

**ОСОБЕННОСТИ ЧАСТОТЫ И КЛИНИКИ
ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА У ДЕТЕЙ В
ПЕРИОД ПАНДЕМИИ COVID-19**

Монография



Бухара 2026

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ИНСТИТУТ
ИМЕНИ АБУ АЛИ ИБН СИНЫ

«ОСОБЕННОСТИ ЧАСТОТЫ И КЛИНИКИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ
СЕРДЦА У ДЕТЕЙ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ COVID-19»

Монография

Бухара 2026

Авторы:

Юлдашева Гулноз Гиозовна – доцент кафедры 1-педиатрии

Бухарского государственного медицинского института, PhD.

Бадиева Дилором Саидовна – ассистент кафедры 1-педиатрии Бухарского государственного медицинского института

Рецензенты:

1. Наврузова Ш.И. – зав. кафедрой 1-педиатрии БухГМИ,
д.м.н., профессор.

2. Миррахимова М.Х.- зав. кафедрой Детские болезни ТМА д.м.н.,
профессор

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений	4
Введение	7
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11
§ 1.1. Современные аспекты влияния COVID-19 на организм детей: патофизиологические и клинико-иммунологические характеристики	11
§ 1.2. Факторы риска и эпидемиологические характеристики врождённых пороков сердца у детей	29
§ 1.3. Влияние COVID-19 на пациентов с врождёнными пороками сердца: анализ международных данных и результатов клинических исследований	35
ГЛАВА II. ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ВПС В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ	51
§ 2.1. Особенности клинических проявлений COVID-19 у детей различного возраста	
§ 2.2. Эпидемиология и структура врождённых пороков сердца у детей в Бухарской области	
§ 2.3. Ретроспективный анализ и оценка факторов риска рождения детей с врождёнными пороками сердца в Бухарской области	
ГЛАВА III. ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВПС У ДЕТЕЙ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ COVID-19	
§ 3.1. Особенности клинического течения ВПС на фоне COVID-19	
§ 3.2. Анализ осложнений и исходов у пациентов с ВПС, перенесших COVID-19	65
§ 3.3. Лабораторные особенности прогнозирования постковидных нарушений у детей, перенесших новую коронавирусную инфекцию..	66
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	69

ВЫВОДЫ	72
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	81

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АВК – атриовентрикулярный канал
- АГ – артериальная гипертензия
- АК – аортальный клапан
- АКШ – аортокоронарное шунтирование
- АР – аортальная регургитация
- АС – аортальный стеноз
- Белок N – нуклеокапсид
- БелокS– спайковый белок
- БК – болезнь Кавасаки
- ВВИГ – внутривенные иммуноглобулины
- ВВЧИГ- внутривенный человеческий иммуноглобулин
- ВНС – Вегетативная нервная система
- ВОЗ – Всемирная Организация здравоохранения
- ВПГ – вирус простого герпеса
- ВПС – врожденный порок сердца
- ВТЛЖ – выносящий тракт левого желудочка
- ВТПЖ – выносящий тракт правого желудочка
- ВУИ – внутриутробная инфекция
- ГКС – глюкокортикостероиды
- ДВС-синдром – синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания
- ДЗЛА – давление заклинивания в легочной артерии
- ДЛА – давление в легочной артерии
- ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки
- ЕОК – Европейское общество кардиологов

ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИЭ – инфекционный эндокардит
КА – коронарная артерия
КСР – конечный систолический размер
КСИ – конечный систолический индекс
КТ – компьютерная томография
ЛА – легочная артерия
ЛАГ – легочная артериальная гипертензия
ЛГ – легочная гипертензия
ЛЖ – левый желудочек
ЛП – левое предсердие
ЛСС – легочное сосудистое сопротивление
МВС- мультисистемный воспалительный синдром
МЖП – межжелудочковая перегородка
МРТ – магнитно-резонансная томография
НПВ – нижняя полая вена
ОАП – открытый артериальный проток
ООО – открытое овальное окно
ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
ПЖ – правый желудочек
ПК – пульмональный клапан
ПК – прокальцитонин
ПП – правое предсердие
ППТ – площадь поверхности тела
ПР – пульмональная регургитация
РНК – рибонуклеиновая кислота
С- реактивный белок
САД – систолическое артериальное давление
СВ – сердечный выброс
СДЛА – систолическое давление в легочной артерии

СЗП – свежзамороженная плазма
СИ – сердечный индекс
СН – сердечная недостаточность
СОЭ– скорость оседания эритроцитов
СрДЛА – среднее давление в легочной артерии
ССС– сердечно-сосудистая система
ТП – трепетание предсердий
УИ – ударный индекс
УО – ударный объем
ФВ – фракция выброса
ФК–функциональный класс
ФП–фибрилляция предсердий
ФУ – фаза ускорения
ХМ – холтеровское мониторирование
цГМФ – циклический гуанозин-монофосфат
ЦМВ – цитомегаловирусная инфекция
ЧПЭхоКГ – чреспищеводная эхокардиография
Э.о.с. – электрическая ось сердца
ЭВИ – энтеровирусная инфекция
ЭКГ – электрокардиография
ЭКГ – эхокардиограмма
ЭКС – электрокардиостимулятор
ЭхоКГ – эхокардиография
CD – кластеры дифференцировки
FNO– фактор некроза опухоли
Ig – иммуноглобулин
IL – интерлейкин
NK – натуральные киллеры
RBD– рецептор-связывающий домен

SARS-CoV-2 – тяжелый острый респираторный синдром, вызванный коронавирусом-2

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и востребованность темы диссертации. COVID-19 – это заболевание, возникающее вследствие инфицирования вирусом SARS-CoV-2, впервые идентифицированное в городе Ухань в китайской провинции Хубей в декабре 2019 г [12,56]. Ранее COVID-19 называли “Новым коронавирусным респираторным заболеванием-2019”, а в феврале 2020г. Всемирная организация здравоохранения присвоила ему новое официальное название COVID-19. Вирус SARS-CoV-2 принадлежит к семейству так называемых коронавирусов, в которое входят также вирусы, вызывающие обычную простуду, а также вирусы, провоцирующие развитие более серьезных инфекций, таких как тяжелый острый респираторный синдром (SARS), вспышку которого в 2002 г. вызвал вирус SARS-CoV, и ближневосточный респираторный синдром, вызванный вирусом MERS-CoV в 2012 г., подобно другим коронавирусам, вирус SARS-CoV-2 вызывает, прежде всего, инфекции респираторных путей, а степень тяжести COVID-19 может варьировать от легкой до летальной[28,74].

Согласно официальным данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), на 18 мая 2020г число заболевших COVID-19 составило >4,8 млн, умерших — 316,5 тыс. чел. Максимальное число заболевших зарегистрировано в США (>1,5 млн) и в Российской Федерации (290678 на 18 мая 2020г), а умерших — в США (91 тыс.), Италии (31,9 тыс.), Испании (27,7 тыс.), Франции (28,1 тыс.), Великобритании (34,6 тыс.), Бразилии (16,1 тыс.) [1,67]. Заболевание COVID-19 описано в декабре 2019г, тогда же стали регистрироваться первые смерти [55,70].

Однако только в конце марта 2020г ВОЗ представила рекомендации по определению случая болезни и кодированию. В то же время ВОЗ уже сообщала о сотнях тысяч заболевших и десятках тысяч смертей. Несмотря на отсутствие критериев с самого начала активно обсуждался вопрос причины значительных различий в числе заболевших и умерших в разных странах.

Среди основных гипотез — подходы к организации процессов тестирования среди населения, диагностическая точность используемых тестов, различия в демографической структуре населения, скорость и качество изоляционно-карантинных мероприятий, приверженность населения к их выполнению, ресурсные возможности системы здравоохранения, возможность мутации вируса [2-6].

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

§ 1.1. Современные аспекты влияния COVID-19 на организм детей: патофизиологические и клинико-иммунологические характеристики

Одним из самых масштабных потрясений этого десятилетия, безусловно, выступает самое крупное по числу заразившихся и умерших, заболевание- COVID-19, которое называется «чума XXI века», которая унесла из жизни миллионы людей по всему миру [48].

Согласно официальной статистике ВОЗ динамика распространения COVID-19 имеет следующую картину. В начале 20 года этого столетия зарегистрировано минимальное количество заразившихся, поскольку массовое распространение началось лишь в конце января 2020года. Хотя официально первый заразившийся был в декабре 2019 года. Пик заболеваемости за все время пришелся на январь 2022 года. Далее был постепенный спад распространения COVID-19. Крайний пик заболеваемости пришелся на август-сентябрь 2022 года с показателем, достигшим 1,5 миллиона заразившихся, которое вызвано наступлением новой волны пандемии [78].

Эпидемиологию COVID-19 в педиатрической популяции сложно установить по нескольким причинам, включая высокую распространенность бессимптомной инфекции и различия в частоте тестирования у детей и взрослых [33]. Исследования показали, что по сравнению со взрослыми дети могут иметь аналогичные или более высокие показатели заболеваемости инфекцией SARS CoV-2, но чаще переносят бессимптомную инфекцию или более легкие формы заболевания [17,19,34].

Основным путем передачи SARS-CoV-2 от человека к человеку является воздушно-капельный путь, поэтому использование масок для лица, социальное дистанцирование широко использовались во всем мире как

средства борьбы с инфекцией. Инкубационный период колеблется от 2 до 14 дней (в среднем 6 дней) [23,35].

У большинства детей заболевание протекает бессимптомно или в легкой форме, но у некоторых существует риск развития тяжелого течения инфекции, включая госпитализацию, поступление в отделение интенсивной терапии, необходимость применения инвазивной искусственной вентиляции легких (ИВЛ), а также летальный исход [1,10,36]. Один из систематических обзоров посвященный COVID-19 у детей показал, что 2% случаев инфицирования SARS CoV-2 были классифицированы как тяжелые, тогда как 0,6% были критическими [2,28,80]. Некоторые фоновые заболевания, такие, как ожирение, диабет, сердечные, легочные и неврологические патологии увеличивают риск тяжелого течения COVID-19 у детей, а наличие более чем одного ранее существовавшего сопутствующего заболевания связано с более высоким риском неблагоприятных исходов [7,25,68].

Другие исследования сделали вывод, что возраст также может быть связан с риском тяжелого заболевания, так по результатам эпидемиологического надзора младенцы составляли непропорционально большое число тяжелых случаев COVID-19 [20,22,30,52].

Кроме того показатели госпитализации среди детей менялись в зависимости от циркуляции штаммов вируса SARS-CoV-2. Согласно этому необходимость стационарного лечения среди детей и подростков увеличилась в четыре раза в период циркуляции штамма «Дельта» и «Омикрон», чем в период ранее циркулирующих штаммов [9,33,50].

Клиническая картина COVID-19 у детей в зависимости от возрастной группы показала следующие отличия. Дети в возрасте ≤ 9 лет чаще всего имели жалобы на лихорадку (46%), кашель (37%), головную боль (15%), диарею (14%) и сыпь (3%). В то время как у детей старшего возраста (10–19 лет) чаще наблюдаются симптомы, сходные с COVID-19 у взрослых, такие как: головная боль (42%), кашель (41%), лихорадка (35%), миалгия (30%), боль в горле (29%) и одышка (16%) [2,3,42,60].

Аносмия редко бывает у детей, но является самым сильным предиктором положительного теста на COVID-19 [42].

Кроме того, последние исследования отмечают, что вариант «Омикрон» связан с развитием крупа у детей, чаще, чем предыдущие варианты SARS-CoV-2 [4,8,73]. Кожные изменения могут проявляться, как сыпью (макуло-папулезной, уртикарной, везикулярной, многоформной эритемой, крапивницей), так и болезненным поражением пальцев 17 и стоп, которые напоминают обморожения, указанные в литературе как «Ковидные пальцы» [5,6,44,76].

Тяжелые проявления COVID-19 в педиатрии представлены в том же клиническом спектре, что и у взрослых. У детей могут быть дыхательная недостаточность, миокардит, шок, острая почечная недостаточность (ОПП), коагулопатия, тромбозы, неврологические нарушения (энцефалопатия, инсульт, отек головного мозга, синдром Гийена-Барре) и полиорганная недостаточность [10,34,77,80].

Примерно 0,01% всех педиатрических случаев COVID-19 закончились смертью [46].

Несмотря на то, что большинство детей переносят COVID-19 в легкой и бессимптомной форме, у некоторых из них могут возникнуть осложнения после инфекции. Самыми частыми, внесенными в классификацию международная классификация болезней десятого пересмотра (МКБ-10) постковидными осложнениями у детей являются длительный COVID-19 и МВС, ассоциированный с SARS-CoV-2. CDC, Американская академия педиатрии и ВОЗ используют общий термин «состояние после COVID-19» для широкого спектра стойких, рецидивирующих или новых физических симптомов и состояний психического здоровья, которые присутствуют через 4 и более недель после заражения SARS-CoV-2, любой степени тяжести. Это состояние также называют «длительным COVID-19» [18,42].

ВОЗ опубликовало критерии определения случая длительного COVID, которые могут быть применимы к детям всех возрастов и включают: –

подтвержденная или вероятная инфекция SARS-CoV-2; – симптомы, длящиеся более 2 месяцев и впервые возникшие в течение 3-х месяцев после острого COVID-19; – симптомы могут быть постоянными или возникать впервые, а также могут повторяться с течением времени; – симптомы влияют на повседневную деятельность такие как, привычки в еде, физическая активность, общение с друзьями и семьей, успеваемость в школе; – сочетание других диагнозов не исключает диагноз длительный COVID-19 [1,49,51].

Распространенность длительного COVID-19 у детей по данным литературы заметно варьирует в зависимости от исследований, колеблясь от 4% до 66% [17,19,69]. Исследование, проведенное в Италии, изучало длительный COVID-19 в педиатрической популяции. Среди 129 пациентов, участвовавших в исследовании, 52,7% сообщили о хотя бы одном повторяющемся симптоме даже через 120 дней после постановки диагноза инфекции. У 42,6% детей имелись нарушения повседневной деятельности из-за симптомов, включающих головную боль, боль в суставах и мышцах, проблемы с дыханием, учащенное сердцебиение и утомляемость. Обследование пациентов проводилось в среднем через $162,5 \pm 113,7$ дней после микробиологической диагностики SARS-CoV-2. Было обнаружено, что наиболее распространенным симптомом является бессонница (18,6%), за которой следуют респираторные симптомы в том числе такие как стеснение в груди и боль (14,7%), заложенность носа (12,4%), утомляемость (10,8%), мышечные (10,1%) и суставные боли (6,9%) [14,27,35,78].

В конце апреля 2020 года возникло новое системное заболевание у детей и подростков, названное МВС, ассоциированный с SARS-CoV-2. Заболевание обычно возникает через 2-6 недель после перенесенной инфекции, как отстроченная иммунологическая реакция на вирус SARS-CoV-2 [47].

Наиболее частый возраст начала болезни от 6 до 12 лет, хотя есть сообщения о случаях заболевания у новорожденных, а также взрослых людей

[12,14]. В США описали на сегодняшний день самую большую когорту детей с МВС, ассоциированным SARS-CoV-2 (4470 детей), согласно данным этого исследования у мальчиков (60%) заболевание встречается чаще, чем у девочек [74]. В середине мая 2020 года CDC и ВОЗ разработали диагностические критерии МВС, ассоциированного с SARS-CoV-2 представленные в таблице 1.1.1 [23,68].

Таблица 1.

Критерии определения случая МВС, ассоциированного с SARS CoV-2 у детей по данным CDC и ВОЗ

№	Определение случая (CDC)	Определение случая (ВОЗ)
1.	Должны быть соблюдены все 4 критерия: 1. Возраст до 21 года	Должны быть соблюдены все 6 критериев: 1. Возраст 3 дней

2.	<p>Все из ниже перечисленного:</p> <p>лихорадка: подтвержденная лихорадка $>38,0^{\circ}\text{C}$ в течение ≥ 24 часов;</p> <p>– лабораторные признаки воспаления: повышенный СРБ, СОЭ, фибриноген, ПКТ, Д-димер, ферритин, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), IL-6, нейтрофилез, лимфоцитопения, гипоальбуминемия;</p> <p>– мультисистемное поражение: вовлечены 2 или более систем органов; – тяжелое заболевание, требующее госпитализации.</p>	<p>Лихорадка >3 дней</p>
3.	<p>Нет альтернативных диагнозов</p>	<p>Клинические признаки мультисистемного поражения (как минимум 2 из следующих): – сыпь, двусторонний негнойный конъюнктивит, поражение слизистых полости рта;</p> <p>– гипотония или шок;</p> <p>– сердечная дисфункция, перикардит, вальвулит или коронарные аномалии (включая данные ЭХОКГ или повышение тропонина, мозгового натриуретического пептид (BNP), и его предшественника (Pro-BNP);</p>

		<ul style="list-style-type: none"> – признаки коагулопатии (удлиненное протромбинового времени (ПВ) или активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), повышенный уровень Д-димера); – острые симптомы ЖКТ (диарея, рвота или боль в животе).
4.	Доказательства перенесенной или текущей инфекции или воздействия SARS-CoV-2, или любое из следующего: положительный ПЦР на SARS-CoV 2, положительная серология, положительный тест на антиген, контакт с COVID-19 в течение 4 недель до появления симптомов.	Повышенные маркеры воспаления (СОЭ, СРБ, ПКТ)
5.		Отсутствие других очевидных микробных причин воспаления, включая бактериальный сепсис и стафилококковый/ стрептококковый токсический шок.
6.		Доказательства инфекции SARS CoV-2 (любое из следующего: положительная полимеразная цепная реакция (ПЦР) или наличие антител к SARS-CoV-2 методом иммуноферментного анализа (ИФА),

		ИХЛА, контакт с COVID-19 в течение 4 недель до появления симптомов).
--	--	--

МВС, ассоциированный с SARS-CoV-2, проявляется лихорадкой и системным воспалительным ответом, что приводит к поражению многих систем органов, включая сердечно-сосудистую, дыхательную, желудочно-кишечную, гематологическую, неврологическую кожно-слизистую и выделительную системы [53]. Лихорадка. У большинства пациентов наблюдается от 3-х до 5-ти дней, хотя сообщалось о меньшем количестве дней лихорадки. В одной серии из 186 пациентов у 10 % лихорадка была три дня, у 12 % — четыре дня, а у 78 % — ≥ 5 дней [53,59].

Исследования показывают, что до 80% детей с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2, могут иметь поражение сердца различной степени тяжести [12,70,71]. Поражение ССС имеет многофакторный механизм включая прямое повреждение кардиомиоцитов в результате вирусной инвазии SARS-CoV-2, а также результатом дисрегуляции иммунного ответа, приводящее к микрососудистой дисфункции и повреждению эндотелия [55].

Сердечные проявления включают миокардит, аневризмы коронарных артерий, клапанные регургитации, перикардит, нарушения проводимости и аритмии. Тяжесть этих симптомов варьируется от субклинического поражения миокарда до шока, требующего вазоактивных препаратов и полного сердечно-сосудистого коллапса с необходимостью экстракорпоральной поддержки [15,56]. Также одним из тяжелых проявлений МВС, ассоциированного с SARS-CoV-2, является развитие аневризмы КА в результате тяжелого диффузного воспаления [57,81]. Точный механизм развития аневризмы КА неясен. Серия многоцентровых случаев предполагает, что аневризма КА встречается в 8-14% случаев МВС, ассоциированного SARS-CoV-2 [40]. Большинство аневризм КА

разрешаются в течение 30 дней после госпитализации, поэтому маловероятно, что у большинства из них будет васкулит, подобный тому, который выявляется у пациентов с БК [58]. Даже при гигантских аневризмах и тяжелом течении заболевания аневризмы КА у подавляющего большинства пациентов, разрешается через 3–6 месяцев после постановки диагноза и лечения [13,47]. Таким образом текущие данные предполагают, что МВС, ассоциированный с SARS CoV-2, в отличие от БК вызывает только преходящую дилатацию КА с минимальным нарушением эндотелия и сосудистой стенки [31,61].

Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). Исследования показывают, что от 60% до 90% пациентов с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2, имеют желудочно-кишечные симптомы [26,56]. Симптомы включают сильную боль в животе, рвоту, перитонит, брыжеечную лимфаденопатию и диффузную секреторную диарею. Боль в животе была настолько сильной, что ее ошибочно принимали за острый аппендицит. Также наблюдались терминальный илеит и диффузный колит [16,63]. Патомеханизмы поражения ЖКТ неясны, но предполагается, что они обусловлены системным ответом, а не прямым вирусным повреждением, поскольку РНК SARS-CoV-2 обычно не обнаруживается в мазках из носа и прямой кишки [29,48,71]. Чаще поражается нижний отдел кишечника, но может вовлекаться любой отдел ЖКТ. В большинстве случаев поражение пищеварительной системы хорошо отвечает на противовоспалительное системное лечение, не требуя хирургического вмешательства, за исключением редких случаев острой обструкции [65]

Системное воспаление при МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2, также может поражать печень. Так в одном исследовании повышение аланинаминотрансфераза (АЛТ) было описано у 65% пациентов, а низкие значения альбумина примерно у 80% [67]. В другом исследовании гепатомегалия на ультразвуковом исследовании органов брюшной полости (УЗИ ОБП) наблюдалась у 6% больных, тогда, как повышение трансаминаз

были описаны у 45% детей в критическом состоянии с полиорганной недостаточностью [67]. Также были случаи вовлечения поджелудочной железы у некоторых больных с повышением амилазы и липазы [68].

Дыхательная система. Респираторные симптомы по данным нескольких исследований имеют примерно 30-50% пациентов [62]. Они варьируются от кашля, тахипноэ, легкой гипоксемии до тяжелой дыхательной недостаточности требующей ИВЛ [31,39]. На рентгенографии органов грудной клетки (Rg ОГК) и компьютерной томографии (КТ ОГК) можно обнаружить отек легких, базиллярные затемнения, свидетельствующие об ателектазах, плевральный выпот, легочные инфильтраты, пневмоторакс, легочное кровотечение и бронхоспазм [58]. Симптомы поражения нижних дыхательных путей чаще встречаются при тяжелом остром COVID-19, чем при с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2 (62% против 43% соответственно) [15,21].

Кожно-слизистые проявления. Сыпь при МВС, ассоциированным с SARS CoV-2, вариабельна и не имеет патогномоничных проявлений. Более половины детей имеют полиморфную экзантему. Описаны различные морфологические виды экзантем в том числе макулопапулезные поражения, кольцевидные бляшки, кореподобные, уртикарные, скарлатиноподобные и сетчатые формы, высыпания со сливающимися папулами [66].

Площадь поражения кожи также различалась: у одних людей были ограничена акрофациальной областью, а у других наблюдались более обширные очаги [72]. Изменения со стороны слизистых включали двухсторонний не экссудативный конъюнктивит, гиперемию и периорбитальный отек, трещины и гиперемию губ, малиновый язык [21,57]. Также у больных наблюдались эритема и отек лица, ладоней, стоп [36]. Биопсия пораженных участков кожи показала лимфоцитарную инфильтрацию [37].

Неврологические симптомы. Поражение центральной нервной системы (ЦНС) может включать острую энцефалопатию от легкой до тяжелой

степени, инсульт, демиелинизирующие поражения, отек мозга, головную боль, делирий, нарушение сознания, координации, боль в шее, проблемы со слухом и зрением, менингит, раздражительность, апатия [64]. В многоцентровом исследовании 12% детей с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2, имели неврологические проявления. Изменения со стороны ЦНС в большинстве случаев были легкими и проходящими, но у 5% пациентов отмечалось тяжелое поражение в виде острого внутричерепного кровоизлияния, комы, судорог, демиелинизирующих заболеваний, асептического менингоэнцефалита и отека мозга [45,75]. Оценка спинномозговой жидкости продемонстрировала ряд симптомов от нормальных параметров до плеоцитоза, имитировавшего острый бактериальный или вирусный менингит [35].

