогностическая ценность	0,741	0,75	0,742	0,719	0,697	0,639

Накладывая требование максимальной специфичности S_p на исследуемую модель, получим точку cut-off, равную 0,74. При данном пороговом значении,

корректированный интервал QTc, при котором прогнозируется нарушение ритма, находится как решение неравенства

$$\frac{1}{1 + e^{21,892 - 0,052X_{QTc}}} \cdot 100\% \geq 0,74$$

и составляет выше 440 мс. Чувствительность и специфичность модели составили 28,6% и 100%, соответственно. Положительная прогностическая ценность 100%, отрицательная прогностическая ценность 69,7%.

Таким образом, у новорожденных от матерей, перенесших новую коронавирусную инфекцию, развитие нарушений ритма высоко вероятно при увеличении по данным стандартной ЭКГ дисперсии интервала Tr-e (dTr-e) > 24,74 мс., и корректированного интервала QTc > 440 мс. Согласно результатам многофакторного анализа, по данным ЭКГ и ХМ-ЭКГ, вероятность выявления нарушений ритма в максимальной степени определяется продолжительностью корректированного интервала QT (QTc), трансмуральной дисперсии реполяризации (Tpeak-Tend), фильтрованного комплекса QRS желудочков (TotQRSF) и среднесуточной ЧСС. Оценка данных показателей в динамике на протяжении первого года жизни может быть использована для мониторинга состояния ССС и выбора дальнейшей тактики ведения новорожденных.

5.8. Клинические примеры

Клиническое наблюдение №1

Новорожденный Р., 3 дня

Основной клинический диагноз: Нарушением ритма сердца типа наджелудочковой экстрасистолии. Адаптационная кардиопатия с явлениями электрической нестабильности миокарда, удлинением интервала QT неуточненного генеза. Функционирование фетальных коммуникаций: открытое овальное окно (1,8 мм). СН ФК 0-I по Ross.

Сопутствующий: Перинатальное поражение ЦНС смешанного генеза. Синдром гипервозбудимости, мышечной дистонии. Лактазная недостаточность.

Синдром избыточного бактериального роста, ассоциированный грибково-бактериальной (*Candida albicans*, *Klebsiella variicola*) флорой.

Жалобы: ребенок не предъявляет в силу возраста, мама ребенка жалоб не предъявляет.

Ребенок от 3 беременности, протекающей на фоне нейро-циркуляторной дисфункции по смешанному типу, миопии средней степени, анемии легкой степени. Перенесла лабораторно подтвержденную новую коронавирусную инфекцию средней степени тяжести в 19 недель беременности. Диагностирована внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония (вероятно-вирусной этиологии, КТ-2, умеренная степень поражения). Находилась на стационарном лечении в течении 16 дней, получала медикаментозную терапию (амбулаторно вильпрофен 500 мг 3 р/д, в стационаре - эритромицин в/в кап №5, противовирусную и симптоматическую терапию). Угроза прерывания беременности на сроке 21 неделя.

Роды II, естественные, на сроке 38 недель, без особенностей. Вес ребенка при рождении 3580 г., рост 52 см. Оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. Состояние при рождении: средней степени тяжести за счет ранней дезадаптации сердечно-сосудистой системы. Сознание ясное. Кожные покровы розовые, «мраморные», легкий цианоз носогубного треугольника при беспокойстве. Склеры и видимые слизистые чистые. Голова округлой формы. Большой родничок 2.0 x 2.0см, не выбухает. Рефлексы новорожденных вызываются, тремор подбородка при плаче. Мышечный тонус дистоничен. Дыхание через нос свободное. Выделения из носа нет. Зев: спокойный. Подкожно-жировой слой развит достаточно. Тургор тканей достаточный. Лимфатические узлы не увеличены. Моторное развитие соответствует возрасту. Нервно-психическое соответствует возрасту. Дыхание в легких проводится по всем полям - пуэрильное, хрипов нет, ЧДД – 50-52 в минуту. Границы сердца не расширены. Сердечные тоны приглушены, аритмичные, частые экстрасистолы. Частота сердечных сокращений 178-180 в минуту, при беспокойстве до 192 в минуту. Живот доступен пальпации, мягкий,

безболезненный. Печень +1,5 см из под края реберной дуги. Мочится самостоятельно. В связи с нарушением ритма ребенок переведен в ОПНД.

Инструментальные исследования:

Электрокардиография: PQ - 0,12-0,14"; QRS - 0,07"; QT - 0,32-0,34"; QTc 0,477- 0,507"; ЧСС 120-130уд/мин.; ST на изолинии; dQT 48 мс; интервал Tpeak-Tend 78 мс; dTr-e 20 мс; Tr-e/QT 0,25. Заключение: Синусовый ритм. Отклонение ЭОС вправо. Замедление электрической систолы желудочков. Частая наджелудочковая экстрасистолия, в т.ч. с аберрантными комплексами.

Эхокардиография: Митральный клапан: 13 мм; регургитация до 1 (+), Аортальный клапан: (трехстворчатый); градиент давления (pG) 3 мм рт.ст. Основание аорты: 12.5 мм; Перешеек: 9.5мм; pG 7 мм рт.ст. Брюшная аорта: характер кровотока – магистральный. Трикуспидальный клапан: 13 мм; рег до 1 (+). Легочный клапан: 11 мм; pG 3 мм рт.ст. Левое предсердие в диастолу: 14.5 мм; N 13-18. Правое предсердие в диастолу: 16.5 мм; Правый желудочек в диастолу: 12 мм; Толщина передней стенки: 2.5 мм. Левый желудочек: КДР 24,5 мм (N 18-25). КСР 14 мм. КДО 19 мл. КСО 5мл. УО 1 мл. Фракция выброса 71 %. Сократительная способность 38 %. Толщина задней стенки в диастолу: 3.5 мм. Межжелудочковая перегородка: 3.5 мм Межжелудочковая перегородка: без особенностей. Межпредсердная перегородка: открытое овальное окно 1.8 мм, сброс слева направо. Наличие перикардального выпота: (-). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** Открытое овальное окно.

Холтеровское мониторирование (ХМ-ЭКГ): ЧСС днем (бодрствование): средняя: 115 (98-138) уд/мин. ЧСС ночью (во время сна): средняя 109 (99- 130) уд/мин. Общая продолжительность сна: 11 час. 58 мин. Брадикардия в течение суток (норма ЧСС бодрствования 149-163 уд/мин; норма ЧСС сна 125-149 уд/мин). Циркадный индекс 106%. Циркадный индекс ЧСС резко снижен (ригидный ритм). В течение суток субмаксимальная ЧСС не достигнута (63% от максимально возможной для данного возраста). Синусовый ритм общей длительностью 23:28:44 с ЧСС от 93 до 141 (средняя 112, при норме 138-148)

уд/мин в течение всего наблюдения. Желудочковая экстрасистолия не обнаружена. Частая наджелудочковая экстрасистолия (всего-16829/сут, бодрствование -8025/сут, сон 8804/сут). Парные наджелудочковые экстрасистолы-66/сут. Наджелудочковая эктопическая активность встречается днем и ночью ('смешанный' тип аритмии). Патологических изменений сегмента ST не выявлено. Паузы за счет синусовой аритмии – 2541 (бодр.-1048, сон -1493). В течение суток наблюдалось удлинение скорректированного QT-интервала свыше 470 мс в течение 20 часов 37 минут (100% времени).

Статистика изменений QT-интервала

Показатель	Период	Среднее (мс)	Сигма (мс)	Минимум (мс)	Максимум (мс)
QT	Все измерение	370	12	327	405
	Бодрствование	364	11	327	405
	Сон	376	11	337	402
QT кор.	Все измерение	507	6	478	542
	Бодрствование	505	6	484	542
	Сон	509	7	478	534
Дисп. QT	Все измерение	2	1	0	26
	Бодрствование	2	2	0	26
	Сон	2	1	0	17
QT-QTP	Все измерение	82	2	69	100
	Бодрствование	82	2	69	100
	Сон	81	2	75	96

Атриовентрикулярная блокада 1 степени не обнаружена

PQ днем (бодрствование): средн.:117; min:105; max.:140

PQ днем (сон): средн.:111; min:105; max.:140

Альтернация зубца Т. Положительный результат оценки альтернации волны Т выявлен в течение 9 мин (1%) из 8 ч 20 мин 30 сек, во время которых проводилась оценка альтернации. Максимальная длительность участков с положительной альтернацией 2 мин 50 сек, средняя - 1 мин 40 сек.

Среднее значение альтернации 42,3 мкВ (норма до 50).

Оценка вариабельности ритма сердца

Период	Все измер	бодрст.	Сон
VAR (мс)	665	627	579
avNN (мс)	530	516	545
SDNN (мс)	37	33	35
pNN50 (%)	0	0	0
rMSSD(мс)	10	10	11
SDNNidx (мс)	22	22	24
SDANN (мс)	27	23	24
VLF	409	350	475
LF	262	193	340
HF	35	26	45
nHF(%)	12	12	12
CBVP	1376	1305	1459

Поздние желудочковые потенциалы

Параметр	Максимум	Минимум	Среднее
TotQRSF	89	73	82
RMS40	109	17	43
LAS40	38	27	32

Лабораторные исследования:

Клинический анализ крови: эритроциты $-3,96 \times 10^{12}$, гемоглобин 153 г/л, гематокрит -37,1%, тромбоциты 303×10^9 , лейкоциты – 12×10^9 , эозинофилы -3%, нейтрофилы сегментоядерные – 46%, лимфоциты - 43%, моноциты – 8%, СОЭ – 3 мм/ч.

Общий анализ мочи: в пределах референсных значений.

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) из ротоглотки и носоглотки к РНК коронавируса SARS-CoV-2 – не обнаружена

Антитела к коронавирусу SARS-CoV-2 IgM- отрицательный; IgG -119.41 BAU/ml (N 0-10)

Биохимический анализ крови:

Показатель	Значение	Референтное значение	Ед.измерения
Тропонин I	0,004	0,0-0,06	нг/мл
NT-pro-BNP	10051	0 - 125	пг/мл
С-реактивный белок	12,5	0,0- 6,0	мг/л
Лактатдегидрогеназа	511	<451	Ед/л
Креатинфосфокиназа-МВ	106	<295	Ед/л
K ⁺	4.30	3,5-5,5	ммоль/л
Na ⁺	128.00	130-156	ммоль/л
Ca ⁺⁺	1.32	1,05-1,3	ммоль/л
D-димер	0,66	0,0-0,55	мкгFEU/мл
Фибриноген	2,44	1,25-4	г/л

Нейросонография: Расположение структур — срединное. Зрелость структур — зрелые. Желудочковая система не расширена. Боковые желудочки: Передние рога (N до 4 мм) слева 2, справа 2. Глубина тел (N до 4 мм) слева 2,5, справа 2,5. Затылочные рога: слева 14, справа 13. Височные рога не расширены. Асимметрия затылочных рогов - нет, просвет визуализируется, эхогенность вентрикулярной стенки обычная. Третий желудочек – 2,5 мм (N до 4 мм). Четвертый желудочек - треугольной формы. Ликвор анэхогенный. Сосудистые сплетения D = S, контуры ровные, структура однородная. Субарахноидальное пространство по конвекситальным отделам полушарий не расширено. Межполушарная щель не расширена. Цистерны мозга: большая цистерна - 5 мм. Перивентрикулярная область: эхогенность обычная. Эхогенность борозд и щелей мозга обычная. Зрительные бугры и подкорковые ядра - эхогенность средняя. В области каудоталамической вырезки - патологические изменения не визуализируются. Очаговые изменения вещества мозга не выявлены. Диффузные изменения вещества мозга - не выявлены. Изменения мозжечка и стволовой части мозга не выявлены на момент осмотра.

Допплерография сосудов головного мозга: По передней мозговой артерии спектр кровотока не изменен, нарушение ритма при осмотре - максимальная скорость (V_{max}) 58,4 (см/с), минимальная скорость (V_{min}) 16,3 (см/с). Индекс резистентности (RI) 0,72. По задней мозговой вене V 5 см/с, кровотоков не изменен. Заключение: УЗ-признаков структурной патологии головного мозга на момент осмотра не выявлено. УЗ-признаки замедления венозного оттока.

ЭЭГ сна: При анализе кривой, свободной от артефактов, в состоянии физиологического сна: В целом, паттерн сна инфантильный. Во второй фазе спокойного сна по всем отведениям регистрируется полиморфная ритмическая активность амплитудой от 7-15 до 150-180 мкВ, отдельные колебания - до 200-220 мкВ, зональные различия сохранены, периодически- сглажены. Медленно-волновая активность дельта-диапазона доминирует по всем отведениям, амплитудой до 150 мкВ, на медленные волны накладываются колебания с

меньшим периодом. Отмечается непостоянная переменная межполушарная асимметрия по индексу и амплитуде дельта-волн, преимущественно в задних отделах полушарий. Тета-активность регистрируется диффузно, с высоким индексом, с максимумом в центрально-передневисочных и фронтальных отведениях. Бета-активность представлена частотой 15-14 Гц амплитудой 50 мкВ (веретена сна), регистрируется регулярно, с максимумом в центральных-теменных отведениях, с распространение впередневисочные и фронтальные отведения, с непостоянной межполушарной асинхронией.

Заключение: на фоне относительно удовлетворительно сформированной возрастной биоэлектрической активности в цикле сна, имеются признаки регуляторной дисфункции на таламо-кортикальном уровне с нарушением в цикле сна. Пароксизмальной активности не зарегистрировано.

Консультация невролога. Клинический диагноз: Перинатальное поражение ЦНС смешанного генеза. Синдром гипервозбудимости, мышечной дистонии.

В данном клиническом случае у новорожденного, рожденного от матери, перенесшей COVID-19, на 19 недели беременности, отмечаются признаки СН, выраженные признаки электрической нестабильности миокарда, (на стандартной ЭКГ: увеличение $QT_c > 440$ мс, интервала $T_{peak}-T_{end} > 75$ мс., и соотношения $T_{p-e}/QT > 0,24$ и данным ХМ-ЭКГ, где в течение суток наблюдалось удлинение скорректированного QT-интервала свыше 470 мс в течение 20 часов 37 минут (100% времени), снижение некоторых параметров variability ритма сердца (Mean, SDNN, rMSSD и pNN50).

По данным ЭКГ и ХМ-ЭКГ фиксируется частая наджелудочковая экстрасистолия (16829/сут). Согласно результатам лабораторной диагностики, отмечается повышение NT-proBNP, С-реактивного белка, ЛДГ и D-димера. Методом ИФА обнаружены антитела IgG к коронавирусу SARS-CoV-2

С учетом проведенного обследования сложилось впечатление о вторичном удлинении QT сочетанного характера (медикаментозного, постгипоксического). С учетом нормальной ЭКГ матери и отца, отсутствия

семейного анамнеза по ВСС, патогномоничных симптомов (синкопе) на момент обследования ребенка не складывалось впечатление о первичном (генетически-детерминированном) характере синдрома. Оценка по критериям Шварца составила 1 балл. Органические заболевания сердца исключены, однако, имелись начальные признаки сердечной недостаточности. Ребенок нуждался в медикаментозной терапии и динамическом наблюдении. С учетом плотности экстрасистолии, обосновано подключение антиаритмической терапии (пропанорм) и с учетом удлинения интервала QT- β -адреноблокатор.

