

DOI: <https://doi.org/10.17816/KMJ303607>

УДК 616-053.32: 612.17: 616.12-008.46



Детское сердце и недоношенность: актуальный взгляд на проблему

Е.Н. Павлюкова¹, М.В. Колосова², Г.В. Неклюдова¹, Е.О. Алексеева¹, Р.С. Карпов¹¹ Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия;² Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск, Россия

АННОТАЦИЯ

Улучшение выживаемости детей, рождённых с низкой, экстремально низкой и очень низкой массой тела, в современных условиях вследствие повышения возможностей выхаживания, оптимизации лечения и повышения эффективности реанимационных мероприятий привело к необходимости большего понимания важности оценки состояния сердечно-сосудистой системы за пределами неонатального периода. Около 10% детей во всём мире рождаются недоношенными, следовательно, возрастает необходимость дальнейших исследований оптимальных режимов, образа жизни и клинических мероприятий, которые могут благотворно влиять и изменять морфологию и функционирование сердечно-сосудистой системы в этой растущей популяции. К современным теоретическим постулатам по физиологии и патофизиологии детского сердца относятся представления о ключевом процессе биомеханики сердца — диастоле, в ходе которой происходят наиболее ранние нарушения, предшествующие формированию систолической дисфункции. Оценка насосных свойств левого желудочка в систолу и диастолу — основополагающий методологический приём для углублённого понимания патофизиологических механизмов возникающих заболеваний сердечно-сосудистой системы, ранней их диагностики и оценки эффективности комплексной терапии. Однако, несмотря на широкое использование стандартной эхокардиографии для оценки систолической и диастолической функций, её традиционные параметры имеют ограничения в плане точности диагностики и эффективности использования в практике. Расширение знаний о новых патогенетических механизмах формирования дисфункции сердца в условиях недоношенности на современном этапе развития кардиологии при использовании технологии «след пятна» (двухмерной спекл-трекинговой эхокардиографии) будет весьма полезно научным работникам, изучающим вопросы становления механики детского сердца после преждевременных родов, и врачам различных специальностей при ранней диагностике заболеваний сердца.

Ключевые слова: недоношенность; детское сердце; механика левого желудочка; диастолическая дисфункция.

Как цитировать:

Павлюкова Е.Н., Колосова М.В., Неклюдова Г.В., Алексеева Е.О., Карпов Р.С. Детское сердце и недоношенность: актуальный взгляд на проблему. *Казанский медицинский журнал*. 2024;105(2):284–298. DOI: <https://doi.org/10.17816/KMJ303607>

DOI: <https://doi.org/10.17816/KMJ303607>

Children's heart and prematurity: a current view of the problem

Elena N. Pavlyukova¹, Marina V. Kolosova², Galina V. Neklyudova¹, Evgeniya O. Alekseeva¹, Rostislav S. Karpov¹

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

²Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

ABSTRACT

Improved survival of children born with low, extremely low and very low body weight in modern conditions due to increased nursing capabilities, optimization of treatment and increased efficiency of resuscitation measures has led to the need for greater understanding of the importance of assessing the cardiovascular system's state beyond the neonatal period. With approximately 10% of infants worldwide being born preterm, there is an increasing need for further research into optimal regimens, lifestyle and clinical interventions that can benefit and modify cardiovascular morphology and function in this growing population. Modern theoretical postulates on the physiology and pathophysiology of the child's heart include ideas about the key process of cardiac biomechanics — diastole, during which the earliest disturbances, that precede the formation of systolic dysfunction, occur. Assessment of the pumping properties of the left ventricle in systole and diastole is a fundamental methodological technique for an in-depth understanding of the pathophysiological mechanisms of cardiovascular system's emerging diseases, their early diagnosis and assessment of the complex therapy's effectiveness. However, despite the widespread use of standard echocardiography to assess systolic and diastolic function, its traditional parameters have limitations in terms of diagnostic accuracy and effectiveness in practice. Expanding knowledge about new pathogenetic mechanisms of the cardiac dysfunction formation in conditions of prematurity at the current stage of cardiology development using the "trace spot" technology (two-dimensional speckle tracking echocardiography) will be very useful for scientists studying the mechanics formation of the child's heart after premature birth, and for doctors of various specialties in early diagnosis of heart diseases.

Keywords: prematurity; child's heart; left ventricular mechanics; diastolic dysfunction.

To cite this article:

Pavlyukova EN, Kolosova MV, Neklyudova GV, Alekseeva EO, Karpov RS. Children's heart and prematurity: a current view of the problem. *Kazan Medical Journal*. 2024;105(2):284–298. DOI: <https://doi.org/10.17816/KMJ303607>

Received: 07.12.2023

Accepted: 11.01.2024

Published: 01.04.2024

ВВЕДЕНИЕ

Улучшение выживаемости детей, рождённых с экстремально низкой и очень низкой массой тела, в современных условиях вследствие повышения возможностей выхаживания, эффективности лечения и реанимационных мероприятий привело к большему пониманию важности оценки состояния сердечно-сосудистой системы за пределами неонатального периода [1]. Преждевременные роды способствуют возникновению уникального сердечного фенотипа, формирующегося на фоне структурных и функциональных нарушений, сниженной адаптации миокарда из-за незрелости сердца [2, 3].

Недоношенные демонстрируют в последующем уникальный фенотип сердца, характеризующийся уменьшенными объёмами, непропорциональным увеличением массы сердца и сниженными систолической и диастолической функциями [1]. На структуру и функционирование сердца ребёнка могут повлиять различные факторы до родов и после них [2]. В настоящее время установлено, что многие зрелые люди подвергались воздействию глюкокортикоидов до родов и/или после рождения — в неонатальный период (будучи недоношенными) [2].

Ключевой процесс биомеханики сердца, формирующий систолу, а следовательно, и циклическую деятельность кровообращения — это диастола. В диастолу происходят наиболее ранние нарушения биомеханики сердца, предшествующие формированию систолической дисфункции. К факторам, формирующим диастолу левого желудочка (ЛЖ), относятся следующие [4, 5]:

- активное изоволюмическое расслабление;
- пассивные вязкоупругие и геометрические (толщина, размеры, форма) свойства миокарда и полостей ЛЖ и левого предсердия (ЛП);
- конечное диастолическое давление (наполнения) в систолу предсердий;
- состояние митрального клапана и связанных с ним структур;
- систолическая функция ЛП;
- транзитная функция ЛП для крови лёгочных вен;
- продолжительность и временная структура диастолы, состояние перикарда;
- реологические свойства крови.

Оценка насосных свойств ЛЖ в систолу и диастолу — основополагающий методологический приём для углублённого понимания патофизиологических механизмов возникающих заболеваний сердечно-сосудистой системы, ранней их диагностики и оценки эффективности комплексной терапии [6, 7]. Однако, несмотря на широкое использование стандартной эхокардиографии для оценки систолической и диастолической функций, традиционные параметры этого исследования имеют ограничения в плане точности диагностики и эффективности использования в практике [6, 7].

Проблема формирования дисфункции сердечно-сосудистой системы (включая диастолическую дисфункцию) у детей, рождённых недоношенными и получавших комплексную терапию в неонатальный период, в процессе роста и развития постоянно и активно обсуждают в специальной литературе [2, 7]. Расшифровывают новые механизмы формирования диастолической дисфункции в условиях недоношенности (например, установлено влияние гипероксии на подавление активности пролиферации кардиомиоцитов лёгочных вен и ЛП вследствие нарушения синтеза *de novo* жирных кислот, выявлено увеличение ЛП) [8, 9].

Поиск надёжных критериев (лабораторных, например определение активности NT-proBNP¹; инструментальных, к примеру применение неинвазивной ультразвуковой технологии «след пятна» «Speckle Tracking Imaging — 2D Strain» и т.д.) для ранней диагностики формирующейся дисфункции сердца на современном этапе развития научных знаний в кардиологии (включая детскую кардиологию) при изучении биомеханики сердечной деятельности остаётся одной из наиболее актуальных задач [7, 10, 11], поскольку у некоторых людей разного возраста, рождённых недоношенными, возможны латентные субклинические признаки нарушения диастолической и систолической функций [12, 13], которые не очевидны при использовании традиционных параметров, например фракции выброса.

Поскольку увеличивается количество молодых людей во всём мире, рождённых недоношенными [14], возрастает и необходимость дальнейших исследований оптимальных режимов, образа жизни и клинических мероприятий, которые могут благотворно влиять, изменять морфологию и функции сердечно-сосудистой системы в этой растущей популяции [14].

Кроме того, отмечена связь преждевременных родов с более высокими показателями смертности в младенчестве, детстве и подростковом возрасте [14, 15], установлено увеличение риска смертности в 2 раза в молодом возрасте у рождённых недоношенными [средний возраст смерти составил 28,8 (15,0–50,9) года] [15], что требует контроля и наблюдения на протяжении всей жизни в данной когорте [2, 16].

Вышеизложенное обуславливает необходимость проведения углублённого исследования проблемы закономерностей постнатального роста, развития камер сердца, формирования диастолических событий ЛЖ в процессе онтогенеза, а также выявления эффективных критериев ранней диагностики латентной дисфункции детского сердца при преждевременных родах в анамнезе.

ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ И ФУНКЦИЙ СЕРДЦА У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ, РОЖДЁННЫХ НЕДОНОШЕННЫМИ

Развитию фундаментального положения кардиологии о взаимосвязи формы сердца и его функционирования

¹ NT-proBNP — N-терминальный фрагмент прогормона мозгового натрийуретического пептида.

[17, 18], безусловно, способствует многофакторный анализ влияния фактора преждевременных родов в анамнезе на формирования сердца в различные периоды постнатального онтогенеза [19, 20]. Уникальная структура и признаки неблагоприятного ремоделирования ЛЖ (увеличение его массы по сравнению с доношенными, уменьшение внутреннего диаметра полости, увеличение толщины стенки ЛЖ) и изменения его функций (снижение систолической и диастолической функций, функции вращения) установлены у детей и молодых людей, рождённых недоношенными [12, 13, 20, 21]. Форма сердца, положение верхушки ЛЖ («направление слева направо») [21], а также длина ЛЖ и степень недоношенности выделены как факторы с высоким уровнем прогноза в плане развития неблагоприятного систолического ответа и ранней диагностики сердечно-сосудистых заболеваний у молодых людей, рождённых недоношенными [22].

