

Е.Н. Тягушева¹, Л.А. Балыкова¹, Е.И. Науменко^{1, 2}, Т.И. Власова¹, Т.С. Тумаева²,
Д.О. Владимиров¹, О.Е. Тишкова²

¹ Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва, Саранск, Российская Федерация

² Мордовская республиканская центральная клиническая больница, Саранск, Российская Федерация

Электрокардиографические признаки нарушений деполяризации миокарда у новорожденных, зачатых с помощью экстракорпорального оплодотворения, и возможности их коррекции

Автор, ответственный за переписку:

Тягушева Евгения Николаевна, студентка Национального исследовательского Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарёва

Адрес: 430005, Саранск, ул. Большевикская, д. 68, тел.: +7 (962) 593-50-22, e-mail: evgenia.tyagusheva@yandex.ru

Обоснование. В настоящее время отмечается значительный рост применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). При этом электрофизиологическое состояние миокарда, включая риск нарушений ритма сердца (НРС), у новорожденных после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) остается малоизученным. Отсутствуют данные комплексной оценки параметров стандартной электрокардиограммы (ЭКГ), а также подходов к их коррекции в раннем неонатальном периоде у данной категории пациентов. **Цель исследования** — изучить электрокардиографические признаки нарушений деполяризации миокарда у новорожденных, зачатых с помощью ЭКО, и оценить эффективность цитофлавина в коррекции выявленных нарушений у недоношенных новорожденных с церебральной ишемией (ЦИ). **Методы.** Дизайн исследования включал 2 этапа. На первом этапе проведено одноцентровое ретроспективное одномоментное сравнительное когортное исследование, в которое были включены 580 новорожденных, распределенные в 2 группы: основную (дети после ЭКО, $n = 206$) и сравнения (дети от самопроизвольной беременности, $n = 374$). Группы стратифицированы по гестационному возрасту (35–37 и 38–40 нед) и наличию ЦИ I–II степени. На 3-и сут жизни всем детям выполнена стандартная ЭКГ с анализом параметров ритма, проводимости и маркеров нарушения деполяризации. На втором этапе выполнено открытое сравнительное рандомизированное исследование эффективности цитофлавина (2 мл/кг/сут) у 60 недоношенных новорожденных с ЦИ. Оценка динамики нарушений ритма проведена на 5-е сут после терапии. **Результаты.** У новорожденных, зачатых с использованием ЭКО, статистически значимо чаще регистрировались предсердный ритм (8,3% против 2,5%, $p = 0,003$) и наджелудочковая экстрасистолия (15,5% против 7,4%, $p = 0,004$). Выявлены специфические изменения параметров деполяризации: снижение амплитуды и длительности зубца Р, укорочение интервала PQ, удлинение комплекса QRS. Наиболее выраженные нарушения внутрижелудочковой проводимости наблюдались у недоношенных новорожденных с ЦИ основной группы. Многофакторный анализ подтвердил, что способ зачатия (ЭКО) является независимым фактором риска нарушений деполяризации (ОШ = 1,58; 95% ДИ 1,05–2,38; $p = 0,028$) наряду с наличием ЦИ (ОШ = 2,41; 95% ДИ 1,60–3,64; $p < 0,001$). Включение цитофлавина в состав базисной терапии сопровождалось статистически значимым снижением частоты синусовой брадикардии и наджелудочковой экстрасистолии к 5-м сут лечения ($p < 0,05$) как в группе детей после ЭКО, так и у детей от самопроизвольной беременности. **Заключение.** Новорожденные, зачатые с использованием ЭКО, уже на 3-и сут жизни формируют группу повышенного риска развития нарушений деполяризации миокарда. Наибольший риск наблюдается при сочетании фактора ЭКО с недоношенностью и ЦИ. Применение цитофлавина у недоношенных новорожденных с ЦИ демонстрирует положительный эффект в коррекции выявленных НРС, что обосновывает возможность его использования у данной категории пациентов.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии, экстракорпоральное оплодотворение, новорожденные, недоношенные, церебральная ишемия, электрическая нестабильность миокарда, нарушения ритма сердца, цитофлавин

Для цитирования: Тягушева Е.Н., Балыкова Л.А., Науменко Е.И., Власова Т.И., Тумаева Т.С., Владимиров Д.О., Тишкова О.Е. Электрокардиографические признаки нарушений деполяризации миокарда у новорожденных, зачатых с помощью экстракорпорального оплодотворения, и возможности их коррекции. *Педиатрическая фармакология*. 2026;23(3):311–324. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v23i3.3072>

ОБОСНОВАНИЕ

В настоящее время бесплодием страдает каждая шестая пара в мире, в связи с чем возрастает потребность в применении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), таких как внутриматочная инсе-

минация, экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) и интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида [1]. Согласно данным Российской ассоциации репродукции человека на 2023 г., в России ежегодно после применения ВРТ рождается более 50 тыс. детей [2].

Использование ВРТ считается безопасным как для матери, так и для ребенка, однако сохраняются опасения, связанные с пренатальными, перинатальными, постнатальными и отдаленными рисками [3].

Применение ВРТ сопряжено воздействием на эмбрион комплекса факторов, включая манипуляции *in vitro*, культуральные среды и сверхфизиологические уровни гормонов [4]. Воздействие этих факторов в критические периоды развития может приводить к эпигенетическому «перепрограммированию» сердечно-сосудистой системы (ССС) у ребенка, формируя предрасположенность к заболеваниям в более старшем возрасте [5]. Несмотря на растущий объем исследований ССС у данной категории детей, большинство из них касаются структурных и гемодинамических параметров сердца [6]. При этом электрофизиологическое состояние миокарда и риск нарушений ритма сердца (НРС) остаются изученными недостаточно. Имеющиеся работы либо ограничиваются единичными клиническими наблюдениями, либо рассматривают НРС как второстепенный параметр в рамках изучения распространенности врожденных пороков сердца, артериальной гипертензии и эндокринной патологии в дальнейшем [7]. Однако характер (первичный или вторичный) и механизмы этих изменений, их клиническая значимость и долгосрочные последствия

до настоящего времени не стали предметом полномасштабного научного анализа.

Электрическая нестабильность миокарда (ЭНМ) и НРС представляют собой серьезную проблему в неонатологии. Основными механизмами их развития у новорожденных являются прямое гипоксическое повреждение кардиомиоцитов, электролитный дисбаланс и дисрегуляция вегетативной нервной системы вследствие перинатального поражения центральной нервной системы (ППЦНС) [8]. Распространенность НРС у новорожденных варьирует, достигая в среднем 5% в антенатальном и 20% в постнатальном периоде [9]. Однако диагностика аритмий в неонатальном периоде крайне затруднена из-за отсутствия специфической клинической картины, что повышает значимость инструментальных методов, прежде всего электрокардиографии (ЭКГ). Особую ценность в прогнозировании риска развития тяжелых аритмий имеют признаки ЭНМ на ЭКГ, которые могут быть представлены нарушениями процессов деполяризации, реполяризации и вегетативной регуляции. Эти показатели отражают гетерогенность электрофизиологических параметров миокарда и являются предикторами потенциально жизнеугрожающих аритмий [10]. Электрофизиологические параметры миокарда определяются как состоянием

Evgeniya N. Tyagusheva¹, Larisa A. Balykova¹, Elena I. Naumenko^{1, 2}, Tatyana I. Vlasova¹, Tatyana S. Tumaeva², Denis O. Vladimirov¹, Olga E. Tishkova²

¹ National Research Mordovia State University named after N.P. Ogarev, Saransk, Russian Federation

² Mordovian Republican Central Clinical Hospital, Saransk, Russian Federation

Electrocardiographic Signs of Myocardial Depolarization Disorders in Newborns Conceived by in Vitro Fertilization and the Possibilities of its Management

Background. Recently, a significant increase in the use of Ancillary Assisted Reproductive Technologies (ART) is noted. Meanwhile, the electrophysiological state of the myocardium, including the risk of cardiac rhythm disorders (CRD), in newborns after in vitro fertilization (IVF) remains poorly understood. No comprehensive assessments of the parameters of a standard electrocardiogram (ECG) is available, as well as approaches to their treatment in the early neonatal period in this category of patients. **Objective. The aim of the study is to** research the electrocardiographic effects of myocardial depolarization disorders in newborns conceived with IVF and to evaluate the effectiveness of Cytoflavin in treatment of the detected disorders in premature infants with cerebral ischemia (CI). **Methods.** The study design included 2 stages. At the first stage, a single-center, nonconcurrent, cross-sectional comparative cohort study was conducted, which included 580 newborns divided into 2 groups: the main group (children after IVF, $n = 206$) and the comparison group (children from spontaneous pregnancy, $n = 374$). The groups were stratified by fetal age (35–37 and 38–40 weeks), and the presence of CI, grade I–II. On the 3rd day of life, all children underwent a standard ECG with an analysis of rhythm parameters, conduction, and markers of depolarization disorders. At the second stage, an open comparative randomized study of the efficacy of Cytoflavin (2 ml/kg/day) was conducted in 60 premature infants with CI. The dynamics of rhythm disturbances was assessed on the 5th day after therapy. **Results.** Atrial rhythm (8.3% vs. 2.5%, $p = 0.003$) and supraventricular extrasystole (15.5% vs. 7.4%, $p = 0.004$) were more frequently reported in newborns conceived by IVF. Specific changes in depolarization parameters have been identified: a decrease in the amplitude and duration of the P wave, a shortening of the PQ interval, and an elongation of the QRS complex. The most pronounced violations of intraventricular conduction were observed in premature infants with CI of the main group. Multifactorial analysis confirmed that the method of conception (IVF) is an independent risk factor for depolarization disorders (OR = 1.58; 95% CI 1.05–2.38; $p = 0.028$) along with the presence of CI (OR = 2.41; 95% CI 1.60–3.64; $p < 0.001$). The administration of Cytoflavin at the basic therapy was accompanied by a statistically significant decrease in the frequency of sinus bradycardia and supraventricular extrasystole by day 5 of treatment ($p < 0.05$) both in the group of children after IVF and in children from spontaneous pregnancy. **Conclusion.** Newborns conceived using IVF form an increased risk group for the development of myocardial depolarization disorders on the 3rd day of life. The greatest risk is observed when the IVF factor is combined with prematurity and CI. The use of Cytoflavin in premature infants with CI demonstrates a positive effect in correcting the identified CRD, which justifies the possibility of its use in this category of patients.

Keywords: Ancillary Assisted Reproductive Technologies, in vitro fertilization, newborns, premature infants, cerebral ischemia, electrical instability of the myocardium, cardiac rhythm disorder, Cytoflavin

For citation: Tyagusheva Evgeniya N., Balykova Larisa A., Naumenko Elena I., Vlasova Tatyana I., Tumaeva Tatyana S., Vladimirov Denis O., Tishkova Olga E. Electrocardiographic Signs of Myocardial Depolarization Disorders in Newborns Conceived by in Vitro Fertilization and the Possibilities of its Management. *Pediatricskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2026;23(3):311–324. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v23i3.3072>

самого сердца (наличием структурных, электролитных, воспалительных, ишемических нарушений), так и возрастом детей и состоянием гуморальной и вегетативной регуляции [9].

Выявление маркеров ЭНМ у новорожденных после ЭКО обуславливает необходимость поиска методов их коррекции. Учитывая взаимосвязь церебральных и кардиальных нарушений в рамках цереброкардиального синдрома, возникающего при ППЦНС, обоснованным представляется применение препаратов с сочетанным нейрометаболическим и кардиопротекторным действием. В настоящее время к числу таких средств относят препараты, поддерживающие энергетический метаболизм в условиях гипоксии и обладающие антиоксидантной активностью [11]. Цитофлавин представляет собой комбинацию янтарной кислоты, рибоксина, никотинамида (витамин РР) и рибофлавина мононуклеотида (витамин В₂) и обладает доказанным церебропротекторным действием у детей с ППЦНС, а также демонстрирует кардиопротекторные свойства [12].

В связи с этим представляется важным дополнить данные исследования электрофизиологии миокарда изучением представленности НРС на фоне терапии цитофлавином.

Цель исследования

Изучить электрокардиографические признаки нарушений деполяризации миокарда у новорожденных, зачатых с помощью ЭКО, и оценить эффективность цитофлавина в коррекции выявленных нарушений у недоношенных новорожденных с церебральной ишемией (ЦИ).

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Двухэтапное исследование:

- первый этап — одноцентровое ретроспективное сравнительное когортное исследование;
- второй этап — открытое рандомизированное сравнительное исследование.

Условия проведения исследования

Исследование выполнено на базе отделения новорожденных акушерского физиологического и акушерского наблюдательного отделения, отделения патологии новорожденных и недоношенных детей ГБУЗ «Мордовская республиканская центральная клиническая больница», на клинических базах ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва». Ретроспективный анализ медицинской документации проводился за период с января 2023 по август 2025 г. В течение периода исследования внешние ограничения социального, экономического и культурного характера отсутствовали.

Критерии соответствия

На первом этапе сформированы подгруппы в зависимости от способа зачатия, гестационного возраста и наличия ЦИ I–II степени. Общими условиями для всех групп являлись одноплодная беременность, возраст на момент осмотра и проведения стандартной ЭКГ — 3 дня (табл. 1).

На втором этапе исследования были сформированы 4 группы наблюдения с критериями включения, представленными в табл. 2.

Таблица 1. Критерии включения новорожденных в подгруппы на первом этапе исследования

Table 1. Criteria for the inclusion of newborns in subgroups at the first stage of the study

Подгруппа	Способ зачатия	Срок гестации, нед	Наличие ЦИ	Клинические проявления	НСГ	Количество детей
1-1	Самопроизвольная беременность	35–37	ЦИ I–II ст.	Синдромы гипер- или гиповозбудимости, мышечной дистонии	Признаки ЦИ	137
1-2		38–40	ЦИ I–II ст.	Синдромы гипер- или гиповозбудимости, мышечной дистонии	Признаки ЦИ	84
1-3		35–37	Отсутствует	Отсутствие клинических признаков ЦИ и перинатальных поражений ЦНС	Без патологии	59
1-4		38–40	Отсутствует	Отсутствие клинических признаков ЦИ и перинатальных поражений ЦНС	Без патологии	94
2-1	ЭКО	35–37	ЦИ I–II ст.	Синдромы гипер- или гиповозбудимости, мышечной дистонии	Признаки ЦИ	78
2-2		38–40	ЦИ I–II ст.	Синдромы гипер- или гиповозбудимости, мышечной дистонии	Признаки ЦИ	40
2-3		35–37	Отсутствует	Отсутствие клинических признаков ЦИ и перинатальных поражений ЦНС	Без патологии	40
2-4		38–40	Отсутствует	Отсутствие клинических признаков ЦИ и перинатальных поражений ЦНС	Без патологии	48

Примечание. ЦИ — церебральная ишемия; НСГ — нейросонография; ЦНС — центральная нервная система; ЭКО — экстракорпоральное оплодотворение. Диагноз «ППЦНС гипоксически-ишемического генеза» ЦИ I–II степени во всех случаях подтвержден данными НСГ.

Note. CI (ЦИ) — cerebral ischemia; NSG (НСГ) — neurosonography; CNS (ЦНС) — central nervous system; IVF (ЭКО) — in vitro fertilization. The diagnosis of “PACNS of hypoxic-ischemic genesis” of CI, grade I–II in all cases was confirmed by the data of NSG.

Таблица 2. Критерии включения новорожденных в группы на втором этапе исследования**Table 2.** Criteria for the inclusion of newborns in groups at the second stage of the study

Группа	Способ зачатия	Срок гестации, нед	Наличие ЦИ	Терапия цитофлавином	Клинические признаки ЦИ в раннем неонатальном периоде	Количество детей
1	Самопроизвольная беременность	35–37	I–II ст.	Проводилась	Наличие признаков ЦИ	15
2	ЭКО	35–37	I–II ст.	Проводилась	Наличие признаков ЦИ	15
3	Самопроизвольная беременность	35–37	I–II ст.	Не проводилась	Наличие признаков ЦИ	15
4	ЭКО	35–37	Отсутствует	Не проводилась	Отсутствие признаков ЦИ	15

Примечание. ЦИ — церебральная ишемия; ЭКО — экстракорпоральное оплодотворение.

Note. CI (ЦИ) — cerebral ischemia; IVF (ЭКО) — in vitro fertilization.

Критерии не включения для всех групп:

- наличие органической патологии ССС (врожденные пороки сердца, кардиты, кардиомиопатии) и нервной системы (врожденные пороки развития, ЦИ III степени, ППЦНС травматического генеза), тяжелой соматической и хирургической патологии (клинически значимые врожденные пороки развития других органов и систем (например, гастрошизис, атрезия пищевода), некротизирующий энтероколит, муковисцидоз, врожденный гипотиреоз, кишечная непроходимость и др.);
- срок гестации менее 35 и более 41 нед;
- многоплодная беременность;
- клинически манифестирующие формы внутриутробной инфекции;
- хромосомные патологии;
- необходимость терапевтической гипотермии.

Критерии исключения для всех групп:

- отсутствие комплексных данных обследования в истории наблюдения новорожденного.

Подбор участников в группы

На первом этапе исследования формирование групп проводилось ретроспективно на основании анализа историй наблюдения новорожденных методом сплошной выборки в соответствии с критериями включения/исключения. Критерием включения в основную группу являлась документально подтвержденная запись в обменной карте или истории родов о применении метода ЭКО для наступления беременности. Группа контроля формировалась путем отбора новорожденных от одноплодных самопроизвольных беременностей, отраженных в медицинской документации.

Внутри каждой основной группы проводилась последующая стратификация на 4 подгруппы в зависимости от наличия ЦИ I–II степени и гестационного возраста. Такое разделение было необходимо для обеспечения сопоставимости групп и последующего анализа влияния указанных значимых конфаундеров на электрофизиологические показатели.

Для реализации второго этапа исследования была сформирована выборка из 60 недоношенных новорожденных (гестационный возраст 35–37 нед) с диагнозом ЦИ I–II степени. Первичное разделение групп проводилось по способу зачатия, в результате чего были выделены 2 подгруппы: новорожденные после самопроизвольно наступившей беременности ($n = 30$) и новорожденные, зачатые с помощью ЭКО ($n = 30$). Далее методом случайных чисел были сформированы 4 груп-

пы наблюдения для сравнительного анализа эффективности терапии цитофлавином: 2 опытные (получавшие терапию цитофлавином) и 2 контрольные (не получавшие терапии цитофлавином), по 15 наблюдений в каждой.

Целевые показатели исследования

Основной показатель исследования

Основной исход (конечная точка) — изучение представленности НРС и проявлений ЭНМ у новорожденных, зачатых при помощи методов ЭКО.

Дополнительные показатели исследования

Вторичный исход — изучение динамики НРС на 5-е сут проводимого лечения цитофлавином.

Методы измерения целевых показателей

На первом этапе проведения комплексная оценка функционального состояния ССС у новорожденных выбранных групп. В схему обследования были включены анализ перинатального анамнеза (антропометрические показатели, соответствие массы тела и длины сроку гестации, оценка по шкале APGAR на 1-й и 5-й мин жизни) и физикальное обследование. Инструментальное исследование ССС включало ЭКГ в 12 отведениях, зарегистрированную на электрокардиографах Kens (Япония) и Schiller Cardiovit (Германия) при скорости движения ленты 50 мм/с и амплитуде записи 10 мм/мВ на 3-й сут жизни, с анализом частоты сердечных сокращений, зубца P, интервала PQ и комплекса QRS в соответствии с нормативными показателями [13]. В качестве признаков ЭНМ, отражающих нарушения деполяризации, оценивали снижение амплитуды QRS, высокий вольтаж QRS и патологический зубец Q.

На втором этапе исследования на фоне базисной терапии начат 5-дневный курс цитофлавина из расчета 2 мл/кг/сут со скоростью инфузии 4 мл/ч. В контрольных группах проводили только базисную терапию. Динамическую оценку ЭКГ выполняли через 5 дней после начала терапии в обеих группах.

Структурные особенности головного мозга изучали по результатам нейросонографии (НСГ).

Переменные (предикторы, конфаундеры, модификаторы эффекта)

Для корректной интерпретации связи между способом зачатия (основной предиктор) и электрофизиологическими исходами в анализ были включены следующие переменные.

Основной предиктор — способ зачатия ребенка (ЭКО / самопроизвольная беременность).

Ключевые конфаундеры и модификаторы эффекта:

- гестационный возраст — 35–37 и 38–40 нед;
- наличие и степень ЦИ — I–II степень.

Потенциальные конфаундеры (особенности медикаментозной терапии матери, нутритивный статус, другие детали ведения родов) были обозначены как ограничения исследования.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

В настоящем исследовании размер выборки предварительно не рассчитывали.

Статистические методы

Статистическая обработка данных проводилась в программных пакетах STATISTICA 8.0 (StatSoft, США) и StatTech v.3.1.8 (ООО «Статтех», Россия). Нормальность распределения количественных переменных оценивалась с использованием *W*-критерия Шапиро – Уилка. Количественные данные при нормальном распределении представлены как $M \pm SD$ и сравнивались с помощью *t*-критерия Стьюдента для независимых выборок. При отклонении от нормальности данные приведены как $Me [Q_{25}; Q_{75}]$ и сравнивались с использованием *U*-критерия Манна – Уитни. Категориальные переменные представлены как абсолютные числа и проценты ($n, \%$) и сравнивались с использованием критерия χ^2 Пирсона с поправкой Йетса. При множественных попарных сравнениях применялась поправка Бонферрони.

Для оценки независимого влияния способа зачатия на риск нарушений деполяризации выполнен многофакторный логистический регрессионный анализ с учетом наличия ЦИ и гестационного возраста. В модель включали три предиктора: способ зачатия, наличие ЦИ I–II сте-

пени и гестационный возраст. Результаты представлены в виде отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Пороговый уровень статистической значимости установлен при $p < 0,05$.

Для анализа данных второго этапа внутригрупповую динамику до и после лечения оценивали с помощью критерия Макнемара для парных качественных данных; для межгруппового сравнения частоты исходов после лечения использовался критерий Фишера.

Этическая экспертиза

Исследование проведено в соответствии с разрешением Локального этического комитета Медицинского института МГУ им. Н.П. Огарёва (протокол № 151 от 30.04.2026).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования

За период исследования проанализировано 975 историй наблюдения новорожденных. После применения критериев включения и исключения в итоговую выборку вошли 580 новорожденных, из которых 374 составили группу сравнения (дети от самопроизвольно наступившей беременности) и 206 — основную группу (дети, зачатые при помощи метода ЭКО). На первом этапе все новорожденные были распределены на подгруппы в зависимости от срока гестации и наличия ЦИ I–II степени. На втором этапе из общей выборки отобраны недоношенные дети с гестационным возрастом 35–37 нед и верифицированным диагнозом ЦИ I–II степени ($n = 60$). Из них методом простой случайной выборки сформированы 4 равные группы по 15 человек: две исследовательские (получавшие терапию цитофлавином) и две контрольные (не получавшие терапии) (рис. 1).



Рис. 1. Дизайн исследования

Примечание. ЦИ — церебральная ишемия; ЭКО — экстракорпоральное оплодотворение.

Fig. 1. Study design

Note. CI (ЦИ) — cerebral ischemia; IVF (ЭКО) — in vitro fertilization.

Таблица 3. Характеристика новорожденных исследуемых групп
Table 3. Characteristics of newborns of the studied groups

Показатели	1-я группа				2-я группа				p
	1-я пгр. (n = 137)	2-я пгр. (n = 84)	3-я пгр. (n = 59)	4-я пгр. (n = 94)	1-я пгр. (n = 78)	2-я пгр. (n = 40)	3-я пгр. (n = 40)	4-я пгр. (n = 48)	
Пол, мужской, n (%)	60 (49,6%)	42 (50%)	29 (49,2%)	42 (44,7%)	35 (44,9%)	18 (45%)	21 (52,5%)	24 (50%)	p > 0,05
Пол, женский, n (%)	77 (56,2%)	42 (50%)	30 (50,8%)	52 (55,3%)	43 (55,1%)	22 (55%)	19 (47,5%)	24 (50%)	p > 0,05
Масса при рождении, г M ± SD	2452 ± 353	3215 ± 425	2988 ± 321	3350 ± 352	2168 ± 285	3120 ± 380	2750 ± 257	3450 ± 310	p > 0,05
APGAR 1-я мин, баллы M ± SD	5,53 ± 1,2	7,83 ± 0,6	7,29 ± 0,7	7,53 ± 0,6	6,71 ± 1,1	7,55 ± 0,6	7,22 ± 0,7	7,77 ± 0,6	p > 0,05
APGAR 5-я мин, баллы M ± SD	6,58 ± 1,0	8,25 ± 0,5	8,14 ± 0,6	8,03 ± 0,5	7,39 ± 1,0	8,14 ± 0,5	7,43 ± 0,7	7,95 ± 0,5	p > 0,05

Характеристики выборки (групп) исследования

Группы были сопоставимы по полу ребенка, массе и росту при рождении, а также оценке по шкале APGAR на 1-й и 5-й мин ($p > 0,05$ для всех параметров) (табл. 3).

По данным репродуктивного анамнеза, медианное число процедур ЭКО во всех исследуемых подгруппах составило 1 [1; 2], что указывает на преобладание женщин с наступлением беременности после первой попытки. Распределение пациенток по количеству выполненных попыток ЭКО представлено на рис. 2. У большинства пациенток (от 88,5 до 97,9% в зависимости от подгруппы) беременность наступила в течение одной или двух процедур ЭКО. Потребность в трех и более попытках ЭКО была относительно низкой (до 8%); также были зафиксированы единичные случаи (3%), потребовавшие от 4 до 6 процедур.

Основные и дополнительные результаты исследования

По данным стандартной ЭКГ, в неонатальном периоде синусовый ритм у детей исследуемых групп регистрировался в 90,1% случаев против 83,4% в группе сравнения ($p < 0,05$).

Анализ частоты НРС выявил статистически значимые межгрупповые различия, представленные в табл. 4.

У новорожденных основной группы (2-я группа) достоверно чаще, чем у новорожденных группы сравнения, регистрировались предсердный ритм (8,3% против 2,5%, $p = 0,003$) и наджелудочковая экстрасистолия (НЖЭС) (15,5% против 7,4%, $p = 0,004$).

Синусовая тахикардия регистрировалась наиболее часто в обеих когортах. Ее распространенность в группе новорожденных после ЭКО составила 139 из 206 новорожденных (67,5%), а в группе сравнения — 234 из 374 (62,6%). Синусовая брадикардия встречалась с частотой 39,8% в основной группе и 44,7% в группе сравнения ($p = 0,286$).

Феномен миграции водителя ритма (MBP), являющийся классическим маркером незрелости сердечной деятельности и дисрегуляции вегетативной нервной системы, не показал межгрупповых различий. Он был зафиксирован у 7,3% детей в основной группе и у 7,4% новорожденных от самопроизвольной беременности.

Наиболее значимым с клинко-прогностической точки зрения является отсутствие различий в частоте желудочковой экстрасистолии (ЖЭС). В нашем исследовании ЖЭС была редким феноменом и встречалась с минимальной частотой: всего у 3 детей (1,5%) в группе ЭКО и у 5 детей (1,8%) в группе контроля ($p = 0,791$).

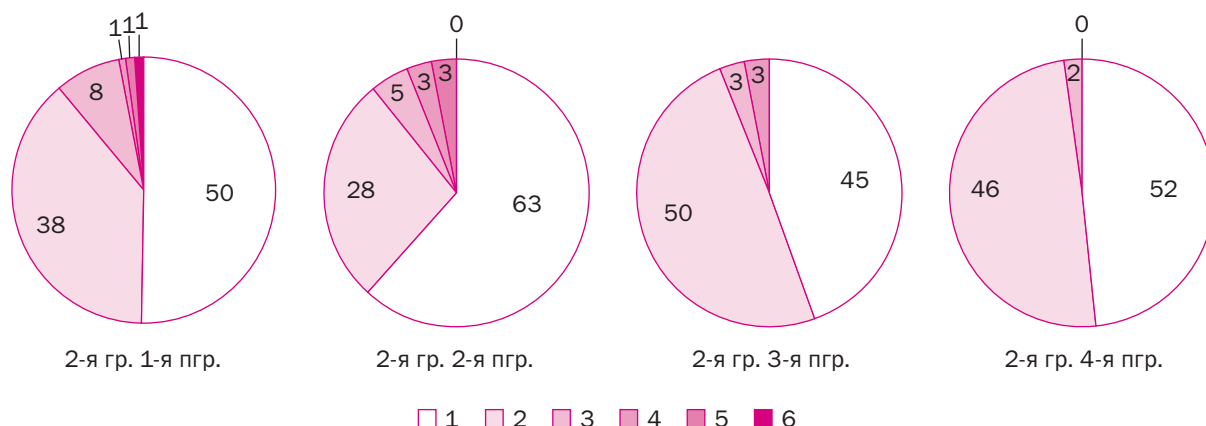


Рис. 2. Кратность процедур ЭКО
Fig. 2. The multiplicity of IVF procedures

Таблица 4. Представленность нарушения ритма сердца у новорожденных по данным стандартной ЭКГ
Table 4. Representation of cardiac rhythm disorders in newborns according to standard ECG data

Показатели	1-я группа (n = 374) абс, (%)	2-я группа (n = 206) абс, (%)	p, (χ^2)
Синусовая тахикардия	234 (62,6%)	139 (67,5%)	p = 0,285
Синусовая брадикардия	167 (44,7%)	82 (39,8%)	p = 0,286
Предсердный ритм	10 (2,7%)	17 (8,3%)	p = 0,003
MBP	28 (7,4%)	15 (7,3%)	p = 0,957
НЖЭС	28 (7,4%)	32 (15,5%)	p = 0,004
ЖЭС	7 (1,8%)	3 (1,5%)	p = 0,791

Примечание. MBP — миграция водителя ритма; НЖЭС — наджелудочковая экстрасистолия; ЖЭС — желудочковая экстрасистолия.

Note. PMM (MBP) — pacemaker migration; SVA (НЖЭС) — supraventricular arrhythmia; ESV (ЖЭС) — extrasystole ventriculaire.

Нарушение деполяризации миокарда

При сравнении ЭКГ-параметров, отражающих процесс деполяризации миокарда предсердий и желудочков, были обнаружены различия, которые приведены в табл. 5. Наиболее выраженные изменения отмечались в подгруппах с наличием ЦИ. В подгруппе недоношенных новорожденных от самопроизвольной беременности с ЦИ (1-я группа, 1-я подгруппа) амплитуда зубца Р была максимальной ($1,87 \pm 0,21$ мм), а интервал PQ — наиболее длинным ($0,0989 \pm 0,007$ с). В аналогичной подгруппе детей, зачатых с помощью ЭКО (2-я группа, 1-я подгруппа), эти показатели были ниже: амплитуда Р — $1,58 \pm 0,32$ мм ($p < 0,001$), интервал PQ — $0,0854 \pm 0,009$ с ($p < 0,001$). Удлинение желудочкового комплекса QRS, свидетельствующее о нарушении внутрижелудочковой проводимости, было наиболее выраженным у новорожденных, зачатых с помощью ЭКО (2-я группа, 4-я подгруппа) — $0,077 \pm 0,008$ с, что превышало значения в подгруппе контроля (1-я группа 4-я подгруппа) ($p < 0,01$).

Представленность нарушения проводимости приведена в табл. 6. Частота нарушения проводимости по типу атриовентрикулярной блокады (AB) I степени не продемонстрировала статистически значимых различий между соответствующими подгруппами. В подгруппе недоношенных с ЦИ основной группы частота АВ-блокады I степени составила 17,9%, что сопоставимо с аналогичной подгруппой сравнения (14,6%; $p > 0,05$). Среди доношенных детей с ЦИ показатели были сопоставимы: 12,5% в группе новорожденных, зачатых при помощи ЭКО, и 8,3% в группе сравнения ($p > 0,05$). В подгруппах детей без ЦИ частота АВ-блокады I степени также не имела значимых различий (7,5% против 2,3% у недоношенных и 0% в обеих группах у доношенных детей). Во всех подгруппах детей без ЦИ нарушения проводимости либо отсутствовали, либо не имели статистически значимых различий между группами.

Наибольшая частота неполной блокады правой ножки пучка Гиса (НБПНПГ) была зафиксирована в подгруппе недоношенных новорожденных с ЦИ, зачатых при помощи ЭКО, — 35,9%, превышая показатели подгрупп недоношенных новорожденных от самопроизвольной беременности (1-я группа, 1-я подгруппа) — 23,6% и с ЦИ (1-я группа, 3-я подгруппа) — 6,7%, $p < 0,05$.

Неспецифические нарушения внутрижелудочкового проведения чаще регистрировались в подгруппе недоношенных новорожденных с ЦИ после ЭКО — 14,1%, тогда как у новорожденных от самопроизвольной беременности — только в 4 случаях (2,9%; $p < 0,01$). В других подгруппах различия были незначимы: среди доношенных

детей с ЦИ — 3 случая (12,5%) в основной группе против 2 случаев (2,4%) в группе сравнения. В подгруппах доношенных детей без ЦИ данные нарушения не регистрировались в обеих группах.

Частота нарушений внутрижелудочковой проводимости в группе недоношенных новорожденных с ЦИ от самопроизвольной беременности составила 2,9%, среди недоношенных без ЦИ — 3,3% ($p > 0,05$). В группе детей, зачатых с помощью ЭКО, данный показатель был достоверно выше в подгруппе недоношенных с ЦИ, достигая 13,6% при сравнении с 1-й группой, 1-й подгруппой ($p < 0,05$). Как и в контроле, у доношенных новорожденных с ЦИ в основной группе нарушений внутрижелудочкового проведения выявлено не было.

Помимо количественных изменений длительности желудочкового комплекса, были также проанализированы другие ЭКГ-признаки нарушения деполяризации миокарда, представленные в табл. 7. Наиболее частым нарушением было *снижение амплитуды QRS*, которое зафиксировано у 9% недоношенных новорожденных с ЦИ, зачатых при помощи ЭКО, что сопоставимо с частотой в аналогичной подгруппе группы сравнения (10,9%; $p > 0,05$). *Высокий вольтаж QRS* статистически значимо чаще регистрировался в подгруппе недоношенных новорожденных, зачатых при помощи ЭКО, — 6,4% случаев по сравнению с 0,7% в подгруппе недоношенных новорожденных с ЦИ от самопроизвольной беременности ($p < 0,05$). *Фрагментация комплекса QRS* была выявлена в единичных случаях: у 0,7% (1/137) недоношенных новорожденных с ЦИ от самопроизвольной беременности и у 1,3% (1/78) в аналогичной подгруппе детей, зачатых с помощью ЭКО. *Патологический зубец Q* регистрировался у 3,6% (5/137) детей в подгруппе контроля с ЦИ, у 2,3% (1/43) — без ЦИ, а также у 3,8% (3/78) в основной группе с ЦИ. *Повышенная электрическая активность миокарда левого желудочка (ЛЖ)* была выявлена только в подгруппах новорожденных с ЦИ — как в основной, так и в группе сравнения. Так, в подгруппе недоношенных детей с ЦИ, зачатых при помощи ЭКО (2-я группа, 1-я подгруппа), данный маркер встречался в 14,1% случаев, тогда как в группе новорожденных от самопроизвольной беременности (1-я группа, 1-я подгруппа) — только в 5,1% ($p < 0,05$). Во всех остальных подгруппах данный признак нарушения деполяризации не встречался.

Для оценки независимого влияния способа зачатия на риск нарушений деполяризации и с учетом потенциальных конфаундеров был применен многофакторный бинарный логистический регрессионный анализ (табл. 8). В качестве зависимой переменной (исхода)

Таблица 5. Некоторые ЭКГ-параметры: амплитуда зубца Р, продолжительность зубца Р, интервала PQ и комплекса QRS у новорожденных по данным стандартной ЭКГ
Table 5. Some ECG parameters: the amplitude of the P wave, the duration of the P wave, the PQ interval and the QRS complex in newborns according to standard ECG data

Показатели	1-я группа				2-я группа				p
	1-я пгр. (n = 137) (M ± SD)	2-я пгр. (n = 84) (M ± SD)	3-я пгр. (n = 59) (M ± SD)	4-я пгр. (n = 94) (M ± SD)	1-я пгр. (n = 78) (M ± SD)	2-я пгр. (n = 40) (M ± SD)	3-я пгр. (n = 40) (M ± SD)	4-я пгр. (n = 48) (M ± SD)	
	ЦИ I-II ст., 35–37 нед	ЦИ I-II ст., 38–40 нед	Без ЦИ I-II ст., 35–37 нед	Без ЦИ I-II ст., 38–40 нед	ЦИ I-II ст., 35–37 нед	ЦИ I-II ст., 38–40 нед	Без ЦИ I-II ст., 35–37 нед	Без ЦИ I-II ст., 38–40 нед	
Амплитуда зубца Р, мм	1,87 ± 0,21	1,76 ± 0,28	1,68 ± 0,15	1,5 ± 0,22	1,58 ± 0,32	1,55 ± 0,38	1,56 ± 0,41	1,67 ± 0,39	$p_{1-я\ гр.\ 1-я\ пгр.} — 1-я\ гр.\ 3-я\ пгр. < 0,05$ $p_{1-я\ гр.\ 1-я\ пгр.} — 2-я\ гр.\ 1-я\ пгр. < 0,05$ $p_{1-я\ гр.\ 1-я\ пгр.} — 2-я\ гр.\ 3-я\ пгр. < 0,001$ $p_{1-я\ гр.\ 4-я\ пгр.} — 2-я\ гр.\ 4-я\ пгр. < 0,05$
Длительность зубца Р, с	0,063 ± 0,0078	0,06 ± 0,0061	0,064 ± 0,0081	0,052 ± 0,0079	0,05 ± 0,0078	0,057 ± 0,0065	0,053 ± 0,0052	0,057 ± 0,0087	$p_{1-я\ гр.\ 1-я\ пгр.} — 2-я\ гр.\ 1-я\ пгр. < 0,05$ $p_{1-я\ гр.\ 1-я\ пгр.} — 2-я\ гр.\ 3-я\ пгр. < 0,001$ $p_{2-я\ гр.\ 1пгр.} — 2-я\ гр.\ 3-я\ пгр. < 0,001$ $p_{1-я\ гр.\ 4-я\ пгр.} — 2-я\ гр.\ 4-я\ пгр. < 0,05$
PQ, с	0,0989 ± 0,007	0,1 ± 0,008	0,1 ± 0,008	0,08 ± 0,008	0,0854 ± 0,009	0,0922 ± 0,008	0,088 ± 0,009	0,087 ± 0,009	$p_{1-я\ гр.\ 1-я\ пгр.} — 2-я\ гр.\ 1-я\ пгр. < 0,05$ $p_{1-я\ гр.\ 1-я\ пгр.} — 2-я\ гр.\ 3-я\ пгр. < 0,001$ $p_{1-я\ гр.\ 4-я\ пгр.} — 2-я\ гр.\ 4-я\ пгр. < 0,001$
QRS, с	0,06 ± 0,005	0,06 ± 0,008	0,06 ± 0,007	0,06 ± 0,005	0,07 ± 0,005	0,06 ± 0,006	0,063 ± 0,005	0,077 ± 0,008	$p_{1-я\ гр.\ 1-я\ пгр.} — 2-я\ гр.\ 1-я\ пгр. < 0,001$ $p_{1-я\ гр.\ 1-я\ пгр.} — 2-я\ гр.\ 3\ пгр. < 0,001$ $p_{1-я\ гр.\ 4-я\ пгр.} — 2-я\ гр.\ 4-я\ пгр. < 0,05$

Примечание. ЦИ — церебральная ишемия. ЦИ — наличие церебральной ишемии I–II степени; без ЦИ — отсутствие церебральной ишемии I–II степени.
Note. CI (ЦИ) — cerebral ischemia. CI — the presence of cerebral ischemia of I–II degree; without CI — the absence of cerebral ischemia of I–II degree.

Таблица 6. Нарушение проводимости у новорожденных по данным стандартной ЭКГ
Table 6. Conduction disturbances in newborns according to standard ECG data

Признаки	1-я группа				2-я группа				p
	1-я пгр. (n = 137) абс. (%)	2-я пгр. (n = 84) абс. (%)	3-я пгр. (n = 59) абс. (%)	4-я пгр. (n = 94) абс. (%)	1-я пгр. (n = 78) абс. (%)	2-я пгр. (n = 40) абс. (%)	3-я пгр. (n = 40) абс. (%)	4-я пгр. (n = 48) абс. (%)	
	ЦИ I-II ст., 35–37 нед	ЦИ I-II ст., 38–40 нед	Без ЦИ I-II ст., 35–37 нед	Без ЦИ I-II ст., 38–40 нед	ЦИ I-II ст., 35–37 нед	ЦИ I-II ст., 38–40 нед	Без ЦИ I-II ст., 35–37 нед	Без ЦИ I-II ст., 38–40 нед	
АВ-блокада I ст.	20 (14,6%)	7 (8,3%)	1 (2,3%)	0 (0%)	14 (17,9%)	5 (12,5%)	3 (7,5%)	0 (0%)	p > 0,05
НБПНПГ	30 (21,8%)	10 (11,6%)	3 (6,7%)	0 (0%)	28 (35,9%)	10 (25,0%)	6 (15,0%)	0 (0%)	p _{1-я гр. 1-я пгр. — 1-я гр. 3-я пгр.} < 0,05 p _{1-я гр. 1-я пгр. — 2-я гр. 1-я пгр.} < 0,05
Неспецифические нарушения внутрижелудочкового проведения	4 (2,9%)	2 (2,4%)	1 (3,3%)	0 (0%)	11 (14,1%)	5 (12,5%)	4 (10,0%)	0 (0%)	p _{1-я гр. 1-я пгр. — 2-я гр. 1-я пгр.} < 0,05

Примечание. ЦИ — церебральная ишемия; АВ — атриовентрикулярная; НБПНПГ — неполная блокада правой ножки пучка Гиса. ЦИ — наличие церебральной ишемии I–II степени; Без ЦИ — отсутствие церебральной ишемии I–II степени.
Note. CI (ЦИ) — cerebral ischemia; AV (AB) — atrioventricular; RRBVB (НБПНПГ) — partial right bundle branch block. CI — the presence of cerebral ischemia of I–II degree; without CI — the absence of cerebral ischemia of I–II degree.

Таблица 7. Частота выявления признаков нарушения деполяризации ЭНМ у новорожденных
Table 7. Frequency of detection of EUM depolarization disorders in newborns

Признаки	1-я группа					2-я группа				p
	1-я пгр. (n = 137) абс. (%)	2-я пгр. (n = 84) абс. (%)	3-я пгр. (n = 59) абс. (%)	4-я пгр. (n = 94) абс. (%)	ЦИ I–II ст., 35–37 нед	1-я пгр. (n = 78) абс. (%)	2-я пгр. (n = 40) абс. (%)	3-я пгр. (n = 40) абс. (%)	4-я пгр. (n = 48) абс. (%)	
	ЦИ I–II ст., 35–37 нед	ЦИ I–II ст., 38–40 нед	Без ЦИ I–II ст., 35–37 нед.	Без ЦИ I–II ст., 38–40 нед		ЦИ I–II ст., 35–37 нед	ЦИ I–II ст., 38–40 нед	Без ЦИ I–II ст., 35–37 нед	Без ЦИ I–II ст., 38–40 нед	
Снижение амплитуды QRS	15 (10,9%)	2 (2,4%)	2 (3,9%)	0 (0%)		7 (9,0%)	0 (0%)	4 (10,0%)	0 (0%)	p > 0,05
Высокий вольтаж QRS	1 (0,7%)	1 (1,2%)	0 (0%)	0 (0%)		5 (6,4%)	0 (0%)	1 (2,5%)	0 (0%)	p _{1-я гр. 1-я пгр. — 2-я гр. 1-я пгр.} < 0,05
Фрагментация QRS	1 (0,7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)		1 (1,3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	p > 0,05
Патологический Q	5 (3,6%)	0 (0%)	1 (2,3%)	0 (0%)		3 (3,8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	p > 0,05
Повышенная электрическая активность миокарда ЛЖ	7 (5,1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)		11 (14,1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	p < 0,05

Примечание. ЦИ — церебральная ишемия; ЛЖ — левый желудочек. ЦИ — наличие церебральной ишемии I–II степени; Без ЦИ — отсутствие церебральной ишемии I–II степени.
Note. CI (ЦИ) — cerebral ischemia; LV (ЛЖ) — the presence of cerebral ischemia of I–II degree; without CI — the absence of cerebral ischemia of I–II degree.

Таблица 8. Факторы риска развития нарушений деполяризации у новорожденных
Table 8. Risk factors for the development of depolarization disorders in newborns

Конфаундер	ОШ	95% ДИ	p-значение
Способ зачатия	1,58	1,05–2,38	$p = 0,028$
Наличие ЦИ	2,41	1,60–3,64	$p < 0,001$
Срок гестации	1,24	0,82–1,88	$p = 0,305$

Примечание. ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; ЦИ — церебральная ишемия.

Note. OR (ОШ) — odds ratio; Conl (ДИ) — confidence interval; CI (ЦИ) — cerebral ischemia.

рассматривалось наличие любого нарушения деполяризации на ЭКГ.

В данном анализе фактор ЭКО являлся статистически значимым, увеличивая риск нарушений деполяризации в 1,58 раза (ОШ = 1,58; 95% ДИ 1,05–2,38; $p = 0,028$). Наличие ЦИ I–II степени являлось наиболее значимым независимым фактором риска (ОШ = 2,41; 95% ДИ 1,60–3,64; $p < 0,001$). Срок гестации в данном многофакторном анализе не являлся значимым (ОШ = 1,24; 95% ДИ 0,82–1,88; $p = 0,305$).

Учитывая выявленные нарушения сердечного ритма как значимый компонент цереброкардиального синдрома, был проведен второй этап исследования, направленный на оценку эффективности терапии цитофлавином (табл. 9). По нашим данным, в группах (1 и 2), получавших терапию, наблюдалось статистически значимое снижение частоты синусовой брадикардии и НЖЭС к 5-му дню проводимой терапии. В 1-й группе синусовая брадикардия снизилась с 53,3 до 6,7% ($p = 0,0005$), а НЖЭС — с 53,3 до 13,3% ($p = 0,039$). Положительная динамика отмечалась во 2-й группе: синусовая брадикардия снизилась с 66,7 до 6,7% ($p = 0,004$), НЖЭС — с 60 до 6,7% ($p = 0,004$). В контрольных группах (3 и 4) достоверных изменений этих показателей не отмечалось.

Сравнение результатов эффективности терапии цитофлавином показало, что частота синусовой брадикардии и НЖЭС в терапевтических группах была статистически значимо ниже, чем в соответствующих контрольных группах ($p < 0,05$). Динамические изменения на ЭКГ в виде эпизодов МВР и ЖЭС были сопоставимы во всех группах. У детей контрольной группы отмечалась менее выраженная положительная динамика изученных параметров; статистически значимых различий после лечения не выявлено ни по одному из признаков.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Основной результат проведенного исследования заключается в том, что новорожденные, зачатые с применением ЭКО, демонстрируют статистически значимые изменения в электрофизиологических характеристиках миокарда по сравнению с новорожденными от самопроизвольной беременности. Эти различия носят комплексный характер и наиболее выражены в подгруппах, характеризующихся сочетанным воздействием фактора ЭКО, недоношенности (гестационный возраст 35–37 нед) и ППЧНС (ЦИ I–II степени). Назначение метаболической терапии цитофлавином приводит к нормализации электрофизиологических показателей у недоношенных новорожденных с ЦИ.

Ограничения исследования

Несмотря на попытку разделения подгрупп по основным конфаундерам (гестационный возраст, наличие ЦИ), нельзя полностью исключить влияние иных, неучтенных

перинатальных факторов, которые могли различаться между группами. Не были проанализированы данные эхокардиографии, анализы крови и другие параметры, что не позволило исключить наличие электролитных и метаболических нарушений. Исследование выполнено на базе одного клинического центра, что ограничивает экстраполяцию результатов на общую популяцию новорожденных, зачатых после применения ЭКО. Кроме того, в группу сравнения не включались дети от многоплодных беременностей и новорожденные с экстремально низкой и очень низкой массой тела, которые представляют отдельную группу высокого риска.

Второй этап имел открытый дизайн и не был плацебо-контролируемым. Размер выборки в данном исследовании был ограничен, что требует подтверждения в более масштабных рандомизированных исследованиях.

Интерпретация результатов исследования

Проведенное исследование впервые представляет комплексную оценку электрофизиологического состояния миокарда и маркеров ЭНМ у новорожденных, зачатых с помощью ЭКО. Наши результаты согласуются с существующими данными о повышенном риске кардиоваскулярных нарушений у детей, зачатых с применением ЭКО [14]. Результаты убедительно демонстрируют, что сам факт применения ЭКО выступает значимым модифицирующим фактором, формирующим специфические электрофизиологические изменения миокарда уже в раннем неонатальном периоде. Наиболее выраженные отклонения наблюдаются не изолированно, а в рамках сочетания трех ключевых факторов: способа зачатия, гестационного возраста и наличия ЦИ I–II степени. Это сочетание формирует уникальную группу максимального риска, для которой характерен комплекс признаков ЭНМ. Их сочетание ведет к наиболее выраженным электрофизиологическим сдвигам, что согласуется с феноменом «фетального программирования» после ВРТ [5, 6].

Результаты анализа репродуктивного анамнеза показали, что в группе детей после ЭКО матери значительно чаще имели в анамнезе несколько беременностей, предшествовавших родам: доля женщин, у которых успешные роды наступили после третьей и последующих беременностей, составила 18,8% по сравнению с 7% в группе сравнения ($p < 0,05$). Данный результат отражает необходимость многократных попыток для наступления беременности в этой когорте, что может рассматриваться как важный конфаундер при интерпретации выявленных у новорожденных электрофизиологических особенностей миокарда.

Первым уровнем выявленных изменений являются НРС. Частота предсердного ритма и наджелудочковой экстрасистолии достоверно выше в основной группе, что указывает на функциональную незрелость или повышенную автоматическую активность эктопических очагов предсердий. Полученные данные позволяют

Таблица 9. Динамика нарушений сердечного ритма у недоношенных новорожденных с церебральной ишемией на фоне терапии
Table 9. Dynamics of cardiac rhythm disorders in premature infants with cerebral ischemia during therapy

Признаки	1-я группа (n = 15)		p'	2-я группа (n = 15)		p'	3-я группа (n = 15)		p'	4-я группа (n = 15)		p'	p
	До абс. (%)	После абс. (%)		До абс. (%)	После абс. (%)		До абс. (%)	Через 5 дней абс. (%)		До абс (%)	Через 5 дней абс. (%)		
Синусовая брадикардия	12 (53,3%)	1 (6,7%)	0,0005	10 (66,7%)	1 (6,7%)	0,004	11 (73,3%)	8 (53,3%)	0,125	8 (53,3%)	7 (46,7%)	0,219	$p_{1-3} = 0,031$ $p_{2-4} = 0,034$
Предсердный ритм	3 (20%)	0 (0%)	0,25	5 (33,3%)	0 (0%)	0,063	4 (26,7%)	3 (20%)	1	7 (46,7%)	5 (33,3%)	0,688	$p_{1-3} = 0,043$ $p_{2-4} = 0,02$
Эпизоды МВР	2 (13,3%)	0 (0%)	0,5	3 (20%)	0 (0%)	0,25	3 (20%)	1 (6,7%)	0,625	2 (13,3%)	1 (6,7%)	1	$p > 0,05$
НЖЭС	8 (53,3%)	2 (13,3%)	0,039	9 (60%)	1 (6,7%)	0,004	9 (60%)	7 (46,7%)	0,727	6 (40%)	4 (26,7%)	0,688	$p_{1-3} = 0,036$ $p_{2-4} = 0,219$
ЖЭС	2 (13,3%)	0 (0%)	0,5	3 (20%)	0 (0%)	0,25	2 (13,3%)	2 (13,3%)	1	1 (6,7%)	1 (6,7%)	1	$p_{1-3} = 0,667$ $p_{2-4} = 0,625$

Примечание. МВР — миграция водителя ритма; НЖЭС — наджелудочковая экстрасистолия; ЖЭС — желудочковая экстрасистолия. 1-я группа: недоношенные новорожденные от самопроизвольной беременности, получавшие терапию цитофлавином; 2-я группа: новорожденные после ЭКО, получавшие терапию цитофлавином; 3-я группа: недоношенные новорожденные от самопроизвольной беременности, не получавшие терапии (контроль); 4-я группа: новорожденные после ЭКО, не получавшие терапии (контроль); p' — статистическая значимость различий внутри каждой группы (критерий МакНемара); p₁₋₃ — статистическая значимость различий между группами 1 и 3 после лечения (критерий Фишера); p₂₋₄ — статистическая значимость различий между группами 2 и 4 после лечения (критерий Фишера).

Note. PMM (MBP) — pacemaker migration; SVA (НЖЭС) — supraventricular arrhythmia; ESV (ЖЭС) — extrasystole ventricular. Group 1: premature newborns, spontaneous pregnancy, Cytosolavin therapy; Group 2: newborns by IVF, Cytosolavin therapy; Group 3: premature newborns, spontaneous pregnancy, no therapy (control); Group 4: newborns by IVF, no therapy (control); p' — statistical significance of differences within each group (McNemar's criterion); p₁₋₃ — statistical significance of differences between groups 1 and 3 after treatment (Fisher's criterion); p₂₋₄ — statistical significance of differences between groups 2 and 4 after treatment (Fisher's criterion).

предположить, что воздействие комплекса факторов процедуры ЭКО в критические периоды эмбриогенеза может оказывать влияние на процессы дифференцировки и формирования проводящей системы сердца [15].

Нарушения деполяризации также проявляются в изменении предсердной активности: у детей после ЭКО отмечается уменьшение амплитуды и длительности зубца P, а также укорочение интервала PQ, что отражает ускорение проведения по предсердиям. Более важными в прогностическом плане представляются изменения желудочковой деполяризации. Удлинение комплекса QRS, особенно у здоровых доношенных детей после ЭКО (в среднем 77 ± 8 мс), а также достоверно более высокая частота нарушений внутрижелудочковой проводимости у недоношенных с ЦИ в основной группе (13,6% против 2,9% в подгруппе новорожденных от самопроизвольной беременности) свидетельствуют о нарушении распространения возбуждения по желудочкам. Следует отметить, что полученные нами значения QRS превышают нормативные показатели, описанные в литературе для новорожденных (56–60 мс) [16], что может указывать на специфическое влияние фактора ЭКО на формирование и проведение импульса по желудочкам.

Нарушения проводимости по типу НБПНПГ и неспецифические нарушения внутрижелудочкового проведения чаще встречаются у недоношенных новорожденных с ЦИ, зачатых при помощи ЭКО. АВ-блокада I степени встречалась с одинаковой частотой в сопоставимых подгруппах детей после ЭКО и в группе сравнения. Возможно, это означает, что нарушения на уровне АВ-узла в раннем неонатальном периоде не являются специфичным маркером влияния ЭКО и связаны с другими факторами.

Высокий вольтаж QRS, значимо чаще регистрируемый у недоношенных после ЭКО, дополнительно указывает на возможные ранние структурно-функциональные изменения в миокарде [17]. В группе детей с ЦИ (как в основной, так и в группе сравнения) был обнаружен дополнительный признак нарушения деполяризации — повышенная электрическая активность миокарда ЛЖ. Так, данный маркер был выявлен исключительно у новорожденных с ЦИ, и его частота была выше в подгруппе недоношенных детей с ЦИ основной группы (14,1%) по сравнению с соответствующей подгруппой новорожденных от самопроизвольной беременности (5,1%). Это позволяет предположить, что его появление в большей степени связано с ППЦНС и сопутствующей вегетативной дисрегуляцией.

Результаты многофакторного регрессионного анализа подтверждают, что способ зачатия является независимым фактором, вносящим значимый вклад в риск нарушений деполяризации миокарда. После поправки на два ключевых конфаундера (наличие ЦИ и гестационный возраст) фактор ЭКО оставался статистически значимым предиктором ($ОШ = 1,58$; $p = 0,028$). Это указывает на то, что увеличение риска, связанное с применением ЭКО, не может быть полностью объяснено сопутствующими перинатальными осложнениями. В то же время наиболее сильным независимым фактором риска оказалась ЦИ ($ОШ = 2,41$; $p < 0,001$), что подтверждает ведущую роль перинатальной гипоксии в патогенезе ЭНМ в неонатальном периоде.

Результаты второго этапа исследования демонстрируют, что прием цитофлавина у недоношенных новорожденных с ЦИ сопровождается достоверным снижением частоты НРС, таких как синусовая брадикардия и НЖЭС. При этом в контрольных группах улучшения этих пока-

зателей не наблюдалось. Доказано, что цитофлавин способен оказывать кардио- и церебропротективный эффект при лечении детей с расстройствами нейрометаболизма в рамках комплексного ППЦНС [11]. Данный эффект обусловлен улучшением энергетического метаболизма клеток, антигипоксическим и антиоксидантным действием, что может способствовать стабилизации электрофизиологических свойств миокарда и вегетативной регуляции сердечного ритма на фоне ППЦНС. Полученные данные согласуются с результатами исследования Е.А. Дегтяревой и соавт. [18], которые продемонстрировали, что включение цитофлавина в комплексную терапию новорожденных с ЦИ I–II степени приводит к положительной динамике восстановления функций миокарда и разрешения ЭНМ. Особенно важно, что эффективность терапии была выражена и в группе детей после ЭКО, у которых исходный риск электрофизиологических нарушений был выше.

Полученные результаты обосновывают необходимость включения способа зачатия в число значимых факторов при комплексной оценке кардиологического риска у новорожденных, особенно в случаях его сочетания с другими неблагоприятными перинатальными условиями, а также позволяют рассматривать цитофлавин в качестве одного из препаратов патогенетической терапии в комплексном ведении данной категории пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Новорожденные, зачатые с помощью ЭКО, составляют группу риска по развитию специфических электрофизиологических изменений, в особенности при сочетании с недоношенностью и ЦИ. У них чаще встречаются предсердный ритм и НЖЭС, а также признаки нарушения внутрижелудочковой проводимости. У недоношенных детей после ЭКО с ЦИ чаще регистрируется высокий вольтаж QRS. Многофакторный анализ подтвердил, что ЭКО выступает независимым фактором риска, потенцирующим эффект ЦИ и недоношенности. Положительный результат применения цитофлавина показывает возможность его использования у недоношенных новорожденных с ЦИ, зачатых при помощи ЭКО.

ВКЛАД АВТОРОВ

Е.Н. Тягушева — определение концепции, разработка методологии, работа с данными, статистический анализ данных, проведение исследования, визуализация, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи.

Л.А. Балыкова — руководство исследованием, администрирование проекта, определение концепции, разработка методологии, проведение исследования, пересмотр и редактирование текста рукописи.

Е.И. Науменко — администрирование проекта, работа с данными, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи.

Т.И. Власова — работа с данными, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи.

Т.С. Тумаева — администрирование проекта, работа с данными, анализ данных, пересмотр и редактирование рукописи.

Д.О. Владимиров — первичная обработка материалов, участие в проведении исследования, написание черновика рукописи.

О.Е. Тишкова — администрирование проекта, сбор и подготовка данных, аналитическая обработка информации, содержательная доработка.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Evgeniya N. Tyagusheva — study concept, methodology development, data processing, statistical data analysis, conducting the study, visualization, manuscript draft writing, manuscript review and editing.

Larisa A. Balykova — management, project administration, study concept, methodology development, conducting the study, manuscript review and editing.

Elena I. Naumenko — project administration, data processing, manuscript draft writing, manuscript review and editing.

Tatyana I. Vlasova — data processing, manuscript draft writing, manuscript review and editing.

Tatyana S. Tumaeva — project administration, data processing, data analysis, manuscript review and editing.

Denis O. Vladimirov — initial processing of materials, participation in the study, manuscript draft writing.

Olga E. Tishkova — project administration, data collection and preparation, analytical data processing, substantive revision.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. World Health Organization. *1 in 6 people globally affected by infertility*. Geneva: World Health Organization; 2023. Available online: <https://www.who.int/news/item/04-04-2023-1-in-6-people-globally-affected-by-infertility>. Accessed on June 06, 2026.
2. Корсак В.С., Смирнова А.А., Шурьгина О.В. Регистр ВРТ Общероссийской общественной организации «Российская ассоциация репродукции человека». Отчет за 2023 год // *Проблемы репродукции*. — 2025. — Т. 31. — № 6. — С. 6-22. — doi: <https://doi.org/10.17116/repro2025310616> [Korsak VS, Smirnova AA, Shurygina OV. ART Registry of the All-Russian Public Organization "Russian Association of Human Reproduction". Report for 2023. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2025;31(6):6–22. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17116/repro2025310616>]
3. Bi WJ, Cui L, Xiao YJ, et al. Assessing cardiovascular remodelling in fetuses and infants conceived by assisted reproductive technologies: a prospective observational cohort study protocol. *BMJ Open*. 2019;9:e031452. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-031452>
4. Наими З.М.С., Калинина Е.А., Донников А.Е. и др. Эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий при переносе эмбрионов в стимулированном цикле по сравнению с переносом криоконсервированных/размороженных эмбрионов // *Акушерство и гинекология*. — 2016. — № 6. — С. 11–17. — doi: <https://doi.org/10.18565/aig.2016.6.11-17> [Naimi ZMS, Kalinina EA, Donnikov AE, et al. Effectiveness of assisted reproductive technology programs in stimulated-cycle embryo transfer versus cryopreserved-thawed embryo transfer. *Obstetrics and Gynecology*. 2016;(6):11–17. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.18565/aig.2016.6.11-17>]
5. Kwon EJ, Kim YJ. What is fetal programming?: a lifetime health is under the control of in utero health. *Obstet Gynecol Sci*. 2017;60(6):506–519. doi: <https://doi.org/10.5468/ogs.2017.60.6.506>
6. Tasiak K, Papamichail M, Fasoulakis Z, et al. Investigation of cardiac remodeling and cardiac function on fetuses conceived via artificial reproductive technologies: a review. *J Perinat Med*. 2025;53(3):286–296. doi: <https://doi.org/10.1515/jpm-2024-0346>
7. Li J, Liu Y, Huang H, Jin L. Cardiovascular health of offspring conceived by assisted reproduction technology: a comprehensive review. *Front Cardiovasc Med*. 2024;11:1287060. doi: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2024.1287060>
8. Балькова Л.А., Владимиров Д.О., Тягушева Е.Н. и др. Электрическая нестабильность миокарда у детей разного возраста: диагностика, прогностическая значимость и принципы коррекции (обзор литературы) // *Педиатрическая фармакология*. — 2025. — Т. 22. — № 1. — С. 62–71. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i1.2855> [Balykova LA, Vladimirov DO, Tyagusheva EN, et al. Electrical instability of the

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердил отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

Е.Н. Тягушева

<https://orcid.org/0000-0002-1193-3178>

Л.А. Балькова

<https://orcid.org/0000-0002-2290-0013>

Е.И. Наumenko

<https://orcid.org/0000-0002-5332-8240>

Т.И. Власова

<https://orcid.org/0000-0002-2624-6450>

Т.С. Тумаева

<https://orcid.org/0000-0001-8877-3881>

Д.О. Владимиров

<https://orcid.org/0000-0002-2121-8346>

myocardium in children of different ages: diagnosis, prognostic significance, and principles of correction (literature review). *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2025;22(1):62–71. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i1.2855>]

9. Крутова А.В., Котлукова Н.П., Симонова Л.В. и др. Особенности течения и прогноз нарушений сердечного ритма и проводимости у детей первого года жизни // *Педиатрия. Consilium Medicum*. — 2015. — № 2. — С. 13–18. [Krutova AV, Kotlukova NP, Simonova LV, et al. Features of the course and prognosis of cardiac rhythm and conduction disorders in infants. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2015;(2):13–18. (In Russ).]

10. Münkler P, Klatt N, Scherschel K, et al. Repolarization indicates electrical instability in ventricular arrhythmia originating from papillary muscle. *Europace*. 2023;25(2):688–697. doi: <https://doi.org/10.1093/europace/euac126>

11. Ковальчук В.В., Зуева И.Б., Нестерин К.В. и др. Применение препарата цитофлавин в неонатологии и педиатрии как фактор повышения эффективности терапии пациентов с поражением центральной нервной системы различной этиологии // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. — 2018. — Т. 118. — № 5-2. — С. 46–50. — doi: <https://doi.org/10.17116/jnevro20181185246> [Koval'chuk VV, Zueva IB, Nesterin KV, et al. The use of citoflavin in neonatology and pediatrics as a factor improving therapeutic efficacy in patients with central nervous system lesions of various etiology. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;118(5-2):46–50. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17116/jnevro20181185246>]

12. Кирьяков К.С., Хатагова Р.Б., Тризна Е.В. и др. Коррекция кислотно-основного состояния при гипоксически-ишемическом поражении головного мозга у новорожденных // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2018. — Т. 63. — № 1. — С. 40–45. — doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-1-40-45> [Kiriakov KS, Khatagova RB, Trizna EV, et al. Correction of the acid-base balance in the presence of the hypoxic-ischemic brain damage in newborns. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2018;63(1):40–45. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-1-40-45>]

13. Макаров Л.М., Комолятова В.Н., Киселева И.И. и др. *Нормативные параметры ЭКГ у детей: методические рекомендации*. — М.: ИД «Медпрактика-М»; 2018. — 20 с. [Makarov LM, Komolyatova VN, Kiseleva II, et al. *Normativnyye parametry EKG u detei: Methodological recommendations*. Moscow: PH "Medical practice-M"; 2018. 20 p. (In Russ).]

14. Горлова И.А., Омельченко М.Ю., Соколова Л.А., Бондаренко Б.Б. Кардиоваскулярные риски у детей, рожден-

ных с помощью репродуктивных технологий // *Трансляционная медицина*. — 2020. — Т. 7. — № 6. — С. 29–38. — doi: <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2020-7-6-29-38> [Gorlova IA, Omelchenko MYu, Sokolova LA, Bondarenko BB. Cardiovascular risks in children born through reproductive technologies. *Translatsionnaya medicina = Translational Medicine*. 2020;7(6):29–38. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2020-7-6-29-38>]

15. Voros C, Papadimas G, Theodora M, et al. From Petri Dish to Primitive Heart: How IVF Alters Early Cardiac Gene Networks and Epigenetic Landscapes. *Biomedicines*. 2025;13(8):2044. doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicines13082044>

16. Saarel EV, Granger S, Kaltman JR, et al. Electrocardiograms in Healthy North American Children in the Digital Age. *Circ*

Arrhythm Electrophysiol. 2018;11(7):e005808. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.117.005808>

17. Agrawal J, Shah GS, Poudel P, et al. Electrocardiographic and enzymatic correlations with outcome in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Ital J Pediatr*. 2012;38:33. doi: <https://doi.org/10.1186/1824-7288-38-33>

18. Дегтярева Е.А., Романцов М.Г., Жданова О.И. и др. Коррекция постгипоксических повреждений миокарда у новорожденных с церебральной ишемией // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. — 2010. — Т. 73. — №. 10. — С. 17–20. [Degtyareva EA, Romantsov MG, Zhdanova OI, et al. Correction of posthypoxic myocardial damage in newborns with cerebral ischemia. *Éksperimentalnaya i Klinicheskaya Farmakologiya*. 2010;73(10):17–20. (In Russ).]

Статья поступила: 31.01.2026, принята к печати: 16.06.2026

The article was submitted 31.01.2026, accepted for publication 16.06.2026

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Тягушева Евгения Николаевна, студентка [Evgeniya N. Tyagusheva, student]; **адрес:** 430005, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68 [address: 68, Bolshhevistskaya Str., Saransk, 430005, Russian Federation]; **телефон:** +7 (962) 593-50-22, **e-mail:** evgenia.tyagusheva@yandex.ru; **eLibrary SPIN:** 5039-9934

Балыкова Лариса Александровна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [Larisa A. Balykova, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the RAS]; **e-mail:** larisabalykova@yandex.ru; **eLibrary SPIN:** 2024-5807

Науменко Елена Ивановна, к.м.н. [Elena I. Naumenko, MD, PhD]; **e-mail:** ei-naumenko@yandex.ru; **eLibrary SPIN:** 8580-8091

Власова Татьяна Ивановна, д.м.н., профессор [Tatyana I. Vlasova, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** v.t.i@bk.ru; **eLibrary SPIN:** 5314-3771

Тумаева Татьяна Станиславовна [Tatyana S. Tumaeva, MD]; **e-mail:** tstumaeva@mail.ru

Владимиров Денис Олегович [Denis O. Vladimirov, MD]; **e-mail:** d.o.vladimirov@yandex.ru; **eLibrary SPIN:** 1070-6203

Тишкова Ольга Евгеньевна [Olga E. Tishkova, MD]; **e-mail:** olga.tishkova.81@bk.ru