Проведено лечение: Карнитина хлорид 10%- 3,2 мл в/в кап №10, Пропанорм 150 мг из расчета 10 мг/кг/сут в 3 приема внутрь, с последующей коррекцией до 7,5 мг/кг/сут, Анаприлин 0,5 мг/кг/сут (1/8 таб 2 раза в сутки утром, вечером), Компливит аква ДЗ по 2 капли 1р/д.

Клиническое наблюдение №2

Новорожденный М., 5 дней

Основной клинический диагноз: Врожденный миокардит неуточненной этиологии с поражением проводящей системы сердца: одиночная мономорфная желудочковая экстрасистолия, среднетяжелое течение. Функционирование фетальных коммуникаций: открытое овальное окно. Малая аномалия развития сердца: дополнительные трабекулы в полости левого желудочка. СН ФК I по Ross.

Сопутствующий диагноз: Церебральная возбудимость новорожденного.

Жалобы: ребенок не предъявляет в силу возраста, мама ребенка жалоб не предъявляет.

Ребенок от 4 беременности. Предшествующие беременности 1 и 2 беременность - роды, 3 беременность – медицинский аборт, 4 беременность настоящая. Течение беременности было отягощено развитием угрозы прерывания. Отмечались плацентарные нарушения. Корригированная истмико-цервикальная недостаточность. Многоводие. Преждевременный разрыв плодных оболочек. Беременность протекала на фоне экстрагенитальной

патологии: Анемия. Миопия слабой степени. Новая коронавирусная инфекция (подтверждена лабораторно), средне-тяжелого течения в 17 недель беременности. Внегоспитальная двусторонняя полисегментарная пневмония, средней степени тяжести (КТ-3). Получала комплексную терапию в условиях стационара.

Роды 3, естественным путем, на сроке 38 недель. Предлежание затылочное. Безводный промежуток 3 часа.

Состояние при рождении: средней степени тяжести за счет кардиологического статуса в т.ч. за счет нарушения ритма сердца, признаков сердечной недостаточности. Вес при рождении 3850 г. Рост при рождении 53 см. Окружность головы 35 см. Окружность груди 34 см. Окружность головы 35 см. Оценка по шкале Апгар балл 7/8 баллов. Сознание ясное. Кожные покровы бледно-розовые, умеренный цианоз носогубного треугольника при беспокойстве, субиктеричные, мраморность верхних и нижних конечностей. Голова округлой формы. Большой родничок 2,0 x 2,0 см, не выбухает. Рефлексы новорожденных вызываются, тремор подбородка при плаче. Мышечный тонус дистоничен, поджимает пальцы стоп. Дыхание через нос свободное. Выделения из носа: нет. Зев: спокойный. Подкожно-жировой слой развит достаточно. Тургор тканей достаточный. Лимфатические узлы не увеличены. Моторное развитие соответствует возрасту. Нервно-психическое соответствует возрасту. Дыхание в легких проводится по всем полям, хрипов нет, ЧДД – 64 в минуту, с втяжением уступчивых мест грудной клетки и небольшим раздуванием крыльев носа. Границы сердца не расширены. Сердечные тоны глухие, мягкий систолический шум с эпицентром на верхушке, интенсивность соответствует 2/6 громкости по шкале Фримана-Левина-Лыкова, без зоны иррадиации. Ритм неправильный, аускультативно выслушиваются 2 экстрасистолы за 1 минуту. Частота сердечных сокращений 186-188 уд/мин. Живот доступен пальпации, безболезненный. Печень +1,5 см из под края реберной дуги. Мочится самостоятельно. Стул самостоятельный, желтый. В связи с нарушением ритма сердца, признаков сердечной недостаточности ребенок переведен в ОПНД.

Инструментальная диагностика:

Электрокардиография: PQ - 0,12"; QRS - 0,08"; QT - 0,26"; QTс - 0,412"; ЧСС 142-156уд/мин. ST на изолинии. dQT 30 мс; интервал Tpeak-Tend 78 мс; dTr-e 28 мс; Tr-e/QT 0,24. Заключение: Синусовый ритм; желудочковая экстрасистолия-мономорфная, моотопная, одиночная (13 желудочковых экстрасистол на 98 QRS). Снижение амплитуды зубцов. Отклонение ЭОС вправо.

Эхокардиография: Митральный клапан:10 мм; рег до 1 (+). Аортальный клапан:7 мм; (трехстворчатый); градиент давления (pG 4) мм рт.ст. Основание аорты:12мм; Перешеек: 8 мм; pG 3 мм рт.ст. Брюшная аорта: характер кровотока – магистральный. Трикуспидальный клапан: 10 мм; рег до 1 (+); легочный клапан: 10 мм; pG 4 мм рт.ст. Легочный ствол: pG 4 мм рт.ст. Левое предсердие в диастолу: 12.5 мм (N 12-18). Правое предсердие в диастолу: 15.5 мм; Правый желудочек в диастолу:9 мм (N 3-13) Толщина передней стенки: 2 мм. Левый желудочек: КДР 24,8 мм (N 18-23) КСР 15 мм, КДО 17 мл, КСО 6 мл, УО 11 мл. Фракция выброса 48-50 % Сократительная способность 34% Толщина задней стенки в диастолу: 3мм Межжелудочковая перегородка:3мм Межжелудочковая перегородка: б/о Межпредсердная перегородка: открытое овальное окно 2 мм, сброс слева направо. Наличие перикардального выпота: (-). Заключение: дилатация левого желудочка, снижение ФВ. Открытое овальное окно; дополнительные трабекулы в ЛЖ.

Холтеровское мониторирование (ХМ-ЭКГ): ЧСС днем (бодрствование): средняя: 149 (114-198) уд/мин. ЧСС ночью (во время сна): 126 (107-168) уд/мин. ЧСС в пределах возрастных норм. Циркадный индекс 118%. Циркадный индекс ЧСС снижен. В течение суток субмаксимальная ЧСС достигнута (90% от максимально возможной для данного возраста). Синусовый ритм общей длительностью 23:09:43, с ЧСС от 101 до 204 (средняя 137) уд/мин в течение всего наблюдения. Мономорфная одиночная желудочковая экстрасистолия 19402 за сутки. Желудочковая эктопическая активность встречается днем и ночью (смешанный тип аритмии). Желудочковая экстрасистолия 5 градации по

Руан. Наджелудочковая экстрасистола 1 за сутки. 2 эпизода желудочковых экстрасистол с последующим замещающим желудочковым ритмом. Значимых изменений QT-интервала в течение суток не выявлено.

Статистика изменений QT-интервала

Показатель	Период	Среднее (мс)	Сигма (мс)	Минимум (мс)	Максимум (мс)
QT	Все измерение	309	10	253	360
	Бодрствование	300	15	253	360
	Сон	310	9	274	346
QT кор.	Все измерение	442	9	398	557
	Бодрствование	443	19	398	557
	Сон	442	7	422	468
Дисп. QT	Все измерение	14	12	9	66
	Бодрствование	66	0	66	66
	Сон	11	2	9	17
QT-QTP	Все измерение	94	4	48	106
	Бодрствование	93	9	48	106
	Сон	94	3	63	106

Атриовентрикулярная блокада 1 степени не обнаружена. PQ днем (бодрствование): средн.:96; мин:89; макс.:116 PQ днем (сон): средн.:96; мин:89; макс.:116 мс.

Альтернация зубца Т. Положительный результат оценки альтернации волны Т выявлен в течение 1 мин (4%) из 23 мин, во время которых проводилась оценка альтернации. Максимальная длительность участков с положительной альтернацией 1 мин, средняя - 1 мин. Максимальное значение альтернации 21 мкВ, среднее – 16,4 мкВ.

Поздние желудочковые потенциалы

Параметр	Максимум	Минимум	Среднее
TotQRSF	73	58	61
RMS40	280	76	146
LAS40	27	11	14
Результаты анализа были получены в 115 случаях из 140			

Лабораторная диагностика:

Клинический анализ крови: эритроциты $-4,76 \times 10^{12}$, гемоглобин 163 г/л, гематокрит -47,2%, тромбоциты 308×10^9 , лейкоциты – $14,6 \times 10^9$, эозинофилы -

3%, нейтрофилы сегментоядерные – 63%, лимфоциты - 24%, моноциты – 10%, СОЭ – 29мм/ч.

Общий анализ мочи: в пределах референсных значений.

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) из ротоглотки и носоглотки к РНК коронавируса SARS-CoV-2 – не обнаружена.

Антитела к коронавирусу SARS-CoV-2 IgM- отрицательный; IgG – 367,13 ВАУ/ml (N 0-10).

Биохимический анализ крови

Показатель	Значение	Референтное значение	Ед.измерения
Тропонин I	0,28	0,0-0,06	нг/мл
NT-pro-BNP	15771	0 – 125	пг/мл
С-реактивный белок	16,2	0,0-6,0	мг/л
Лактатдегидрогеназа	684,96	<451	Ед/л
Креатинфосфокиназа-МВ	301	<295	Ед/л
K ⁺	4,83	3,5-5,5	ммоль/л
Na ⁺	141	130-156	ммоль/л
Ca ⁺⁺	0,95	1,05-1,3	ммоль/л
D-димер	1,15	0,0-0,55	мкгFEU/мл
Фибриноген	2,49	1,25-4	г/л

В данном клиническом наблюдении у новорожденного от матери, перенесшей COVID-19, выявляются симптомы поражения ССС в виде (диспноэ, глухости, тахикардии, нарушения ритма) подтвержденных данными ЭКГ (признаки ЭНМ в виде увеличения интервала Треак-Tend >75 мс., и нарушение ритма типа желудочковых экстрасистол), ЭхоКГ (дилатация левого желудочка, снижение фракции выброса), выявленными изменения на ХМ-ЭКГ (желудочковая экстрасистолия 5 градации по Ryan с количеством 19402 за сутки) повышением уровня маркеров повреждения миокарда (тропонин I, NT-proBNP, КФК-МВ, ЛДГ), что позволило склониться в пользу диагноза врожденный миокардит, вероятно коронавирусной этиологии с поражением проводящей системы сердца по типу желудочковой экстрасистолии. Врожденный миокардит был установлен согласно клиническим рекомендация «Миокардиты у детей» от 2021 г. Для подтверждения диагноза ребенок направлен на МРТ сердца в ФГБУ

Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии г.Пензы. Согласно заключению (на руках у матери), диагноз был подтвержден. По результату МРТ сердца с контрастированием, выявлены достоверные признаки миокардита (повышение интенсивности сигнала на T2-взвешенном режиме; гиперемия и отек миокарда, определяющийся ранним контрастным усилением после введения гадолиний-содержащего контрастного вещества (ГСКВ) на T1-взвешенных изображениях (локально); дисфункция ЛЖ).

Проведено лечение: иммуноглобулин привиджен 10% в/в, глицин, пантогам, проведен курс преднизолона из расчета 3мг/кг/сут, антиаритмическая терапия амиодароном 10 мг/кг/сут.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время однозначно ясно, что изучение проблемы электрической нестабильности миокарда имеет большое значение в кардиологии и педиатрии [64, 90, 118, 236]. Такие неинвазивные методы исследования, как электрокардиография, холтеровское мониторирование ЭКГ, доступные практически во всех детских лечебно-профилактических учреждениях, являются довольно информативными в плане выявления электрофизиологической неоднородности миокарда как предиктора внезапной сердечной смерти, что особенно важно у детей из групп риска [14, 51, 128, 180, 198].

В последние годы активно обсуждается роль COVID-19, в развитии кардиальных нарушений [75, 112]. Инфекция SARS-CoV-2 во время беременности, также является серьезной проблемой и может оказывать негативное воздействие на развитие плода и новорожденного [124]. Для детей, которые как предполагалось первоначально, реже страдают новой коронавирусной инфекцией, также было показано, что возраст до года, наличие заболеваний центральной нервной и сердечно-сосудистой систем (ССС), а также болезней крови, почек и хронических заболеваний бронхолегочной системы являются факторами риска смертности от COVID-19 [61, 78, 189, 193, 218].

Исследования, касающиеся изучения состояния сердечно-сосудистой системы в острую стадию новой коронавирусной инфекции в педиатрической популяции единичны, а их результаты неоднозначны [67, 82, 168]. Тогда как изучению исходов беременности при COVID-19, состоянию плода и новорожденного уделялось достаточно много внимания [55, 58]. При этом, описаны преимущественно неонатальные проблемы детей, рожденных от матерей, страдающих острой SARS-CoV-2 инфекцией, тогда как кардиальные нарушения, возникшие в периоде новорожденности в результате антенатального и постнатального инфицирования, изучены недостаточно.

Поэтому, цель нашей работы: установить клинико-функциональные особенности сердечно-сосудистой системы и прогностическую значимость

электрофизиологических нарушений у новорожденных от матерей, перенесших коронавирусную инфекцию.

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 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.

По данным медицинской документации анализировалось течение антенатального периода и история родов, а также структура окончательных диагнозов по МКБ - 10. Проводилось комплексное клинико-инструментальное обследование с акцентом на диагностику признаков электрической нестабильности миокарда. ЭКГ проводили в 12 отведениях с анализом длительности комплекса QRS, интервала QT, дисперсии интервала QT (dQT), скорректированного интервала QT (QTc), трансмуральную дисперсию реполяризации (Tp-e), дисперсию интервала Tp-e (dTp-e) и отношение длительности интервалов Tp-e и QT (Tp-e/QT).

Холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ-ЭКГ) проводилось по стандартной методике с расчетом интервалов QT, QTc, показателей QT-динамики и вариабельности ритма сердца, с анализом поздних потенциалов желудочков и альтернации зубца T.

При проведении эхокардиографии оценивали морфологию структур сердца, размеры полостей, показатели внутрисердечной гемодинамики. Лабораторные методы исследования включали определение ЛДГ, КФК- МВ, СРБ, кардиоспецифических ферментов - тропонина I и N-концевого фрагмента

предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP); электролитов крови (калий, натрий, кальций); D-димера и фибриногена.

Статистическая обработка осуществлялась при помощи программ IBM SPSS Statistics 25 PS и StatTech v. 3.1.8.

Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (ОАГА) в группе новорожденных от матерей, перенесших COVID-19, на ранних сроках беременности отмечен в 64,9% случаев. Среди патологических состояний у матерей, перенесших COVID-19, наиболее часто выявлялись анемия беременных (62,2%), токсикоз (64,9%), фетоплацентарные нарушения (48,6%). На нарушениях плацентарного кровообращения у беременных с коронавирусной инфекцией было заострено особое внимание Abdel Massih A. et al., Chen A., et al., которыми установлено что, данные нарушения могут привести к разнообразным неонатальным заболеваниям и даже к летальным исходам [48, 79]. Кроме того, среди акушерских проблем, ассоциированных с COVID-19, описана анемия беременных, что сопоставимо с нашими результатами [61].

У обследованных нами новорожденных группы сравнения с перинатальным поражением ЦНС, антенатальный период в 91,9% был отягощен наличием внутриутробной гипоксией плода. Заметно реже внутриутробная гипоксия выявлялась в анамнезе новорожденных от матерей, перенесших новую коронавирусную инфекцию (37,8%) и новорожденных с острой инфекцией COVID-19 (35,1%) (I и II групп), однако, чаще относительно контрольной. Косолапова Ю.А. и соавт., в своем исследовании выявили признаки задержки внутриутробного развития (ЗВУР) (физическое развитие ребенка при рождении ниже 10-го перцентиля в соответствии с кривыми роста Intergrowth-21) у 16 из 500 (3,2%) новорожденных, рожденных от матерей, которые были инфицированы COVID-19 во время беременности [18]. Согласно нашим данным ЗВУР диагностирована в 48,6% и 32,4% в исследуемой группе новорожденных и группе сравнения – новорожденных с острой коронавирусной инфекцией.

Экстрагенитальная патология матерей новорожденных I группы, осложняющая течение антенатального периода, была представлена

преимущественно патологией сердечно-сосудистой системы в частности нейроциркуляторной дисфункцией (56,8%) и миокардиодистрофией (40,5%), а также ожирением (29,7%). В исследовании Villar José et al., избыточный вес на ранних сроках беременности наблюдался у 323 женщин (48,6%) инфицированных SARS-CoV2, и являлся важным прогностическим фактором риска развития тяжелого течения COVID-19 [224].

Среди акушерских осложнений у матерей новорожденных II группы стоит в 40,5 % случаев отметить преждевременное излитие околоплодных вод, что значимо чаще при сравнении с условно здоровыми детьми. В систематическом обзоре A. Della Gatta et al., было отмечено, что преждевременный разрыв плодных оболочек произошел по меньшей мере у 9 из 34 беременных пациенток (26%) [93]. Согласно наблюдениям В.Ф. Беженарь и соавт., самые распространенные акушерские осложнения у беременных, инфицированных SARS-CoV-2, включают: преждевременное излитие околоплодных вод, преждевременные роды, синдром задержки развития плода (СЗРП) и перинатальную смертность [3]. В нашем исследовании не было зарегистрировано значимого увеличения частоты преждевременных родов и перинатальной смертности.

Анализ литературных данных свидетельствует, что инфицирование новорожденных COVID-19 чаще происходит при рождении путем кесарева сечения [193]. Родоразрешение путем кесарева сечения у матерей новорожденных с SARS-CoV-2 в нашем исследовании проводилось в 48,6%, что согласуется с результатами в недавнего обзора, где было установлено, что инфекция SARS-CoV-2 у матерей была основным показанием к кесареву сечению [218].

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% матерей, обследованных нами новорожденных, во время беременности и большинстве случаев характеризовалась среднетяжелым

течением (59,5%). Тяжелая форма COVID-19 имела место только у 5 матерей (13,5%) которым требовался перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Согласно данным компьютерной томографии, у матерей новорожденных I группы, чаще встречалась вирусная пневмония с незначительным и умеренным процентом поражения легочной паренхимы (КТ-1 у 27%, КТ-2 у 24,3%), тем не менее, признаки дыхательной недостаточности имели место более чем у половины матерей (56,8%). Метаанализ данных из девяти публикаций, включающий 87 беременных женщин с инфекцией SARS-CoV-2, показал, что у большинства беременных женщин диагностирована пневмония COVID-19 легкой или средней степени тяжести, сходная по клиническим характеристикам с таковой у взрослого населения [129].

В исследуемой группе, по данным анамнеза, срок беременности, на котором произошло инфицирование COVID-19, составило в среднем на 20 [17;24] неделе, при этом новорожденные, в целом, имели более низкую в сравнении с детьми контрольной группы, оценку по шкале Апгар на 5-й минуте, однако не нуждались в переводе в ОРИТ (рисунок 15).

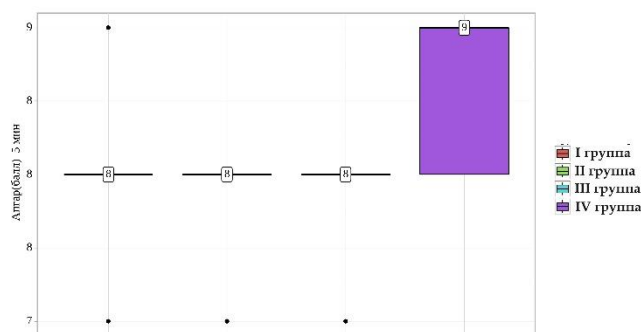


Рисунок 15 - Оценка новорожденных по шкале Апгар на 5-й минуте

Полученные данные согласуются с результатами исследования Allotey et al., которые установили, что 2,2% (11/500) новорожденных были рождены с отличными от нормальных показателей по шкале Апгар на 5-й минуте [54]. Недавнее исследование показало, 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 [49].

Однако самые низкие показатели массы, длины тела и низкие балльные показатели по шкале Апгар на 1-й минуте отмечались у новорожденных с острым течением новой коронавирусной инфекцией и у детей с перинатальным ишемическо-гипоксическим поражением ЦНС в сравнении с условно здоровыми новорожденными. Литературные данные подтверждают тот факт, что новорожденные, рожденные от матерей, перенесших новую коронавирусную инфекцию во время беременности, подвергаются более высокому риску патологических состояний, таких как дистресс плода (26,5–30,0%), более низкий вес при рождении (25,0%) или неонатальная асфиксия (1,4%) [38, 122].

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. У большинства (75,7%) новорожденных отмечалась легкая (в т.ч. бессимптомная) форма заболевания. Согласно данным мета-анализов вероятность заболевания новой коронавирусной инфекцией новорожденных при острой SARS-CoV-2 инфекции у матери невысока и составляет 0,9-3,2 % [109, 139, 141, 169, 199]

В нашем исследовании у части детей коронавирусная инфекция протекала бессимптомно, а наиболее частыми признаками COVID-19 были лихорадка (45,9%), желудочно-кишечные расстройства (29,7%), кашель и неврологические симптомы (по 24,3%) и кожные проявления (29,7%) и лишь шестеро (16,2%) новорожденных требовали кислородной поддержки. Н. García et al., в своем исследовании установили, что основными клиническими проявлениями новой коронавирусной инфекции у новорожденных были лихорадка (43,2%), респираторные симптомы (46,6%), желудочно-кишечные (35,2%) и неврологические изменения (23,7%) [105].

В целом, клиническая картина острой новой коронавирусной инфекции у новорожденных не отличалась от описанной у детей более старшего возраста и у более, чем половины детей характеризовалась бессимптомным или легким течением, особенно при варианте Омикрон и высокой вероятностью постнатального инфицирования от родителей и ухаживающего персонала [230]. У новорожденных группы II отмечена невысокая представленность пневмонии, у новорожденных с новой коронавирусной инфекцией (18,9%), сопоставимая с данными литературы [233].

В клиническом статусе основными жалобами матерей у новорожденных с новой коронавирусной инфекцией были беспокойство ребенка (62,2%), плохой сон (37,8%) и расстройство дыхания (18,9%), а у детей исследуемой группы неврологические нарушения (тремор конечностей, стартл-реакция, снижение двигательной активности) у 37,8%, плохой сон (32,4%), беспокойство ребенка (24,3%).

Согласно данным объективного обследования новорожденных I группы при аускультации чаще, чем у условно здоровых новорожденных выявлялся систолический шум над областью сердца (62,2%; 37,8%), ослабление звучности (37,8%; 2,7%) и аритмичность сердечных тонов (48,6%; 2,7%). Частота сердечных сокращений (ЧСС) у 27% новорожденных от матерей, перенесших COVID-19, была на верхней границе нормы с тенденцией к тахикардии, однако стойкая тахикардия чаще фиксировалась у новорожденных с новой коронавирусной инфекцией (73%), а брадикардия (64,9%) чаще отмечалась у новорожденных с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением ЦНС. Средняя частота дыхательных движений была выше у новорожденных с новой коронавирусной инфекцией в сравнении с детьми группы контроля и у 21,6% новорожденных отмечалось тахипноэ. Согласно данным пульсоксиметрии сатурация O₂ была ниже у новорожденных II группы относительно здоровых детей, в т.ч. у 13,5% новорожденных, она была ниже 95%.

По результатам эхокардиографии у новорожденных от матерей, перенесших COVID-19, чаще, чем в группах сравнения и контроля, выявлялись дилатации полостей сердца, а также регистрировалось сочетанное увеличение предсердий (которое не определялось у новорожденных других групп). Медиана систолических и диастолических размеров и объемов левого желудочка была выше у новорожденных исследуемой группы, чем в других группах. Толщина межжелудочковой перегородки среди детей, рожденных от матерей, перенесших COVID-19, в периоде новорожденности была выше чем в других группах, но лишь у одного ребенка (2,7%) фиксировалась гипертрофия межжелудочковой перегородки >2 Z-score.

В нашем исследовании медиана фракции выброса у новорожденных всех групп была в пределах возрастной нормы, лишь у одного ребенка от матери, перенесшей COVID-19, была зафиксирована сниженная ФВ до 48%. Выпот в полость перикарда фиксировался также у 1 новорожденного (2,7%). У новорожденных I группы чаще, чем в группе контроля выявлялась транзиторная неонатальная легочная гипертензия, вероятно ассоциированная с фетальными коммуникациями (35,1%) и регургитация на митральном клапане I-II степени (24,3%). Среди фетальных коммуникаций, открытое овальное окно у новорожденных с новой коронавирусной инфекцией (62,6%) и новорожденных от матерей, перенесших COVID-19 (59,5%) выявлялось значимо чаще, чем в других группах.

В нашем исследовании у одного новорожденного выявилось снижение ФВ до 48% в сочетании с дилатацией левого желудочка, изменениями на ЭКГ в виде нарушении реполяризации и признаков электрической нестабильности миокарда, респираторными нарушениями, повышением лабораторных показателей СРБ, NT-proBNP, тропонин I, ЛДГ, КФК-МВ, что позволило предположить у данного пациента врожденный миокардит. Мы предполагаем, что миокардит у этого ребенка развился в ходе неонатального МСВС, отличающегося несколько меньшей представленностью кардиоваскулярных нарушений [92, 144, 157, 175, 176, 187]. Также неонатальный МСВС определен

нами 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.

У новорожденных от матерей, перенесших COVID-19, выявлялись изменения биохимических параметров, в виде более высоких среднегрупповых уровней D-димера, С-реактивного белка, N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида. У части детей отмечались повышение D-димера (37,8%), СРБ (37,8%), сердечной фракции креатинфосфокиназы КФК-МВ (32,4%), NT-proBNP (64,9%) и калия (18,9%) (таблица 15). Результаты наших исследований полностью согласуются с данными литературы, демонстрирующими повышение уровня лабораторных показателей у новорожденных от матерей, перенесших COVID-19, так в исследовании Chen H. et al., было показано, что у одного из 9 новорожденных зарегистрированы повышенные уровни миокардиальных ферментов [81]. Бородина И.А. и соавт., также отметили в биохимическом анализе крови новорожденных от матерей перенесших COVID-19, увеличение содержания СРБ – белка острой фазы ($7,85 \pm 2,71$) [4].

У новорожденных с подтвержденной SARS-CoV-2 инфекцией в биохимическом профиле отмечалось повышение параметров D-димера (45,9%), СРБ (37,8%), ЛДГ (73%), КФК-МВ (27%), NT-proBNP (51,4%) при сравнении с новорожденными с перинатальным ишемическо-гипоксическим поражением ЦНС и условно здоровыми детьми (таблица 15).

У детей, рожденных от матерей, перенесших новую коронавирусную инфекции, отмечалось более частое, по сравнению с группами сравнения формирование кардиальных нарушений. В структуре перинатальной патологии у новорожденных от матерей, перенесших COVID-19, ведущее место 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 (54,1%), врожденные аномалии сердечной перегородки (ООО+МПС) (78,4%) и другие уточненные врожденные аномалии сердца (ДТЛЖ) (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. Среди нарушений ритма у новорожденных от матерей, перенесших COVID-19, достоверно чаще, чем у детей группы контроля, регистрировались нарушения ритма, а также удлинение интервала QTc (21,6%). Только в этой группе у новорожденного диагностирована пароксизмальная наджелудочковая тахикардия.

У новорожденных с перинатальным ишемическо-гипоксическим поражением ЦНС чаще по сравнению с другими группами фиксировалась проходящая ишемия миокарда (54,1%) и вегетативная дисфункция синусового узла (75,7%). О.А. Ваземиллер и соавт., в своем исследовании показали, что среди недоношенных новорожденных детей транзиторная ишемия миокарда была обнаружена в 41% случаев, тогда как деструктивные изменения в миокарде выявлялись только у 50% детей с характерными электрокардиографическими признаками, что составило 21,9% детей от общей группы новорожденных с перинатальной гипоксией [7].

По результатам ЭКГ среди новорожденных от матерей, перенесших COVID-19, синусовый ритм регистрировался в 56,8% случаев, что значительно реже чем в других группах. Средняя частота сердечных сокращений была на верхней границе нормы с тенденцией к тахикардии (45,9%), а среди замещающего ритма сердца у новорожденных регистрировалась миграция водителя ритма (29,7%). У новорожденных с новой коронавирусной инфекцией среди номотопных нарушений ритма чаще отмечалась синусовая тахикардия (56,8%), тогда как синусовая брадикардия чаще фиксировалась у новорожденных с перинатальным ишемическо-гипоксическим поражением ЦНС (70,3%) по сравнению с другими группами. Наши данные согласуются с исследованием Т.Ю. Лебедевой и соавт.,

при исследованиях детей, у 8 новорожденных с признаками перинатальной гипоксии были выявлены эпизоды брадикардии и асистолии (в одном случае до 3351 мс.), вероятно вследствие ишемического повреждения области синусового узла [19].

Длительность атриовентрикулярного проведения (PQ-интервала) была незначительно, но статистически значимо выше у детей исследуемой группы и групп сравнения против контрольной группы. Атриовентрикулярная 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. Снижение амплитуды зубцов в неонатальном периоде отмечено у 24,3% новорожденных с новой коронавирусной инфекцией и не определялось в группе контроля.

