

УДК 612.821

## МЕХАНИКА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ НЕДОНОШЕННЫМИ

© 2023 г. Е. Н. Павлюкова<sup>1</sup>\*, М. В. Колосова<sup>2</sup>,  
Г. В. Неклюдова<sup>1</sup>, Р. С. Карпов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт кардиологии,  
Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск, Россия  
<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Томск, Россия

\*E-mail: pavluk@cardio-tomsk.ru

Поступила в редакцию 12.05.2022 г.

После доработки 22.09.2022 г.

Принята к публикации 18.11.2022 г.

Рождение увеличивающегося числа недоношенных и маловесных детей при современном уровне развития медицины требует развития фундаментальных представлений о физиологии сердечно-сосудистой системы при преждевременных родах в анамнезе с точки зрения пре- и постнатального онтогенеза. Крайне необходимо практикующим врачам неонатологам, педиатрам, терапевтам, кардиологам, репродуктологам и т.д. совершенствовать традиционные представления о механизмах поражения сердечно-сосудистой системы у данной категории пациентов, поскольку установлено, что именно эта клиническая подгруппа характеризуется повышенными рисками ранних дебютов патологии сердца и сосудов, а также высоким уровнем смертности во взрослом возрасте. Патологические изменения сердечно-сосудистой системы в условиях недоношенности могут возникнуть на различных уровнях интеграции организма (молекулярном, субклеточном, клеточном, органном, уровне функциональных систем, организменном). Применение современной неинвазивной технологии «след пятна» позволяет изучить особенности сегментарной деформации и многообразия форм торсионной механики левого желудочка в период постнатального роста и развития у преждевременно рожденных детей. Оптимизация исследовательского и диагностического процессов в области механики детского сердца во внутриутробный и постнатальный периоды с точки зрения прогрессивных данных по анатомии, гистологии, клинической биохимии позволяет изучить природу различных контрактильно-ротационных моделей, а также обоснованно предположить вклад фиброзного скелета детского сердца в формирование «детских типов» скручивания левого желудочка. Поиск и разработка информативных критериев ранней диагностики латентной субклинической дисфункции сердца в детском возрасте с учетом возможностей неинвазивной ультразвуковой технологии «след пятна» (анализ типов вращательного движения, определение областей сниженной продольной деформации левого желудочка), основанных на актуальных положениях доказательной медицины, стали вполне возможны в современных условиях и демонстрируются авторами в настоящем обзоре. Предложенная читателям информация позволит расширить представления по физиологии и патофизиологии детского сердца при преждевременных родах в анамнезе, имея в виду, тот факт, что недоношенность считается хроническим состоянием.

*Ключевые слова:* детское сердце, недоношенные дети, сократимость левого желудочка сердца, полярные карты, фиброзный скелет.

**DOI:** 10.31857/S0131164622600392, **EDN:** MJBCPB

Рождение увеличивающегося числа недоношенных и маловесных детей при современном уровне развития медицины (неонатологии, педиатрии, кардиологии) требует совершенствования традиционных представлений о физиологии и патофизиологии сердечно-сосудистой системы с точки зрения постнатального онтогенеза в детском возрасте вообще и в данной категории пациентов в частности, поскольку установлено, что именно этой клинической подгруппе свойствен-

ны повышенные риски ранних дебютов патологии сердца и сосудов, а также высокий уровень смертности во взрослом возрасте [1–3]. Важную роль в формировании новых знаний фундаментального характера по физиологии и патофизиологии сердца играют представления о становлении сократимости (контрактильности) миокарда, скручивании и раскручивании левого желудочка (ЛЖ) — феномене разнонаправленного движения базальных и апикальных отделов ЛЖ в систолу и

диастолу при условии наличия фактора недоношенности. Интерпретация данных о строении и функции сердца в детском возрасте, включая механику ЛЖ, с привлечением знаний современной клинической анатомии, гистологии, биохимии позволяет существенно расширить имеющиеся традиционные представления о процессах пре- и постнатального роста и развития, механике детского сердца, диагностировать латентную субклиническую дисфункцию ЛЖ [4–6].

Фундаментальным постулатом механики детского сердца является положение о структурной основе вращательного движения ЛЖ – спиральной ориентации мышечных волокон ЛЖ, детально описанной развивающейся ленточной теорией сердца *F. Torrent-Guasp* [7–10]. Согласно представлению о спиральной организации ЛЖ, ротация верхушки по отношению к основанию “против часовой стрелки” в систолу приводит к скручиванию ЛЖ, а в диастолу – к раскручиванию (смена вращения на уровне базальных сегментов в систолу с направления “по часовой стрелке” (“*clockwise*”) на направление “против часовой стрелки” (“*counterclockwise*”) в диастолу, а на уровне апикальных сегментов – с “*counterclockwise*” в систолу на “*clockwise*” в диастолу) [9, 10]. Именно скручивающее (вращательное) движение ЛЖ является важнейшим, эволюционно целесообразным механизмом сердечной биомеханики [11, 12]. Изучение характеристик систолического сокращения (движения “подобно отжиму мокрого полотенца”), обеспечивающего формирование эффективной работы ЛЖ, и природы его формирования [9, 10] в постнатальный период у детей, рожденных преждевременно, – представляется весьма актуальной задачей, позволяющей расширить и детализировать традиционные представления о механике контрактильности ЛЖ, существенно дополнив фундаментальные знания по вопросу физиологии и патофизиологии детского возраста [13, 14].

Важную роль в реализации механизмов формирования “детских” типов скручивания ЛЖ (движение в систолу базальных и апикальных отделов ЛЖ “против часовой стрелки”), по нашему мнению, играет не только организация мышечных волокон базальных отделов ЛЖ, традиционно описываемая ленточной теорией *F. Torrent-Guasp* [7] в современной интерпретации [8–10], подразумевающей концепцию обозначения доминирующего направления мышечных пучков [8, 15], но и фиброзный скелет (ФС) сердца у преждевременно рожденных детей [16–19].

#### **Фиброзный скелет взрослого и детского сердца – вклад в биомеханику левого желудочка**

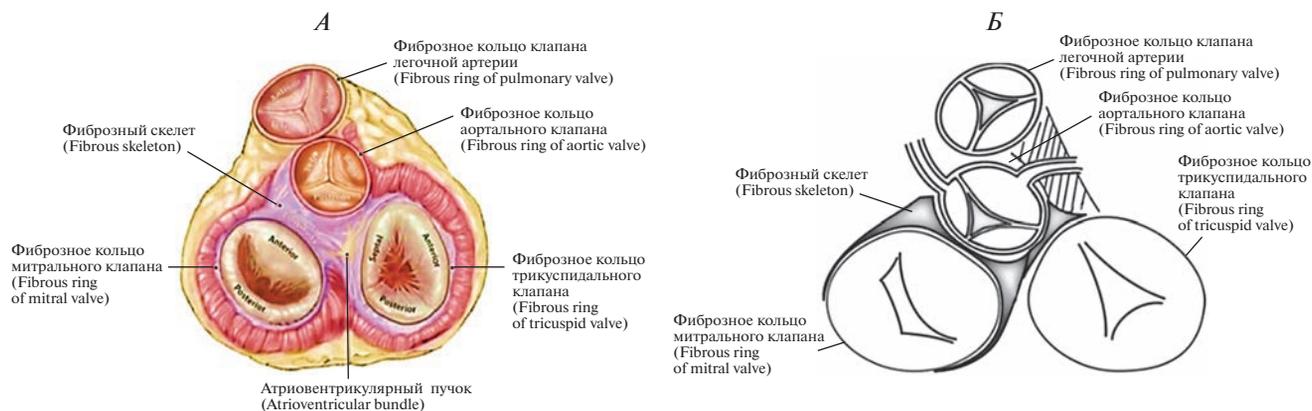
Фиброзный (опорный) скелет (ФС) сердца у взрослых людей образован фиброзными кольцами (ФК) между предсердиями и желудочками, а

также плотной соединительной тканью в устьях крупных сосудов [6, 20]. ФС лучше всего определить “как ткань в основании сердца, состоящую из плотных коллагеновых волокон, которая остается неподвижной относительно функционально подвижных частей сердца, а именно миокарда, створок клапанов и эластичных растяжимых артерий” [17–19]. Фиброзный (волоконистый) скелет сердца, имея сложное пространственное положение, не только формирует, но и является основой для прикрепления ФК клапанов [9, 10, 18, 21] (рис. 1). Считается, что миокард анатомически не может быть “подвешен” и/или свободно расположен в грудной полости, так как невозможно в таком случае обеспечить выброс крови со скоростью 300 см/с. Следовательно, должна быть точка прикрепления или точка опоры сердца (опорная точка рычага) (*cardiac fulcrum – supporting point of leverage*). В точке опоры мышечные волокна сердца должны “переплетаться” с соединительной (хондронидной) или костной тканью (экспериментальные данные) [9]. Гистологический анализ ФС сердца взрослого человека выявил плотную соединительную ткань с эластическими волокнами [22], а анализ точки опоры (*cardiac fulcrum*) показал наличие коллагенового матрикса (*tendinous collagenous matrix*) [9].

ФС и его составные элементы, включая *cardiac fulcrum*, выполняют функцию своеобразной точки опоры для кардиомиоцитов [9], формирующих стенки камеры ЛЖ, обеспечивая возникновение вращательного движения базальных сегментов на уровне митрального клапана (МК) ЛЖ в систолу (“по часовой стрелке”) и в диастолу (“против часовой стрелки”) при “взрослом” типе скручивания, формируя движение “подобно отжиму мокрого полотенца” [6, 9, 10].

Правое и левое ФК наиболее близко располагаются друг к другу позади аорты. В этой зоне в результате соединения ФК аорты, правого и левого фиброзных треугольников и ФК предсердно-желудочковых отверстий образуется фиброзный центр сердца, сросшийся сверху с межпредсердной перегородкой, а снизу с перепончатой частью межжелудочковой перегородки (МЖП). От ФК пучки коллагеновых волокон распространяются медиально в створки предсердно-желудочковых клапанов, а латерально в пучки миокарда. Все это придает большую прочность указанной опорной зоне, что побудило называть ФК фиброзно-хрящевыми, или мозолистыми кольцами [6, 23, 24].

ФК у взрослых и детей по данным гистотопографических исследований имеют неидентичное строение. У взрослых людей ФК МК включает однородные толстые пучки коллагеновых волокон, между которыми располагаются единичные фибробласты [23, 25]. С увеличением возраста у взрослого человека содержание коллагена увели-



**Рис. 1.** Поперечный разрез сердца на уровне фиброзных колец клапанов (А).  
 Б – схема строения фиброзного скелета сердца по [23]. Точка опоры (*Cardiac fulcrum*) (заштрихованная область) [6, 9, 10].

чивается, а эластических компонентов уменьшается (дегенерируют) [26]. В группе новорожденных и детей первых лет жизни ФК состоят из тонких пучков коллагеновых и небольшого количества эластических волокон, расположенных рыхло; среди пучков имеется значительное количество фиброцитов [23, 25]. Данные гистологические особенности объясняют относительную легкость расширения ФК у детей [27]. В старших возрастных группах у детей и подростков в ФК МК пучки коллагеновых волокон становятся толще, а количество эластических волокон и фиброцитов уменьшается [23, 25, 27].

ФК МК у взрослого человека представляет собой прерывистую полосу соединительной ткани, определяемую в некоторых частях прикрепления задней створки, между двумя волокнистыми треугольниками, что имеет функциональную целесообразность, поскольку во время диастолы форма ФК МК становится круглой; во время систолы – седловидной [28]. В настоящее время выявлено несколько вариантов строения ФК МК, различающихся по степени развития фиброзных компонентов, выраженности коллагена в ФК МК (от идентифицируемой структуры до тонких нитей и волокон) [21, 22, 29, 30].

ФС сердца человека состоит из нескольких частей, которые формируются в эмбриональный период из разных, главным образом, внесердечных источников [31]. Фиброзный остов детского сердца, определяясь в образцах сердец плодов на 12–16-й гестации [32], продолжает формироваться и интенсивно созревать в дальнейшем во внутриутробный период [16, 33, 34] на фоне увеличения длины (от  $6.8 \pm 0.8$  мм на 10-й нед. до  $40.9 \pm 5.2$  мм на 38-й нед. беременности) и ширины сердца (от  $7.34 \pm 0.13$  мм на 5–8-й нед. до 40 мм на 38-й нед. беременности) [35]. К сроку гестации 16–22 нед. у плодов предсердно-желудочковые

клапаны полностью сформированы, четко визуализируются все четыре компонента клапанного аппарата (створки, сухожильные хорды, папиллярные мышцы и ФК). Границы и размеры предсердно-желудочкового отверстия определяются ФК, которое у плода чаще имеет округлую форму, длина окружности левого предсердно-желудочкового отверстия колеблется в пределах 14–18 мм [36]. Волокна миокарда предсердий и желудочков плода вплетаются в четко дифференцируемое левое ФК [33]. Внутриутробно у плода атриовентрикулярные кольца находятся в одной плоскости, но у взрослого человека митральный клапан лежит на линии, проведенной под углом  $45^\circ$  к сагитальной плоскости [6, 37] или к вертикали, опущенной от нижней точки дуги артериального конуса [17, 21, 27]. Процесс роста и развития ФС сердца активно продолжается у детей и в постнатальный период [9, 16, 23, 38, 39].

Обсуждая детали образования “детских” типов вращательной механики ЛЖ (характеризующихся движением базальных и апикальных отделов ЛЖ в систолу “против часовой стрелки”) уместно отметить следующие моменты: обнаруженная стадийность в развитии соединительнотканного остова миокарда позволяет считать, что “в пренатальном периоде онтогенеза и у новорожденных в отдельных структурах мягкого остова сердца (ФК и треугольниках, центральном фиброзном теле) выявляется “хондроидная” ткань [9, 10], эмбриональная аваскулярная разновидность соединительной ткани с гистотопографическими особенностями качественного и количественного распределения клеточного и волокнистого состава. С нарастанием срока гестации увеличивается содержание волокон и клеточных элементов в мягком остове сердца при соответствующем уменьшении объема основного межклеточного вещества. К рождению процесс формирования дефи-

нитивного строения фиброзных треугольников, колец и центрального фиброзного тела не завершен” [34]. Структурная организация соединительнотканного остова различается по пространственной ориентации волокнистого каркаса, его прочности, по составу и количественным характеристикам составляющих его волокон, клеточных структур и основного вещества. Анализ архитектоники соединительнотканного остова миокарда позволяет рассматривать его как коллагеново-эластический, смешанной конструкции [34].

Кроме того, состав, организация, механические свойства и функция экстрацеллюлярного матрикса во время эмбрионального развития и в зрелом взрослом сердце довольно отчетливо различаются: эмбриональный экстрацеллюлярный матрикс временный, подвергается постоянному и быстрому ремоделированию для размещения клеток, их миграции, изменения формы, что требуется для развивающихся органов, и, как следствие, обычно содержит компоненты, которые мягче, менее структурированы и более подвижны, чем во взрослом экстрацеллюлярном матриксе, который имеет большие волокна, больше перекрестных связей и сложную иерархическую структуру для поддержания механической целостности зрелого органа [22, 40–42].

Центральное фиброзное тело у плодов и детей клиновидной формы, занимает более горизонтальную позицию по сравнению с взрослыми, состоит из соединительной ткани, в нем определяются единичные миофибробласты [43]. Центральное фиброзное тело у детей в возрасте до одного года имеет признаки эмбрионального строения, в его составе также определяются свободно переплетенные волокна соединительной ткани, большее количество кислых мукополисахаридов по сравнению со взрослыми, при этом не содержится “настоящей хрящевой ткани”; кардиомиоциты “проникают” в центральное фиброзное тело [16, 44].

В составе ФС человека иногда встречаются хрящевые пластинки [20]. Проведенными комплексными исследованиями установлено, что на формировании контрактильно-ротационных процессов ЛЖ оказывает влияние недавно описанный элемент фиброзного скелета сердца – *cardiac fulcrum* (точка опоры), расположенный у аорты [9, 10] (рис. 1). “Точка крепления или точка опоры сердца” (*cardiac fulcrum (supporting point of leverage)*) [9, 10] – фиксированная область, позволяющая осуществиться скручиванию (вращению в противоположных направлениях основания и верхушки ЛЖ, движению подобному “отжиму мокрого полотенца”, облегчающему изгнание содержимого ЛЖ) [9, 10, 13]. Изучение сердца десятилетнего ребенка позволило обнаружить и описать в области *cardiac fulcrum* миксоидно – хрящевое об-

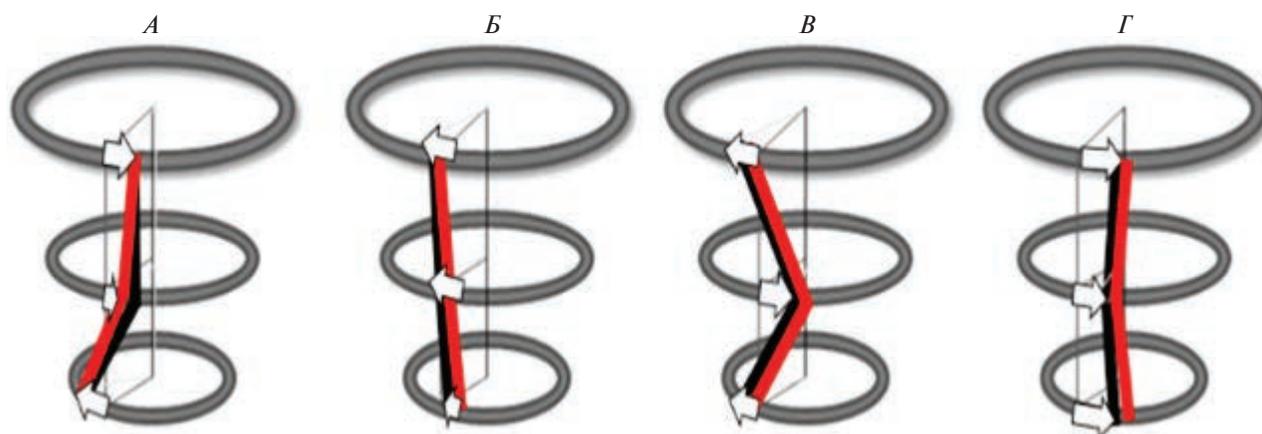
разование диаметром примерно два сантиметра. Аналогичное по структуре и локализации образование найдено в сердце 23-недельного плода человека (*characteristic prechondroid bluish areas in a myxoid stroma*) [9, 10, 45]. В сухожильном матриксе *cardiac fulcrum* хорошо определялись волокна миокарда [9, 10]. Важность вышеупомянутой анатомической структуры (*cardiac fulcrum*) для человека в плане понимания физиологии и механизмов формирования патологии сердца [46] подтверждена экспериментально [47–49].

Приведенные выше факты позволяют обоснованно предположить, что гистотопографические признаки ФС влияют на его опорные (механические) свойства, внося весьма существенный вклад в формирование особенностей механики ЛЖ в процессе постнатального онтогенеза у преждевременно рожденных детей [20].

### Основные дефиниции теории биомеханики левого желудочка – технология *Speckle Tracking Imaging – 2D Strain*

Детально оценить тонкую механику ЛЖ в детском возрасте стало возможным при использовании в неонатологии, педиатрии, кардиологии новой ультразвуковой неинвазивной технологии “след пятна” (*Speckle Tracking Imaging – 2D Strain*). Данный метод неинвазивной диагностики основан на анализе пространственного смещения (трекинга) спеклов – “пятен” (точек), возникающих вследствие взаимодействия ультразвукового луча с волокнами миокарда детского сердца и воспроизводимых в серошкальном изображении [12, 49]. Спеклы представляют собой ультразвуковой отпечаток (“рисунок акустических пятен” (*speckle pattern*)), они отслеживаются и фиксируются в течение сердечного цикла с помощью программного обеспечения, что позволяет вычислить важнейшие параметры контрактильности (сокращения) – деформацию (*Strain*), скорость деформации (*Strain rate*) выбранных сегментов миокарда, вращение (*Rotation*), скручивание (*Twist* – разность между значениями вращения верхушечных и базальных сегментов систолу) и раскручивание (*Untwist* – разность между величинами скоростей вращения верхушечных и базальных сегментов в период ранней диастолы) ЛЖ [7, 8, 12–14, 49, 50].

Традиционно считалось, что существуют две различные модели апикального и базального вращения ЛЖ, трансформирующиеся в период от детства до зрелого возраста (рис. 2) [51]. У детей, рожденных доношенными, требуется порядка десяти–пятнадцати лет для “переключения” направление вращения ЛЖ на уровне базальных сегментов (области митрального клапана) с модели вращения “против часовой стрелки” (“*counter-*



**Рис. 2.** Направление движения базальных, апикальных сегментов левого желудочка (ЛЖ) и сегментов на уровне папиллярных мышц при различных типах скручивания ЛЖ у детей в возрасте от одного года до пяти лет, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела, в процессе постнатального роста и развития (проекция из апикальных сегментов) [14, 50].

*A* – 1-й тип, “взрослый”, характеризуется движением апикальных сегментов “против часовой стрелки”, движение базальных сегментов и сегментов на уровне папиллярных мышц – “по часовой стрелке”; *B* – 2-й тип, “детский”, однонаправленное вращение ЛЖ “против часовой стрелки” на уровне базальных, апикальных сегментов и на уровне папиллярных мышц; *B* – 3-й тип, “детский”, однонаправленное вращение на уровне базальных и верхушечных сегментов “против часовой стрелки”, а на уровне папиллярных мышц – “по часовой стрелке”; *Г* – 4-й тип, “реверсивный”, направление движения “по часовой стрелке” на уровне верхушечных сегментов и папиллярных мышц.

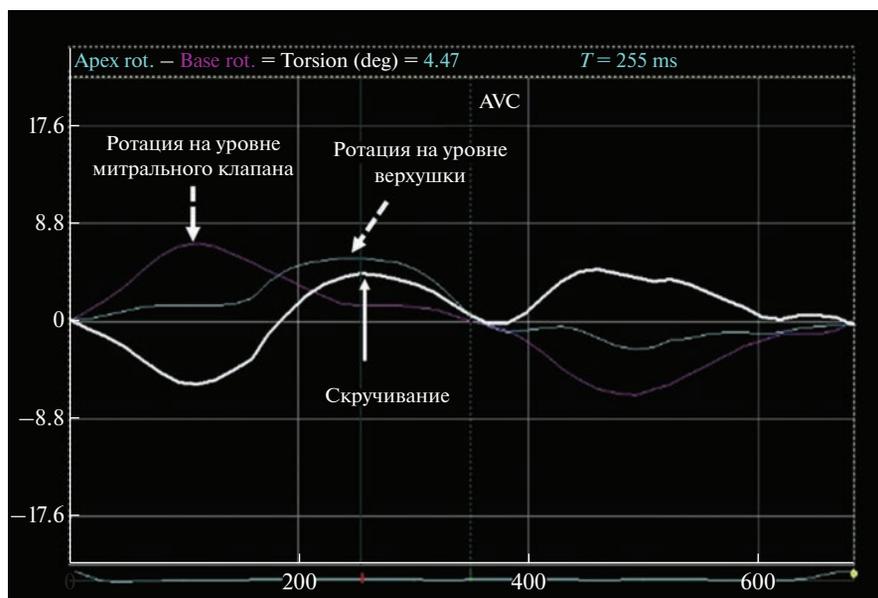
*clockwise*”) на вращение “по часовой стрелке” (“*clockwise*”) [51].

Современными исследованиями с применением технологии *Speckle Tracking Imaging* установлено, что рост и развитие сердца у детей, рожденных доношенными и недоношенными [14, 50, 52–54], характеризуется одновременным существованием четырех типов скручивающего движения ЛЖ. Для трансформации выявленных типов скручивающего движения ЛЖ требуется порядка трех лет у рожденных доношенными детьми и подростков. Кроме того, в процессе постнатального роста и развития у детей, рожденных с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела, установлено увеличение количества клинических наблюдений с “детскими” типами вращательного движения ЛЖ (движение в систолу базальных и апикальных отделов ЛЖ “против часовой стрелки”, “*counterclockwise*”), не встречающимися у здоровых взрослых добровольцев. В норме у взрослых людей движение в систолу базальных отделов ЛЖ происходит “по часовой стрелке” (“*clockwise*”), а апикальных отделов – “против часовой стрелки” (“*counterclockwise*”) [51–54] (рис. 2, 3).

#### Рост, особенности строения детского сердца при недоношенности и сократимость левого желудочка

Формирование вращательной механики ЛЖ и деформационных процессов ЛЖ определяется 3D-архитектоникой детского сердца (ориентацией

мышечных волокон), процессами продолжающейся тканевой дифференцировки [8–10, 13, 39, 55] и роста детского сердца в условиях недоношенности. Известно, что параметры сердца человека во время пренатального онтогенеза изменяются циклично – периоды активного увеличения массы сердца и его линейных размеров сменяются периодами относительной стабилизации. На этапах эмбрионального и раннего плодного периодов преобладает тенденция опережающего роста сердца в длину над ростом в ширину. Масса сердца к концу 5-й нед. эмбрионального развития составляет 0.009 г, к концу эмбрионального периода (8-я нед.) – 0.03 г, на 12-й нед. составляет 0.37 г. С 18-й по 26-ю нед. плодного периода наблюдалось равномерное увеличение массы сердца – до 6.48 г. На 36-й нед. пренатального онтогенеза масса сердца составляет порядка 9.87 г [35]. Рост сердца ребенка после рождения происходит неравномерно – быстрее всего растет сердце в длину, что приводит к изменению его пропорций. Масса желудочков нарастает в большей степени, нежели масса предсердий; отношение между ними у новорожденного и грудного ребенка составляет 4–5 : 1, а у подростка достигает 6 : 1 [38]. Длина сердца на 5-й нед. эмбрионального развития равна  $3.6 \pm 0.3$  мм, ширина –  $3.0 \pm 0.1$  мм, к 40-й нед. внутриутробного развития длина сердца плода составляла  $42.2 \pm 5.1$  мм, ширина –  $42.9 \pm 4.7$  мм [35]. Сердце новорожденного гистоморфологически не отличается от сердца плода в последние месяцы внутриутробного развития, имеет округлую форму, его продольные и попе-



**Рис. 3.** Кривые ротации и скручивания левого желудочка (ЛЖ) при “детском” типе (технология *Speckle Tracking Imaging – 2D Strain*).

Представлены данные ребенка С. 4-х лет, рожденного недоношенным на сроке гестации 29 нед., с массой при рождении 1250 г. Согласно предложенной ранее классификации вариантов скручивающего движения ЛЖ сердца в систолу у детей [14, 50], “детским” (2-м) типом скручивания ЛЖ предложено считать вариант, когда происходит однонаправленное вращение ЛЖ в систолу “против часовой стрелки” (положительные значения кривых) на уровне базальных (митрального клапана) и апикальных (верхушки) сегментов ЛЖ. На рисунке показаны кривые ротации и скручивания ЛЖ при “детском” типе. Обе кривые ротации на уровне базальных и апикальных сегментов находятся выше изолинии в конце систолы (белая короткая стрелочка), т.е. имеют положительное значение (собственные данные).

речные размеры почти равны [23, 35, 56, 57]. “Вес сердца новорожденного колеблется в диапазоне от 16 до 24 г, к 8 мес. вес удваивается, к двум-трем годам утраивается, к пяти годам увеличивается в четыре раза, а к 16 годам – в одиннадцать раз” [35, 57].

МК в плодном периоде онтогенеза содержит все основные структуры. ФК клапана в исследуемом периоде в области задней створки четко дифференцируется и имеет толщину  $1.35 \pm 0.13$  мм, передняя створка отделена от ФК нечетко. Среднее значение длины периметра ФК в 16–17 нед. равно  $14.10 \pm 0.33$  мм, к 22 нед. достигает  $17.61 \pm 0.44$  мм при темпе прироста 36.06%. Среднее значение диаметра левого предсердно-желудочкового отверстия на протяжении изучаемого периода увеличивается с  $3.79 \pm 0.17$  мм в 16–17 нед. до  $5.45 \pm 0.21$  мм в 22 нед. В начале данного периода среднее значение площади внутреннего просвета левого предсердно-желудочкового отверстия составляет  $11.83 \pm 0.54$  мм<sup>2</sup>, в 18–19 нед. становится равным  $15.94 \pm 0.50$  мм<sup>2</sup>, на сроке 20–21 нед. достигает  $19.63 \pm 0.63$  мм<sup>2</sup>, к 22 нед. увеличивается до  $24.6 \pm 0.55$  мм<sup>2</sup> [33]. У детей толщина передней части ФК МК, связанной с левым фиброзным треугольником, составляет 0.1–0.5 мм, ширина 0.2–0.6 мм, толщина задней ветви 0.1–0.4 мм, ширина 0.2–0.5 мм. При этом у мальчиков

размеры ветвей ФК несколько больше, чем у девочек [23]. Площадь МК у новорожденного –  $1.18–1.49$  см<sup>2</sup>, у взрослого –  $4–6$  см<sup>2</sup> [27].

“Существует 3 периода, когда рост сердца детей идет с максимальной скоростью: первые два года жизни, от 12 до 14 лет и от 17 до 20 лет. В период с 3 до 7–8 лет при относительно медленном темпе роста массы сердца происходят его окончательная тканевая дифференцировка, обогащение соединительной и эластической тканью, дальнейшее утолщение мышечных волокон” [38].

Этапы постнатального развития сердца включают ряд периодов, которые отличаются разным уровнем и скоростью гистогенетических процессов: до двух лет идет довольно быстрый темп роста и дифференцировки. Мышечные волокна сердца очень тонкие, слабо ограничены друг от друга, придавая миокарду вид все еще малодифференцированного образования; недостаточно выражена продольная фибриллярность; незначительна поперечная исчерченность; мышечные клетки богаты ядрами. В ходе постнатального онтогенеза количество ядер в мышечных клетках уменьшается, но увеличивается их объем. Мышечные волокна особенно увеличиваются в толщину от 8–9 мкм у детей до 2 лет и до 15 мкм у взрослых. В период от 2 до 10 лет жизни дифференцировка продолжается более медленным тем-

пом. Увеличивается толщина мышечных волокон и количество соединительной ткани; усиливается эластический аппарат сердца; увеличивается толщина миокарда, главным образом за счет развития циркулярного слоя. В эндокарде формируется гладкомышечный слой; волокна проводящей системы дифференцируются быстрее типичных волокон миокарда; калибр ствола проводящей системы относительно велик. В пубертатный период темп изменений вновь нарастает, резко увеличивается диаметр волокон, завершается оформление внутренних сосудов, клапанов и нервного аппарата. Полностью формирование сердца завершается уже у взрослого человека к 27–30 годам [35, 58].

“Развитие сосудистой сети сердца в первые годы жизни происходит сравнительно быстро — увеличивается и нарастает количество эластических и коллагеновых волокон сосудистой стенки, объем мышечной оболочки крупных сосудов; развивается интима и ее субэндотелиальный слой; просвет же сосудов нарастает медленно. Капиллярные сети удлиняются и оформляются. У новорожденного разделение стенки вен на оболочки не выражено. Короткие капилляры часто не формируют типичных петель. Очень хорошо выражены субкапиллярные, артериальные и венозные сплетения. В преобразовании артериальной системы организма различают два периода: первый период продолжается от момента рождения до 12 лет, второй — от 12 до 30 лет. С трехлетнего возраста и до пубертатного периода сосудистые стенки претерпевают значительные изменения, что приводит к очевидному различию между строением кровеносной системы в раннем и старшем возрастах” [57].

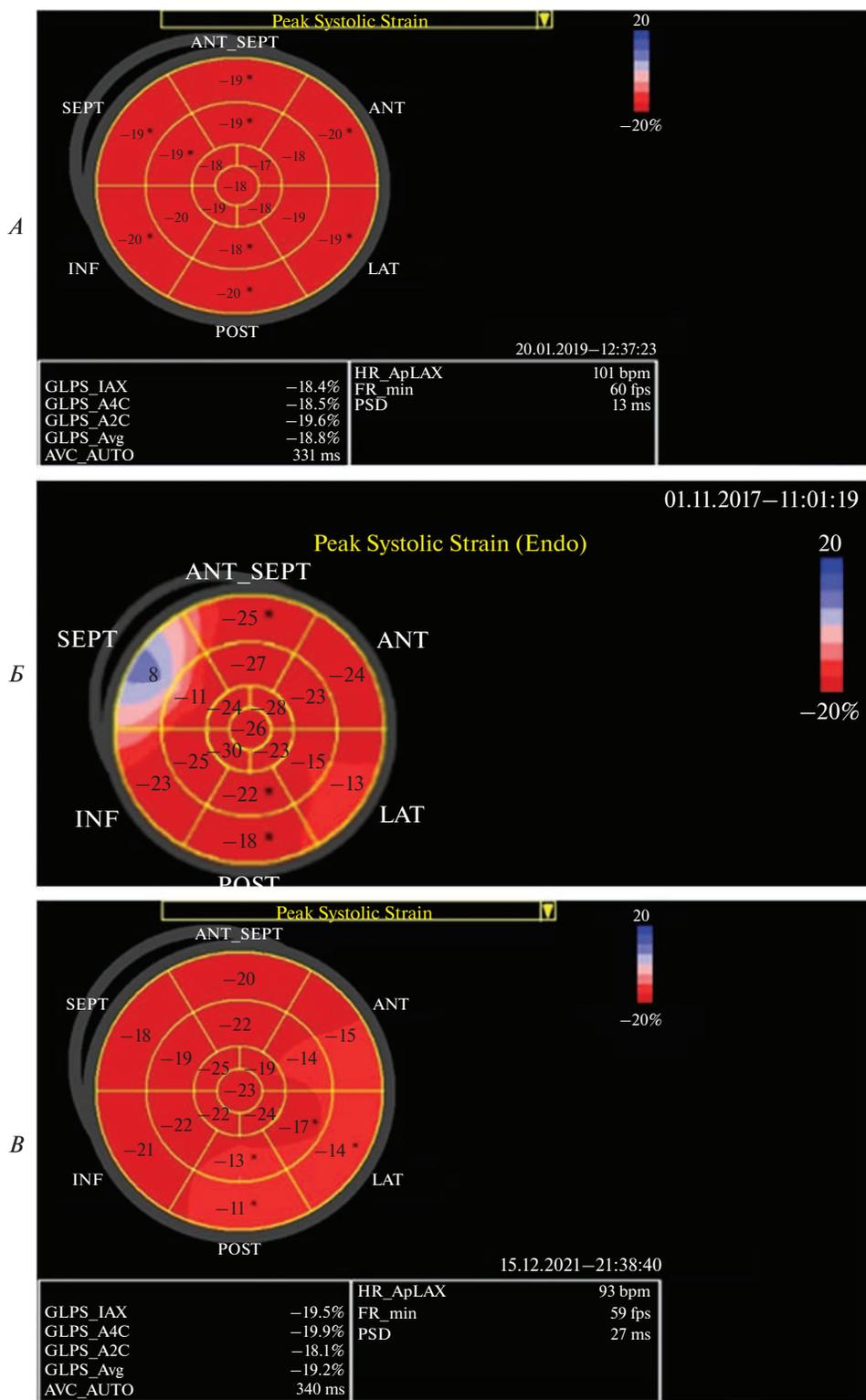
Важно отметить данные, полученные морфологами при изучении детских сердец в условиях недоношенности, в случае воздействия острой и хронической гипоксии. В сердце таких детей наиболее часто выявлялась ишемия переднеперегородочной, нижней и боковой стенок ЛЖ [59, 60], либо МЖП и папиллярных мышц [61, 62], чаще поражения были локализованы субэндокардиально [55, 62]. При анализе образцов сердец новорожденных на 22–27 нед. гестации, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию, обнаружены признаки гипертрофии миокарда, нарушения микроциркуляции, слабая экспрессия протеинов экстрацеллюлярного матрикса, очаговая деструкция крист митохондрий, лизис миофибрилл, незавершенная дифференцировка кардиомиоцитов, снижение экспрессии тропонина Т, увеличение экспрессии  $TGF-\beta_1$  (трансформирующего ростового фактора) [63]. Данными фактами можно объяснить снижение деформации в сегментах ЛЖ в продольном направлении в дальнейшем.

Ряд исследователей считают, что дисфункция ЛЖ у недоношенных детей связана, в том числе, с несинхронным сокращением отдельных сегментов МЖП в систолу [64], с левосторонним смещением МЖП, происходящим при механической вентиляции легких [65, 66], и ее утолщением [67], что способствует в отдаленной перспективе (через 5 лет) гипертрофической трансформации МЖП [67]. ИВЛ-индуцированное повреждение легких и сопряженные с ним последствия ведут к уменьшению роста легочных капилляров, влияющему, в свою очередь, на рост сердечно-сосудистой системы в целом [68, 69]. Определенный вклад в процессы роста и развития сосудов и ткани сердца постнатально у маловесных и недоношенных детей вносит дисфункция эндотелиальных прогениторных клеток, демонстрирующих вследствие повышенной восприимчивости к воздействию гипероксии снижение пролиферации, уменьшение способности к миграции, увеличенную гибель [70–72]. В дальнейшем в процессе роста и развития “сосуды микроциркуляторного русла желудочков и межжелудочковой перегородки детей подвергаются существенной реорганизации на капиллярном уровне, что позволило зафиксировать существование “периодов риска”, характеризующихся снижением компенсаторных возможностей микроциркуляторного русла и появлением ишемии” [73].

Макроскопический анализ сердец, препарированных по методу *F. Torrent-Guasp*, позволил выявить в области задней межжелудочковой борозды вертикальный мышечный тяж, дающий ответвления в МЖП, базальные отделы желудочков и наджелудочковый гребень правого желудочка. Выявленный мышечный тяж в состоянии сокращения также может служить “точкой опоры” для движения миокарда основания желудочков в течение сердечного цикла [15], возможно, обуславливая появление “детских” типов скручивания ЛЖ при недоношенности.

Собственные результаты анализа полярных карт значений сегментарной деформации ЛЖ в продольном направлении (по данным технологии “след пятна” *Speckle Tracking Imaging – 2D Strain*) у детей раннего и дошкольного возрастов, рожденных недоношенными, получавших в неонатальный период респираторную поддержку, находившихся на ИВЛ, также позволяют предположить существование взаимосвязи между найденными изменениями в виде снижения деформации вплоть до ее отсутствия в базальном сегменте МЖП (область с положительным значением деформации (+8%) на рис. 4) и состоянием анатомических областей МЖП и ФС в целом.

Краеугольным камнем структуры ФС, по мнению ряда анатомов и кардиохирургов, является корень аорты — самая толстая и твердая часть



**Рис. 4.** Полярные карты значений деформации (*Strain*) каждого сегмента ЛЖ по схеме “бычий глаз”. *A* – здоровый ребенок Б., возраст 2 года, рожденный доношенным с массой 3250 г, у которого нет снижения деформации (*Strain*) в каком-либо сегменте левого желудочка, “детский” тип скручивания ЛЖ; *B* – ребенок К., возраст 4 года, рожденный недоношенным на сроке беременности 30 нед., вес при рождении 1370 г, у которого отмечено отсутствие деформации межжелудочковой перегородки (МЖП) (положительные значения деформации базального сегмента МЖП; +8%) и снижение деформации в базальном (–13%) и среднем (–15%) сегментах боковой стенки ЛЖ. *B* – ребенок Х., возраст 4 года, рожденный недоношенным на сроке беременности 26 нед., вес при рождении 990 г, у которого отмечено снижение деформации (*Strain*) передней, боковой и задней стенок ЛЖ (от –11 до –15%) (собственные данные).

фиброзного скелета сердца [17, 18, 73]. Корень аорты считается своеобразным центром и находится в тесной взаимосвязи с его структурами — всеми клапанами сердца, вклинен между приточными отделами. Корень аорты имеет фиброзное соединение с МК, соединяется с трикуспидальным клапаном через мембранозную перегородку, связан с проводящей системой сердца, дает начало устьям коронарных артерий, окружающим атриоventрикулярные соединения [18, 74]. Нормальная аорта человека не является жесткой трубкой, проявляя эластические свойства. Жесткость аорты описывает упругое сопротивление, которое аорта оказывает своему растяжению, в то время как обратная величина жесткости есть податливость (растяжимость) [75]. У молодых, практически здоровых добровольцах выявлена корреляционная связь ( $r = -0.36, p < 0.05$ ) значительной апикальной ротации ЛЖ с растяжимостью аорты, а также связь между скручиванием ЛЖ и индексами растяжимости/жесткости аорты [75, 76]. У рожденных недоношенными детей, подростков и взрослых показано уменьшение диаметра аорты, повышение ее жесткости [77–79].

Увеличение размеров магистральных сосудов (аорты и легочной артерии) в детском и подростковом возрастах отмечается параллельно с ростом сердца. Темп роста магистральных сосудов более медленный: объем сердца к 15 годам увеличивается в семь раз, а окружность аорты — только в три раза. С годами несколько уменьшается разница в величине просвета отверстий легочного ствола и аорты: к моменту рождения просвет легочного ствола превышает просвет аорты на 20–25% (аорта — 16 мм, легочный ствол — 21 мм), а к 10–12 годам их просвет сравнивается, при этом у взрослых просвет аорты превышает просвет легочного ствола (аорта — 80 мм, легочный ствол — 74 мм) [38]. “Периметр фиброзного кольца легочной артерии у детей постоянно больше периметра ствола восходящей аорты. Только после 16 лет происходит некоторое расширение аорты и ее магистральных артерий” [38].

Снижение показателей базальной ротации в современной специальной литературе, посвященной вопросу механики ЛЖ детского сердца, связывается именно с повышением давления в системе легочной артерии, при этом повышение давления в системе легочной артерии не влияет на значения апикальной ротации [80]. Снижение легочного кровотока при проведении механической вентиляции легких у недоношенных детей усугубляет нагрузку на сердце [53, 64]. Изменение показателей базальной ротации с положительных значений (“против часовой стрелки”) до отрицательных (“по часовой стрелке”) выявлено у детей, рожденных недоношенными на двадцать девятой неделе беременности, в течение первой недели жизни [81].

### **Сократимость левого желудочка, функции фибробластов и изменения коллагена при недоношенности**

Постнатальное развитие сердца недоношенных детей продолжается в неблагоприятных условиях — вследствие более высокой постнагрузки повышается отложение коллагена во внеклеточном матриксе миокарда, что важно для сохранения целостности и прочности стенки желудочка. В ткани сердца плодов и новорожденных, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию, присутствуют в большом количестве Т-лимфоциты, реализующие воспалительную реакцию, аналогичную классическим воспалительным изменениям [82, 83]. Изменения миокарда ЛЖ преждевременно рожденных детей обсуждается в работе *D.J. Cox et al.* [84], в которой зафиксировано утолщение базальных сегментов ЛЖ в процессе внутриутробного и постнатального развития при различных сроках гестации. Подобные морфологические изменения обусловлены вкладом как гипертрофии кардиомиоцитов, так и фиброза, являющихся ранними патофизиологическими механизмами адаптации в условиях недоношенности (даже при отсутствии стандартных индикаторов воспаления и стресса) [85].

Нарушения строения сердца в условиях недоношенности [86, 87] связаны с накоплением, истощением или перестройкой коллагенового матрикса (изменением размеров, количества, структуры коллагеновых волокон), трансформацией функциональной роли коллагенов миокарда [82, 88–90], изменением свойств экстрацеллюлярного матрикса [91] и кардиомиоцитов [53, 92]. Коллагены I и III типов составляют около 90% от всех коллагенов сердца. Межклеточное вещество миокарда содержит также коллагены IV, V и VI типов, фибронектин, ламинин, эластин, фибриллин, протеогликаны и гликопротеины [89]. Сообщается о семикратном увеличении количества коллагена в интерстиции миокарда сердец недоношенных детей при отсутствии очевидной разницы в соотношении типов I и III коллагена [82, 93].

Пассивное поведение миокарда зависит не только от содержания коллагена [22, 94], но и от соотношения разных его типов, диаметра волокон коллагена, их пространственной структуры, степени сшивания. Ткани, содержащие главным образом коллаген I типа, формирующего волокна большого диаметра с высокой степенью сшивания, будут жестче, чем ткани, состоящие из коллагена III типа, образованного волокнами сравнительно небольшого диаметра, не сшитыми между собой [88, 89, 95]. Патологическое накопление коллагена, изменения качества [88, 89, 95] фиброзной матрицы влияют на функцию желудочков сердца [68, 96]. Среди ведущих механизмов развития фиброза в ткани сердца выделяют:

увеличение отложения коллагена, превращение фибробластов в активные фибробласты, которым свойственны повышенные уровни миграции, синтеза коллагена, секреции провоспалительных цитокинов [89, 97].

Фибробласты участвуют и в создании ФС эмбрионального сердца, а затем после рождения адаптируют сердце к постнатальным стрессовым воздействиям путем ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса для эффективного распределения механической нагрузки в миокарде желудочков [22]. Данные процессы представляются весьма важными, поскольку переход от внутриутробной к неонатальной жизни сопровождается физиологическими изменениями в системе кровообращения – происходит значительное увеличение системного сосудистого сопротивления и повышение постнагрузки на ЛЖ у недоношенного ребенка. Кроме того, миокард недоношенного ребенка обладает неэффективным сократительным механизмом, имеет отличительной чертой преобладание жесткого коллагена, что приводит к уменьшению продолжительности диастолы и нарушению диастолической функции [53, 67]. Спонтанное увеличение артериального давления (АД) у недоношенных новорожденных [67] в первые часы после рождения вследствие развития гиперкатехоламинемии (в норме систолическое АД в 28 нед. гестации составляет 45 мм рт. ст., в 29–31 нед. – 54 мм рт. ст., в 35–37 нед. – 70 мм рт. ст.) и глубокой незрелости всех органов и систем, включая сердце [63], могут оказывать крайне неблагоприятное влияние на течение и исход ранней адаптации после рождения, обуславливая развитие ишемии миокарда и головного мозга [64]. Значительное повышение АД у недоношенных новорожденных детей также отмечается в результате болевых процедур, при выполнении санации дыхательных путей, закапывании глаз, быстрой инфузии коллоидных растворов, двигательной активности и при возникновении судорог [64].

#### **Влияние гипероксии и токсических веществ на сердце недоношенного ребенка**

Помимо неблагоприятного влияния гипоксии на ткани детского сердца [59–62, 82, 83] установлено отрицательное влияние высокой концентрации кислорода (гипероксии), приводящее к развитию фиброза в миокарде ЛЖ недоношенных новорожденных [88, 98, 99], усилению окислительного повреждения ДНК, снижению/остановке пролиферации кардиомиоцитов [99], что, с нашей точки зрения, может оказать негативное влияние на сложные, разноплановые процессы продолжающейся тканевой дифференцировки и роста детского сердца [16], а также на сократимость ЛЖ в отдаленной перспективе [14, 50, 52, 53, 67]. Установлено неблагоприятное влияние

используемых при изготовлении пластиковых медицинских устройств, приборов/потребительских товаров химических веществ (фталатов и бисфенола), применяемых, в том числе, для осуществления лечебного процесса и ухода за детьми, рожденными преждевременно с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела [100–102]. У развивающегося плода и новорожденного механизмы детоксикации химических веществ (бисфенола) окончательно не сформированы [102]. Упомянутые выше химические вещества оказывают биологическое действие посредством связывания с ядерными рецепторами гормонов (нарушая гомеостаз тиреоидных, стероидных гормонов), взаимодействуя с факторами транскрипции, ионными каналами; повреждая внутриклеточные сигнальные пути; трансформируя интеркалированные диски и нарушая межклеточную коммуникацию [100, 101]. Подобные комплексные эффекты могут способствовать неблагоприятным трансформациям сердечно-сосудистой системы у плодов и преждевременно рожденных детей (в том числе, увеличению массы миокарда, снижению сократимости детского сердца) [100, 101].

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Таким образом, особенности строения фиброзного остова (фиброзных треугольников, опорных точек ФС, центрального фиброзного тела, ФК), состояние крупных и коронарных сосудов [17, 18, 22, 31], 3D-архитектоника сердца (ориентация мышечных волокон), процессы продолжающейся тканевой дифференцировки [8–10, 13, 39, 55] и роста детского сердца в условиях недоношенности [35, 71], могут оказывать кардинальное влияние на становление контрактильно-ротационных механизмов в постнатальный период, определяя возникновение феномена “детских” типов скручивающего движения ЛЖ в систолу [14, 50–52].

*Этические нормы.* Все исследования проведены в соответствии с принципами биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующих обновлениях и одобрены локальным этическим комитетом НИИ кардиологии (Томск) (протокол № 210 от 18.02.2021 г.).

*Информированное согласие.* Информированное согласие получено от законных представителей каждого родителя ребенка, подписанное после разъяснения потенциальных рисков и преимуществ, а также характера предстоящего исследования.

*Финансирование работы.* Работа выполнена в соответствии с планом НИИ кардиологии Томского НИМЦ по фундаментальной теме “Фунда-

ментальные аспекты формирования структурно-функциональных изменений сердца и сосудов в разных возрастных группах на доклинической, клинической стадиях и после гемодинамической коррекции сердечно-сосудистых заболеваний”.

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

**Вклад авторов в публикацию.** Павлюкова Елена Николаевна – разработка концепции (формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач), проведение исследования (изучение сократимости детского сердца методом “след пятна” (“*Speckle Tracking Imaging – 2D Strain*”), анализ и интерпретация полученных инструментальных данных), подготовка опубликованной работы в части визуализации/отображения данных, подготовка и редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи. Колосова Марина Владимировна – разработка концепции (формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач), проведение исследования (подготовка клинического материала, анализ и интерпретация полученных данных исследования, анализ и обобщение данных литературы), подготовка опубликованной работы в части визуализации/отображения данных, подготовка и редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи. Неклюдова Галина Владимировна – проведение исследования (сбор, систематизация, анализ и интерпретация данных клинического исследования, постпроцессинговая обработка инструментальных методов исследования – метод “след пятна” (“*Speckle Tracking Imaging – 2D Strain*”)). Карпов Ростислав Сергеевич – общее руководство деятельностью исследовательской группы, разработка концепции (формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач), утверждение окончательного варианта статьи.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Tan C.M.J., Lewandowski A.J.* The Transitional Heart: From Early Embryonic and Fetal Development to Neonatal Life // *Fetal Diagn. Ther.* 2020. V. 47. № 5. P. 373.
2. *Chehade H., Simeoni U., Guignard J.P., Boubred F.* Preterm birth: long term cardiovascular and renal consequences // *Curr. Pediatr. Rev.* 2018. V. 14. № 4. P. 219.
3. *Carr H., Cnattingius S., Granath F. et al.* Preterm birth and risk of heart failure up to early adulthood // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017. V. 69. № 21. P. 2634.
4. *Lehmann G.C., Levy P.T., Patel M.D. et al.* Maturation patterns of left ventricular rotational mechanics in pre-term infants through 1 year of age // *Cardiol. Young.* 2020. V. 30. № 9. P. 1238.
5. *Каган И.И.* Современные аспекты клинической анатомии XXI в. // *Оперативная хирургия и клиническая анатомия.* 2018. Т. 2. № 4. С. 33.  
*Kagan I.I.* Current aspects of clinical anatomy in the 21 century // *Russian Journal of Operative Surgery and Clinical Anatomy.* 2018. V. 2. № 4. P. 33.
6. *Mori S., Tretter J.T., Spicer D.E. et al.* What is the real cardiac anatomy? // *Clin. Anat.* 2019. V. 32. № 3. P. 288.
7. *Torrent-Guasp F., Ballester M., Buckberg G.D. et al.* Spatial orientation of the ventricular muscle band: physiologic contribution and surgical implications // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2001. V. 122. № 2. P. 389.
8. *MacIver D.H., Stephenson R.S., Jensen B. et al.* The end of the unique myocardial band: Part I. Anatomical considerations // *Eur. J. Cardiothoracic Surg.* 2018. V. 53. № 1. P. 112.
9. *Trainini J., Lowenstein J., Beraudo M. et al.* Myocardial torsion and cardiac fulcrum // *Morphologie.* 2021. V. 105. № 348. P. 15.
10. *Trainini J., Beraudo M., Wernicke M. et al.* Physiology of the Helical Heart // *Int. J. Anat. Appl. Physiol.* 2021. V. 7. № 5. P. 195.
11. *Mondillo S., Galderisi M., Mele D. et al.* Speckle-tracking echocardiography: a new technique for assessing myocardial function // *J. Ultrasound Med.* 2011. V. 30. № 1. P. 71.
12. *Гринчук И.И., Булгак А.Г., Усс Н.Л.* Современные возможности трансторакальной эхокардиографии в оценке систолической функции левого желудочка // *Кардиология в Беларуси.* 2022. Т. 14. № 1. С. 67.  
*Grinchuk I.I., Bulgak A.G., Uss N.L.* Modern possibilities of transthoracic echocardiography in the assessment of left ventricular systolic function // *Cardiology in Belarus.* 2022. V. 14. № 1. P. 67.
13. *Mora V., Roldán I., Romero E. et al.* Myocardial contraction during the diastolic isovolumetric period: analysis of longitudinal strain by means of speckle tracking echocardiography // *J. Cardiovasc. Dev. Dis.* 2018. V. 5. № 3. P. 41.
14. *Павлюкова Е.Н., Колосова М.В., Неклюдова Г.В., Карпов Р.С.* 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. С. 74.  
*Pavlyukova E.N., Kolosova M.V., Neklyudova G.V., Karpov R.S.* Left ventricular mechanics in children aged from one to five years old with very low and extremely low birth weight // *Ultrasound and Functional Diagnostics.* 2020. № 3. P. 74.
15. *Захарова В.П., Трёмбовецкая Е.М., Савчук Т.В. и др.* Новые аспекты строения миокарда желудочков сердца // *Серце і судини.* 2014. № 3. С. 35.  
*Zakharova V.P., Trembovetskaya E.M., Savchuk T.V. et al.* New aspects of the structure of the myocardium of the ventricles of the heart // *Serce i Sudini.* 2014. № 3. P. 35.
16. *Zhikun, G., Xiaojun, W., Wenliang, Y. et al.* Histological and histochemical studies on central fibrous body in fetus heart // *Chinese Journal of Anatomy.* 1995. V. 18. № 4. P. 358.

17. *Khushale K.D., Bhosale Y.J.* Steps in the Dissection of the Fibrous Skeleton of the Heart // *Indian Journal of Anatomy*. 2016. V. 5. № 3. P. 339.
18. *Zhu X.* The Cardiac Skeleton and the Aortic Root / *Surgical Atlas of Cardiac Anatomy*. Springer, Dordrecht, 2015. P. 101.
19. *Cary T., Pearce J.* Aortic stenosis: pathophysiology, diagnosis, and medical management of nonsurgical patients // *Crit. Care Nurse*. 2013. V. 33. № 2. P. 58.
20. *Гурин А.М.* Структурно-функциональные особенности сердечной мышечной ткани человека // *Современные наукоемкие технологии*. 2009. № 11. С. 28.  
*Gurin A.M.* Structural and functional features of human cardiac muscle tissue // *Modern Problems of Science and Education*. 2009. № 11. P. 28.
21. *Li Y., Chen W., Chen Y. et al.* Computer reconstruction of the cardiac skeleton and its application in locating heart valve planes // *Digital Medicine*. 2016. V. 2. № 1. P. 22.
22. *Saremi F., Sánchez–Quintana D., Mori S. et al.* Fibrous skeleton of the heart: anatomic overview and evaluation of pathologic conditions with CT and MR imaging // *RadioGraphics*. 2017. V. 37. № 5. P. 1330.
23. *Михайлов С.С.* Клиническая анатомия сердца. М.: Медицина, 1987. 288 с. *Mikhailov S.S.* Clinical anatomy of the heart. M.: Medicine, 1987. 288 p.
24. *Трисветова Е.Л., Юдина О.А.* Клинические и морфологические признаки аномалий митрального комплекса // *Российский кардиологический журнал*. 2020. Т. 25. № 1. С. 3357.  
*Trisvetova E.L., Yudina O.A.* Clinical and morphological features of malformations of the mitral valve complex // *Russ. J. Cardiol*. 2020. V. 25. № 1. P. 3357.
25. *de Carvalho Filho E.T., de Carvalho C.A.F., de Souza R.R.* Age-related changes in elastic fibers of human heart // *Gerontology*. 1996. V. 42. № 4. P. 211.
26. *El-busaidy H., Saidi H., Odula P. et al.* Age changes in the structure of human atrioventricular annuli // *Anatomy J. Africa*. 2012. V. 1. № 1. P. 31.
27. *Шатов Д.В., Гасанова И.Х.* Анатомия клапанов сердца // *Крымский журн. экспериментальной и клинической медицины*. 2019. Т. 9. № 1. С. 55.  
*Shatov D.V., Gasanova I.H.* Anatomy of heart valves // *Crimean J. Experimental and Clinical Medicine*. 2019. V. 9. № 1. P. 55.
28. *Pozzoli A., Zuber M., Reisman M. et al.* Comparative anatomy of mitral and tricuspid valve: what can the interventionist learn from the surgeon // *Front. Cardiovasc. Med*. 2018. V. 5. P. 80.
29. *Misfeld M., Sievers H.H.* Heart valve macro- and microstructure // *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci*. 2007. V. 362. № 1484. P. 1421.
30. *Angelini A.N., Ho S.Y., Anderson R.H. et al.* A histological study of the atrioventricular junction in hearts with normal and prolapsed leaflets of the mitral valve // *Br. Heart. J*. 1988. V. 59. № 6. P. 712.
31. *van Gils F.A.* The fibrous skeleton in the human heart: embryological and pathogenetic considerations // *Virchows Arch. A. Pathol Anat Histol*. 1981. V. 393. № 1. P. 61.
32. *Janse M.J., Anderson R.H., van Capelle F.J.* A combined electrophysiological and anatomical study of the human fetal heart // *Am. Heart J*. 1976. V. 91. № 5. P. 556.
33. *Шаликова Л.О., Лященко Д.Н., Кирьянова Д.М.* Морфометрические характеристики левых отделов сердца человека в промежуточном плодном периоде онтогенеза // *ВНМТ*. 2016. Т. 23. № 3. P. 136.  
*Shalikova L.O., Lyashchenko D.N., Kiryanova D.M.* The morphological characteristics of the left heart in human fetuses in the intermediate period of ontogenesis // *Journal of New Medical Technologies*. 2016. V. 23. № 3. P. 136.
34. *Спирина Г.А.* Морфология сердца и легких плодов человека в исследованиях на кафедре анатомии человека // *Фундам. исслед*. 2007. № 12-1. P. 173.
35. *Кошарный В., Слободян А.Н., Абдул-Оглы Л.В. и др.* Особенности формообразования стенки сердца и его пространственной ориентации на этапах пренатального онтогенеза. Монография. Днепр: “Середняк Т.К.”, 2017. 148 с.  
*Kosharny V.V., Slobodyan A.N., Abdul-Ogly L.V. et al.* Peculiarities of formation of the heart wall and its spatial orientation at the stages of prenatal ontogenesis. Monograph. Dnepr: “T.K. Serednyak”, 2017. 148 p.
36. *Лященко Д.Н., Шаликова Л.О.* Скелетотопия и проекционная анатомия сердца и внутрисердечных структур человека в раннем плодном периоде онтогенеза // *ВНМТ*. 2011. Т. 18. № 2. С. 126.  
*Lyashchenko D.N., Shalikova L.O.* Skeletotopy and projection anatomy of heart and intracardiac structures in the human early fetal period of ontogenesis // *J. New Medical Technologies*. 2011. V. 18. № 2. P. 126.
37. *Whiteman S., Alimi Y., Carrasco M. et al.* Anatomy of the cardiac chambers: A review of the left ventricle // *Transl. Res. Anat*. 2021. V. 23. P. 100095.
38. *Воронцов И.М., Мазурин А.В.* Пропедевтика детских болезней. 3-е изд. доп. и перераб. СПб.: ООО “Издательство Фолиант”, 2009. 1000 с.
39. *Sánchez–Quintana D., Garcia–Martinez V., Climent V., Hurlé J.M.* Morphological changes in the normal pattern of ventricular myoarchitecture in the developing human heart // *Anat. Rec*. 1995. V. 243. № 4. P. 483.
40. *Nandadasa S., Foulcer S., Apte S.S.* The multiple, complex roles of v-src and its proteolytic turnover by ADAMTS proteases during embryogenesis // *Matrix Biol*. 2014. V. 35. P. 34.
41. *Yamak A., Nemer M.* Role of Embryonic and Differentiated Cells in Cardiac Development / *Biomaterials for Cardiac Regeneration*. Springer, Cham, 2015. P. 37.
42. *Frangogiannis N.G., Kovacic J.C.* Extracellular matrix in ischemic heart disease, part 4/4: JACC focus seminar // *J. Am. Coll. Cardiol*. 2020. V. 75. № 17. P. 2219.
43. *Ming L., Yuexian Y., Fengdong L.* Histological examination of the relation between the central fibrous body and the conduction system // *Acta Anatomica Sinica*. 1990. № 3. P. 239.
44. *Lie J.T., Rosenberg H.S., Erickson E.E.* Histopathology of the conduction system in the sudden infant death syndrome // *Circulation*. 1976. V. 53. № 1. P. 3.

45. *Egerbacher M., Bock P.* Myxoid tissue: its morphology, histochemistry, and relationship with other supporting tissues // *Arch. Histol. Cytol.* 1997. V. 60. № 2. P. 121.
46. *Carreon C.K., Sanders S.P., Ashworth M.T.* Chondroid and osseous metaplasia of the central fibrous body in adolescent hearts with mutations in *TNNI3* and *TNNT2* genes // *Pediatr. Dev. Pathol.* 2020. V. 23. № 6. P. 453.
47. *Moittié S., Baiker K., Strong V. et al.* Discovery of os cordis in the cardiac skeleton of chimpanzees (*Pan troglodytes*) // *Sci. Rep.* 2020. V. 10. № 1. P. 9417.
48. *Massari C.H.D.A.L., Ferreira–Silva A., Riceti–Magalhães H.I. et al.* Computed tomography examination of the os cordis in a lamb (*Ovis aries Linnaeus, 1758*) // *J. Revista MVZ Córdoba.* 2022. V. 27. № 1. P. e2153.
49. *Daghash S.M., Farghali H.A.M.* The cardiac skeleton of the Egyptian Water buffalo (*Bubalus bubalis*) // *Int. J. Adv. Res. Biol. Sci.* 2017. V. 4. № 5. P. 1.
50. *Павлюкова Е.Н., Колосова М.В., Унашева А.И., Карпов Р.С.* Ротация и скручивание левого желудочка у здоровых детей и подростков, рожденных доношенными // *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* 2017. № 1. С. 39.  
*Pavlyukova E.N., Kolosova M.V., Unasheva A.I., Karpov R.S.* Left ventricle rotation and twist in children and adolescents born full-term // *Ultrasound and Functional Diagnostics.* 2017. № 1. P. 39.
51. *Notomi Y., Srinath G., Shiota T. et al.* Maturation and adaptive modulation of left ventricular torsional biomechanics: Doppler tissue imaging observation from infancy to adulthood // *Circulation.* 2006. V. 113. № 21. P. 2534.
52. *Al-Naami G.H.* Torsion of young hearts: a speckle tracking study of normal infants, children, and adolescents // *Eur. J. Echocardiography.* 2010. V. 11. № 10. P. 853.
53. *El-Khuffash A., McNamara P.J.* Hemodynamic assessment and monitoring of premature infants // *Clin. Perinatol.* 2017. V. 44. № 2. P. 377.
54. *Karnik R., Uppu S.C., Tozzi M. et al.* Abnormalities in Left Ventricular Rotation Are Inherent in Young Children with Repaired Tetralogy of Fallot and Are Independent of Right Ventricular Dilation // *Pediatr. Cardiol.* 2018. V. 39. № 6. P. 1172.
55. *Franciosi R.A., Blanc W.A.* Myocardial infarcts in infants and children. I. A necropsy study in congenital heart disease // *J. Pediatr.* 1968. V. 73. № 3. P. 309.
56. *Ахмедов Я.* Основы лучевой диагностики сердца и крупных сосудов у детей (обзор) // *Журнал кардиореспираторных исследований.* 2020. Т. 1. № 2. С. 14.  
*Akhmedov Ya.* Fundamentals of radiation diagnostics of the heart and large vessels in children (review) // *Journal of Cardiorespiratory Research.* 2020. V. 1. № 2. P. 14.
57. *Кузьменко Ю.Ю., Маликов А.В.* Некоторые аспекты морфологических особенностей сердечно-сосудистой системы до и после рождения // *Вісник проблем біології і медицини.* 2018. Т. 2. № 1. P. 17.  
*Kuzmenko Yu. Yu., Malikov A. V.* Some aspects of morphological peculiarities of the cardiovascular system before and after birth // *Bulletin Problems Biol. Med.* 2018. V. 2. № 1. P. 17.
58. *Kozlovskyka G.O.* Morfofunktsionalni osoblivosti budovi ta rozvitku klapaniv aorty ta legenevogo stovburu v ontogenezi. Dnipropetrovsk, 2007. P. 18.
59. *Гнусаев С.Ф., Шибаяев А.Н., Федерякина О.Б., Иванов Д.А.* Значение доплерэхокардиографического метода в диагностике гипоксической ишемии миокарда у новорожденных // *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* 2006. № 1. С. 89.  
*Gnusaev S.F., Shibaev A.N., Federyakina O.B., Ivanov D.A.* Significance of doppler echocardiography in neonatal myocardium hypoxic ischemia diagnosis // *Ultrasound and Functional Diagnostics.* 2006. № 1. P. 89.
60. *de Vetten L., Bergman K.A., Elzenga N.J. et al.* Neonatal myocardial infarction or myocarditis? // *Pediatr. Cardiol.* 2011. V. 32. № 4. P. 492.
61. *Bancalari A., Otero C., Bello P. et al.* Myocardial damage following neonatal severe asphyxia // *Rev. Chil. Pediatr.* 1991. V. 62. № 4. P. 232.
62. *Bamber A.R., Pryce J., Cook A. et al.* Myocardial necrosis and infarction in newborns and infants // *Forensic Sci. Med. Pathol.* 2013. V. 9. № 4. P. 521.
63. *Кулида Л.В., Марченко М.В., Перетятко Л.П. и др.* Патоморфология гипоксически-ишемических поражений миокарда у новорожденных 22–27 недель гестации // *Архив патологии.* 2021. Т. 83. № 4. С. 29.  
*Kulida L.V., Marchenko M.V., Peretyatko L.P. et al.* [Morphopathology of myocardial hypoxic-ischemic injuries in newborns at 22–27 weeks gestation] // *Archive Pathologii.* 2021. V. 83. № 4. P. 29.
64. *Шейбак Л.Н.* Особенности гемодинамики у недоношенных новорожденных детей в ранний неонатальный период // *Медицинские новости.* 2018. № 4(283). С. 17.  
*Sheibak L.N.* [Features of hemodynamics in preterm neonates in the early neonatal period] // *Meditsinskie Novosti.* 2018. № 4(283). P. 17.
65. *Jardin F., Farcot J.C., Boisante L. et al.* Influence of positive end-expiratory pressure on left ventricular performance // *N. Engl. J. Med.* 1981. V. 304. № 7. P. 387.
66. *Rankin J.S., Olsen C.O., Arentzen C.E. et al.* The effects of airway pressure on cardiac function in intact dogs and man // *Circulation.* 1982. V. 66. № 1. P. 108.
67. *Mikkola K., Leipälä J., Boldt T., Fellman V.* Fetal growth restriction in preterm infants and cardiovascular function at five years of age // *J. Pediatr.* 2007. V. 151. № 5. P. 494.
68. *Geva T., Bucholz E.M.* Is Myocardial Fibrosis the Missing Link Between Prematurity, Cardiac Remodeling, and Long-Term Cardiovascular Outcomes? // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2021. V. 78. № 7. P. 693.
69. *Le B., Sutherland M.R., Black M.J.* Maladaptive structural remodelling of the heart following preterm birth // *Curr. Opin. Physiol.* 2018. V. 1. P. 89.
70. *Markopoulou P., Papanikolaou E., Loukopoulou S. et al.* Increased circulating endothelial progenitor cells (EPCs) in prepubertal children born prematurely: a possible link between prematurity and cardiovascular risk // *Pediatr. Res.* 2021. V. 90. № 1. P. 156.

71. Bertagnolli M., Xie L.F., Paquette K. et al. Endothelial colony-forming cells in young adults born preterm: a novel link between neonatal complications and adult risks for cardiovascular disease // *J. Am. Heart Assoc.* 2018. V. 7. № 14. P. e009720.
72. Fujinaga H., Baker C.D., Ryan S.L. et al. Hyperoxia disrupts vascular endothelial growth factor-nitric oxide signaling and decreases growth of endothelial colony-forming cells from preterm infants // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2009. V. 297. № 6. P. L1160.
73. Прикладная анатомия сердца. Под ред. Козлова В.А. Днепропетровск: Днепропетровская государственная медицинская академия, 1996. 173 с. [Applied anatomy of the heart]. Ed. Kozlov V.A. Dnepropetrovsk: Dnepropetrovsk State Medical Academy, 1996. 173 p.
74. Белов Ю.В., Комаров Р.Н., Россейкин Е.В. и др. Анатомические особенности корня аорты с хирургических позиций // *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* 2012. Т. 5. № 3. P. 4. Belov Yu.V., Komarov R.N., Rosseikin E.V. et al. [Anatomical features of aortic root from surgical point of view] // *Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya.* 2012. V. 5. № 3. P. 4.
75. Nemes A., Kalapos A., Domsik P. et al. Correlations between echocardiographic aortic elastic properties and left ventricular rotation and twist—Insights from the three-dimensional speckle-tracking echocardiographic MAGYAR-Healthy Study // *Clin. Physiol. Funct. Imaging.* 2013. V. 33. № 5. P. 381.
76. Nemes A., Rác G., Kormányos Á. et al. Left ventricular rotational abnormalities in adult patients with corrected tetralogy of Fallot following different surgical procedures (Results from the CSONGRAD Registry and MAGYAR-Path Study) // *Cardiovasc. Diagn. Ther.* 2021. V. 11. № 2. P. 623.
77. Kowalski R.R., Beare R., Doyle L.W. et al. Elevated blood pressure with reduced left ventricular and aortic dimensions in adolescents born extremely preterm // *J. Pediatr.* 2016. V. 172. P. 75.
78. Schuermans A., Lewandowski A.J. Understanding the Preterm Human Heart: What do We Know So Far? // *Anat. Rec.* 2022. V. 305. № 9. P. 2099.
79. Schubert U., Müller M., Bonamy A.K.E. et al. Aortic growth arrest after preterm birth: a lasting structural change of the vascular tree // *J. Dev. Orig. Health Dis.* 2011. V. 2. № 4. P. 218.
80. Breatnach C.R., Bussmann N., Smith A. et al. Cardiac mechanics in infants with Down syndrome in the early neonatal period // *J. Perinatology.* 2019. V. 39. № 5. P. 626.
81. James A., Corcoran J.D., Mertens L. et al. Left ventricular rotational mechanics in preterm infants less than 29 weeks' gestation over the first week after birth // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2015. V. 28. № 7. P. 808.
82. Bensley J.G., Stacy V.K., De Matteo R. et al. Cardiac remodelling as a result of pre-term birth: implications for future cardiovascular disease // *Eur. Heart J.* 2010. V. 31. № 16. P. 2058.
83. Humberg A., Fortmann I., Siller B. et al. Preterm birth and sustained inflammation: consequences for the neonate // *Semin. Immunopathol.* 2020. V. 42. № 4. P. 451.
84. Cox D.J., Bai W., Price A.N. et al. Ventricular remodeling in preterm infants: computational cardiac magnetic resonance atlas shows significant early remodeling of the left ventricle // *Pediatr. Res.* 2019. V. 85. № 6. P. 807.
85. Lewandowski A.J. The preterm heart: a unique cardiomyopathy? // *Pediatr. Res.* 2019. V. 85. № 6. P. 738.
86. Kumar P., Morton J.S., Shah A. et al. Intrauterine exposure to chronic hypoxia in the rat leads to progressive diastolic dysfunction and increased aortic stiffness from early postnatal developmental stages // *Physiol. Rep.* 2020. V. 8. № 1. P. e14327.
87. Lewandowski A.J., Raman B., Bertagnolli M. et al. Association of preterm birth with myocardial fibrosis and diastolic dysfunction in young adulthood // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2021. V. 78. № 7. P. 683.
88. Benny M., Hernandez D.R., Sharma M. et al. Neonatal hyperoxia exposure induces aortic biomechanical alterations and cardiac dysfunction in juvenile rats // *Physiol. Rep.* 2020. V. 8. № 1. P. e14334.
89. Максимьяк Л.А., Котлукова Н.П. Роль соединительной ткани сердца в обеспечении его структурных и функциональных свойств, ремоделирование на фоне патологии у детей // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2016. V. 95. № 3. P. 169. Maksimyak L.A., Kotlukova N.P. Heart connective tissue role in ensuring its structural and functional properties, remodeling caused by pathology in children // *Pediatrics n.a. G.N. Speransky.* 2016. V. 95. № 3. P. 169.
90. González A., López B., Ravassa S. et al. The complex dynamics of myocardial interstitial fibrosis in heart failure. Focus on collagen cross-linking // *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Res.* 2019. V. 1866. № 9. P. 1421.
91. Wang Z., Long D.W., Huang Y. et al. Decellularized neonatal cardiac extracellular matrix prevents widespread ventricular remodeling in adult mammals after myocardial infarction // *Acta Biomater.* 2019. V. 87. P. 140.
92. Piquereau J., Ventura-Clapier R. Maturation of cardiac energy metabolism during perinatal development // *Front. Physiol.* 2018. V. 9. P. 959.
93. Li L., Zhao Q., Kong W. Extracellular matrix remodeling and cardiac fibrosis // *Matrix Biol.* 2018. V. 68. P. 490.
94. Lê B., Dahl M.J., Albertine K.H. et al. Preterm birth with neonatal interventions accelerates collagen deposition in the left ventricle of lambs without affecting cardiomyocyte development // *CJC Open.* 2021. V. 3. № 5. P. 574.
95. Duong T.E., Hagood J.S. Epigenetic regulation of myofibroblast phenotypes in fibrosis // *Current pathobiology reports.* 2018. V. 6. № 1. P. 79.
96. Mohamed A., Marciniak M., Williamson W. et al. Association of Systolic Blood Pressure Elevation With Disproportionate Left Ventricular Remodeling in Very Preterm-Born Young Adults: The Preterm Heart and

- Elevated Blood Pressure // *JAMA Cardiol.* 2021. V. 6. № 7. P. 821.
97. *Henderson N.C., Rieder F., Wynn T.A.* Fibrosis: from mechanisms to medicines // *Nature.* 2020. V. 587. № 7835. P. 555.
98. *Bhargava S.* Reactive oxygen species and their epigenetic consequences in heart diseases / *Oxidative Stress in Heart Diseases.* Springer, Singapore, 2019. P. 141.
99. *Cohen E.D., Yee M., Porter Jr. G.A. et al.* Neonatal hyperoxia inhibits proliferation and survival of atrial cardiomyocytes by suppressing fatty acid synthesis // *JCI Insight.* 2021. V. 6. № 5. P. e140785.
100. *Ramadan M., Cooper B., Posnack N.G.* Bisphenols and phthalates: Plastic chemical exposures can contribute to adverse cardiovascular health outcomes // *Birth Defects Res.* 2020. V. 112. № 17. P. 1362.
101. *Darbre P.D.* Chemical components of plastics as endocrine disruptors: Overview and commentary // *Birth Defects Res.* 2020. V. 112. № 17. P. 1300.
102. *Дергачева Н.И., Паткин Е.Л., Сучкова И.О., Софронов Г.А.* Бисфенол А и болезни человека. Механизмы действия // *Экологическая генетика.* 2019. Т. 17. № 3. С. 87.
- Dergacheva N.I., Patkin E.L., Suchkova I.O., Sofronov G.A.* Bisphenol A and human diseases. Mechanisms of action // *Ecological Genetics.* 2019. V. 17. № 3. P. 87.

## Mechanics of the Left Ventricle in Children Born Prematurely

**E. N. Pavlyukova<sup>a, \*</sup>, M. V. Kolosova<sup>b</sup>, G. V. Neklyudova<sup>a</sup>, R. S. Karpov<sup>a</sup>**

<sup>a</sup>*Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Center of the RAS, Tomsk, Russia*

<sup>b</sup>*Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Tomsk, Russia*

\*E-mail: pavluk@cardio-tomsk.ru

An increase in the birth rate of premature and low birth weight children at the current level of medical development requires the development of fundamental ideas about the physiology of the cardiovascular system in a history of preterm birth from the point of view of pre- and postnatal ontogenesis. Practicing neonatologists, pediatricians, therapists, cardiologists, reproductiveologists, etc. it is necessary to improve the traditional ideas about the mechanisms of damage to the cardiovascular system in this category of patients. Because it is established that this clinical subgroup is characterized by increased risks of early onset of pathology of the heart and blood vessels, as well as a high mortality rate in adulthood. Pathological changes of the cardiovascular system in conditions of prematurity can occur at various levels of integration of the body (molecular, subcellular, cellular, organ, functional systems, organismal). The use of modern non-invasive technology “spot trace” makes it possible to study the features of segmental deformation and the variety of forms of LV torsion mechanics during postnatal growth and development in prematurely born children. Optimization of research and diagnostic processes in the field of mechanics of the infant heart in the prenatal and postnatal periods from the point of view of progressive data on anatomy, histology, clinical biochemistry allows us to study the nature of various contractile-rotational models, as well as reasonably assume the contribution of the fibrous skeleton of the infant heart to the formation of “childhood types” of left ventricular twisting. The search and development of informative criteria for the early diagnosis of latent subclinical heart dysfunction in childhood, taking into account the possibilities of non-invasive ultrasound technology “spot trace” (analysis of types of rotational movement, determination of areas of reduced longitudinal deformation of the left ventricle), based on the current provisions of evidence-based medicine, have become quite possible in modern conditions and are demonstrated by the authors in this review. The information offered to the readers will allow to expand the understanding of the physiology and pathophysiology of the infant heart with a history of premature birth, bearing in mind the fact that prematurity is considered a chronic condition.

**Keywords:** baby heart, premature babies, contractility of the left ventricle of the heart, polar maps, fibrous skeleton.