



УДК 616.124.2-008.1-053.4

DOI 10.17802/2306-1278-2023-12-3-66-83

НЕДОНОШЕННОСТЬ И МЕХАНИКА ДЕТСКОГО СЕРДЦА

Е.Н. Павлюкова¹, М.В. Колосова², В.В. Поддубный³, Г.В. Неклюдова¹, Р.С. Карпов¹

¹ Научно-исследовательский институт кардиологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», ул. Киевская, 111А, Томск, Российская Федерация, 634012; ² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Московский тракт, 2, Томск, Российская Федерация, 634050; ³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Томский государственный университет», пр. Ленина, 36, Томск, Российская Федерация, 634050

Основные положения

• Выявлены различия постнатального онтогенеза сердца у детей от одного года до пяти лет, рожденных доношенными и недоношенными с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела. Показано одновременное существование различных моделей контрактильно-ротационных процессов левого желудочка.

Цель

Расширить традиционные представления о процессах становления механики левого желудочка у детей, рожденных недоношенными с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела, в период постнатального роста и развития.

Материалы и методы

Исследование проведено у 237 детей в возрасте от одного года до пяти лет: 51 ребенок, рожденный здоровым и доношенным, 68 детей, рожденных с низкой массой тела, 118 детей, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела. Изучение клинических, анамнестических данных, показателей стандартной эхокардиографии и механики левого желудочка выполнено с применением дискриминантного анализа. Для демонстрации оценки удаленности или близости между клиническими группами использовано расстояние Махаланобиса. Визуализация структуры распределения групп в многомерном пространстве признаков проведена в координатах первых двух дискриминантных функций (канонических корней и переменных) дискриминантного анализа. Оценка значимости дискриминантных функций проверена λ -статистикой Уилкса. Статистический анализ выполнен на персональном компьютере с использованием программы Statistica (версия 12).

Результаты

Наиболее информативными критериями при $F(8,462) = 100,84$ являются масса тела при рождении ($p = 0,000000$), характер вскармливания до года ($p = 0,000000$) и направление вращения верхушки ($p = 0,0098$).

Заключение

Применение дискриминантного анализа позволяет установить степень влияния выделенных критериев на уровень различий между клиническими группами, что демонстрирует принципиально новые аспекты становления механики детского сердца в условиях недоношенности в анамнезе.

Ключевые слова

Детское сердце • Недоношенные дети • Контрактильность левого желудочка • Дискриминантный анализ

Поступила в редакцию: 21.04.2023; поступила после доработки: 04.06.2023; принята к печати: 15.07.2023

PREMATURITY AND THE MECHANICS OF THE INFANT HEART

E.N. Pavlyukova¹, M.V. Kolosova², V.V. Poddubny³, G.V. Neklyudova¹, R.S. Karpov¹

¹ Research Institute of Cardiology - Branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences", 111A, Kievskaya St., Tomsk, Russian Federation, 634012; ² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Siberian State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moskovsky Tract, 2, Tomsk, Russian Federation, 634050;

Для корреспонденции: Елена Николаевна Павлюкова, pavluk@cardio-tomsk.ru; адрес: ул. Киевская, 111А, Томск, Российская Федерация, 634012

Corresponding author: Elena N. Pavlyukova, pavluk@cardio-tomsk.ru address: 111A, Kievskaya St., Tomsk, Russian Federation, 634012

³ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "National Research Tomsk State University" 36, Lenin Ave., Tomsk, Russian Federation, 634050

Highlights

- The differences in the postnatal ontogenesis of the heart in children from one to five years old born prematurely and with low, very low, and extremely low birth weight were revealed. The coexistence of different models in contractile-rotational processes of the left ventricle was demonstrated.

Aim	To expand the traditional ideas about the left ventricle (LV) mechanics formation processes in children born with low, very low and extremely low body weight in the postnatal period during the process of growth and development.
Methods	The study was conducted in 237 children aged from one to five years old: 51 children born healthy and full-term, 68 children born with low body weight and 118 children born with very low and extremely low body weight. The analysis of clinical, anamnestic data, indicators of standard echocardiography and LV mechanics was performed using discriminant analysis. To demonstrate the assessment of remoteness or proximity between clinical groups, the Mahalanobis distance was used. Visualization of the structure distribution of groups in a multidimensional feature space was carried out in the coordinates of the first two discriminant functions (canonical roots, canonical variables) of discriminant analysis. The evaluation of the discriminant functions significance was verified by Wilks statistics. Statistical analysis was performed on a personal computer using the Statistica program (version 12).
Results	The most informative criteria for $F(8.462) = 100,84$ are "body weight at birth" ($p = 0.000000$), "character of feeding up to a year" ($p = 0.000000$) and direction of apex rotation ($p = 0.0098$).
Conclusion	The use of discriminant analysis makes it possible to establish a change in the degree of the selected criteria influence on the level of differences between clinical groups, demonstrating fundamentally new aspects of a child's heart mechanics formation in the history of prematurity.
Keywords	Baby heart • Premature babies • Contractility of the left ventricle • Discriminant analysis

Received: 21.04.2023; received in revised form: 04.06.2023; accepted: 15.07.2023

Список сокращений

ДН – доношенный ребенок	НМТ – низкая масса тела
ИВЛ – искусственная вентиляция легких	ОНМТ – очень низкая масса тела
ЛЖ – левый желудочек	ЭНМТ – экстремально низкая масса тела

Введение

Недоношенность является ключевой проблемой для неонатологов, педиатров, кардиологов, терапевтов, поскольку за последние три десятилетия возросло количество преждевременных родов [1–3]. Продолжают реализовываться и факторы риска, приводящие к преждевременным родам, что указывает на всю большую роль данной проблемы для общественного здравоохранения [1, 4, 5]. Новорожденные с гестационным возрастом 22–24 недели имеют реальные шансы выжить и стать взрослыми [6]. Степень недоношенности в регрессионных моделях определена самым сильным независимым предиктором структурных изменений левого желудочка [1].

В эпидемиологических исследованиях последних лет отмечено влияние низкого веса при рождении на долгосрочные неблагоприятные перспективы в виде заболеваний сердца и сосудов [7, 8]. При проведении метаанализа установлена связь низкого веса тела при рождении (менее 2 500 г) с повышенным риском развития ишемической болезни сердца во взрослом возрасте, при этом каждый дополнительный один килограмм веса у недоношенного ребенка снижает риск развития ишемической болезни сердца на 10–12% [7, 8]. Подчеркивается важность низкого роста при рождении как предиктора преждевременного развития ишемической болезни сердца в возрасте 23–27 лет независимо от гестационного

возраста, социальных и демографических факторов, сопутствующих патологий и семейного анамнеза по ишемической болезни сердца [9]. В хельсинском когортном исследовании по изучению состояния здоровья участников эксперимента продемонстрирован повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний (в частности ишемической болезни сердца у взрослых женщин, рожденных до 34-й недели беременности) [10]. В отличие от взрослых добровольцев, рожденных доношенными (ДН), у рожденных недоношенными на сроке 34–36 недель выявлена связь с повышенной смертностью в молодом возрасте (18–36 лет) [6]. В крупном исследовании, включавшем более 2,6 млн человек, родившихся в Швеции с гестационным возрастом до 32 недель, установлено, что малый вес при рождении имеет высокий уровень связи с риском развития сердечной недостаточности в детском и взрослом возрасте. Вероятность риска увеличена в 17 раз для тех, кто родился с гестационным возрастом менее 28 недель, и в четыре раза – для рожденных недоношенными, при сроке 28–31 неделя гестации [11].

Важным аспектом изучения физиологии и патофизиологии механики детского сердца при условии наличия фактора преждевременных родов в анамнезе является анализ особенностей формирования контрактильно-ротационных механизмов, многообразия форм скручивания левого желудочка (ЛЖ) в процессе постнатального развития сердца и сосудов у детей, рожденных с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела. Природа контрактильно-ротационных механизмов ЛЖ обусловлена сложными процессами тканевой дифференцировки [5, 12, 13] и роста сердца (областей фиброзного остова и верхушки) [14], продолжающимися в постнатальный период, в условиях неблагоприятного воздействия гипоксии внутриутробно и интранатально, а также влияния комплекса факторов недоношенности.

Ранее у детей, которые родились недоношенными с низкой (НМТ), очень низкой (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ), в возрасте от одного года до пяти лет нами зарегистрировано четыре типа вращательного движения ЛЖ в систолу [15]. Полученная информация об одновременном существовании нескольких вариантов скручивающего движения ЛЖ в условиях недоношенности [15] значительно развивает традиционные теоретические положения, представленные в научных публикациях на начальных этапах изучения механики детского сердца [5, 13, 16]. Тем не менее детали реализации закономерностей развития контрактильности ЛЖ у детей, рожденных преждевременно с НМТ, ОНМТ и ЭНМТ, в постнатальный период остаются не до конца изученными.

Цель представленного исследования – рассмотрение традиционных представлений о процес-

сах становления механики детского сердца у детей, рожденных недоношенными с НМТ, ОНМТ и ЭНМТ, в период постнатального роста и развития с использованием современных методов статистической обработки данных.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 237 здоровых детей в возрасте от одного года до пяти лет. Нами выделены три клинические группы: дети от одного года до пяти лет, рожденные здоровыми и ДН ($n = 51$, из них 33 мальчика); дети аналогичного возраста, рожденные недоношенными с НМТ ($n = 68$, из них 33 мальчика); дети-ровесники, рожденные недоношенными с ОНМТ и ЭНМТ ($n = 118$, из них 51 мальчик). Информированное согласие на выполнение эхокардиографии и постпроцессинговый анализ механики ЛЖ получено от родителей каждого ребенка. Исследование одобрено этическим комитетом НИИ кардиологии (протокол № 210 от 18.02.2021 г.). В работе использованы критерии и классификация недоношенности согласно Приказам МЗ РФ № 1687н и № 755н «О медицинских критериях рождения, форме документа о рождении и порядке его выдачи». Анализ клинических и анамнестических данных каждого ребенка предполагал изучение следующих факторов: масса и рост при рождении, срок гестации, наличие или отсутствие при рождении гемотрансфузии, желтухи, анемии, применение искусственной вентиляции легких (ИВЛ), проведение курсовой терапии в неонатальный период, вид вскармливания в течение первого года жизни и оценка по шкале Апгар при рождении. Оценены анамнестические данные матери ребенка: возраст женщины, количество предшествующих беременностей и искусственных прерываний беременности, наличие или отсутствие токсикоза во время беременности и угрозы прерывания беременности. У всех детей, принимавших участие в исследовании, на электрокардиограмме зарегистрирован синусовый ритм, патологические изменения отсутствовали.

Эхокардиография проведена на ультразвуковой системе экспертного уровня Vivid E9 (GE Healthcare, США). Показатели стандартной эхокардиографии включали индексированные на площадь тела толщины межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ), индекс сферичности ЛЖ в систолу (ИСс) и диастолу (ИСд), конечный диастолический (КДР), конечный систолический (КСР) размеры. Механика ЛЖ оценена с привлечением технологии «след пятна» (Speckle Tracking Imaging-2D Strain) [17]. Определяли следующие показатели: глобальная деформация ЛЖ в продольном направлении (Global Longitudinal Strain, GLS); глобальная деформация эндокардиального (GLS_{endo}), среднего (GLS_{mid}) и эпикардиального (GLS_{epi}) слоев в продольном направлении;

глобальная деформация по окружности на уровне базальных (GCS_{MV}), апикальных (GCS_{Apex}) сегментов, папиллярных мышц (GCS_{PM}); глобальная деформация по окружности эндокардиального (endo), среднего (mid) и эпикардиального (epi) слоев на уровне базальных, апикальных сегментов, папиллярных мышц, а также вращение (ротация – Rotation) на уровне базальных (Rot_{MV}), верхушечных (Rot_{Apex}) сегментов, папиллярных мышц (Rot_{PM}) и скручивание (Twist) ЛЖ.

Оценка полученных результатов, включающих клинические и анамнестические данные, показатели стандартной эхокардиографии и механики ЛЖ, выполнена с использованием метода дискриминантного анализа [18–20]. Для исследования удаленности или близости клинических групп применено расстояние Махаланобиса [18–20]. По F-критерию Фишера методами дискриминантного анализа выделены наиболее информативные признаки, различающие анализируемые клинические группы между собой. Визуализация структуры распределения групп в многомерном пространстве признаков проведена в координатах первых двух дискриминантных функций (канонических корней и переменных) дискриминантного анализа. Статистический анализ выполнен на персональном компьютере с использованием программы Statistica, версия 12 (StatSoft, США).