Нами были проанализированы маркеры электрической нестабильности миокарда и предикторы нарушений ритма у новорожденных. Продолжительность комплекса QRS была статистически значимо выше у новорожденных группы I по сравнению с контрольной. Патологическая продолжительность QRS встречалась у 2,7-16,2% новорожденных в I-IV группах и чаще фиксировалась у детей от матерей, перенесших COVID-19. 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. У детей с новой коронавирусной инфекцией (у 75,7%) и у новорожденных I группы (70,3%) в неонатальном периоде чаще по сравнению с условно здоровыми детьми регистрировались нарушения реполяризации (в виде уменьшения амплитуды зубца T). Итальянские исследователи при обследовании 294 детей с активной или предшествующей инфекцией SARS-CoV-2 выявили отклонения на ЭКГ, среди которых выявлялись именно нарушения реполяризации желудочков, у 76 пациентов (26%) [73].

У новорожденных от матерей, перенесших COVID-19, выявлялась более значительная продолжительность интервала QT в сравнении с новорожденными

других групп, а удлинение интервалов QTc (21,6%) и Tr-e (18,9%) 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 дисперсии QT также была значимо выше у новорожденных I группы, по сравнению с детьми с коронавирусной инфекцией, детьми с перинатальным ишемическо-гипоксическим поражением ЦНС и условно здоровыми новорожденными, тогда как представленность патологических значений dQT (свыше 50 мс) у новорожденных разных групп не отличалась (таблица 21).

Гетеротопные нарушения ритма у новорожденных от матерей, перенесших COVID-19, чаще были представлены наджелудочковой экстрасистолией (32,4%) и желудочковой экстрасистолией (18,9%). У новорожденных с лабораторно подтвержденной SARS-CoV-2 инфекцией имела место промежуточная представленность сердечно-сосудистых расстройств, без достоверных отличий от группы I, но нарушения ритма сердца выявлялись реже.

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 острой системной воспалительной реакцией и сопутствующими электролитными и тромботическими нарушениями в ходе COVID-19 [65]. Аритмии диагностируются в среднем у 10-14% с коронавирусной инфекцией, однако вероятность их выявления существенно зависит от метода диагностики [65, 203].

Наиболее близки к нашим результатам данные, полученные в исследовании Dionne A et al., среди 25 детей с MIS-C ЭКГ-нарушения были обнаружены у 14 (56%) пациентов. АВ-блокада I степени наблюдалась у 5 (20%) детей и в среднем через 6 [5;8] дней прогрессировала до АВ-блокады II-III степени у 4 пациентов. У всех пациентов с АВ-блокадой II-III степени были повышены уровни NT-proBNP, тогда как у пациента с АВ-блокадой I степени

уровень NT-proBNP был нормальным. Отмечено удлинение QTc у 7 (28%) пациентов, а неспецифические изменения сегмента ST были выявлены у 14 пациентов (56%). Эктопическая предсердная тахикардия наблюдалась у 1 пациента, и ни у одного из них не развились желудочковые аритмии [96].

Согласно результатам холтеровского мониторирования у новорожденных I группы отмечается статистически значимая более высокая среднесуточная ЧСС по сравнению с новорожденными с перинатальным поражением ЦНС и условно здоровыми детьми. Тахикардия в период бодрствования фиксировалась у новорожденных с новой коронавирусной инфекцией в 75,7% случаев против 21,6% у детей I группы, и в 10,8% у условно здоровых детей и не определялась у новорожденных с перинатальным поражением ЦНС. Напротив, брадикардия выявлялась у 75,7% новорожденных с перинатальным гипоксическим ишемическим поражением ЦНС против 16,2% (у новорожденных I и IV групп) и 2,7% (у новорожденных с новой коронавирусной инфекцией).

У новорожденных от матерей, перенесших COVID-19, отмечается значимое количество пауз ритма за сутки с наиболее высокой максимальной продолжительностью интервалов RR относительно условно здоровых детей. Нарушения ритма сердца в этой группе проявлялись наджелудочковыми (40,5%) и желудочковыми экстрасистолами (18,9%) плотность которых была выше, чем в других группах детей. Эпизоды удлинения скорректированного интервала (QTc) >460 мс., фиксировались у 21,6% детей. Средний и максимальный QTc в исследуемой группе и группах сравнения статистически значимо не отличались, однако наибольшие средние значения QTc фиксировались у новорожденных от матерей, перенесших COVID-19.

При анализе линейной зависимости QT от RR интервала (slope QT/RR), параметр установил гипердаптацию QT/RR. Патологическое значение 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%) и условно здоровых детей (0%).

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. 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%). Стандартное отклонение RR интервалов (SDNN) у большинства новорожденных I и II групп отличалось от возрастной нормы и было статистически значимо ниже во II группе, по сравнению с новорожденными других групп. Патологические значения rMSSD чаще регистрировались у новорожденных II (67,6%) и I групп (45,9%) против детей III (21,6%) и IV групп (5,4%).

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, а значения LAS 40 и RMS 40 были значимо выше у детей от матерей, перенесших COVID-19 против условно здоровых детей. Лишь у 1 новорожденного (2,7%) от матери, перенесшей COVID-19, зафиксированы диагностические критерии (патологические значения) ППЖ ($TotQRSF \geq 90$, $RMS40 < 31$ мкВ).

Амплитуда альтернации волны T в большинстве случаев укладывалась в пределы возрастной нормы, однако достоверно более высокий показатель средней альтернации волны T был у новорожденных I группы против условно здоровых детей.

У новорожденных I группы с гетеротопными нарушениями ритма признаки электрической нестабильности определялись чаще, чем без них

(рисунок 16). Сочетание 3-х и более признаков ЭНМ (патологические значения QTc, dQT, Tr-e) наблюдались в 2 раза чаще (16,2%) у детей, от матерей, перенесших COVID-19, чем в других группах.

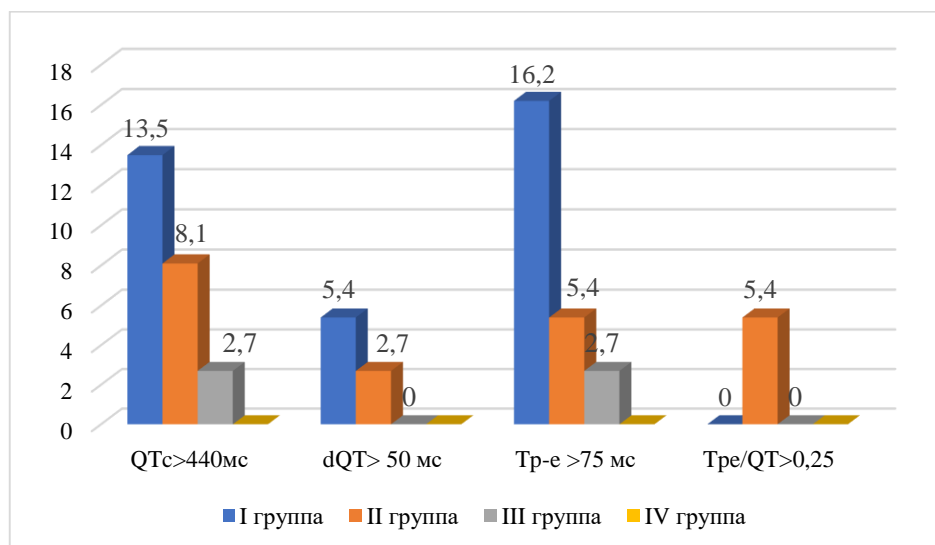


Рисунок 16 - Признаки электрической нестабильности миокарда у детей с гетеротопными нарушениями ритма

Признаки электрической нестабильности миокарда (удлинение интервала QT, дисперсии QT, интервала Tr-e) у новорожденных группы I имели тесную связь с гемодинамическими нарушениями, лабораторными сдвигами и нарушениями ритма относительно практически здоровых детей. Полученные нами данные согласуются с результатами оценки электрофизиологических и морфофункциональных характеристик миокарда у детей с коронавирусной инфекцией, представленными в литературе [98].

У новорожденных от матерей, перенесших COVID-19, ЭКГ-изменения по типу миграции водителя ритма, наджелудочковой экстрасистолии и нарушений реполяризации, сочетались с повышением уровня D-димера, СРБ и NT-proBNP, а по результатам ЭхоКГ выявлялась сочетанная дилатация предсердий и левого желудочка, митральная регургитация и функционирование фетальных коммуникаций, которые имели место значительно чаще, чем у условно здоровых детей. Данные нарушения у 5,4% детей позволили диагностировать острый миокардит, в том числе с минимальной клинической симптоматикой, а у

оставшихся - дезадаптационные кардиоваскулярные нарушения, типичные для перинатального периода.

До настоящего времени вопрос диагностики повреждения миокарда/миокардита при COVID-19 продолжает дискутироваться [165]. Lindner D. et al., изучили результаты аутопсии сердца 39 умерших пациентов для количественной оценки вирусной нагрузки и сообщили о присутствии вируса в 24 из 39 (61,5%) сердец, хотя и не смогли подтвердить кардиотропную природу вируса [149].

Подтвердить персистенцию SARS-CoV-2 в миокарде по результатам прижизненной биопсии удалось в единичных наблюдениях, в которых, в основном, определялась пограничная для миокардита лимфоцитарная или макрофагальная инфильтрация, особенно у детей с поражением сердца в ходе MIS-C, ассоциированного с новой коронавирусной инфекцией [214]. В рутинной клинической практике эндомиокардиальная биопсия не является обязательной для диагностики миокардита, а акцент делается на клинической картине и диагностических тестах первого уровня – электро-, эхокардиографии, лабораторной диагностике и безусловно, магнитно-резонансной томографии. В одной из ранних работ сообщалось, что у взрослых пациентов с COVID-19 признаки поражения миокарда по данным МРТ выявлялись в 78% и у большинства ассоциировались с аномальными биомаркерами [185].

К сожалению, нам не удалось подтвердить диагноз миокардита результатами МРТ сердца у 2 детей (ввиду отказа родителей от проведения исследования), хотя у 2 пациентов проведенное исследование показало наличие гиперемии и отека миокарда, повышение интенсивности сигнала на T2-взвешенном режиме, контрастное усиление после введения контрастного вещества на T1-взвешенных изображениях (локально); дисфункцию ЛЖ, что с высокой вероятностью указывает на наличие миокардита.

Возможность вертикальной передачи SARS-CoV-2 широко обсуждается в литературе и, по всей вероятности, варьирует от 0,1% до 5,8% в зависимости от региона, сроков инфицирования и тяжести заболевания у матери [55,169]. Из 592

инфицированных SARS-CoV-2 младенцев, у которых были данные о сроках заражения, типе и сроках проведения тестов, Allotey J. et al., подтвердили передачу инфекции от матери ребенку в 14 случаях, в том числе у 9 – внутриутробно [55].

Выявленная в ходе исследования у новорожденных I группы более высокая распространенность и вариабельность поражения сердечно-сосудистой системы (от признаков электрофизиологической нестабильности миокарда до миокардита, сердечной недостаточности и нарушений ритма) относительно новорожденных контрольной группы, может свидетельствовать о вертикальной передаче вируса во время беременности и подтверждает известный факт тропности SARS-CoV-2 вируса к ACE2-рецепторам рабочего миокарда и проводящей системы сердца с возможным развитием миокардита [214].

Сердечные нарушения у новорожденных с новой коронавирусной инфекцией были представлены как тахи-, так и брадикардией, нарушением ритма сердца по типу экстрасистолии, нарушениями реполяризации, функционированием фетальных коммуникаций по данным ЭхоКГ и повышением средних уровней D-димера, ЛДГ, КФК-МВ, NT-proBNP относительно здоровых детей. Вероятный миокардит диагностирован только у одного ребенка. В нашем исследовании новорожденные с острой инфекцией также имели достаточно высокую представленность постгипоксических дезадаптационных нарушений сердечно-сосудистой системы. Результаты одноцентрового исследования, продемонстрировали во время пандемии COVID-19 более высокую распространенность гипоксически-ишемических расстройств, в частности энцефалопатии, требовавшей обследования и лечения в ОРИТ [202].

Нами отмечены корреляционные взаимосвязи признаков электрической нестабильности миокарда и лабораторно-инструментальных параметров у новорожденных от матерей, перенесших COVID-19, что демонстрирует взаимозависимость электрофизиологических и морфо-функциональных гемодинамических характеристик миокарда у новорожденных.

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 (Tpeak-Tend), продолжительности фильтрованного комплекса QRS желудочков (TotQRSF), среднесуточной ЧСС; (прогностическая модель 2) в зависимости от трансмуральной дисперсии интервала Tr-e ($dTr-e > 24,74$ мс.; (прогностическая модель 3) в зависимости от скорректированного интервала QT > 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 ЭКГ у 13,5% новорожденных исследуемой группы выявлялись АВ 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 ЭхоКГ 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%) значимо 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, Tp-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 ЭКГ с оценкой признаков ЭНМ 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 ЭКГ 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 ЭКГ, рекомендовано проведение ХМ-ЭКГ 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 ЭКГ 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- ВСС – внезапная сердечная смерть
- ДТЛЖ – дополнительные трабекулы левого желудочка
- 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
- МЖП – межжелудочковая перегородка
- МПС – межпредсердное сообщение
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- МСВС – мультисистемный воспалительный синдром
- ОАП – открытый артериальный проток
- ООО – открытое овальное окно
- ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
- ПЖ – правый желудочек
- ПП – правое предсердие
- ПЦР – полимеразная цепная реакция
- СДЛА – систолическое давление в легочной артерии
- СН – сердечная недостаточность
- СРБ – С-реактивный белок
- ССС – сердечно-сосудистая система
- ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка
- УО – ударный объем
- ФВ – фракция выброса
- ХМ – холтеровское мониторирование

ЦНС – центральная нервная система

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ - электрокардиография

ЭНМ – электрическая нестабильность миокарда

ЭхоКГ- эхокардиография

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александрова, С. Г. Методы анализа микроальтернации ЭКГ-сигнала / С.Г Александрова, Х. Азаракш, М.Ю. Орквасов и др. // Вестник РУДН. Серия: Медицина. - 2013. - №4. С. 50- 53.
2. Балыкова, Л.А. Поражение сердечно-сосудистой системы при COVID-19 у детей / Л.А. Балыкова, Д.О. Владимиров, А.В. Краснопольская и др. // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2021. – Т. 100. - № 5. – С. 90–98.
3. Беженарь, В.Ф. Спорные вопросы акушерской тактики при ведении беременности и родоразрешении пациенток с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 / В. Ф. Беженарь, И. Е. Зазерская, О. А. Беттихер и др. // Акушерство и гинекология. – 2020. - № 5. С. 13-21.
4. Бородина, И. А. Новорожденные от женщин, инфицированных COVID-19: соматическое и метаболическое состояние / И. А. Бородина, Ф. Н. Гильмиярова, О.А. Гусякова и др. // Клиническая лабораторная диагностика. – 2021. – Т.66. №8. С. 453 – 458.
5. Бояринцев, В. В. Чрескожные коронарные вмешательства при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST в зависимости от сроков оперативного лечения / В. В. Бояринцев, С. В. Журавлев, Н. В. Закарян и др. // Лечение и профилактика. - 2018. Т.8. - №3. – С. 22-28.
6. Брегель, Л.В. Болезнь Kawasaki и мультисистемный воспалительный синдром при инфекции COVID-19 у детей / Л.В. Брегель, М.М. Костик, Л.З. Фелль и др.// Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2020. - Т.-99. - №6. – С.209-219.
7. Ваземиллер, О. А. Диагностика повреждения миокарда у недоношенных детей с транзиторной ишемией сердца в раннем неонатальном периоде / О. А. Ваземиллер, А.А. Ваганов, Н.К. Голубенко и др. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2019. – Т. 64. - №5. – С.38 – 43.