Проведение проспективного популяционного продольного когортного исследования, в которое были включены добровольцы в возрасте 26–30 лет, родившиеся с очень низкой массой тела, зафиксировало уменьшение по сравнению с контрольной группой конечного диастолического и конечного систолического объёмов ЛЖ, сердечного выброса ($4,8 \pm 1,2$ против $5,1 \pm 1,4$ л/мин; $p=0,03$) [22]. Субклинические изменения структуры и функционирования ЛЖ и ЛП были обнаружены у детей дошкольного возраста (5–6 лет), родившихся в гестационном возрасте <37 нед с массой тела при рождении <1500 г (средний гестационный возраст $28,6 \pm 2,7$ нед и средняя масса тела 1042 ± 247 г). В группе недоношенных по сравнению с доношенными отмечены значительно меньшие конечные диастолические и конечные систолические размеры ЛЖ ($31,2$ против $33,5$ мм, $p=0,048$; $20,0$ против $21,6$ мм соответственно; $p=0,024$), более низкий диаметр ЛЖ — конечный диастолический и конечный систолический объёмы ($38,8$ против $46,3$ мл, $p=0,024$; $12,8$ против $15,6$ мл соответственно; $p=0,008$) [23].

В группе недоношенных в возрасте 1 года, родившихся ранее 29 нед гестации, величины показателей функционирования правого желудочка (ПЖ) были ниже ($p < 0,01$), а показатели морфологии ПЖ (признаки ремоделирования) выше по сравнению с доношенными сверстниками. Субклиническая дисфункция, изменения морфологии ПЖ, по-видимому, являются отдельной патологией недоношенности, которая присутствует даже после разрешения бронхолёгочной дисплазии и лёгочной гипертензии [24, 25].

У родившихся крайне недоношенными (с очень низкой и экстремально низкой массой тела) в возрасте 6,5 года определяются уменьшенное правое предсердие, изменённая форма ПЖ и более высокое сопротивление лёгочных сосудов по сравнению с доношенными [26].

Точный механизм, объясняющий, почему у недоношенных присутствуют субклиническая дисфункция ПЖ и изменения его морфологии, которые сохраняются

до 1 года, пока неизвестен. Предполагают роль изменения условий гемодинамической нагрузки после родов у новорождённого и потери структурно-функциональной организации миокарда плода в III триместре беременности [24, 25].

Изучение с применением магнитно-резонансной томографии (МРТ) структуры и функций сердца у молодых людей (23–28 лет), рождённых недоношенными (масса тела при рождении <1850 г) [27] и в возрасте от 18 до 40 лет, рождённых недоношенными с низкой массой тела (срок гестации $32,8 \pm 3,2$ нед) [28], позволило заключить: преждевременные роды приводят к уменьшению полости ПЖ и снижению его фракции выброса [28]. Мультиמודальная визуализация сердца показала: у молодых людей, родившихся умеренно недоношенными (средний срок гестации $32,8 \pm 3,2$ нед), также присутствуют структурные и функциональные изменения ПЖ, не зависящие от физиологии лёгких [29].

По данным эхокардиографии молодые люди, родившиеся недоношенными с очень низкой массой тела при рождении, также имеют меньшие размеры полости ПЖ, изменения его функций [30]. При обследовании людей в возрасте 26–30 лет с преждевременными родами в анамнезе (масса тела при рождении <1500 г), принявших участие в исследовании с помощью 4D-MPT сердца, было выявлено уменьшение длины ПЖ. Установлено изменение потока в полости ПЖ, особенно во время диастолы, у участников, родившихся преждевременно [31].

Проведение МРТ сердца при выполнении одномоментного когортного исследования у подростков и молодых людей, рождённых преждевременно (≤ 32 нед) с массой тела при рождении менее 1500 г, продемонстрировало статистически значимое уменьшение бивентрикулярных размеров камер сердца, зафиксированы изменения деформации [20, 31].

Установлено, что масса миокарда ЛЖ и её индекс у недоношенных с массой тела при рождении 588–3380 г и гестационным возрастом от 24 до 35 нед колеблются в диапазонах от $2,94 \pm 0,70$ г и $37,08 \pm 8,22$ г/м² при площади поверхности тела $0,07–0,08$ м² до $8,27 \pm 2,13$ г и $48,57 \pm 13,56$ г/м² при площади поверхности тела $0,17–0,19$ м² соответственно [32], увеличиваясь после рождения сильнее, чем у рождённых доношенными ровесников [20, 33]. Задержка внутриутробного развития плода сопровождается уменьшением размеров ПЖ и развитием систолической дисфункции в постнатальном периоде [34].

Причинами описанного выше ремоделирования сердца, возможно, бывает диффузный фиброз миокарда ЛЖ, коррелирующий со степенью недоношенности, задокументированный у молодых людей, родившихся преждевременно, на фоне структурных и функциональных изменений ЛЖ [3, 35]. Нарушения диастолической функции также связаны с диффузным фиброзом миокарда и степенью недоношенности [35].

В группе родившихся преждевременно чаще возникает дисфункция миокарда по сравнению со здоровыми доношенными сверстниками [18]. Дисфункция ЛЖ может привести к повышению давления в ЛП, что, в свою очередь, приводит к застою в лёгочных венах и последующему увеличению постнагрузки на ПЖ [18].

Продемонстрирована возможность 2D-спекл-трекинг эхокардиографии оценивать функцию ЛП у детей [36, 37], включая рождённых недоношенными [23, 38]. У детей, рождённых недоношенными, снижена продольная деформация ЛП (43,9 против 52,8%, $p < 0,0001$), а индекс жёсткости ЛП увеличен (0,17 против 0,14, $p < 0,0001$) [23]. Более слабое сокращение ЛП, снижение функции резервуара и кондуита обнаружены с помощью 2D-спекл-трекинг эхокардиографии у детей, рождённых недоношенными ранее 30 нед гестации [38]. Максимальный и минимальный объёмы ЛП также оказались значительно меньше в группе рождённых недоношенными [23].

У рождённых недоношенными с тяжёлой бронхолёгочной дисплазией средний срок гестации ($27,4 \pm 2,1$ нед) и средняя масса тела при рождении ($971,3 \pm 305,8$ г) оказались значительно меньше, чем у детей с лёгкой ($30,0 \pm 0,9$ нед, $1237,3 \pm 132,2$ г) и умеренной ($29,6 \pm 1,3$ нед, $1203,2 \pm 214,4$ г) бронхолёгочной дисплазией. Уровень пиковой продольной деформации правого предсердия был значительно ниже у детей, рождённых недоношенными с тяжёлой формой бронхолёгочной дисплазии ($26,3 \pm 10,1\%$), чем у детей в группе с умеренной ($32,4 \pm 10,9\%$) или лёгкой ($31,9 \pm 8,3\%$) степенью бронхолёгочной дисплазии. Снижение пиковой продольной деформации правого предсердия достоверно коррелировало с увеличением продолжительности искусственной вентиляции лёгких [39].

Признаки снижения диастолической функции [40] и продольной деформации ПЖ [41], изменения механики вращения, скорости деформации верхушки ЛЖ [40] обнаружены у младенцев, рождённых недоношенными и имеющих признаки бронхолёгочной дисплазии. Выявлена связь между поздними преждевременными родами (34–36 нед беременности) и показателями повышенных кардиометаболического риска, риска сердечной недостаточности и других серьёзных сердечно-сосудистых заболеваний, смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, риска тромбозмболии во взрослом возрасте [42]. Риск дебюта ишемической болезни сердца во взрослом возрасте коррелирует с размерами тела ребёнка при рождении [42].

Приведённые выше факты свидетельствуют об увеличении пожизненного сердечно-сосудистого риска в клинической группе рождённых преждевременно [23], включая риск дебюта ишемической болезни сердца в возрасте от 30 до 43 лет [14], что обуславливает необходимость дополнительного долгосрочного наблюдения за состоянием сердечно-сосудистой системы в этой уязвимой популяции [23].

МЕХАНИЗМЫ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ И ФОРМИРОВАНИЯ ДИСФУНКЦИИ СЕРДЦА ПРИ НЕДОНОШЕННОСТИ

Незрелость детского сердца

Факты снижения количества кардиомиоцитов, их незрелость на фоне уменьшения деления кардиомиоцитов [18], инфильтрации миокарда лимфоцитами и тучными клетками, свидетельствующей о воспалении и повреждении миокарда, подтверждены клиническими патоморфологическими исследованиями сердца у детей при сроке гестации 23 и 36 нед [43], экспериментальными работами [44]. Клинические исследования также подтверждают различия в строении кардиомиоцитов у доношенных и недоношенных [45–47].

В ПЖ у плода и ЛЖ у живорождённого обнаруживаяют очаговую гипертрофию кардиомиоцитов с крупными гиперхромными ядрами, очаговую волнообразную деформацию кардиомиоцитов, распространённость которой различна — от единичных клеточных структур и отдельных их групп до вовлечения в процесс обширных участков миокарда, что принято расценивать как признак гипоксического повреждения [47, 48], выявляют признаки миоцитолита [49].

Считают, что у плодов и новорождённых, рождённых на 25–37-й неделе гестации с синдромом задержки внутриутробного развития, существует дефицит массы сердца со структурной перестройкой миокарда [50, 51], а также субэндокардиальная жировая дистрофия кардиомиоцитов, признаки микромиоцитолита и микрососудистой ишемии [52].

В условиях недоношенности при воздействии гипоксии [53] возможно формирование особенностей фиброзного скелета [54], трабекулярного аппарата [55], микрососудистого русла [56], аномалий развития коронарных артерий детского сердца на фоне незрелости кардиомиоцитов (преобладание изомера β -миозина, тонкие миофибриллы, недостаточная функция кальциевых каналов, сниженная активность митохондриальных ферментов, недостаточность L-карнитина) [51].