Поражение почек. ОПП встречается примерно у 25-35% пациентов с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2 и связана с неблагоприятным прогнозом у детей в критическом состоянии [76]. Механизм ОПП является многофакторным, включая дегидратацию, плохой сердечный выброс, цитокиновый шторм, прямое цитопатическое действие вируса на клетки почечных канальцев и применение нефротоксичных препаратов [35,77].

Поражение гематологической системы. Активация коагуляции приводила к тромбозу глубоких вен, полостей сердца, церебрального венозного синуса и субарахноидальному кровоизлиянию, ишемической смерти головного мозга и развитию ДВС-синдрома [8,66]. Гематологические изменения у пациентов с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2 включают лейкоцитоз, нейтрофилез, лимфопению, анемию, тромбоцитопению, панцитопению и развитие гемолитико-уремического синдрома [8,78]. Лимфатическая система. Увеличение лимфатических узлов, называемое аденопатией, отмечено как распространенный признак воспаления у детей при МВС, ассоциированном с SARS-CoV-2 [10,70]. Лимфаденопатия наблюдалась как при физикальном осмотре пациента, а также в виде мезентериального лимфаденита, медиастинальной и внутригрудной

лимфаденопатии, выявленных при визуализации органов брюшной и грудной полости [14,71]. Лабораторные и инструментальные изменения. У большинства пациентов с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2, лабораторные данные свидетельствуют об системном воспалении в виде повышения уровней СРБ, СОЭ, Д-димера, ферритина, ПКТ и ЛДГ. Вовлечение сердца, которое имеют более половины детей, является одним из ключевых признаков, помогающим отличить МВС, ассоциированный с SARS-CoV-2 от тяжелого острого COVID 19. У таких пациентов наблюдаются повышение уровней тропонина, BNP и Pro BNP [78]. В нескольких крупных сериях случаев примерно у 30-40% детей была снижена функция ЛЖ и у 8-24% имелись аномалии КА [79]. Показатели ЭКГ могут быть неспецифичными (например, изменения реполяризации с аномальными сегментами ST или T), аритмии и блокады сердца [80]. Изменения со стороны лабораторных и инструментальных данных во многом зависят от клинической картины и тяжести заболевания. В таблице 1.1.2 представлены лабораторные нарушения и инструментальные изменения, которые могут быть выявлены у детей с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2.

Таблица 2.

Возможные изменения в лабораторных и инструментальных исследованиях у детей с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2

№	Обследования	Результаты
1.	Маркеры воспаления	Повышенные СРБ, ПКТ, ферритина ЛДГ, СОЭ, интерлейкинов [80]
2.	Общий анализ крови	Лейкоцитоз, лимфопения, нейтрофилез, анемия, тромбоцитопения
3.	Биохимический анализ крови	Повышенный уровень креатинина и/или мочевины, АСТ и/или АЛТ,

		билирубина, амилазы, липазы, гипопроteinемия, гипоальбуминемия
4.	Коагуляция	Повышенные АЧТВ, ПВ, МНО и Д-димер, фибриноген
5.	Кардиомаркеры	Повышенные уровни тропонина, BNP или pro-BNP, лактата
6.	Эхокардиограмма	Нарушение ФВ ЛЖ, расширение КА или аневризмы, клапанные регургитации, перикардит
7.	Рентгенограмма грудной клетки	Пневмония, плевральные выпоты, отек легких, консолидации и ателектазы
8.	Визуализация брюшной полости	Результаты УЗИ или КТ брюшной полости включали свободную жидкость, асцит, воспаление кишечника и брыжейки, включая терминальный илеит, мезентериальную аденопатию/аденит, перихолецистический отек
9.	Электрокардиограмма	Блокада сердца (первой или второй степени) неспецифические изменения зубца ST, тахикардия, аритмия, нарушение реполяризации

Дети с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2, часто имеют шок (кардиогенный или распределительный) и тяжелую полиорганную недостаточность, требующие госпитализацию в ОРИТ [85]. Согласно результатам опубликованных исследований частота поступления в ОРИТ составляет 50–80% [7,80]. Несмотря на тяжелое течение заболевания в острой

фазе, у большинства детей обычно наблюдается полное выздоровление с летальностью 2-5% [86].

Дифференциальная диагностика МВС, ассоциированного с SARS-CoV-2 с другими заболеваниями Критерии определения случая МВС, ассоциированного с SARS-CoV-2 довольно широкие, что может привести к ошибочной диагностике пациентов с COVID-19 в анамнезе, страдающих другими острыми инфекционными и системными воспалительными заболеваниями [15,50]. Ниже представлены основные заболевания, с которыми необходимо провести дифференциальную диагностику при постановке диагноза. Болезнь Kawasaki. Ключевыми различиями между МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2 и БК являются: МВС, ассоциированный с SARS-CoV-2, обычно поражает детей старшего возраста и подростков, тогда как БК обычно поражает младенцев и детей младшего возраста [87]. Желудочно-кишечные симптомы, особенно боль в животе очень распространены при МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2, тогда как при классической БК они менее выражены [88]. Маркеры воспаления имеют более высокий уровень, а абсолютное количество лимфоцитов и тромбоцитов более низкий при МВС, ассоциированным с SARS CoV-2, по сравнению БК [11,78]; Дисфункция миокарда и шок чаще возникают при МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2, по сравнению с БК, а аневризмы КА встречаются реже и быстрее регрессируют [89, 90]. Тяжелый острый COVID-19. Большинство случаев МВС, ассоциированного с SARS-CoV-2 развиваются у детей, которые ранее были здоровы, тогда как большинство случаев тяжелого острого COVID-19 более характерны для детей с фоновой патологией [5,86]. Дети с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2, могут иметь в анамнезе известную или предполагаемую инфекцию SARS-CoV-2 за несколько недель до появления симптомов заболевания [55,88]. Клинические проявления этих двух заболеваний имеют некоторые различия. Тяжелые поражения легких, как, пневмония, острый респираторный дистресс-синдром являются более характерны для тяжелого острого заболевания COVID-19.

Хотя респираторные симптомы распространены и у пациентов с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2, но они являются вторичными по отношению к шоку и/или нарушению сердечной функции, которые встречаются при этом заболевании. Также при МВС, ассоциированном с SARS-CoV-2, чаще наблюдаются желудочно-кишечные симптомы, особенно боль в животе, а также кожно-слизистые проявления, чем при тяжелом остром COVID-19 [56]. Маркеры воспаления, а также лимфопения и тромбоцитопения, как правило, более повышены при МВС по сравнению с тяжелым острым COVID-19 [2,55]. Титры антител к SARS-CoV-2 выше у пациентов с МВС по сравнению с острым COVID-19 [17]. Многоцентровое исследование серии случаев 1116 педиатрических пациентов, госпитализированных с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2 (n = 539) и тяжелым острым COVID-19 (n = 577) показало, что дети с МВС были моложе (средний возраст 8,9 лет по сравнению с 11,7 годами), с меньшей вероятностью сопутствующих заболеваний (31% против 62%) и более высокой частотой поражения нескольких систем органов (в среднем 4 против 2). Более половины пациентов с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2, имели комбинированное поражение ССС и органов дыхания, а у 24% было поражение органов дыхания без кардиоваскулярных поражений. Среди детей с тяжелым острым COVID-19 у 71% было поражение органов дыхания без поражения ССС, и только у 9% было комбинированное поражение ССС [8,35]. Бактериальный сепсис. Бактериальный сепсис является диагнозом исключения у детей с лихорадкой, шоком и повышенными маркерами воспаления. Для большинства пациентов с этими проявлениями необходимо получить посев крови и начать эмпирическую антибиотикотерапию до получения результатов посева. Некоторые клинические признаки, например, поражение сердца, аномалии КА могут указывать на диагноз МВС, ассоциированный с SARS-CoV-2, а не на бактериальный сепсис. Однако для окончательной постановки диагноза необходимы микробиологические тесты, такие как тестирование на SARS-CoV-2 и бактериальные культуры [90].

Синдром токсического шока. Синдромы стафилококкового и стрептококкового токсического шока имеют много общего с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2. Чтобы провести дифференциальную диагностику, также необходимы микробиологические тесты (тестирование на SARS-CoV-2, бактериальные культуры) [55]. Другие инфекции. Другие вирусные патогены, которые могут проявляться мультисистемным поражением и/или миокардитом, включают вирус Эпштейна Барра, цитомегаловирус, аденовирус и энтеровирусы. Эти вирусы редко вызывают тяжелое мультисистемное заболевание и как правило в основном у иммунокомпетентных детей [31]. Серология и ПЦР-тестирование могут отличить их от МВС, ассоциированного с SARS-CoV-2 [23]. Также другие инфекции, которые могут проявляться персистирующей лихорадкой и мультисистемными проявлениями, включают болезнь Лайма и зоонозные инфекции [54]. Соответствующие серологические исследования и ПЦР тестирование могут отличить их от МВС, ассоциированного с SARS-CoV-2 [82]. Гемофагоцитарный синдром (ГФС) и синдром активации макрофагов (САМ). Это синдромы чрезмерной активации иммунитета, которые могут возникать у ранее здоровых детей на фоне тяжелого инфекционного заболевания и у детей с фоновыми ревматологическими заболеваниями. САМ — опасный для жизни системный воспалительный синдром, обусловленный многофакторной иммунной дезрегуляцией и патологической гиперактивацией иммунной системы. Основные симптомы включают лихорадку и гепатоспленомегалию. За ними может последовать коагулопатия, а также недостаточность кровообращения, дыхания и полиорганная недостаточность [12,30]. Поражение сердца и ЖКТ при этих заболеваниях встречаются реже, а неврологические симптомы чаще и более выражены, при этом уровень смертности у детей с системным ювенильным идиопатическим артритом (с-ЮИА) осложненным САМ достигает 8–22% [54]. Otayener G. в своей работе проводили сравнение характеристик пациентов с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2, болезнью Кавасаки и

САМ при сЮИА [1,80]. При сравнении медиана возраста пациентов с МВС (8,2 лет) была выше, чем у пациентов с БК (3 года), но ниже, чем у пациентов с сЮИА-САМ (12 лет). Конъюнктивит наблюдался у 61,6% пациентов с МВС, у 91,5% пациентов с БК и не был отмечен у больных сЮИА-САМ, как и изменения губ, которые были у 51,9% пациентов с МВС и 77,9% с БК. Гепатомегалия и спленомегалия реже выявлялись у пациентов с МВС, по сравнению с болезнью Kawasaki и пациентов с сЮИА-САМ. Поражение сердца чаще отмечалось у пациентов с МВС (50,6%), чем у пациентов с БК (27,1%) и сЮИА-САМ (25,8%).

Аутоиммунные системные заболевания. Среди заболеваний, с которыми МВС имеет схожую клиническую картину, особое внимание заслуживают системная красная волчанка (СКВ) с-ЮИА, оба из которых характеризуются системным воспалительным процессом и могут проявляться множественными симптомами, поражающими различные органы и системы. Своевременная диагностика и начало лечения критически важны для улучшения прогноза и качества жизни этих пациентов. Поэтому в период пандемии COVID-19 мультидисциплинарная консультативная помощь была особо важной и актуальной. Хотя у пациентов с СКВ и с-ЮИА могут иметь острое начало заболевания, большинство из них сообщают о чувстве усталости и плохом самочувствии в течение длительного периода времени до появления тяжелых симптомов [45]. Что не характерно для МВС, ассоциированного с SARS CoV-2, при котором большинство детей полностью здоровы до начала лихорадки. В дифференциальной диагностике необходимо использовать иммунологические маркеры для диагностики СКВ и с-ЮИА, а также соответствующие исследования для диагностики SARS-CoV-2

В исследовании, проведенном в США по данным реестра CDC, включившим более 4000 пациентов поражение со стороны сердца включали миокардит у 14,6% детей, перикардит у 22,1% и аневризму/дилатацию коронарных артерий у 16,7%, клапанные регургитации 48%. В исследованиях

ряда авторов выявлено значительное снижение сократительной способности миокарда (CCM) у 28,9% пациентов, что может указывать на прямое воздействие SARS-CoV-2 на сердечную мышцу или вторичные эффекты системного воспаления. Примечательно, что клапанные регургитации, в частности митральная регургитация, наблюдались у 52,6% больных, среди которых 88,3% случаев были связаны с митральной регургитацией. Легочная гипертензия, зарегистрированная у 15,5% пациентов, может быть как следствием прямого поражения легких, так и вторичным результатом кардиальных изменений. Перикардит, обнаруженный у 35% пациентов, и дилатация отделов сердца (22,7%), изменения в коронарных артериях (6,1%) и редкие случаи образования тромбов в полостях сердца (1,1%) подчеркивают необходимость внимательного мониторинга ССС у детей с МВС. При проведении ЭХОКГ у пациентов были следующие отклонения: снижение ССМ - 28,9%, клапанные регургитации - 52,6%, среди которых чаще отмечалась митральная регургитация (88,3%), перикардит - 35%, дилатация отделов сердца - 22,7%, легочная гипертензия - 15,5%, изменение коронарных артерий встречалась в 6,1%, тромбы в полостях сердца - 1,1%. На ЭКГ были обнаружены следующие изменения: нарушение процессов реполяризации у 22,7%, усиление электрической проводимости левого желудочка - 10,8%, метаболические нарушения миокарда - 6,7% и замедление АВ проводимости - 9%, аритмии - 9,5%. При обследовании ОГК (R ОГК, КТ-ОГК, УЗИ плевральных полостей) у 56,6% больных была выявлена пневмония и у 43,4% плеврит, кроме того, были обнаружены и некоторые другие изменения. За время пандемии несколько исследований было посвящено выявлению факторов связанных с более тяжелым течением МВС, ассоциированным с SARS CoV-2. Так исследование проведенное Klymet E. [7,18] показало, что поражение органов дыхания и сердца преобладали у детей госпитализированных в ОРИТ, по сравнению с пациентами госпитализированными в другие педиатрические отделения. Таким образом, клиническая картина МВС ассоциированного с SARS-CoV 2,

является очень многообразной, одновременно могут поражаться сразу несколько систем организма

§ 1.2. Факторы риска и эпидемиологические характеристики врождённых пороков сердца у детей

Врождённые пороки сердца (ВПС) занимают одно из ведущих мест в структуре врождённых аномалий развития у детей и являются значимой медико-социальной проблемой современного здравоохранения.

По данным многочисленных эпидемиологических исследований, ВПС составляют наиболее распространённую группу врождённых пороков и оказывают существенное влияние на показатели младенческой заболеваемости, инвалидизации и смертности [13,44].

Эпидемиологические характеристики врождённых пороков сердца варьируют в зависимости от географических, социально-экономических, экологических и демографических факторов. Частота ВПС в среднем составляет несколько случаев на тысячу новорождённых, однако реальные показатели могут быть выше вследствие улучшения методов пренатальной и постнатальной диагностики. Существенную роль играет внедрение современных технологий эхокардиографии, что способствует более раннему выявлению как тяжёлых, так и клинически малозаметных форм пороков сердца.

В докладе Американской кардиологической ассоциации (American Heart Association, АНА) отмечается, что в США в 2017 г. ожидается появление как минимум 40 000 детей с ВПС, что составляет 1% новорожденных. Из них около 25% живорожденных, или 2,4/1000, потребуют инвазивных методов лечения в течение первого года жизни [57].

Увеличению доли детей с ВПС способствуют и современные методики оперативного лечения, которые обеспечивают выживание детей практически

со всеми дефектами [44] и, как следствие, быстрый рост популяции подростков и взрослых с оперированными ВПС [49].

В структуре врождённых пороков сердца у детей выделяют изолированные формы, а также ВПС, сочетающиеся с другими врождёнными аномалиями или входящие в состав генетических синдромов. Наиболее часто диагностируются дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородок, открытый артериальный проток, стенозы клапанов и сложные комбинированные пороки. Распределение форм ВПС также зависит от возраста ребёнка на момент диагностики и уровня специализированной медицинской помощи.

Факторы риска развития врождённых пороков сердца у детей носят многофакторный характер и условно подразделяются на генетические, биологические, медицинские и экзогенные.

Генетические факторы включают хромосомные аберрации, мутации отдельных генов, а также наследственную предрасположенность. Известно, что риск возникновения ВПС повышается при наличии пороков сердца у родителей или ближайших родственников.

К биологическим и медицинским факторам риска относятся возраст матери, особенно старше 35 лет, наличие хронических заболеваний (сахарный диабет, эндокринные и аутоиммунные патологии), перенесённые в первом триместре беременности инфекционные заболевания, в том числе вирусные. Особое значение имеет воздействие неблагоприятных факторов именно в период органогенеза, когда формируется сердечно-сосудистая система плода.

Экзогенные факторы риска включают влияние неблагоприятных условий окружающей среды, профессиональные вредности, воздействие ионизирующего излучения, приём тератогенных лекарственных средств, а также употребление алкоголя, наркотических веществ и курение во время беременности. Социально-экономические условия, уровень медицинского наблюдения беременной и доступность пренатального скрининга также

оказывают значительное влияние на распространённость и выявляемость ВПС.

Таким образом, врождённые пороки сердца у детей являются результатом сложного взаимодействия генетических и внешних факторов. Понимание эпидемиологических характеристик и факторов риска развития ВПС имеет важное значение для совершенствования профилактических мероприятий, ранней диагностики и разработки эффективных программ медицинского сопровождения детей с данной патологией

Врождённые пороки сердца (ВПС) являются одной из наиболее распространённых форм врождённых аномалий развития, оказывающих существенное влияние на здоровье детей во всем мире. Согласно данным Центров по контролю и профилактике заболеваний США, пороки сердца выявляются приблизительно у 1 % всех новорождённых, что эквивалентно примерно 40 000 случаев ежегодно в одной только США. Общие оценки глобальной распространённости ВПС также подтверждают, что они составляют около 9–10 случаев на 1 000 живорождённых [66].

Эпидемиологические исследования показывают, что частота ВПС может существенно различаться в зависимости от региона, применяемых методов диагностики и возраста обследуемых детей. Так, в крупных пренатальных скрининговых программах в Китае выявлена распространённость ВПС порядка 16–20 на 1 000 рождений, с вариациями между полами и возрастными группами. Данные пренатальных исследований также указывают на то, что дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородок входят в число наиболее частых форм ВПС [47]

ВПС являются серьёзной причиной младенческой смертности и заболеваемости. Так, пороки сердца занимают ведущую позицию среди врождённых аномалий по уровню тяжести и необходимости медицинского вмешательства: около 25 % детей с ВПС требуют хирургического или катетерного лечения в первый год жизни [1,57]. Помимо немедленного воздействия на здоровье новорождённых, ВПС оказывают долгосрочное

влияние на выживаемость и качество жизни: значительная часть взрослых с ВПС продолжает жить с остаточными пороками и рисками сердечной недостаточности [74]

Факторы риска развития врождённых пороков сердца у детей многофакторны и включают как генетические, так и экзогенные компоненты. Генетические причины, включая хромосомные аномалии и отдельные мутации, оцениваются в 15–30 % случаев ВПС, а у детей с синдромом Дауна частота ВПС может достигать около 50 % [81]. Наследственная предрасположенность и семейный анамнез значимо повышают риск, особенно при наличии ВПС у родственников первой линии.

К биологическим и медицинским факторам относятся возраст матери на момент беременности: как молодые (< 21 год), так и пожилые (> 35 лет) матери демонстрируют повышенный риск рождения ребёнка с ВПС по сравнению с матерями 21–34 лет [25,81]. Кроме того, наличие у матери сахарного диабета, ожирения и других эндокринных нарушений увеличивает вероятность развития порока сердца у плода [8].

Экзогенные (внешние) факторы риска включают перенесённые матерью вирусные инфекции в I триместре беременности, такие как краснуха и инфекции TORCH-комплекса, а также воздействие тератогенных веществ, включая алкоголь, курение, наркотики и определённые медикаменты [71]. Экологические факторы и социально-экономические условия, такие как доступность и качество пренатальной диагностики и медицинского наблюдения, также оказывают значительное влияние на своевременное выявление и профилактику ВПС.

Таким образом, понимание эпидемиологических характеристик и факторов риска врождённых пороков сердца у детей имеет критическое значение для разработки эффективных профилактических программ, оптимизации пренатальной диагностики и совершенствования системы медицинского сопровождения пациентов с данной патологией

Таблица 3.

Факторы риска и распространённость врождённых пороков сердца у детей

Группа факторов	Примеры факторов	Частота / вероятность развития ВПС	Источники
Генетические	Хромосомные аномалии (синдром Дауна, синдром 22q11.2)	15–30 % всех ВПС; до 50 % у детей с синдромом Дауна	CDC, Zipdo.co
Семейный анамнез	ВПС у родителей или ближайших родственников	3–5 раз выше риск	BMJ, NCBI
Возраст матери	<21 года, >35 лет	Повышенный риск, особенно >35 лет	BMC Pediatrics
Хронические заболевания матери	Сахарный диабет, ожирение, эндокринные нарушения	Увеличение риска на 2–5 раз	J Congenital Cardiology
Инфекционные заболевания матери	Краснуха, TORCH-инфекции и в I триместре	Значительное повышение риска	Inlibrary.uz
Воздействие тератогенов	Алкоголь, наркотики, некоторые лекарства	Риск зависит от дозы и времени воздействия	Inlibrary.uz
Экологические и социальные	Загрязнение воздуха, дефицит	Варьирует в разных	Academic.oup.com

факторы	медицинского наблюдения, низкий социально-экономический статус	регионах	
Эпидемиологические показатели	Общая частота ВПС	9–10 на 1000 живорождённых ; 1 % новорождённых	CDC, Zipdo.co
Наиболее частые формы ВПС	Дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородок, открытый артериальный проток, стеноз клапанов	50–70 % всех	

Врожденные пороки сердца (ВПС) – это достаточно распространенная патология сердечно-сосудистой системы. Аномалии анатомического развития сердца и крупных сосудов обычно формируются на 2-8-й неделе внутриутробного развития в результате нарушения эмбрионального морфогенеза и могут быть обусловлены как наследственными (генные, хромосомные, геномные, зиготические мутации), так и средовыми факторами, влияющими на развивающийся зародыш. Конкретные причины возникновения ВПС не известны. Нередко они связаны с хромосомными аномалиями, выявляемыми при кариотипировании более чем у 1/3 больных с

ВПС. Чаще всего это трисомия по хромосомам 21, 18 и 13. Дефекты генетического кода и нарушения эмбриогенеза могут быть и приобретенными – воздействие на плод и организм матери некоторых неблагоприятных факторов (радиация, алкоголизм, наркомания), эндокринные заболевания (сахарный диабет, тиреотоксикоз), вирусные и другие инфекции, перенесенные в I триместре беременности (краснуха, грипп, гепатит В), прием лекарственных средств (препараты лития, варфарин, талидамид, антимаболиты, антиконвульсанты). Помимо этиологических, выделяются факторы риска рождения ребенка с ВПС. К ним относятся: возраст матери; токсикоз и угроза прерывания I триместра беременности; мертворожденные в анамнезе; наличие детей с врожденными пороками развития у ближайших родственников.

ВПС наблюдаются со средней частотой 5-8 на 1000 живорожденных.

В последние годы отмечается увеличение этого показателя, обусловленное, вероятно, применением более совершенных методов функциональной диагностики и возросшим интересом к данной проблеме врачей других специальностей. Так, в США ежегодно рождаются до 30-35 тыс., в России – 20-22 тыс. детей с ВПС. Существуют более 90 вариантов ВПС и множество их сочетаний. Летальность детей с ВПС остается очень высокой, несмотря на улучшение кардиохирургической помощи данной категории больных. Согласно мировым статистическим данным, около 40-50% умирает на 1-м году жизни, из них 50% детей с ВПС – на протяжении первого месяца жизни.