8. Галин, П.Ю. Электрическая нестабильность миокарда у больных инфарктом и её прогностическая информативность / П.Ю. Галин, Д.В. Сермягин // Российский кардиологический журнал. – 2016. - №8 (136). – С. 26 – 30.

9. Гнусаев, С.Ф. Сердечно-сосудистые нарушения у новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию / С.Ф. Гнусаев, А.Н. Шibaев, О.Б. Федерякина // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. - 2006. - Т. 85. - №1. – С. 9- 13.

10. Гришаев, С.Л. Электрическая нестабильность миокарда: причина, диагностика, лечение. / С.Л. Гришаев. – Санкт-Петербург.: Издательство – ООО «Агентство ВиТ-Принт», 2011. – 128 с.

11. Громова, О. И. Современные предикторы жизнеугрожающих аритмий / О. И. Громова, С. А. Александрова, В. Н. Макаренко и др. // Креативная кардиология. – 2012. – Т.2. - №2. – С. 30–46.

12. Задионченко, В.С. Основные особенности нормальной ЭКГ у детей / В.С. Задионченко, Г. Г. Шехян, А. М. Щикота и др.// Медицинский совет. - 2013. – Т. 2. - №3.

13. Закиров, Н. У. Вариабельность и турбулентность ритма сердца в прогнозе жизнеугрожающей желудочковой аритмии у пациентов после хирургической реваскуляризации миокарда / Н.У. Закиров, А. Г. Кеворков, А. Ш. Расулов и др. // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2020. – Т.16. - №1. – С.133 – 138.

14. Иванов, Г.Г. Дисперсионное ЭКГ-картирование: теоретические основы и клиническая практика / Г.Г. Иванов, А.С. Сула – Москва: Техносфера, 2009. – 192 с.

15. Кантемирова, М.Г. Детский мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19): актуальная информация и клиническое наблюдение / М.Г Кантемирова, Ю.Ю Новикова, Д.Ю. Овсянников и др. // Педиатрическая фармакология. – 2020. - Т.- 17. - №3. – С.219-229.

16. Колоцей, Л. В. Методологические подходы к измерению и оценке длительности интервала QT стандартной электрокардиограммы / Л. В. Колоцей, В. А. Снежицкий // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2019. - Т. 17. - №1. – С. 99-105

17. Комолятова, В. Н. Характеристика проаритмогенных маркеров электрической нестабильности миокарда у детей и подростков: Автореф дисс. канд. мед. наук. / В. Н. Комолятова // Москва. - 2009; 22 с.

18. Косолапова, Ю. А. Влияние COVID-19 на исходы беременности и состояние новорожденных (обзор литературы) / Ю. А. Косолапова, Л. А. Морозов, Е. В. Инвиева // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. - 2021. – Т.9. - №34. С. 63-70.

19. Лебедева, Т. Ю. Дисфункция синусового узла по данным холтеровского мониторирования у недоношенных новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию / Т. Ю. Лебедева, А. Н. Шибаетов, С. Ф. Гнусаев и др. // Вестник аритмологии. - 2013. №73. – С. 43-48.

20. Линяева, В.В. Биохимические и электрофизиологические маркеры электрической нестабильности миокарда у детей с гипертрофической кардиомиопатией / В.В. Линяева, И.В. Леонтьева, В.И. Павлов и др. // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2015. – №2. – С.60 – 62.

21. Лышова, О.В. Диагностика и коррекция электрической нестабильности миокарда при артериальной гипертензии и синдроме обструктивного апноэ-гипопноэ сна: методические рекомендации / О.В. Лышова, Н.В. Бородин, С.В. Смольянинов. – Воронеж: ЦНТИ, 2017. – 26 с.

22. Макаров, Л. М. Нормативные параметры ЭКГ у детей / Л. М. Макаров, В. Н. Комолятова, И. И. Киселева и др. // Методические рекомендации.– Москва: Медпрактика-М. - 2018. – 20 с.

23. Макаров, Л. М. Холтеровское мониторирование / Л.М. Макаров. – 4-е изд. – Москва: Медпрактика-М, 2017. – 504 с.

24. Макаров, Л. М. ЭКГ в педиатрии / Л.М. Макаров. – 3-е изд. – Москва: Медпрактика-М, 2013. – 696 с.

25. Макарова, В. А. Турбулентность ритма сердца у детей с гипертрофической кардиомиопатией как маркер электрической нестабильности миокарда / В. А. Макарова, И. В. Леонтьева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2014. - Т.59. - №4. –С. 64-68.

26. Мельникова, И. Ю. Индекс «электрической добротности сердца» позволяет спрогнозировать степень риска фатальных кардиогенных состояний у детей и подростков / И. Ю. Мельникова, Ю. А. Токарева // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2021. – Т.185. - №1. – С. 150–154.

27. Мрочек, А.Г. Идентификация электрокардиографических предикторов электрической нестабильности миокарда / А.Г. Мрочек, А.В. Фролов, А.П. Воробьев и др. // Евразийский кардиологический журнал. – 2011. - № 1. – С. 21 – 27.

28. Никифоров, В.С. Электрокардиографические предикторы внезапной сердечной смерти / В.С. Никифоров, К.В. Метсо // Consilium Medicum. – 2018. – Т.20. - №5. С. 29–33.

29. Овсянников, Д.Ю. Детский мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19): клиничко-морфологические сопоставления / Д.Ю. Овсянников, Ю.Ю. Новикова, Д.С. Абрамов и др. // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2020. - Т.-99. - №6. – С.119–126.

30. Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19. Методические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Москва. – май 2020 года. – 56 с.

31. Пармон, Е. В. Фрагментация QRS-комплекса — важный электрокардиографический маркер нарушения деполяризации / Е. В. Пармон, М. С. Гордеева, Т. А. Куриленко и др. // Российский кардиологический журнал. – 2017. - №8. - С. 90 – 95.

32. Пилюк, Т. М. Электрическая нестабильность миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса / Т. М. Пилюк, А.М. Пристром // Лечебное дело. – 2022. - Т.2. - № 81. С. 34-39.

33. Прахов, А.В. Неонатальная кардиология: руководство для врачей / А.В. Прахов; 2-е изд.; доп. и переработанное. — Н. Новгород: Издательство Нижегородской государственной медицинской академии. - 2017. — 464 с.

34. Рыбалко Н. А. Кардиореспираторное мониторирование у здоровых детей первого года жизни / Н. А. Рыбалко, Н.Н. Кораблева, Н.П. Котлукова // Педиатрия. – 2018. –Т. 97. - №3. – С. 8–15.

35. Симонова, Л.В. Постгипоксическая дезадаптация сердечно-сосудистой системы у новорожденных детей / Л.В. Симонова, Н.П. Котлукова, Н.В. Гайдукова и др. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2001. – № 2. – С. 8-12.

36. Синдром удлиненного интервала QT. Клинические рекомендации. Ассоциация детских кардиологов России. Союз педиатров России. – 2016. – 28 с.

37. Стеблецов, С. В. Методы исследования сердечного ритма по данным ЭКГ: вариабельность сердечного ритма и дисперсионное картирование / С. В. Стеблецов, В. Н. Ардашев, Т. Б. Кириллова и др. // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2019. Т.4 . – С. 81-89.

38. Сугак, А. Б. Первичное скрининговое ультразвуковое исследование новорожденных от матерей, перенесших COVID-19 во время беременности / А. Б. Сугак, О. В. Гребнева, И. В. Никитина и др. // Неонатология: Новости, мнения, обучение. - 2021. – Т. 9. - №2. С. 7-14.

39. Трешкур, Т. В. Альтернатива зубца Т: способна ли предсказывать непредсказуемое? / Т. В. Трешкур, Е. В. Пармон // [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.incart.ru/publish/learning-aids/alternacziya-zubcza-t> (дата обращения: 30.12.2022).

40. Фролов, А. В. Индекс электрической нестабильности миокарда: клиническое и прогностическое значение / А. В. Фролов, Т. Г. Вайханская, О.П. Мельникова и др. // Российский кардиологический журнал. - 2019. - №12.

41. Фролов, А. В. Электрическая нестабильность миокарда: механизмы развития, диагностика, клиническое значение / А.В. Фролов, А.Г. Мрочека и др. // Минск: Беларуская наука. - 2014. - 229 с.

42. Фролов, А.В. Пространственный угол QRS-T в оценке риска жизнеугрожающих аритмических событий / А.В. Фролов, А.П. Воробьев, О.П. Мельникова и др. // Кардиология в Беларуси. - 2020. - Т.-2. - №5. - С.620-628.

43. Хабчабов, Р.Г. Основная причина электрической нестабильности сердца / Р.Г Хабчабов // Современные научные исследования и инновации. - 2011. - № 8. - [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <https://web.snauka.ru/issues/2011/12/5557> (дата обращения: 15.01.2022).

44. Школьников, М. А. Современные подходы к лечению наследственных жизнеугрожающих аритмий у детей / М.А. Школьников, Р.А. Ильдарова // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2018. Т. - 97. - №3. – С.133-141.

45. Шляхто, Е.В. Внезапная сердечная смерть под ред. Е.В.Шляхто, Г.П.Арутюнова, Ю.Н.Беленкова, А.В.Ардашева. Москва: Медпрактика-М. - 2015. - 704 с.

46. Шляхто, Е.В. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19 / Е.В. Шляхто, А. О. Конради, Г. П. Арутюнов и др. // Российский Кардиологический журнал. - 2020. - Т. 25. - № 3. - С. 129-148.

47. Шубик. Ю. В. Холтеровское мониторирование при аритмиях / Ю. В. Шубик, В. М. Тихоненко // Санкт - Петербург: Невский ракурс. - 2019. 432 с

48. AbdelMassih, A. COVID-19 during pregnancy should we really worry from vertical transmission or rather from fetal hypoxia and placental insufficiency? A systematic review / A. AbdelMassih, R. Fouda, R. Essam et al. // Egyptian Pediatric Association Gazette. – 2021. – Vol. 69.

49. Abedzadeh-Kalahroudi, M. Maternal and neonatal outcomes of pregnant patients with COVID-19: A prospective cohort study / M. Abedzadeh-Kalahroudi, M. Sehat, Z. Vahedpour et al // *Int J Gynecol Obstetrics*. - 2021. – Vol.153. - №3. – P. 449–456.
50. Acevedo, L. Mortality and clinical characteristics of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with covid-19 in critically ill patients: an observational multicenter study (MISCO study) / L. Acevedo, B.E. Piñeres-Olave, L.F. Niño-Serna et al. // *BMC pediatrics*. - 2021. - Vol.21. - №1. – P.516.
51. Ackerman, M. Sudden Cardiac Death in the Young / M. Ackerman, D. L. Atkins, J. K. Triedman // *Circulation*. – 2016. – Vol. 133.- №10. – P. 1006–1026.
52. Akasheva, D.U. Use of domestic installation for registration of late ventricular potentials / D.U. Akasheva, I.M. Shevchenko, A.S. Smetnev et al. // *Cardiology*. – 1991. - Vol.31. - №12. – P.71-74.
53. Alehan, D. Heart rate variability and autonomic nervous system changes in children with vasovagal syncope / D. Alehan, C. Ayabakan, S. Ozer // *Pacing Clin Electrophysiol*. – 2002. – Vol. 5. - №9. – P. 1331 – 1338.
54. Allotey, J. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: Living systematic review and meta-analysis / J. Allotey, E. Stallings, M. Bonet // *BMJ*. – 2020.
55. Allotey, J. SARS-CoV-2 positivity in offspring and timing of mother-to-child transmission: living systematic review and meta-analysis / J. Allotey, S. Chatterjee, T. Kew et al. // *BMJ*. /2022. - Vol.376. – P.067696.
56. Amiraskari, R. Neonatal SARS-CoV-2 infection and congenital myocarditis: A case report and literature review / R. Amiraskari, E. Sayarifard, H. Kharrazi et al. // *Arch. Pediatr. Infect. Dis*. - 2020. – Vol.8. – P.103504.
57. Aro, A. L. Microvolt T-wave Alternans: Where Are We Now? / A. L. Aro, T. V. Kenttä, H. V. Huikuni // *Int J Arrhythmia & electrophysiology review*. – 2016. - Vol. 5. - №1. – P. 37-40.

58. Badr, D.A. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 and Pregnancy Outcomes According to Gestational Age at Time of Infection / D.A Badr, O. Picone, E. Bevilacqua et al. // *Emerging infectious diseases*. – 2021. – Vol. 27. - №10. – P. 2535-2543.

59. Bagnall, R. D. A Prospective Study of Sudden Cardiac Death among Children and Young Adults / R. D. Bagnall, R. G. Weintraub, J. Ingles et al. // *N Engl J Med*. – 2016. – Vol. 374. - №25. – P. 2441-2452.

60. Ban, J.E. Neonatal arrhythmias: diagnosis, treatment, and clinical outcome / J.E. Ban // *Korean journal of pediatrics*. – 2017. - Vol. 60. - №11. – P. 344-352.

61. Banaei, M. Obstetrics and neonatal outcomes in pregnant women with covid-19: A systematic review Iranian / M. Banaei, V. Gasemi, M. Saei Gare Naz et al. // *J Public Health*. – 2020. – Vol.49. – P. 38–47.

62. Basavarajaiah, S. Prevalence and significance of an isolated long QT interval in elite athletes / S. Basavarajaiah, M. Wilson, G. Whyte et al. // *Eur Heart J*. – 2007. – Vol. 28. - №23. – P. 2944-2949.

63. Bassareo, P.P. QRS Complex Enlargement as a Predictor of Ventricular Arrhythmias in Patients Affected by Surgically Treated Tetralogy of Fallot: A Comprehensive Literature Review and Historical Overview / P.P. Bassareo, G. Mercurio. // *ISRN Cardiol*. 2013. – P. 782508.

64. Benatar, A. Behavior of the electrocardiographic T peak to end interval in childhood. / A. Benatar, K. Carbonez // *Ann Noninvasive Electrocardiol*. – 2010. – Vol. 15. – P. 11 – 16.