Результаты

Дискриминантный анализ является методом многомерного статистического анализа, который используется для принятия решений о том, какие переменные (признаки) различают (дискриминируют) объекты заранее определенных групп, а также для отнесения неизвестного объекта к одной из этих групп. Дискриминантный анализ дает возможность оценки степени сходства/различия групп путем вычисления расстояний между их центроидами, определения списка признаков из числа учтенных, играющих наибольшую роль в межгрупповых различиях, и оценки качества разделения групп [18–20]. Данный метод статистического анализа имеет ряд преимуществ: учитывается вариабельность параметров, рассматривается совокупность всех клинических и параклинических показателей, взятых со своими коэффициентами, отражающими удельный вес влияния каждого показателя [18–20].

Дискриминантный анализ позволил установить изменение степени влияния выделенных критериев на различия между соседними клиническими группами. Предлагаем для анализа ряд вариантов расчетов, демонстрирующих статистически значимые различия между клиническими группами (дети, рожденные ДН; рожденные недоношенными с НМТ, ОНМТ и ЭНМТ), позволяющих описать математические закономерности, неочевидные при применении од-

номерных статистических методов, и определяющих принципиально новые аспекты постнатального онтогенеза и становления механики детского сердца.

Наиболее информативными критериями при $F(48,422) = 37,022$ являются масса тела при рождении ($p = 0,000000$), срок родов ($p = 0,000000$), характер вскармливания до года ($p = 0,000468$), применение ИВЛ ($p = 0,000006$), курсовая терапия в неонатальный период ($p = 0,002$), ИСсЛЖ (index sphericity systole) ($p = 0,007$), количество искусственных прерываний беременности у женщины ($p = 0,01$), вращение на уровне базальных сегментов ЛЖ (Rotation MV) ($p = 0,013151$) и скручивание ЛЖ (twist (formul) ($p = 0,041799$). Для визуализации структуры распределения групп в многомерном пространстве признаков использовали канонические переменные (дискриминантные функции, канонические корни) дискриминантного анализа (табл. 1, рис. 1).

При $F(6,464) = 44,475$ и исключении признака «масса тела при рождении» наиболее информативными критериями оказались характер вскармливания до года ($p = 0,000000$), апикальное вращение ЛЖ ($p = 0,001$), GLS_{endo} ($p = 0,0059$). Для визуализации структуры распределения групп в многомерном пространстве признаков использовали канонические переменные (дискриминантные функции, канонические корни) дискриминантного анализа (табл. 2, рис. 2).

При $F(40,430) = 23,724$ к наиболее информативным критериям относятся масса тела при рождении ($p = 0,000000$), характер вскармливания до года ($p = 0,000000$), ИМЖП (IVS/S body) ($p = 0,018159$), оценка по шкале Апгар на 5-й минуте ($p = 0,035031$), GLS ($p = 0,035031$), индекс сферичности в диастолу ЛЖ (index sphericity diastole) ($p = 0,010493$), индекс поперечника в диастолу ЛЖ (Pd/S body) ($p = 0,011974$) и GCS_{epiPM} ($p = 0,025942$).

Для визуализации структуры распределения групп в многомерном пространстве признаков использовали канонические переменные (дискриминантные функции, канонические корни) дискриминантного анализа (рис. 3). Оценка значимости дискриминантных функций проверена λ -статистикой Уилкса (табл. 3–5). Близкие к нулю величины λ -Уилкса свидетельствуют о высоком качестве разделения: центроиды групп сильно отличаются друг от друга по отношению к степени разброса наблюдений внутри групп [18–20].

Включение признака «масса тела при рождении» при $F(8,462) = 100,84$ приводит к тому, что наиболее информативными критериями по-прежнему являются масса тела при рождении ($p = 0,000000$), характер вскармливания до года ($p = 0,000000$) и направление вращения верхушки (Rotation_{Apex}) ($p = 0,0098$).

Для визуализации структуры распределения групп в многомерном пространстве признаков

Таблица 1. Критерии распределения клинических групп в многомерном пространстве признаков
Table 1. Criteria for the distribution of clinical groups in the multidimensional space of signs

Показатель / Parameter	Wilks' Lambda	Partial Lambda	F-remove (2,211)	p-value	Toler.	1-Toler. (R-Sqr.)
Масса тела ребенка при рождении / Birth weight	0,051658	0,712894	42,48834	0,000000	0,550690	0,449310
Срок родов / Term of delivery	0,053480	0,688609	47,70750	0,000000	0,638013	0,361987
Применение ИВЛ в неонатальный период / The use of MVL in the neonatal period	0,040332	0,913085	10,04240	0,000068	0,383733	0,616267
Вскармливание до года / Feeding up to a year	0,039602	0,929909	7,95197	0,000468	0,656230	0,343770
Терапия сурфактантом в неонатальный период / Surfactant therapy in the neonatal period	0,039049	0,943085	6,36686	0,002066	0,679673	0,320327
Индекс сферичности ЛЖ в систолу / Index sphericity LV in systole	0,038591	0,954284	5,05413	0,007178	0,880988	0,119012
Количество абортс у матери ребенка / The number of abortions	0,038457	0,957614	4,66965	0,010366	0,734795	0,265205
Вращение ЛЖ на уровне базальных сегментов / Rotation MV	0,038370	0,959777	4,42140	0,013151	0,426360	0,573640
Скручивание ЛЖ / Twist LV	0,037952	0,970355	3,22313	0,041799	0,437020	0,562980
ЗВУР / IGR	0,037810	0,973981	2,81834	0,061955	0,435828	0,564172
Анемия в неонатальный период / Anemia of prematurity in the neonatal period	0,037776	0,974866	2,72003	0,068184	0,438544	0,561456
Оценка по Апгар на 5-й минуте / Apgar score at 5 minutes of life of newborns	0,037713	0,976509	2,53797	0,081437	0,305872	0,694128
Количество родов у матери ребенка / The number of births in the mother of the child	0,037597	0,979507	2,20727	0,112535	0,814771	0,185229
Антибиотикотерапия в неонатальный период / Antibacterial therapy in the neonatal period	0,037481	0,982547	1,87404	0,156049	0,675685	0,324315
Роды по счету у матери ребенка / Childbirth on account of the mother of the child	0,037423	0,984054	1,70957	0,183440	0,767587	0,232413
Угроза прерывания беременности у матери ребенка / The threat of termination of pregnancy in the mother of the child	0,037386	0,985050	1,60116	0,204102	0,739075	0,260925
Рост при рождении / Growth at birth	0,037336	0,986358	1,45917	0,234764	0,484834	0,515166
ИМЖП / IVS/S body	0,037333	0,986431	1,45126	0,236603	0,847243	0,152757
ИММЛЖ / LVMMI	0,037300	0,987301	1,35694	0,259685	0,845346	0,154654
Количество плодов в настоящей беременности / The number of fetuses in a real pregnancy	0,037297	0,987378	1,34860	0,261832	0,883046	0,116954
Токсикоз у матери ребенка / Toxicosis in the mother of the child	0,037295	0,987438	1,34220	0,263492	0,896751	0,103250
БЛД / BPD	0,037222	0,989374	1,13314	0,323973	0,307132	0,692868
Оценка по Апгар на 1-й минуте / Apgar score at 1 minutes of life of newborns	0,037198	0,990026	1,06290	0,347296	0,315833	0,684167
Ретинопатия / Retinopathy	0,037192	0,990178	1,04655	0,352963	0,703350	0,296650

Примечание: БЛД – бронхолегочная дисплазия; ЗВУР – задержка внутриутробного развития; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; ИМЖП – индексированная толщина межжелудочковой перегородки левого желудочка; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ЛЖ – левый желудочек.

Note: BPD – bronchopulmonary dysplasia; IGR – intrauterine growth restriction; IVS/S – indexed thickness of the interventricular septum of the left ventricle; LV – left ventricular; LVMMI – left ventricular myocardial mass index; MVL – mechanical ventilation of the lungs.

Таблица 2. Критерии распределения клинических групп в многомерном пространстве признаков с использованием дискриминантного анализа
Table 2. Criteria for the distribution of clinical groups in a multidimensional feature space using discriminant analysis

Критерий / Criterion	Wilks' Lambda	Partial Lambda	F-remove (2,232)	p-value	Toler.	1-Toler. (R-Sqr.)
Вскармливание до года / Feeding up to a year	0,796323	0,506161	113,1759	0,0000	0,990126	0,009874
Апикальное вращение ЛЖ / Rot _{Apex} LV	0,426360	0,945371	6,7032	0,0014	0,996829	0,003171
GLS _{endo}	0,421290	0,956746	5,2443	0,0059	0,992642	0,007358

Примечание: ЛЖ – левый желудочек; GLS – глобальная продольная деформация.

Note: GLS – global longitudinal strain; LV – left ventricular.

использовали канонические переменные (дискриминантные функции, канонические корни) дискриминантного анализа (рис. 4).

Обсуждение

Изучение распределения клинических групп (рожденных ДН и недоношенными с НМТ, ОНМТ

и ЭНМТ) в многомерном пространстве признаков с использованием дискриминантного (канонического) анализа позволяет уверенно различать несколько самостоятельных подмножеств точек, имеющих различную степень родства, но достоверно различающихся между собой и идентифицируемых с анализируемыми клиническими и инструменталь-

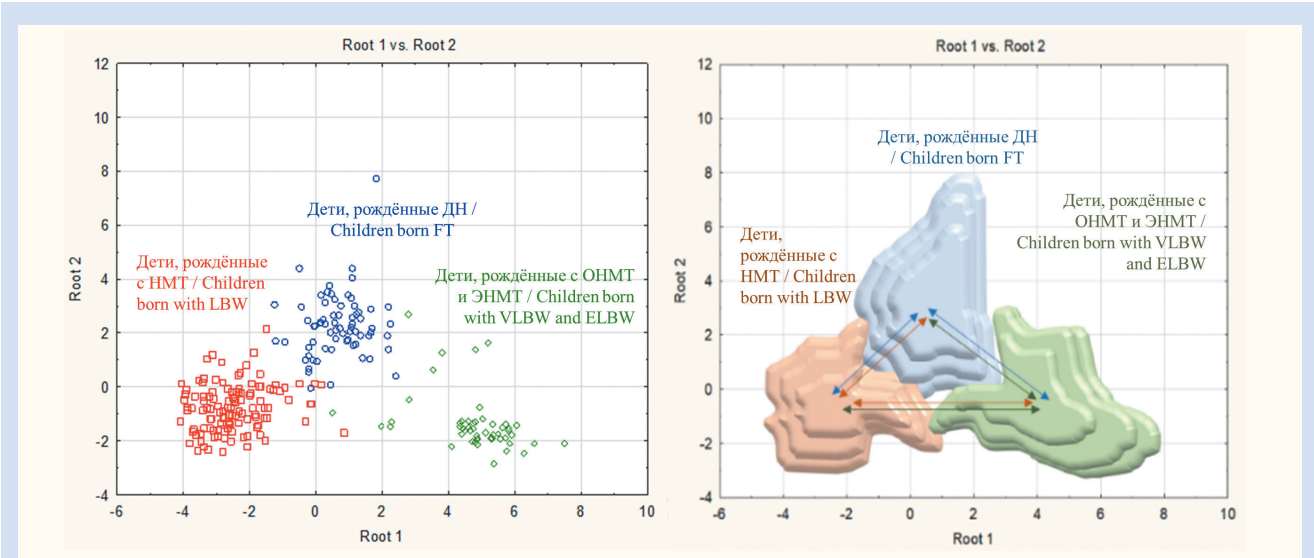


Рисунок 1. Распределение клинических групп в многомерном пространстве признаков (масса тела при рождении, срок родов, характер вскармливания до года, применение ИВЛ, курсурфотерапия в неонатальный период, количество аборт у матери ребенка до настоящих родов, вращение ЛЖ на уровне базальных сегментов, скручивание ЛЖ) с использованием канонических переменных (канонических корней, дискриминантных функций) дискриминантного анализа. Справа схематически показано расстояние Махаланобиса (стрелками) между подмножествами точек, соответствующими анализируемым показателям в исследуемых группах детей

Примечание: здесь и далее на рис. 2–4: ДН – доношенный ребенок; НМТ – низкая масса тела; ОНМТ – очень низкая масса тела; ЭНМТ – экстремально низкая масса тела.