§ 1.3. Влияние COVID-19 на пациентов с врожденными пороками сердца: анализ международных данных и результатов клинических исследований

Новая коронавирусная инфекция COVID-19, признанная ВОЗ 11 марта 2020 г. (когда общее число смертей во всем мире превысило 4000 случаев) пандемией, создала беспрецедентные проблемы для профилактической, клинической и фундаментальной медицины [1].

Первоначально считалось, что дети практически не подвержены COVID-19-инфекции, но по мере накопления клинических знаний установлено, что они составляют 7,3–13,6% заболевших, а спектр клинических проявлений у педиатрических пациентов варьирует от бессимптомных форм до полиорганной недостаточности и смерти [2, 3].

Большинство детей с симптомами COVID-19-инфекции имеют легкое заболевание, а прогрессирование до острого респираторного дистресссиндрома (ОРДС), который является отличительной чертой заболевания взрослых, встречается очень редко [4].

Смертность, связанная с COVID-19-инфекцией, также значительно ниже у детей по сравнению со взрослыми [3, 5]. Основные причины этого кроются в особенностях функционирования иммунной, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в детском возрасте и наличии перекрестно-реагирующих антител к другим коронавирусам [6]. Хотя SARS-CoV-2 первую очередь поражает дыхательную систему, для него типичен широкий спектр внелегочных проявлений, включая почечные, желудочно-кишечные, неврологические и сердечно-сосудистые симптомы [3, 4]. Если для взрослых кардиальные проявления и нарушения сердечно-сосудистой системы (ССС) при COVID-19-инфекции достаточно хорошо известны [7], то для детей они только изучаются [8]. С одной стороны, установлено, что болезни ССС во всех возрастных группах являются одним из признанных факторов, определяющих повышенный риск летальных исходов от COVID-19-инфекции [4, 7]. Наличие предшествующих заболеваний ССС повышает уровень летальности пациентов с COVID-19-инфекцией в 4,6 раза по сравнению с больными без коморбидных состояний [9].

При ретроспективном анализе историй болезней пациентов университетской клиники г. Ухань (Китай) госпитальная летальность у пациентов без болезней ССС и с нормальным уровнем сердечного тропонина (как универсального маркера повреждения миокарда) составляла 13,3%, при наличии заболеваний ССС при нормальном уровне тропонина — 37,5%, а

при сочетании патологии ССС с повышенным уровнем тропонина — 69,4% [10]. У этих больных также чаще регистрировались злокачественные желудочковые аритмии и требовалась механическая искусственная вентиляция легких (ИВЛ). Аналогичная зависимость была продемонстрирована и для другого маркера миокардиального повреждения и дисфункции миокарда – мозгового натрийуретического пептида (BNP) [11]. И если кардиальные последствия COVID-19-инфекции только изучаются, то «острые» кардиоваскулярные нарушения у взрослых пациентов достаточно изучены и наиболее часто включают ишемию и инфаркт миокарда, миокардит, перикардит, аритмии, тромбоэмболии, сердечную недостаточность и внезапную сердечную смерть [14]. Что касается педиатрических пациентов, ранее существовавшие заболевания ССС, в частности врожденные пороки сердца (ВПС), по данным многоцентрового европейского исследования с участием 82 центров из 25 стран, были признаны значимыми факторами риска, требующими госпитализации пациентов в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) (2,9, 1,0–8,4; $p=0,029$) [15].

Кардиальные проявления самой коронавирусной инфекции у детей и подростков в настоящее время интенсивно изучаются [8, 16,77]. Патофизиология миокардиального повреждения при COVID-19-инфекции. С одной стороны, факт утяжеления или провокации кардиоваскулярных заболеваний под влиянием COVID-19 отражает общую взаимосвязь между инфекционными и кардиоваскулярными заболеваниями, а с другой – уникальное повреждающее действие SARS-CoV-2 на ССС [17–19,77]. В конце прошлого века была опубликована экспериментальная работа, доказавшая способность сезонного коронавируса вызывать поражение сердца по типу дилатационной постмиокардитической кардиомиопатии [20,81].

Рецепторы ангиотензин-превращающего фермента 2-го типа (АПФ-2), через связывание с которым обеспечивается проникновение SARS-CoV-2 в клетки организма, играют ключевую роль в патогенезе повреждения

миокарда. Нарушение баланса компонентов РААС с пониженной регуляцией АПФ-2 и повышением уровня ангиотензина II – одна из ведущих причин тяжелых легочных, сердечных и почечных осложнений у больных коронавирусной инфекцией [19].

Дети имеют более низкую экспрессию рецепторов АПФ-2 (особенно на клетках альвеол) по сравнению со взрослыми, что может объяснить их более низкую заболеваемость и более мягкие клинические проявления SARS-CoV-2-инфекции [21]. Патофизиологический механизм воздействия SARS-CoV-2 на ССС включает как прямое вирус-опосредованное повреждение сердца и сосудов с развитием эндотелиальной дисфункции и тромботической микроангиопатии, так и не прямое повреждение сердца в результате индуцированного коронавирусом у пациентов с тяжелым течением болезни цитокинового шторма со значительным повышением уровня кардиотоксического интерлейкина-6, гиперферритинемии, гиперкоагуляционного состояния и гипоксии [21].

Поражение сердца в ходе мультисистемного воспалительного синдрома (МСВС), ассоциированного с COVID-19 Наиболее часто поражение ССС у детей возникает в ходе МСВС, ассоциированного с новой коронавирусной инфекцией и имеющего ряд клинических признаков, напоминающих болезнь Кавасаки (БК) [22–25].

Ассоциированный с SARS-CoV-2 МСВС обычно развивается у ранее здоровых детей через несколько недель после заболевания новой коронавирусной инфекцией либо контакта с больным. Универсальный признак МСВС – лихорадка. Типичны также полиорганные нарушения (легочные, почечные, абдоминальные, неврологические, сердечно-сосудистые) и изменения кожи и слизистых оболочек, характерные для БК [22–25, 28, 29].

Несмотря на внешнее сходство, большинство ученых считают БК и МСВС самостоятельными заболеваниями, имеющими ряд дифференциально-

диагностических признаков, которые неоднократно обсуждались в отечественной и зарубежной литературе [23–25, 29, 87].

Помимо демографических и клинико-лабораторных отличий, для МСВС типичны большая выраженность и широкий спектр сердечно-сосудистых нарушений, включая острое миокардиальное повреждение/миокардит с симптомами сердечной недостаточности, аритмии, шок, легочную гипертензию, тромбозы и эмболии [28, 30–32]. Гемодинамическая нестабильность миокарда и шок развиваются у 50–80% детей с МСВС, тогда как при БК вазопрессорной поддержки требуют всего 5% больных [8, 16, 31, 63].

Согласно данным европейского интернетисследования сердечно-сосудистые нарушения зарегистрированы у абсолютного большинства пациентов с МСВС. Наиболее часто – дисфункция левого желудочка (ЛЖ) и шок, реже – перикардиальный выпот, аритмии, дилатация коронарных артерий в сочетании со значительным повышением уровней сердечного тропонина и предшественника натрийуретического пептида (NTpro-BNP) [34]. E. Whittaker и соавт. даже предложили выделять особый вариант МСВС с лихорадкой и сердечно-сосудистым коллапсом в сочетании с повышенными сердечными биомаркерами. Помимо левожелудочковой дисфункции, у пациентов с МСВС описаны нарушения ритма и проводимости (5–16%), вальвулит с клапанной регургитацией и перикардиальный выпот (до 20%) [26, 36, 37], а также более редкие нарушения. Значительное повышение D-димера и фибриногена – ключевые признаки коагуляционного профиля пациентов с МСВС и могут способствовать развитию тромбозов и эмболий (внутрисердечного, илеофemorального, легочного и др.), частота развития и тяжесть которых существенно выше, чем при БК, однако для их лечения и профилактики используют в целом сходные стратегии [38, 39].

Сердечные биомаркеры (особенно NT-proBNP и в меньшей степени тропонин) повышены у больных с МСВС более существенно по сравнению с

пациентами с БК. Whittaker и соавт. показали, что содержание NT-pro-BNP было повышено у 83% пациентов, в то время как концентрация тропонина – у 68% [26]. Эти данные указывают на наличие сердечной недостаточности вследствие острого повреждения миокарда при МСВС, в связи с чем, по мнению Американской коллегии ревматологов, сердечные биомаркеры должны быть проанализированы у всех лихорадящих госпитализированных детей с COVID-19- инфекцией [26,40].

Поражение коронарных артерий при МСВС, ассоциированном с COVID-19-инфекцией. Аномалии коронарных артерий регистрируют у 7–25% детей с МСВС в виде дилатации или небольших аневризм. В ранних работах они описывались чаще, причем даже у пациентов без кожно-слизистых признаков БК [31, 36]. В более поздних работах отмечается в основном легкая дилатация коронарных артерий, у половины пациентов исчезающая до выписки, редко с развитием аневризм [26]. Хотя в бразильском исследовании коронарные аневризмы (z-score выше 2,5) были выявлены у 12 из 48 пациентов (25%) и четко ассоциированы с неадекватным лечением [41].

Очевидно, имеет значение методология исследования коронарных артерий. Так, в части исследований использовали старые критерии коронарных аневризм (>4 мм у пациентов старше 5 лет), а в другой части – новые, с оценкой размеров по z-score, что предпочтительно для исключения гипердиагностики истинных аневризм [8,76]. Поскольку допустимые диаметры коронарных артерий (z-score) основаны на данных, полученных при обследовании здоровых не лихорадящих детей, дилатация коронарных артерий у больных МСВС (z-score >2, но МСВС, для пациентов с сердечными аномалиями, возникшими в острой фазе болезни, – дополнительно через 1 год. Пациенты с дисфункцией ЛЖ и/или патологией коронарных артерий требуют более частых исследований. Дети и подростки, страдающие COVID-19 или МСВС, могут быть предрасположены к различным аритмиям или ЭКГ-аномалиям не только из-за самого заболевания (системного воспаления,

лихорадки, электролитных нарушений, гипоксии), но и вследствие проаритмогенных эффектов фармакотерапии [60]. Среди госпитализированных взрослых пациентов с COVID-19 отмечена более высокая распространенность аритмий, которая ассоциировалась с повышенным риском внутрибольничной смерти [61]. Причем желудочковые аритмии в ряде случаев были первым проявлением коронавирусного миокардита [35]. У детей в 20–48% случаев описаны как преходящая экстрасистолия, дисфункция синусового узла, неустойчивая желудочковая тахикардия, так и случаи стойких аритмий, приводящих к гемодинамическому коллапсу и необходимости поддержки ЭКМО [26, 48, 62].

Гораздо реже у педиатрических пациентов отмечено развитие АВ-блокады I–II степени и фибрилляция предсердий. В целом нарушения ритма чаще регистрируют у критически больных детей с COVID-19 и МСВС [26]. Поэтому пациенты, нуждающиеся в интенсивной терапии, а также больные с повышенным риском развития аритмии должны находиться под непрерывным ЭКГ-контролем [37–40]. При телемониторинге клинически значимые неустойчивые желудочковые тахиаритмии и устойчивая предсердная тахикардия выявлены у каждого 6-го ребенка с тяжелым течением COVID-19 на фоне некардиальных заболеваний (67%) или SARS-CoV-2-миокардита (33%). Только половина пациентов требовала антиаритмической терапии [55,62].

Риск жизнеугрожающих сердечных аритмий может быть также повышен у лиц с наследственными аритмическими синдромами, в частности синдромом удлиненного интервала QT и синдромом Бругада [55,63]. Помимо прямого и опосредованного вирусного повреждения миокарда, значимыми проаритмогенными факторами в данном случае будут прием препаратов, пролонгирующих интервал QT, и лихорадка. Причем эффект лихорадки значительно менее выражен у лиц с LQTS в отличие от пациентов с синдромом Бругада. Возможным исключением являются пациенты LQTS II

типа, у которых могут иметь место фебрильные аритмии [64, 65]. Не столько сама лихорадка, сколько сепсис с вирусемией, полиорганной (в том числе почечной) недостаточностью и высоким уровнем системного воспаления (в том числе кардиотоксического IL-6) – важный фактор риска вторичного удлинения интервала QT и аритмогенных нарушений у лиц с первичным вариантом синдрома [63].

Кроме того, следует учитывать и другие известные аритмогенные факторы: женский пол, возраст, одновременный прием нескольких QT пролонгирующих препаратов, электролитный дисбаланс и др. [65].

Тромбоэмболические осложнения при COVID-19. Пациенты с новой коронавирусной инфекцией подвержены риску тромбоэмболических осложнений. Так, пациенты с МСВС, которые имеют признаки БК, должны получать соответствующую данному заболеванию антитромботическую и антиагрегантную терапию в соответствии со степенью поражения коронарных артерий [44]. Пациенты со значительной дисфункцией ЛЖ также должны получать системную антикоагулянтную терапию [35, 69, 70]. Кроме того, терапевтическая антикоагулянтная терапия может быть рассмотрена у пациентов с очень высоким уровнем D-димера (>3 мг/мл), документированным тромбозом и фибрилляцией/трепетанием предсердий [8, 35, 70]

Коронавирусная инфекция и врожденные пороки сердца. Дети с врожденными пороками сердца (ВПС) или сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями составляют группу риска по тяжелому течению коронавирусной инфекции, и, хотя большинство детей с ВПС успешно выздоравливают, требуют внимания пациенты с сердечной недостаточностью, с «синими» ВПС, протезами и кондуитами [16, 45]. Специалисты считают, что прием используемой терапии (ингибиторы АПФ, аспирин и варфарин) следует продолжить с обязательным мониторингом безопасности, поскольку некоторые противовирусные и антицитокиновые

препараты, а также метилпреднизолон могут взаимодействовать с варфарином [71].

Терапия кардиальных нарушений у детей с МСВС предусматривает прежде всего комплексное лечение основного заболевания. Согласно отечественным и международным рекомендациям препаратами первой линии являются ВВЧИГ (внутривенный высокодозный человеческий иммуноглобулин) (1–2 г/кг) и/или глюкокортикоиды (преднизолон 1–1,5 мг/кг/сут, метилпреднизолон 1–2 мг/ кг/сут или пульс-терапия дексаметазоном или метилпреднизолоном) [40, 70]. Более быстрое начало применения ВВЧИГ и глюкокортикоидов при МСВС связано с уменьшением числа госпитализаций в ОРИТ и продолжительности пребывания в стационаре [71]. Низкие и умеренные дозы глюкокортикоидов следует применять в качестве дополнительной терапии к ВВЧИГ у пациентов с шоком и/или угрожающими органами нарушениями, а также у пациентов со значительно повышенными уровнями сердечных биомаркеров или необъяснимой тахикардией. Перед введением ВВЧИГ следует оценить сердечную функцию и признаки задержки жидкости во избежание перегрузки объемом [40, 72].

У педиатрических пациентов с тяжелым МСВС, рефрактерным к глюкокортикоидам, или при наличии противопоказаний к ним, анакинра (рекомбинантный антагонист рецептора IL-1 человека) или тоцилизумаб (антагонист IL-6) могут быть рассмотрены для лечения. Анакинра, по-видимому, безопасна при тяжелых инфекциях, эффективна при COVID-19-связанном ОРДС у взрослых, гипервоспалении при системном идиопатическом артрите у детей и способствует увеличению выживаемости больных сепсисом [40]. В то же время результаты по оценке безопасности и эффективности тоцилизумаба при COVID-19 противоречивы, и он не рекомендован международным экспертным сообществом для лечения МСВС, тогда как российские эксперты поддерживают его использование [24,70]. В случае коллапса инотропная поддержка проводится адреналином, реже

норадреналином, допамином или милриноном, при наличии симптомов хронической сердечной недостаточности показана стандартная терапия [70]. Низкие дозы аспирина (от 3–5 мг/кг/сут до 81 мг 1 раз в день) рекомендуются всем пациентам с МСВС, у которых нет активного кровотечения или значительного риска кровотечения до нормализации диаметра коронарных артерий, но не менее 4 недель после постановки диагноза. Пациентам с МСВС с гигантскими аневризмами коронарных артерий (z-score более 10,0) рекомендуется терапия антикоагулянтами (гепарином или эноксапаринном, а затем варфарином) [40, 70].

После выписки из стационара детей с сердечно-сосудистыми осложнениями COVID-19 следует контролировать по месту жительства: ЭКГ, ЭхоКГ, а также уровень D-димера до нормализации показателей.

Существующие данные свидетельствуют о том, что кардиальные проявления, ассоциированные с новой коронавирусной инфекцией, создают опасность не только для взрослого контингента, но и для детей. Кардиоваскулярные симптомы МСВС проявляются дисфункцией миокарда и/ или шоком, перикардальным выпотом, расширением коронарных артерий, нарушением реполяризации на ЭКГ, в редких случаях возможно развитие миокардита, легочной гипертензии, сердечных аритмий. Своевременная диагностика и адекватная медикаментозная терапия (стероидами, ВВЧИГ, биологическими препаратами) способствуют быстрому регрессу данных нарушений. Но необходимо тщательное динамическое наблюдение за детьми с кардиальными проявлениями новой коронавирусной инфекции для определения дальнейшего прогноза и рисков прогрессирования кардиальных проявлений.

ГЛАВА II. ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ВПС В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ

§ 2.1. Особенности клинических проявлений COVID-19 у детей различного возраста

Клинические особенности инфекции covid-19 у детей старше 1 месяца

По имеющимся данным, дети болеют реже, с менее выраженной клинической симптоматикой, реже требуют госпитализации, заболевание у них протекает легче, что, однако, не исключает случаев тяжелого течения. Имеющиеся на сегодня данные свидетельствуют о том, что дети составляют до 10% в структуре инфицированных SARS-CoV-2 и до 2% в структуре пациентов с диагностированными клиническими случаями COVID-19. В Российской Федерации дети составляют 6-7% зарегистрированных случаев COVID-19. Повидимому, разнообразие статистики определяется различиями в когортах тестированных на наличие ДНК SARS-CoV-2 пациентов. Заболевание регистрируется в том числе и у новорожденных. За весь период пандемии в мировой статистике зарегистрированы единичные смертельные исходы заболевания у детей. Подавляющее большинство всех описанных случаев заболевания у детей связаны с контактами с заболевшими взрослыми. Наиболее частыми симптомами у детей являются лихорадка, непродуктивный кашель, возможно появление признаков интоксикации (миалгии, тошнота, слабость). У некоторых отмечаются боль в горле, заложенность носа, симптомы поражения желудочно-кишечного тракта (боли в животе, диарея, рвота), «ковидные» пальцы (внешне похожи на отмороженные). Диарея у детей на фоне инфекции COVID-19 отмечается чаще, чем у взрослых. Патогномоничный для COVID-19 у взрослых симптом гипосмии/аносмии и/или дисгевзии отмечается и у детей, однако активных жалоб они в силу возраста не предъявляют. Выздоровление обычно наступает в течение 1 – 2 недель. Не менее четверти детей переносят

инфекцию бессимптомно. Госпитализации в стационар требует до 10% детей. Тяжелое течение отмечается в среднем в 1% случаев инфекции COVID-19 у детей, чаще всего осложненные формы болезни развиваются у детей с тяжелыми сопутствующими заболеваниями.

Клинически выраженная инфекция COVID-19 проявляется следующими формами: - острая респираторная вирусная инфекция легкого течения; - пневмония без дыхательной недостаточности; - пневмония с острой дыхательной недостаточностью (ОДН); - острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС); - мультисистемный воспалительный синдром (МВС) у детей, связанный с SARS-CoV-2, протекающий с симптоматикой неполного синдрома Кавасаки, а также гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом/синдромом активации макрофагов/гемофагоцитарным синдромом (ГФС). Осложнения: - сепсис; - септический (инфекционно-токсический) шок. Различают легкое, среднетяжелое и тяжелое течение инфекции COVID-19. В большинстве стран при оценке тяжести руководствуются наличием или отсутствием признаков дыхательной недостаточности, развитием пневмонии и ОРДС, выделяя бессимптомные, легкие, среднетяжелые, тяжелые (тяжелая пневмония) и критические формы (ОРДС, септический шок, сепсис, МВС). Исходя из этого, целесообразно использовать следующие рабочие критерии тяжести:

Критерии тяжести течения COVID-19 у детей
Бессимптомная форма
Результаты лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 положительные, отсутствуют клинические признаки заболевания и визуальные изменения на рентгенограмме (томограмме).

Легкая форма Лихорадка $< 38,5$ °С, симптомы интоксикации (слабость, миалгия) и поражение верхних дыхательных путей (кашель, боль в горле, заложенность носа). При осмотре: изменения в ротоглотке; аускультативных изменений в легких нет. В некоторых случаях может не быть лихорадки или наблюдаться только гастроинтестинальные симптомы (тошнота, рвота, боль в животе и диарея) или только кожные высыпания.

Среднетяжелая форма Лихорадка $> 38,5$ °С, кашель (главным образом сухой непродуктивный), пневмония. Аускультативно могут выслушиваться хрипы (сухие или влажные), но нет явных признаков дыхательной недостаточности (одышка) и гипоксемии, SpO₂ составляет $> 93\%$. В некоторых случаях может не быть явных клинических симптомов поражения нижних дыхательных путей, но на компьютерной томограмме (КТ) грудной клетки выявляются незначительные изменения в легких, типичные для вирусного поражения легких легкой или среднетяжелой степени (КТ1-2)

Тяжелая форма Симптомы острой респираторной инфекции в начале заболевания (лихорадка, кашель), которые могут сопровождаться симптомами со стороны желудочнокишечного тракта (диарея). Заболевание обычно прогрессирует в течение недели, появляются признаки дыхательной недостаточности (одышка с центральным цианозом), SpO₂ составляет 93%. Признаки пневмонии на рентгенограмме и КТ органов грудной клетки, типичные для вирусного поражения легких тяжелой или критической степени (КТ3-4)

Критическая форма – мультисистемный воспалительный синдром (цитокиновый шторм, Кавасаки-подобный синдром) Лихорадка > 24 ч, мультисистемное (> 2) вовлечение различных органов (поражение сердца, почек, центральной нервной системы, респираторные симптомы, возможно развитие ОРДС, гастроинтестинальные симптомы, гематологические нарушения, кожные высыпания, миалгии, артралгии). Отмечается повышение различных лабораторных маркеров: нейтрофильный лейкоцитоз с лимфопенией, повышение уровня С-реактивного белка (СРБ), прокальцитонина, СОЭ, ЛДГ, трансаминаз, триглицеридов, интерлейкина 6, ферритина и D-димера, гипоальбуминемия. Гиперкоагуляция, ДВС-синдром, возможны тромбозы и тромбоэмболические осложнения. Возможно развитие теплового вазоплегического шока, рефрактерного к коррекции объема циркулирующей крови, требующего введения норадреналина. При ультразвуковом исследовании сердца отмечается снижение фракции

выброса, возможно выявление коронарита, иногда формирование аневризм коронарных артерий. При развитии синдрома активации макрофагов (гемофагоцитарного синдрома, ГФС): фебрильная лихорадка, рефрактерная к антимикробной терапии, ОРДС, лимфаденопатия, полиорганная недостаточность. В лабораторных анализах возможны: значительное повышение уровня СРБ, ферритина, ЛДГ, АСТ, АЛТ, триглицеридов сыворотки крови, гипонатремия, гипербилирубинемия, повышение прокальцитонина в сыворотке, повышение уровня D димера, продуктов деградации фибрина крови, гипофибриногенемия, быстрое снижение СОЭ и числа лейкоцитов, несмотря на высокую воспалительную активность, тромбоцитопения, двух- или трехростковая цитопения, коагулопатия потребления 6ВОсложнения 7ВСепсис Наличие инфекционного процесса с системными проявлениями воспаления в сочетании с гипер- или гипотермией, тахикардией и с не менее, чем одним из проявлений органных дисфункций: нарушенное сознание, гипоксемия, повышение сывороточного лактата, переменный пульс 8ВСептический шок Тяжелый сепсис в сочетании с артериальной гипотензией, рефрактерной к массивной инфузионной терапии.