Повреждение детского сердца при действии гипоксии и гипероксии

Особое место среди причин, неблагоприятно влияющих на сердечно-сосудистую систему в отдалённые периоды времени, занимает гипоксия [57–59]. Негативные последствия гипоксии плода включают ограничение внутриутробного роста, перинатальную заболеваемость и смертность. Долгосрочные пагубные последствия ограничений внутриутробного роста в плане сердечно-сосудистых заболеваний в последующей взрослой жизни хорошо известны [57–59].

Аntenатальная гипоксия способствует эпигенетическому перепрограммированию сердца [60], увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний и повышает

уязвимость сердца к ишемии и реперфузионным повреждениям в более позднем возрасте [60].

Длительная гипоксия приводит к активации процессов свободнорадикального окисления, перекисного окисления липидов, истощению механизмов антирадикальной защиты, стимуляции захвата Ca^{2+} митохондриями, разобщению процессов тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования, окислительному повреждению ферментов, белков, нуклеиновых кислот, ионных каналов клетки, что оказывает прямое токсическое действие на миокард [58, 59] и способствует активации процессов развития интерстициального фиброза, которые, однажды возникнув, неуклонно прогрессируют и ведут к сердечно-сосудистой патологии в последующие этапы постнатального периода развития [59].

Результатом гипоксического повреждения миокарда плода и следствием нарушений внутриутробного развития (согласно клиническим исследованиям и экспериментальным данным) становятся уменьшение пролиферации и фонда кардиомиоцитов [61, 62], торможение их созревания [63] и увеличение доли моноклеарных кардиомиоцитов, признаки очаговой дистрофии, очагового кардиосклероза, что наряду с вегетативной дисфункцией в дальнейшем может приводить к формированию стойких вегето-висцеральных нарушений [51, 61, 64].

Наиболее часто у новорождённых, перенёсших гипоксию и недоношенных, отмечали ишемию переднеперегородочной и/или нижнебоковой стенок ЛЖ, диагностировали сочетанное поражение папиллярных мышц и межжелудочковой перегородки [65], преимущественно субэндокардального характера [65, 66]. Описаны поражения трабекулярного аппарата, персистирующая ишемия миокарда [67, 68] и очаги некроза и/или рубцевания миокарда у плодов и недоношенных [69–78].

Миокардиальные поражения у недоношенных, подвергшихся воздействию гипоксии, варьировали от небольших зон субэндокардального повреждения до более крупных зон некроза, рассеянных бессистемно по миокарду [76, 78–81].

Особенно часто некротическим поражениям подвергались апикальная область и папиллярные мышцы [80], в ряде случаев с разрывом папиллярных мышц [82, 83] (иногда со смертельным исходом [84]), чему способствуют нюансы строения [85, 86] и кровоснабжения (в том числе верхушки) [87].

В условиях воздействия гипоксии на детское сердце зарегистрированы формирование аневризм и поражение коронарных артерий, варьировавшее от зон острого очагового некроза до тяжёлых пролиферативных поражений интимы и медиальных дефектов [88], вакуольная дегенерация кардиомиоцитов, разрушение микротрубочек кардиомиоцитов, увеличение времени открытия кальциевых каналов L-типа, внутриклеточная перегрузка кальцием, высокая экспрессия воспалительных цитокинов, повышение активности матриксных металлопротеиназ, что приводит к повреждению миокарда [78].

Ишемия миокарда в детском возрасте может возникнуть в результате асфиксии, врождённых пороков сердца, вирусных инфекций, резус-конфликта, тромбоэмболии или других причин [88, 89], чаще она развивается вследствие недостаточной перфузии [55], реже из-за окклюзии коронарных сосудов [90]. В стенках коронарных артерий чаще отмечали эндотелиальный отёк, отслоение, деструкцию и апоптоз эндотелия, тромбоз интрамуральных артерий и вен (субэпикардального и субэндокардального слоёв) [91].

A.R. Bamber. и соавт., C.R. Breatnach и соавт. пришли к выводу о влиянии гипоксии у доношенных и недоношенных новорождённых (в том числе, с признаками постгипоксической энцефалопатии) на ткани сердца, проявляющемся изменением торсионной механики ЛЖ вследствие гипоксического поражения сердца [66, 89], признаками систолической и диастолической дисфункций, что, согласно экспериментальным данным, связано и с деградацией молекул миозина при дефиците кислорода. В то же время очевидные способности детского сердца к регенерации не вызывают сомнений [89].

Зафиксированы изменения вегетативного регулирования сердца, сохраняющиеся до взрослого возраста (23 лет), у рождённых недоношенными на сроках до 36 нед гестации [92]. Результатом гипоксического повреждения миокарда становится локальная дистрофия, развивающаяся до полного восстановления функций или формирования кардиосклероза [93], что в совокупности способствует увеличению риска сердечно-сосудистых заболеваний в данной клинической группе [92].

Выявлено влияние гипероксии на подавление активности пролиферации кардиомиоцитов лёгочных вен и ЛП [8]. При воздействии гипероксии наибольшая потеря кардиомиоцитов лёгочных вен происходит непосредственно в лёгком, однако постепенная потеря клеток отмечена и в ЛП [94]. Гипероксия приводит к уменьшению количества кардиомиоцитов, «обволакивающих» лёгочные вены, распространяющихся от ЛП, проникающих в доли лёгкого и помогающих «откачивать» богатую кислородом кровь из лёгких. Потеря данного пула кардиомиоцитов ухудшает кровоток, вызывая таким образом расширение лёгочных артериол и вен в раннем возрасте [94].

Неонатальная гипероксия ингибирует пролиферацию кардиомиоцитов ЛП посредством подавления генов, необходимых для синтеза жирных кислот *de novo* в кардиомиоцитах предсердий и ткани ЛП, эксплантационной от младенцев человека. Отмечено подавление активности синтазы жирных кислот, стеароил-КоА-дегидрогеназы [8, 94].

Неонатальная гипероксия нарушает структуру и функционирование митохондрий клеток ЛЖ (органеллы фрагментированы, структура крист потеряна, разрушены внутренние и наружные мембраны, размеры митохондрий уменьшены, способность к окислительному фосфорилированию снижена, выявлена более низкая экспрессия белков субъединиц цепи переноса электронов — комплексы I, III, IV и V) [95].

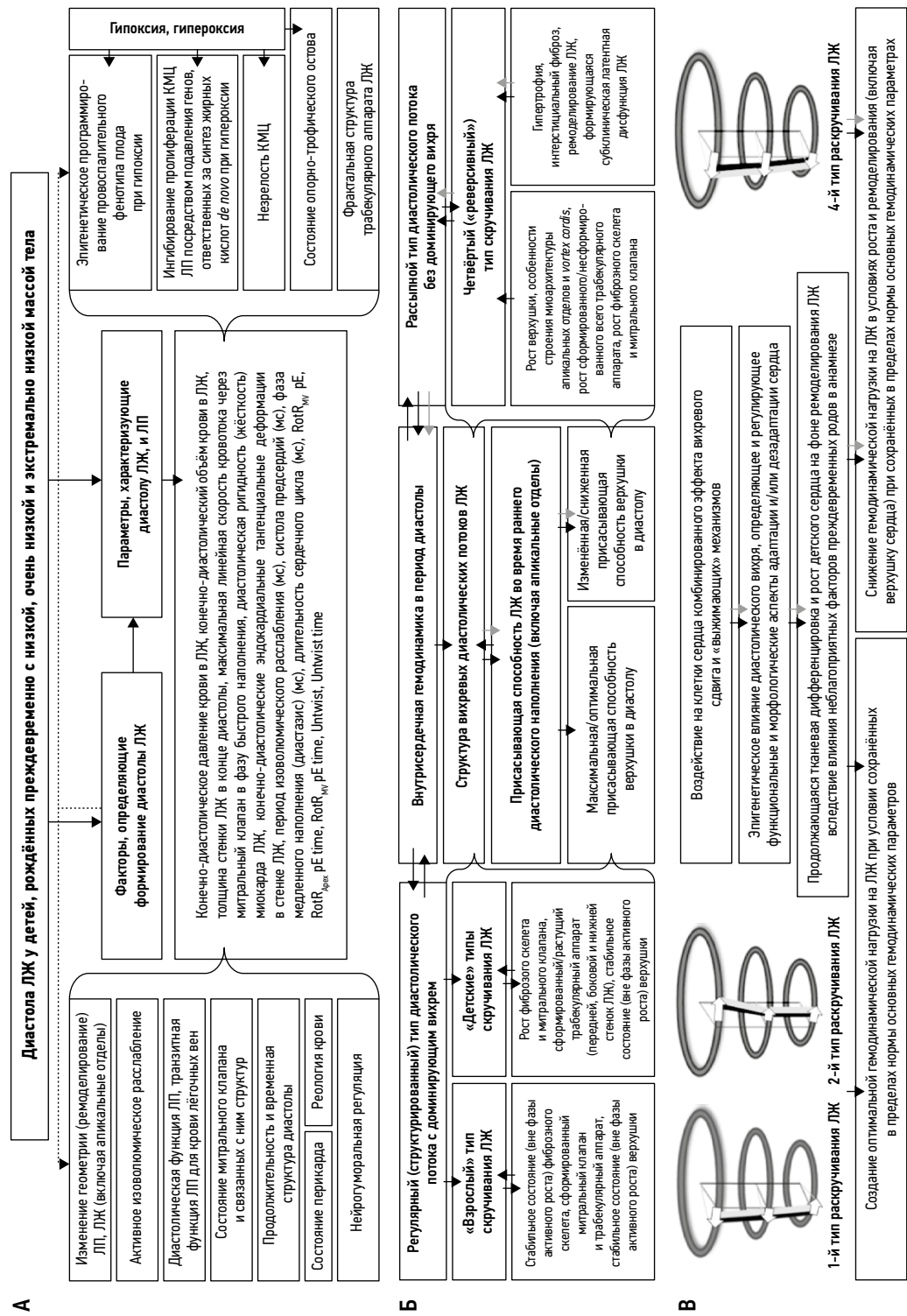


Рис. 1. Механизмы формирования диастолы и диастолических вихревых потоков левого желудочка (ЛЖ), их комплексные эффекты у детей раннего и дошкольного возраста, рождённых недоношенными с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела, в процессе постнатального роста и продолжающейся тканевой дифференцировки сердца (гипотеза). А. Механизмы формирования и параметры, характеризующие диастолу ЛЖ. Б. Характеристика внутрисердечных диастолических потоков и типов скручивания ЛЖ в систолу. В. Варианты раскручивания ЛЖ в диастолу при различных моделях вращательного движения в систолу ЛЖ и комплексные эффекты внутрисердечной гемодинамики. ЛП — левое предсердие, КМЦ — кардиомиоциты

