



Павлюкова Е.Н.¹ ✉, Колосова М.В.², Неклюдова Г.В.¹, Карпов Р.С.¹

¹ Научно-исследовательский институт кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, Томск, Россия

² Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

Постнатальный онтогенез торсионных механизмов детского сердца при недоношенности: обзор литературы

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Павлюкова Е.Н. – 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 М.В. – 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 Г.В. – проведение исследования (сбор, систематизация, анализ и интерпретация данных клинического исследования, пост-процессинговая обработка инструментальных методов исследования – метод «след пятна» (Speckle Tracking Imaging – 2D Strain)); Карпов Р.С. – общее руководство деятельностью исследовательской группы, разработка концепции (формирование идеи, формулировка и развитие ключевых целей и задач), утверждение окончательного варианта статьи.

Финансирование. Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Этическое заявление. Исследование одобрено этическим комитетом НИИ кардиологии (протокол № 210 от 18.02.2021).

Информированное согласие. Информированное согласие получено от законных представителей каждого пациента.

Подана: 27.10.2022

Принята: 05.06.2023

Контакты: pavluk@cardio-tomsk.ru

Резюме

Высокие риски неблагоприятных событий со стороны сердечно-сосудистой системы в группе взрослых, рожденных недоношенными, требуют усиленного изучения вопросов физиологии и патофизиологии детского сердца при наличии информации о преждевременных родах в анамнезе, являющихся по современным представлениям хроническим состоянием. Истоки заболеваний сердца и сосудов во взрослом возрасте берут начало в патологии антенатального и раннего неонатального периодов развития и определяют в известной степени качество жизни взрослых пациентов в отдаленные временные промежутки. Использование современных неинвазивных ультразвуковых технологий исследования сердечно-сосудистой системы у детей, рожденных недоношенными с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела, позволило получить новые данные фундаментального характера, а также существенно расширить традиционные представления о природе торсионных механизмов и вкладе потокогенной составляющей в процессы постнатального онтогенеза. Развитие различных моделей контрактильно-ротационных процессов и формирование нескольких вариантов вихревых диастолических потоков левого желудочка у детей в возрасте от одного года до пяти лет, рожденных недоношенными, является

неотъемлемой частью процесса постнатального онтогенеза детского сердца при условии наличия фактора преждевременных родов в анамнезе.

Ключевые слова: дети, рожденные с очень низкой массой тела, дети, рожденные с экстремально низкой массой тела, глобальная деформация левого желудочка в продольном направлении, сегментарная деформация левого желудочка в продольном направлении, скручивание левого желудочка, фиброзный скелет сердца, вихревой поток в полости левого желудочка, Speckle Tracking Imaging – 2D Strain, Blood Speckle Imaging (BSI)

Pavlyukova E.¹ ✉, Kolosova M.², Neklyudova G.¹, Karpov R.¹

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

² Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

Postnatal Ontogenesis of Torsion Mechanisms of Child Heart in Prematurity: A Literature Review

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Pavlyukova E. – concept (idea, key goals and objectives formulation and development), research (study of child heart contractility by "spot trace method" ("Speckle Tracking Imaging – 2D Strain"), analysis and interpretation of instrumental data obtained), preparation of work to be published in terms of data visualization/imaging, text writing and editing, article final version approval; Kolosova M. – concept (idea, key goals and objectives formulation and development), research (clinical material preparation, data obtained analysis and interpretation, literature data analysis and synthesis), preparation of work to be published in terms of data visualization/imaging, text writing and editing, article final version approval; Neklyudova G. – study conducting (collection, systematization, analysis and interpretation of clinical trial data, post-processing processing of instrumental research methods – the "spot trace" method ("Speckle Tracking Imaging – 2D Strain")); Karpov R. – general management of the research group, concept (idea, key objectives and tasks formulation and development), article final version approval.

Funding. None of the authors have a financial interest in the materials or methods presented.

Ethics statement. The study was approved by the ethics committee of the Cardiology Research Institute (protocol No. 210 of February 18, 2021).

Informed consent. Informed consent is obtained from each patient's legal representatives.

Submitted: 27.10.2022

Accepted: 05.06.2023

Contacts: pavluk@cardio-tomsk.ru

Abstract

High risks of adverse cardiovascular events in the group of adults born prematurely require an intensified study of the physiology and pathophysiology of the child heart given the history of preterm birth, which is considered as chronic condition under modern concepts. The origins of heart and vascular disease in adulthood originate in the pathology of antenatal and early neonatal periods, determining to a certain extent the quality of life of adult patients in remote time intervals. The use of modern non-invasive ultrasound technologies for studying the cardiovascular system in children born prematurely with low, very low and extremely low body weight allowed to obtain new fundamental data as well as to expand significantly conventional conceptions of the nature of torsion mechanisms and the contribution of the flow-generating component in postnatal ontogenesis. The development of various models of contractile-rotational processes and the formation of

several variants of left ventricular vortex diastolic flows in preterm-born children aged one to five years is an integral part of the process of postnatal ontogenesis of the child heart given a history of preterm birth.

Keywords: children born with very low birth weight, children born with extremely low body weight, Left Ventricle Global Longitudinal Strain, left Ventricle Segmental Longitudinal Strain, Left Ventricular Twist, vortex flow in the left ventricular cavity, Speckle Tracking Imaging – 2D Strain, Blood Speckle Imaging (BSI)

Значительное улучшение выживаемости недоношенных детей в последние годы приводит к тому, что данная клиническая группа остается в зоне риска развития широкого спектра заболеваний сердечно-сосудистой системы и осложнений (эндотелиальная дисфункция, структурная и функциональная модификация сердца, патология коронарных сосудов, артериальная гипертензия) [1–5]. Патология сердечно-сосудистой системы у рожденных преждевременно возникает не только в детстве, в неонатальный период [5], но и в долгосрочной перспективе зрелого возраста [6–8]. Истоки перечисленных заболеваний кроются в проблемах антенатального и раннего неонатального периодов развития [9], определяя в известной степени качество жизни пациентов данной клинической группы в отдаленные временные промежутки [9–11]. Риск дебюта ишемической болезни сердца во взрослом возрасте коррелирует с низкой массой (менее 2500 г), длиной тела, маленькой окружностью головы при рождении, низкой массой плаценты [9, 11]. Проведенные национальные когортные исследования в группе рожденных недоношенными взрослых людей продемонстрировали повышенные на 40% риски умереть в молодом возрасте (18–36 лет) [12], а также более высокие риски возникновения инфаркта миокарда [9–11], чем у ровесников, рожденных доношенными.

Использование современных неинвазивных ультразвуковых технологий исследования сердечно-сосудистой системы у рожденных недоношенными детей позволило существенно расширить традиционные представления по физиологии и патофизиологии механики детского сердца при условии наличия фактора преждевременных родов в анамнезе [13], в частности по вопросу формирования систолического «отжимного» механизма левого желудочка (ЛЖ), обеспечивающего его эффективную работу. Установлено, что у детей раннего и дошкольного возрастов, рожденных недоношенными, эволюционно целесообразным феноменом является одновременное существование нескольких вариантов скручивающего движения ЛЖ. Значительно чаще в данной клинической группе встречается «реверсивный» тип скручивания ЛЖ (движение апикальных отделов в систолу по часовой стрелке) при уменьшенном количестве случаев с «взрослым» типом скручивания ЛЖ [13].