Клинические особенности инфекции COVID-19 у новорожденных. Доказательств внутриутробной инфекции, вызванной вертикальной передачей инфекции от матери к ребенку, не обнаружено, все случаи считаются приобретенными после рождения. По мере роста заболеваемости увеличилось количество новорожденных от матерей с COVID-19. С учетом имеющихся сегодня данных критериями для предположительного диагноза неонатальной инфекции COVID-19 могут являться: - хотя бы один клинический симптом, включая нестабильную температуру тела, низкую активность или плохое питание, или одышку; - изменения на томограмме грудной клетки, показывающие аномалии, включая односторонние или двусторонние изменения по типу "матового стекла"; - наличие среди членов

семьи или лиц, осуществляющих уход за больным, людей с подтвержденной инфекцией COVID-19 или - тесный контакт с людьми, с подтвержденной инфекцией COVID-19, или пациентами с тяжелой пневмонией. Клинические проявления инфекции COVID-19 неспецифичны, особенно у недоношенных детей. Отмечается лабильность температуры; респираторные симптомы могут включать тахипноэ, стонущее дыхание, раздувание крыльев носа, усиленную работу дыхательных мышц, апноэ, кашель и тахикардию. Иногда наблюдается слабое сосание, вялость, срыгивания, диарея, вздутие живота

Мультисистемный воспалительный синдром у детей, ассоциированный с SARS-CoV-2 (в англоязычной литературе используются термины «pediatric inflammatory multisystem syndrome», PIMS или PIM-S, «pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2», PIMS-TS или «multisystem inflammatory syndrome in children», MIS-C, определение CDC, наиболее часто используемое в настоящее время), по-видимому, является аналогом тяжелого течения COVID-19 у взрослых (цитокиновый шторм) и встречается у единичных детей в мире (на сегодняшний день в мире описаны 600 детей, 6 летальных исходов, в том числе, около 300 пациентов в США, преимущественно 5- 18 лет, 3 погибших, и около 100 детей в Великобритании и других европейских странах). В различных странах зарегистрированы госпитализации детей, у которых в период пандемии развились лихорадка и мультисистемное воспаление. Некоторые из них были госпитализированы в критическом состоянии с шоком и полиорганной недостаточностью и нуждались в интенсивной терапии, а некоторые имели характеристики, похожие на синдром Кавасаки, (но протекающие, в отличие от него, с шоком). Поэтому в англоязычной литературе можно встретить описание болезни с название «Кавасаки-подобная болезнь» и синдром токсического шока. Проявления мультисистемного воспалительного синдрома у детей с тяжелым течением COVID-19 могут быть также сходны с первичным и вторичным гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом (синдромом активации макрофагов, гемофагоцитарным синдромом, ГФС).

При мультисистемном воспалительном синдроме, по-видимому, развивается вариант вирус-индуцированного вторичного гемофагоцитарного синдрома (цитокиновый шторм), который проявляется массивной, неконтролируемой, часто фатальной активацией иммунной системы, высвобождением провоспалительных цитокинов, (ФНО-альфа, ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, гранулоцитарный колоний-стимулирующий фактор, моноцитарный хемоаттрактивный протеин 1) и маркеров воспаления (СРБ, сывороточный ферритин), что может приводить к развитию ОРДС, полиорганной недостаточности и может быть причиной гибели пациента. Мультисистемный воспалительный синдром нередко развивается в поздние сроки болезни. ПЦР определяет SARS-CoV-2 не у всех пациентов с этой формой заболевания, однако почти у всех можно выявить антитела к возбудителю COVID19

§ 2.2. Эпидемиология и структура врождённых пороков сердца у детей в Бухарской области

Ретроспективный анализ медицинских данных является одним из ключевых методов изучения эпидемиологии врождённых пороков сердца (ВПС) у детей, позволяя выявлять факторы риска и закономерности их возникновения на основе имеющихся историй болезней и регистров новорождённых.

ВПС остаются одной из ведущих причин детской заболеваемости и смертности, а их своевременное выявление и профилактика имеют критическое значение для системы здравоохранения.

Актуальность проведения ретроспективного анализа в Бухарской области обусловлена необходимостью уточнения локальных эпидемиологических характеристик ВПС, оценки влияния генетических, биологических и социальных факторов, а также выявления групп повышенного риска. Несмотря на имеющиеся общие данные по ВПС в Узбекистане и других странах Центральной Азии, локальные исследования остаются ограниченными, что затрудняет разработку целевых профилактических и медицинских мероприятий.

Целью настоящего исследования явилась ретроспективная оценка факторов риска рождения детей с врождёнными пороками сердца в Бухарской области и анализ особенностей их распределения по социально-демографическим и медицинским признакам.

Решение этой задачи позволит выявить ключевые предикторы ВПС, определить приоритетные направления профилактики и совершенствовать систему наблюдения за беременными женщинами и новорождёнными.

В рамках данной главы проведено анализ статистических данных о новорождённых с ВПС в Бухарской области в период с января 2022 по декабрь 2024 года, изучены влияние биологических, медицинских и социальных факторов на риск развития ВПС а также выявлены группы

повышенного риска и структурированы результаты для дальнейшего использования в профилактических и клинических программах.

В выборку вошли 90 детей от 0 до 14 лет с установленным диагнозом ВПС, подтверждённым эхокардиографией или обзорной рентгенограммы грудной клетки. Критерии включения в основную группу исследования: Дети, рожденные у матерей, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19 во время беременности. Критерии включения в группу сравнения: Дети, рожденные у матерей, не болевших новой коронавирусной инфекции COVID-19 во время беременности. Критерии невключения в исследование: Дети, переведенные из других учреждений. Положительный ВИЧ-статус, гепатит В, С у матери.

Собранные данные были внесены в программу Microsoft Excel и подвергнуты статистической обработке с помощью программы для сбора и статистики данных. Для описательной статистики рассчитывались средние значения и стандартные отклонения количественных переменных, а для категориальных — абсолютные и относительные частоты. Сравнение показателей между группами проводилось с использованием t-критерия Стьюдента для количественных данных и критерия χ^2 для категориальных. Статистической значимостью считалось значение (Рис.2.1.1). $p < 0,03$.

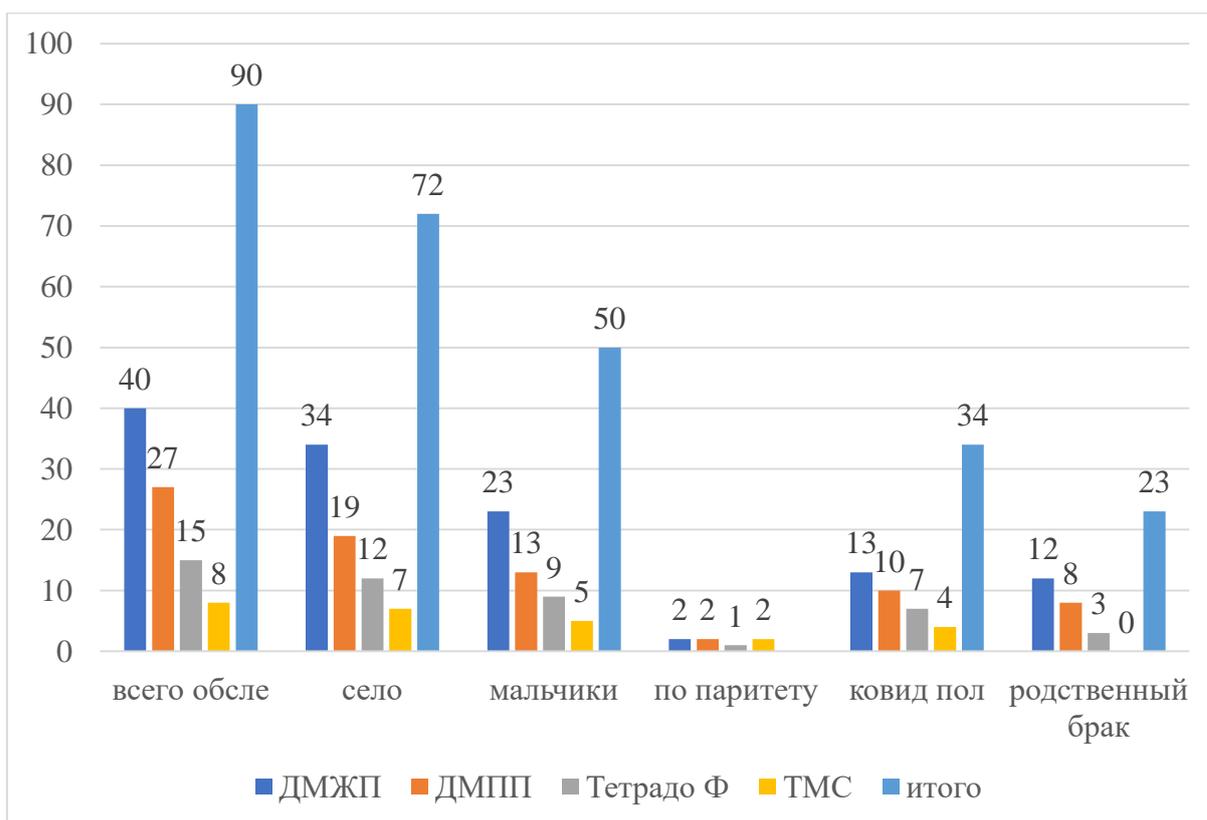


Рисунок 1. Статистические показатели обследованных детей с ВПС

При этом половой состав пациентов не претерпел значительных изменений: соотношение мальчиков и девочек оставалось практически одинаковым и составляло примерно 1,1:1 в обеих группах, что указывает на отсутствие влияния пандемии на гендерную структуру заболеваемости ВПС.

При анализе распределения типов врожденных пороков сердца выявлено, что наиболее часто встречающимися дефектами в обеих группах оставались следующие патологии:

дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП), диагностированный у 40 детей (44,4%),

дефект межпредсердной перегородки (ДМПП) — у 27 детей (30,0%),

тетрада Фалло (ТФ) — у 15 пациентов (16,6%),

транспозиция магистральных сосудов-8 (8,8%)

открытый артериальный проток (ОАП) — у 6 детей (15,0%),

сложные цианотические пороки сердца — у 3 пациентов (8,3%).

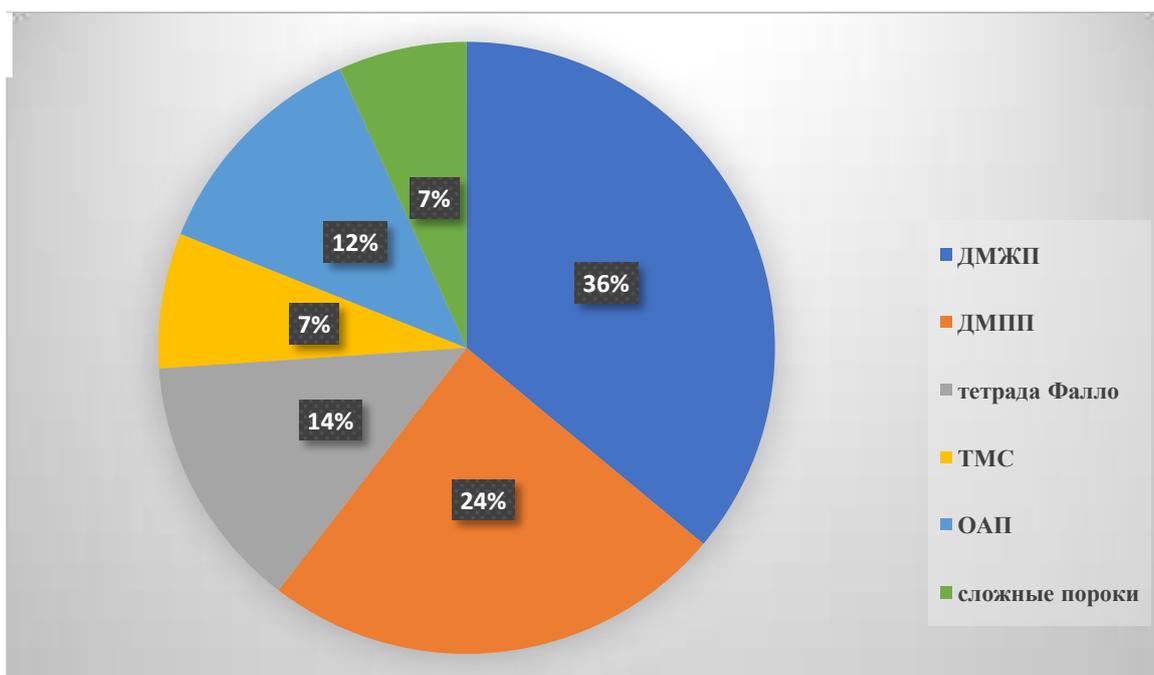


Рисунок 2. Структура ВПС при ретроспективном исследовании

При этом в период пандемии наблюдалось относительное увеличение доли более тяжелых и сложных пороков, особенно таких как тетрада Фалло и цианотические дефекты, доля которых выросла 14,7% в пандемический. Это может указывать на затруднения в раннем выявлении и более позднем обращении за специализированной медицинской помощью. из 90 обследованных детей у 34 (37,7%) детей с ВПС ковид подтвержден.

В целом, пандемия COVID-19 оказала существенное негативное влияние на своевременность диагностики врожденных пороков сердца и уровень их выявления. Ограничение доступа к медицинским учреждениям, сокращение плановых обследований и операций, а также психологический фактор страха заражения у родителей способствовали уменьшению количества своевременно выявленных случаев ВПС. Возросшее число поздних обращений подчёркивает необходимость развития и внедрения надежных телемедицинских сервисов, поддержания качественного пренатального наблюдения, а также проведения активной информационной работы среди населения для повышения осведомленности о значимости раннего выявления

и лечения врожденных сердечных патологий, особенно в условиях глобальных кризисов здравоохранения.

Пандемия оказала значительное воздействие на распространённость и клиническое течение врождённых пороков сердца у детей. В дальнейшем стратегии подготовки к кризисам в здравоохранении должны включать обеспечение приоритетного и непрерывного оказания ключевых педиатрических медицинских услуг, даже в условиях чрезвычайных ситуаций.

§ 2.2. Ретроспективный анализ и оценка факторов риска рождения детей с врождёнными пороками сердца в Бухарской области

Вирус SARS-CoV-2 продолжает циркулировать в популяции и мировое научное сообщество не может исключить новую мутацию вируса. Учитывая отсутствие достаточного понимания влияния вируса SARS-CoV-2 на организм беременной и ее новорожденного ребенка, и как следствие отсутствие единых стандартов наблюдения и обследования детей, рожденных у матерей, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) в разные сроки беременности определили актуальность и научный интерес данного исследования

Большинство детей с симптомами COVID-19- инфекции имеют легкое заболевание, а прогрессирование до острого респираторного дистресс синдрома (ОРДС), который является отличительной чертой заболевания взрослых, встречается очень редко.

Анализ истории развития новорожденных по гестации показали, что роды в сроке 22-37 недель составили 38%, в сроке 38-42 недель-50,0%, в сроке 42 и более недель- 12% случаев (Рис. 2.2.1.).

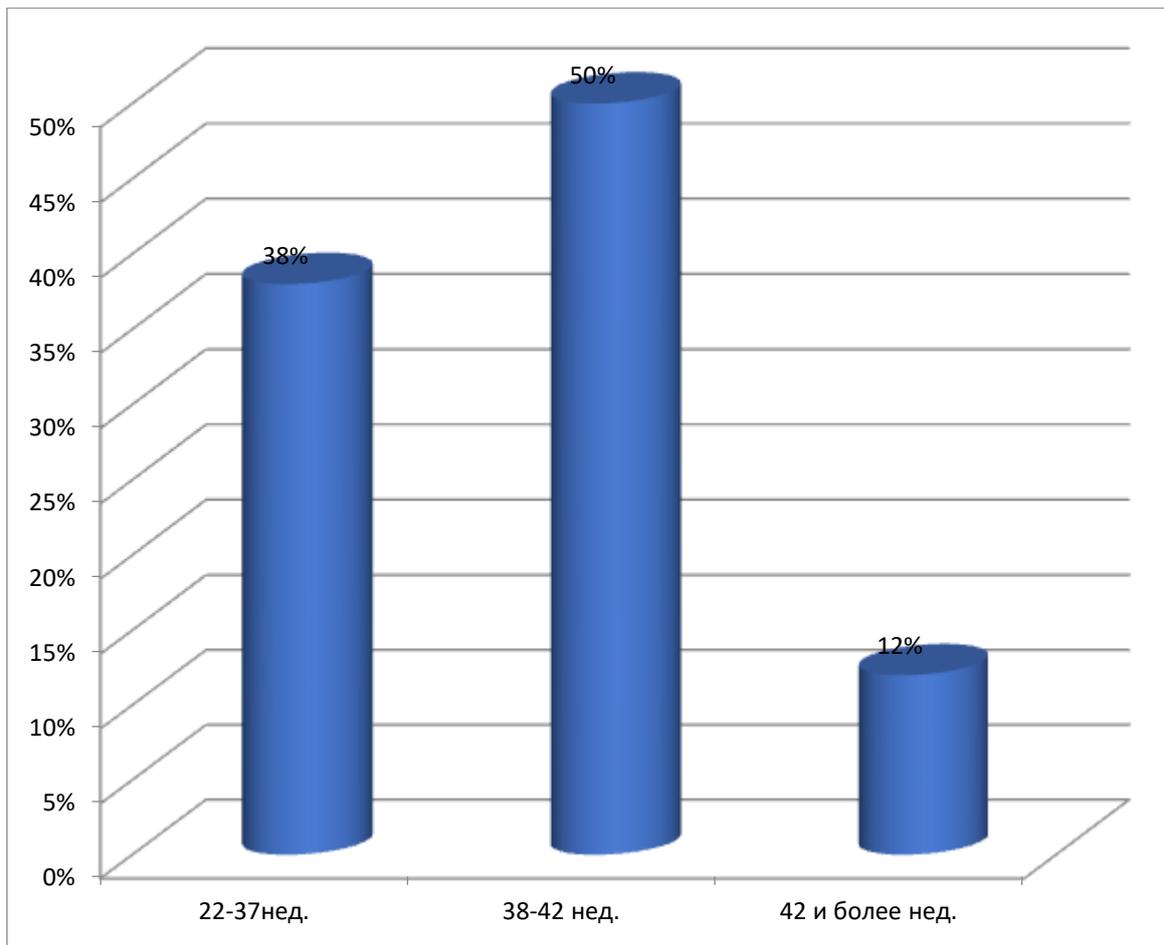


Рисунок 3. Частота встречаемости ВПС по сроку гестации.

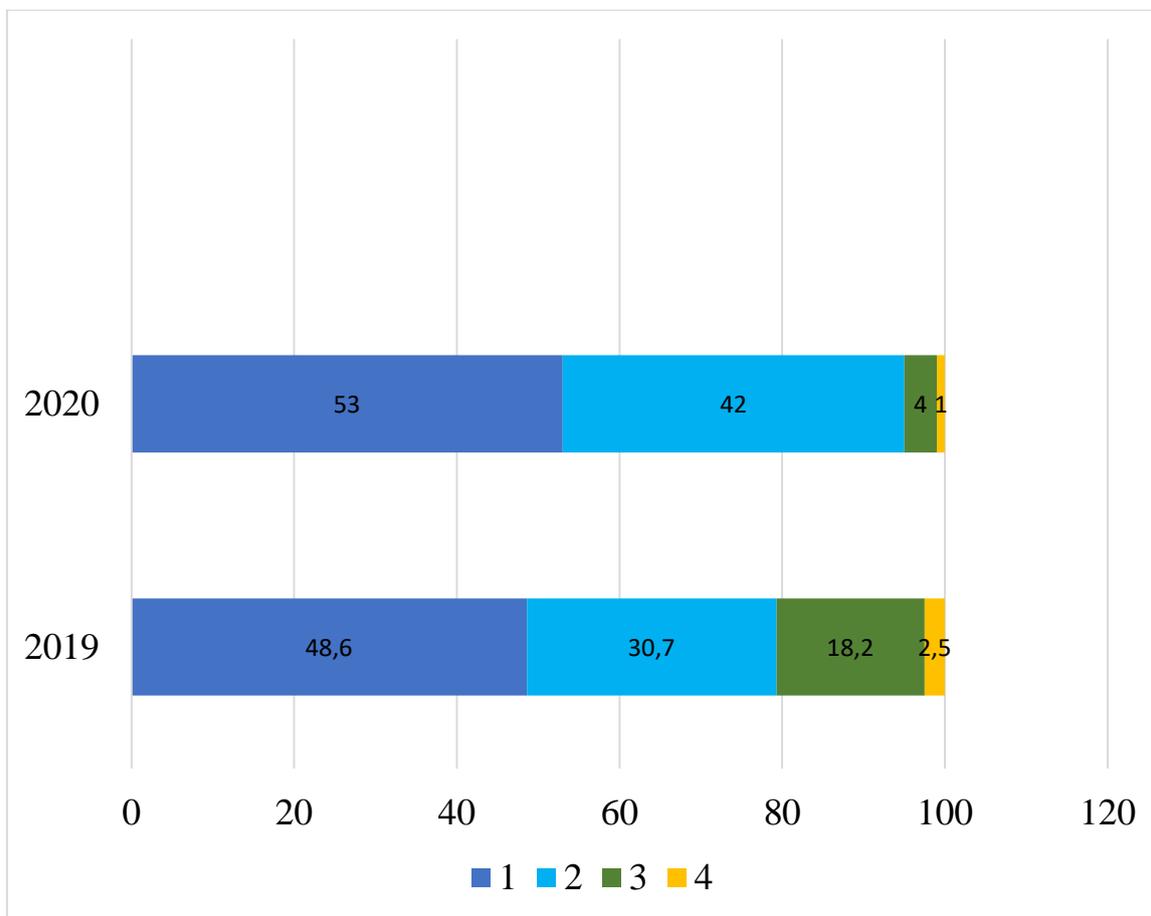


Рисунок 4. Анализ беременности по паритету

Интерес был факт учета паритета, установлено учащение случаев первой-48,6%, второй-30,7% и третьей беременности-18,2% , четвертой и более-2,5% (Рис.3).

В зависимости от состояния здоровья родоразрешения выполнено вагинальным (82%) и путем кесарево сечения (18%) (Рис.4).