65. Bhatla, A. COVID-19 and cardiac arrhythmias / A. Bhatla, M. Mayer, S. Adusumalli et al. // *Heart Rhythm*. – 2020. – Vol. 17. - № 9. - P.1439-1444.

66. Bieganowska, K. Tpeak -tend interval in 12-lead electrocardiogram of healthy children and adolescents tpeak -tend interval in childhood / K. Bieganowska, M. Sawicka-Parobczyk, M. Bieganowski // *Ann Noninvasive Electrocardiol*. – 2013. – Vol.18. - №4. – P. 344-351.

67. Binnetoğlu, F.K. Diagnosis, treatment and follow up of neonatal arrhythmias / F.K. Binnetoğlu, K. Babaoğlu, G. Türker et al. // *Cardiovasc J Afr.* – 2014. – Vol. 25. - № 2. – P. 58-62.

68. Bobkowski, W. A prospective study to determine the significance of ventricular late potentials in children with mitral valvar prolapse / W. Bobkowski, A. Siwińska, J. Zachwieja et al. // *Cardiology in the young.* – 2002. - Vol.12. - №4. – P.333-338.

69. Calò, L. Left posterior fascicular block and increased risk of sudden cardiac death in young people / L. Calò, R. Della Bona, A. Martino et al. // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2021. - Vol.77. - №8. – P.1143-1145.

70. Calò, L. The value of the 12-lead electrocardiogram in the prediction of sudden cardiac death / L. Calò, O. Lanza, C. Crescenzi et al. // *Eur Heart J Suppl.* - 2023. - 17 (Suppl 2). - P. 218 – 226.

71. Calò, L. A new ECG marker of sudden death in Brugada syndrome: the S wave in lead I / L. Calò, C. Giustetto, A. Martino et al. // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2016. - Vol.67. – P.1427–1440.

72. Calò, L. Electrocardiographic and echocardiographic evaluation of a large cohort of peri-pubertal soccer players during pre-participation screening / L. Calò, A. Martino, E. Tranchita et al. // *European journal of preventive cardiology.* – 2019. - Vol.26. – №3. - P. - 1444–1445.

73. Cantarutti, N. Cardiac Manifestations in Children with SARS-COV-2 Infection: 1-Year Pediatric Multicenter Experience. / N. Cantarutti, V. Battista, R. Adorisio et al. // *Children (Basel).* - 2021. - Vol.8. – №8. – P.717.

74. Cardoso, F. M. Reference values for the incremental shuttle walk test in patients with cardiovascular disease entering exercise-based cardiac rehabilitation / F. M. Cardoso, M. Almodhy, G. Pepera et al. // *J Sports Sci.* – 2017. –Vol.35. - №1, - P.1–6.

75. Castagnoli, R. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection in Children and Adolescents: A Systematic Review. / R.

Castagnoli, M. Votto, A. Licari et al. // JAMA Pediatr. – 2020. – Vol. 174. - № 9. – P.882–889.

76. Castro-Torres, Y. Tpeak-Tend, Tpeak-Tend dispersion and Tpeak-Tend/QT in children and its relationship with clinical variables/ Y. Castro-Torres, R. Carmona-Puerta, E. Chávez-González et al. // Colombia medica (Cali, Colombia). – 2019. – Vol.50. № 4. – P. 252 – 260.

77. Castro-Torres, Y. Ventricular repolarization markers for predicting malignant arrhythmias in clinical practice / Y. Castro-Torres, R. Carmona-Puerta, R.E. Katholi // World J. Clin. Cases. – 2015. – Vol.3. - № 8. – P. 705 – 720.

78. CDC COVID-19 Response Team. Coronavirus Disease 2019 in Children – United States, February 12-April 2, 2020 // MMWR Morb Mortal Wkly Rep. - 2020. – Vol. 69. - №14. – P. 422–426.

79. Chen, A. Being pregnant in the COVID-19 pandemic: Effects on the placenta in all aspects / A. Chen, C. Wang, W. Zhu et. al. // Journal of Medical Virology. – 2021. – Vol.93. - №2. – P. 2769 – 2773.

80. Chen, A.S. Large Q and S waves in lead III on the electrocardiogram distinguish patients with hypertrophic cardiomyopathy from athletes / A.S. Chen, R.E. Bent, M. Wheeler et al. // Heart (British Cardiac Society). - 2018. - Vol.104. - №22. – P.1871-1877.

81. Chen, H. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records / H. Chen, J. Guo, C. Wang et al. // Lancet (London, England). – 2020. - Vol.395. - №10226. – P.809–815.

82. Chen, C. Analysis of myocardial injury in patients with COVID-19 and association between concomitant cardiovascular diseases and severity of COVID-19 / C. Chen, C. Chen, J.T. Yan et al. // Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi. – 2020. – Vol. 48. - №7. – P. 567–571.

83. Chen, S. Electrocardiographic repolarization abnormalities and increased risk of life-threatening arrhythmias in children with dilated cardiomyopathy. / S. Chen,

K. Motonaga, S. Hollander et al. // Heart Rhythm. – 2016. – Vol. 13.- №6.- P. 1289-1296.

84. Chow, T. Does microvolt T-wave alternans testing predict ventricular tachyarrhythmias in patients with ischemic cardiomyopathy and prophylactic defibrillators? The MASTER (Microvolt T Wave Alternans Testing for Risk Stratification of Post-Myocardial Infarction Patients) trial / T. Chow, D. J. Kereiakes, J. J. Onufer et al. // Am Coll Cardiol. - 2008. – Vol.52. - №20. – P. 1607–1615.

85. Chugh, S. S. Einthoven and electrical risk: Value of the electrocardiogram to predict sudden cardiac death / S. S. Chugh // Journal of cardiovascular electrophysiology. – 2018. - Vol. 29. - № 1. – P. 61-63.

86. Chuprova, S.N. Dispersion of the QT interval. Long QT syndrome / S. N. Chuprova // Medpraktika publ. – 2001. - P. 68–72.

87. Corrado, D. Evolving diagnostic criteria for arrhythmogenic cardiomyopathy / D. Corrado, A. Zorzi, A. Cipriani et al. // Journal of the American Heart Association. - 2021. - Vol.10. - №18. – P.021987.

88. Corrado, D. Recommendations for interpretation of 12-lead electrocardiogram in the athlete / D. Corrado, A. Pelliccia, H. Heidbuchel et al. // Eur Heart J. – 2010. – Vol. 31.- №2. – P. 243-259.

89. Cygankiewicz, I. Heart rate turbulence / I. Cygankiewicz // Prog Cardiovasc Dis. – 2013. – Vol. 56. -№2. – P. 160-171.

90. Dao, D.T. QRS prolongation is strongly associated with life-threatening ventricular arrhythmias in children with dilated cardiomyopathy / D.T Dao, S.A. Hollander, D.N. Rosenthal et al.// The Journal of heart and lung transplantation. – 2013. - Vol. 32. - №10. – P.1013-1019.

91. Das, M. K. Fragmented wide QRS on a 12-lead ECG: a sign of myocardial scar and poor prognosis / M. K. Das, H. Suradi, U. Maskun et al. // Circulation. Arrhythmia and electrophysiology. – 2008. - Vol.1. - №4. – P. 258-268.

92. De Rose, D.U. Multisystem Inflammatory Syndrome in Neonates Born to Mothers with SARS-CoV-2 Infection (MIS-N) and in Neonates and Infants Younger

Than 6 Months with Acquired COVID-19 (MIS-C): A Systematic Review / D. U. De Rose, F. Pugnali, M. Cali et al. // *Viruses*. - 2022. - Vol.14. - №4. - P. 750.

93. Della Gatta, A. N. Coronavirus disease 2019 during pregnancy: a systematic review of reported cases / A. N. Della Gatta, R. Rizzo, G. Pilu et al. // *Am J Obstet Gynecol*. - 2020. - Vol.223. - №1. - P. 36-41.

94. Deng, S.Q. Characteristics of and Public Health Responses to the Coronavirus Disease 2019 Outbreak in China / S.Q. Deng, H.J. Peng // *Clin. Med*. - 2020. - Vol. 9. - № 2. - P.575.

95. Dhar, D. Systemic inflammatory syndrome in COVID-19-SISCoV study: systematic review and meta-analysis / D. Dhar, T. Dey, M. M. Samim et.al. // *Pediatr Res*. - 2021. -Vol. -№18. - P. 1–16.

96. Dionne, A. Atrioventricular Block in Children With Multisystem Inflammatory Syndrome / A. Dionne, D. Y. Mah, M. F. Son et al. // *Pediatrics*. - 2020. - Vol. 146. - № 5. - P. 2020009704.

97. Duckheim, M. COVID-19 and Cardiac Arrhythmias / M. Duckheim, J. Schrieck // *Hamostaseologie*. - 2021. - Vol. 41. - № 5. - P. 372-378.

98. Ece, İ. Assessment of Cardiac Arrhythmic Risk in Children With Covid-19 Infection / İ. Ece, M. Koçoğlu, A. V. Kavurt et al. // *Pediatric cardiology*. - 2021. -Vol.42. - №2. - P. 264-268.

99. Eyre, E. L. The influence of age and weight status on cardiac autonomic control in healthy children:a review / E. L. Eyre, M. J. Duncan, S. L. Birch et al. // *Auton Neurosci*. - 2014. - Vol.186. - P. 8–21.

100. Farah, B. Q. Heart rate variability and cardiovascular risk factors in adolescent boys / B. Q. Farah, M. V. Barros, B. Balagopal // *J Pediatr*. - 2014. - Vol.165. - №5. - P. 945–950.

101. Farah, B. Q. Physical activity and heart rate variability in adolescents with abdominal obesity /B. Q. Farah, A. A. Andrade-Lima, A. H. Germano-Soares et al. // *Pediatr Cardiol*. -2018. - Vol. 39. -№ 3. - P.466–472.

102. Fauchier, L. QT dispersion in nonischemic dilated cardiomyopathy. A long-term evaluation. / L. Fauchier, J. Douglas, D. Babuty et al. // *Eur J Heart Fail.* – 2005. – Vol.7. - №2. – P. 277-282.

103. Ferrero, P. QRS fragmentation in children with suspected myocarditis: a possible additional diagnostic sign/ P. Ferrero, I. Piazza. // *ESC heart failure.* – 2020. - Vol.7. - №5. – P. 2527–2533.

104. Frauenfelder, C. Infant with SARS-CoV-2 infection causing severe lung disease treated with remdesivir / C. Frauenfelder, J. Brierley, E. Whittaker et al. // *Pediatrics.* – 2020. – Vol.146. - №3. – P. 20201701.

105. García, H. “COVID-19 in Neonates with Positive RT-PCR Test. Systematic Review.” / H. García, A. Allende-López, P. Morales-Ruíz et al. // *Archives of medical research.* – 2022. - Vol.53. - №3.- P.252-262.

106. Georgopoulos, S. A meta-analysis on the prognostic significance of inferolateral early repolarization pattern in Brugada syndrome /S. Georgopoulos, K. P. Letsas, T. Liu et al.// *Europace.* - 2018. – Vol.20. - №1. – P.134–139.

107. Giuliani, F. Effects of prenatal exposure to maternal COVID-19 and perinatal care on neonatal outcome: results from the INTERCOVID Multinational Cohort Stud / F. Giuliani, D. Oros, R. B. Gunier et al. // *American journal of obstetrics and gynecology.* – 2018. - Vol. 227. - №3.

108. Giustino, G. Coronavirus and cardiovascular disease, myocardial injury, and arrhythmia / G. Giustino, S. P. Pinney, A. Lala A et al. // *Journal of the American College of Cardiology.* - 2020. – Vol. 76. - № 17. – P. 2011–2023.

109. Goh, X. Incidence of SARS-CoV-2 vertical transmission: a meta-analysis. *Archives of disease in childhood* / X. L. Goh, Y. F. Low, C.H. Ng et al. // *Fetal and neonatal edition.* - 2021. - Vol.106. - №1. – P. 112-113.

110. Goldstein, D. S. Low-frequency power of heart rate variability is not a measure of cardiac sympathetic tone but may be a measure of modulation of cardiac autonomic outflows by baroreflexes / D. S. Goldstein, O. Benthoo, M. Y. Park et al. // *Exp Physiol.* – 2011. – Vol. 96. - №12.

111. Gomes, R. A. F. Contributions of the heart rate turbulence method to risk stratification in patients after myocardial infarction: a review / R. A. F. Gomes, M. Pompeu Barros de Oliveira Sá, D. C. Sobral Filho // *Am J Cardiovasc Dis.* – 2022. – Vol.12. - №1. – P. 19-30.

112. González Cortés, R. A multicenter national survey of children with SARS-CoV-2 infection admitted to Spanish Pediatric Intensive Care Units / R. González Cortés, A. García-Salido, D. Roca Pascual et al. // *Intensive Care Med.* – 2020. – Vol. 46. - № 9. – P. 1774–1776.

113. Gozar, L. Diagnostic Difficulties in a Case of Fetal Ventricular Tachycardia Associated with Neonatal COVID Infection: Case Report / I. Gozar, C. C. Şuteu, D. Gabor-Miklosi et al. // *International journal of environmental research and public health.* – 2021. - Vol.18 - №23.

114. Grimaud, M. Acute myocarditis and multisystem inflammatory emerging disease following SARS-CoV-2 infection in critically ill children / M. Grimaud, J. Starck, M. Levy et al. // *Annals of intensive care.* – 2020. – Vol.10. - №1.

115. Guo, T. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) / T. Guo, Y. Fan, M. Chen, et al. // *JAMA Cardiology.* – 2020. – Vol. 5. - №7. – P. 811-818.

116. Haïssaguerre, M. Sudden cardiac arrest associated with early repolarization / M. Haïssaguerre, N. Derval, F. Sacher et al. // *New Eng J Med.* – 2008. – Vol. 358. - № 19. – P.2016–2023.

117. Higham, P.D. QT dispersion / P.D. Higham, R.W. Campbell // *Br. Heart J.* - 1994. – Vol. 71. - № 6. – P. 508-510.

118. Hnatkova, K. Clinical value of different QRS-T angle expression / K. Hnatkova, J. Seegers, P. Earthel et al. // *Europace: European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology: journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology.* – 2018. - Vol.20. - №18.- P.1352-1361.

119. Holmström, L. Electrocardiographic associations with myocardial fibrosis among sudden cardiac death victims / L. Holmström, A. Haukilahti, J. Vähätalo et al. // *Heart (British Cardiac Society)*. – 2020. - Vol.106. - №13. – P.1001-1006.

120. Huang, C. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang, Y. Wang, X. Li et al. // *Lancet*. – 2020. – Vol.395. - №10223. – P.497–506.

121. Ikeda, T. Assessment of noninvasive markers in identifying patients at risk in the Brugada syndrome: insight into risk stratification / T. Ikeda, H. Sakurada, K. Sakabe et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2001. - Vol.37. - №6. – P.1628-1634.