Figure 1. Distribution of clinical groups in the multidimensional space of signs (birth weight, term of delivery, the nature of feeding up to a year, the use of MVL, surfactant therapy in the neonatal period, the number of abortions in the mother of the child before the present birth, LV rotation, twist LV) using canonical variables (canonical roots, discriminant functions) of discriminant analysis. Right picture below schematically shows the distance of the Mahalanobis (arrows) between subsets of points corresponding to the analyzed indicators in groups of children

Note: here and further in Fig. 2–4: ELBW – extremely low body weight; FT – full-term baby; LBW – low body weight; VLBW – very low body weight.

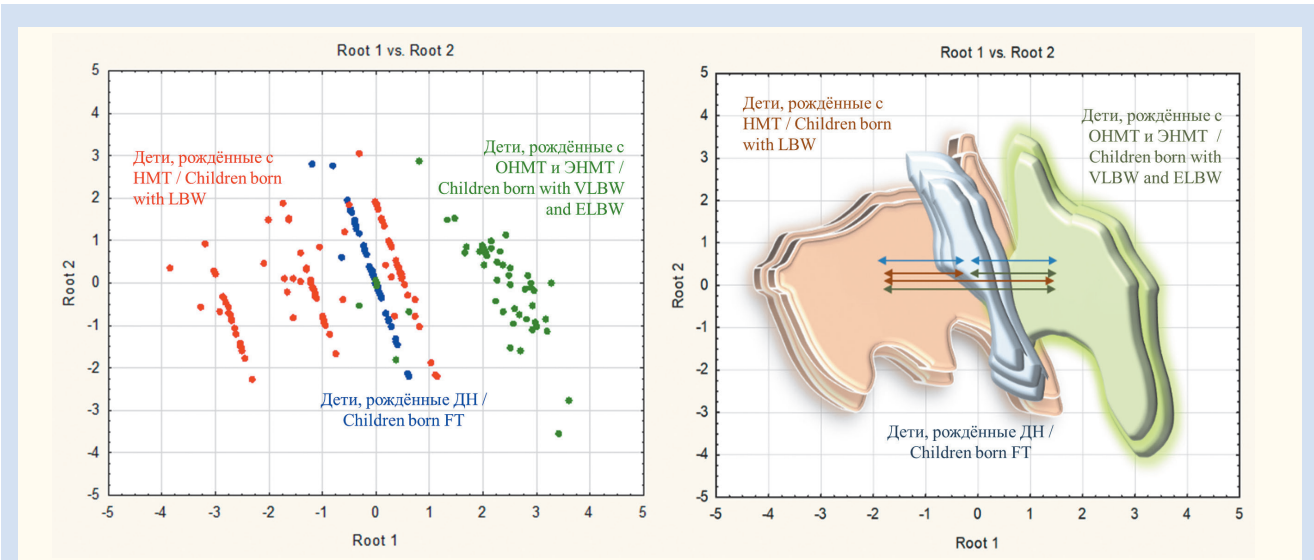


Рисунок 2. Распределение клинических групп в многомерном пространстве признаков (характер вскармливания до года, апикальное вращение ЛЖ, GLS_{endo}) с использованием дискриминантного анализа. Справа схематически показано расстояние Махаланобиса между подмножествами точек, соответствующими анализируемым показателям в исследуемых группах детей

Figure 2. Distribution of clinical groups in the multidimensional space of signs using discriminant analysis. Right picture below schematically shows the distance of the Mahalanobis (arrows) between subsets of points corresponding to the analyzed indicators in studied groups of children

ОРИГИНАЛЬНЫЕ
ИССЛЕДОВАНИЯ

ными показателями конкретных детей, принявших участие в исследовании. Выявленные характеристики канонических переменных наилучшим образом разделяют совокупности наблюдений и предлагают такие межгрупповые вариации, в которых различия центральных точек выборок будут максимальными. Расчет расстояний Махаланобиса показал наличие существенных различий между анализируемыми клиническими группами. Полученные результаты позволили выявить математические закономерности, неочевидные при применении одномерных статистических методов при анализе становления контрактильности в данных клинических группах и открывающие принципиально новые аспекты постнатального онтогенеза и становления механики детского сердца в условиях недоношенности в анамнезе.

Интерпретация данных дискриминантного анализа с точки зрения современных представлений о процессах постнатального онтогенеза детского сердца позволяет заключить следующее: в клинической группе детей, рожденных вследствие преждевременных родов, стандартным эхокардиографическим исследованием выявлены признаки формирующегося специфического фенотипа [2] или специфических фенотипов [3, 21]. Данное утверждение подтверждено расчетами, выполненными с применением метода дискриминантного анализа (см. табл. 1, 4). Информативными критериями, позволяющими добиться значимого разделения совокупности клинических наблюдений, являются индекс сферичности ЛЖ в систолу и диастолу, индексированные толщины МЖП и задней стенки ЛЖ.

Полученные результаты математических расчетов согласуются с данными современной литературы. У недоношенного ребенка дефицит массы тела при рождении ассоциирован со сниженным количеством кардиомиоцитов в желудочках сердца вследствие нарушения выработки тканевых факторов роста (гормоноподобных веществ белковой или гликопротеиновой структуры), которые влияют на процессы клеточного деления, инициирующих тканевую дифференцировку [22–24]. Концентрация важнейших факторов роста в крови и тканях плода

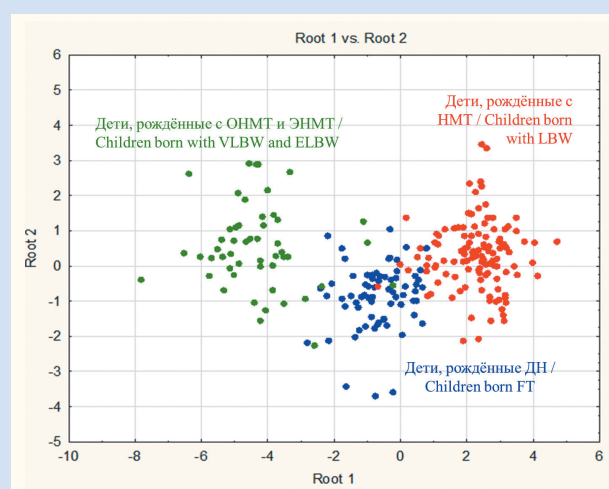


Рисунок 3. Распределение клинических групп в многомерном пространстве признаков (масса при рождении, характер вскармливания до года, IVS/S body, Ld/S body, Pd/S body, PW/S body, KSO/S body, index sphericity diastole, 5C global strain, GCS_{apex}, GCS_{epi} PM, GCS PM, GCSR MV, GCS_{endo}PM, GCS_{epi} MV, KDR/S body, Emttr/Em, GCW, GWE) с использованием канонического анализа

Figure 3. Distribution of clinical groups in the multidimensional space of signs (birth weight, feeding pattern up to a year, IVS/S body, Ld/S body, Pd/S body, PW/S body, KSO/S body, Index Sphericity diastole, 5C global strain, GCS_{apex}, GCS_{epi} PM, GCS PM, GCSR MV, GCS_{endo}PM, GCS_{epi} MV, KDR/S body, Emttr/Em, GCW, GWE) using canonical analysis

Таблица 3. Определение значимости дискриминантных функций методом λ -статистики Уилкса для критериев (масса при рождении, характер вскармливания до года, ИМЖП, ИДЛЖ, ИПДЛЖ, ИЗСЛЖ, ИККО, ИСДЛЖ, 5C global strain, GCS_{apex}, GCS_{epi} PM, GCS PM, GCSR MV, GCS_{endo} PM, GCS_{epi} MV, KDR/S, Emttr/Em)

Table 3. Determination of the significance of discriminant functions by the Wilks method of λ -statistics for criteria (birth weight, feeding pattern up to a year, Ld/S body, Pd/S body, PW/S body, KSO/S body, Index Sphericity diastole, 5C global strain, GCS_{apex}, GCS_{epi}PM, GCS PM, GCSR MV, GCS_{endo} PM, GCS_{epi} MV, KDR/S, Emttr/Em)

Roots Removed	Eigen-value	Canonicl R	Wilks' Lambda	Chi-Sqr.	df	p-value
0	6,795009	0,933656	0,097235	523,2242	40	0,000000
1	0,319346	0,491985	0,757951	62,2171	19	0,000002

Примечание: здесь и далее в табл. 4, 5: ИДЛЖ – индексированный длинник левого желудочка; ИЗСЛЖ – индексированная толщина задней стенки левого желудочка; ИКДР – индексированный конечный диастолический размер; ИККО – индексированный объем в систолу левого желудочка; ИМЖП – индексированная толщина межжелудочковой перегородки левого желудочка; ИПДЛЖ – индекс поперечника в диастолу левого желудочка; ИСДЛЖ – индекс сферичности в диастолу левого желудочка; GCS_{endo}PM – глобальная деформация по окружности эндокардиального слоя на уровне папиллярных мышц; GCS_{epi}MV – глобальная деформация по окружности эпикардиального слоя на уровне митрального клапана; GCS_{epi}PM – глобальная деформация эпикардиального слоя по окружности на уровне папиллярных мышц; GCSPM – глобальная деформация по окружности на уровне папиллярных мышц; GCSPM – глобальная деформация по окружности на уровне апикальных сегментов; GCS_{apex} – глобальная деформация по окружности на уровне апикальных сегментов; GLS – глобальная продольная деформация; GWE (global work efficiency) – эффективность глобальной работы.

Note: here and further in Tables 4, 5: GCS_{endo}PM – global deformation along the circumference of the endocardial layer at the level of papillary muscles; GCS_{epi}MV – global deformation along the circumference of the epicardial layer at the level of the mitral valve; GCS_{apex} – global circumference deformation at the level of apical segments; GCS_{epi}PM – global circumference deformation of the epicardial layer at the level of papillary muscles; GCSPM – global circumference deformation at the level of papillary muscles; GCW – global constructive work; GLS – global longitudinal strain; GWE – global work efficiency; Index Sphericity diastole – index of sphericity in the diastole; IVS/S body – indexed thickness of the interventricular septum of the left ventricle; KDR/S body – indexed final diastolic size; KSO/S body – indexed volume in the systole of the left ventricle; Ld/S body – indexed left ventricular elongation; Pd/S body – index of the diameter in the diastole of the left ventricle; PW/S body – indexed thickness of the posterior wall of the left ventricle.

возрастает по мере увеличения сроков гестации и коррелирует со значениями массы тела при рождении. Патологические воздействия на плод, сопровождающиеся снижением маточно-плацентарного кровотока и алиментарным дефицитом, ведут к снижению тканевого уровня важнейших факторов роста у плодов, играющих существенную роль в регуляции процессов дифференцировки кардиомиоцитов [24]. Компенсация дефицита массы миокарда у детей с малой массой тела и нарушением внутриутробного развития не означает полного восстановления дефицита тканевых структур сердца, так как период естественной гиперплазии мышечных волокон сердца завершается к моменту рождения ребенка, что определяет детерминированность этих структурных единиц [25]. «Напряженная работа миокарда на фоне низкого резерва в сочетании с сопутствующими заболеваниями нарушает вегетативную регуляцию работы сердца и коронарных сосудов, трансформирует энергетический обмен в сердечной мышце, создавая почву для формирования дезадаптации сердечно-сосудистой системы с появлением различных гемодинамических нарушений, которые могут иметь большое влияние на прогноз жизни и здоровья детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела» [24, 26].