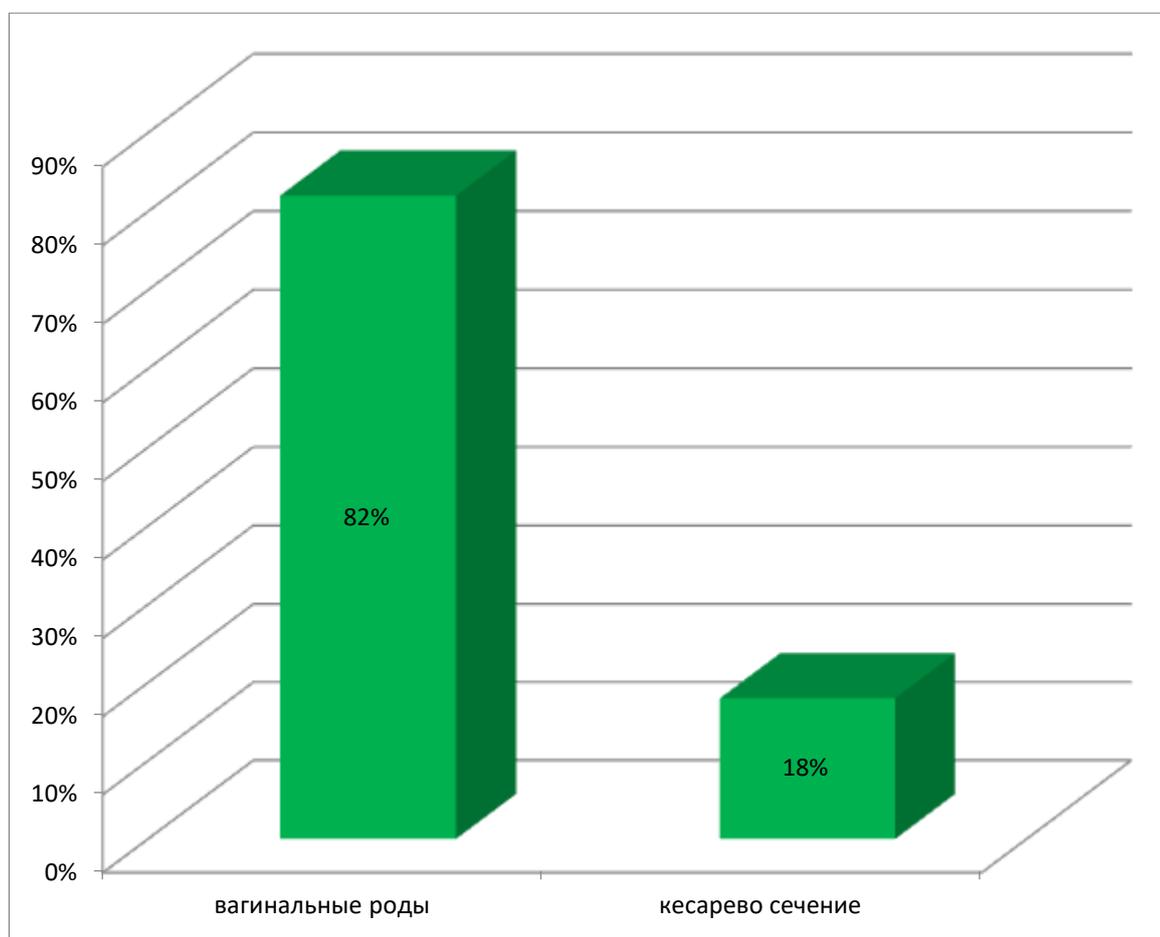


Рисунок 5. Методы родоразрешения и гендерное соотношение детей с ВПС.

При изучении возраста матерей установлено, что наибольшее возраст рожениц составляет 17-25 лет -28 (84,82%), 25-35 лет- 4 (12,1%) и 35 и более лет-1(3,0%)(Рис.5).

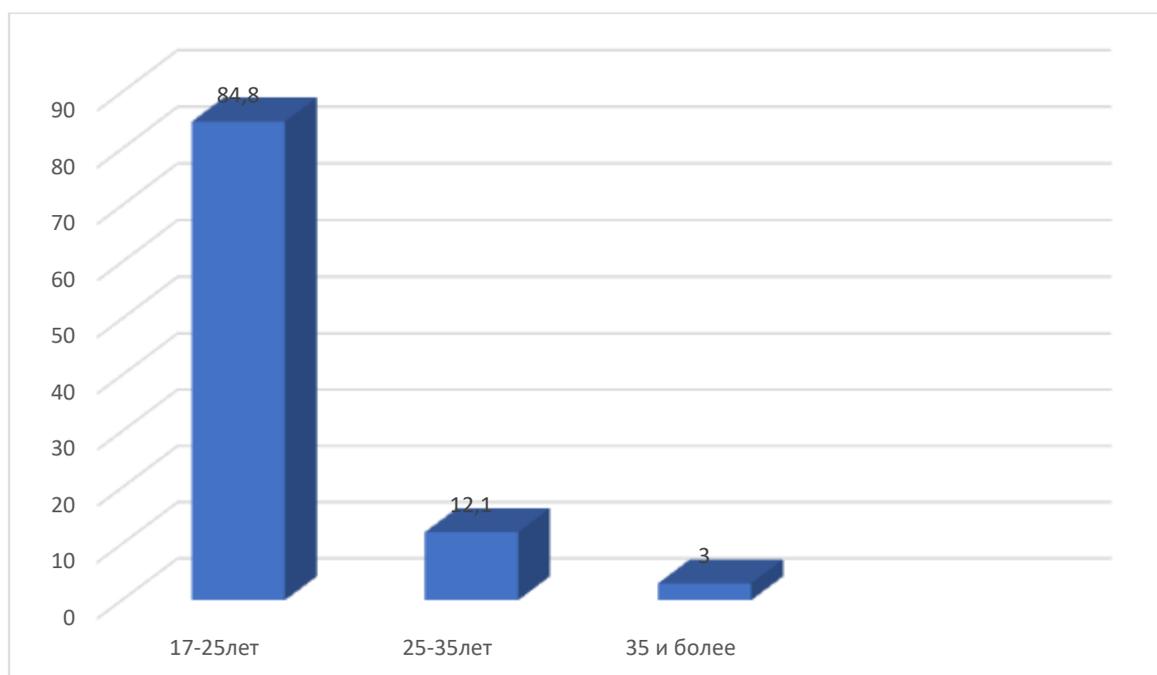


Рисунок 6. Возрастные показатели матерей в исследуемых группах

Изучение сферы образования женщин показал, что из всех рожениц-9,5% были с высшем образованием, 85,2% -со средним образованием.

Анализ данных по месту жительства позволил выявить частую госпитализацию беременных женщин, проживающих в условиях села, что составляет-83,3%.

Из 33 новорожденных с ВПС у 18 (52,9%) детей выявлен дефект межжелудочковой перегородки. Дефект межпредсердной перегородки диагностирован у 8 детей (23,5%), открытый артериальный проток, у 6 детей (17,6%), сочетание дефекта межжелудочковой перегородки с открытым артериальным протоком — у 1 детей (2,9%), наименьший удельный вес среди выявленных пороков составили: дефект межпредсердной перегородки в сочетании со стенозом легочной артерии, изолированный стеноз легочной артерии, тетрада Фалло и стеноз аортального клапана, которые встречались в равном процентном соотношении — 0,3% (Рис.3.1.6).

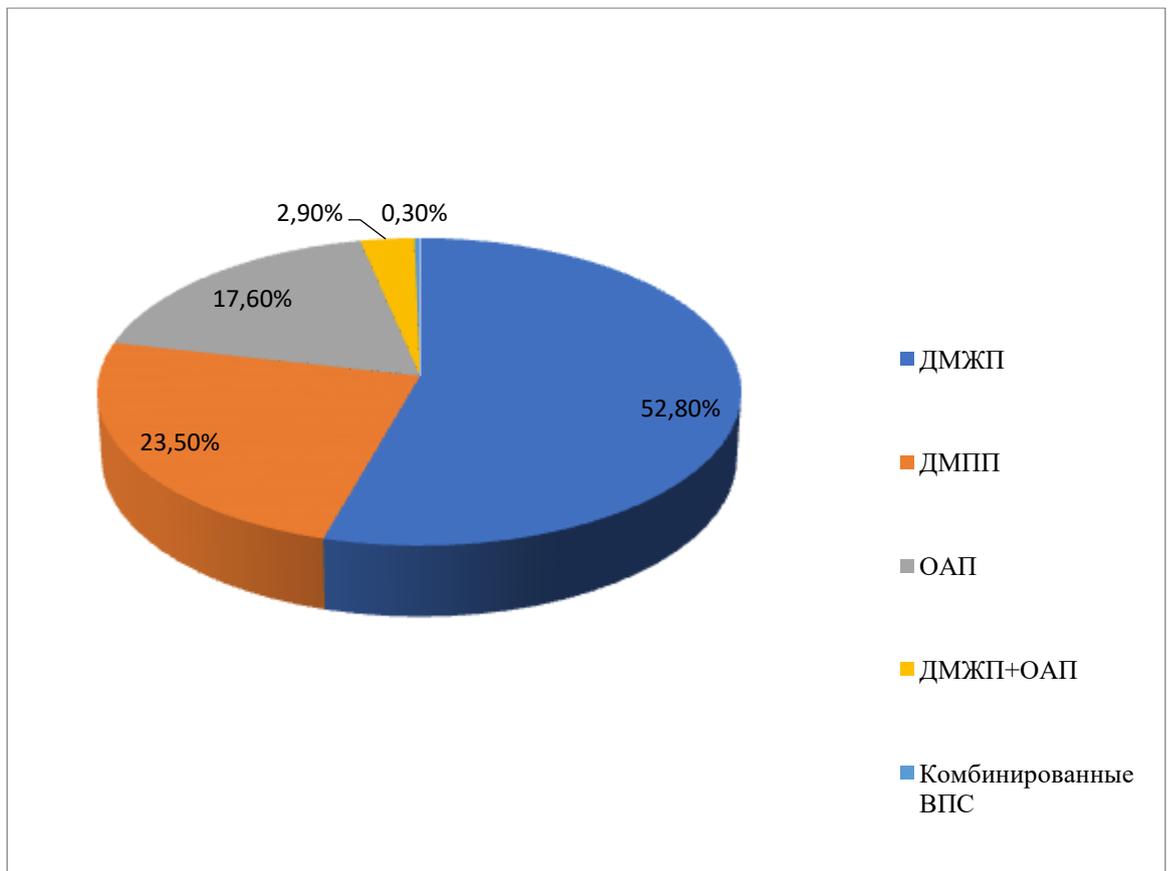


Рисунок 7. Частота встречаемости видов ВПС.

Изучение антенатальных факторов риска матерей детей с ВПС показал, наличие отягощенного акушерского анамнеза в форме самопроизвольных выкидышей и аборт — у 19,6% матерей, угрозы прерывания беременности на ранних сроках — у 58,5% и фетоплацентарная недостаточность — у 48,2% матерей (Рис.7).

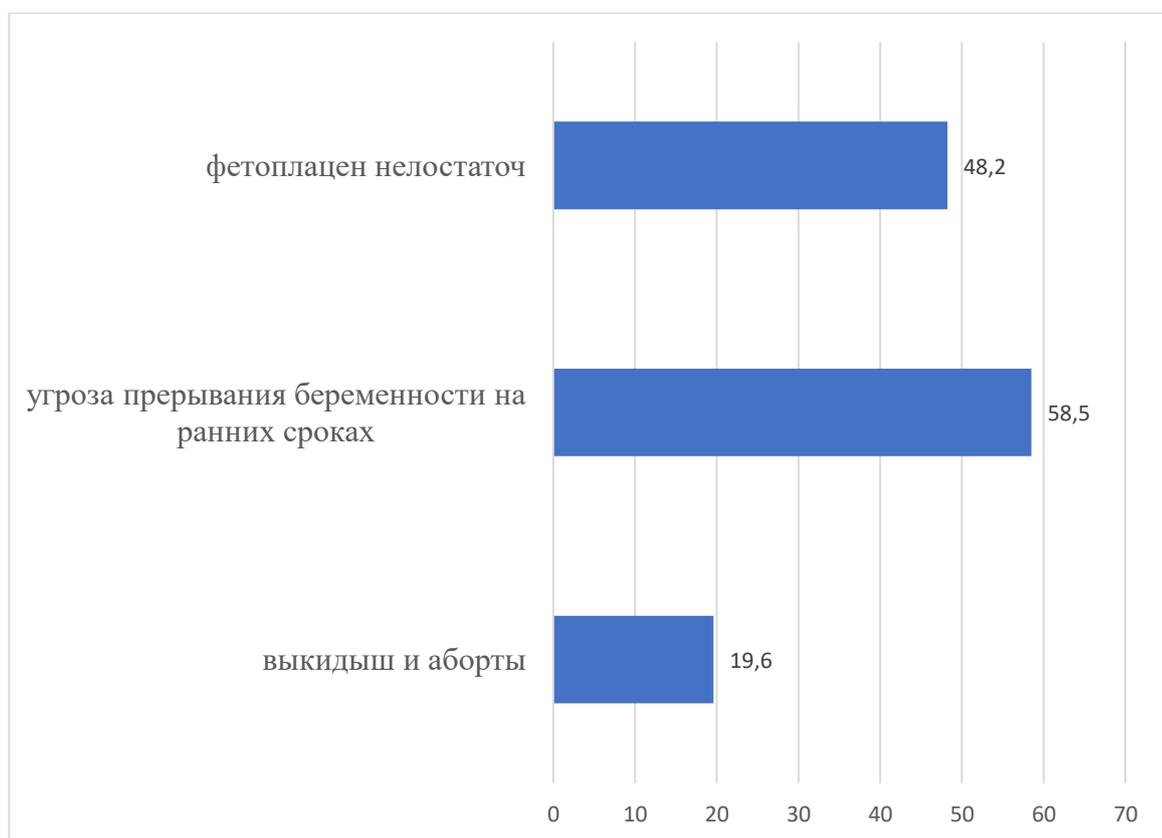


Рисунок 8. Отягощенный анамнез матерей детей с ВПС

Настоящая беременность у подавляющего большинства матерей (90,1%) протекала на фоне железодефицитной анемии, угрозы прерывания беременности 49,8%, тяжелого токсикоза первой половины беременности - 48,2%, хронической урогенитальной инфекции — 20 %, сахарного диабета-4%, многоводием. 63% рожениц в 1, 2 триместре беременности переболели коронавирусной инфекцией и острыми вирусными заболеваниями и у 48,4% матерей были зафиксированы высокие титры Ig G к таким TORCH-инфекциям, как герпес, токсоплазмоз и цитомегаловирус по результатам иммуноферментного анализа (Рис.8).

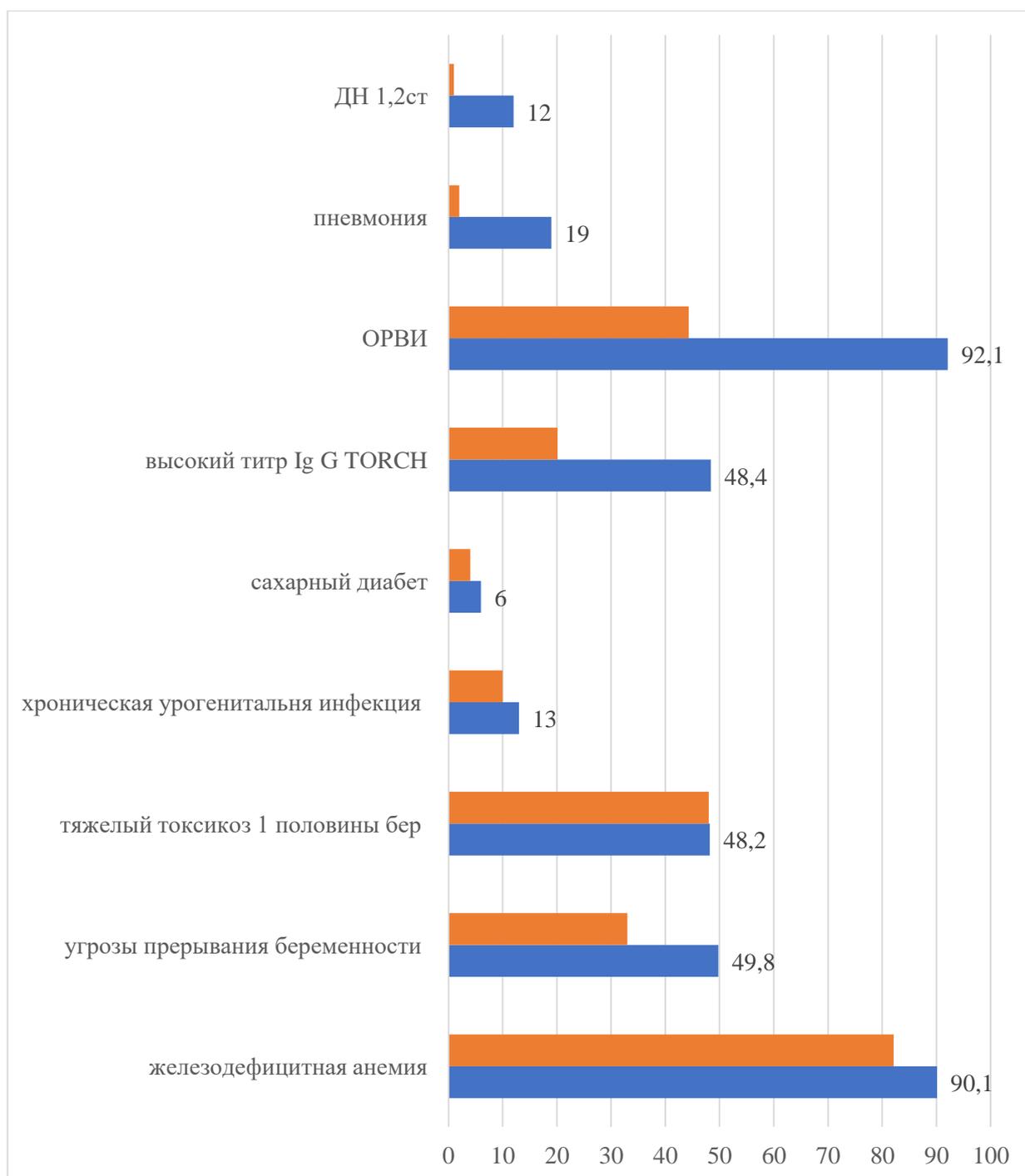


Рисунок 9. Материнские антенатальные факторы риска

При исследовании заболеваемости среди новорожденных было выявлено, что количество здоровых детей в основной группе было ниже, чем в группе сравнения (25.6%) против (48,7%) соответственно, $p < 0,001$. При

анализе новорожденных с диагнозом «Практически здоров» (Z00.1 Рутинное обследование состояния здоровья ребенка), в зависимости от триместра беременности, на котором перенесена инфекция COVID-19 с группой сравнения, было выявлено, что у детей, рожденных у женщин перенесших COVID-19 в I и III триместре, количество детей с диагнозом «практически здоров» (Z00.1) было значимо меньше, чем в группе сравнения, $p < 0,001$ ($pI - c = 0,003$, $pII - c = 0,009$).

А также, выявлено частота геморрагических проявлений (желудочного, легочного кровотечений, кровоизлияний в кожу, кефалогематом, ВЖК I, II и III степени, субарахноидальные кровоизлияния (САК)) значимо выше в основной группе, а также выше у новорожденных детей в 1, 2 группах по отношению к группе сравнения, $p < 0,001$. Частота дискинезии желудочнокишечного тракта была выше в 1 и 2 группах детей по сравнению с группой сравнения, $рсн. - c = 0,010$ ($рс-I = 0,041$, $рс-II = 0,036$). Транзиторная гипогликемия была выявлена у 7/500 детей (1,4%) из основной группы и у (0,2%) новорожденного из группы сравнения, однако значимой разницы выявлено не было ($p = 0,069$). Частота дискинезии желудочно-кишечного тракта была выше в 1 группе детей по сравнению с группой сравнения, однако значимых различий обнаружено не было ($p = 0,010$).

У детей, матери которых перенесли COVID-19 во время беременности, отмечается более низкий уровень лейкоцитов и лимфоцитов в основной группе. Также наблюдается сниженное содержание В-лимфоцитов и НК-клеток, тогда как уровень нейтрофилов сопоставим с контрольной группой, однако их фагоцитарная активность снижена. Следует подчеркнуть, что показатели субпопуляций Т- и В-лимфоцитов, а также фагоцитарной активности нейтрофилов, несмотря на различия между группами, остаются в пределах референсных значений. В то же время содержание НК-клеток в основной группе в два раза ниже референсного уровня.

Профилактические вакцинации были проведены всем новорождённым, поступившим в послеродовое отделение, в раннем неонатальном периоде, за

исключением случаев отказа матерей от вакцинации. Основными противопоказаниями к проведению профилактических прививок в раннем неонатальном периоде являлись недоношенность, а также заболевания, перенесённые в неонатальном периоде и потребовавшие перевода детей в специализированные неонатологические отделения. Аудиологический скрининг был выполнен у всех детей, включённых в исследуемые группы; патологических изменений выявлено не было.

Результаты исследования показали, что состояния здоровья и заболеваемости новорожденных, чьи матери перенесли новую коронавирусную инфекцию на разных сроках беременности, установлено, что детям показано проведение клинико-лабораторного и инструментального обследования в раннем неонатальном периоде. Необходимо раннее начало раннего грудного вскармливания с целью поддержания пассивного иммунитета, сформированного к моменту рождения.

ГЛАВА III. ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВПС У ДЕТЕЙ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ COVID-19.

§ 3.1. Особенности клинического течения ВПС на фоне COVID-19

Обследование проведено на базе Бухарского областного многопрофильного центра. Изучено состояние 90 детей, которые подразделены на 2 подгруппы. 1-ю основную группу составили 34 детей с ВПС, перенесшие внутриутробную гипоксию от матерей перенесших ковид. Во 2-ю сравнительную группу включены 56 детей с ВПС в анамнезе от матерей не переболевших ковид. Проводилась оценка течения беременности и родов.

Результаты клинико-эпидемиологического анализа 1-группы показали, в материнском анамнезе наличие показателей риска врожденной вирусной инфекции у 100% детей с органической патологией сердца и у 95% детей с синдромом дезадаптации сердечно-сосудистой системы (СД ССС). В материнском анамнезе 2-сравнительной группы вышеперечисленные показатели риска врожденных вирусных инфекций выявлены не были. Частыми возбудителями внутриутробной сердечной патологии явились вирусы ОРВИ, краснуха, энтеровирусы, которые передаются вертикальным путем к плоду.

Клинически в 1-й подгруппе (23%) проявилась анемией, гепатоспленомегалией, внутриутробной гипотрофией, затянувшей желтухой, симптомами поражения ЦНС что может свидетельствовать о наличии внутриутробной вирусной инфекции при наличии ее у матери. У 32 (80%) новорожденных детей наряду с ВПС имелись признаки персистирующей легочной гипертензии и функционирования фетальных коммуникаций, сердечная и дыхательная недостаточность, связанная как с основным заболеванием, так и с влиянием ХВГ. У 28 (77%) новорожденных 2 группы имелись признаки персистирующей легочной гипертензии.

У 18 (42%) новорожденных 1 группы и у 7 (35%) детей 2 группы отмечалось гепатомегалия. Снижение диастолического артериального давления наблюдалось во всех группах. У 19 (95%) детей 2-й группы был выставлен диагноз - постгипоксический синдром дезадаптации сердечно - сосудистой системы (СД ССС). Клинические проявления транзиторной дисфункции миокарда при СД ССС у этих детей носили неспецифический характер. Отмечались такие симптомы: бледность или «мраморность» кожных покровов; цианоз или акроцианоз, периоральный цианоз; тахипноэ; приглушенность или глухость тонов сердца, расширение границ относительной сердечной тупости; систолический шум недостаточности митрального или трикуспидального клапана; нарушения сердечного ритма и проводимости. Наибольшая выраженность клинических симптомов наблюдается в неонатальном периоде, может сопровождаться развитием симптомов сердечной недостаточности (либо тотальной сердечной недостаточности, либо левожелудочковой) (Рис.3.1.1). Результаты клинического катамнестического наблюдения за детьми позволили зафиксировать частые ОРВИ на первом году жизни, в т.ч. с осложненным течением у 52,8% детей с ВПС и у 60% детей с СД ССС.