122. Jafari, M. Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID-19 and comparison with control patients: A systematic review and meta-analysis / M. Jafari, A. Pormohammad, S.A.S. Neshin et al. // *Rev. Med. Virol.* – 2021. – Vol.31. - №5. – P. 1-16.

123. Jaromin, J. Diagnostic Value of the TpTe Interval in Children with Ventricular Arrhythmias / J. Jaromin, G. Markiewicz-Łoskot, L. Szydłowski et al. // *Int J Environ Res Public Health*. – 2021. – Vol.18. - №22. – P. 12194.

124. Jiang, L. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents / L. Jiang, K. Tang, M. Levin et al. // *Lancet Infect Dis*. 2020. - Vol .20. - №11. – P. 276–288.

125. Jone, P.N. SARS-CoV-2 infection and associated cardiovascular manifestations and complications in children and young adults: a scientific statement from the American Heart Association / P.N. Jone, A. John, M.E. Oster et al. // *Circulation*. – 2022. - Vol.145. - №19 – P.1037-1052.

126. Kanburoglu, M.K. A Multicentered Study on Epidemiologic and Clinical Characteristics of 37 Neonates with Community-acquired COVID-19 / M.K. Kanburoglu, C. Tayman, M.Y Oncel et al. // *The Pediatric infectious disease journal*. - 2020. - Vol.39. - №10. – P.297-302.

127. Karpuz, D. Increased microvolt T-wave alternans in children and adolescents with Eisenmenger syndrome / D. Karpuz, O. Hallıođlu & D. Ç. Yılmaz // *Anatolian journal of cardiology*. – 2018. – Vol. 19. - №5. – P. 303 - 310

128. Kashani, A. Significance of QRS complex duration in patients with heart failure / A. Kashani, S.S. Barold // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2005. – Vol.46. - №12. – P.2183-2192.

129. Kasraeian, M. COVID-19 pneumonia and pregnancy; a systematic review and meta-analysis / M. Kasraeian, M. Zare, H. Vafaei et al. // *J Matern Fetal Neonatal Med*. – 2022. – Vol. 35. - № 9. – P.1652-1659.

130. Kesici, S. Fulminant COVID-19-related myocarditis in an infant / S. Kesici, H.H. Aykan, D. Orhan et al. // *Cardiovascular Flashlight*. - 2020. – Vol .41. - №31.

131. Khaund Borkotoky, R. COVID-19-related potential multisystem inflammatory syndrome in childhood in a neonate presenting as persistent pulmonary hypertension of the newborn / R. Khaund Borkotoky, P. Banerjee Barua, S.P Paul et al. // *Ehe Pediatric infectious disease journal*. – 2021. – Vol. 40. - №4. – P.162-164.

132. Kojima, A. Maturation of the QT variability index is impaired in preterm infants / A. Kojima, T. Hata, T. Sadanaga et al. // *Pediatric Cardiology*. – 2018. – Vol.39. - №5. – P. 902 –905.

133. Kong, Y. Clinical Implications of Fragmented QRS Complex as an Outcome Predictor in Children with Idiopathic Dilated Cardiomyopathy / Y. Kong, J. Song, I.S. Kang et al. // *Pediatric cardiology*. – 2021. – Vol.42. - №2. – P.255-263.

134. Kostik, M.M. Heart Involvement in Multisystem Inflammatory Syndrome, Associated With COVID-19 in Children: The Retrospective Multicenter Cohort Data / M.M. Kostik, L.V. Bregel, I.S. Avrusin et al. // *Front Pediatr*. - 2022. – Vol. 10.

135. Kowalewski, M. Heart rate turbulence in children — age and heart rate relationships / M. Kowalewski // *Pediat Res*. – 2007. – Vol. 62. - №6. – P. 710–714.

136. Krahn, A D. Brugada syndrome / A.D. Krahn, E.R. Behr, R. Hamilton et al. // *JACC Clin Electrophysiol*. – 2022. - Vol.8. - №3. – P.386-405.

137. Krahn, A.D. Congenital long QT syndrome /A. D. Krahn, Z. Laksman, R. W. Sy et al. // *JACC Clin Electrophysiol.* – 2022. – Vol.8. - №5. – P. 687–706.
138. Krahn, A.D. Latent causes of sudden cardiac arrest / A. D. Krahn, J. Tfelt-Hansen, R. Tadros et al. // *JACC Clin Electrophysiol.* – 2022. – Vol.8. - №6. – P. 806–821.
139. Kumar, J. SARS-CoV-2 detection in human milk: a systematic review / J. Kumar, J. Meena, A. Yadav et al. // *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine.* – 2021. – Vol. 35. - №25. - P. 5456-5463
140. Kurl, S. Duration of QRS complex in resting electrocardiogram is a predictor of sudden cardiac death in men / S. Kurl, T.H. Makikallio, P. Rautaharju et al. // *Circulation.* - 2012. - Vol .125. - №21. – P.2588-2594.
141. Kyle, M. Vertical Transmission and Neonatal Outcomes Following Maternal SARS-CoV-2 Infection During Pregnancy / M.H. Kyle, M. Hussain, V. Saltz et al. // *Obstetrics and gynecology.* - 2022. - Vol.65. - №1. – P.195-202.
142. Lakkireddy, D. R. Guidance for cardiac electrophysiology during the COVID-19 pandemic from the heart Rhythm society COVID-19 task force; electrophysiology section of the American college of cardiology; and the electrocardiography and arrhythmias committee of the council on clinical cardiology, American heart association. / D. R. Lakkireddy, M. K. Chung, R. Gopinathannair et al. // *Circulation.* - 2020. – Vol. 141. - № 21. – P. 823–831.
143. Lakshminrusimha, S. Multisystem inflammatory syndrome in neonates following maternal SARS-COV-2 COVID-19 infection / S. Lakshminrusimha, M.L Hudak, V.R Dimitriades et al. // *American journal of perinatology.* - 2020. - Vol.39. - №11. – P.1166-1171.
144. Lara, D. Acute Fulminant Myocarditis in a Pediatric Patient with COVID-19 Infection/ D. Lara, T. Young, K. Del Toro et al. // *Pediatrics.* – 2020. – Vol.146. - №2.
145. Lederman, Y. S. Relationship between QT interval dispersion in acute stroke and stroke prognosis: a systematic review / Y. S. Lederman, C. Balucani, J. Lazar et al. // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* – 2014. – Vol.23. - № 10. – P. 2467- 2478.

146. Letsas, K. P. Tpeak-Tend interval and T-peak-T-end/QT ratio as markers of ventricular tachycardia inducibility in subjects with Brugada ECG phenotype / K. P. Letsas, R. Weber, K. Astheimer et al. // *Europace*. – 2010. – Vol.12. – P. 271–274.

147. Levy, N. Severity and incidence of multisystem inflammatory syndrome in children during 3 SARS-CoV-2 pandemic waves in Israel / N. Levy, J.H. Koppel, O. Kaplan et al. // *JAMA*. 2022 - Vol.327. – №24. – P.2452–2454.

148. Limongelli, G. Heart rate variability is a weak predictor of sudden death in children and young patients with hypertrophic cardiomyopathy/ G. Limongelli, T. Miele, G. Pacileo et al. // *Heart*. – 2007. – Vol.93. - №1. - P. 117-118.

149. Lindner, D. Association of Cardiac Infection With SARS-CoV-2 in Confirmed COVID-19 Autopsy Cases / D. Lindner, A. Fitzek, H. Bruninger et al. // *JAMA cardiology*. – 2020. - Vol.5. - №11. – P. 1281-1285.

150. Ling, N. Heart rate variability in children with myocarditis presenting with ventricular arrhythmias / N. Ling, C. L. Li, Z. Z. Wang // *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. - 2018 - Vol. 22. -№4. – P. 1102 – 1105.

151. Lisicka, M. Heart Rate Variability Impairment Is Associated with Right Ventricular Overload and Early Mortality Risk in Patients with Acute Pulmonary Embolism / M. Lisicka, M. Skowrońska, B. Karolak et al. // *J Clin Med*. – 2023. – Vol.12. - №3.

152. Liu, K. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province / K. Liu, Y.Y. Fang, Y. Deng et al. // *Chin. Med. J*. – 2020. - Vol. 133. - № 9. - P. 1025–1031.

153. Lu, Q. Coronavirus disease (COVID-19) and neonate: what neonatologist need to know / Q. Lu., Y. Shi. // *Journal of Medical Virology*. - 2020. – Vol.92. - №6. - P.564–567.

154. Makarov, L. QT dynamicity, microvolt T-wave alternans, and heart rate variability during 24-hour ambulatory electrocardiogram monitoring in the healthy newborn of first to fourth day of life / L. Makarov, V. Komoliatova, S. Zevald S et al. // *J Electrocardiol*. - 2010. – Vol.43. - №1. – P. 8 – 14.

155. Makarov, L. T-wave alternans during Holter monitoring in children and adolescents / L. Makarov, V. Komoliatova // *Microvolt. Ann Noninvasive Electrocardiol.* – 2010. – Vol. 15. - №2. – P. 138-144.

156. Marcantoni, I. T-Wave Alternans in Nonpathological Preterm Infants / I. Marcantoni, A. Sbröllini, G. Agostinelli et al. // *Ann Noninvasive Electrocardiol.* – 2020. – Vol. 25. - №4. – P.12745.

157. Mascarenhas, D. Multisystem inflammatory syndrome in neonates (MIS-N): a systematic review / D. Mascarenhas, M. Goyal, A. Haribalakrishna et al. // *Eur J Pediatr.* - 2023. – Vol.182. - №5. – P. 2283-2298.

158. Mast, T. Evaluation of Structural Progression in Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy/ T. P. Mast, K. A. James, H. Calkins et al. // *JAMA cardiology.* – 2017. - Vol.2. - № 3. - P. 293 – 302.

159. Mellor, G. The prevalence and significance of the early repolarization pattern in sudden arrhythmic death syndrome families / G. Mellor, C. P. Nelson, C. Robb et al. // *Circ Arrhythm Electrophysiol.* – 2016. – Vol.9. - №6. – P.003960.

160. Merlo, M. Long-term prognostic impact of therapeutic strategies in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: changing mortality over the last 30 years // M. Merlo, A. Pivetta, B. Pinamonti et al.// *European journal of heart failure.* - 2014. - Vol.16. - №3. – P.317-324.

161. Moghadam, E. A. Increased QT Interval Dispersion is Associated with Coronary Artery Involvement in Children with Kawasaki Disease / E. A. Moghadam, L. Hamzehlou, B. Moazzami et al. // *Oman medical journal.* – 2020. – Vol. 35. - №1. – P. 88.

162. Monzo, L. Electrocardiographic voltage criteria in patients with hypertrophic cardiomyopathy / L. Monzo, A. Martino, C. Lanzillo et al. // *Journal of cardiovascular medicine (Hagerstown, Md.).* – 2020. - Vol.21. - №9. – P. 696-703.

163. Morin, D.P. QRS duration predicts sudden cardiac death in hypertensive patients undergoing intensive medical therapy: the LIFE study / D.P. Morin, L. Oikarinen, M. Viitasalo et al.// *European heart journal.* – 2009. - Vol.30. - №23. – P.2908–2914.

164. Münkler, P. Repolarization indicates electrical instability in ventricular arrhythmia originating from papillary muscle / P. Münkler, N. Klatt, K. Scherschel et al. // *Europace*. – 2023. – Vol. 25. - № 2. – P. 688 - 697

165. Nappi, F. SARS-CoV-2-Induced Myocarditis: A State-of-the-Art Review / F. Nappi, S. S. Avtaar Singh // *Viruses*. – 2023. – Vol.15. - №4.

166. Narayanan, K. QRS Fragmentation and sudden cardiac death in the obese and overweight / K. Narayanan, L. Zhang, C. Kim et al. // *Journal of the American Heart Association*. - 2015. - Vol.4. - №3.

167. Narayanan, K. The 12-lead electrocardiogram and risk of sudden death: current utility and future prospects / K. Narayanan, S. S. Chugh // *Europace*. – 2015. - 17 Suppl 2. – P. 7–13.

168. Niaz, T. Role of a Pediatric Cardiologist in the COVID-19 Pandemic / T. Niaz, K. Hope, M. Fremed et al. // *Pediatr. Cardiol*. – 2021. – Vol. 42. - №1. – P. 19–35.

169. Norman, M. Association of Maternal SARS-CoV-2 Infection in Pregnancy With Neonatal Outcomes/ M. Norman, L. Navér, J. Söderling et al. // *JAMA*. - 2021. – Vol.325. - №20. – P.2076-2086.

170. Nyholm, B.C. Fascicular heart blocks and risk of adverse cardiovascular outcomes: results from a large primary care population / B.C. Nyholm, J. Ghose, C.J. Lee et al. // *Heart Rhythm*. - 2022. - Vol.19. - №2. – P.252-259.

171. Okin, P.M. Assessment of QT interval and QT dispersion for prediction of all-cause and cardiovascular mortality in American Indians: The Strong Heart Study / P. M. Okin, R. B. Devereux, B. V. Howard et al. // *Circulation*. – 2000. – Vol.101. - №1. – P. 61 – 66.

172. Österberg, A.W. High ECG risk-scores predict late gadolinium enhancement on magnetic resonance imaging in HCM in the young /A. W. Österberg, I. Östman-Smith, R. Jablonowski et al. / *Pediatr Cardiol*. - 2021. –Vol. 42. - №3. – P. 492–500.

173. Östman-Smith, I. What Aspects of Phenotype Determine Risk for Sudden Cardiac Death in Pediatric Hypertrophic Cardiomyopathy? / I. Östman-Smith // Journal of cardiovascular development and disease. – 2022. – Vol.9. - №5. - P.124.

174. Palacios, S. Periodic repolarization dynamics as predictor of risk for sudden cardiac death in chronic heart failure patients / S. Palacios, I. Cygankiewicz, A. Bayés de Luna et al. // Sci Rep. – 2021. – Vol.11. -№1.

175. Patel, J. M. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) / J. M. Patel // Current allergy and asthma reports. – 2022. -Vol.22. - №5. – P. 53-60.

176. Patel, T. Comparison of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children-Related Myocarditis, Classic Viral Myocarditis, and COVID-19 Vaccine-Related Myocarditis in Children / T. Patel, M. Kelleman, Z. West et al. // J. Am. Heart Assoc. – 2022. – Vol.11. – 9. – P. 024393.

177. Pelli, A. Q waves are the strongest electrocardiographic variable associated with primary prophylactic implantable cardioverter-defibrillator benefit: a prospective multicentre study / A. Pelli, M.J. Junttila, T.V. Kenttä et al. // Europace: European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology: journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology. – 2022. - Vol.24. - №5. – P.774-783.

178. Perrin, M.J. Exercise testing in asymptomatic gene carriers exposes a latent electrical substrate of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy / M.J Perrin, P. Angaran, Z. Laksman, et al. // Journal of the American College of Cardiology. - 2013. - Vol.62. - №19. – P.1772–1779.