Fig. 1. Mechanisms of formation of diastole and diastolic vortex flows of the left ventricle (LV), their complex effects in infants and preschoolers born prematurely with low, very low and extremely low body weight, during postnatal growth and ongoing tissue differentiation of the heart (hypothesis). A. Mechanisms of formation and parameters characterizing LV diastole. B. Characteristics of intracardiac diastolic flows and types of LV twist into systole. C. Variants of LV untwist into diastole with various models of rotational movement in LV systole and complex effects of intracardiac hemodynamics. LA — left atrium; CMC — cardiomyocytes

A.J. Lewandowski и соавт. считают: поскольку последний триместр беременности особенно важен для роста сердца плода, то вполне вероятно, что укороченный ЛЖ и уменьшенный размер полости ЛЖ у рождённых недоношенными в постнатальном периоде связаны с прерыванием развития ЛЖ и изменениями потока крови, наблюдаемыми при преждевременных родах [20]. Кроме того, изменения в структуре внутрисердечного кровотока (помимо других факторов) могут дополнительно повлиять и на изменения положения верхушки ЛЖ [20] и, возможно, на контрактильность.

Не менее важное влияние на становление контрактильности детского сердца (включая диастолические события в условиях недоношенности в анамнезе) оказывают, на наш взгляд, утолщения стенок миокарда ЛЖ в области базальных, апикальных сегментов и на уровне папиллярных мышц, коррелирующие со сроком гестации, природа которых может быть обусловлена гипертрофией кардиомиоцитов и/или развитием интерстициального фиброза [33].

Реализация комплекса обозначенных выше механизмов нарушений контрактильности сердца ребёнка выглядит совершенно логичным и реальным событием, учитывая данные анамнеза жизни детей, рождённых с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела, принимавших участие в исследованиях [7, 96, 97].

В современной кардиомеханике представлена аксиома о взаимосвязи систолической и диастолической дисфункций [98], патофизиологической основой которых в условиях гипоксического воздействия считается аберрантный гомеостаз кальция (изменение высвобождения и поглощения внутриклеточного кальция), но также актуальны теоретические постулаты о генезе механической составляющей формирования глобальной диастолической функции, особенно в фазу ранней диастолы, ответственной за создание феномена «всасывания» [98].

Объяснение особых закономерностей становления контрактильности ЛЖ в условиях недоношенности в анамнезе, согласно современным научным данным, имеет в своей основе морфологические изменения ЛЖ у детей, рождённых преждевременно с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела, что детально и убедительно описано в оригинальной работе, выполненной D.J. Cox и соавт. [33]. Процесс формирования дисфункции может быть долгим [99], а клинический дебют патологии возникает в отдалённой перспективе (рис. 1).

Таким образом, пациенты, рождённые недоношенными с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела, нуждаются в длительном наблюдении в амбулаторных условиях: в детском возрасте — неонатологом и педиатром, во взрослом возрасте — терапевтом и кардиологом.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Е.Н.П. — разработка концепции, анализ и обобщение данных литературы, подготовка и редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи; М.В.К. — разработка концепции, проведение исследования, подготовка и редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи; Г.В.Н. и Е.О.А. — проведение исследования, сбор и анализ данных литературы; Р.С.К. — общее руководство деятельностью исследовательской группы, разработка концепции, утверждение окончательного варианта статьи.

Источник финансирования. Исследование выполнено 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».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions. E.N.P. — development of the concept, analysis and synthesis of literature data, preparation and editing of the text, approval of the final version of the article; M.V.K. — concept development, research, preparation and editing of the text, approval of the final version of the article; G.V.N. and E.O.A. — conducting research, collecting and analyzing literature data; R.S.K. — general management of the research group's activities, concept development, approval of the final version of the article.

Funding. The study was carried out in accordance with the plan of the Research Institute of Cardiology of the Tomsk National Research Medical Center on the fundamental topic "Fundamental aspects of the structural and functional changes formation in the heart and blood vessels in different age groups at the preclinical, clinical stages and after hemodynamic correction of cardiovascular diseases".

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest in the presented article.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. El-Khuffash A, Jain A, Lewandowski AJ, Levy P. Preventing disease in the 21st century: Early breast milk exposure and later cardiovascular health in premature infants. *Pediatr Res.* 2020;87:385–390. DOI: 10.1038/s41390-019-0648-5.
2. Vrselja A, Pillow JJ, Black MJ. Effect of preterm birth on cardiac and cardiomyocyte growth and the consequences of antenatal and postnatal glucocorticoid treatment. *J Clin Med.* 2021;10(17):3896. DOI: 10.3390/jcm10173896.
3. Bates ML, Levy PT, Nuyt AM, Goss KN, Lewandowski AJ, McNamara PJ. Adult cardiovascular health risk and cardiovascular phenotypes of prematurity. *J Pediatr.* 2020;227:17–30. DOI: 10.1016/j.jpeds.2020.09.019.
4. Yubbu P, Kauffman H, Calderon-Anyosa R, Montero AE, Sato T, Matsubara D, Banerjee A. Peak apical recoil rate is a simplified index of left ventricular untwist: validation and application for assessment of diastolic function in children. *Int J Cardiovasc.* 2022;38:1505–1516. DOI: 10.1007/s10554-022-02587-y.