Целью настоящего обзора литературы явился детальный анализ данных современных исследований о природе процессов постнатального онтогенеза детского сердца при наличии фактора преждевременных родов в анамнезе и о генезе торсионных механизмов ЛЖ, имеющих в своей основе многогранные закономерности продолжающегося роста и тканевой дифференцировки; рассматривается возможность применения полученных новых знаний фундаментального характера по вращательной механике ЛЖ и вихревым потокам в детской кардиологии, педиатрии, неонатологии и терапии.

В основе понимания реализации принципов формирования торсионных механизмов ЛЖ у детей, рожденных с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела, лежит феномен «скручивающего» движения ЛЖ (подобно отжиму мокрого полотенца) [14], обеспечивающий эффективную фракцию выброса ЛЖ и имеющий в основе различные направления смещений сегментов ЛЖ детского сердца (на уровне базальных, средних и апикальных отделов) [13, 14] (рис. 1). Не вызывает сомнения значимая роль в данных процессах спиральной организации мышечных волокон ЛЖ (согласно ленточной теории F. Torrent-Guasp [14] в современном прочтении) [15, 16] и фиброзного скелета/остова (ФС) сердца [16–20].

ФС представляет собой «ткань в основании сердца, состоящую из плотных коллагеновых волокон, которая остается неподвижной относительно функционально подвижных частей сердца» [20, 21]. ФС сердца человека начинает формироваться в эмбриональный период из внесердечных источников [20–24], созревая внутриутробно [22–24], продолжая рост и развитие в постнатальный период [23–25]. Во внутриутробный период и в период новорожденности фиброзные кольца, треугольники, центральное фиброзное тело содержат «хондроидную» ткань [22, 23, 26], «эмбриональную аваскулярную разновидность соединительной ткани, созревание которой сопровождается увеличением содержания волокон и клеточных элементов, уменьшением объема основного межклеточного вещества. К рождению процесс формирования дефинитивного строения фиброзных треугольников, колец и центрального фиброзного тела не завершен» [22, 23]. В пределах одного срока гестации «хондроидная» ткань имеет качественные и количественные отличия в волокнистом и клеточном составе в различных гистотопографических участках мягкого остова сердца [23].

«Организация ФС придает большую прочность опорной зоне, что побудило называть фиброзные кольца фиброзно-хрящевыми, или мозолистыми кольцами» [25, 27]. Опорный скелет сердца содержит коллагеновые [20], эластические волокна, реже – хрящевые пластинки [23, 28]. Фиброзный скелет сердца включает ряд компонентов: фиброзные треугольники, мембранозную перегородку, сухожилие Тодаро, фиброзную часть аортально-митральной области, митральный клапан, имеющий седловидную форму [20, 25, 27]. Митральный клапан в современных условиях рассматривается как «комплекс, состоящий из фиброзного кольца, передней и задней створок, хорд, папиллярных мышц, стенки ЛЖ, эндокарда ЛЖ, аортально-митрального «занавеса» [25, 27]. Фиброзное кольцо митрального клапана у взрослых состоит из плотной соединительной ткани, а периферическая часть представляет собой прерывающуюся дугу [20]. Геометрия атриовентрикулярных колец меняется от внутриутробного периода до взрослого возраста – у плодов атриовентрикулярные кольца расположены в одной плоскости, а у взрослых они наклонены, расположены под углом [28]. Площадь митрального кольца увеличивается в конце систолы, достигая максимального размера в конце диастолы. Передняя часть фиброзного кольца остается практически неподвижной, а изменение размера атриовентрикулярного отверстия происходит за счет подвижной задней части [25, 27].

В 20 недель гестации у плодов соединительная ткань в центральном фиброзном теле наиболее приближена по структуре к хрящевой [23]. Центральное фиброзное тело на 21–22-й неделях внутриутробного развития плода человека приобретает четырехугольную форму с оформленными отрогами разной толщины, содержит

коллагеновые волокна (68%), основное вещество (14%), клеточные элементы (18%), включая хондрогенные клетки, количество которых по сравнению с более ранними сроками гестации уменьшается [23, 29]. Признаки строения эмбрионального характера обнаруживаются в центральном фиброзном теле у детей в возрасте до одного года – свободно переплетенные волокна соединительной ткани, отсутствие «настоющей хрящевой ткани», «проникающие» в центральное фиброзное тело кардиомиоциты, единичные миофибробласты, большее количество кислых мукополисахаридов по сравнению со взрослыми [28, 29]. Эмбриональный экстрацеллюлярный матрикс временный, обычно содержит компоненты, которые мягче, менее структурированы и более подвижны, чем у взрослых. Эмбриональный экстрацеллюлярный матрикс подвергается постоянному и быстрому ремоделированию для обеспечения размещения, миграции, изменения формы клеток, требующихся развивающимся органам [20]. Левый и правый фиброзный треугольник на 21–24-й неделях внутриутробного развития содержит извитые и расположенные хаотично ретикулярные волокна, образующие сложную трехмерную сеть. Правый фиброзный треугольник помимо ретикулярных волокон содержит коллагеновые волокна, при этом одна из его сторон не сформирована, а волокнистые структуры плавно переходят в центральное фиброзное тело [23]. В тканях левого и правого фиброзных треугольников взрослого человека не обнаруживались «вплетающиеся» кардиомиоциты [16].

Недавно описанный элемент фиброзного скелета сердца – *cardiac fulcrum* (точка опоры), расположенный у аорты, ниже правого фиброзного треугольника и области начала правой коронарной артерии, также характеризуется особенностями строения у плодов и детей, отличающимися его от взрослых [16]. «Точка крепления или точка опоры сердца» (*cardiac fulcrum (supporting point of leverage)*) [16] – фиксированная область, позволяющая осуществиться механике скручивания (вращению в противоположных направлениях основания и верхушки ЛЖ, движению, подобному отжиму мокрого полотенца, облегчающему изгнание содержимого ЛЖ) [14, 16]. Изучение сердца десятилетнего ребенка позволило обнаружить и описать в области *cardiac fulcrum* миксоидно-хрящевое образование диаметром примерно 2 сантиметра. Аналогичное по структуре и локализации образование найдено в сердце 23-недельного плода человека (*characteristic prechondroid bluish areas in a myxoid stroma*) [16]. В сухожильном матриксе *cardiac fulcrum* хорошо определялись волокна миокарда [16].

Являясь своеобразным центром сердца, корень аорты находится в тесной взаимосвязи с его структурами: связан со всеми клапанами сердца, вклинен между приточными отделами, имеет фиброзное соединение с митральным клапаном, соединяется с трикуспидальным клапаном через мембранозную перегородку, связан с проводящей системой сердца, дает начало устьям коронарных артерий, окружающих атриовентрикулярные соединения [30]. Установлен факт нарушения роста аорты (уменьшение размеров корня, торакального и брюшного отделов аорты, увеличение ее жесткости, снижение эластичности) в постнатальный период у рожденных недоношенными [1, 8]. При этом меньший гестационный возраст и более низкий вес при рождении коррелировали с меньшими размерами аорты [1, 8]. Приведенные выше факты в совокупности созвучны фундаментальному теоретическому постулату: «дифференцировка элементов сердца, начавшаяся в эмбриональный период развития человека, завершается ориентировочно лишь к подростковому или взрослому возрасту» [24].



Использование ультразвуковой технологии «след пятна» (Speckle Tracking Imaging) позволило нам изучить глобальную и сегментарную деформацию ЛЖ у детей от одного года до пяти лет, рожденных преждевременно [31]. Природа выявленных изменений, по нашему мнению, связана в том числе и с особой структурой ФС детского сердца при недоношенности [16, 22–24] (рис. 2).

В заключение в данной части литературного обзора отметим, что, с нашей точки зрения, у детей преддошкольного и дошкольного возраста, рожденных преждевременно, очевидна важнейшая роль ФС сердца в становлении вращательной механики (торсионных механизмов) ЛЖ, в частности при формировании «детских» типов скручивания ЛЖ [13]. Знания фундаментального характера о строении и функции ФС в процессе внутриутробного, постнатального роста и развития детского сердца в данной клинической группе вносят существенный вклад в понимание физиологии и патофизиологии механики ЛЖ [13, 31] (рис. 1, 3).

Отдельных комментариев заслуживает вклад апикальных сегментов в становление вращательной механики ЛЖ, формирование вихревых потоков и в образование фракции выброса у детей, рожденных преждевременно с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела, в период постнатального онтогенеза.

В проведенных ранее клинических исследованиях нами были описаны и классифицированы четыре модели вращательного движения ЛЖ, одновременно существующие у детей, рожденных недоношенными [13] (рис. 1, 4). Установленные научные факты одновременного существования трансформирующихся друг в друга нескольких вариантов вращательного движения ЛЖ, большого количества «реверсивных» типов скручивания ЛЖ [13] требуют объяснения, основанного на современных фундаментальных научных представлениях о природе тканевой дифференцировки, росте и биомеханике детского сердца в пре- и постнатальный периоды [31–33].

Считается, что апикальные отделы, включающие область вне папиллярных мышц до конца полости ЛЖ, где истинная верхушка или «апикальная кепка» представляет собой мускул в крайнем наконечнике желудочка (область миокарда вне полости левого желудочка)» [34], составляют от 21 до 30% массы миокарда [34]. Увеличение в процессе постнатального роста параметров детского сердца (рост в длину и ширину), изменение биомеханики апикальных отделов [13, 25, 35] (появление движения верхушки в систолу по часовой стрелке) весьма логично связаны со строением верхушки ЛЖ (включая «водоворот» сердца) [24, 25]. В свою очередь, строение апикальных отделов, организация миоархитектоники ЛЖ зависят от возраста [24, 36], эволюционируя на фоне пролиферативной активности кардиомиоцитов. Нарушенная архитектура волокон (нарушение миоархитектоники апикальных отделов, собственно водоворота) [24] может способствовать формированию нетипичных (аномальных, не встречающихся у здоровых взрослых добровольцев) вариантов движения апикальных отделов.

У рожденных недоношенными выявлены функциональные и морфологические особенности сердца (шаровидная форма, укорочение, «уменьшении конусности апикального отдела ЛЖ» [5], апикальное смещение, нарушение контрактильности ЛЖ, включая апикальные отделы [5, 6], гипертрофия кардиомиоцитов и увеличенное количество интерстициального коллагена в апикальных отделах [37]). Смещение верхушки, более короткие желудочки с большей массой и уменьшенными полостями, обнаруженные во взрослом возрасте у людей, рожденных

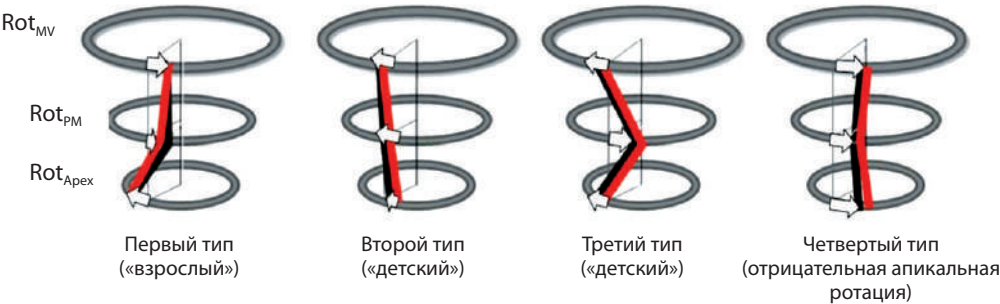


Рис. 1. Типы скручивания ЛЖ у детей, рожденных глубоко недоношенными с очень низкой и экстремально низкой массой тела, и у здоровых детей, рожденных доношенными. Направление вращения ЛЖ на уровне базальных (Rot_{MV}), апикальных (Rot_{Apex}) сегментов и папиллярных мышц (Rot_{PM}): красная линия – у глубоко недоношенных детей, черная линия – у здоровых детей, рожденных доношенными [13]

Fig. 1. Types of left ventricular twist in very preterm infants with very low and extremely low birth weights and in healthy term infants. Direction of left ventricular rotation at the level of basal (Rot_{MV}), apical (Rot_{Apex}) segments and papillary muscles (Rot_{PM}): red line – in very preterm infants, black line – in healthy children born full-term [13]

недоношенными, возможно, обусловлены изменениями именно коллагенового каркаса миокарда [6, 37]. Данный факт согласуется с подтвержденным диффузным фиброзом миокарда ЛЖ, коррелирующим со степенью недоношенности, у рожденных преждевременно взрослых [6].

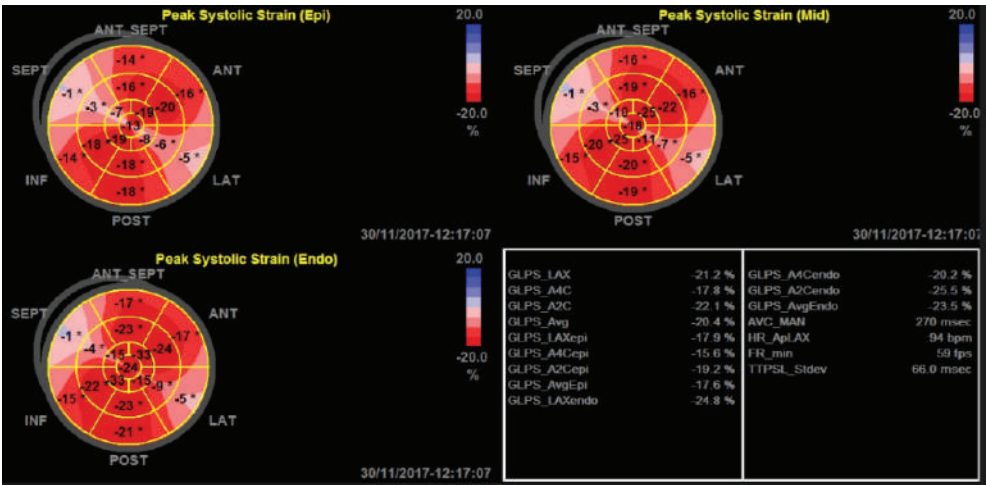


Рис. 2. Технология Speckle Tracking Imaging – 2D Strain. Полярные карты значений деформации сегментов ЛЖ по схеме «бычий глаз» ребенка В. 3 лет, рожденного на сроке гестации 29 недель, с весом при рождении 850 г. Снижены значения деформации в продольном направлении межжелудочковой перегородки и боковой стенки ЛЖ (в норме деформация выше –18% в абсолютных значениях)

Fig. 2. Speckle Tracking Imaging – 2D Strain technology. Polar maps of the values of LV strain segments according to the «bull's eye» scheme of a 3-year-old child B., born at gestational age of 29 weeks, with a birth weight of 850 g. Longitudinal Strain reduced in the interventricular septum and the lateral wall of the left ventricle (normal strain is –18% and more in absolute values)

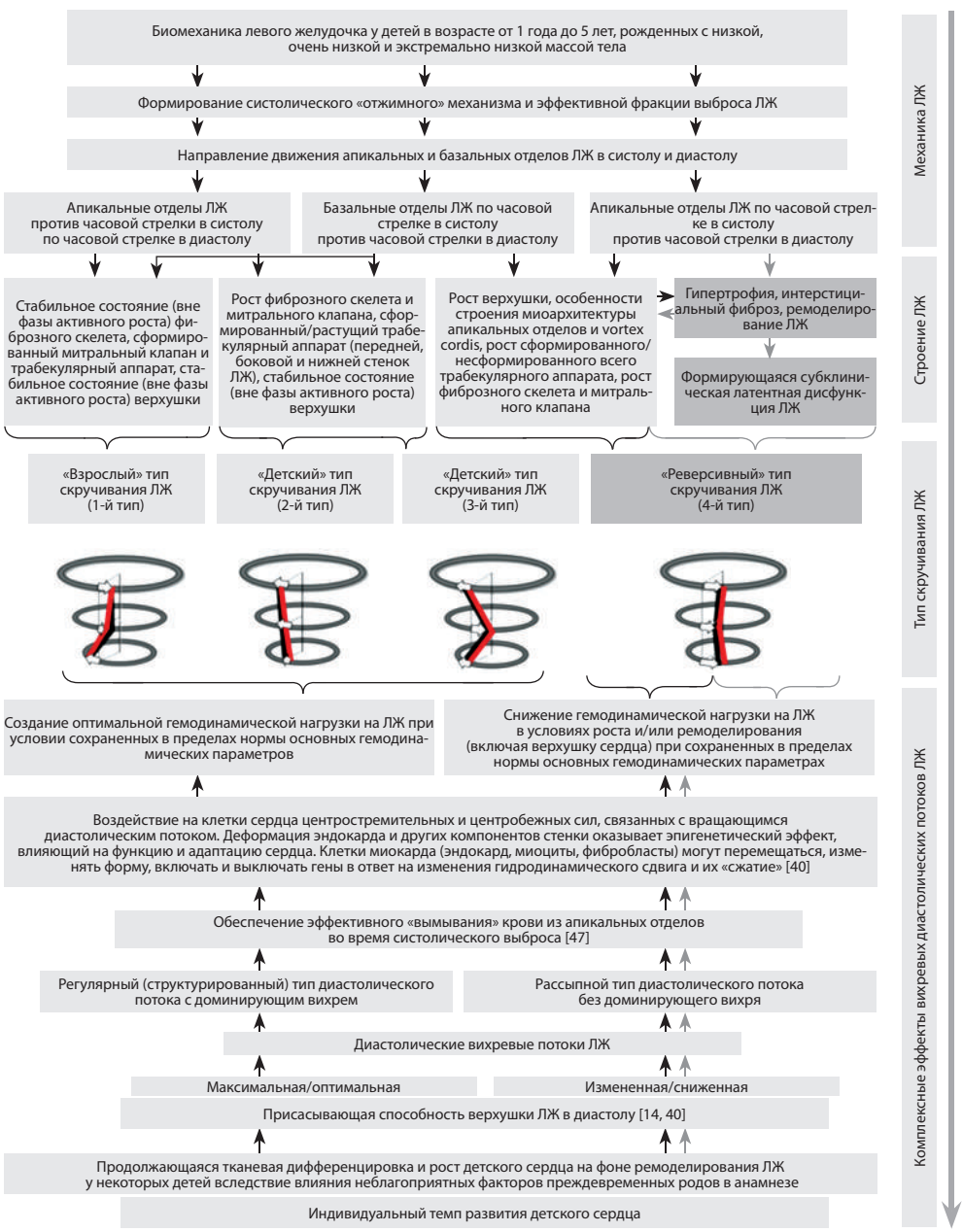


Рис. 3. Онтогенез торсионных механизмов ЛЖ у детей от 1 года до 5 лет, рожденных с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела. Формирование различных типов скручивания ЛЖ в процессе постнатального роста и продолжающейся тканевой дифференцировки детского сердца в периоды раннего детства и дошкольного возраста (гипотеза)
Fig. 3. Ontogeny of LV torsion mechanisms in children from 1 to 5 years old, born with low, very low and extremely low body weight. Formation of various types of LV twist during postnatal growth and ongoing tissue differentiation of the child's heart during early childhood and preschool age (hypothesis)

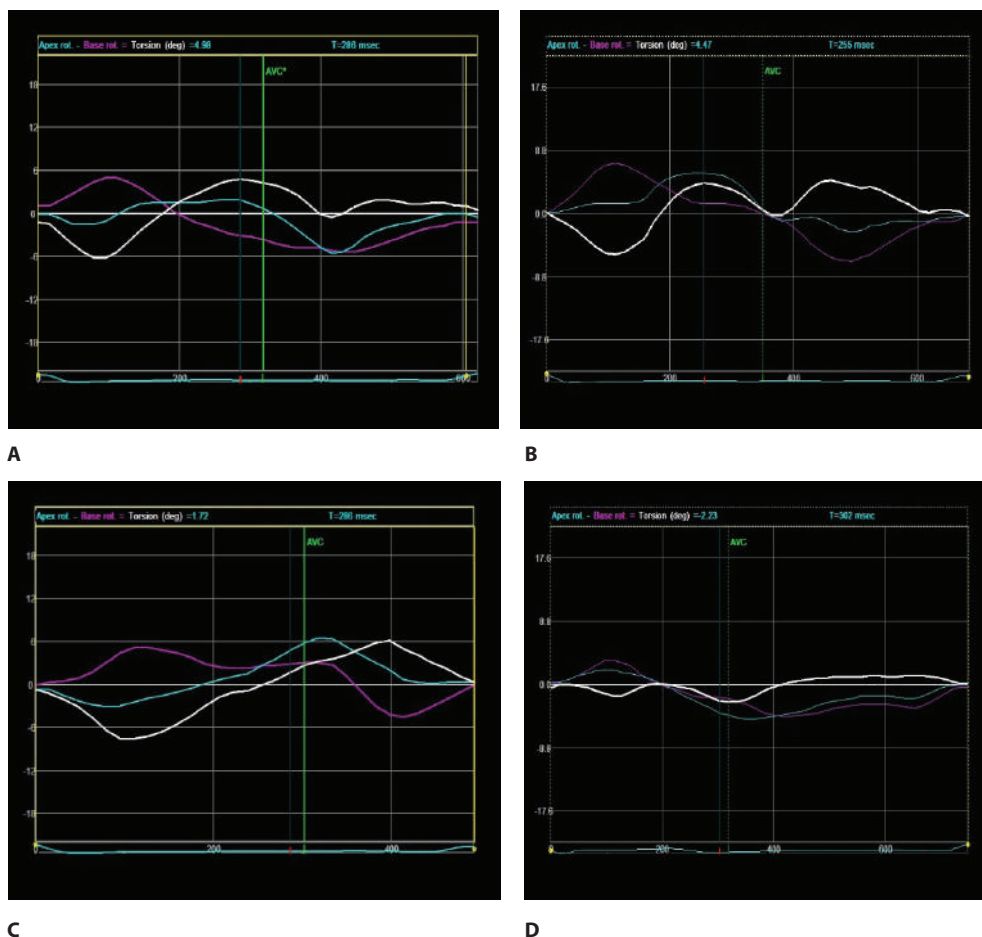


Рис. 4. Кривые ротации на уровне базальных (розового цвета) и верхушечных (голубого цвета) сегментов, скручивания (Twist) (белого цвета) ЛЖ: А – ребенок Л. 4 лет, рожденный на сроке гестации 26 недель, масса при рождении 1170 г. 1-й тип скручивания ЛЖ; В – ребенок С., 4 лет, рожденный на сроке гестации 29 недель, масса при рождении 1250 г. 2-й тип скручивания ЛЖ; С – ребенок В. 4 лет, рожденный на сроке гестации 30 недель, масса при рождении 1490 г. 3-й тип скручивания ЛЖ; D – ребенок К. 5 лет, рожденный на сроке гестации 31 неделя, масса при рождении 1460 г. 4-й («реверсивный») тип скручивания ЛЖ
Fig. 4. Rotation curves at the level of the basal (pink) and apical (blue) segments, Twist (white) of the LV. A – child L., 4 years old, born at gestational age of 26 weeks, birth weight 1170 grams. 1st type of LV twist; B – child S., 4 years old, born at gestational age of 29 weeks, birth weight 1250 grams. Type 2 LV twist; C – child B. 4 years old, born at gestational age of 30 weeks, birth weight 1490 grams. 3rd type of LV twist; D – child K., 5 years old, born at gestational age of 31 weeks, birth weight 1460 grams. 4th ("reverse") type of LV twist

Расширение теоретических знаний в вопросе биологии стволовых клеток сердца [38, 39] позволяет по-новому взглянуть на природу контрактильности в условиях постнатального роста и развития детского сердца, учитывая тот факт, что стволовые клетки сердца и предшественники стволовых клеток сердца в основном расположены в предсердиях и верхушке желудочка (включая большую часть миокарда

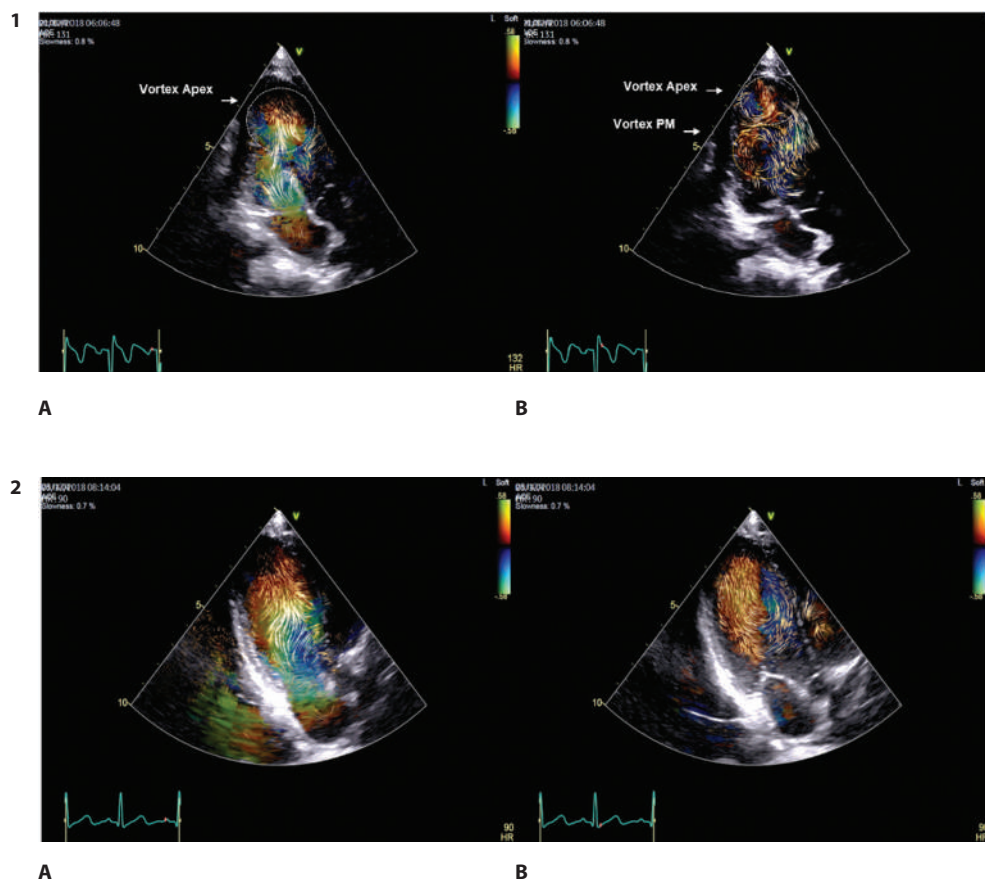


Рис. 5. Вихревые потоки в полости ЛЖ в конце диастолы и в период изометрического сокращения (Blood Speckle Imaging): 1 – у ребенка К. 4 лет, рожденного на сроке гестации 28 недель с весом 980 г; первый («взрослый») тип скручивания ЛЖ. А – вихревые потоки в полости ЛЖ в конце диастолы, характеризуются регулярным мощным (структурированным, доминирующим) потоком с диастолическим вихрем по направлению к верхушке; диастолический кровоток направлен вдоль задней стенки ЛЖ, далее поток крови движется по МЖП в сторону аорты. В – вихревые потоки в полости ЛЖ в период изометрического сокращения ЛЖ, сформированные завитки потоков на уровне верхушки и папиллярных мышц. 2 – у ребенка В. 4 лет, рожденного на сроке гестации 30 недель с весом 1450 г; четвертый («реверсивный») тип скручивания ЛЖ. А – вихревые потоки в полости ЛЖ в конце диастолы. В – вихревые потоки в полости ЛЖ в период изометрического сокращения ЛЖ

Fig. 5. Vortex flows in the LV cavity at the end of diastole and during isometric contraction (Blood Speckle Imaging): 1 – in child K., 4 years old, born at 28 weeks' gestation, weighing 980 grams; the first ("adult") type of LV Twist. A – vortex flows in the LV cavity at the end of diastole. Characterized by a regular powerful (structured, dominant) flow with a diastolic vortex towards the apex; diastolic blood flow is directed along the posterior LV wall, then the blood flow moves along the IVS towards the aorta. B – vortex flows in the LV cavity during the period of isometric contraction of the LV. Formed whorls of flows at the level of the apex and papillary muscles. 2 – in a child B. 4 years old, born at gestational age of 30 weeks with a weight of 1450 grams; the fourth ("reversible") type of LV Twist. A – vortex flows in the LV cavity at the end of diastole. B – vortex flows in the LV cavity during the period of isometric contraction of the LV

желудочков и предсердий), межпредсердной перегородке, рассеяны по границе между предсердием и желудочком внутри эпикардального слоя, вдали от гемодинамического стресса [38, 39], то есть в областях сердца, наиболее активно участвующих в реализации торсионных механизмов в систолу и диастолу [13, 14].

Согласно новой прогрессивной парадигме диастолические вихреассоциированные силы играют жизненно важную роль, влияя на клетки сердца комбинированным эффектом вихревого сдвига и «выжимающими» механизмами. Под сопряженным действием центростремительных и центробежных сил эндокард и другие компоненты стенки ЛЖ «сдавливаются», формируя периодическое вращающее действие по типу сжатия-декомпрессии («доильное» действие) [40]. Передача действия сил вихревого сдвига (тяги и крутящего момента) и отжимающих эффектов (сжатие и удлинение) на отдельные кардиомиоциты осуществляется при участии матрицы соединительной ткани, окружающей кардиомиоциты, цитоскелета, внеклеточного матрикса (состоящего из различных типов коллагена, эластина и гликопротеинов) [40].

Важнейшим элементом современных представлений о регенеративном потенциале сердца является теоретическое положение о «нишах стволовых клеток сердца, объединяющих несколько гетерогенных типов клеток, включая стволовые клетки сердца, предшественники, фибробласты, кардиомиоциты, капилляры, телоциты и экстрацеллюлярный матрикс, которые в совокупности «удерживают» нишу. Такое архитектурное расположение необходимо для защиты стволовых клеток от внешних повреждающих стимулов и для сохранения их свойств. Без микроокружения ниш стволовые клетки теряют свои свойства, начинают дифференцировку, что приводит к истощению их пула [38, 39]. Межклеточная сигнализация влияет на судьбу стволовых клеток в нишах, способствуя самообновлению, миграции и дифференцировке [38, 39]. Моделирование поведения стволовых клеток внутри ниш осуществляется за счет воздействия химических и физических факторов, являющихся основными детерминантами их функции. Среди этих факторов выделяются не только цитокины, молекулы адгезии, напряжение кислорода, иннервация, ионы, но и силы сдвига [38, 39]. Таким образом, биофизические факторы регулируют асимметричное деление стволовых клеток [41], а собственно сила сдвига потока вызывает дифференцировку стволовых клеток [42].

Очевидное значение для вращательной механики ЛЖ у детей, рожденных недоношенными, имеют процессы «созревания» генераций кардиомиоцитов [32]. При анализе образцов сердец новорожденных (22–27-я неделя гестации), перенесших хроническую внутриутробную гипоксию, обнаружены гиперэозинофилия, признаки нарушения микроциркуляции, гипертрофии миокарда, хаотичное расположение мышечных волокон, слабая экспрессия протеинов экстрацеллюлярного матрикса, очаговая деструкция крист митохондрий, лизис миофибрилл, незавершенная дифференцировка кардиомиоцитов, сниженная экспрессия тропонина Т, увеличенная экспрессия TGF- β_1 (трансформирующего ростового фактора) [32], что, безусловно, влияет на контрактильность [33].

Механизм возникновения «реверсивного» типа скручивания левого желудочка [13] вполне определенно может быть связан со сложным движением верхушки сердца по часовой стрелке во время систолы вследствие нарушения баланса право- и левоориентированных спиралей, сформированных доминирующими пучками кардиомиоцитов, описанных в ленточной модели строения сердца F. Torrent-Guasp и образующих левый и правый желудочки сердца как единую трехмерную



синцитиеподобную структуру [14, 15]. Среди важнейших факторов, определяющих генез контрактильно-ротационных процессов, называются фиброз и гипертрофия ЛЖ сердца в условиях преждевременных родов в анамнезе [37].

Традиционно потокогенная составляющая обоснованно считается также важным механизмом для процессов роста и развития детского сердца в эмбриональный [43] и постнатальный период [44, 45]. Во время внутриутробного развития внутрисердечная гемодинамика определена как ключевой фактор сердечно-сосудистого развития, поскольку различные модели кровотока в развивающемся сердце влияют на его морфогенез [44] посредством стабильного, повторяющегося и предсказуемого движения потока [40, 43, 46].

Описание структуры потока в сердце детей является ключевым в понимании диастолической функции [46]. Диастолические потоки обеспечивают эффективное «вымывание» крови из апикальных отделов во время систолического выброса [40, 47], а трабекулы и сосочковые мышцы левого желудочка способствуют лучшему «сжатию» области верхушки [48]. Уменьшение глубины проникновения вихря в апикальные отделы ЛЖ, нарушения гемодинамики в апикальных отделах [44], снижение показателей апикальной ротации ЛЖ являются прогностически неблагоприятными событиями. Данный постулат хорошо согласуется с современными представлениями о формирующихся фенотипах ЛЖ у рожденных недоношенными [3–5].

Единичные работы на данном этапе освещают генез потокогенной составляющей ЛЖ в детском возрасте, в том числе у рожденных недоношенными [44, 49, 50], фиксируют нарушение формирования внутрисердечных потоков при наличии фактора преждевременных родов в анамнезе.

Нами был проведен анализ диастолических вихревых потоков с использованием технологии BSI, в основе которой лежит информация о направлении вектора скорости в течение сердечного цикла и оценке движения спеклов крови [44, 49–51] у 25 детей в возрасте от одного года до пяти лет, рожденных с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела, наблюдавшихся в амбулаторных условиях детских поликлиник, относившихся к группам здоровья I–II. В результате проведенного исследования у детей в возрасте от одного года до пяти лет, рожденных недоношенными, нами описаны различные варианты турбулентных вихревых потоков в конце диастолы, в фазу изометрического сокращения с фиксацией и без фиксации доминирующего вихря в ЛЖ (рис. 3, 5), что, по нашему мнению, является неотъемлемой частью процесса постнатального онтогенеза детского сердца при условии наличия фактора преждевременных родов в анамнезе. Механизм возникновения диастолического вихревого потока ЛЖ при четвертом («реверсивном») типе скручивания ЛЖ, очевидно, обусловлен особенностями организации миоархитектоники волокон апикальных сегментов, строением трабекулярного аппарата, включая область верхушки [24, 47]. Данное предположение хорошо согласуется с концепцией доминирующего вклада верхушки в механику вращения и феномена диастолического всасывания [14, 40].

Перестроение характера диастолического потока на «рассыпной» тип при вращении апикальных сегментов по часовой стрелке в систолу у детей в возрасте от одного года до пяти лет, рожденных недоношенными с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела, эволюционно целесообразно и функционально эффективно. Возникнув на фоне активного роста всего сердца в длину, обусловленно в том числе продолжающимися ростом и тканевой дифференцировкой области

верхушки [24, 25], изменение характера потока, вероятно, позволяет снизить уровень гемодинамической нагрузки на активно растущие сегменты ЛЖ, сохраняя при этом основные гемодинамические параметры чаще в пределах возрастной нормы (даже при условии начинающегося ремоделирования ЛЖ у некоторых детей, рожденных недоношенными) [13].

Безусловно, важное влияние на формирование вихревых потоков в условиях недоношенности в анамнезе оказывают утолщения стенок ЛЖ, обусловленные гипертрофией кардиомиоцитов и/или развитием интерстициального фиброза у некоторых детей [5, 6, 32].

Таким образом, поскольку преждевременные роды являются новым, ранее неизвестным фактором риска развития патологии сердца и сосудов у взрослых [2, 6], то детализация представлений о вкладе в механику детского сердца фиброзного скелета [23–26, 31], апикальных отделов [24], процессов на тканевом уровне в миокарде [32, 38, 39], потокогенного компонента гемодинамики ЛЖ [46, 49–51] по современным представлениям [5, 6] очень важна [13, 31, 33]. Перечисленные выше критерии определяют многообразие вариантов и одновременность существования трансформирующихся форм торсионных механизмов ЛЖ (типов скручивания) у детей, рожденных недоношенными [13], как эволюционно целесообразную составляющую постнатального онтогенеза, реализующуюся в некоторых случаях на фоне ремоделирования камер детского сердца. Новые знания фундаментального характера по возрастной физиологии и патофизиологии сердечно-сосудистой системы (в том числе по вращательной механике и потокогенной составляющей ЛЖ у рожденных недоношенными) целесообразно использовать в детской кардиологии, неонатологии, педиатрии для скрининга этапов постнатального онтогенеза и ранней диагностики субклинической латентной дисфункции.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Raju T, Pemberton V, Saigal S. Long-Term Healthcare Outcomes of Preterm Birth: An Executive Summary of a Conference Sponsored by the National Institutes of Health. *J. Pediatr.* 2017;181:309–318. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.10.015
2. Carr H., Cnattingius S., Granath F. Preterm birth and risk of heart failure up to early adulthood. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(21):2634–2642. doi: 10.1016/j.jacc.2017.03.572
3. Lewandowski A. The preterm heart: a unique cardiomyopathy? *Pediatr. Res.* 2019;85(6):738–739. doi: 10.1038/s41390-019-0301-3
4. Burchert H., Lewandowski A.J. Preterm birth is a novel, independent risk factor for altered cardiac remodeling and early heart failure: is it time for a new cardiomyopathy? *Current treatment options in cardiovascular medicine.* 2019;21(2):8. doi: 10.1007/s11936-019-0712-9
5. Cox D.J., Bai W., Price A.N. Ventricular remodeling in preterm infants: computational cardiac magnetic resonance atlasing shows significant early remodeling of the left ventricle. *Pediatr. Res.* 2019;85(6):807–815. doi: 10.1038/s41390-018-0171-0
6. Lewandowski A.J., Raman B., Bertagnoli M. 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
7. Telles F., McNamara N., Nanayakkara S. Changes in the preterm heart from birth to young adulthood: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2020;146(2):e20200146. doi: 10.1542/peds.2020-0146
8. Chehade H., Simeoni U., Guignard J.P. Preterm birth: long term cardiovascular and renal consequences. *Current pediatric reviews.* 2018;14(4):219–226. doi: 10.2174 / 1573396314666180813121652
9. Fan Z., Zhang Z.X., Li Y. Relationship between birth size and coronary heart disease in China. *Annals of medicine.* 2010;42(8):596–602. doi: 10.3109/07853890.2010.514283
10. Kajantie E., Osmond C., Eriksson J.G. Coronary heart disease and stroke in adults born preterm – the Helsinki Birth Cohort Study. *Paediatric and perinatal epidemiology.* 2015;29(6):515–519. doi: 10.1111/ppe.12219
11. Mohseni R., Mohammed S.H., Safabakhsh M. Birth weight and risk of cardiovascular disease incidence in adulthood: a dose-response meta-analysis. *Current atherosclerosis reports.* 2020;22(3):1–13. doi: 10.1007/s11883-020-0829-z
12. Crump C. Birth history is forever: implications for family medicine. *The Journal of the American Board of Family Medicine.* 2015;28(1):121–123. doi: 10.3122/jabfm.2015.01.130317
13. Pavlyukova E., Kolosova M., Neklyudova G. The mechanics of the left ventricle in children aged one to five years, born with very low and extremely low birth weight. *Ultrasonic and functional diagnostics.* 2020;3:74–90. doi: 10.24835/1607-0771-2020-3-74-90. (in Russian)
14. Mora V., Roldán I., Romero E. Myocardial contraction during the diastolic isovolumetric period: analysis of longitudinal strain by means of speckle tracking echocardiography. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2018;5:41. doi: 10.3390/jcdd5030041
15. MacIver D.H., Stephenson R.S., Jensen B. The end of the unique myocardial band: Part I. Anatomical considerations. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2018;53(1):112–119. doi: 10.1093/ejcts/ezx290

16. Trainini J., Lowenstein J., Beraudo M. Myocardial torsion and cardiac fulcrum. *Morphologie*. 2021;105(348):15–23. doi: 10.1016/j.morpho.2020.06.010
17. Zhikun G., Xiaojun W., Wenliang Y. Histological and histochemical studies on central fibrous body in fetus heart. *Chinese Journal of Anatomy*. 1995;18(4):358–361.
18. Khushale K.D., Bhosale Y.J. Steps in the Dissection of the Fibrous Skeleton of the Heart. *Indian Journal of Anatomy*. 2016;5(3):339. doi: 10.21088/ija.2320.0022.5316.26
19. Zhu X. The Cardiac Skeleton and the Aortic Root. *Surgical Atlas of Cardiac Anatomy*. Springer, Dordrecht. 2015;101–118. doi: 10.1007/978-94-017-9409-1_9
20. Saremi F., Sánchez-Quintana D., Mori S. Fibrous skeleton of the heart: anatomic overview and evaluation of pathologic conditions with CT and MR imaging. *RadioGraphics*. 2017;37(5):1330–1351. doi: 10.1148/rq.2017170004
21. Van Gils F.A. The fibrous skeleton in the human heart: embryological and pathogenetic considerations. *Virchows Archiv A*. 1981;393(1):61–73. doi: 10.1007/BF00430871
22. Spirina G. Morphology of the heart and lungs of human fetuses in research at the Department of Human Anatomy. *Fundam. Research*. 2007;12:173. (in Russian)
23. Spirina G. Some features of the morphology of the heart of human fetuses. *International Journal of Experimental Education*. 2010;7:64–65. (in Russian)
24. Sanchez-Quintana D., Garcia Martinez V., Climent V. Morphological changes in the normal pattern of ventricular myoarchitecture in the developing human heart. *The Anatomical Record*. 1995;243(4):483–495. doi: 10.1002/ar.1092430411
25. Mikhailov S. *Clinical anatomy of the heart*. M., 1987. 288 p. (in Russian)
26. Trainini J., Beraudo M., Wernicke M. Physiology of the Helical Heart. *Int J Anat Appl Physiol*. 2021;7(5):195–204. doi: 10.19070/2572-7451-2100038
27. Trisvetova E., Yudin O. Clinical and morphological signs of anomalies of the mitral complex. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;1:105–114. doi: 10.15829/1560-4071-2020-1-3357. (in Russian)
28. Li Y., Chen W., Chen Y. Computer reconstruction of the cardiac skeleton and its application in locating heart valve planes. *Digital Medicine*. 2016;2(1):22–29. doi: 10.4103/2226-8561.182298
29. Ming L., Yuexian Y., Fengdong L. Histological examination of the central fibrous body in human heart. *J. Chinese Journal of Anatomy*. 1992;3.
30. Marchenko S. Surgical anatomy of the aortic root. *Arterial hypertension*. 2007;13(3):227–231. doi: 10.18705/1607-419X-2007-13-3-227-231. (in Russian)
31. Pavlyukova E., Kolosova M., Neklyudova G. Deformation of the endocardial, epicardial layers of the left ventricle in the longitudinal direction and remodeling of the left ventricle in children aged from one to five years old, born with very low and extremely low body weight. *Translational medicine*. 2021;8(2):23–36. doi: 10.18705/2311-4495-2021-8-2-23-36. (in Russian)
32. Kulida L., Marchenko M., Peretyatko L. Pathomorphology of hypoxic-ischemic myocardial lesions in newborns 22–27 weeks of gestation. *Archive of Pathology*. 2021;83(4):29–34. doi: 10.17116/ptol20218304129. (in Russian)
33. James A.T., Corcoran J.D., Breatnach C.R. Longitudinal assessment of left and right myocardial function in preterm infants using strain and strain rate imaging. *Neonatology*. 2016;109(1):69–75. doi: 10.1159/000440940
34. American Heart Association Writing Group on Myocardial Segmentation and Registration for Cardiac Imaging: Cerqueira M.D., Weissman N.J., Dilsizian V. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart: a statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation*. 2002;105(4):539–542. doi: 10.1161/hc0402.102975
35. Nawaytous H.M., Montero A.E., Yubbu P. 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
36. Garg A., Manalo R., Gorla S.R. Establishment of Myocardial Strain Measurement Data in Pediatric Patients Without Structural Heart Disease: A Single Center Study. *Pediatric Cardiology, 1-7urement Data in Pediatric Patients Without Structural Heart Disease: A Single Center Study. Pediatr. Cardiol*. 2020;41(5):892–898. doi: 10.1007/s00246-020-02328-9
37. Vrselja A., Pillow J.J., Bensley J.G. Intrauterine inflammation exacerbates maladaptive remodeling of the immature myocardium after preterm birth in lambs. *Pediatr. Res*. 2022. doi: 10.1038/s41390-022-01955-7
38. Mehanna R.A., Essawy M.M., Barkat M.A. Cardiac stem cells: Current knowledge and future prospects. *World Journal of Stem Cells*. 2022;14(1):1–40. doi: 10.4252/wj.v14.i1.1
39. Mannino G., Russo C., Maugeri G. Adult stem cell niches for tissue homeostasis. *Journal of Cellular Physiology*. 2022;237(1):239–257. doi: 10.1002/jcp.30562
40. Paspoularides A. Mechanotransduction mechanisms for intraventricular diastolic vortex forces and myocardial deformations: part 1. *J. Cardiovasc. Transl. Res*. 2015;8(1):76–87. doi: 10.1007/s12265-015-9611-y
41. Barui A., Datta P. Biophysical factors in the regulation of asymmetric division of stem cells. *Biological Reviews*. 2019;94(3):810–827. doi: 10.1111/brv.12479
42. Conway A., Schaffer D.V. Biophysical regulation of stem cell behavior within the niche. *Stem cell research & therapy*. 2012;3(6):50. doi: 10.1186/scrt141
43. Pedrizzetti G., La Canna G., Alfieri O. The vortex – an early predictor of cardiovascular outcome? *Nature Reviews Cardiology*. 2014;11(9):545–553. doi: 10.1038/nrcardio.2014.75
44. Nyrnes S.A., Fadnes S., Wigen M.S. Blood speckle-tracking based on high-frame rate ultrasound imaging in pediatric cardiology. *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 2020;33(4):493–503.e5. doi: 10.1016/j.echo.2019.11.003
45. Marchese P., Cantinotti M., van den Eynde J. Left ventricular vortex analysis by high-frame rate blood speckle tracking echocardiography in healthy children and in congenital heart disease. *UC Heart & Vasculture*. 2021;37:100897. doi: 10.1016/j.ijcha.2021.100897
46. Arvidsson P.M., Kovács S.J., Töger J. Vortex ring behavior provides the epigenetic blueprint for the human heart. *Scientific reports*. 2016;6:22021. doi: 10.1038/srep22021
47. Vasudevan V., Low A. J.J., Annamalai S.P. Role of diastolic vortices in flow and energy dynamics during systolic ejection. *Journal of biomechanics*. 2019;90:50–57. doi: 10.1016/j.jbiomech.2019.04.026
48. Vedula V., Seo J.H., Lardo A.C. Effect of trabeculae and papillary muscles on the hemodynamics of the left ventricle. *Theoretical and Computational Fluid Dynamics*. 2016;1–48.
49. De Waal K., Phad N., Collins N. Cardiac remodeling in preterm infants with prolonged exposure to a patent ductus arteriosus. *Congenit. Heart Dis*. 2017;12(3):364–372. doi: 10.1111/chd.1254
50. Groves A.M., Durighel G., Finnemore A. Disruption of intracardiac flow patterns in the newborn infant. *Pediatric research*. 2012;71(4–1):380–385. doi: 10.1038/pr.2011.77
51. Pavlyukova E., Kolosova M., Neklyudova G. Vortex flows and left ventricular twist in children aged one to five years old, born prematurely with low, very low, and extremely low birth weight. *Ultrasonic and functional diagnostics*. 2021;4:38–56. doi: 10.24835/1607-0771-2021-4-38-56. (in Russian)