179. Pietrasanta, C. SARS-CoV-2 infection and neonates: evidence-based data after 18 months of the pandemic / C. Pietrasanta, G. Artieri, A. Ronchi et al. // Pediatric allergy and immunology: official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology. – 2022. - (Suppl 27). – P. 96-98.

180. Pietrasik, G. QRS fragmentation: diagnostic and prognostic significance / G. Pietrasik, & W . Zaręba // Cardiology journal. – 2012. Vol. 19. - № 2. – P.114-121.

181. Porthan, K. Predictive value of electrocardiographic T-wave morphology parameters and T-wave peak to T-wave end interval for sudden cardiac death in the

general population / K. Porthan, M. Viitasalo, L. Toivonen et al. // *Circ Arrhythm Electrophysiol.* – 2013. – Vol.6. - №4. – P. 690-696.

182. Porthan, K. ECG left ventricular hypertrophy as a risk predictor of sudden cardiac death / K. Porthan, T. Kenttä, T.J. Niiranen et al. // *International journal of cardiology.* – 2019. - Vol.276. – P.125-129.

183. Priori, S. G. HRS/EHRA/APHRS Expert Consensus Statement on the Diagnosis and Management of Patients with Inherited Primary Arrhythmia Syndromes / S. G. Priori A. Wilde, M. Horie et al. // *Journal of Arrhythmia.* – 2013. – № 30.

184. Priori, S. G. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC) / S. G. Priori, C. Blomström-Lundqvist, A. Mazzanti et al. // *European heart journal.* – 2015. – Vol. 36. - № 41. – P. 2793-2867.

185. Puntmann, V. O. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19) / V. O. Puntmann, M. L. Carerj, I. Wieters et al. // *JAMA Cardiology.* – 2020. Vol. 5. - №11. – P. 1265–1273.

186. Quan, X. Q. Ability of ambulatory ECG-based T-wave alternans to modify risk assessment of cardiac events: A systematic review / X. Q. Quan, H. L. Zhou, L. Ruan et al. // *BMC Cardiovasc Disord.* – 2014. – Vol.14. - №198.

187. Rahman, T. Mortality Prediction Utilizing Blood Biomarkers to Predict the Severity of COVID-19 Using Machine Learning Technique / T. Rahman, F. A. Al-Ishaq, F. S. Al-Mohannadi et al. // *Diagnostics.* – 2021. – Vol.11.

188. Rattanawong, P. The utility of drug challenge testing in Brugada syndrome: a systematic review and meta-analysis / P. Rattanawong, J. Kewcharoen, C. Kanitsoraphan et al. // *Journal of cardiovascular electrophysiology.* – 2020. - Vol.31. - №9. – P. 2474-2483.

189. Recalcati, S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective / S. Recalcati // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2020. – Vol. 34. - №5. – P. 212–213.

190. Rivera-Fernández, R. Prolonged QT interval in ST-elevation myocardial infarction and mortality: new prognostic scale with QT, Killip and age / R. Rivera-Fernández, M. D. Arias-Verdú, T. García-Paredes et al. // *J Cardiovasc Med.* – 2016. – Vol. 17. - № 1. – P. 11 – 19.

191. Rosenthal, T. M. T-peak to T-end interval for prediction of ventricular tachyarrhythmia and mortality in a primary prevention population with systolic cardiomyopathy/ T. M. Rosenthal, P. F. Stahls 3rd, F. M. Abi Samra et al. // *Heart Rhythm.* – 2015. - Vol.12. - №8. – P. 1789-1797.

192. Ruan, Q. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China / Q. Ruan, K. Yang, W. Wang et al. // *Intensive Care Medicine.* – 2020. – Vol. 46. - № 5. – P. 846–848.

193. Ryan, L. Neonates and COVID-19: state of the art: Neonatal Sepsis series. / L. Ryan, F. B. Plötz, A. van den Hoogen et al. // *Pediatr Res.* - 2022. – Vol. 91. - №2. – P. 432-439.

194. Santos, M.O. Multisystem inflammatory syndrome (MIS-C): a systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, treatment, and outcomes / M.O. Santos, L.C. Gonçalves, P.A.N. Silva, et al. // *Jornal de pediatria.* - 2022. – Vol.98. - №4. – P.338–349.

195. Santos-Magalhaes, A. F. Heart rate variability, adiposity, and physical activity in prepubescent children / A. F. Santos-Magalhaes, L. Aires, C. Martins et al. // *Clin Auton Res.* – 2015. – Vol.25. - №3. – P. 169 – 178.

196. Savelieva, I. V. The relationship of late ventricular potentials with the nature of the lesion of the coronary bed and the contractile function of the left ventricle according to coronary ventriculography in patients with coronary artery disease / I.V. Savelieva, I.N. Merkulova, I.D. Strazhesko et al. // *Cardiology.* – 2013. – Vol.14. – P.23-27.

197. Sharma, M. Reversible myocardial injury associated with SARS-CoV-2 in an infant / M. Sharma, S. Gorstein, M.L. Aldrich et al. // JACC Case Rep. – 2020 - Vol.2. - №15. – P. 2348–2352.

198. Shi, S. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China / S. Shi, M. Qin, B. Shen et al. // JAMA Cardiol. - 2020. - Vol.5. - №7. – P.802–810.

199. Shlomai, N.O. Neonatal SARS-CoV-2 infections in breastfeeding mothers / N.O. Shlomai, Y. Kasirer, T. Strauss et al. // Pediatrics. - 2021 – Vol.147. - №5. – P.2020010918.

200. Shturman, A. Ventricular Late Potentials Immediately Post ST-Elevation Myocardial Infarction, and Very Long-Term Mortality / A. Shturman, S. Vardi, A. Bickel et al. // The Israel Medical Association journal : IMAJ. – 2017. - Vol.19. - №4. – P.246-250.

201. Son, M. COVID-19: Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) clinical features, evaluation, and diagnosis / M. Son, K Friedman. // UpToDate. Literature review current through: Jan 2022. This topic last updated. - 2021.

202. Song, D. Increased newborn NICU admission for evaluation of hypoxic-ischemic encephalopathy during COVID-19 pandemic in a public hospital / D. Song, S. R. Narasimhan, A. Huang et al. // Front Pediatr. – 2023.

203. Song, M.K. Arrhythmia and COVID-19 in children / M.K. Song, B. Kwon // Clin Exp Pediatr. – 2023. – Vol. 66. - № 5. – P. 190-200.

204. Sperotto, F. Cardiac manifestations in SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children: a comprehensive review and proposed clinical approach / F. Sperotto, K.G. Friedman, M.B.F. Son et al. // Eur J Pediatr. – 2021. – Vol. 180. – № 2.- P. 307-322.

205. Statters, D. J. QT dispersion: problems of methodology and clinical significance / D. J. Statters, M. Malik, D. E. Ward, A. J. Camm // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 1994. – Vol.5. - № 8. – P. 672-685.

206. Takasugi N. Prevalence of Microvolt T-Wave Alternans in Patients With Long QT Syndrome and Its Association With Torsade de Pointes / N. Takasugi, H. Goto, M. Takasugi et al. // *Circ Arrhythm Electrophysiol.* – 2016. – Vol. 9. - № 2.
207. Tan, W. The cardiovascular burden of coronavirus disease 2019 (COVID-19) with a focus on congenital heart disease / W. Tan, J. Aboulhosn // *International Journal of Cardiology.* – 2020. Vol. 309. – P. 70–77.
208. Tashiro, N. Ventricular Repolarization Dispersion is a Potential Risk for the Development of Life-Threatening Arrhythmia in Children with Hypertrophic Cardiomyopathy / N. Tashiro, J. Muneuchi, H. Ezaki et al. // *Pediatr Cardiol.* – 2022. – Vol.43. - №7. – P.1455-1461.
209. Tikkanen, J.T. Risk of sudden cardiac death associated with QRS, QTc, and JTc intervals in the general population / J.T. Tikkanen, T. Kentta, K. Porthan et al. // *Heart Rhythm.* - 2022. – Vol.19. - №8. – P.1297-1303.
210. Tiwari, R. Analysis of Heart Rate Variability and Implication of Different Factors on Heart Rate Variability / R. Tiwari, R. Kumar, S. Malik et al. // *Curr Cardiol Rev.* – 2021. – Vol.17. -№5.
211. Topilski, I. The morphology of the QT interval predicts torsade de pointes during acquired bradyarrhythmias. / I. Topilski, O. Rogowski, R. Rosso et al. // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2007. - Vol.49. - №3. – P. 320-328.
212. Toubiana, J. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the COVID-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study / J. Toubiana, C. Poirault, A. Corsia et al. // *BMJ.* - 2020. Vol. 369.
213. Toukola, T. Fragmented QRS complex as a predictor of exercise-related sudden cardiac death / T. Toukola, M.J. Junttila, L.T.A. Holmström et al. // *Journal of cardiovascular electrophysiology.* – 2018. – Vol.29. - №1. – P.55-60.
214. Tschöpe, C. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions / C. Tschöpe, E. Ammirati, B. Bozkurt et al. // *Nat Rev Cardiol.* -2021. -Vol.18. - №3. - P. 169-193.

215. Tse, G. Incorporating latent variables using nonnegative matrix factorization improves risk stratification in Brugada syndrome / G. Tse, J. Zhou, S. Lee et al. // *J Am Heart Assoc.* – 2020. – Vol.9. - №22. – P. 012714.

216. Tse, G. The Tpeak - Tend interval as an electrocardiographic risk marker of arrhythmic and mortality outcomes: A systematic review and meta-analysis / G. Tse, M. Gong, W. T. Wong // *Heart Rhythm.* – 2017. – Vol.14. - №8. – P. 1131-1137.

217. Tsuda, T. J waves for predicting cardiac events in hypertrophic cardiomyopathy / T. Tsuda, K. Hayashi, T. Konno et al. // *JACC Clin Electrophysiol.* – 2017. – Vol.3. - №10. – P.1136–1142.

218. Turan, O. Clinical characteristics, prognostic factors, and maternal and neonatal outcomes of SARS-CoV-2 infection among hospitalized pregnant women: A systematic review / O. Turan, A. Hakim, P. Dashraath et al. // *Int. J. Gynecol. Obstet.* – 2020. – Vol.151. -№1. – P. 7–16.

219. Türe, M. The relationship between electrocardiographic data and mortality in children diagnosed with dilated cardiomyopathy / M. Türe, H. Balık, A. Akın et al. // *Eur J Pediatr.* – 2020. – Vol.179. - №5. – P. 813-819.

220. Vanderlei, L. C. Analysis of cardiac autonomic modulation in obese and eutrophic children / L. C. Vanderlei, C. M. Pastre, I. F. Freitas Júnior et al. // *Clinics (Sao Paulo).* - 2010. – Vol.65. - №8. – P. 789–792.

221. Vasichkina, E. COVID-19 Heart Lesions in Children: Clinical, Diagnostic and Immunological Changes/ E. Vasichkina, D. Alekseeva, I. Kudryavtsev et al. // *International journal of molecular sciences.* - 2023. – Vol.24. – №2. – P.1147.

222. Vasichkina, E. Severe Course of COVID-19 and Long-COVID-19 in Children: Difficulties in Diagnosis / E. Vasichkina, O. Kofeynikova, S. Fetisova et al. // *Difficulties in Diagnosis. Life (Basel, Switzerland).* - 2023. - Vol.13. - №3. - P.781.

223. Verrier, R. L. Microvolt T-wave alternans physiological basis, methods of measurement, and clinical utility--consensus guideline by International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology / R. L. Verrier, T. Klingenheben, M. Malik et al. // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2011. – Vol.58. - №13. – P.1309-1324.

224. Villar, J. Maternal and neonatal morbidity and mortality among pregnant women with and without COVID-19 infection: The INTERCOVID Multinational Cohort Study / J. Villar, S. Ariff, R.B. Gunier et al. // *JAMA pediatrics*. - 2021. - Vol.175. - №8. – P. 817–26.

225. Vorobiev, A. A Digital Electrocardiographic System for Assessing Myocardial Electrical Instability: Principles and Applications / A. P. Vorobiev, T. G. Vaykhanskaya, O. P. Melnikova et al. // *Sovremennye tekhnologii v meditsine*. – 2021. – Vol.12. - № 6. – P. 15 – 19.

226. Vrijkotte, T. G. Cardiac autonomic nervous system activation and metabolic profile in young children: The ABCD Study / T. G. Vrijkotte, B. J. van den Born, C. M. Hoekstra et al. // *PLoS One*. – 2015. – Vol.10. - №9.

227. Winkel, B.G. Sudden cardiac death in children (1-18 years): symptoms and causes of death in a nationwide setting / B. G. Winkel, B. Risgaard, G. Sadjadieh et al.// *Eur Heart J*. - 2014. – Vol.35. - №13. - P. 868-875.

228. World Health Organization Definition and categorization of the timing of mother-to-child transmission of SARS-CoV-2. [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-2019-nCoV-mother-to-child-transmission-2021> (дата обращения: 19.01.2022).

229. Xu, H. Clinical characteristics and risk factors of cardiac involvement in COVID-19 / H. Xu, K. Hou, R. Xu et al. // *Journal of the American Heart Association*. – 2020. Vol. 9. - №18.

230. Yang, Y. K. Covid-19 omicron variant infection in neonates of Guangdong province-a report of 52 cases / Y. K. Yang, F. Lin, J. F. Lin et al. // *Front Pediatr*. – 2023. – Vol. 11.

231. Zareba, W. QT dynamics and variability / W. Zareba, A. Bayes de Luna // *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. – 2005. – Vol.10. - №2, - P. 256–262.

232. Zareef, R. O. COVID-19 in pediatric patients: a focus on CHD patients / R. O. Zareef, N. K. Younis, F. Bitar et al. // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2020. – Vol.7.

233. Zeng, L. Neonatal Early-Onset Infection with SARS-CoV-2 in 33 Neonates Born to Mothers with COVID-19 in Wuhan, China / L. Zeng, S. Xia, W. Yuan et al. // *JAMA pediatrics*. – 2020. - Vol.174. - №7. – P.722–725.

234. Zhao, L. Changes in left ventricular synchrony and systolic function in dilated cardiomyopathy patients with fragmented QRS complexes / L. Zhao, J. Lu, Z.M. Cui et al. // *Europace*. – 2015. – Vol.17. - №11. – P.1712-1719.

235. Zhu, H. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia / H. Zhu, L. Wang, C. Fang et al. // *Translational pediatrics*. – 2020. - Vol.9. - №1. - P.51-60.

236. Zou, R. The ventricular late potentials in children with vasodepressor response of vasovagal syncope / R. Zou, Y. Li, L. Wu et al. // *International journal of cardiology*. - 2016. - Vol.220. – P.414–416.