5. Коваленко В.Н., Яблучанский Н.И. Диастола сердца (физиология, изменения при патологических состояниях). *Вестник Харьковского национального университета им. В.Н. Каразина. Серия «Медицина»*. 2003;(6):5–14. EDN: SHKJMD.
6. Sabatino J, Castaldi B, Di Salvo G. How to measure left ventricular twist by two-dimensional speckle-tracking analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2021;22(9):961–963. DOI: 10.1093/ehjci/jeab108.
7. De Waal K, Costley N, Phad N, Crendal E. Left ventricular diastolic dysfunction and diastolic heart failure in preterm infants. *Pediatr Cardiol*. 2019;40(8):1709–1715. DOI: 10.1007/s00246-019-02208-x.
8. Cohen ED, Yee M, Porter GA Jr, Ritzer E, McDavid AN, Brookes PS, Pryhuber GS, O'Reilly MA. Neonatal hyperoxia inhibits proliferation and survival of atrial cardiomyocytes by suppressing fatty acid synthesis. *JCI Insight*. 2021;6(5):e140785. DOI: 10.1172/jci.insight.140785.
9. Tan CMJ, Lewandowski AJ. The transitional heart: From early embryonic and fetal development to neonatal life. *Fetal Diagn Ther*. 2020;47(5):406–419. DOI: 10.1159/000501906.
10. Zafra-Rodríguez P, Méndez-Abad P, Lubián-López SP, Benavente-Fernández I. NT-proBNP as an early marker of diastolic ventricular dysfunction in very-low-birth-weight infants. *Pediatr Cardiol*. 2019;40(6):1165–1170. DOI: 10.1007/s00246-019-02125-z.
11. Shi Y, Ji J, Wang C. Exploring the NT-proBNP expression in premature infants with patent ductus arteriosus (PDA) by echocardiography. *Pak J Med Sci*. 2021;37(6):1615–1619. DOI: 10.12669/pjms.37.6-CT.4853.
12. Lapidaire W, Clark C, Fewtrell MS, Lucas A, Leeson P, Lewandowski AJ. The preterm heart-brain axis in young adulthood: The impact of birth history and modifiable risk factors. *J Clin Med*. 2021;10(6):1285. DOI: 10.3390/jcm10061285.
13. Greer C, Troughton RW, Adamson PD, Harris SL. Preterm birth and cardiac function in adulthood. *Heart*. 2022;108(3):172–177. DOI: 10.1136/heartjnl-2020-318241.
14. Crump C, Howell EA, Stroustrup A, McLaughlin MA, Sundquist J, Sundquist K. Association of preterm birth with risk of ischemic heart disease in adulthood. *JAMA Pediatr*. 2019;173(8):736–743. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2019.1327.
15. Crump C. Preterm birth and mortality in adulthood: A systematic review. *J Perinatol*. 2020;40(6):833–843. DOI: 10.1038/s41372-019-0563-y.
16. Risnes K, Bilsteen JF, Brown P, Pulakka A, Andersen AMN, Opdahl S, Sandin S. Mortality among young adults born preterm and early term in 4 Nordic nations. *JAMA Netw Open*. 2021;4(1):e2032779–e2032779. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.32779.
17. Sedmera D, Thompson RP, Campione M, Aranega A, Franco D, Miquerol L, Siekmann AF. *Morphogenesis of cardiovascular structures: On form and function*. Oxford: The ESC Textbook of Cardiovascular Development; 2018. 331 p.
18. Bussmann N, Afif EK, Breatnach CR, McCallion N, Franklin O, Singh GK, Levy PT. Left ventricular diastolic function influences right ventricular — pulmonary vascular coupling in premature infants. *Early Hum Dev*. 2019;128:35–40. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2018.11.006.
19. Phad N, de Waal K. Biplane left ventricular ejection fraction in preterm infants. *Echocardiography*. 2020;37(8):1265–271. DOI: 10.1111/echo.14784.
20. Lewandowski AJ, Augustine D, Lamata P, Davis EF, Lazdam M, Francis J, Smith NP. Preterm heart in adult life: cardiovascular magnetic resonance reveals distinct differences in left ventricular mass, geometry, and function. *Circulation*. 2013;127(2):197–206. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.126920.
21. Lamata P, Lazdam M, Ashcroft A, Lewandowski AJ, Leeson P, Smith N. Computational mesh as a descriptor of left ventricular shape for clinical diagnosis. *Computing in Cardiology*. 2013;40:571–574.
22. Harris SL, Bray H, Troughton R, Elliott J, Frampton C, Horwood J, Darlow BA. Cardiovascular outcomes in young adulthood in a population-based very low birth weight cohort. *J Pediatr*. 2020;225:74–79. DOI: 10.1016/j.jpeds.2020.06.023.
23. Chang HY, Chang JH, Peng CC, Hsu CH, Ko MH, Hung CL, Chen MR. Subclinical changes in left heart structure and function at preschool age in very low birth weight preterm infants. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:879952–879952. DOI: 10.3389/fcvm.2022.879952.
24. Erickson CT, Patel MD, Choudhry S, Bisselou KS, Sekarski T, Craft M, Levy PT. Persistence of right ventricular dysfunction and altered morphometry in asymptomatic preterm infants through one year of age: Cardiac phenotype of prematurity. *Cardiol Young*. 2019;29(7):945–953. DOI: 10.1017/S1047951119001161.
25. Phad NS, de Waal K, Holder C. Dilated hypertrophy: a distinct pattern of cardiac remodeling in preterm infants. *Pediatr Res*. 2020;87:146–152. DOI: 10.1038/s41390-019-0568-4.
26. Mohlkert LA, Hallberg J, Broberg O, Sjöberg G, Rydberg A, Liuba P, Pegelow Halvorsen C. Right heart structure, geometry and function assessed by echocardiography in 6-year-old children born extremely preterm — A population-based cohort study. *J Clin Med*. 2020;10(1):122. DOI: 10.3390/jcm10010122.
27. Lewandowski AJ, Bradlow WM, Augustine D, Davis EF, Francis J, Singhal A, Leeson P. Right ventricular systolic dysfunction in young adults born preterm. *Circulation*. 2013;128(7):713–720. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002583.
28. Mohamed A, Lamata P, Williamson W, Alsharqi M, Tan CM, Burchert H, Lewandowski AJ. Multimodality imaging demonstrates reduced right-ventricular function independent of pulmonary physiology in moderately preterm-born adults. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(9):2046–2048. DOI: 10.1016/j.jcmg.2020.03.016.
29. Mohamed A, Lamata P, Williamson W, Alsharqi M, Tan CMJ, Burchert H, Lewandowski AJ. Right ventricular morphology and function analysis in moderately preterm-born young adults. *Eur Heart J*. 2020;41(2):ehaa946-0303. DOI: 10.1093/ehjci/ehaa946.0303.
30. Greer C, Harris SL, Troughton R, Adamson PD, Horwood J, Frampton C, Darlow BA. Right ventricular structure and function in young adults born preterm at very low birth weight. *J Clin Med*. 2021;10(21):4864. DOI: 10.3390/jcm10214864.
31. Corrado PA, Barton GP, Macdonald JA, François CJ, Eldridge MW, Goss KN, Wieben O. Altered right ventricular filling at four-dimensional flow MRI in young adults born prematurely. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2021;3(3):e200618. DOI: 10.1148/ryct.2021200618.
32. Abushaban L, Rathinasamy J, Sharma PN, Vel MT. Normal reference ranges for the left ventricular mass and left ventricular mass index in preterm infants. *Ann Pediatr Cardiol*. 2020;13(1):25. DOI: 10.4103/apc.APC_171_18.
33. Cox DJ, Bai W, Price AN, Edwards AD, Rueckert D, Groves AM. Ventricular remodeling in preterm infants: computational cardiac magnetic resonance atlasing shows significant early remodeling of the left ventricle. *Pediatr Res*. 2019;85(6):807–815. DOI: 10.1038/s41390-018-0171-0.
34. Zaharie GC, Hășmășanu MG, Blaga L, Matyas M, Mureșan D, Bolboacă SD. Cardiac left heart morphology and function in newborns with intrauterine growth restriction: Relevance for long-term assessment. *Med Ultrason*. 2019;21(1):62–68. DOI: 10.11152/mu-1667.

35. Lewandowski AJ, Raman B, Bertagnolli M, Mohamed A, Williamson W, Pelado JL, Leeson P. Association of preterm birth with myocardial fibrosis and diastolic dysfunction in young adulthood. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(7):683–692 DOI: 10.1016/j.jacc.2021.05.053.
36. Jimbo S, Noto N, Okuma H, Kato M, Komori A, Ayusawa M, Morioka I. Normal reference values for left atrial strains and strain rates in school children assessed using two-dimensional speckle-tracking echocardiography. *Heart Vessels*. 2020;35(9):1270–1280. DOI: 10.1007/s00380-020-01594-0.
37. Hope KD, Wang Y, Banerjee MM, Montero AE, Pandian NG, Banerjee A. Left atrial mechanics in children: insights from new applications of strain imaging. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2019;35:57–65. DOI: 10.1007/s10554-018-1429-7.
38. De Waal K, Phad N, Boyle A. Left atrium function and deformation in very preterm infants with and without volume load. *Echocardiography*. 2018;35(11):1818–1826. DOI: 10.1111/echo.14140.
39. Kang SJ, Jung H, Hwang SJ, Kim HJ. Right atrial strain in preterm infants with a history of bronchopulmonary dysplasia. *J Cardiovasc Imaging*. 2022;30(2):112. DOI: 10.4250/jcvi.2021.0126.
40. Aldana-Aguirre JC, Eckersley L, Hyderi A, Hirose A, Boom JVD, Kumaran K, Hornberger LK. Influence of extreme prematurity and bronchopulmonary dysplasia on cardiac function. *Echocardiography*. 2021;38(9):1596–1603. DOI: 10.1111/echo.15178.
41. Blanca AJ, Duijts L, van Mastrigt E, Pijnenburg MW, Ten Harkel DJD, Helbing WA, Koopman LP. Right ventricular function in infants with bronchopulmonary dysplasia and pulmonary hypertension: A pilot study. *Pulm Circ*. 2019;9(1):2045894018816063. DOI: 10.1177/2045894018816063.
42. Yoshida-Montezuma Y, Stone E, Iftikhar S, De Rubeis V, Andreatchi AT, Keown-Stoneman C, Anderson LN. The association between late preterm birth and cardiometabolic conditions across the life course: A systematic review and meta-analysis. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2022;36(2):264–275. DOI: 10.1111/ppe.12831.
43. Bensley JG, Moore L, De Matteo R, Harding R, Black MJ. Impact of preterm birth on the developing myocardium of the neonate. *Pediatr Res*. 2018;83(4):880. DOI: 10.1038/pr.2017.324.
44. Knott MH, Haskell SE, Strawser PE, Rice OM, Bonthius NT, Movva VC, Roghair RD. Neonatal growth restriction slows cardiomyocyte development and reduces adult heart size. *Anat Rec*. 2018;301(8):1398–1404. DOI: 10.1002/ar.23851.
45. El-Khuffash A, McNamara PJ. Hemodynamic assessment and monitoring of premature infants. *Clin Perinatol*. 2017;44(2):377–393. DOI: 10.1016/j.clp.2017.02.001.
46. Кулида Л.В., Малышева М.В., Перетятко Л.П., Сарыева О.П., Проценко Е.В. Патоморфология гипоксически-ишемических повреждений миокарда у новорождённых 22–27 недель гестации. *Архив патологии*. 2021;83(4):29–34. DOI: 10.17116/patol20218304129.
47. Марковский В.Д., Мирошниченко М.С., Плитень О.Н. Патоморфология сердца плодов и новорождённых при различных вариантах задержки внутриутробного развития. *Перинатология и педиатрия*. 2012;(2):75–77. EDN: TTKIWL.
48. Коркушко О.В. Современные представления о синдроме миокардиальной ишемии. *Кровообіг та гемостаз*. 2003;(1):8–17.
49. Рыбакова М.Г., Кузнецова И.А. Роль апоптоза в ишемическом повреждении миокарда. *Архив патологии*. 2005;67(5):23–25. EDN: HSSYJD.
50. Гаргин В.В., Винтрансли М.С. Морфофункциональные особенности сердец у плодов и новорождённых с задержкой внутриутробного развития в сроке гестации 27–35 недель. *Перинатология и педиатрия*. 2010;(2):130–132. EDN: TUYRQD.
51. Шнитков А.М., Конкина Е.А., Шниткова Е.В. Структурно-функциональные особенности сердечно-сосудистой системы плодов и новорождённых при хронической плацентарной недостаточности. *Вестник новых медицинских технологий*. 2013;20(4):154–160. EDN: RSXGJL.
52. Марковский В.Д., Гаргин В.В., Мирошниченко М.С. Макроскопические и микроскопические особенности сердец плодов и новорождённых с задержкой внутриутробного развития в сроке гестации 36–41 недель. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*. 2010;(1):77–80.
53. Humbert A, Fortmann I, Siller B, Kopp MV, Herting E, Göpel W, Härtel C. Preterm birth and sustained inflammation: Consequences for the neonate. *Semin Immunopathol*. 2020;42:451. DOI: 10.1007/s00281-020-00803-2.
54. Trainini J, Lowenstein J, Beraudo M, Wernicke M, Trainini A, Llabata VM, Carreras CF. Myocardial torsion and cardiac fulcrum. *Morphologie*. 2021;105(348):15. DOI: 10.1016/j.morpho.2020.06.010.
55. Picazo-Angelin B, Zabala-Argüelles JI, Anderson RH, Sánchez-Quintana D. Anatomy of the normal fetal heart: The basis for understanding fetal echocardiography. *Ann Pediatr Cardiol*. 2018;11(2):164–173. DOI: 10.4103/apc.APC_152_17.
56. Кошарный В.В., Слободян А.Н., Абдул-Оглы Л.В., Козлов С.В., Демьяненко И.А., Дубовик К.И., Руттайзер В.Г. Особенности формирования стенки сердца и его пространственной ориентации на этапах пренатального онтогенеза. Днепр: «Середняк Т.К.»; 2017. 148 с.
57. Thornburg KL. The programming of cardiovascular disease. *J Dev Orig Health Dis*. 2015;6(5):366–376. DOI: 10.1017/S2040174415001300.
58. Radi R, Cassina A, Hodara R. Nitric oxide and peroxynitrite interactions with mitochondria. *Biol Chem*. 2002;383:401–409.33. DOI: 10.1515/BC.2002.044.
59. Андреева А.А., Якушенко Н.С., Опарина Т.И. Механизмы нарушений функций сердечно-сосудистой системы у новорождённых детей с задержкой внутриутробного развития и отдалённые последствия. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2011;60(3):32–36. EDN: OFSQHT.
60. Gao Y, Dasgupta C, Huang L, Song R, Zhang Z, Zhang L. Multi-omics integration reveals short and long-term effects of gestational hypoxia on the heart development. *Cells*. 2019;8(12):1608. DOI: 10.3390/cells8121608.
61. Paradis AN, Gay MS, Wilson CG, 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.
62. Botting KJ, McMillen IC, Forbes H, Nyengaard JR, Morrison JL. Chronic hypoxemia in late gestation decreases cardiomyocyte number but does not change expression of hypoxia-responsive genes. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(4):e000531. DOI: 10.1161/JAHA.113.000531.
63. Bubb KJ, Cock ML, Black MJ, Dodic M, Boon WM, Parkington HC, Tare M. Intrauterine growth restriction delays cardiomyocyte maturation and alters coronary artery function in the fetal sheep. *J Physiol*. 2007;578:871–881. DOI: 10.1113/jphysiol.2006.121160.
64. Tong W, Xue Q, Li Y, Zhang L. Maternal hypoxia alters matrix metalloproteinase expression patterns and causes cardiac remodeling in fetal and neonatal rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011;301:H2113–H2121. DOI: 10.1152/ajpheart.00356.2011.

65. Сидоров А.Г. Морфологические основы электрической не-стабильности миокарда у новорождённых, перенёсших перина-тальную гипоксию. *Вестник аритмологии*. 2000;(19):57–60. EDN: HSPKTF.
66. Bamber AR, Pryce J, Cook A, Ashworth M, Sebire NJ. Myocardi-al necrosis and infarction in newborns and infants. *Forensic Sci Med Pathol*. 2013;9(4):521–527. DOI: 10.1007/s12024-013-9472-0.
67. Oh KS, Bender TM, Bowen A, Godine L, Park SC. Transient myo-cardial ischemia of the newborn infant. *Pediatr Radiol*. 1985;15(1):29–33. DOI: 10.1007/BF02387849.
68. El-Sabrou H, Ganta S, Guyon P, Ratnayaka K, Vaughn G, Per-ry J, El-Said H. Neonatal myocardial infarction: A proposed algorithm for coronary arterial thrombus management. *Circ Cardiovasc Interv*. 2022;15(5):e011664. DOI: 10.1161/circinterventions.121.011664.
69. Primhak RA, Jedeikin R, Ellis G, Makela SK, Gillan JE, Swyer PR, Rowe RD. Myocardial ischaemia in apnoea neonatorum. *Acta Paedi-atr Scand*. 1985;74(4):595–600. DOI: 10.1111/j.1651-2227.1985.tb11036.x.
70. Farru O, Rizzardini M, Guzman N. Transient myocardial ischemia in newborn infants. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1986;79(5):633–638. PMID: 3092762.
71. Hernandorena X, Dehan M, Roset F, Bléhaut B, Bouley AM, Im-bert MC, Gabilan JC. Heart disorders following perinatal anoxia (au-thor's transl). *Arch Fr Pediatr*. 1982;39(2):101–104. PMID: 7073429.
72. Kilbride MH, Way GL, Merenstein GB, Winfield JM. Myocar-dial infarction in the neonate with normal heart and coronary ar-teries. *Am J Dis Child*. 1980;134(8):759–762. DOI: 10.1001/archpe-di.1980.02130200029010.
73. Tometzki AJ, Pollock JC, Wilson N, Davis CF. Role of ECMO in neonatal myocardial infarction. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1996;74(2):F143–F144.
74. Kabra SK, Saxena S, Sharma U. Myocardial dysfunction in birth asphyxia. *Indian J Pediatr*. 1988;55(3):416–419. DOI: 10.1007/BF02810364.
75. Ferns S, Khan M, Firmin R, Peek G, Bu'Lock F. Neonatal myocar-dial infarction and the role of extracorporeal membrane oxygenation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2009;94(1):F54–F57. DOI: 10.1136/adc.2006.113977.
76. De Sa DJ. Myocardial changes in immature infants requiring prolonged ventilation. *Arch Dis Child*. 1977;52(2):138. DOI: 10.1136/adc.52.2.138.
77. AlHarbi KM. Myocardial infarction in newborn infant: A case re-port. *Medical Science*. 2006;13(1):77–82. DOI: 10.4197/Med.13-1.7.
78. Bernstein D, Finkbeiner WE, Soifer S, Teitel D. Perinatal myocar-dial infarction: A case report and review of the literature. *Pediatr Car-di-ol*. 1986;6(6):313–317. PMID: 3748837.
79. Li H, Hu J, Liu Y, Wang X, Tang S, Chen X, Wei Y. Effects of prena-tal hypoxia on fetal sheep heart development and proteomics analy-sis. *Int J Clin Exp Pathol*. 2018;11(4):1909. PMID: 31938297.
80. Donnelly WH, Bucciarelli RL, Nelson RM. Ischemic papillary muscle necrosis in stressed newborn infants. *J Pediatr*. 1980;96(2):295–300. DOI: 10.1016/S0022-3476(80)80833-X.
81. Saha A, Roy S. Papillary muscles of left ventricle — morpholo-gical variations & its clinical relevance. *Indian Heart J*. 2018;70(6):894–900. DOI: 10.1016/j.ihj.2017.12.003.
82. Kaulitz R, Haen S, Sieverding L, Ziemer G. Intrauterine rupture of anterior tricuspid valve papillary muscle: Tricuspid valve chor-dae replacement on the first day of life. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;143(1):241–243. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2011.07.015.
83. Min J, Kim ER, Yang CK, Kim WH, Jang WS, Cho S. Successful re-pair of critical tricuspid regurgitation secondary to a ruptured papillary muscle in a neonate. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;47(4):398. DOI: 10.5090/kjtcs.2014.47.4.398.
84. Benvenuti LA, Aiello VD, Cury AJ, Ebaid M. Post-ischemic rupture of the anterior papillary muscle of the right ventricle associated with persistent pulmonary hypertension of the newborn: A case report. *Am J Cardiovasc Pathol*. 1992;4:79–84. PMID: 1627331.
85. Trainini JC, Beraudo M, Wernicke M, Lowenstein J. Anatomical investigation of the cardiac apex. *Rev Argent Cardiol*. 2022;90:118–123. DOI: 10.7775/rac.v90.i2.20498.
86. Sanchez-Quintana D, Garcia-Martinez V, Climent V, Hurle JM. Morphological changes in the normal pattern of ventricular myoarchi-tecture in the developing human heart. *Anat Rec*. 1995;243:483–495. DOI: 10.1002/ar.1092430411.
87. Baptista CAC, DiDio LJA, Davis JT, Teofilovski-Parapid G. The cardiac apex and its superficial blood supply. *Surg Radiol Anat*. 1988;10:151–160. DOI: 10.1007/BF02307825.
88. Iribarren I, Hilario E, Álvarez A, Alonso-Alconada D. Neonatal multiple organ failure after perinatal asphyxia. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2022;97(4):280–e1. DOI: 10.1016/j.anpede.2022.08.010.
89. Breatnach CR, Forman E, Foran A, Monteith C, McSweeney L, Malone F, El-Khuffash A. Left ventricular rotational mechanics in in-fants with hypoxic ischemic encephalopathy and preterm infants at 36 weeks postmenstrual age: A comparison with healthy term con-trols. *Echocardiography*. 2017;34(2):232–239. DOI: 10.1111/echo.13421.
90. Donnelly WH. Ischemic myocardial necrosis and papillary muscle dysfunction in infants and children. *Am J Cardiovasc Pathol*. 1987;1(2):173–188. PMID: 3333139.
91. Faa A, Xanthos T, Fanos V, Fanni D, Gerosa C, Pampaloni P, Iacovi-dou N. Hypoxia-induced endothelial damage and microthrombosis in myocardial vessels of newborn landrace/large white piglets. *Biomed Res Int*. 2014;201:619284–619284. DOI: 10.1155/2014/619284.
92. Karvonen R, Sipola M, Kiviniemi A, Tikanmäki M, Järvelin MR, Eriksson JG, Kajantie E. Cardiac autonomic function in adults born preterm. *J Pediatr*. 2019;208:96–103. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.12.061.
93. Симонова Л.В., Котлукова Н.П., Гайдукова Н.В. Постгипокси-ческая дезадаптация сердечно-сосудистой системы у новорож-дённых детей. *Российский вестник перинатологии и педиат-рии*. 2001;(2):8–12.
94. Yee M, Cohen ED, Domm W, Porter GA Jr, McDavid AN, O'Reilly MA. Neonatal hyperoxia depletes pulmonary vein cardio-myocytes in adult mice via mitochondrial oxidation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2018;314(5):L846–L859. DOI: 10.1152/ajp-lung.00409.2017.
95. Ravizzoni Dartora D, Flahault A, Pontes CN, He Y, Deprez A, Clou-tier A, Nuyt AM. Cardiac left ventricle mitochondrial dysfunction after neonatal exposure to hyperoxia: Relevance for cardiomyopathy after preterm birth. *Hypertension*. 2022;79(3):575–587. DOI: 10.1161/HYPER-TENSIONAHA.121.17979.
96. Hirose A, Khoo NS, Aziz K, Al-Rajaa N, van den Boom J, Sa-vard W, Hornberger LK. Evolution of left ventricular function in the preterm infant. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(3):302–308. DOI: 10.1016/j.echo.2014.10.017.
97. Bavineni M, Wassenaar TM, Agnihotri K, Ussery DW, Lüscher TF, Mehta JL. Mechanisms linking preterm birth to onset of cardiovascu-lar disease later in adulthood. *Eur Heart J*. 2019;40(14):1107–1112. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz025.

98. Park JJ, Park JB, Park JH, Cho GY. Global longitudinal strain to predict mortality in patients with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(18):1947–1957. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.02.064.
99. Павлюкова Е.Н., Колосова М.В., Неклюдова Г.В., Карпов Р.С. Вихревые турбулентные потоки и скручивание левого желудоч-

ка у детей в возрасте от одного года до пяти лет, рождённых недоношенными с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2021;(4):38–56. DOI: 10.24835/1607-0771-2021-4-38-56.

REFERENCES

- El-Khuffash A, Jain A, Lewandowski AJ, Levy P. Preventing disease in the 21st century: Early breast milk exposure and later cardiovascular health in premature infants. *Pediatr Res*. 2020;87:385–390. DOI: 10.1038/s41390-019-0648-5.
- Vrselja A, Pillow JJ, Black MJ. Effect of preterm birth on cardiac and cardiomyocyte growth and the consequences of antenatal and postnatal glucocorticoid treatment. *J Clin Med*. 2021;10(17):3896. DOI: 10.3390/jcm10173896.
- Bates ML, Levy PT, Nuyt AM, Goss KN, Lewandowski AJ, McNamara PJ. Adult cardiovascular health risk and cardiovascular phenotypes of prematurity. *J Pediatr*. 2020;227:17–30. DOI: 10.1016/j.jpeds.2020.09.019.
- Yubbu P, Kauffman H, Calderon-Anyosa R, Montero AE, Sato T, Matsubara D, Banerjee A. Peak apical recoil rate is a simplified index of left ventricular untwist: validation and application for assessment of diastolic function in children. *Int J Cardiovasc*. 2022;38:1505–1516. DOI: 10.1007/s10554-022-02587-y.
- Kovalenko VN, Yabluchansky NI. Heart diastole (physiology, changes in pathological conditions). *Vestnik Kharkovskogo natsionalno-go universiteta im VN Karazina. Seriya "Meditsina"*. 2003;(6):5–14. (In Russ.) EDN: SHKJMD.
- Sabatino J, Castaldi B, Di Salvo G. How to measure left ventricular twist by two-dimensional speckle-tracking analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2021;22(9):961–963. DOI: 10.1093/ehjci/jeab108.
- De Waal K, Costley N, Phad N, Crendal E. Left ventricular diastolic dysfunction and diastolic heart failure in preterm infants. *Pediatr Cardiol*. 2019;40(8):1709–1715. DOI: 10.1007/s00246-019-02208-x.
- Cohen ED, Yee M, Porter GA Jr, Ritzer E, McDavid AN, Brookes PS, Pryhuber GS, O'Reilly MA. Neonatal hyperoxia inhibits proliferation and survival of atrial cardiomyocytes by suppressing fatty acid synthesis. *JCI Insight*. 2021;6(5):e140785. DOI: 10.1172/jci.insight.140785.
- Tan CMJ, Lewandowski AJ. The transitional heart: From early embryonic and fetal development to neonatal life. *Fetal Diagn Ther*. 2020;47(5):406–419. DOI: 10.1159/000501906.
- Zafra-Rodríguez P, Méndez-Abad P, Lubián-López SP, Benavente-Fernández I. NT-proBNP as an early marker of diastolic ventricular dysfunction in very-low-birth-weight infants. *Pediatr Cardiol*. 2019;40(6):1165–1170. DOI: 10.1007/s00246-019-02125-z.
- Shi Y, Ji J, Wang C. Exploring the NT-proBNP expression in premature infants with patent ductus arteriosus (PDA) by echocardiography. *Pak J Med Sci*. 2021;37(6):1615–1619. DOI: 10.12669/pjms.37.6-CT.4853.
- Lapidaire W, Clark C, Fewtrell MS, Lucas A, Leeson P, Lewandowski AJ. The preterm heart-brain axis in young adulthood: The impact of birth history and modifiable risk factors. *J Clin Med*. 2021;10(6):1285. DOI: 10.3390/jcm10061285.
- Greer C, Troughton RW, Adamson PD, Harris SL. Preterm birth and cardiac function in adulthood. *Heart*. 2022;108(3):172–177. DOI: 10.1136/heartjnl-2020-318241.
- Crump C, Howell EA, Stroustrup A, McLaughlin MA, Sundquist J, Sundquist K. Association of preterm birth with risk of ischemic heart disease in adulthood. *JAMA Pediatr*. 2019;173(8):736–743. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2019.1327.
- Crump C. Preterm birth and mortality in adulthood: A systematic review. *J Perinatol*. 2020;40(6):833–843. DOI: 10.1038/s41372-019-0563-y.
- Risnes K, Bilsteen JF, Brown P, Pulakka A, Andersen AMN, Opdahl S, Sandin S. Mortality among young adults born preterm and early term in 4 Nordic nations. *JAMA Netw Open*. 2021;4(1):e2032779–e2032779. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.32779.
- Sedmera D, Thompson RP, Campione M, Aranega A, Franco D, Miquel L, Siekmann AF. *Morphogenesis of cardiovascular structures: On form and function*. Oxford: The ESC Textbook of Cardiovascular Development; 2018. 331 p.
- Bussmann N, Afif EK, Breatnach CR, McCallion N, Franklin O, Singh GK, Levy PT. Left ventricular diastolic function influences right ventricular — pulmonary vascular coupling in premature infants. *Early Hum Dev*. 2019;128:35–40. DOI: 10.1016/j.earhumdev.2018.11.006.
- Phad N, de Waal K. Biplane left ventricular ejection fraction in preterm infants. *Echocardiography*. 2020;37(8):1265–271. DOI: 10.1111/echo.14784.
- Lewandowski AJ, Augustine D, Lamata P, Davis EF, Lazdam M, Francis J, Smith NP. Preterm heart in adult life: cardiovascular magnetic resonance reveals distinct differences in left ventricular mass, geometry, and function. *Circulation*. 2013;127(2):197–206. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.126920.
- Lamata P, Lazdam M, Ashcroft A, Lewandowski AJ, Leeson P, Smith N. Computational mesh as a descriptor of left ventricular shape for clinical diagnosis. *Computing in Cardiology*. 2013;40:571–574.
- Harris SL, Bray H, Troughton R, Elliott J, Frampton C, Horwood J, Darlow BA. Cardiovascular outcomes in young adulthood in a population-based very low birth weight cohort. *J Pediatr*. 2020;225:74–79. DOI: 10.1016/j.jpeds.2020.06.023.
- Chang HY, Chang JH, Peng CC, Hsu CH, Ko MH, Hung CL, Chen MR. Subclinical changes in left heart structure and function at preschool age in very low birth weight preterm infants. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:879952–879952. DOI: 10.3389/fcvm.2022.879952.
- Erickson CT, Patel MD, Choudhry S, Bisselou KS, Sekarski T, Craft M, Levy PT. Persistence of right ventricular dysfunction and altered morphometry in asymptomatic preterm infants through one year of age: Cardiac phenotype of prematurity. *Cardiol Young*. 2019;29(7):945–953. DOI: 10.1017/S1047951119001161.
- Phad NS, de Waal K, Holder C. Dilated hypertrophy: a distinct pattern of cardiac remodeling in preterm infants. *Pediatr Res*. 2020;87:146–152. DOI: 10.1038/s41390-019-0568-4.
- Mohlert LA, Hallberg J, Broberg O, Sjöberg G, Rydberg A, Liuba P, Pegelow Halvorsen C. Right heart structure, geometry and function assessed by echocardiography in 6-year-old children born extremely preterm — A population-based cohort study. *J Clin Med*. 2020;10(1):122. DOI: 10.3390/jcm10010122.
- Lewandowski AJ, Bradlow WM, Augustine D, Davis EF, Francis J, Singhal A, Leeson P. Right ventricular systolic dysfunction in young

- adults born preterm. *Circulation*. 2013;128(7):713–720. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002583.
28. Mohamed A, Lamata P, Williamson W, Alsharqi M, Tan CM, Burchert H, Lewandowski AJ. Multimodality imaging demonstrates reduced right-ventricular function independent of pulmonary physiology in moderately preterm-born adults. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(9):2046–2048. DOI: 10.1016/j.jcmg.2020.03.016.
 29. Mohamed A, Lamata P, Williamson W, Alsharqi M, Tan CMJ, Burchert H, Lewandowski AJ. Right ventricular morphology and function analysis in moderately preterm-born young adults. *Eur Heart J*. 2020;41(2):ehaa946–0303. DOI: 10.1093/ehjci/ehaa946.0303.
 30. Greer C, Harris SL, Troughton R, Adamson PD, Horwood J, Frampton C, Darlow BA. Right ventricular structure and function in young adults born preterm at very low birth weight. *J Clin Med*. 2021;10(21):4864. DOI: 10.3390/jcm10214864.
 31. Corrado PA, Barton GP, Macdonald JA, François CJ, Eldridge MW, Goss KN, Wieben O. Altered right ventricular filling at four-dimensional flow MRI in young adults born prematurely. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2021;3(3):e200618. DOI: 10.1148/ryct.2021200618.
 32. Abushaban L, Rathinasamy J, Sharma PN, Vel MT. Normal reference ranges for the left ventricular mass and left ventricular mass index in preterm infants. *Ann Pediatr Cardiol*. 2020;13(1):25. DOI: 10.4103/apc.APC_171_18.
 33. Cox DJ, Bai W, Price AN, Edwards AD, Rueckert D, Groves AM. Ventricular remodeling in preterm infants: computational cardiac magnetic resonance atlas shows significant early remodeling of the left ventricle. *Pediatr Res*. 2019;85(6):807–815. DOI: 10.1038/s41390-018-0171-0.
 34. Zaharie GC, Hășmășanu MG, Blaga L, Matyas M, Mureșan D, Bolboacă SD. Cardiac left heart morphology and function in newborns with intrauterine growth restriction: Relevance for long-term assessment. *Med Ultrason*. 2019;21(1):62–68. DOI: 10.11152/mu-1667.
 35. Lewandowski AJ, Raman B, Bertagnolli M, Mohamed A, Williamson W, Pelado JL, Leeson P. Association of preterm birth with myocardial fibrosis and diastolic dysfunction in young adulthood. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(7):683–692 DOI: 10.1016/j.jacc.2021.05.053.
 36. Jimbo S, Noto N, Okuma H, Kato M, Komori A, Ayusawa M, Morioka I. Normal reference values for left atrial strains and strain rates in school children assessed using two-dimensional speckle-tracking echocardiography. *Heart Vessels*. 2020;35(9):1270–1280. DOI: 10.1007/s00380-020-01594-0.
 37. Hope KD, Wang Y, Banerjee MM, Montero AE, Pandian NG, Banerjee A. Left atrial mechanics in children: insights from new applications of strain imaging. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2019;35:57–65. DOI: 10.1007/s10554-018-1429-7.
 38. De Waal K, Phad N, Boyle A. Left atrium function and deformation in very preterm infants with and without volume load. *Echocardiography*. 2018;35(11):1818–1826. DOI: 10.1111/echo.14140.
 39. Kang SJ, Jung H, Hwang SJ, Kim HJ. Right atrial strain in preterm infants with a history of bronchopulmonary dysplasia. *J Cardiovasc Imaging*. 2022;30(2):112. DOI: 10.4250/jcvi.2021.0126.
 40. Aldana-Aguirre JC, Eckersley L, Hyderi A, Hirose A, Boom JVD, Kumaran K, Hornberger LK. Influence of extreme prematurity and bronchopulmonary dysplasia on cardiac function. *Echocardiography*. 2021;38(9):1596–1603. DOI: 10.1111/echo.15178.
 41. Blanca AJ, Duijts L, van Mastrigt E, Pijnenburg MW, Ten Harkel DJD, Helbing WA, Koopman LP. Right ventricular function in infants with bronchopulmonary dysplasia and pulmonary hypertension: A pilot study. *Pulm Circ*. 2019;9(1):2045894018816063. DOI: 10.1177/2045894018816063.
 42. Yoshida-Montezuma Y, Stone E, Iftikhar S, De Rubeis V, Andreatti AT, Keown-Stoneman C, Anderson LN. The association between late preterm birth and cardiometabolic conditions across the life course: A systematic review and meta-analysis. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2022;36(2):264–275. DOI: 10.1111/ppe.12831.
 43. Bensley JG, Moore L, De Matteo R, Harding R, Black MJ. Impact of preterm birth on the developing myocardium of the neonate. *Pediatr Res*. 2018;83(4):880. DOI: 10.1038/pr.2017.324.
 44. Knott MH, Haskell SE, Strawser PE, Rice OM, Bonthius NT, Movva VC, Roghair RD. Neonatal growth restriction slows cardiomyocyte development and reduces adult heart size. *Anat Rec*. 2018;301(8):1398–1404. DOI: 10.1002/ar.23851.
 45. El-Khuffash A, McNamara PJ. Hemodynamic assessment and monitoring of premature infants. *Clin Perinatol*. 2017;44(2):377–393. DOI: 10.1016/j.clp.2017.02.001.
 46. Kulida LV, Malysheva MV, Peretyatko LP, Saryeva OP, Protsenko EV. Morphopathology of myocardial hypoxic-ischemic injuries in newborns at 22–27 weeks' gestation. *Archive of pathology*. 2021;83(4):29–34. (In Russ.) DOI: 10.17116/patol20218304129.
 47. Markovskiy VD, Myroshnychenko MS, Pliten ON. Pathomorphology of the heart of fetuses and newborns with different variants of intrauterine growth retardation. *Perinatologiya i pediatriya*. 2012;(2):75277. (In Russ.) EDN: TTKIWL.
 48. Korkushko OV. Modern concepts of myocardial ischemia syndrome. *Krovoobig ta gemostaz*. 2003;(1):8–17. (In Russ.)
 49. Rybakova MC, Kuznetsova IA. The role of apoptosis in ischemic damage to the myocardium. *Archive of pathology*. 2005;67(5):23–25. (In Russ.) EDN: HSSYJD.
 50. Gargin VV, Myroshnychenko MS. Morphofunctional peculiarities of the heart in foetus and newborn with intrauterine growth retardation in 27–35 terms of gestation. *Perinatologiya i pediatriya*. 2010;(2):130–132. (In Russ.) EDN: TUYRQD.
 51. Shnitkov AM, Konkina EA, Shnitkova EV. Structural and functional features of cardiovascular system of foetus and newborns at placental insufficiency. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2013;20(4):154–160. (In Russ.) EDN: RSXGJL.
 52. Markovskiy VD, Gargin VV, Miroshnychenko MS. Macroscopic and microscopic features of fetal and newborn hearts with intrauterine development delay at 36–41 weeks gestation. *Klinichna anatomiya ta operativna khirurgiya*. 2010;(1):77–80. (In Russ.)
 53. Humbert A, Fortmann I, Siller B, Kopp MV, Herting E, Göpel W, Härtel C. Preterm birth and sustained inflammation: Consequences for the neonate. *Semin Immunopathol*. 2020;42:451. DOI: 10.1007/s00281-020-00803-2.
 54. Trainini J, Lowenstein J, Beraudo M, Wernicke M, Trainini A, Llambata VM, Carreras CF. Myocardial torsion and cardiac fulcrum. *Morphologie*. 2021;105(348):15. DOI: 10.1016/j.morpho.2020.06.010.
 55. Picazo-Angelin B, Zabala-Argüelles JI, Anderson RH, Sánchez-Quintana D. Anatomy of the normal fetal heart: The basis for understanding fetal echocardiography. *Ann Pediatr Cardiol*. 2018;11(2):164–173. DOI: 10.4103/apc.APC_152_17.
 56. Kosharnyy VV, Slobodyan AN, Abdul-Ogly LV, Kozlov SV, Dem'yanenko IA, Dubovik KI, Rutgayzer VG. *Osobennosti formirovaniya stenki serdtsa i ego prostranstvennoy orientatsii na etapakh prenatal'nogo ontogeneza*. (Features of the formation of the heart wall and its spatial orientation at the stages of prenatal ontogenesis.) Dnepr: "Serednyak T.K."; 2017. 148 p. (In Russ.)

57. Thornburg KL. The programming of cardiovascular disease. *J Dev Orig Health Dis.* 2015;6(5):366–376. DOI: 10.1017/S2040174415001300.
58. Radi R, Cassina A, Hodara R. Nitric oxide and peroxynterite interactions with mitochondria. *Biol Chem.* 2002;383:401–409.33. DOI: 10.1515/BC.2002.044.
59. Andreeva AA, Yakushenko NS, Oparina TI. Mechanisms of dysfunction of the cardiovascular system in newborns with intrauterine growth retardation and long-term consequences. *Journal of obstetrics and women's diseases.* 2011;60(3):32–36. (In Russ.) EDN: OFSQHT.
60. Gao Y, Dasgupta C, Huang L, Song R, Zhang Z, Zhang L. Multi-omics integration reveals short and long-term effects of gestational hypoxia on the heart development. *Cells.* 2019;8(12):1608. DOI: 10.3390/cells8121608.
61. Paradis AN, Gay MS, Wilson CG, 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.
62. Botting KJ, McMillen IC, Forbes H, Nyengaard JR, Morrison JL. Chronic hypoxemia in late gestation decreases cardiomyocyte number but does not change expression of hypoxia-responsive genes. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(4):e000531. DOI: 10.1161/JAHA.113.000531.
63. Bubb KJ, Cock ML, Black MJ, Dodic M, Boon WM, Parkington HC, Tare M. Intrauterine growth restriction delays cardiomyocyte maturation and alters coronary artery function in the fetal sheep. *J Physiol.* 2007;578:871–881. DOI: 10.1113/jphysiol.2006.121160.
64. Tong W, Xue Q, Li Y, Zhang L. Maternal hypoxia alters matrix metalloproteinase expression patterns and causes cardiac remodeling in fetal and neonatal rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011;301:H2113–H2121. DOI: 10.1152/ajpheart.00356.2011.
65. Sidorov AG. Morphological basis of myocardial electrical instability in newborns who have undergone perinatal hypoxia. *Vestnik aritmologii.* 2000;(19):57–60. (In Russ.) EDN: HSPKTF.
66. Bamber AR, Pryce J, Cook A, Ashworth M, Sebire NJ. Myocardial necrosis and infarction in newborns and infants. *Forensic Sci Med Pathol.* 2013;9(4):521–527. DOI: 10.1007/s12024-013-9472-0.
67. Oh KS, Bender TM, Bowen A, Godine L, Park SC. Transient myocardial ischemia of the newborn infant. *Pediatr Radiol.* 1985;15(1):29–33. DOI: 10.1007/BF02387849.
68. El-Sabrouh H, Ganta S, Guyon P, Ratnayaka K, Vaughn G, Perry J, El-Said H. Neonatal myocardial infarction: A proposed algorithm for coronary arterial thrombus management. *Circ Cardiovasc Interv.* 2022;15(5):e011664. DOI: 10.1161/circinterventions.121.011664.
69. Primhak RA, Jedeikin R, Ellis G, Makela SK, Gillan JE, Swyer PR, Rowe RD. Myocardial ischaemia in asphyxia neonatorum. *Acta Paediatr Scand.* 1985;74(4):595–600. DOI: 10.1111/j.1651-2227.1985.tb11036.x.
70. Faru O, Rizzardini M, Guzman N. Transient myocardial ischemia in newborn infants. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 1986;79(5):633–638. PMID: 3092762.
71. Hernandorena X, Dehan M, Roset F, Bléhaut B, Bouley AM, Imbert MC, