

© ПАВЛЮКОВА Е.Н., КОЛОСОВА М.В., НЕКЛЮДОВА Г.В., КУЖЕЛЬ Д.А., КАРПОВ Р.С.

УДК 616.124.2 - 053.2: 612.17

DOI: 10.20333/25000136-2023-5-23-31

Особенности физиологии детского сердца: роль вершины в формировании реверсивного типа скручивания левого желудочка при недоношенности

Е.Н. Павлюкова¹, М.В. Колосова², Г.В. Неклюдова¹, Д.А. Кужель³, Р.С. Карпов¹

¹Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск 634012, Российская Федерация

²Сибирский государственный медицинский университет, Томск 634002, Российская Федерация

³Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск 660022, Российская Федерация

Резюме. Во всем мире частота преждевременных родов составляет 9,6% от всех родов, в общей сложности появляется на свет почти 13 миллионов новорожденных в год. Низкий вес тела при рождении недоношенного ребёнка в значительной степени связан с повышенным риском развития сердечно-сосудистых осложнений во взрослом возрасте. Понимание генеза «реверсивного» типа скручивания левого желудочка у детей, рождённых с очень низкой (ОНМТ), экстремально низкой (ЭНМТ) и низкой массой тела (НМТ), позволяет углубить существующие традиционные знания по физиологии и патофизиологии детского сердца. Реверсивный тип скручивания левого желудочка не только несет информацию о росте и развитии детского сердца, но даёт возможность использовать впервые описанные закономерности становления механики для диагностики латентной дисфункции. При подготовке статьи использованы базы данных Google Scholar, КиберЛенинка, библиотеки eLibrary, специализированные базы данных (PubMed, MedLine), сайт Research Gate.

Ключевые слова: недоношенность, дети, механика детского сердца.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Павлюкова ЕН, Колосова МВ, Неклюдова ГВ, Кужель ДА, Карпов РС. Особенности физиологии детского сердца: роль вершины в формировании реверсивного типа скручивания левого желудочка при недоношенности. *Сибирское медицинское обозрение*. 2023;(5):23-31.

DOI: 10.20333/25000136-2023-5-23-31

Features of the child's heart physiology: the role of apex in formation of the reverse type of left ventricular twist in prematurity

E.N. Pavlyukova¹, M.V. Kolosova², G.V. Neklyudova¹, D.A. Kugel³, R.S. Karpov¹

¹Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk 634012, Russian Federation

²Siberian State Medical University, Tomsk 634002, Russian Federation

³Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk 660022, Russian Federation

Abstract. Worldwide, the rate of preterm birth is 9.6% of all births. In total, almost 13 million newborns are born per year. Low birth weight of preterm infants is significantly associated with increased risk of cardiovascular complications in adulthood. Understanding the genesis of the “reversible” type of left ventricular twist in children born with very low (VLBW), extremely low (ELBW) and low birth (LBW) weight allows us to deepen the existing traditional knowledge on physiology and pathophysiology of the child's heart. The reverse type of left ventricle twist not only carries information about growth and development of the child's heart, but makes it possible to use the patterns of establishment of the mechanics for diagnosis of latent dysfunction that have been described for the first time. When preparing the article, Google Scholar, CyberLeninka and eLibrary libraries, specialised databases (PubMed, MedLine) and the Research Gate website were used.

Key words: prematurity, children, mechanics of the child's heart.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Pavlyukova EN, Kolosova MV, Neklyudova GV, Kugel DA, Karpov RS. Features of the child's heart physiology: the role of apex in formation of the reverse type of left ventricular twist in prematurity. *Siberian Medical Review*. 2023;(5):23-31. DOI: 10.20333/25000136-2023-5-23-31

Значительное улучшение выживаемости недоношенных новорожденных создает группу риска развития широкого спектра осложнений и заболеваний сердечно-сосудистой системы [1, 2, 3], возникающих не только в период детства, но и в долгосрочной перспективе зрелого возраста [2,3,4,5]. Истоки заболеваний кроются в патологии антенатального и раннего неонатального периодов развития [6], и определяют качество жизни пациентов данной клинической группы [7, 8]. Известно, что формирование эффективной

фракции выброса левого желудочка (ЛЖ) обеспечивается различными механизмами, одним из которых является скручивающее движение в систолу (движение подобное «отжиму мокрого полотенца») [9, 10, 11]. Фундаментальные положения в вопросе механики ЛЖ сердца гласят: нормальное вращение или скручивание левого желудочка во время выброса у взрослого человека состоит из вращения по часовой стрелке основания и вращения вершины против часовой стрелки (если смотреть от вершины) [10, 11].

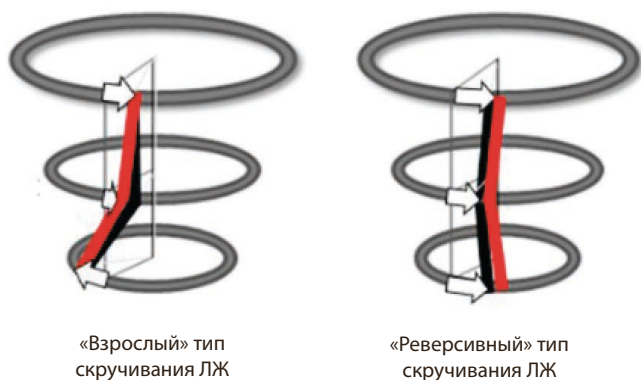


Рисунок 1. Направление движения базальных, апикальных сегментов ЛЖ и сегментов на уровне папиллярных мышц у детей в возрасте от одного года до пяти лет, рождённых с очень низкой и экстремально низкой массой тела, в процессе постнатального роста и развития (проекция из апикальных сегментов) при «взрослом» (первом) и при «реверсивном» (четвертом) типах скручивания ЛЖ [13].

Figure 1. The direction of movement of the basal, apical LV segments and segments at the level of papillary muscles in children aged from one to five years, born with very low and extremely low body weight, in the process of postnatal growth and development (projection from the apical segments) at "adult" (first) and "reverse" (fourth) types of LV twist [13].

Движение, подобное роликовому насосу, характеризуется вращением вершины и основания в одном направлении – по часовой стрелке, и приводит к потере «отжимающего» движения левого желудочка [9, 10,11]. В детском возрасте показатель деформации эндокардиального слоя выше значений деформации эпикардиального слоя, а соотношение значений деформации эпи/эндокардиальных слоёв увеличивается вместе с гестационным возрастом [12].

Ранее анализ собственных клинических данных, полученных с применением неинвазивной ультразвуковой технологии диагностики «след пятна» (Speckle Tracking Imaging – 2D Strain), позволил нам предложить оригинальную классификацию моделей вращательного движения ЛЖ, подразумевая одновременное существование у детей, рождённых недоношенными, нескольких типов скручивающего движения, включая отмечавшееся только при патологии вращательное движение вершины в систолу «по часовой стрелке» («реверсивный» (четвёртый) тип) [13] (рис. 1, 2). Позднее факт одновременного существования различных вариантов скручивающего движения у детей был подтверждён другими исследователями [14]. Количество клинических случаев с «реверсивным» (четвёртым) типом скручивания ЛЖ в группе детей с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела существенно превышало число аналогичных наблюдений в груп-

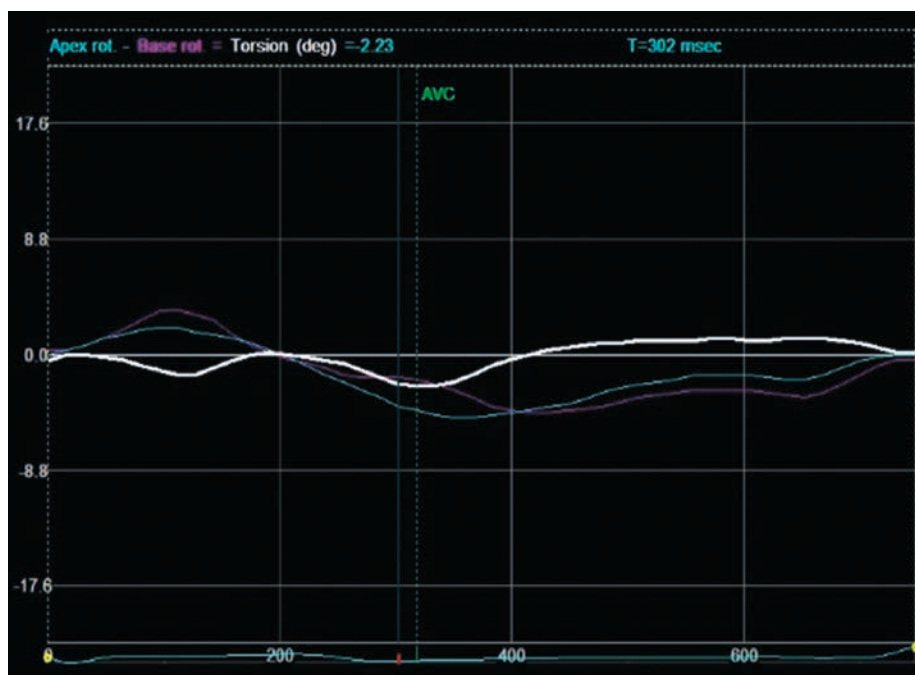


Рисунок 2. Технология Speckle Tracking Imaging – 2D Strain. Кривая скручивания (Twist) левого желудочка ребёнка К. 5 лет, рождённого на 31 неделе гестации, масса при рождении 1460 грамм, 4 тип (реверсивный) скручивания ЛЖ. Кривая белого цвета – скручивание ЛЖ, кривая розового цвета – ротация ЛЖ на уровне базальных сегментов, голубого цвета – ротация ЛЖ на уровне верхушечных сегментов (собственные данные).

Figure 2. Speckle Tracking Imaging - 2D Strain technology. Twist curve of the left ventricle of child K. 5 years old, born at 31 weeks of gestation, birth weight 1 460 grams, type 4 (reverse) left ventricular twist. White curve: left ventricular twist, pink curve: left ventricular rotation at the level of the basal segments, blue: left ventricular rotation at the level of the apical segments (own data).

пе детей, родившихся доношенными [13]. Данный факт обусловил особый интерес к проблеме механики ЛЖ и, в частности, к природе феномена вращательного движения верхушки «по часовой стрелке» в систолу у недоношенных детей.

Известно, что параметры сердца человека во время пренатального онтогенеза изменяются циклично - активизация скорости нарастания массы сердца и его линейных размеров сменяется периодами относительной стабилизации. На этапах эмбрионального и раннего плодного периодов наблюдается преобладание роста сердца в длину над ростом в ширину. Масса сердца нарастает с 0,009 грамм на пятой неделе внутриутробного развития до 9,87 грамм на тридцать шестой неделе пренатального онтогенеза [15]. Рост сердца ребёнка после рождения происходит также неравномерно - быстрее всего сердце растёт в длину, что приводит к изменению его пропорций, а «вес сердца от периода новорождённости (24,0 грамма) до совершеннолетия увеличивается одиннадцатикратно» [15].

Вклад верхушки сердца, составляющей от 21% до 30% массы миокарда [16], в процессы постнатального роста и развития, в формирование движения апикального отдела ЛЖ [9 - 11] детского сердца ребёнка «по часовой стрелке» в систолу, несомненно, связан с характером его строения [14, 17]. «Истинная верхушка или «апикальная кепка» представляет собой область миокарда вне полости левого желудочка. В апикальной зоне левого желудочка волокна подвергаются спиральному завихрению» [16]. Организация апикальных отделов сердца человека от внутриутробного периода до зрелого возраста демонстрирует различие в расположении и направлении мышечных волокон в зависимости от возраста. Апикальные волокна миокарда преимущественно сосредоточены вокруг левого завитка сердца, при этом передний и задний отделы «водворота» формируют инвагинирующие волокна от стернокостального до диафрагмального участков, и впоследствии поднимаются к субэндокардиальным слоям [16, 18]. В апикальной части левого желудочка отсутствует средний (циркулярный) слой, он определяется только на уровне сосочковых мышц митрального клапана [19, 20]. Кардиомиоциты сосочковых мышц также составляют конус (верхушку) левого желудочка, образуя вихрь левого желудочка сердца. Пути проникновения волокон кардиомиоцитов сосочковых мышц от эпикарда до эндокарда осуществляются подобно правостороннему движению спирали [21].

Проведенные рядом научных групп клинические исследования зафиксировали функциональные и морфологические характеристики сердца в условиях недоношенности – шаровидную форму, укорочение и «уменьшение конусности апикального отдела ЛЖ» [4], апикальное смещение и нарушение контрактильности ЛЖ, включая апикальные отделы [4, 5] (рис. 3 А-В). Именно в апикальных отделах ЛЖ сердца при недоношенности установлены гипертрофия кардиомиоцитов и увеличенное количество интерстициаль-

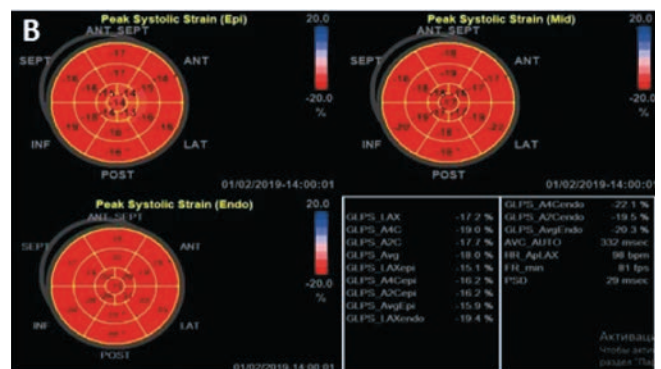
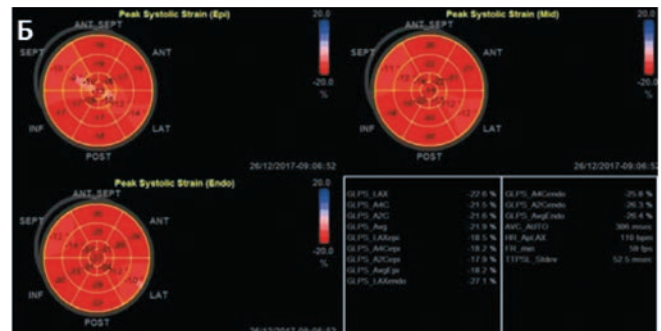
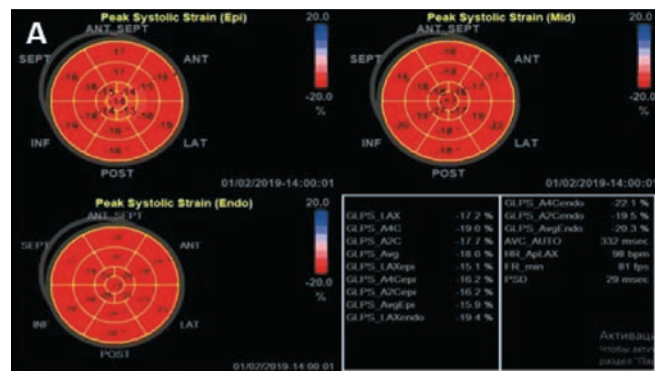


Рисунок 3. Технология Speckle Tracking Imaging – 2D Strain. Полярные карты значений деформации в каждом сегменте ЛЖ по схеме «бычий глаз». А - ребёнка Б., 1 год, рождённого на сроке беременности 28 недель с весом 960 грамм. Б - ребёнка Т., 4 года, рождённого на сроке беременности 28 недель с весом 1140 грамм; ИВЛ, респираторная терапия в неонатальный период, анемия недоношенных, искусственное вскармливание до года. В - ребёнка К., 1 год, рождённого на сроке беременности 30 недель с весом 1230 грамм (собственные данные).

Figure 3. Speckle Tracking Imaging - 2D Strain technology. Polar maps of strain values in each segment of the left ventricle according to the “bull’s eye” scheme. A: child B., 1 year old, born at 28 weeks of gestation, weighing 960 grams. B: child T., 4 years old, born at 28 weeks of gestation, weighing 1140 grams; mechanical ventilation, respiratory therapy in the neonatal period, anaemia of prematurity, artificial feeding up to one year. C: child K., 1 year old, born at 30 weeks of gestation, weighing 1230 grams (own data).

ного коллагена [22]. Данные особенности отрицательно влияют на сократительную способность миокарда. Во взрослом возрасте у рождённых недоношенными людей структура сердца характеризуется смещением верхушки, более короткими размерами желудочков и меньшими полостями, но большей массой, что, вероятно, обусловлено изменениями коллагенового каркаса миокарда [5, 22].

Значимый вклад в формировании контрактильно-ротационного феномена ЛЖ сердца вносят «точки опоры» для кардиомиоцитов [19] - «механизм, обеспечивающий ротационный компонент сокращению верхушечных сегментов левого желудочка, сформированного по типу трехмерной замкнутой, синцитиоподобной структуры с разнонаправленными пучками мышечных волокон миокарда» [9, 19, 23, 24].

Бесспорно, важную роль в формировании контрактильно-ротационных механизмов в период внутриутробного развития играют волокна кардиомиоцитов, усложняющие свою архитектуру к рождению, и продолжающие её совершенствовать после рождения [9, 23, 24]. Образование и эволюционирование высокоорганизованной архитектуры волокон (в том числе в апикальном отделе), увеличение их объема являются результатом пролиферативной активности кардиомиоцитов желудочков здорового плода человека. Формирование традиционной винтовой архитектуры миокарда плода человека, либо нарушения развития архитектуры и геометрии волокон с нестандартной организацией ламинарных слоёв могут оказывать влияние на структуру сердца в детском и взрослом возрасте, нарушения приводят к раннему дебюту заболеваний сердца [23,24,25,26]. При патологии выявлено трансмуральное изменение спирали левого желудочка сердца плода на различных уровнях – апикальном, среднем и базальном [26]. Формирование изменённой миоархитектуры апикальных отделов сердца (нарушение миоархитектуры собственно водоворота) [17] может способствовать появлению аномальных вариантов движения базальных и апикальных отделов левого желудочка сердца в систолу («против часовой стрелки» – движение базальных отделов, «по часовой стрелке» - апикальных отделов) [14].

В образовании сложно организованной 3D архитектуры сердца эмбриона, плода, ребёнка кроме кардиомиоцитов принимают участие телоциты, играющие заметную роль в морфогенезе и обеспечивающие межклеточную коммуникацию [23, 25, 27, 28]. Телоциты и стволовые клетки сердца представляют собой небольшую часть интерстициальных клеток сердца человека, количество которых колеблется в диапазоне 0,5-1% и 0,1-0,5%, соответственно, и уменьшается у взрослых по сравнению с периодом новорождённости, что приводит к снижению регенеративной способности сердца [29, 30]. Телоциты присутствуют в ткани сердца с периода раннего эмбрионального развития до периода взрослой жизни [29], демонстрируют черты незрелости во внутриутробный период, в то время как более дифференцированный фенотип

телоциты имеют в сердцах новорожденных [30]. Во время развития детского сердца телоциты играют значимую роль при взаимодействии с клетками-предшественниками миокарда, «направляя» их для образования правильного трёхмерного ансамбля ткани сердца. Клетки Кахаля обеспечивают формирование трабекул эмбрионального миокарда, участвуя таким образом в морфогенезе сердца [25, 27, 28, 29, 30], стимулируют рост и дифференцировку клеток прародителей/стволовых клеток сердца во время органогенеза [29, 31]. Телоциты, «переплетённые» со стволовыми клетками, чаще находятся в эпикардальных нишах миокарда человека, расположенных в районах ветвления коронарных артерий [32], в субэндокардиальном пространстве [31], в митральном, трикуспидальном и аортальном клапанах сердца [33]. При патологии сердца отмечались снижение количества и ультраструктурные дегенеративные изменения телоцитов в виде цитоплазматической вакуолизации и укорочения телополюсов. Подобные изменения приводят к формированию аномальной трехмерной пространственной организации и нарушению межклеточной сигнализации в миокарде, способствуя ухудшению снабжения и поддержки ниш стволовых клеток, а также уменьшению их пула [27, 31, 33]. Трансплантация же телоцитов в ткань сердца уменьшает область ишемического поражения и улучшает функцию за счет активации ангиогенеза, улучшения реконструкции сети телоцитов и снижения фиброза.

Важную роль для понимания закономерностей роста и развития детского сердца играют современные представления о тканевых процессах, о биологии стволовых клеток сердца [34, 35], локализация которых в миокарде зависит от степени механической нагрузки, воздействующей на конкретный участок. Максимальная нагрузка приходится на базальную и среднюю части стенки желудочка, самая низкая нагрузка отмечена в предсердиях. В апикальной области ЛЖ сердца при сниженном типе гемодинамической нагрузки, характеризующемся повышенной глубиной проникновения митральной струи потока во время диастолы и лучшим «сжатием» апикальной области за счёт сосочковых мышц в систолу [36], чаще в субэпикардальных отделах фиксируется высокая частота встречаемости ниш стволовых клеток сердца [35, 37, 38]. В области атриовентрикулярных клапанов также выявлены ниши, из которых предшественники мигрируют при регенерации [35, 38].

Экспериментально установлено, что стволовые клетки сердца неоднородно регулируют обновление миоцитов, происходящее в сердце: быстрее процесс происходит в предсердиях и верхушке сердца, медленнее - в основании и срединной части желудочков [35, 37]. Размеры ниш, локализованных в предсердиях, примерно в два раза больше размеров ниш в желудочках. При этом число приходящихся на один миллиметр ниш в предсердном и апикальном отделах миокарда примерно в восемь раз больше, чем в средней части и основании желудочка [37]. Во время

внутриутробного развития в сердцах плодов количество субэпикардальных ниш постепенно снижается, число интрамиокардиальных ниш увеличивается [39]. На состояние ниш стволовых клеток сердца и поведение стволовых клеток оказывают воздействие физические и химические сигналы (цитокины, молекулы адгезии, ионы, изменение кислородного режима) [39, 40]. Необходимо учитывать, что в сердцах детей, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию и родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, отмечены нарушения микроциркуляции [41], выявлена существенная реорганизация сосудов микроциркуляторного русла, проявляющаяся снижением компенсаторных возможностей и появлением ишемии в процессе роста и развития желудочков и межжелудочковой перегородки [15]. Ниши стволовых клеток в исследованных сердцах недоношенных детей (двадцать первая, двадцать девятая, тридцать четвёртая неделя гестации) в основном локализируются в субэпикардальных областях. Стволовые/прогениторные клетки в сердцах плодов и недоношенных детей – крупные, с овальными ядрами, скудной цитоплазмой и нечеткими границами. Иногда в непосредственной близости от скоплений стволовых клеток обнаруживается сосуд [39]. Расстояние между стволовыми клетками сердца и ближайшими капиллярами регулирует оксигенацию ниш [40].

Известно, что существует баланс между гипоксическими и нормоксическими нишами стволовых клеток в молодом сердце, однако, данный баланс может нарушаться с возрастом. Дефекты оксигенации тканей, возникающие в стареющем миокарде, создают предпосылки для феномена расширения пула стволовых клеток сердца, которые больше не участвуют в обновлении кардиомиоцитов. Сдвиг в балансе между активно делящимися и стареющими стволовыми клетками сердца приводит, в свою очередь, к существованию дисфункциональных ниш. Дизрегулирование функций ниши может создать аномальные участки кардиомиогенеза, в которых стареющие стволовые клетки сердца образуют кардиомиоциты, быстро приобретающие фенотип стареющих клеток [40]. Развитие патологии сердца у детей приводит к истощению регенеративного потенциала эндогенных стволовых клеток, который коррелирует с эхокардиографическими функциональными параметрами ЛЖ [42].

Следует отметить, что объём поражения миокарда у детей, рождённых недоношенными и подвергшихся воздействию острой и хронической гипоксии, по данным морфологического исследования включает от небольших зон субэндокардиального повреждения до более крупных зон некроза, рассеянных по миокарду. Кроме того, иногда отмечаются массивные поражения – разрывы папиллярных мышц и/или хорд, характерно поражение апикальной области. Данные изменения объясняются уязвимостью к ишемическому воздействию вследствие отдалённости этих участков от дистального коронарного кровообращения и высокой потребностью в кислороде [43 - 45]. Сердца но-

ворождённых с ОНМТ и ЭНМТ, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию, имеют признаки гипертрофии миокарда [4, 41], нарушения микроциркуляции, очаговую деструкцию крист митохондрий, лизисом миофибрилл, незавершенную дифференцировку кардиомиоцитов; изменения ассоциированы с увеличением экспрессии TGF- β_1 , снижением концентрации тропонина Т и протеинов экстрацеллюлярного матрикса [41]. Изменения внеклеточного матрикса, обусловленные фиброзом миокарда, обнаружены у взрослых, родившихся недоношенными [5].

Помимо гипоксии неблагоприятное воздействие на тканевые процессы, рост и развитие сердца недоношенных детей могут оказывать химические соединения (фталаты и бисфенолы). Данные вещества содержатся в применяемых для осуществления лечебного процесса и ухода медицинских изделиях и оказывают биологическое действие на организм ребёнка посредством взаимодействия с ядерными рецепторами гормонов, факторами транскрипции, с ионными каналами; путем повреждения внутриклеточных сигнальных путей; альтерации интеркалированных дисков с последующим нарушением эффективности межклеточной коммуникации [46].

Развитие детского сердца характеризуется длительным эволюционным процессом преобразования внутриклеточной структуры кардиомиоцитов и установлением их окончательной архитектуры [47]. Считается, что пулы резидентных стволовых клеток сердца, находящиеся в нишах, способствуют появлению новых генераций кардиомиоцитов, активно созревающих под воздействием электрической стимуляции и механических нагрузок циклического типа (растяжения), в том числе, вероятно, под воздействием вихревых потоков [48, 49, 50]. Интеграция новообразованных кардиомиоцитов в ткани сердца происходит в процессе взаимодействия предшественников кардиомиоцитов со взрослыми кардиомиоцитами в присутствии телоцитов, с постепенной дальнейшей дифференцировкой предшественников в кардиомиоциты и одновременным образованием специфических контактов [51]. Процесс «созревания» новых генераций кардиомиоцитов, в том числе происходящих из стволовых клеток сердца и повышающих его контрактильность, подразумевает оптимизацию преобразования химической энергии АТФ в механическое сокращение, повышение количества миофибрилл в единице площади поперечного сечения, прогрессивную организацию митохондрий и цитоскелета, увеличение количества β -адренэргических рецепторов, изменение гомеостаза кальция, созревание саркоплазматического ретикулума [52], увеличение мембранного потенциала покоя, длины саркомера, появление системы Т-каналцев, трансформацию формы кардиомиоцитов из округлой в палочковидную [47, 52, 53].

Механизм возникновения реверсивного типа скручивания левого желудочка [13] может быть обусловлен сложным движением верхушки сердца «по

часовой стрелке» во время систолы вследствие нарушения баланса право- и лево-ориентированных спиралей, сформированных доминирующими пучками кардиомиоцитов, образующими левый и правый желудочки сердца, которые были описаны в ленточной модели строения сердца F. Torrent-Guasp как единая трёхмерная синцитиеподобная структура [19, 54]. Обсуждается значение фиброза и гипертрофии ЛЖ при становлении контрактильности детского сердца в условиях преждевременных родов в анамнезе [22].

Установлена взаимосвязь между преждевременными родами, составом и количеством эпикардального жира у взрослых, родившихся преждевременно. В связи с чем актуален следующий тезис: «толщина эпикардального жира и факт преждевременных родов представляют собой новые факторы риска для наступления в будущем неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у 17-28 летних мужчин и женщин, рождённых недоношенными, поскольку в данной клинической группе содержание эпикардального жира и масса миокарда левого желудочка увеличены по сравнению с группой рождённых доношенными» [55].

Установлена отрицательная корреляция между возрастом гестации и риском раннего дебюта патологии сердечно-сосудистой системы, процентом общей жировой ткани, жировой ткани туловища и конечностей в раннем взрослом возрасте и у подростков [55, 56, 57, 58]. Так как «перикардальная жировая ткань может оказывать негативный метаболический эффект из-за своей непосредственной близости к миокарду вследствие «проникновения» в миокард с изменением его структуры», то следует предположить возможность опосредованного влияния и на контрактильно-ротационные механизмы ЛЖ при изменениях свойств субэпикардальной спирали [20, 57], онтогенетически развивающейся более медленно [12]. В свою очередь, активированные эпикардальные клетки, мигрируя в миокард, дифференцируются в различные клетки сердца (фибробласты, гладкомышечные и другие типы клеток). Активированные эпикардальные клетки воздействуют через паракринную сигнализацию, индуцируют пролиферацию и выживание кардиомиоцитов, ангиогенез в зоне ишемического поражения, вносят прямой вклад в регенерацию сердца [59]. Следовательно на формирование четвёртого («реверсивного») типа скручивания ЛЖ у недоношенных детей, вероятно, оказывает влияние состав и количество эпикардального жира [20, 60].

Таким образом, представленные выше данные подтверждают фундаментальный теоретический постулат об эволюционной целесообразности протекающего поэтапно постнатального онтогенеза детского сердца, подразумевающий гетерохронность созревания, непрерывность, неравномерность, индивидуальность темпов роста и развития. Современные знания физиологии и патофизиологии сердечно-сосудистой системы в детском возрасте (включая закономерности роста тканей сердца, при преждевременных родах в анамнезе

весьма важны для понимания природы «реверсивного» типа скручивания ЛЖ в систолу и для диагностики латентной (субклинической) дисфункции.

Литература / References

1. Markopoulou P, Papanikolaou E, Analytis A, Zoumakis E, Siahaidou T. Preterm Birth as a Risk Factor for Metabolic Syndrome and Cardiovascular Disease in Adult Life: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Pediatrics*. 2019; (210):69-80. DOI: 10.1016/j.jpeds.2019.02.04
2. Bavineni M, Wassenaar TM, Agnihotri K, Ussery DW, Lüscher TF, Mehta JL. Mechanisms linking preterm birth to onset of cardiovascular disease later in adulthood. *European Heart Journal*. 2019; 40(14): 1107-1112. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz025
3. Gutvirtz G, Wainstock T, Sheiner E, Landau D, Walfisch A. Pediatric cardiovascular morbidity of the early term newborn. *The Journal of Pediatrics*. 2018; (194): 81-86. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.09.060
4. Cox DJ, Bai W, Price AN, Edwards AD, Rueckert D, Groves AM. Ventricular remodeling in preterm infants: computational cardiac magnetic resonance atlasing shows significant early remodeling of the left ventricle. *Pediatric Research*. 2019; 85(6): 807-815. DOI: 10.1038/s41390-018-0171-0
5. Lewandowski AJ, Raman B, Bertagnolli M, Mohamed A, Williamson W, Pelado JL, Leeson P. Association of preterm birth with myocardial fibrosis and diastolic dysfunction in young adulthood. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021; 78(7): 683-692. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.05.053
6. Telles F, McNamara N, Nanayakkara S, Doyle MP, Williams M, Yaeger L, Lewandowski AJ. Changes in the preterm heart from birth to young adulthood: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2020; 146(2). DOI: 10.1542/peds.2020-0146
7. Chehade H, Simeoni U, Guignard JP, Boubred F. Preterm birth: long term cardiovascular and renal consequences. *Current Pediatric Reviews*. 2018; 14(4): 219-226. DOI: 10.2174/1573396314666180813121652
8. Crump C, Howell EA, Stroustrup A, McLaughlin MA, Sundquist J, Sundquist K. Association of preterm birth with risk of ischemic heart disease in adulthood. *JAMA pediatrics*. 2019; 173(8):736-743. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2019.1327
9. Mora V, Roldán I, Romero E. Myocardial contraction during the diastolic isovolumetric period: analysis of longitudinal strain by means of speckle tracking echocardiography. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*. 2018; (5): 41. DOI: 10.3390/jcdd5030041
10. Trainini JC. Cardiac Helical Function. Fulcrum and Torsion. *Japan Journal of Clinical and Medical Research. SRC/JJCMR-139*. 2022; 2(3):1-11. DOI: 10.47363/JJCMR/2022
11. Nawaytou HM, Montero AE, Yubbu P, Calderón-Anyosa RJ, Sato T, O'Connor MJ, Banerjee A. A Preliminary Study of Left Ventricular Rotational Mechanics in Children with Noncompaction Cardiomyopathy:

Do They Influence Ventricular Function? *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2018; 31(8):951-961. DOI: 10.1016/j.echo.2018.02.015

12. Castaldi B, Angelini A, De Filippi E, Susin F, Cattapan I, Fedrigo M, Diederichsen AC. Young Investigator Award session-Basic Science. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*. 2017; 18(3): iii80-iii81. DOI: 10.1093/ehjci/jex287

13. Павлюкова ЕН, Колосова МВ, Неклюдова ГВ, Карпов РС. Механика левого желудочка у детей в возрасте от одного года до пяти лет, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела. *Ультразвуковая и Функциональная Диагностика*. 2020; (3):74. [Pavlyukova E.N., Kolosova M.V., Neklyudova G.V., Karpov R.S. Left ventricular mechanics in children aged 1 to 5 years born with very low and extremely low birth weights. *Ultrasound and Functional Diagnostics*. 2020; (3):74. (In Russian)] DOI: 10.24835/1607-0771-2020-3-74-90

14. Karnik R, Uppu SC, Tozzi M, Doucette J, Lytrivi ID, Geiger M, Srivastava S. Abnormalities in Left Ventricular Rotation Are Inherent in Young Children with Repaired Tetralogy of Fallot and Are Independent of Right Ventricular Dilation. *Pediatric Cardiology*. 2018;39(6): 1172-1180. DOI: 10.1007/s00246-018-1877-9

15. Кошарный ВВ, Слободян АН, Абдул - Оглы Л В, Козлов СВ, Демьяненко ИА, Дубовик КИ, Рутгайзер ВГ. Особенности формообразования стенки сердца и его пространственной ориентации на этапах пренатального онтогенеза. Монография. Днепр: «Середняк Т.К.». 2017. 148 с. [Kosharny VV, Slobodyan AN, Abdul-Ogly LV, Kozlov SV, Demyanenko I.A., Dubovik K.I., Rutgaiser V.G. orientation at the stages of prenatal ontogenesis. Monograph. Dnepr: "Serednyak T.K." 2017. 148 p. (In Russian)]

16. Trainini J, Beraudo M, Werniche M, Costa FC, Trainini A, Llabata VM, Lowenstein HD. Anatomical Investigation of the Cardiac Apex. *Revista Argentina Cardiologia*. 2022; (90):118-123. DOI: 10.7775/rac.v90.i2.20498

17. Sanchez Quintana D, Garcia Martinez V, Climent V, Hurler J. Morphological changes in the normal pattern of ventricular myoarchitecture in the developing human heart. *The Anatomical Records*. 1995; (243): 483-495. DOI: 10.1002/ar.1092430411

18. Garg A, Manalo R, Gorla SR, Luzzo C, Hunter J, Swaminathan S, Kardon RE. Establishment of Myocardial Strain Measurement Data in Pediatric Patients Without Garg A, Manalo R, Gorla SR, Luzzo C, Hunter J, Swaminathan S, Kardon RE. Establishment of Myocardial Strain Measurement Data in Pediatric Patients Without Structural Heart Disease: A Single Center Study. *Pediatric Cardiology*. 2020;41(5):892-898. DOI: 10.1007/s00246-020-02328-9

19. Trainini J, Lowenstein J, Beraudo M, Wernicke M, Trainini A, Llabata VM, Carreras CF. Myocardial torsion and cardiac fulcrum. *Morphologie: bulletin de l'Association des anatomists*. 2021;105(348):15-23. DOI: 10.1016/j.morpho.2020.06.010

20. Gálfiová P, Polák Š, Mikušová R, Gažová A, Kosnác D, Barczy T, Varga I. The three-dimensional fine struc-

ture of the human heart: a scanning electron microscopic atlas for research and education. *Biologia*. 2017; 72(12): 1521-1528. DOI: 10.1515/biolog-2017-0175

21. Smerup M, Nielsen E, Agger P, Frandsen J, Vestergaard Poulsen P, Andersen J, Lunkenheimer P. The three-dimensional arrangement of the myocytes aggregated together within the mammalian ventricular myocardium. *The Anatomical Record*. 2009; 292(1):1-11. DOI: 10.1002/ar.20798

22. Vrselja A, Pillow JJ, Bensley JG, Ellery SJ, Ahmadi-Noorbakhsh S, Moss TJ, Black MJ. Intrauterine inflammation exacerbates maladaptive remodeling of the immature myocardium after preterm birth in lambs. *Pediatric Research*. 2022; 92(6): 1555-1565. DOI: 10.1038/s41390-022-01955-7

23. Nishitani S, Torii N, Imai H, Haraguchi R, Yamada S, Takakuwa T. Development of helical myofiber tracts in the human fetal heart: analysis of myocardial fiber formation in the left ventricle from the late human embryonic period using diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Journal of the American Heart Association*. 2020; 9(19): e016422. DOI: 10.1161 / JAHA.120.016422

24. Sosnovik DE, Geva T. Imaging the microstructure of the human fetal heart: An intriguing glimpse into our embryonic cardiac blueprint. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2018; 11(10): e008298. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.118.008298

25. Le B, Ferreira P, Merchant S, Zheng G, Sutherland MR, Dahl MJ, Black MJ. Microarchitecture of the hearts in term and former-preterm lambs using diffusion tensor imaging. *Anatomic Records*. 2021;(304):803-817. DOI: 10.1002/ar.24516

26. Garcia-Canadilla P, Dejea H, Bonnin A, Balicevic V, Loncaric S, Zhang C, Stuckey DJ. Complex congenital heart disease associated with disordered myocardial architecture in a midtrimester human fetus. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2018;11(10): e007753. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.118.007753

27. Rosa I, Marini M, Manetti M. Telocytes: an emerging component of stem cell niche microenvironment. *Journal of Histochemistry and Cytochemistry*. 2021; 69 (12):795-818. DOI: 10.1369/00221554211025489

28. Klein M, Csöbönyeiová M, Žiaran S, Danišovič L, Varga I. Cardiac Telocytes 16 Years on—What Have We Learned So Far, and How Close Are We to Routine Application of the Knowledge in Cardiovascular Regenerative Medicine? *Review*. 2021; 22(20). DOI: 10.3390/ijms222010942

29. Cretoiu D, Vannucchi MG, Bei Y, Manetti M, Faussone-Pellegrini MS, Ibbá-Manneschi L, Cretoiu SM. Telocytes: new connecting devices in the stromal space of organs. *Innovations in Cell Research and Therapy*. 2020; 1-25. DOI: 10.5772/intechopen.89383

30. Gawad SKA, Al-Shahed FAZN, Abd El-Zaher MH. Histological and immunohistochemical study of telocytes in the heart of male albino rats in different age groups. *The Scientific Journal of Al-Azhar Medical Faculty*. 2020; 4(3):373. DOI: 10.4103/sjamf.sjamf_43_20

31. Sukhacheva TV, Nizyaeva NV, Samsonova MV, Chernyaev AL, Shchegolev AI, Serov RA. Telocytes in the

Myocardium of Children with Congenital Heart Disease Tetralogy of Fallot. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2020; (169):137-146. DOI: 10.1007/s10517-020-04840-7

32. Iancu CB, Rusu MC, Mogoantă L, Hostiuc S, Toader OD. The telocytes in the subepicardial niche. *Applied Sciences*. 2019;9(8):1615. DOI: 10.3390/app9081615

33. Condrat CE, Barbu MG, Thompson DC, Dănilă CA, Boboc AE, Suciuc N, Voinea SC. Roles and distribution of telocytes in tissue organization in health and disease. In *Tissue Barriers in Disease, Injury and Regeneration*. 2021; 1-41. DOI: 10.1016/B978-0-12-818561-2.00001-1

34. Mehanna RA, Essawy MM, Barkat MA, Awaad AK, Thabet EH, Hamed HA, Mourad GM. Cardiac stem cells: Current knowledge and future prospects. *World Journal of Stem Cells*. 2022; 14(1):1. DOI: 10.4252/wao.v14.i1.1

35. Mannino G, Russo C, Maugeri G, Musumeci G, Vicario N, Tibullo D, Lo Furno D. Adult stem cell niches for tissue homeostasis. *Journal of Cellular Physiology*. 2022; 237(1): 239-257. DOI: 10.1002/jcp.30562

36. Vedula V, Seo JH, Lardo AC, Mittal R. Effect of trabeculae and papillary muscles on the hemodynamics of the left ventricle. *Theoretical and Computational Fluid Dynamics*. 2016; 1-48. DOI: 10.1007/s00162-015-0349-6

37. Urbanek K, Cesselli D, Rota M, Nascimbene A, De Angelis A, Hosoda T, Anversa P. Stem cell niches in the adult mouse heart. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2006; 103(24):9226-9231. DOI: 10.1073/pnas.0600635103

38. Vukusic K, Sandstedt M, Jonsson M, Jansson M, Oldfors A, Jeppsson A, Sandstedt J. The Atrioventricular Junction: A Potential Niche Region for Progenitor Cells in the Adult Human Heart. *Stem Cells and Development*. 2019; 28(16): 1078. DOI: 10.1089/scd.2019.0075

39. Faa A, Podda E, Fanos V. Stem cell markers in the heart of the human newborn. *Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine (JPNIM)*. 2016; 5(2): e050204. DOI: 10.7363/050204

40. Sanchez CA, Michael M, Pennings S. Cardiac stem cells in the postnatal heart: lessons from development. *Stem Cells International*. 2018; (2018):1247857. DOI: 10.1155/2018/1247857

41. Кулида ЛВ, Марченко МВ, Перетятко ЛП. Патоморфология гипоксически-ишемических поражений миокарда у новорождённых 22-27 недель гестации. *Архив Патологии*. 2021; 83(4):29. [Kulida LV, Marchenko MV, Peretyatko LP. Pathomorphology of hypoxic-ischemic myocardial lesions in newborns 22-27 weeks of gestation. *Archive of Pathology*. 2021; 83(4):29. (In Russian)].

42. Traister A, Patel R, Huang A, Patel S, Plakhotnik J, Lee JE, Coles J. Cardiac regenerative capacity is age- and disease-dependent in childhood heart disease. *PLoS One*. 2018; 13(7): e0200342. DOI: 10.1371/journal.pone.0200342

43. Herrera JFL, Lima Dávila GM, Blasio MLR. Miocardiopatía hipóxica isquémica. Hallazgos histopatológicos en 23 neonatos. *Revista Mexicana de Pediatría*. 2000; 67(6): 259-265.

44. Benvenuti LA, Aiello VD, Cury AJ, Ebaid M. Post-ischemic rupture of the anterior papillary muscle of the right ventricle associated with persistent pulmonary hypertension of the newborn: a case report. *American Journal of Cardiovascular Pathology*. 1992; (4): 79-84. PMID: 1627331.

45. Saha A, Roy S. Papillary muscles of left ventricle - Morphological variations & its clinical relevance. *Indian Heart Journal*. 2018;70(6):894-900. DOI: 10.1016/j.ihj.2017.12.003

46. Ramadan M, Cooper B, Posnack NG. Bisphenols and phthalates: Plastic chemical exposures can contribute to adverse cardiovascular health outcomes. *Birth Defects Research*. 2020; 112 (17): 1362-1385. DOI: 10.1002/bdr2.1752

47. Piquereau J, Ventura-Clapier R. Maturation of cardiac energy metabolism during perinatal development. *Frontiers in Physiology*. 2018; 9. DOI: 10.3389/fphys.2018.00959

48. Lu K, Seidel T, Cao-Ehlker X, Dorn T, Batcha AMN, Schneider CM, Tomasi R. Progressive stretch enhances growth and maturation of 3D stem-cell-derived myocardium. *Theranostics*. 2021; 11 (13): 6138. DOI: 10.7150 / thno.54999

49. Fanni D, Gerosa C, Loddo C, Castagnola M, Fanos V, Zaffanello M, Faa G. Stem/progenitor cells in fetuses and newborns: overview of immunohistochemical markers. *Cell Regeneration*. 2021;10(1):1-12. DOI: 10.1186/s13619-021-00084-6

50. Sano S, Sano T, Ishigam S, Ito T. Cardiac stem cell therapy: Does a newborn infant's heart have infinite potential for stem cell therapy?. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2022;163(1):242-247 DOI: 10.1016/j.jtcvs.2020.07.124

51. Gherghiceanu M, Popescu LM. Cardiomyocyte precursors and telocytes in epicardial stem cell niche: electron microscope images. *Journal of Cellular And Molecular Medicine*. 2010; 14(4):871-877. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2010.01060.x

52. Vrancken SL, van Heijst AF, de Boode WP. Neonatal Hemodynamics: From Developmental Physiology to Comprehensive Monitoring. *Frontiers in Pediatrics*. 2018;(6): 87. DOI 10.3389/fped.2018.00087

53. Vrselja A, Pillow JJ, Black MJ. Effect of Preterm Birth on Cardiac and Cardiomyocyte Growth and the Consequences of Antenatal and Postnatal Glucocorticoid Treatment. *Journal of Clinical Medicine*. 2021; 10 (17). DOI: 10.3390 / jcm10173896

54. Trainini J, Beraudo M, Wernicke M. Physiology of the Helical Heart. *International Journal of Anatomy and Applied Physiology*. 2021;7(5): 195. DOI: 10.19070/2572-7451-2100038

55. Bassareo PP, Fanos V, Puddu M, Marras S, Mercuro G. Epicardial fat thickness, an emerging cardiometabolic risk factor, is increased in young adults born preterm. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*. 2016; 7(4): 369-373. DOI: 10.1017/S2040174416000234

56. Raisi-Estabragh Z, Cooper J, Bethell MS, McCracken C, Lewandowski AJ, Leeson P, Petersen SE.

Lower birth weight is linked to poorer cardiovascular health in middle-aged population-based adults. *Heart*. 2023;109 (7):535-541. DOI: 0000-0002-7757-5465

57. Toemen L, Santos S, Roest AA, Vernooij MW, Helbing WA, Gaillard R, Jaddoe VW. Pericardial adipose tissue, cardiac structures, and cardiovascular risk factors in school-age children. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*. 2021; 22 (3): 307-313. DOI: 10.1093/ehjci/jeaa031

58. Suzuki M, Nakano S, Murano Y, Miharada K. Low Birth Weight Associated with a High Risk of Lifestyle-related Diseases: Fetal Programming During the Developmental Stage. *Juntendo Medical Journal*. 2021; 67(6): 512-518. DOI: 10.1093/eurjpc/zwab186

59. Smits AM, Dronkers E, Goumans MJ. The epicardium as a source of multipotent adult cardiac progenitor cells: Their origin, role and fate. *Pharmacological Research*. 2018; (127): 129-140. DOI: 10.1016/j.phrs.2017.07.020

60. Min J, Putt ME, Yang W, Bertoni A, Ding J, Lima JA, Freed H. Association of Pericardial Fat with Cardiac Structure, Function and Mechanics: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2022; 35(6):579-587. DOI: 10.1016/j.echo.2022.01.005.

Сведения об авторах

Павлюкова Елена Николаевна, д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; адрес: Российская Федерация, 634012, г. Томск, ул. Киевская, д. 111А; тел.: +79609778698; e-mail: pavlyukovaelena@yandex.ru, http://orcid.org/0000-0002-3081-9477

Колосова Марина Владимировна, д.м.н., профессор, Сибирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 634002, г. Томск, ул. Московский тракт, д. 2; тел.: +79039136551; e-mail: kolosova_mv@inbox.ru, http://orcid.org/0000-0002-5550-5925

Неклюдова Галина Владимировна, аспирант, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; адрес: Российская Федерация, 634012, г. Томск, ул. Киевская, д. 111А; тел.: +79234061509; e-mail: lv-gal@mail.ru, http://orcid.org/0000-0002-7556-9379

Кужель Дмитрий Анатольевич, д.м.н., доцент, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660049, г. Красноярск, ул. Карла Маркса, д. 43; тел.: +79069145042; e-mail: dakushel@yandex.ru, http://orcid.org/0000-0002-0264-2686

Карпов Ростислав Сергеевич, академик, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; адрес: Российская Федерация, 634012, г. Томск, ул. Киевская, д. 111А; тел.: +79138292720; e-mail: karpov@cardio-tomsk.ru, http://orcid.org/0000-0002-7011-4316

Author information

Elena N. Pavlyukova, Dr.Med.Sci., Professor, Professor Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Center, Address: 111A, Kyiv Str., Tomsk, Russian Federation 634012; Phone: +79609778698; e-mail:pavlyukovaelena@yandex.ru, http://orcid.org/0000-0002-3081-9477

Marina V. Kolosova, Dr.Med.Sci., Professor, Professor Siberian State Medical University; Address: 2, Moscow tract Str., Tomsk, Russian Federation 634002; Phone: +789039136551; e-mail: kolosova_mv@inbox.ru, http://orcid.org/0000-0002-5550-5925

Galina V. Neklyudova, graduate student, Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Center, Address: 111A, Kyiv Str., Tomsk, Russian Federation 634012; Phone: +79234061509; e-mail: lv-gal@mail.ru, http://orcid.org/0000-0002-7556-9379

Dmitry A. Kuzhel, Dr.Med.Sci., Prof. V. F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 43, Karl Marx Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660049; Phone: +79069145042; e-mail: dakushel@yandex.ru, http://orcid.org/0000-0002-0264-2686

Rostislav S. Karpov, Academician, Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Center; Address: 111A, Kyiv Str., Tomsk, Russian Federation 634012; Phone: +79138292720; e-mail: karpov@cardio-tomsk.ru, http://orcid.org/0000-0002-7011-4316

Дата поступления: 03.12.2022

Дата рецензирования: 17.04.2023

Принято к публикации: 28.09.2023

Received 03 December 2022

Revision Received 17 April 2023

Accepted 28 September 2023