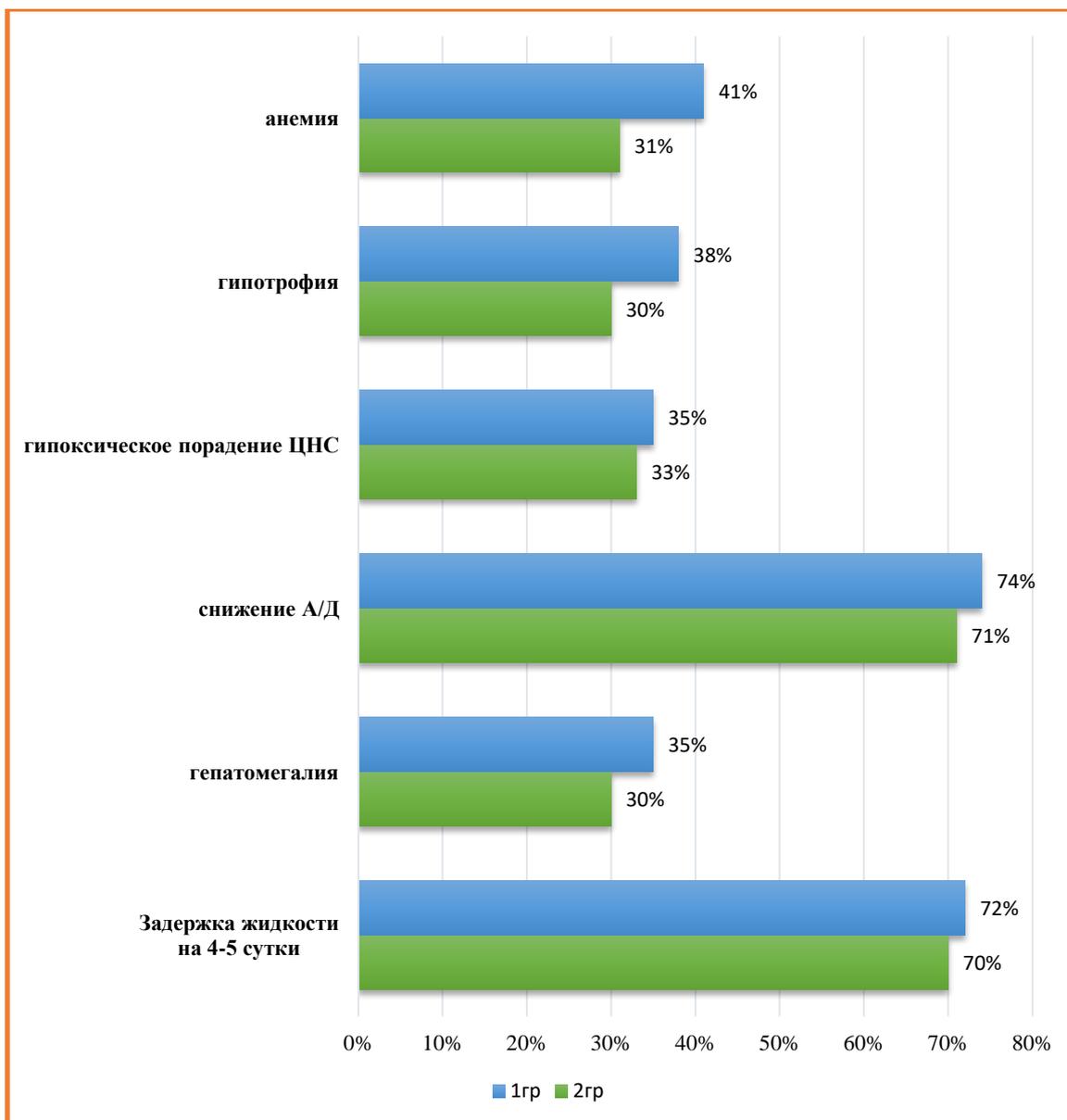


Рисунок 10. Клинические проявления в группах

В формировании органической патологии сердца ведущая роль отводится генетическим факторам. Течение адаптационного периода новорожденных, сочетанная патология сердца, а также длительное течение сопутствующей соматической патологии может зависеть от вирусной инфекции. Тератогенное воздействие вирусов на самых ранних этапах внутриутробного развития приводит к формированию ВПС, после 12 недель гестации - к формированию фетопатий, а в конце беременности – к развитию постгипоксического поражения сердца.

Таким образом, у 100% детей с органической патологией сердца и у 95% детей с синдромом дезадаптации сердечно-сосудистой системы в

материнском анамнезе выявляется наличие перинатальной инфекции, которое клинически проявляется признаками персистирующей легочной гипертензии и функционированием фетальных коммуникаций, задержкой жидкости, гепатомегалией, снижением диастолического артериального давления. На первом году жизни часто зафиксированы случаи ОРВИ, пневмония.

Врожденные пороки сердца (ВПС) остаются одной из ведущих причин младенческой смертности, которое занимает второе место в структуре смертности. В перинатальном периоде ВПС являются причиной 2,5% смертей (0,25 случаев на 1000 родов), на первом году жизни - 6-11% летальных исходов и около 50% смертей, связанных с врожденными пороками развития [3,15,22].

В Узбекистане рождаемость детей с врожденными пороками сердца составляет от 5,5 человек до 15,7 человек на 1000 родившихся живыми [6]. Пандемия COVID-19 оставила беспрецедентный след в мире.

Проблема изучения врождённых пороков сердца у детей всегда являлась одним из актуальных направлений педиатрии, в связи с пандемией COVID-19 данная проблема приобрела новые аспекты изучения. Исследования показали, что заболеваемость SARS-CoV-2 среди детей также высока, как и среди взрослых, но тяжелое проявление заболеваемости мало выражено. Однако, SARS-CoV-2 (COVID-19) может повлиять на течение и исход сопутствующей патологии, приводя к их утяжелениям с развитием осложнений. Одним из такой патологии является ВПС.

Около 85% детей имеют многофакторную этиологию врожденных пороков сердца у детей, которая обычно является единственным пороком развития у ребенка и является результатом взаимодействия многих, по отдельности ещё не определенных генов и ряда других причин. Врожденные пороки сердца обычно связаны с генетическими синдромами, включая, помимо прочего, синдром Дауна, синдром Тернера, синдром делеции 22 хромосомы, и синдром Нунана. Чаще всего врожденные пороки сердца

носит спорадический характер, не связана с синдромом и неясной этиологии [9].

Новорожденные с врожденным пороком сердца могут иметь такие симптомы, как раздражительность или безутешный плач, учащенное дыхание, чрезмерное потоотделение, трудности с кормлением и набором веса. Симптомы у младенцев возникают, когда кровь не получает достаточно кислорода или сердце не может эффективно перекачивать кровь. Симптомы часто включают: цианоз, при котором кожа выглядит синюшной; задержка жидкости в груди; шум в сердце, который врач может услышать с помощью стетоскопа; или отсутствующий учащенный пульс. Снижение притока крови к рукам и ногам может сделать кожу ребенка необычно бледной и холодной [12].

Пороки развития сердечно-сосудистой системы возникают как единичные поражения или в сочетании с другими пороками сердца. Обычно диагностируемые изолированные или единичные поражения сердца включают дефекты межпредсердной перегородки, дефекты межжелудочковой перегородки и стеноз легочной артерии. Сложные или комбинированные поражения включают дефекты атриовентрикулярной перегородки, тетраду Фалло и транспозицию магистральных артерий [2]. Тетрада Фалло и транспозиция магистральных артерий -два наиболее распространенных цианотических состояния врожденных пороков сердца, которые приводят к сатурации кислорода ниже 90%. Большинство дефектов перегородки, таких как ДМЖП, ДМПП классифицируются как бледные врожденные пороки сердца с насыщением кислородом обычно выше 95%.

При пороках, которых естественное течение заболевания приводит к ранней смерти ребенка хирургия направлена на возможно более раннюю их диагностику и радикальную коррекцию. Поэтому в современной кардиологии и кардиохирургии постоянно идет поиск оптимальных алгоритмов использования различных методов медицинской визуализации,

которые отличались бы прежде всего высокой информативностью и наименьшей инвазивностью. В настоящее время в кардиологических и кардиохирургических клиниках для диагностики ВПС используется достаточно обширный арсенал методов [5].

Врожденные пороки сердца часто сочетаются с другими врожденными пороками развития. Знание этих сочетаний может помочь врачам заподозрить наличие ВПС у детей, которые, не имея манифестных симптомов ВПС, попали в поле зрения детских врачей по поводу других аномалий, в том числе абберация хромосом, полное или частичное расщелины губ и твердого неба и т.д. [4].

При ретроспективном изучении истории развития новорожденных за период 2019–2020 гг. выявлено 33 случаев рождения новорожденных с ВПС. Новорожденным с ВПС были проведены следующие методы исследования: общий клинический осмотр, клиничко-лабораторные (общий анализ крови с развёрнутой лейкоформулой, свёртываемость крови, маркеры воспаления — СРБ, прокальцитонин, интерлейкин-1 и 6, Ig м и G на sARs-Cov-2), инструментальные (обзорный рентген грудной клетки, ЭКГ, ЭхоКГ) исследования.

При анализе особенности клинического течения раннего неонатального периода у детей с ВПС выявлено: у 13 (39,3%) новорожденных ВПС ранний неонатальный период протекало без осложнений. у 14 (42%) новорожденных отмечалось воспаление миокарда (острый кардит), из них у 6 (18,1%) диагностирована прогрессирующая легочная гипертензия. При анализе анамнестических данных матерей был отмечен их контакт с больными sARs-Cov-2 (CovID-19), за 3–6 месяцев, до поступления в родильный комплекс, но само заболевание не было диагностировано (Рис.10).

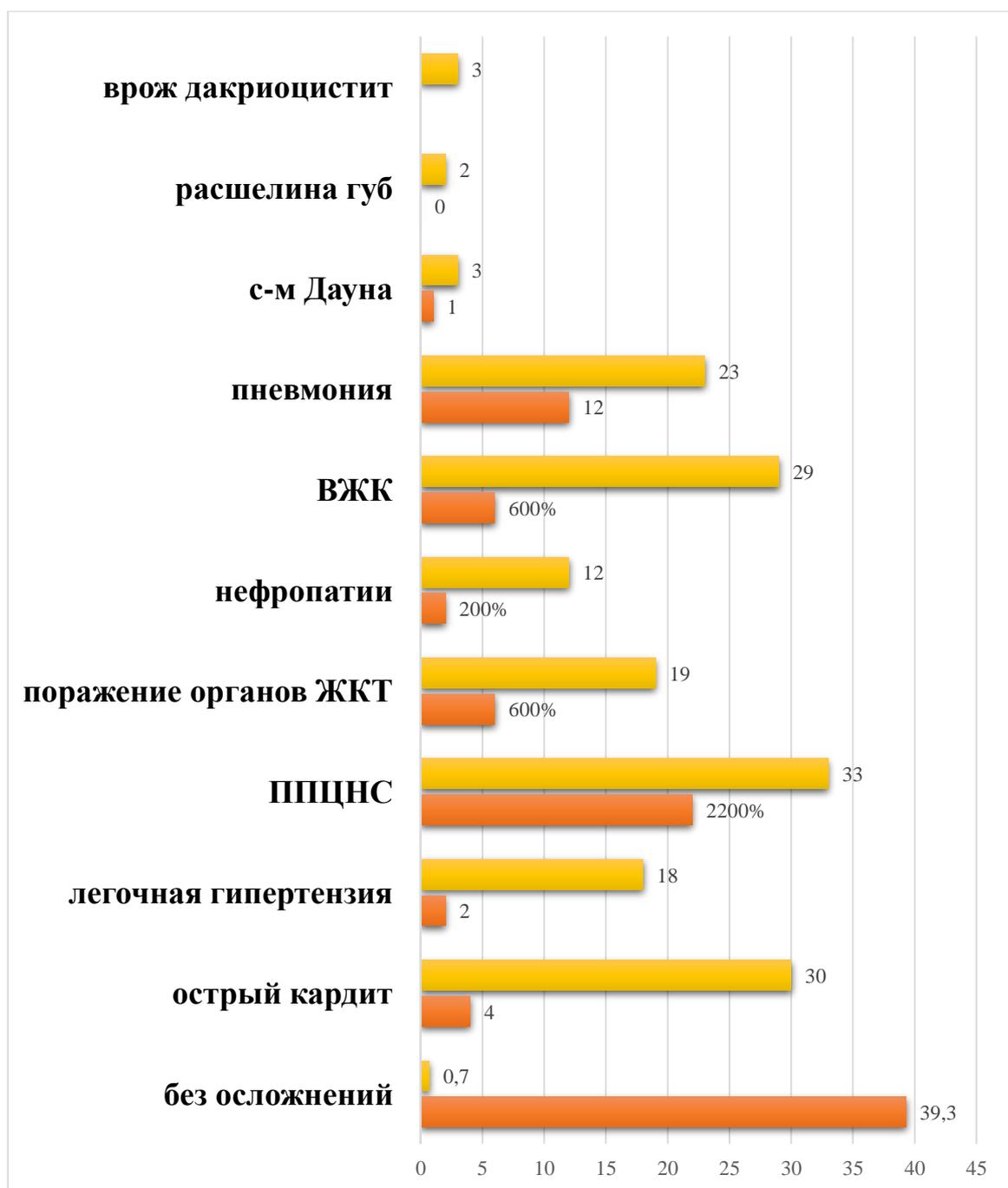


Рисунок 11. Течение раннего неонатального периода у детей с ВПС в анамнезе от матерей бывшие в контакте, но не подтвержденные и подтвержденные Covid-19

При анализе степени сердечной недостаточности, у 11 диагностирована сердечная недостаточность II-степени, характеризующийся выраженными желудочковыми дисфункциями, на фоне прогрессирующей легочной гипертензии, а также повышением показателей маркеров

воспаления, указывающих на острое течение кардита. Данным пациентам комплексное противовоспалительное лечение, с учётом ВПС. одновременно, у 2 отмечена сердечная недостаточность III- степени с комбинированными пороками сердца, что указывает на связь между тяжестью ВПС и осложнением CovID-19.

У 33 пациентов отмечены неврологические нарушения вследствие перинатального поражения ЦНС гипоксического генеза, из них у 4 пациентов выявлены диспепсические нарушения, характерные для воспалительных процессов в желудочно-кишечном тракте, у 3 пациентов клинико-инструментально диагностированы нефрологические воспаления.

ВПС имеют серьезный прогноз как в отношении предстоящей жизни ребенка, так и его дальнейшей социальной адаптации. Среди детей с врождёнными пороками сердца после перенесения матерей во время беременности CovID-19 отмечается высокая степень развития острого кардита и педиатрического воспалительного мультисистемного синдромом ассоциированного с CovID-19.

По данным оценки состояния иммунной системы обследованных новорожденных детей обращает на себя внимание более низкое содержание лейкоцитов и лимфоцитов в основной группе, низкое содержание В-лимфоцитов, NK-клеток и равное с контролем содержание нейтрофилов при сниженной их фагоцитарной активности. Однако следует отметить, что значения содержания субпопуляций Т- и В- лимфоцитов, фагоцитарной активности нейтрофилов хотя и отличаются между группами, остаются в пределах референсных значений, а содержание NK-клеток в основной группе в 2 раза ниже уровня референсных значений. Поэтому требуются дальнейшие исследования фенотипа и функциональной активности NK-клеток детей, рожденных у матерей, перенесших COVID-19 во время беременности, и сбор данных катамнеза, чтобы сделать вывод о значимости полученных нами результатов и ретроспективно судить о состоянии здоровья обследованных нами новорожденных.

Таким образом, успех лечения детей с врожденными пороками сердца зависит не только от тяжести порока, но и от наличия сопутствующих коморбидных состояний, что требует их раннего выявления. Исходя из выше изложенного следует, своевременная и квалифицированная диагностика у детей с ВПС имеет прогностическое значение и требует дальнейших исследований.

§ 3.2. Анализ осложнений и исходов у пациентов с ВПС, перенесших COVID-19

Анализ осложнений у детей с врождёнными пороками сердца (ВПС), перенесших COVID-19, показал, что наибольшую частоту имеют обострения сердечной недостаточности, зарегистрированные у 24 детей, что составляет 34,8 % от общей группы. Наиболее выраженные проявления наблюдались у пациентов с тяжёлыми и комбинированными пороками сердца, клинически проявляясь тахипноэ, одышкой и периферическими отёками.

Аритмии выявлены у 22 пациентов (17,4 %), включая предсердные и желудочковые нарушения. Лабораторные особенности прогнозирования постковидных нарушений у детей, перенесших новую коронавирусную инфекцию, подтверждены при ЭКГ и холтеровском мониторинге. Пневмония и острый респираторный дистресс (ARDS) развились у 18 детей (26,1 %), что потребовало кислородотерапии и в некоторых случаях искусственной вентиляции лёгких. Тромботические осложнения и мультисистемный воспалительный синдром у детей (MIS-C) наблюдались у 8 пациентов (11,6 %), преимущественно у тех, у кого выявлялись выраженные воспалительные и коагуляционные нарушения.

Остаточные изменения функции сердца после перенесённой инфекции зарегистрированы у 10 детей (14,5 %), включая снижение фракции выброса и остаточные регургитации клапанов по данным эхокардиографии.

При стратификации по возрасту выявлено, что дети младше 5 лет демонстрировали более выраженные проявления сердечной недостаточности и повышенную частоту госпитализаций в отделение интенсивной терапии (30 % против 20 % у детей старше 5 лет). У подростков старше 12 лет отмечалась высокая частота аритмий и остаточных кардиальных изменений (20 %).

Анализ по полу показал, что мальчики составили 55 % от исследуемой группы и демонстрировали несколько более высокую частоту обострений сердечной недостаточности (38 % против 30 % у девочек) и аритмий (20 % против 15 %). Девочки чаще имели лёгкое течение инфекции и меньше случаев длительных кардиальных изменений (12 % против 16 % у мальчиков).

Что касается исходов, полное восстановление наступило у 45 детей (65,2 %).

Госпитализация в отделение интенсивной терапии потребовалась 18 пациентам (26,1 %), преимущественно детям с тяжёлыми пороками и послеоперационными коррекциями, которым обеспечивалась поддержка гемодинамики и кислородотерапия. Длительные кардиальные изменения наблюдались у 10 пациентов (14,5 %), включая снижение фракции выброса, остаточные регургитации и аритмии. Летальные исходы зарегистрированы у 2 детей (2,9 %), что было связано с тяжёлыми комбинированными ВПС и сопутствующими осложнениями.

Таким образом, COVID-19 у детей с ВПС характеризуется повышенной частотой кардиальных и системных осложнений, с выраженной зависимостью от возраста и пола пациента. Полученные данные подчёркивают необходимость ранней диагностики, специализированного наблюдения, профилактики и разработки адаптированных протоколов ведения данной категории пациентов, а также длительного наблюдения после перенесённой инфекции для оценки функционального состояния сердца.

§ 3.3. Лабораторные особенности прогнозирования постковидных нарушений у детей, перенесших новую коронавирусную инфекцию.

Информативным лабораторным маркером активности иммуновоспалительного процесса является СРБ [14]. СРБ, белок, вырабатываемый печенью, является одним из самых чувствительных маркеров, отражающих системное воспаление. СРБ был значимо повышен у пациентов с КВИ в 9 раз – средние значения 44,7 (26,3;67,4) мг/дл в I В группе; 48,2 (25,6; 74,4) мг/дл во II В группе ($p<0,001$).

При проведении корреляционного анализа выявлен значимый уровень связи СРБ с длительностью пребывания пациента в стационаре ($r=0,63$, $p<0,05$).

ЛДГ является важным маркером тканевой деструкции. Хотя ЛДГ традиционно используется в качестве маркера поражения сердца, аномальные значения могут быть результатом множественного повреждения органов и снижения оксигенации с активацией гликолитического пути. Кислый внеклеточный рН из-за увеличения лактата в результате инфекции и повреждения тканей запускает активацию металлопротеаз и усиливает опосредованный макрофагами ангиогенез [10; 13]. Поскольку ЛДГ присутствует в легочной ткани, можно ожидать, что у пациентов с тяжелыми инфекциями COVID-19 в кровотоке будет выделяться большее количество фермента, поскольку тяжелая форма интерстициальной пневмонии, является основным признаком заболевания. Уровень ЛДГ был значимо повышен у детей I В группы 821,5 (562,4; 1120,7) ЕД/л и пациентов II В группы 564,4(325,6; 982,0), $p<0,001$. Определена связь умеренной тесноты между уровнями СРБ и ЛДГ в сыворотке крови при тяжелом течении заболевания ($r=0,53$, $p<0,05$).

Уровень АСТ при тяжелом течении КВИ был увеличен, как правило, не более 2 норм, что может свидетельствовать о поражении печени или сердечной мышцы вирусом COVID-19. Повышенный уровень АСТ

отмечен у 62,2% детей с КВИ. У одного ребенка с полиорганными проявлениями уровень данного фермента превышал 5 норм и сочетался с острым повреждением почек.

Ферритин является белком острой фазы воспаления, уровень которого повышается как при инфекционных, так и при неинфекционных процессах. Данный белок является биомаркером повреждения клеток. Гиперферритинемия выявлена у пациентов с тяжелыми формами заболевания ($p < 0,001$).

Одним из проявлений COVID-19 является гиперкоагуляция, вызванная повреждением эндотелия на фоне системного воспаления, что приводит к микро- и макрососудистым тромбозам. Выраженное повышение плазменной концентрации D-димера обусловлено нарушением регуляции локального фибринолиза в альвеолах урокиназным активатором плазминогена, высвобождаемого из альвеолярных макрофагов, что способствует развитию вирусной интерстициальной пневмонии [5].

D-димер является важным прогностическим фактором тяжелого заболевания и его последствий, его уровень был значимо повышен у пациентов с тяжелым течением COVID-19 – в 3,4 раза ($p = 0,04$). По мнению многих авторов степень повышения уровня D-димера в сыворотке крови отражает тяжесть течения заболевания и у взрослых пациентов считается предиктором летального исхода [5].

Фибриноген также является белком острой фазы, концентрация которого значимо повышается при воспалении. При COVID-19 нередко отмечается гиперфибриногенемия: среди детей с КВИ средний уровень составил 4,7 г/л ($p = 0,07$).

Выраженные сосудистые изменения при тяжелом течении COVID-19 нередко характеризовались поражением других органов и тканей.

Таким образом, при COVID-19 у детей отмечается повышение уровня белков острой фазы и маркеров воспаления, а также показателей, свидетельствующих о наличии гиперкоагуляции

Лабораторная характеристика пациентов показала влияние уровня лейкоцитов и лимфоцитов у детей с новой КВИ. В подгруппах детей с 95 постковидными нарушениями в остром периоде не отмечено выраженного лейкоцитоза ($7,7 (4,2; 13,8) \times 10^9 /л$, $p=0,032$), определена склонность к лимфопении ($1,8 (1,2; 5,8) \times 10^9 /л$, $p=0,046$). Кроме этого выявлено некоторое снижение ПТИ по сравнению со I группой пациентов ($p=0,044$). Таким образом, при формировании постковидных нарушений у детей с легким и среднетяжелым течением COVID-19 на амбулаторном этапе выявлена статистическая значимость следующих показателей, определенных в острый период болезни: – возраст старше 7 лет; – неблагоприятный преморбидный фон; – неполная вакцинопрофилактика или отсутствие вакцинации ребенка; – наличие лихорадки $\geq 38,5^{\circ}C$; – наличие головной боли; – отсутствие лейкоцитоза; – снижение уровня лимфоцитов; – повышение СРБ; – снижение ПТИ. Для изучения потенциальных прогностических факторов формирования постковидных нарушений у детей, перенесших КВИ на амбулаторном этапе, были выполнены множественные одномерные и многомерные логистические регрессии.