Гипоксическое поражение сердечно-сосудистой системы в период новорожденности приводит к ацидозу, гиперкатехоламинемии, гипогликемии,

Таблица 5. Распределение клинических групп в многомерном пространстве признаков с использованием канонического анализа
Table 5. Distributions of clinical groups in the multidimensional feature space using canonical analysis

Критерий / Criterion	Root 1	Root 2
Масса при рождении / Birth weight	-0,844383	-0,202538
Вскармливание до года / Feeding up to a year	-0,420437	0,324367
Оценка по Апгар на 5-й минуте / Apgar score at 5 minutes of life of newborns	-0,089228	-0,487337
ИМЖП / IVS/S body	-0,068652	0,345218
ИККО / KSO/S body	0,015157	0,178408
5C GLS	0,012998	0,193400
ИСДЛЖ / Index sphericity diastole	-0,082501	0,176636
ИПДЛЖ / Pd/S body	-0,116423	0,247384
GCS _{Apex}	-0,058566	-0,115839
GCS _{Epi} PM	0,075219	-0,184134
GCSPM	-0,005295	0,055749
GCSR MV	0,022185	-0,156511
GCW	-0,010239	-0,225454
GWE	0,000754	0,176322
ИДЛЖ / Ld/S body	-0,053393	0,099839
GCS _{endo} PM	0,018994	0,060442
GCS _{Epi} MV	0,056265	-0,144529
ИЗСЛЖ / PW/S body	-0,069326	0,289716
ИКДР / KDR/S body	-0,075713	0,109658
Emitr/Em	0,049447	-0,155664

Таблица 4. Критерии распределения клинических групп в многомерном пространстве признаков с использованием дискриминантного анализа
Table 4. Criteria for the distribution of clinical groups in the multidimensional space of signs using discriminant analysis

Критерий / Criterion, n = 237	Wilks' Lambda	Partial Lambda	F-remove (2,215)	p-value	Toler.	1-Toler. (R-Sqr.)
Масса при рождении / Birth weight	0,298383	0,325874	222,3819	0,000000	0,836650	0,163350
Вскармливание до года / Feeding up to a year	0,113599	0,855952	18,0911	0,000000	0,941443	0,058557
Оценка по Апгар на 5-й минуте / Apgar score at 5 minutes of life of newborns	0,103510	0,939382	6,9370	0,001204	0,928133	0,071867
ИСДЛЖ / Index sphericity diastole	0,101446	0,958495	4,6550	0,010493	0,234199	0,765801
ИПДЛЖ / Pd/S body	0,101321	0,959673	4,5173	0,011974	0,126457	0,873543
ИМЖП / IVS/S body	0,100930	0,963397	4,0843	0,018159	0,448773	0,551227
GCS _{Epi} PM	0,100595	0,966599	3,7146	0,025942	0,733055	0,266945
GLS	0,100315	0,969304	3,4043	0,035031	0,847892	0,152109
GCS _{endo} PM	0,099934	0,972998	2,9832	0,052729	0,719275	0,280726
GCSPM	0,099869	0,973631	2,9114	0,056545	0,700674	0,299326
ИККО / KSO/S body	0,099757	0,974727	2,7873	0,063815	0,913921	0,086079
GCS _{Apex}	0,099622	0,976041	2,6388	0,073758	0,853335	0,146665
GCSR MV	0,099484	0,977398	2,4859	0,085637	0,796575	0,203426
ИКДР / KDR/S body	0,099152	0,980675	2,1184	0,122724	0,627273	0,372727
GWE / Global Work Efficiency	0,099033	0,981849	1,9873	0,139575	0,829667	0,170333
GCS _{Epi} MV	0,098937	0,982798	1,8815	0,154854	0,737377	0,262624
ИЗСЛЖ / PW/S body	0,098863	0,983536	1,7995	0,167864	0,449002	0,550998
ИДЛЖ / Ld/S body	0,098831	0,983851	1,7645	0,173748	0,133869	0,866131
Emitr/Em	0,098385	0,988316	1,2709	0,282674	0,889509	0,110491

ухудшению реологических свойств крови, изменениям в энергетическом обмене миокарда, быстрому снижению его сократительной функции, нарушению вегетативной регуляции коронарных сосудов. Изменениям контрактильности детского сердца способствуют анатомо-физиологические особенности: рассеянный тип коронарных артерий, большое количество анастомозов между правой и левой венечными артериями и их малый диаметр, преобладающее влияние симпатического отдела вегетативной нервной системы [25, 27]. Морфологическим итогом гипоксического поражения детского сердца является очаговая дистрофия («с полным разрешением и восстановлением функций либо с

формированием очагового кардиосклероза») [27].

Установленная связь массы тела при рождении ребенка с диаметром коронарных артерий и темпами их созревания подтверждает теоретическое положение «об изменении общего диаметра коронарных артерий как независимом предикторе развития ишемической болезни сердца и атеросклеротических поражений в отдаленные промежутки времени у взрослых» [4, 11, 28]. С низкой массой тела при рождении связана повышенная распространенность атеросклероза сонных артерий [29]. В среднем дети, которые весили меньше при рождении, имели меньшие общий диаметр коронарной артерии, диаметр корня аорты и диаметр выходного тракта левого же-

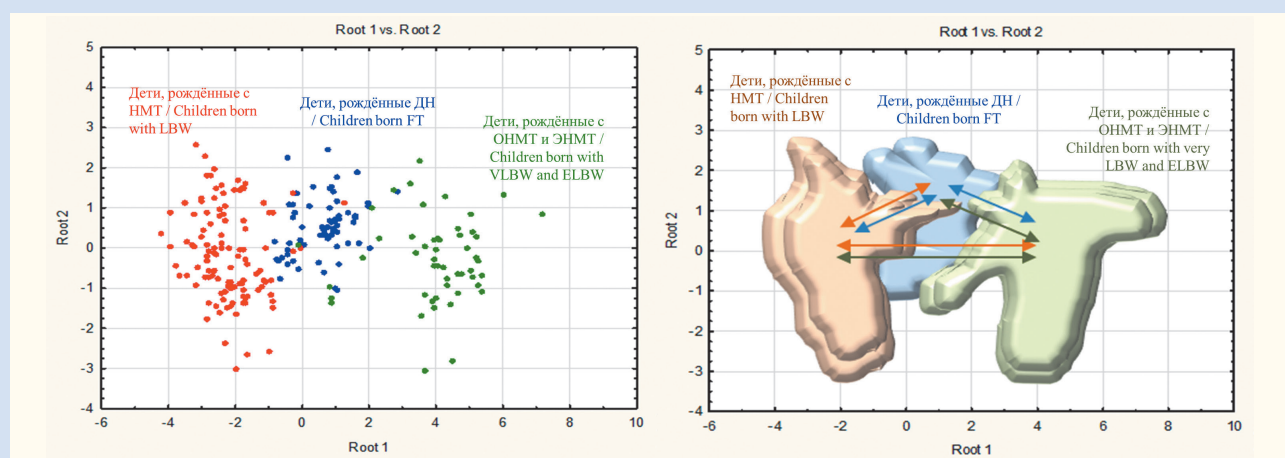


Рисунок 4. Распределение клинических групп в многомерном пространстве признаков (характер вскармливания до года, масса при рождении, апикальная ротация ЛЖ) с использованием дискриминантного анализа. Справа схематически показано расстояние Махаланобиса между подмножествами точек, соответствующими анализируемым показателям в исследуемых группах детей

Figure 4. Distribution of clinical groups in a multidimensional feature space (feeding pattern up to a year, birth weight, LV apex rotation) using discriminant analysis. Right picture schematically shows the distance of the Mahalanobis (arrows) between subsets of points corresponding to the analyzed indicators in studied groups of children

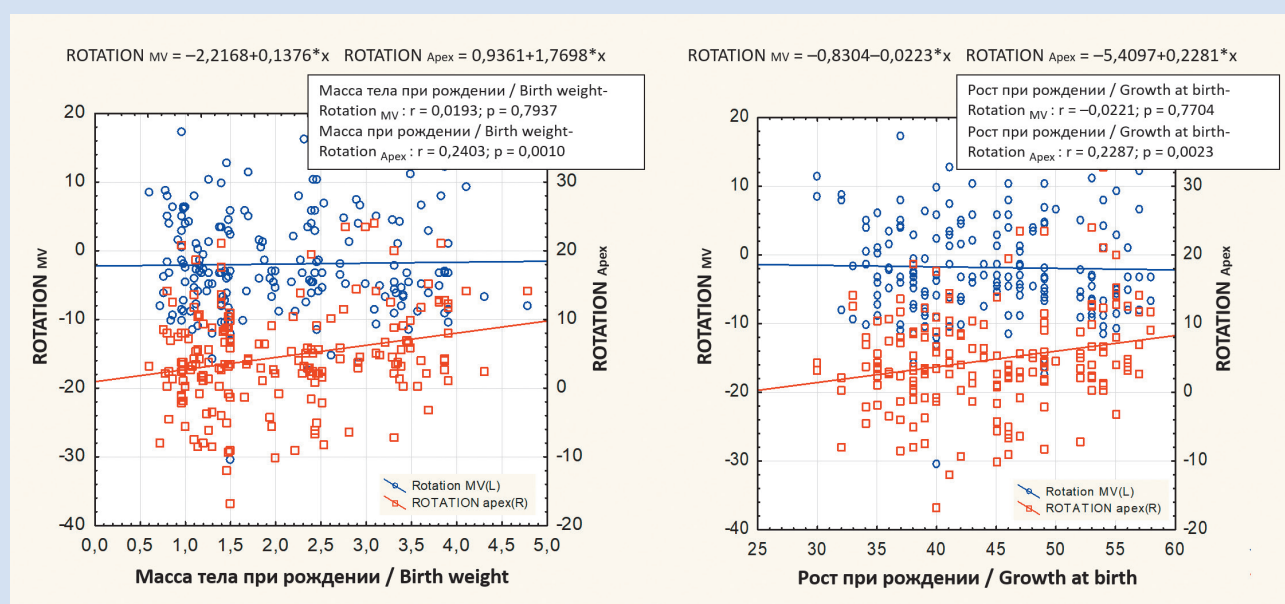


Рисунок 5. Взаимосвязь ротации ЛЖ на уровне базальных и апикальных сегментов у детей в возрасте от одного года до пяти лет с массой тела (рисунок слева) и ростом (рисунок справа) при рождении у доношенных и недоношенных у детей с НМТ, ОНМТ, ЭНМТ (объединенная группа)

Figure 5. Relationship indices of left ventricular rotation at the level of basal and apical segments with birth weight (left), growth at birth (right) in clinical groups (born with FT, with LBW, VLBW, ELBW)

лудочка после корректировки на пол, гестационный возраст, текущий рост и вес [4, 30]. Плацентарная недостаточность, ограничивающая рост плода во время беременности, приводит к изменению созревания миокарда (кардиомиоцитов) [22, 23] и функции коронарных сосудов [29]. В свою очередь перинатальные поражения коронарных артерий могут оставаться долгие годы в виде дефектов на микроструктурном уровне [24].

Основываясь на расчетах методом дискриминантного анализа (см. табл. 1, 4), в качестве информативных критериев, позволяющих добиться значимого разделения совокупности клинических наблюдений (дети, рожденные с НМТ, ОНМТ и ЭНМТ), можно выделить факторы «масса тела при рождении» и «срок родов».

Существенное значение для понимания особенностей постнатального роста и развития детского сердца, интерпретации полученных при применении дискриминантного анализа данных играют современные знания о тканевых процессах и биологии стволовых клеток сердца [31, 32]. Считается доказанным теоретическое положение о локализации стволовых клеток сердца в миокарде, определяемом степенью механической нагрузки, действующей на конкретный участок миокарда. Принято считать, что самая высокая нагрузка приходится на базальную и среднюю части стенки желудочка, а самая низкая нагрузка – на предсердия. Сниженная гемодинамическая нагрузка фиксируется и в апикальной области ЛЖ сердца. В области верхушки выявлены повышенная глубина проникновения митральной струи потока во время диастолы и максимальное «сжатие» за счет сосочковых мышц [33]. Обновление миоцитов в миокарде происходит по-разному: большие скорости обнаружены в предсердиях и верхушке сердца, меньшие – в основании и срединной части желудочков [34, 35].

Высокая частота встречаемости ниш стволовых клеток сердца отмечена в субэпикардиальных отделах [34–36]. Ниши стволовых клеток сердца определены в области атриовентрикулярных клапанов [32, 36]. Во время внутриутробного развития в сердцах плодов количество субэпикардиальных ниш постепенно снижается, а интрамиокардиальных – увеличивается [37]. Ниши стволовых клеток в исследованных сердцах недоношенных детей (21, 23, 34-я недели гестации) в основном локализируются в субэпикардиальных областях. Стволовые/прогениторные клетки в сердцах плодов и недоношенных детей крупные, с овальными ядрами, скудной цитоплазмой и нечеткими границами. Иногда в непосредственной близости от скоплений стволовых клеток обнаруживается небольшой сосуд [37]. На состояние ниш стволовых клеток сердца и поведение стволовых клеток оказывают воздействие физические и химические сигналы (цитокины, мо-

лекулы адгезии, ионы, изменение кислородного режима) [37, 38].

Модификация кислородного режима в ткани сердца влияет на состояние ниш стволовых клеток сердца, поскольку их оксигенация регулируется расстояниями между стволовыми клетками сердца и ближайшими капиллярами, варьирующими от 10,4–12,9 до 5,6–7,6 мкм. Напряжение кислорода в ткани сердца колеблется в диапазоне от 18 до 35 мм рт. ст. Сдвиг в балансе между активно делящимися и стареющими стволовыми клетками сердца может генерировать дисфункциональные ниши. Дизрегулирование функций ниши, в свою очередь, может создать аномальные участки кардиомиогенеза, в которых стареющие стволовые клетки сердца образуют кардиомиоциты, быстро приобретающие фенотип стареющих клеток [37, 38]. Существующий оптимальный баланс между гипоксическими и нормоксическими нишами стволовых клеток в молодом сердце может нарушаться. Дефекты оксигенации тканей сердца создают предпосылки для формирования феномена расширения пула стволовых клеток, которые больше не участвуют в обновлении кардиомиоцитов [38].

Влияние на регенеративный потенциал сердца недоношенного ребенка возможно посредством реализации ряда механизмов на тканевом и клеточном уровнях. Во-первых, вследствие «поражения миокарда гипоксически-ишемического генеза, встречающегося у сорока шестидесяти процентов детей, перенесших гипоксию в антенатальном периоде» [25]. При морфологическом исследовании сердца у данной категории детей отмечены изменения сосудов различного калибра: «неравномерность кровенаполнения; полнокровие с явлениями стаза; вторичный парез артериальных сосудов; периваскулярный отек, набухание и слущивание эндотелиальных клеток, свидетельствующие о глубоких повреждениях сосудистой стенки; многочисленные кровоизлияния, чаще фиксируемые в субэндокардиальных областях» [23, 25]. Гипоксические повреждения у недоношенных детей выявлены в сосудах не только субэндокардиальных отделов миокарда, но и субэпикардиальных и интрамиокардиальных отделов [23]. Во-вторых, в условиях патологии на фоне интенсивной терапии у детей раннего возраста зарегистрировано снижение микрососудистой перфузии (изменение плотности, диаметра сосудов, индекса микроциркуляторного потока), обнаружена дезорганизация гликокаликса [39]. «Патоморфологическими особенностями миокарда детей, рожденных с ЭНМТ, при гипоксических повреждениях являются выраженные в значительной степени внутриклеточный цитолиз, распространенные микроциркуляторные нарушения, инфильтрация эозинофилами, беспорядочное расположение кардиомиоцитов относи-

тельно друг друга, отек интерстиция» [23]. При микроскопическом исследовании ткани сердца детей, рожденных с признаками задержки внутриутробного развития, определяются участки с нарушением ориентации мышечных волокон, явлениями фрагментации и внутриклеточного миоцитолита [25]. В-третьих, у детей до трехлетнего возраста компоненты сосудистой стенки находятся в состоянии созревания, полностью формируясь приблизительно к 12 годам, когда возрастает количество мышечных клеток в сосудах, хорошо выраженными становятся эластические мембраны [14]. В-четвертых, мезенхимальные стволовые клетки локализуются только в капиллярах миокарда, а не в коронарных артериолах или посткапиллярных венулах (по данным прямого наблюдения при трансплантации сердца) [40, 41]. В то же время на миграцию мезенхимальных стволовых клеток оказывают воздействие собственно гемодинамические силы, направленные на стенки сосудов (напряжение сдвига и циклическая механическая нагрузка). Установлено, что циклическое механическое растяжение и напряжение сдвига (приблизительно 0,2 Па) способствуют миграции мезенхимальных стволовых клеток, но более высокие значения напряжения сдвига (>2 Па) существенно ингибируют миграцию [41]. Таким образом, воздействие совокупности неблагоприятных факторов (патологии сердца) может приводить к истощению регенеративного потенциала эндогенных стволовых клеток сердца у детей и к изменениям эхокардиографических параметров ЛЖ [42].

По данным дискриминантного анализа, проведенного в настоящем исследовании, информативными критериями, подтверждающими влияние фактора гипоксии на механику ЛЖ у детей, рожденных с НМТ, ОНМТ и ЭНМТ, являются критерии «оценка по шкале Апгар на 5-й минуте», «применение ИВЛ», «проведение курсурфтерапии в неонатальный период», «количество аборт у матери ребенка» (см. табл. 1, рис. 1). На особый характер процессов на тканевом уровне в детском сердце с учетом расчетов с применением дискриминантного анализа, по нашему мнению, могут указывать направление вращения на уровне базальных, апикальных сегментов, скручивание и показатели деформации ЛЖ (см. табл. 1–5), что не только не противоречит, но и в известной степени подтверждает теоретические постулаты, изложенные в современных научных исследованиях [31–42].

Дети с массой тела при рождении менее тысячи грамм переживают более поздний рост в возрасте до 14 лет (later catch-up growth), чаще всего догоняют сверстников с массой тела при рождении от тысячи грамм и выше и продолжают расти далее, отставая от сверстников [43]. Мальчики и девочки, рожденные с ОНМТ и ЭНМТ, продемонстрировали постепенное

увеличение среднего роста с двух лет до подросткового возраста. Однако в зрелом возрасте (23 года), мужчины и женщины, рожденные с ЭНМТ, были ниже, чем их доношенные сверстники [44]. Вес и состав тела у молодых взрослых, родившихся недоношенными с ОНМТ, также отличается от показателей доношенных сверстников: молодые взрослые весят меньше, чем в среднем по популяции [44]. Однако догоняющий вес людей, родившихся недоношенными, как правило, более выражен, чем «догоняющий» рост. В юношеском возрасте добровольцы, рожденные с ЭНМТ и/или ОНМТ, имели более низкие значения длины тела. Показатель же «окружность талии» превышал показатели здоровых доношенных сверстников, что в свою очередь может способствовать созданию более благоприятных ситуаций для реализации факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [45, 46].

Анализ корреляции параметров вращательной механики с антропометрическими характеристиками (массой и ростом тела при рождении) у детей в возрасте от одного года до пяти лет, рожденных и недоношенными, и доношенными, показал взаимосвязь апикальной ротации, массы ($r = 0,240$; $p = 0,001$) и роста ($r = 0,229$; $p = 0,0023$) при рождении (рис. 5). Выявленный положительный коэффициент корреляции между параметрами «масса» и «рост» ребенка при рождении и показателем ротации на уровне апикальных сегментов свидетельствует, по нашему мнению, о высокой функциональной эффективности, лучшей спиральной организации миофибрилл, образующих верхушку сердца, более зрелом состоянии тканей сердца (включая апикальные сегменты) у детей, имеющих более высокие антропометрические данные при рождении [47–51]. Данный факт не противоречит заключениям о связи массы тела и веса ткани сердца во время роста с количеством кардиомиоцитов в ЛЖ [52], снижение числа которых может способствовать дисфункции и повышению восприимчивости к заболеваниям сердца, особенно после «догоняющего» роста тела [52]. Так, ранее описана связь уровня пролиферации кардиомиоцитов как со степенью внутриутробной гипоксии плода [53], так и повышением уровня активных форм кислорода при переходе к богатой кислородом среде после родов в условиях недоношенности (механизм обусловлен остановкой пролиферации кардиомиоцитов вследствие окислительного повреждения ДНК [1, 54]).

По результатам проведенного нами дискриминантного анализа (см. табл. 1–4) показатели «ротация на уровне апикальных и базальных сегментов», «скручивание ЛЖ» также признаны информативными критериями при разделении подмножеств точек, имеющих различную степень сродства в многомерном пространстве признаков, но достоверно различающихся между собой и идентифи-

цируемых с анализируемыми клиническими и инструментальными показателями конкретных детей, принявших участие в исследовании.

Пониманию полученных в представленной работе данных по физиологии контрактильно-ротационных механизмов (*left ventricular rotational physiology, twist, torsional mechanics*) [5, 12, 13] у детей, рожденных недоношенными, в постнатальный период, бесспорно, способствуют данные о возрастных изменениях морфологии детского сердца [14]. 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 [55]. Постнатальное развитие детского сердца представлено последовательными фазами, каждая из которых характеризуется собственными правилами развития и формирования структур органа. В период новорожденности, грудного возраста и раннего детства масса сердца нарастает более чем на 100%, длина сердца увеличивается на 46%, ширина – на 45% [14].

Проведенный дискриминантный анализ позволяет установить, что глобальная деформация ЛЖ в продольном направлении (GLS), деформация эпикардального слоя по окружности на уровне папиллярных мышц (GCSepiPM) являются информативными показателями при разделении подмножеств точек в многомерном пространстве признаков, имеющих различную степень сродства, но достоверно различающихся между собой и идентифицируемых с анализируемыми клиническими и инструментальными показателями конкретных детей, принявших участие в исследовании (см. табл. 1–5).

Перечень критериев, полученных в результате дискриминантного анализа, подтверждает факты изменений контрактильности ЛЖ и объясняет закономерности их формирования у детей в процессе постнатального роста и развития в условиях преждевременных родов в анамнезе. Полученные при проведении дискриминантного анализа результаты расчетов согласуются с данными литературы, поскольку в сердцах перенесших хроническую внутриутробную гипоксию детей, рожденных с ОНМТ и ЭНМТ, обнаружены признаки гипертрофии миокарда [22, 56], нарушения микроциркуляции, очаговая деструкция крист митохондрий [22, 23], повреждения митохондриальной ДНК [1], лизис миофибрилл, незавершенная дифференцировка кардиомиоцитов, увеличение экспрессии TGF- β 1, снижение экспрессии тропонина Т и изменения протеинов экстрацеллюлярного матрикса [22]. Стресс, связанный с недоношенностью и гипероксией, может вызвать не только гипертрофию кардиомиоцитов, но и повышенное отложение коллагена, ремоделирование ЛЖ, нару-

шение систолической функции [1].

Важную роль в процессах постнатального роста и развития детского организма играет характер вскармливания ребенка до года. Результаты современных исследований свидетельствуют о сложном составе грудного молока кормящей женщины, включающем не только питательные компоненты, факторы роста, но и клетки (иммунные и стволовые, последние локализуются в протоках молочных желез) [57–61]. Специфическая роль грудного молока, связанная со стволовыми клетками, интенсивно анализируется в настоящее время, как и собственно факт открытия стволовых клеток, предполагающий их существенную потенциальную пользу для развития ребенка [62–67]. Стволовые клетки грудного молока человека обладают высокой пластичностью, проявляя способность генерировать различные клетки, дифференцируясь *in vitro* в адипоциты, хондроциты, остеокиты, олигодендрокиты, нейроны, гепатоциты, β -клетки поджелудочной железы и кардиомиоциты [63–65]. Стволовые клетки грудного молока человека демонстрируют паракринные эффекты, выделяя внеклеточные везикулы (экзосомы) [64, 65], стимулируют образование кардиосфер, клетки которых начинают экспрессировать тропонин Т после четырех недель культивирования [65]. Установлены различия грудного молока кормящих женщин, родивших недоношенных и доношенных детей. Так, способность к колониеобразованию стволовых/прогениторных клеток грудного молока у матерей, родивших недоношенных детей, была выше, чем у женщин, родивших доношенных детей, что, вероятно, связано с реализацией компенсаторных механизмов, направленных на улучшение развития тканей и формирования органов недоношенных детей [57, 58]. Естественное вскармливание детей, рожденных недоношенными (средний гестационный возраст при рождении 27 (26–28) недель, средний вес при рождении 960 (800–1 138) г), улучшало показатели работы сердца в возрасте одного года. Данный факт позволяет считать влияние грудного молока матери на фенотип и механику детского сердца в значительной степени положительным [68].

В проведенном нами исследовании при выполнении дискриминантного анализа роль грудного молока в процессах постнатального онтогенеза детского сердца также установлена и подтверждена посредством выделения фактора «вскармливание в течение первого года жизни» как информативного критерия для идентификации в многомерном пространстве признаков клинических подгрупп (детей, рожденных доношенными и недоношенными с НМТ, ОНМТ, ЭНМТ) (см. табл. 1–5).

Таким образом, анализ полученных математических результатов собственных исследований, интерпретированных через призму данных совре-

менной литературы по вопросам постнатального онтогенеза и механики детского сердца в условиях недоношенности, позволяет наилучшим способом классифицировать клинические группы, детализировать роль каждого выделенного информативного критерия и предложить теоретическое положение о эволюционной целесообразности существования у детей от одного года до пяти лет, рожденных доношенными и недоношенными, различных сценариев становления морфофункциональных параметров, контрактильно-ротационных механизмов ЛЖ – важнейшей составляющей процесса постнатального онтогенеза сердечно-сосудистой системы в детском возрасте.

Заключение

Эволюционно целесообразной отличительной особенностью постнатального онтогенеза сердца у детей от одного года до пяти лет, рожденных доношенными и недоношенными с НМТ, ОНМТ и ЭНМТ, является одновременное существование различных сценариев формирования морфологических и функциональных характеристик (контракционно-ротационных механизмов) ЛЖ. Процесс постнатального онтогенеза ЛЖ у детей от

одного года до пяти лет, рожденных недоношенными с НМТ, и сверстников, рожденных с ОНМТ и ЭНМТ, характеризуется отличными закономерностями (неидентичен).

Конфликт интересов

Е.Н. Павлюкова заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.В. Колосова заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.В. Поддубный заявляет об отсутствии конфликта интересов. Г.В. Неклюдова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Р.С. Карпов входит в редакционную коллегию журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний».

Финансирование

Работа выполнена в соответствии с планом НИИ кардиологии Томского НИМЦ по фундаментальной теме «Фундаментальные аспекты формирования структурно-функциональных изменений сердца и сосудов в разных возрастных группах на доклинической, клинической стадиях и после гемодинамической коррекции сердечно-сосудистых заболеваний».

Информация об авторах

Павлюкова Елена Николаевна, доктор медицинских наук, профессор заведующая отделением атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца Научно-исследовательского института кардиологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-3081-9477

Колосова Марина Владимировна, доктор медицинский наук профессор кафедры детских болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-5550-5925

Поддубный Василий Васильевич, доктор технических наук профессор кафедры прикладной информатики федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Томский государственный университет», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-3142-9454

Неклюдова Галина Владимировна, аспирант Научно-исследовательского института кардиологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-7556-9379

Карпов Ростислав Сергеевич, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор научный руководитель Научно-исследовательского института кардиологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-7011-4316

Author Information Form

Pavlyukova Elena N., PhD, Professor, Head of the Department of Atherosclerosis and Ischemic Heart Disease, Research Institute of Cardiology, Federal State Budgetary Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-3081-9477

Kolosova Marina V., PhD, Professor at the Department of Pediatric Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Siberian State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-5550-5925

Poddubny Vasily V., PhD, Professor, Department of Applied Informatics, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “National Research Tomsk State University”, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-3142-9454

Neklyudova Galina V., Postgraduate Student, Research Institute of Cardiology – Branch of Federal State Budgetary Scientific Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-7556-9379

Karpov Rostislav S., Academician of the Russian Academy of Sciences, PhD, Professor, Head of Science, Research Institute of Cardiology, Federal State Budgetary Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-7011-4316

Вклад авторов в статью

ПЕН – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение, анализ и интерпретация данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

КМВ – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение, анализ и интерпретация данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ПВВ – анализ и интерпретация данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

НГВ – получение и анализ данных исследования, корректура статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

КРС – вклад в концепцию и дизайн исследования, корректура статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

PEN – contribution to the concept and design of the study, data collection, analysis and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

KMV – contribution to the concept and design of the study, data collection, analysis and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

PVV – data analysis and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

NGV – data collection and analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

KPS – contribution to the concept and design of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bavineni M., Wassenaar T. M., Agnihotri K., Ussery D. W., Lüscher T. F., Mehta J. L. Mechanisms linking preterm birth to onset of cardiovascular disease later in adulthood. *European Heart Journal*. 2019;40(14):1107-1112. doi: 10.1093 / eurheartj / ehz025.
2. 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.org/10.1007/s11936-019-0712-9.
3. Goss K. N., Haraldsdottir K., Beshish A. G., Barton G. P., Watson A. M., Palta M., Eldridge M. W. Association between preterm birth and arrested cardiac growth in adolescents and young adults. *JAMA Cardiology*. 2020; 5(8): 910-919. doi:10.1001/jamacardio.2020.1511.
4. Mohlert L. A., Hallberg J., Broberg O., Hellström M., Halvorsen C. P., Sjöberg G., Norman M. Preterm arteries in childhood: dimensions, intima-media thickness, and elasticity of the aorta, coronaries, and carotids in 6-y-old children born extremely preterm. *Pediatric Research*. 2017; 81(2): 299. doi.org/10.1038/pr.2016.212.
5. Patey O., Carvalho J. S., Thilaganathan B. Left ventricular torsional mechanics in term fetuses and neonates. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2020; 55(2):233-241. doi: 10.1002/uog.20261
6. Crump C., Sundquist K., Sundquist J., Winkleby M. A. Gestational Age at Birth and Mortality in Young Adulthood. *Obstetrical & Gynecological Survey*. 2012; 67(1):12-13. doi: 10.1097/OGX.0b013e3182439e45.
7. Wang S. F., Shu L., Sheng J., Mu M., Wang S., Tao X. Y., Tao F. B. Birth weight and risk of coronary heart disease in adults: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Journal of Developmental Origins Of Health And Disease*. 2014; 5(6): 408-419. doi.org/10.1017/S2040174414000440.
8. Risnes K. R., Vatten L. J., Baker J. L., Jameson K., Sovio U., Kajantie E., Sundh V. Birthweight and mortality in adulthood: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Epidemiology*. 2011; 40(3):647-661. doi.org/10.1093/ije/dyq267.
9. Zöller B., Sundquist J., Sundquist K., Crump C. Perinatal risk factors for premature ischaemic heart disease in a Swedish national cohort. *BMJ Open*. 2015; 5(6): e007308. doi: 10.1136/bmjopen-2014-007308.
10. Kajantie E., Osmond C., Eriksson J.G. Coronary heart disease and stroke in adults born preterm - the Helsinki Birth Cohort Study. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2015; 29:515-519. doi.org/10.1111/ppe.12219.
11. Carr H., Cnattingius S., Granath F., Ludvigsson J. F., Bonamy A. K. E. Preterm birth and risk of heart failure up to early adulthood. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017; 69(21):2634-2642. doi.org/10.1016/j.jacc.2017.03.572.
12. El-Khuffash A., McNamara P. J. Hemodynamic assessment and monitoring of premature infants. *Clinics in Perinatology*. 2017; 44 (2):377-393. doi.org/10.1016/j.clp.2017.02.001.
13. Notomi Y., Srinath G., Shiota T., Martin-Miklovic M. G., Beachler L., Howell K., Younoszai A. Maturation and adaptive modulation of left ventricular torsional biomechanics. *Circulation*. 2006;113: 2534-2541. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.537639.
14. Кузьменко Ю.Ю., Маликов А.В. Некоторые аспекты морфологических особенностей сердечно-сосудистой системы до и после рождения. *Вісник Проблем Біології і Медицини*. 2018;1 (143):17-43. doi: 10.29254/2077-4214-2018-1-2-143-17-23.
15. 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, рождённых с очень низкой и экстремально низкой массой тела. *Ультразвуковая и Функциональная Диагностика*. 2020; 3:74-90. doi: 10.24835/1607-0771-2020-3-74-90.
16. Sengupta P. P., Tajik A. J., Chandrasekaran K., Khandheria B. K. Twist mechanics of the left ventricle: principles and application. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2008; 1(3):366-376. doi:10.1016/j.jcmg.2008.02.006.
17. Lang R. M., Badano L. P., Mor-Avi V., Afilalo J., Armstrong A., Ernande L., Voigt J. U. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*. 2015; 16(3):233-271. doi:10.1093/ehjci/jev014.
18. Тюрин В.В., Щеглов С.Н. Дискриминантный анализ в биологии. Краснодар: Кубанский гос. ун-т; 2015. 126 с.
19. Немирко, А. П., Манило Л. А., Калиниченко А. Н. Математический анализ биомедицинских сигналов и данных. Москва: Физматлит; 2017. 248 с.
20. Huberty C.J., Olejnik S. Applied MANOVA and Discriminant Analysis. 2nd Edition. New Jersey:Wiley & Sons; 2006. 528 P.
21. Mohlert L.A., Hallberg J., Broberg O., Rydberg A., Halvorsen C.P., Liuba P., Norman M. The preterm heart in childhood: Left ventricular structure, geometry, and function assessed by echocardiography in 6-year old survivors of periviable births. *Journal of the American Heart Association*.

2018; 7(2): e007742. doi:10.1161/JAHA.117.007742.

22. Кулида Л.В., Марченко М.В., Перетяко Л.П. Патоморфология гипоксически-ишемических поражений миокарда у новорождённых 22-27 недель гестации. Архив Патологии. 2021; 83(4):29. doi: 10.17116/patol20218304129.

23. Кулида Л.В., Проценко Е.В., Сарыева О.П. Морфологическая характеристика миокарда глубоконедоношенных новорождённых, развивавшихся в условиях хронической внутриутробной гипоксии. Современные проблемы науки и образования. 2023; 1. doi:10.17513/spno.32408.

24. Шнитков А. М., Конкина Е. А., Шниткова Е. В. Структурно-функциональные особенности сердечно-сосудистой системы плодов и новорожденных при хронической плацентарной недостаточности. ВНМТ. 2013;4:15.

25. Марковский В.Д., Мирошниченко М.С., Плитень О.Н. Патоморфология сердца плодов и новорожденных при различных вариантах задержки внутриутробного развития. Перинатология и педиатрия. 2012; 2:75–77.

26. Садыкова З. Р., Лутфулли И. Я., Сафина А. И. Риск сердечно-сосудистых заболеваний у людей с низкой массой тела при рождении (обзорная статья). Достижения Вузовской Науки. 2013;5.

27. Заднипрый И. В., Третьякова О. С., Сатаева Т. П. Перинатальная гипоксия как индуктор апоптоза кардиомиоцитов у новорожденных. СМБ. 2014;1:43.

28. Jiang B., Godfrey K. M., Martyn C. N., Gale C. R. Birth weight and cardiac structure in children. Pediatrics. 2006; 117(2): e257-e261. doi: 10.1542/peds.2005-1325.

29. Bubb K. J., Cock M. L., Black M. J., Dodic M., Boon W. M., Parkington H. C., Tare M. Intrauterine growth restriction delays cardiomyocyte maturation and alters coronary artery function in the fetal sheep. The Journal of Physiology. 2007; 578(3): 871-881. doi:10.1113/jphysiol.2006.121160.

30. Eriksson J.G., Forsen T., Tuomilehto J., Osmond C., Barker D.J. Early growth and coronary heart disease in later life: longitudinal study. BMJ. 2001;307:1519-24. doi: 10.1136/bmj.322.7292.949.

31. Mehanna R. A., Essawy M. M., Barkat M. A., Awaad A. K., Thabet E. H., Hamed H. A., Mourad G. M. Cardiac stem cells: Current knowledge and future prospects. World Journal of Stem Cells. 2022; 14(1):1. doi: 10.4252/wao.v14.i1.1.

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

33. Vedula V., Seo J.H., Lardo A.C., Mittal R. Effect of trabeculae and papillary muscles on the hemodynamics of the left ventricle. Theoretical and Computational Fluid Dynamics. 2016; 1-48. doi: 10.1007/s00162-015-0349-6.

34. Leri A., Rota M., Hosoda T., Goichberg P., Anversa P. Cardiac stem cell niches. Stem cell Research. 2014; 13(3): 631-646. doi: 10.1016/j.scr.2014.09.001.

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

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

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

38. Sanada F., Kim J., Czarna A., Chan N. Y. K., Signore S., Ogórek B., Sorrentino A. C-kit-Positive Cardiac Stem Cells Nested in Hypoxic Niches are Activated by Stem Cell Factor Reversing the Aging Myopathy. Circulation Research. 2014; 114(1): 41. doi: 10.2934/CIRCRESAHA.114.302500.DC1.html.

39. Nussbaum C., Haberer A., Tiefenthaler A., Januszewska

K., Chappell D., Brettner F., Genzel-Boroviczeny O. Perturbation of the microvascular glycocalyx and perfusion in infants after cardiopulmonary bypass. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2015; 150(6): 1474-1481. doi:10.1016/j.jtcvs.2015.08.050.

40. Tuche F., Menger M. D., Körbel C., Nickels R. M., Bouskela E., Schramm R. Progenitor cell homing in the postischemic myocardium: just an unmotivated pitstop in the microcirculation?. Microcirculation. 2012; 19(8): 739-748. doi:10.1111/j.1549-8719.2012.00212.x.

41. Szydlak R. Biological, chemical and mechanical factors regulating migration and homing of mesenchymal stem cells. World Journal of Stem Cells. 2021; 13(6): 619. doi: 10.4252/wao.v13.i6.619.

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

43. Ford G. W., Doyle L. W., Davis N. M., Callanan C. Very low birth weight and growth into adolescence. Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine. 2000;154(8):778-784. https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics

44. Saigal S., Stoskopf B., Streiner D., Paneth N., Pinelli J., Boyle M. Growth trajectories of extremely low birth weight infants from birth to young adulthood: a longitudinal, population-based study. Pediatric Research. 2006; 60(6):751. doi: 10.1203/01.pdr.0000246201.93662.8e.

45. Euser A.M., Finken M.J., Keijzer-Veen M.G., Hille E.T., Wit J.M., Dekker F.W. Associations between prenatal and infancy weight gain and BMI, fat mass, and fat distribution in young adulthood: a prospective cohort study in males and females born very preterm. Am J Clin Nutr. 2005; 81:480–487. doi:10.1093/ajcn.81.2.480.

46. Euser A. M., De Wit C. C., Finken M. J. J., Rijken M., Wit J. M. Growth of preterm born children. Hormone Research in Paediatrics. 2008; 70(6): 319-328. doi:10.1159/000161862.

47. Спирина Г. А. Морфология сердца и лёгких плодов человека в исследованиях на кафедре анатомии человека. Фундам. Исслед. 2007;12: 173–174.

48. Mekkaoui C., Porayette P., Jackowski M. P., Kostis W. J., Dai G., Sanders S., Sosnovik D. E. Diffusion MRI tractography of the developing human fetal heart. PloS One. 2013; 8(8): e7279. doi.org/10.1371/journal.pone.0072795.

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

50. 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; 243:483-495. doi: 10.1002/ar.1092430411.

51. Pervolaraki E., Dachtler J., Anderson R. A., Holden A. V. Ventricular myocardium development and the role of connexins in the human fetal heart. Scientific Reports. 2017; 7(1): 12272. doi: 10.1038/s41598-017-11129-9.

52. Stacy V., De Matteo R., Brew N., Sozo F., Probyn M. E., Harding R., Black M. J. The influence of naturally occurring differences in birthweight on ventricular cardiomyocyte number in sheep. The Anatomical Record: Advances in Integrative Anatomy and Evolutionary Biology: Advances in Integrative Anatomy and Evolutionary Biology. 2009; 292(1): 29-37. doi: 10.1002/ar.20789.

53. Paradis A. N., Gay M. S., Wilson C. G., Zhang L. Newborn hypoxia/anoxia inhibits cardiomyocyte proliferation and decreases cardiomyocyte endowment in the developing heart: role of endothelin-1. PloS One. 2015;10(2): e0116600. doi: 10.1371/journal.pone.0116600.

54. Puente B. N., Kimura W., Muralidhar S. A., Moon J., Amatruda J. F., Phelps K. L., Santos, C. X. The oxygen-rich postnatal environment induces cardiomyocyte cell-cycle arrest through DNA damage response. Cell. 2014; 157(3): 565-579.

doi: 10.1016/j.cell.2014.03.032.

55. Воронцов И.М., Мазурин А.В. Пропедевтика детских болезней.-3-е изд.доп. и перераб. СПб: ООО «Издательство Фолиант»; 2009. 1000с.

56. Cox D.J., Bai W., Price A.N., Edwards A.D., Rueckert D., Groves A.M. Ventricular remodeling in preterm infants: computational cardiac magnetic resonance atlasing shows significant early remodeling of the left ventricle. *Pediatric Research*. 2019; 85(6): 807-815. doi: 10.1038/s41390-018-0171-0.

57. Li S., Zhang L., Zhou Q., Jiang S., Yang Y., Cao Y. Characterization of stem cells and immune cells in preterm and term mother's milk. *Journal of Human Lactation*. 2019. doi:10.1177/0890334419838986.

58. Tirkani A.N., Arjmand M.H., Jalili-Nik M., Alamdari D.H., Farhat A.S. Comparison of Colony-forming Efficiency between Breast Milk Stem/progenitor Cells of Mothers with Preterm and Full-term Delivery. *Iranian Journal of Neonatology*. 2019; 10(3). doi:10.22038/ijn.2019.32358.1452.

59. Tripathy S., Singh S., Das S. K. Potential of breastmilk in stem cell research. *Cell and Tissue Bankin*. 2019; 20(4):467-488. doi: 10.1007/s10561-019-09791-6.

60. Bardanzellu F., Peroni D. G., Fanos V. Human Breast Milk: Bioactive Components, from Stem Cells to Health Outcomes. *Current Nutrition Reports*. 2020; 1-13 doi: 10.1007/s13668-020-00303-7.

61. Yahaya T., Sifau M. Role of bioactive molecules and maternal immune cells in breast-milk in type 2 diabetes mellitus risk reduction. *Bangabandhu Sheikh Mujib Medical University Journal*. 2019; 12(2): 69-79. doi: 10.3329/bsmmuj.v12i2.41683.

62. Nolan L. S., Parks O. B., Good M. A. Review of the Immunomodulating Components of Maternal Breast Milk and

Protection Against Necrotizing Enterocolitis. *Nutrients*. 2019; 12 (1):14 doi: 10.3390/nu12010014.

63. Chaubey S., Bhandari V. Stem cells in neonatal diseases: An overview. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2022; 101325. doi.org/10.1016/j.siny.2022.101325.

64. Колосова М.В., Павлюкова Е.Н., Неклюдова Г.В., Карпов Р.С. Перспективы применения грудного молока в индивидуальной регенеративной медицине детского возраста. *Сибирский Медицинский Журнал*. 2021;2:30-35. doi: 10.29001/2073-8552-2021-36-2-30-35.

65. Pacheco C. M. R., Ferreira P. E., Saçaki C. S., Tannous L. A., Zotarelli-Filho I. J., Guarita-Souza L. C., de Carvalho K. A. T. In vitro differentiation capacity of human breastmilk stem cells: A systematic review. *World Journal of Stem Cells*. 2019; 11(11): 1005. doi: 10.4252/wao.v11.i11.1005.

66. Valverde-Villegas J. M., Durand M., Bedin A. S., Rutagwera D., Kankasa C., Tuailon E., Molès J. P. Large stem/progenitor-like cell subsets can also be identified in the CD45-and CD45+/high populations in early human milk. *Journal of Human Lactation*. 2020; 36(2):303-309. doi: 10.1177/0890334419885315.

67. Keller T., Wengenroth L., Smorra D., Probst K., Kurian L., Kribs A., Brachvogel B. Novel DRAQ5™/SYTOX® Blue Based Flow Cytometric Strategy to Identify and Characterize Stem Cells in Human Breast Milk. *Cytometry B Clin Cytom*. 2019; 96(6):480-489. doi: 10.1002/cyto.b.21748.

68. El-Khuffash A., Lewandowski A. J., Jain A., Hamvas A., Singh G. K., Levy P. T. Cardiac performance in the first year of age among preterm infants fed maternal breast milk. *JAMA Network Open*. 2021; 4(8): e2121206-e2121206. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.21206.

REFERENCES

1. Bavineni M., Wassenaar T. M., Agnihotri K., Ussery D. W., Lüscher T. F., Mehta J. L. Mechanisms linking preterm birth to onset of cardiovascular disease later in adulthood. *European Heart Journal*. 2019;40(14):1107-1112. doi: 10.1093 / eurheartj / ehz025.

2. 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.org/10.1007/s11936-019-0712-9.

3. Goss K. N., Haraldsdottir K., Beshish A. G., Barton G. P., Watson A. M., Palta M., Eldridge M. W. Association between preterm birth and arrested cardiac growth in adolescents and young adults. *JAMA Cardiology*. 2020; 5(8): 910-919. doi:10.1001/jamacardio.2020.1511.

4. Mohlkert L. A., Hallberg J., Broberg O., Hellström M., Halvorsen C. P., Sjöberg G., Norman M. Preterm arteries in childhood: dimensions, intima-media thickness, and elasticity of the aorta, coronaries, and carotids in 6-y-old children born extremely preterm. *Pediatric Research*. 2017; 81(2): 299. doi. org/10.1038/pr.2016.212.

5. Patey O., Carvalho J. S., Thilaganathan B. Left ventricular torsional mechanics in term fetuses and neonates. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2020; 55(2):233-241. doi: 10.1002/uog.20261

6. Crump C., Sundquist K., Sundquist J., Winkleby M. A. Gestational Age at Birth and Mortality in Young Adulthood. *Obstetrical & Gynecological Survey*. 2012; 67(1):12-13. doi: 10.1097/OGX.0b013e3182439e45.

7. Wang S. F., Shu L., Sheng J., Mu M., Wang S., Tao X. Y., Tao F. B. Birth weight and risk of coronary heart disease in adults: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Journal of Developmental Origins Of Health And Disease*. 2014; 5(6): 408-419. doi.org/10.1017/S2040174414000440.

8. Risnes K. R., Vatten L. J., Baker J. L., Jameson K., Sovio U., Kajantie E., Sundh V. Birthweight and mortality in

adulthood: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Epidemiology*. 2011; 40(3):647-661. doi.org/10.1093/ije/dyq267.

9. Zöller B., Sundquist J., Sundquist K., Crump C. Perinatal risk factors for premature ischaemic heart disease in a Swedish national cohort. *BMJ Open*. 2015; 5(6): e007308. doi: 10.1136/bmjopen-2014-007308.

10. Kajantie E., Osmond C., Eriksson J.G. Coronary heart disease and stroke in adults born preterm - the Helsinki Birth Cohort Study. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2015; 29:515-519. doi.org/10.1111/ppe.12219.

11. Carr H., Cnattingius S., Granath F., Ludvigsson J. F., Bonamy A. K. E. Preterm birth and risk of heart failure up to early adulthood. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017; 69(21):2634-2642. doi.org/10.1016/j.jacc.2017.03.572.

12. El-Khuffash A., McNamara P. J. Hemodynamic assessment and monitoring of premature infants. *Clinics in Perinatology*. 2017; 44 (2):377-393. doi.org/10.1016/j.clp.2017.02.001.

13. Notomi Y., Srinath G., Shiota T., Martin-Miklovic M. G., Beachler L., Howell K., Younoszai A. Maturational and adaptive modulation of left ventricular torsional biomechanics. *Circulation*. 2006;113: 2534-2541. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.537639.

14. Kuzmenko Yu.Yu., Malikov A.V. Some aspects of the morphological features of the cardiovascular system before and after birth. *Bulletin of Problems of Biology and Medicine*. 2018;1(143):17-43. doi: 10.29254/2077-4214-2018-1-2-143-17-23 (In Russian)

15. Pavlyukova E.N., Kolosova M.V., Neklyudova G.V., Karpov R.S. The mechanics of the left ventricle in children aged one to five years, born with very low and extremely low birth weight. *Ultrasound and Functional Diagnostics*. 2020; 3:74-90. doi: 10.24835/1607-0771-2020-3-74-90 (In Russian)

16. Sengupta P. P., Tajik A. J., Chandrasekaran K., Khandheria B. K. Twist mechanics of the left ventricle:

principles and application. JACC: Cardiovascular Imaging. 2008; 1(3):366-376. doi:10.1016/j.jcmg.2008.02.006.

17. Lang R. M., Badano L. P., Mor-Avi V., Afilalo J., Armstrong A., Ernande L., Voigt J. U. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*. 2015; 16(3):233-271. doi:10.1093/ehjci/jev014.

18. Tyurin V.V., Shcheglov S.N. Discriminant analysis in biology. Krasnodar: Kuban state. un-t; 2015. (In Russian)

19. Nemirko A. P., Manilo L. A., Kalinichenko A. N. Mathematical analysis of biomedical signals and data. Moscow: Fizmatlit; 2017. (In Russian)

20. Huberty C.J., Olejnik S. Applied MANOVA and Discriminant Analysis. 2nd Edition. New Jersey: Wiley & Sons; 2006. 528 P.

21. Mohlkert L.A., Hallberg J., Broberg O., Rydberg A., Halvorsen C.P., Liuba P., Norman M. The preterm heart in childhood: Left ventricular structure, geometry, and function assessed by echocardiography in 6-year old survivors of periviable births. *Journal of the American Heart Association*. 2018; 7(2): e007742. doi:10.1161/JAHA.117.007742.

22. Kulida L.V., Marchenko M.V., Peretyatko L.P. Pathomorphology of hypoxic-ischemic myocardial lesions in newborns 22-27 weeks of gestation. *Archive of Pathology*. 2021; 83(4):29. doi: 10.17116/patol20218304129 (In Russian).

23. Kulida L.V., Protsenko E.V., Sarycheva O.P. Morphological characteristics of the myocardium of deeply premature newborns developing under conditions of chronic intrauterine hypoxia. *Modern problems of science and education*. 2023; 1. doi:10.17513/spno.32408 (In Russian)

24. Shnitkov A. M., Konkina E. A., Shnitkova E. V. Structural and functional features of the cardiovascular system of fetuses and newborns in chronic placental insufficiency. *VNMT*. 2013;4:15 (In Russian)

25. Markovsky V.D., Miroshnichenko M.S., Pliten O.N. Pathomorphology of the heart of fetuses and newborns with different variants of intrauterine growth retardation. *Perinatology and pediatrics*. 2012; 2:75-77 (In Russian)

26. Sadykova Z. R., Lutfulli I. Ya., Safina A. I. Risk of cardiovascular diseases in people with low birth weight (review article). *Achievements of High School Science*. 2013;5 (In Russian)

27. Zadnipyany I. V., Tretyakova O. S., Sataeva T. P. Perinatal hypoxia as an inducer of cardiomyocyte apoptosis in newborns. *SMB*. 2014; 1:43 (In Russian)

28. Jiang B., Godfrey K. M., Martyn C. N., Gale C. R. Birth weight and cardiac structure in children. *Pediatrics*. 2006; 117(2): e257-e261. doi: 10.1542/peds.2005-1325.

29. Bubb K. J., Cock M. L., Black M. J., Dodic M., Boon W. M., Parkington H. C., Tare M. Intrauterine growth restriction delays cardiomyocyte maturation and alters coronary artery function in the fetal sheep. *The Journal of Physiology*. 2007; 578(3): 871-881. doi:10.1113/jphysiol.2006.121160.

30. Eriksson J.G., Forsen T., Tuomilehto J., Osmond C., Barker D.J. Early growth and coronary heart disease in later life: longitudinal study. *BMJ*. 2001;307:1519-24. doi: 10.1136/bmj.322.7292.949.

31. Mehanna R. A., Essawy M. M., Barkat M. A., Awaad A. K., Thabet E. H., Hamed H. A., Mourad G. M. Cardiac stem cells: Current knowledge and future prospects. *World Journal of Stem Cells*. 2022; 14(1):1. doi: 10.4252/wao.v14.i1.1.

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

33. Vedula V., Seo J.H., Lardo A.C., Mittal R. Effect of trabeculae and papillary muscles on the hemodynamics of the left ventricle. *Theoretical and Computational Fluid Dynamics*. 2016; 1-48. doi: 10.1007/s00162-015-0349-6.

34. Leri A., Rota M., Hosoda T., Goichberg P., Anversa P. Cardiac stem cell niches. *Stem cell Research*. 2014; 13(3): 631-646. doi: 10.1016/j.scr.2014.09.001.

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

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

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

38. Sanada F., Kim J., Czarna A., Chan N. Y. K., Signore S., Ogórek B., Sorrentino A. C-kit-Positive Cardiac Stem Cells Nested in Hypoxic Niches are Activated by Stem Cell Factor Reversing the Aging Myopathy. *Circulation Research*. 2014; 114(1): 41. doi: 10.29345/CIRCRESAHA.114.302500.DC1.html.

39. Nussbaum C., Haberer A., Tiefenthaler A., Januszewska K., Chappell D., Brettner F., Genzel-Boroviczeny O. Perturbation of the microvascular glycocalyx and perfusion in infants after cardiopulmonary bypass. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2015; 150(6): 1474-1481. doi:10.1016/j.jtcvs.2015.08.050.

40. Tuche F., Menger M. D., Körbel C., Nickels R. M., Bouskela E., Schramm R. Progenitor cell homing in the postischemic myocardium: just an unmotivated pitstop in the microcirculation? *Microcirculation*. 2012; 19(8): 739-748. doi:10.1111/j.1549-8719.2012.00212.x.

41. Szydlak R. Biological, chemical and mechanical factors regulating migration and homing of mesenchymal stem cells. *World Journal of Stem Cells*. 2021; 13(6): 619. doi: 10.4252/wao.v13.i6.619.

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

43. Ford G. W., Doyle L. W., Davis N. M., Callanan C. Very low birth weight and growth into adolescence. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*. 2000;154(8):778-784. <https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics>

44. Saigal S., Stoskopf B., Streiner D., Paneth N., Pinelli J., Boyle M. Growth trajectories of extremely low birth weight infants from birth to young adulthood: a longitudinal, population-based study. *Pediatric Research*. 2006; 60(6):751. doi: 10.1203/01.pdr.0000246201.93662.8e.

45. Euser A.M., Finken M.J., Keijzer-Veen M.G., Hille E.T., Wit J.M., Dekker F.W. Associations between prenatal and infancy weight gain and BMI, fat mass, and fat distribution in young adulthood: a prospective cohort study in males and females born very preterm. *Am J Clin Nutr*. 2005; 81:480-487. doi:10.1093/ajcn.81.2.480.

46. Euser A. M., De Wit C. C., Finken M. J. J., Rijken M., Wit J. M. Growth of preterm born children. *Hormone Research in Paediatrics*. 2008; 70(6): 319-328. doi:10.1159/000161862.

47. Spirina G. A. Morphology of the heart and lungs of human fetuses in research at the Department of Human Anatomy. *Fundam. Research*. 2007; 12:173-174. ([In Russian]).

48. Mekkaoui C., Porayette P., Jackowski M. P., Kostis W. J., Dai G., Sanders S., Sosnovik D. E. Diffusion MRI tractography of the developing human fetal heart. *PloS One*. 2013; 8(8): e7279. doi.org/10.1371/journal.pone.0072795.

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

50. 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; 243:483-495. doi: 10.1002/ar.1092430411.

51. Pervolaraki E., Dachtler J., Anderson R. A., Holden A. V. Ventricular myocardium development and the role of connexins in the human fetal heart. Scientific Reports. 2017; 7(1): 12272. doi: 10.1038/s41598-017-11129-9.

52. Stacy V., De Matteo R., Brew N., Sozo F., Probyn M. E., Harding R., Black M. J. The influence of naturally occurring differences in birthweight on ventricular cardiomyocyte number in sheep. The Anatomical Record: Advances in Integrative Anatomy and Evolutionary Biology: Advances in Integrative Anatomy and Evolutionary Biology. 2009; 292(1): 29-37. doi: 10.1002/ar.20789.

53. Paradis A. N., Gay M. S., Wilson C. G., Zhang L. Newborn hypoxia/anoxia inhibits cardiomyocyte proliferation and decreases cardiomyocyte endowment in the developing heart: role of endothelin-1. PloS One. 2015;10(2): e0116600. doi: 10.1371/journal.pone.0116600.

54. Puente B. N., Kimura W., Muralidhar S. A., Moon J., Amatruda J. F., Phelps K. L., Santos, C. X. The oxygen-rich postnatal environment induces cardiomyocyte cell-cycle arrest through DNA damage response. Cell. 2014; 157(3): 565-579. doi: 10.1016/j.cell.2014.03.032.

55. Vorontsov I.M., Mazurin A.V. Propaedeutics of childhood diseases.-3rd ed. and reworked. St. Petersburg: Foliant Publishing LLC.; 2009. 1000 p. (In Russian)

56. Cox D.J., Bai W., Price A.N., Edwards A.D., Rueckert D., Groves A.M. Ventricular remodeling in preterm infants: computational cardiac magnetic resonance atlasing shows significant early remodeling of the left ventricle. Pediatric Research. 2019; 85(6): 807-815. doi: 10.1038/s41390-018-0171-0.

57. Li S., Zhang L., Zhou Q., Jiang S., Yang Y., Cao Y. Characterization of stem cells and immune cells in preterm and term mother's milk. Journal of Human Lactation. 2019. doi:10.1177/0890334419838986.

58. Tirkani A.N., Arjmand M.H., Jalili-Nik M., Alamdari D.H., Farhat A.S. Comparison of Colony-forming Efficiency between Breast Milk Stem/progenitor Cells of Mothers with Preterm and Full-term Delivery. Iranian Journal of Neonatology. 2019; 10(3). doi:10.22038/ijn.2019.32358.1452.

59. Tripathy S., Singh S., Das S. K. Potential of breastmilk in stem cell research. Cell and Tissue Bankin. 2019; 20(4):467-

488. doi: 10.1007/s10561-019-09791-6.

60. Bardanzellu F., Peroni D. G., Fanos V. Human Breast Milk: Bioactive Components, from Stem Cells to Health Outcomes. Current Nutrition Reports. 2020; 1-13 doi: 10.1007/s13668-020-00303-7.

61. Yahaya T., Sifau M. Role of bioactive molecules and maternal immune cells in breast-milk in type 2 diabetes mellitus risk reduction. Bangabandhu Sheikh Mujib Medical University Journal. 2019; 12(2): 69-79. doi: 10.3329/bsmmuj.v12i2.41683.

62. Nolan L. S., Parks O. B., Good M. A. Review of the Immunomodulating Components of Maternal Breast Milk and Protection Against Necrotizing Enterocolitis. Nutrients. 2019; 12 (1):14 doi: 10.3390/nu12010014.

63. Chaubey S., Bhandari V. Stem cells in neonatal diseases: An overview. Seminars in Fetal and Neonatal Medicine. 2022; 101325. doi.org/10.1016/j.siny.2022.101325.

64. Kolosova M.V., Pavlyukova E.N., Neklyudova G.V., Karpov R.S. Prospects for the use of breast milk in individual regenerative medicine of childhood. Siberian Medical Journal. 2021;2:30-35. doi: 10.29001/2073-8552-2021-36-2-30-35 (In Russian)

65. Pacheco C. M. R., Ferreira P. E., Saçaki C. S., Tannous L. A., Zotarelli-Filho I. J., Guarita-Souza L. C., de Carvalho K. A. T. In vitro differentiation capacity of human breastmilk stem cells: A systematic review. World Journal of Stem Cells. 2019; 11(11): 1005. doi: 10.4252/wao.v11.i11.1005.

66. Valverde-Villegas J. M., Durand M., Bedin A. S., Rutagwera D., Kankasa C., Tuailon E., Molès J. P. Large stem/progenitor-like cell subsets can also be identified in the CD45-and CD45+/high populations in early human milk. Journal of Human Lactation. 2020; 36(2):303-309. doi: 10.1177/0890334419885315.

67. Keller T., Wengenroth L., Smorra D., Probst K., Kurian L., Kribs A., Brachvogel B. Novel DRAQ5™/SYTOX® Blue Based Flow Cytometric Strategy to Identify and Characterize Stem Cells in Human Breast Milk. Cytometry B Clin Cytom. 2019; 96(6):480-489. doi: 10.1002/cyto.b.21748.

68. El-Khuffash A., Lewandowski A. J., Jain A., Hamvas A., Singh G. K., Levy P. T. Cardiac performance in the first year of age among preterm infants fed maternal breast milk. JAMA Network Open. 2021; 4(8): e2121206-e2121206. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.21206.

Для цитирования: Павлюкова Е.Н., Колосова М.В., Поддубный В.В., Неклюдова Г.В., Карпов Р.С. Недоношенность и механика детского сердца. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2023;12(3): 66-83. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-3-66-83

To cite: Pavlyukova E.N., Kolosova M.V., Poddubny V.V., Neklyudova G.V., Karpov R.S. Prematurity and the mechanics of the infant heart. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2023;12(3): 66-83. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-3-66-83