COVID-19 – не первый вирус, угрожающий долгосрочными последствиями в результате воздействия. Эксперты называют симптомы COVID-19, которые длятся в течение нескольких месяцев, «Long COVID-19» [13]. Большинство детей, заразившихся COVID-19, либо не имеют клинику, либо имеют незначительные симптомы, которые длятся недолго [62]. Эксперты Королевского колледжа Лондона использовали данные 1734 детей в возрасте от 5 до 17 лет, предоставленные родителями или опекунами, чтобы отследить наиболее распространенные долгосрочные симптомы у детей. С сентября 2020 г. по февраль 2021 г. наиболее частыми симптомами были: усталость (55%), лихорадка у детей 5-11 лет (43,7%), головная боль (62,2%), боль в горле у детей 12-17 лет (51%) [39]. У детей риск тяжелого течения коронавирусной болезни низок. Однако риск появления стойких симптомов в этой возрастной группе не ясен, признаки длительного COVID-

19 плохо охарактеризованы [20]. Исследования Jenny C., 2010, проведенное для оценки долгосрочных последствий SARS CoV1, вируса, вызывающего атипичную пневмонию, показало, что он может вызывать стойкое и значительное ухудшение работоспособности и состояния здоровья у выживших после атипичной пневмонии в течение 24 месяцев [55;69]. «Затяжной COVID», также называемый «пост-COVID-синдромом» или «пост-острыми последствиями SARS-CoV-2 (PASC)» [16]. Эти термины описывают стойкие симптомы после COVID, описанные в основном у взрослых, поражающие сенсорную, неврологическую и кардиореспираторную системы, а также психическое здоровье [57].

На сегодняшний день нет четкого определения этого синдрома и его продолжительности. Затяжному COVID приписывают более 200 симптомов, многие из которых неспецифичны и широко распространены среди населения в целом, например, усталость, нарушение сна, трудности с концентрацией внимания, потеря аппетита, боль в мышцах или суставах [49]. Итальянские исследователи показывают результаты обследования 129 детей, перенесших КВИ [17].

Во время острого течения COVID-19 у 33 детей (25,6%) было бессимптомное течение заболевания, 96 (74,4%) имели симптомы. У трех детей развился мультисистемный воспалительный синдром (2,3%) и у двух миокардит (1,6%). Состояние пациентов оценивали в среднем через $162,5 \pm 113,7$ дней после диагностики COVID-19.

Отмечены следующие отдаленные симптомы болезни: бессонница (18,6%), респираторные симптомы (включая боль и стеснение в груди) (14,7%), заложенность носа (12,4%), утомляемость (10,8%), боль в мышцах (10,1%) и суставах (6,9%), трудности с концентрацией внимания (10,1%). Эти симптомы описаны как у детей с симптоматической, так и бессимптомной острой формой COVID-19 [70]. Сообщаемые факторы риска для длительного COVID у взрослых включают женский пол, средний возраст, белую этническую принадлежность и сопутствующие заболевания, особенно астму

[48]. Данных о длительном течении COVID у детей и подростков гораздо меньше. Наиболее распространенными симптомами у детей по данным различных зарубежных авторов были: головная боль (от 3 до 80%), утомляемость (от 3 до 87%), нарушение сна (от 2 до 63%), трудности с концентрацией внимания (от 2 до 81%), боль в животе (от 1 до 76%), миалгия или артралгия (от 1 до 61%), заложенность носа или насморк (от 1 до 12%), кашель (от 1 до 30%), стеснение или боль в груди (от 1 до 31%), потеря аппетита или веса (от 2 до 50%), нарушение обоняния или anosmia (от 3 до 26%) и сыпь (от 2 до 52%). Согласно данным Miller F., 2021, распространенность персистирующих симптомов продолжительностью ≥ 4 недель у детей во время второй и третьей волны пандемии COVID-19 в Великобритании составила 1,7% в целом и 4,6% среди детей, инфицированных SARS-CoV-2 [71]. Османов И.М., с соавт., 2021 изучили факторы риска длительного COVID19 у детей. 126 (24,3%) детей и их родителей сообщили о стойких симптомах, среди которых наиболее распространенными были усталость (53, 10,7%), нарушение сна (36, 6,9%) и сенсорные проблемы (29, 5,6%). Множественные симптомы наблюдались у 44 (8,4%) участников. Факторами риска персистирующих симптомов были: возраст «6–11 лет» (отношение шансов 39 2,74 (95% доверительный интервал 1,37–5,75) и «12–18 лет» (2,68, 1,41–5,4), наличие аллергических заболеваний в анамнезе (1,67, 1,04 до 2,67) [17]. Sykes D.L., et al., 2021, оценили остаточные проявления новой КВИ во время первой волны пандемии. 86% пациентов сообщили по крайней мере об одном остаточном симптоме при последующем наблюдении. У пациентов женского пола значительно чаще отмечены постковидные проявления, включая тревогу ($p=0,001$), усталость ($p=0,004$) и миалгии ($p=0,022$). Авторы предполагают, что феномен Long-COVID не может быть напрямую связан с действием SARS-CoV-2, и считают, что биопсихосоциальные эффекты COVID-19 могут играть большую роль в его этиологии [68]. Исследователи в Израиле, в медицинском центре Шиба оценили состояние 90 детей, обратившихся в

клинику с персистирующими симптомами длительного COVID-19 [38]. Наиболее частыми симптомами были: усталость (71,1%), одышка (50,0%) и миалгия (45,6%). Необычные симптомы у маленьких детей включали повторяющиеся лихорадочные эпизоды (2,2%), регрессию развития (2,2%) и обструктивное апноэ во сне (2,2%). Они были временно связаны с инфекцией COVID-19, не имели альтернативного объяснения, несмотря на комплексную оценку, и разрешились примерно через 10–12 недель [85; 138]. Таким образом, постковидные состояния у детей проявляются широким спектром клинических симптомов, при этом нет общепринятой терминологии, четких маркеров для диагностики, алгоритма обследования и наблюдения пациентов. Под постковидными нарушениями мы понимали патологические изменения в различных органах и системах организма, сопровождающиеся изменениями их функции.

Пандемия COVID-19 оказала значительное влияние на течение и исходы у детей с врождёнными пороками сердца (ВПС), требуя пересмотра подходов к ведению данной категории пациентов. Дети с ВПС представляют группу повышенного риска тяжёлых инфекционных заболеваний из-за исходного гемодинамического дефицита, снижения резервных возможностей миокарда и сопутствующих системных нарушений.

Ретроспективный анализ данных показал, что COVID-19 сопровождается более высокой частотой обострений сердечной недостаточности, аритмий и системных осложнений по сравнению с детьми без ВПС.

Наиболее тяжёлое течение инфекции отмечалось у пациентов с комбинированными пороками сердца, послеоперационными коррекциями и у детей младших возрастных групп (<5 лет), что подтверждает зависимость прогноза от тяжести исходного порока, возраста пациента и сопутствующих факторов риска.

Клинико-прогностическая оценка показала, что:

- Обострения сердечной недостаточности и аритмии чаще всего развиваются в первые 7–10 дней от начала инфекции и требуют активного мониторинга гемодинамики и функционального состояния сердца.
- Пневмония и острый респираторный дистресс (ARDS) существенно увеличивают риск госпитализации в отделение интенсивной терапии и могут усугублять кардиальные осложнения.
- Мультисистемный воспалительный синдром у детей (MIS-C) требует ранней диагностики и применения комплексной противовоспалительной терапии, включая иммуноглобулины и глюкокортикоиды.
- Длительные кардиальные изменения, включая снижение фракции выброса, регургитации клапанов и остаточные аритмии, наблюдаются у 10–15 % пациентов и требуют длительного наблюдения.

На основании полученных данных можно выделить следующие рекомендации для клинической практики:

- Систематический мониторинг: регулярная оценка гемодинамики, ЭКГ и ЭхоКГ у всех детей с ВПС, перенесших COVID-19.
- Индивидуализация терапии: адаптация стандартной схемы лечения ВПС с учётом тяжести COVID-19 и наличия системных осложнений.
- Профилактика инфекций: закаливание, поощрение грудного вскармливания и профилактика респираторных инфекций, особенно у детей с тяжёлыми пороками и послеоперационными пациентами.
- Раннее вмешательство при осложнениях: своевременная госпитализация, кислородотерапия, антиаритмическая и противовоспалительная терапия.

- Длительное наблюдение: регулярные кардиологические осмотры и оценка функции сердца в течение 6–12 месяцев после перенесённой инфекции для выявления остаточных изменений.

Для дальнейших исследований актуально: проведение проспективных когортных исследований, позволяющих оценить долгосрочное влияние COVID-19 на морфофункциональное состояние сердца у детей с ВПС; разработка прогностических моделей, учитывающих тяжесть порока, возраст, пол и сопутствующие заболевания; изучение эффективности различных стратегий терапии COVID-19 у детей с ВПС и оценка их влияния на исходы сердечно-сосудистой системы; мониторинг психосоциального и функционального состояния детей, перенесших COVID-19, для оптимизации комплексной реабилитации.

Таким образом, COVID-19 оказывает значимое влияние на течение и исходы у детей с ВПС, что требует адаптированных подходов к лечению и наблюдению. Комплексная клиничко-прогностическая оценка, своевременная профилактика и длительное наблюдение позволяют минимизировать риски и улучшить результаты терапии, а также служат основой для дальнейших научных исследований и разработки клинических рекомендаций.

Диагноз инфекции COVID-19 у детей и алгоритм действий врача при подозрении на новую коронавирусную инфекцию

Подозрительный на COVID-19 случай Клинические проявления острой респираторной инфекции (t тела $> 37,5$ °C и один или более признаков: кашель, сухой или со скудной мокротой, одышка, ощущение заложенности в грудной клетке, $SpO_2 \leq 95\%$, боль в горле, заложенность носа, нарушение или потеря обоняния (гипосмия или аносмия), потеря вкуса (дисгевзия), слабость, мышечные боли, головная боль, рвота, диарея, кожная сыпь) при отсутствии других известных причин, которые объясняют клиническую картину вне зависимости от эпидемиологического анамнеза.

Вероятный (клинически подтвержденный) случай COVID-19 1. Клинические проявления острой респираторной инфекции ($t > 37,5$ °C и один

или более признаков: кашель, сухой или со скудной мокротой, одышка, ощущение заложенности в грудной клетке, $SpO_2 \leq 95\%$, боль в горле, заложенность носа, нарушение или потеря обоняния (гипосмия или anosmia), потеря вкуса (дисгевзия), слабость, мышечные боли, головная боль, рвота, диарея, кожная сыпь) при наличии хотя бы одного из эпидемиологических признаков: - возвращение из зарубежной поездки за 14 дней до появления симптомов; - наличие тесных контактов за последние 14 дней с лицами, находящимися под наблюдением по инфекции, вызванной SARS-CoV-2, которые в последующем заболели; - наличие тесных контактов за последние 14 дней с лицами, у которых лабораторно подтвержден диагноз COVID-19. 2. Наличие клинических проявлений, указанных в п. 1, в сочетании с характерными изменениями в легких по данным КТ вне зависимости от результатов однократного лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 и эпидемиологического анамнеза. 3. Наличие клинических проявлений (указаны в п. 1), в сочетании с характерными изменениями в легких по данным лучевых исследований при невозможности проведения лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2.

Подтвержденный случай COVID-19 Положительный результат лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР вне зависимости от клинических проявлений. На территории РФ утвержден временный алгоритм действий медицинских работников по отношению к пациентам с острыми респираторными вирусными инфекциями. Согласно этому алгоритму пациент в возрасте до 18 лет должен быть отнесен к одной из следующих групп, к каждой из которых применяется своя тактика: Есть симптомы ОРВИ Нет симптомов ОРВИ ГРУППА I (вернувшийся) вернулся в течение последних 14 дней из стран, в которых зарегистрированы случаи COVID-19

Легкое течение: - изоляция на дому на 14 дней - взятие биоматериала (мазок из носо- и ротоглотки) в 1, 3, 11 день обращения по cito! - контроль результатов мазка через день после забора - назначение лечения -

оформление листка нетрудоспособности* на 14 дней (при появлении симптоматики на 1 – 14-й день изоляции оформление нового листка нетрудоспособности с 15-го дня на весь период заболевания) - взятие биоматериала (мазок из носо- и ротоглотки) - в 1-й день мазок берется в аэропорту или ином транспортном узле, на 11 день обращения врачом поликлиники) - при необходимости выдача листка нетрудоспособности на 14 дней - изоляция на дому на 14 дней. Врач обязан проинформировать пациента (законного представителя) о нижеследующем: - он обязан находиться дома, и ему запрещается покидать его. - в случае появления симптомов ОРВИ или других заболеваний пациент (законный представитель) вызывает врача на дом.

Тяжелое течение: Госпитализация специализированной выездной бригадой СМП: - при выраженной интоксикации - при декомпенсации по основному заболеванию - при SpO₂ 93% - при температуре тела > 38 °С ГРУППА II (контактный) контакт с вернувшимся с территории, где зарегистрированы случаи COVID-19 (вернувшимся с респираторными симптомами, без подтвержденной инфекции)

Легкое течение: - изоляция на дому на 14 дней - изоляция на дому на 14 дней ≤ 22 Версия 2 (03.07.2020) - взятие биоматериала (мазок из носо- и ротоглотки) в 1, 3, 11 день обращения - контроль результатов мазка через день после забора - назначение лечения - оформление листка нетрудоспособности* на 14 дней - при необходимости выдача листка нетрудоспособности* на 14 дней Врач обязан проинформировать пациента (законного представителя) о нижеследующем: - он обязан находиться дома, и ему запрещается покидать его. - в случае появления симптомов ОРВИ или других заболеваний пациент (законный представитель) вызывает врача на дом.

Тяжелое течение: Госпитализация специализированной выездной бригадой СМП - при выраженной интоксикации - при декомпенсации по основному заболеванию - при SpO₂ 93% - при температуре тела > 38 °С

ГРУППА III (группа риска) лица старше 60 лет, лица от 25 до 60 лет, при наличии хронических заболеваний бронхолегочной, сердечно-сосудистой, эндокринной систем, беременные женщины - не применимо к пациентам детского возраста ГРУППА IV (неконтактный больной ОРВИ) не относится к группам I, II, III - лечение на дому или в стационаре - назначение лечения - при необходимости оформление листка нетрудоспособности* на 14 дней - по решению врача взятие биоматериала (мазок из носоглотки) на 1-й день обращения ≤ 23. ГРУППА V активный патронаж выездными бригадами СМП к пациентам, прибывшим из стран, в которых зарегистрированы случаи COVID-19 - изоляция на дому на 14 дней - взятие биоматериала (мазок из носоглотки) на 1-й день - контроль взятия мазка через день - назначение лечения - при необходимости выдача листка нетрудоспособности* на 14 дней - изоляция на дому на 14 дней - выдача листка нетрудоспособности* на 14 дней Врач обязан проинформировать пациента (законного представителя) о нижеследующем: - он обязан находиться дома, и ему запрещается покидать его. - в случае появления симптомов ОРВИ или других заболеваний пациент (законный представитель) вызывает врача на дом. *для родителей/законных представителей ребенка и работающих подростков Дополнительно Роспотребнадзор обязал обеспечить проведение обязательного лабораторного обследования лиц, находящихся в учреждениях постоянного пребывания, независимо от организационно-правовой формы (специальные учебно-воспитательные учреждения закрытого типа, кадетские корпуса, дома-интернаты, учреждения ФСИН России) и персонал этих организаций – при появлении симптомов заболевания. Дифференциальный диагноз проводится со следующими инфекциями: - грипп - парагрипп - аденовирусная инфекция - РСВ инфекция - риновирусная инфекция - инфекция, вызванная человеческим метапневмовирусом - тяжелая коронавирусная инфекция, вызванная SARS-CoV, MERS-CoV - другие вирусные инфекции - инфекции, вызванные *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae* - бактериальная пневмония -

энтеровирусные инфекции - кишечные инфекции, вызванные *Yersinia pseudotuberculosis*, *Yersinia enterocolitica*, *Salmonella enterica*, *Salmonella Typhimurium*, *Shigella Flexneri*, *Shigella dysenteriae* - синдром стафилококкового или стрептококкового токсического шока.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной работе проведён комплексный анализ факторов риска, эпидемиологических характеристик и клинико-прогностических особенностей врождённых пороков сердца (ВПС) у детей, а также изучено влияние пандемии COVID-19 на течение и исходы данной патологии. Основные результаты исследования показали:

По распространению ВПС остаются одной из наиболее частых врождённых аномалий, встречающихся примерно у 9–10 детей на 1000 живорождённых. Наиболее распространёнными формами ВПС являются дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородок, открытый артериальный проток и стеноз клапанов. Локальная эпидемиологическая оценка показала, что частота ВПС в Бухарской области соответствует

средним национальным показателям, однако существует тенденция к более позднему выявлению у детей из сельской местности.

Основными факторами риска ВПС являются генетические факторы, включая хромосомные аномалии и семейный анамнез, обуславливают значительный процент случаев (15–30%). Биологические и медицинские факторы, такие как возраст матери, эндокринные заболевания и перенесённые инфекции, повышают риск развития ВПС у плода. Экзогенные и социальные факторы, включая воздействие тератогенов, недостаточный доступ к пренатальной диагностике и низкий социально-экономический статус, оказывают дополнительное влияние на возникновение пороков сердца.

Изучение влияния COVID-19 на детей с ВПС подтверждает, что COVID-19 у детей с ВПС сопровождается высокой частотой осложнений: обострение сердечной недостаточности встречалось у 34,8% пациентов, аритмии — у 17,4%, пневмония и острый респираторный дистресс — у 26,1%, мультисистемный воспалительный синдром (MIS-C) — у 11,6%, а длительные кардиальные изменения — у 14,5%.

Прогноз осложнений зависит от тяжести исходного порока, возраста пациента и наличия послеоперационных коррекций. Мальчики чаще демонстрируют тяжёлое течение и остаточные кардиальные изменения, а дети младшего возраста — более выраженные обострения сердечной недостаточности. Летальные исходы составили 2,9%, преимущественно у детей с тяжёлыми комбинированными ВПС.

По проведению клинико-прогностической оценке установлено и рекомендовано необходимость систематического мониторинга гемодинамики, ЭКГ и ЭхоКГ у всех детей с ВПС, перенесших COVID-19. Индивидуализация терапии и своевременное вмешательство при осложнениях позволяют снизить тяжесть заболевания и улучшить исходы. Длительное наблюдение в течение 6–12 месяцев после перенесённой инфекции является обязательным для оценки остаточных изменений сердца.

Разработка проспективных исследований и прогностических моделей позволит более точно оценивать риски и оптимизировать ведение данной категории пациентов.

Проведённое исследование подтверждает, что врождённые пороки сердца остаются значимой проблемой детской кардиологии, а пандемия COVID-19 усилила риски осложнений и потребовала адаптации клинической практики. Комплексная оценка факторов риска, эпидемиологии и клинико-прогностических особенностей позволяет разрабатывать эффективные стратегии профилактики, диагностики и лечения, а также формировать научно обоснованные рекомендации для дальнейших исследований и клинической практики. Исследование выявило ключевые факторы риска и эпидемиологические особенности врождённых пороков сердца (ВПС) у детей, а также показало влияние COVID-19 на течение и исходы заболевания. Установлено, что тяжесть исходного порока, возраст и сопутствующие факторы определяют риск осложнений, включая обострение сердечной недостаточности, аритмии и длительные кардиальные изменения.

Результаты подтверждают необходимость систематического мониторинга, индивидуализации терапии, профилактики инфекций и длительного наблюдения у детей с ВПС, перенесших COVID-19. Исследование подчёркивает значимость разработки прогностических моделей и проведения дальнейших проспективных исследований для оптимизации клинической практики и улучшения исходов у данной группы пациентов.

ВЫВОДЫ

ВПС остаются одной из наиболее частых врождённых аномалий у детей ($\approx 9-10$ на 1000 живорождённых), при этом дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородок, открытый артериальный проток и стеноз клапанов встречаются наиболее часто.

Генетические, медицинские и социальные факторы существенно влияют на риск развития ВПС; поздняя диагностика чаще встречается у детей из сельских районов.

COVID-19 у детей с ВПС сопровождается повышенной частотой осложнений: обострение сердечной недостаточности (34,8%), аритмии (17,4%), пневмония/ARDS (26,1%), MIS-C (11,6%), длительные кардиальные изменения (14,5%).

Тяжесть исходного порока, возраст пациента и пол являются ключевыми прогностическими факторами; наибольший риск осложнений отмечается у детей младше 5 лет и с тяжёлыми комбинированными пороками.

Для оптимизации ведения пациентов необходим систематический мониторинг, индивидуализация терапии, профилактика инфекций, своевременная госпитализация при осложнениях и длительное наблюдение после COVID-19.

Полученные данные имеют научную и практическую значимость, служат основой для разработки прогностических моделей, клинических рекомендаций и дальнейших исследований в области детской кардиологии.

Всем детям с ВПС рекомендуется:

регулярный контроль гемодинамики, включая измерение артериального давления, ЧСС, насыщения крови кислородом.

ЭКГ и ЭхоКГ должны выполняться при каждом обострении, после перенесённой инфекции и в рамках планового наблюдения (не реже 1 раза в 6–12 месяцев).

При тяжёлом течении COVID-19 или появлении новых симптомов (одышка, отёки, тахикардия, аритмии) — незамедлительная госпитализация и расширенное Индивидуализация терапии ВПС с учётом тяжести порока и сопутствующих осложнений COVID-19.

Антиаритмическая терапия, поддержка сердечной функции и при необходимости кислородотерапия при признаках декомпенсации.

Профилактика тромботических осложнений и MIS-C у детей с тяжёлыми ВПС при соответствующих показаниях.

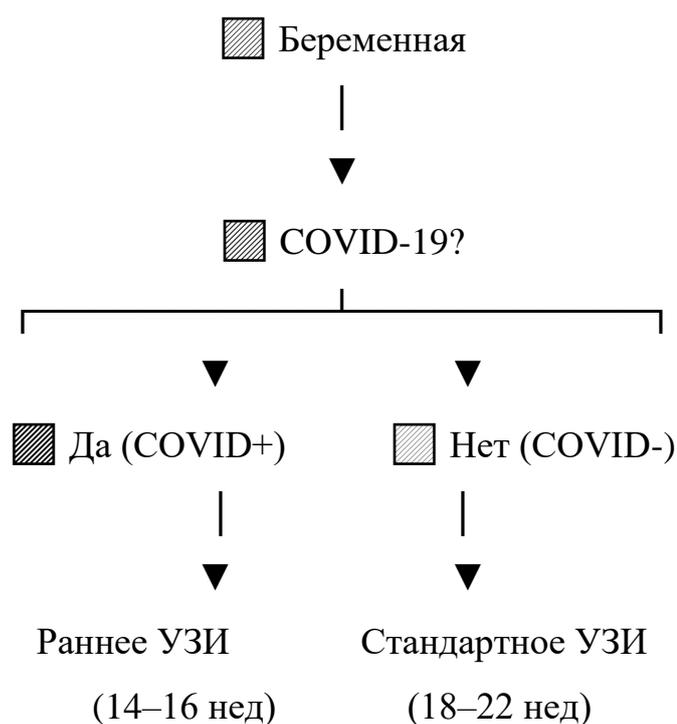
Профилактика инфекций, включая вакцинацию против SARS-CoV-2 и сезонных респираторных вирусов. Дети с ВПС, перенесшие COVID-19, должны находиться под наблюдением кардиолога в течение 6–12 месяцев для выявления остаточных кардиальных изменений.

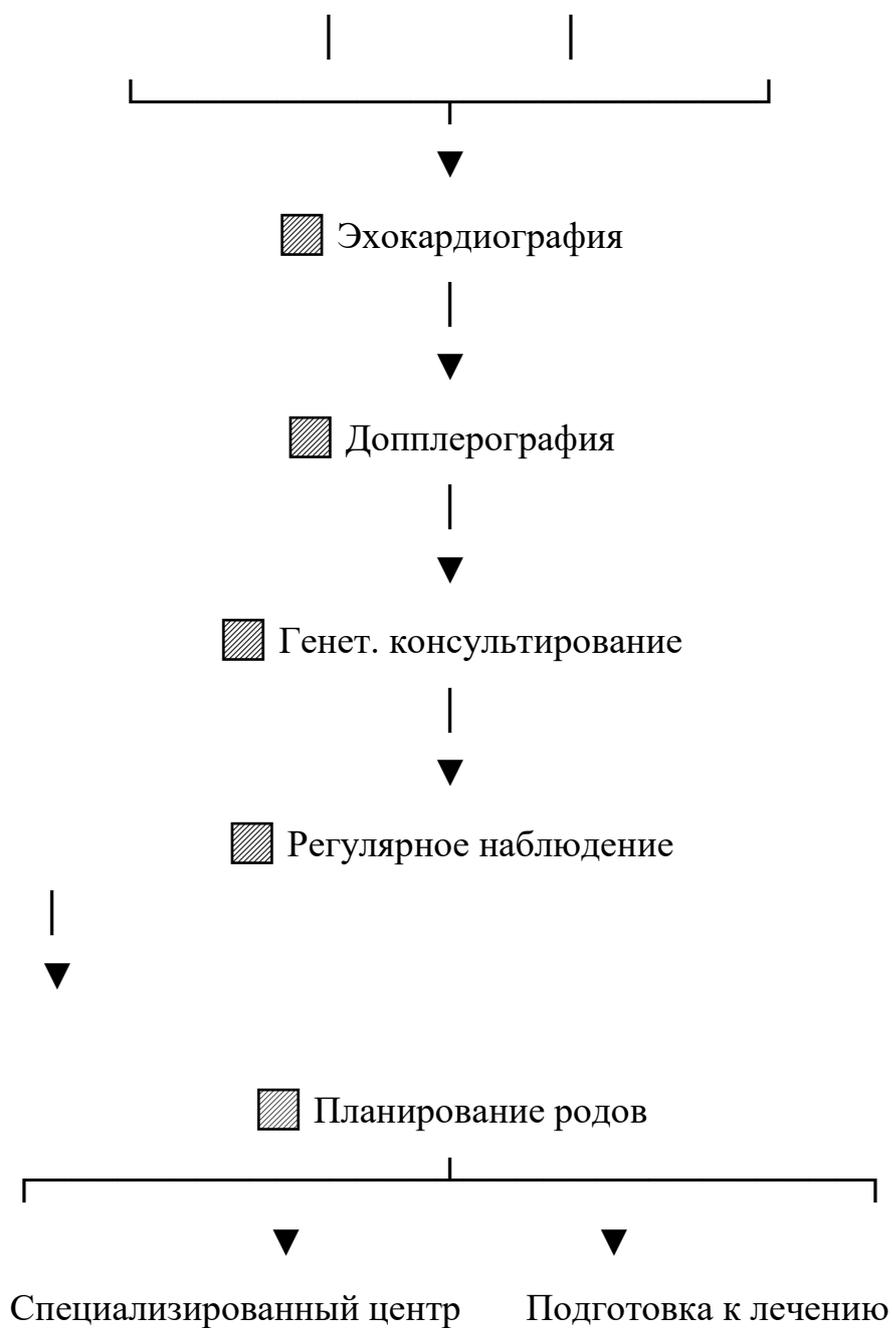
Необходимо проводить контрольные ЭхоКГ, ЭКГ и лабораторные исследования для оценки функции сердца и выявления аритмий или остаточных нарушений гемодинамики.

Родители и опекуны детей с ВПС должны быть информированы о признаках декомпенсации, необходимости соблюдения режима и вакцинации.

Медицинские учреждения должны иметь протоколы ведения детей с ВПС при COVID-19, включая алгоритмы диагностики, терапии и мониторинга после инфекции. Рекомендуется включать детей с ВПС в проспективные исследования, направленные на изучение долгосрочного влияния COVID-19 на сердечно-сосудистую систему.

АЛГОРИТМ АНТЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ВПС





. Ультразвуковые методы (эхокардиография плода)

- Стандартный скрининг 18–22 недель беременности при плановом УЗИ (анатомическое сканирование).
- Фетальная эхокардиография — специализированное исследование сердца плода:

- Оценивается анатомия сердца, магистральные сосуды, работа клапанов.
- Позволяет выявлять дефекты перегородок, тетралогию Фалло, транспозицию сосудов, коарктацию аорты.
- Ранние сроки: 11–14 недель — можно заподозрить крупные пороки сердца при высококачественном оборудовании.

2. Допплерография плода

- Исследует кровоток в сердце и магистральных сосудах.
- Помогает выявить:
 - Нарушения кровообращения между камерами сердца.
 - Аномалии в структуре сосудов (например, коарктация аорты, дефекты магистральных артерий).

3 Факторы риска для антенатального скрининга

- Семейный анамнез ВПС.
- Генетические синдромы (например, синдром Дауна, 22q11.2 делеция).
- Врожденные аномалии других органов у плода.
- Вредные факторы у матери (тяжёлый сахарный диабет, приём тератогенных препаратов).

4. Алгоритм действий при подозрении на ВПС у плода

1. Стандартное УЗИ → обнаружение подозрительных признаков.
2. Фетальная эхокардиография (специализированное исследование).
3. Допплерография и оценка гемодинамики.
4. Генетическое консультирование (при подозрении на синдромы).
5. Планирование родов в кардиологическом или перинатальном центре с возможностью хирургического вмешательства сразу после рождения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдиев Р.А., Нурматов И.К. Особенности диагностики ВПС в условиях пандемии // Вестник врача. — 2021. — №3. — С. 36–41.
2. Абдиев Р.А., Сафаров У.Н. Нарушения ритма у детей с ВПС в постковидном периоде // Кардиология. — 2022. — №7. — С. 67–72.
3. Абдулазизова Н.М. Роль внутриутробных инфекций в формировании ВПС // Педиатрия. — 2018. — №6. — С. 55–60.
4. Абдуллаев К.К., Маматкулов С.А. Частота врожденных пороков сердца у новорожденных // Педиатрия. — 2019. — №3. — С. 45–50.
5. Абдуллаева Д.К. Экологические факторы риска формирования ВПС // Медицинская экология. — 2017. — №4. — С. 27–31.
6. Ахмедов С.Ш. Ранняя диагностика ВПС у новорожденных // Акушерство и гинекология. — 2020. — №7. — С. 66–71.
7. Ахмедов С.Ш. Телемедицинские технологии в наблюдении детей с ВПС // Медицинские технологии. — 2021. — №4. — С. 30–35.
8. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С. Педиатрические аспекты COVID-19 // Педиатрия. — 2020. — №5. — С. 7–12.
9. Белоконь Н.А., Подзолков В.П. Врожденные пороки сердца у детей. — М.: Медицина, 2019. — 384 с.
10. Бокерия Л.А. Современные подходы к лечению ВПС // Кардиология. — 2019. — №8. — С. 5–10.
11. Бокерия Л.А., Бураковский В.И. Сердечно-сосудистая хирургия. — М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева, 2020. — 640 с.

12. Бокерия Л.А., Куликов А.В. Кардиохирургическая помощь детям в условиях пандемии COVID-19 // Кардиохирургия. — 2021. — №3. — С. 5–10.
13. Влияние новой коронавирусной инфекции COVID-19, перенесенной женщинами во время беременности, на состояние здоровья новорожденных детей. /Косолапова Ю.А., Борис Д.А., Полуденко Н.Д., Макиева М.И., Никитина И.В., Инвияева Е.В., Вторушина В.В., Кречетова Л.В., Миханошина Н.В., Зубков В.В., Дегтярев Д.Н.// Акушерство и гинекология. 2022; 11: 90-98. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.11.90-98>
14. Гаврилова Н.Н. Функциональное состояние миокарда у детей с ВПС // Российский педиатрический журнал. — 2019. — №6. — С. 42–47.
15. Гланц С. Медико-биологическая статистика. — М.: Практика, 2018. — 459 с.
16. Гусев Е.И. Клинические рекомендации по ведению детей с ВПС. — М., 2021.
17. Иванова Е.А., Сидорова М.В. Влияние соматических заболеваний матери на формирование ВПС у плода // Педиатрия. — 2018. — №5. — С. 50–55.
18. Иванова И.И., Морозов С.П. COVID-19 и поражение сердца у детей // Педиатрия. — 2021. — №4. — С. 12–18.

- 19.Кадыров А.Х. Возраст матери и риск врожденных пороков сердца // Акушерство и перинатология. — 2020. — №1. — С. 61–66.
- 20.Каримов Б.С. Влияние COVID-19 на оказание кардиохирургической помощи детям // Кардиохирургия. — 2021. — №2. — С. 18–23.
- 21.Киселёва Е.С. Кардиология детского возраста. — М.: Практика, 2019. — 420 с.
- 22.Киселёва Е.С., Федорова Т.А. Клинические варианты течения ВПС в детском возрасте // Педиатрия. — 2019. — №4. — С. 39–44.
- 23.Коровина Н.А. Педиатрия. Национальное руководство. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. — 960 с.
- 24.Костинов М.П. Иммунопатогенез COVID-19 и его значение в педиатрии // Инфекционные болезни. — 2021. — №2. — С. 5–12.
- 25.Кузнецова О.В., Смирнов А.Н. Этиологические факторы формирования ВПС // Российский педиатрический журнал. — 2019. — №5. — С. 40–46.
- 26.Куликов А.В. Организация кардиохирургической помощи детям // Здоровоохранение РФ. — 2020. — №4. — С. 14–19.
- 27.Леонтьев В.В. Врожденные пороки сердца у новорожденных. — СПб.: СпецЛит, 2018. — 296 с.
- 28.Малахов А.Б., Кузнецова О.В. Гемодинамические нарушения при врожденных пороках сердца // Кардиология. — 2018. — №6. — С. 58–63.

- 29.Методические рекомендации Минздрава РФ по COVID-19 у детей. — М., 2020.
- 30.Мирзаев Ф.М., Абдурахманов Н.А. Частота ВПС у новорожденных в условиях перинатального центра // Акушерство и педиатрия. — 2019. — №1. — С. 61–65.
- 31.Мирзаев Ф.М., Нурматов И.К. Внутриутробные инфекции и врожденные пороки сердца // Вестник врача. — 2019. — №2. — С. 33–38.
- 32.Мухамедова З.Р. Сердечные осложнения COVID-19 у детей // Детская кардиология. — 2021. — №2. — С. 22–27.
- 33.Мухамедова З.Р., Саидова Н.Т. Возможное влияние SARS-CoV-2 на внутриутробное развитие плода // Вестник медицинской науки Узбекистана. — 2021. — №3. — С. 19–24.
- 34.Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А. Особенности течения COVID-19 у беременных и новорожденных // Педиатрия. — 2020. — №6. — С. 7–13.
- 35.Национальные клинические рекомендации «Врожденные пороки сердца у детей». — М., 2021.
- 36.Нурматов И.К. Легочная гипертензия у детей с ВПС после COVID-19 // Вестник врача. — 2022. — №2. — С. 40–45.
37. Первичное скрининговое ультразвуковое исследование новорожденных от матерей, перенесших COVID-19 во время

- беременности. /Сугак А.Б., Гребнева О.В., Никитина И.В., Филиппова Е.А., Караваева А.Л., Тимофеева Л.А., Зубков В.В., Косолапова Ю.А., Макиева М.И., Дегтярев Д.Н. // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2021. Т. 9, № 2. С. 7–14. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2021-9-2-7-14>
- 38.Петров В.А., Сидорова Л.М. Эпидемиологические аспекты врожденных пороков сердца // Кардиология. — 2018. — №10. — С. 72–78.
- 39.Рахимов Ф.Р., Саидов А.Б. Сердечная недостаточность у детей с ВПС в условиях пандемии // Педиатрия. — 2021. — №6. — С. 56–61.
- 40.Рахматуллаева Д.К. Медико-биологические факторы риска ВПС // Вестник врача. — 2019. — №4. — С. 28–33.
- 41.Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. — М.: Медиа Сфера, 2020. — 312 с.
- 42.Результаты ультразвукового исследования беременных по выявлению врожденных пороков сердца у плода. / Шамансурова, И., Юсупалиева, Г., & Агзамова, Ш.// (2024). *Актуальные вопросы практической педиатрии*, 1(2), 232–233. извлечено от <https://inlibrary.uz/index.php/issues-practical-pediatrics/article/view/33474>
- 43.Саидов А.Б., Рахимов Ф.Р. Структура ВПС у детей раннего возраста // Вестник медицинской науки Узбекистана. — 2020. — №2. — С. 18–23.

- 44.Сафина А.И. Клиника врожденных пороков сердца у детей // Педиатрия. — 2019. — №2. — С. 48–54.
- 45.Сафина А.И., Ахмедов С.Ш. Ранняя диагностика врожденных пороков сердца у новорожденных // Акушерство и гинекология. — 2021. — №3. — С. 71–76.
- 46.Сулейманова Д.Н. Диспансерное наблюдение детей с ВПС // Детская поликлиника. — 2018. — №1. — С. 25–30.
- 47.Сулейманова Д.Н., Абдуллаев К.К. Диспансерное наблюдение детей с врожденными пороками сердца в условиях COVID-19 // Детская поликлиника. — 2021. — №2. — С. 22–27.
- 48.Турдиева Ш.Т. Клиническое течение ВПС у детей в постковидном периоде // Педиатрия. — 2022. — №5. — С. 52–58.
- 49.Турдиева Ш.Т., Абдурашидова Х.Б. Кардиоваскулярные проявления COVID-19 у детей // Российский педиатрический журнал. — 2022. — №1. — С. 30–37.
- 50.Турдиева Ш.Т., Каримов Б.С. Течение врожденных пороков сердца у детей, перенесших COVID-19 // Детская кардиология. — 2022. — №1. — С. 15–21.
- 51.Ходжаева М.Н., Юсупов И.А. Распространенность ВПС в различных регионах // Детская кардиология. — 2018. — №4. — С. 32–38.
- 52.Шарыкин А.С. Детская кардиология. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. — 512 с.

53. Шарыкин А.С., Леонтьев В.В. Современные подходы к диагностике врожденных пороков сердца у детей // Детская кардиология. — 2020. — №2. — С. 5–11.
54. Шевченко Ю.Л. Проблемы оказания специализированной помощи детям с ВПС в период пандемии // Здравоохранение РФ. — 2020. — №6. — С. 14–18.
55. Шевченко Ю.Л., Иванов Д.О. Влияние вирусных инфекций на эмбриогенез сердца // Кардиология. — 2017. — №9. — С. 65–71.
56. Юлдашева Г., Бадиева Д.С. Ретроспективный анализ ВПС у новорожденных в период пандемии COVID-19 // Международный журнал педиатрии. — 2021. — №4. — С. 45–50.
57. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г. Математическая статистика в медицине. — СПб.: ВМА, 2019. — 256 с.
58. Юсупов И.А., Ходжаева М.Н. Беременность и COVID-19: риски для сердечно-сосудистой системы плода // Акушерство и гинекология. — 2021. — №5. — С. 48–53.
59. Яковлева Л.В. Эхокардиография в диагностике ВПС // Ультразвуковая диагностика. — 2018. — №6. — С. 22–27.
60. Acute fulminant myocarditis in a pediatric patient with COVID-19 infection. / Lara D, Young T, Del Toro K, Victor Chan, Cora Ianiro, Kenneth Hunt, Jake Kleinmahon. // Pediatrics. 2020; 146: e20201509.

61. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 2. / Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, Lapidus SK, Bassiri H, et al. // *Arthritis Rheumatol.* 2021 Apr; 73 (4): 13–29.
62. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID19. / Kochi AN, Tagliari AP, Forleo GB, Fassini GM, Tondo C. // *Electrophysiol.* 2020 May; 31 (5): 1003–1008.
63. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). / Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, Leonardo Italia, Michela Raffo, Daniela Tomasoni, et al. // *JAMA Cardiol.* 2020 Jul 1; 5 (7): 819–824.
64. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the COVID-19 pandemic. / Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, BiondiZoccai G, et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020; 75 (18): 2352–2371.
65. Characteristics, cardiac involvement, and outcomes of multisystem inflammatory disease of childhood (MIS-C) associated with SARS-CoV-2 infection. / Capone CA, Subramony A, Sweberg T, Schneider J, Shah S, Rubin L, et al. // 2020 Sep; 224: 141–145.
66. CloroCovid-19 Team. Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A

- Randomized Clinical Trial. / Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, Brito M, et al.; //JAMA Netw. Open. 2020 Apr 24; 3 (4): e208857.
67. Coronary artery dilatation in viral myocarditis mimics coronary artery findings in Kawasaki disease. / Rached-D'Astous S, Boukas I, Fournier A, Raboisson MJ, Dahdah N. // *Pediatr. Cardiol.* 2016; 37: 1148–1152.
68. Coronary artery dilation in acute Kawasaki disease and acute illnesses associated with fever. / Bratincsak A, Reddy VD, Purohit PJ, Adriana H Tremoulet, Delaram Pour Molkara, Jeffrey R Frazer, et al // *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2012; 31: 924–926.
69. Coronavirus-induced myocarditis: A meta-summary of cases. / Ho JS, Sia CH, Chan MY, Lin W, Wong RC. // *Heart Lung.* 2020 Nov-Dec; 49 (6): 681–685.
70. Development and validation of a risk score to predict QT interval prolongation in hospitalized patients. / Tisdale JE, Jaynes HA, Kingery JR, Mourad NA, Trujillo TN, Overholser BR, Kovacs RJ. // *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes.* 2013 Jul; 6 (4): 479–487.
71. Diagnosis, treatment, and longterm management of Kawasaki disease: a scientific statement for health professionals from the American Heart Association [review]./ McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, et al. // *Circulation.* 2017; 135: 927–999.

72. Electrocardiographic features of 431 consecutive, critically ill COVID-19 patients: an insight into the mechanisms of cardiac involvement. / Bertini M, Ferrari R, Guardigli G, Malagù M, Vitali F, Zucchetti O, et al. // *Europace*. 2020 Dec 23; 22 (12): 1848–1854.
73. Endomyocardial Biopsy in a Pediatric Patient With Cardiac Manifestations of COVID-19. / Laurence C, Haini M, Thiruchelvam T, Derrick G, Burch M, Yates RWM, Simmonds J. // *Circ. Heart Fail*. 2020 Nov; 13 (11): 007384.
74. Fatal Eosinophilic Myocarditis in a Healthy 17-Year-Old Male with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). / Craver R, Huber S, Sandomirsky M, McKenna D, Schieffelin J, Finger L. // *Fetal Pediatr. Pathol*. 2020 Jun; 39 (3): 263–268.
75. First case of COVID-19 complicated with fulminant myocarditis: a case report and insights. / Zeng J-H, Liu Y-X, Yuan J, Wang FX, Wu WB, Li JX, et al. // *Infection*. 2020; 48: 773–777.
76. Fulminant COVID-19-related myocarditis in an infant. / Kesici S, Aykan HH, Orhan D, Bayrakci B. // *Eur. Heart J*. 2020; 41: 3021–3021.
77. Incidence of arrhythmias and electrocardiographic abnormalities in symptomatic pediatric patients with PCR-positive SARS-CoV-2 infection, including drug-induced changes in the corrected QT interval. / Samuel S, Friedman R.A, Sharma C, Ganigara M, Mitchell E, Schleien Charles, Blaufox AD. // *Heart Rhythm*. 2020 Nov; 17 (11): 1960–1966.

78. Management of multisystem inflammatory syndrome in children associated with COVID-19: a survey from the International Kawasaki Disease Registry. / Elias MD, McCrindle BW, Larios G, Choueiter NF, Dahdah N, Harahsheh AS, et al. // *CJC Open*. 2020; 2: 632–640.
79. Multisystem Inflammatory Syndrome Associated with COVID-19 Anti-thrombosis Guideline of Care for Children by Action. / Bansal N, Azeka E, Neunert C, Kim JS, Murray J, May L, et al. // *Pediatr. Cardiol*. 2021 Jun 2: 1–5. doi: 10.1007/s00246-021-02651-9.
80. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With Coronavirus Disease 2019 in a Children's Hospital in New York City: Patient Characteristics and an Institutional Protocol for Evaluation, Management, and Follow-Up. / Jonat B, Gorelik M, Boneparth A, Geneslaw AS, Zachariah P, Shah A, et al. // *Pediatr. Crit. Care Med*. 2021 Mar 1; 178–191
81. Myocarditis and coronary aneurysms in a child with acute respiratory syndrome coronavirus 2. / Ciuca C, Fabi M, Di Luca D, Niro F, Ghizzi C, Donti A, et al. // *ESC Heart Fail*. 2021 Feb; 8 (1): 761–765.
82. Naksuk N, Lazar S, Peeraphatdit TB. Cardiac safety of off-label COVID-19 drug therapy: a review and proposed monitoring protocol. *Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care*. 2020 Apr; 9 (3): 215–221.
83. Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome: Temporally Associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS): Cardiac Features, Management and

- ShortTerm Outcomes at a UK Tertiary Paediatric Hospital. / Ramcharan T, Nolan O, Lai CY, Prabhu N, Krishnamurthy R, Richter AG, et al. // *Pediatr. Cardiol.* 2020 Oct; 41 (7): 1391–1401.
84. Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 mimicking Kawasaki disease (Kawa-COVID-19): a multicentre cohort. / Pouletty M, Borocco C, Ouldali N, Caseris M, Basmaci R, Lachaume N, et al. // *Ann. Rheum. Dis.* 2020; 79 (8): 999–1006.
85. QT prolongation, torsades de pointes, and sudden death with short courses of chloroquine or hydroxychloroquine as used in COVID-19: A systematic review. / Jankelson L, Karam G, Becker ML, Chinitz LA, Tsai M-C. // *Heart Rhythm.* 2020; 17 (9): 1472-1479.
86. Review of Cardiac Involvement in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Circulation.* / Alsaied T, Tremoulet AH, Burns JC, Saidi A, Dionne A, Lang SM, et al. // 2021 Jan 5; 143 (1): 78–88.
87. SARS-CoV-2 fulminant myocarditis. / Garot J, Amour J, Pezel T, Dermoch F, Messadaa K, Felten ML, et al. // *JACC Case Rep.* 2020; 2 (9): 1342–1346.
88. SARS-CoV-2 fulminant myocarditis: an autopsy and histopathological case study. / Gauchotte G, Venard V, Segondy M, Cadoz C, Esposito-Fava A, Barraud D, Louis G. // *Int. J. Legal Med.* 2021 Mar; 135 (2): 577–581.

- 89.SARS-CoV-2, COVID-19, and inherited arrhythmia syndromes./ Wu C-I, Postema PG, Arbelo E, Behr ER, Bezzina CR, Napolitano C, et al. // Heart Rhythm. 2020; 17: 1456–1462.
- 90.The clinical and prognostic role of echocardiography in 'SARSCoV-2' disease. / Lazzeri C, Bonizzoli M, Batacchi S, Socci F, Peris A. // Eur. J. Emerg. Med. 2021 Aug 1; 28 (4): 321–323.
- 91.The Heart of Pediatric Patients with COVID-19: New Insights from a Systematic Echocardiographic Study in a Tertiary Hospital in Brazil. / Diniz MFR, Cardoso MF, Sawamura KSS, Menezes CRB, Lianza AC, Pereira MFB, et al. // Arq. Bras. Cardiol. 2021 Jun 18: S0066-782X2021005008204.
92. Thrombotic events in critically ill children with myocarditis. / Lin KY, Kerur B, Witmer CM, Beslow LA, Licht DJ, Ichord RN, Kaufman BD // Cardiol. Young. 2014; 24 (5): 840–847.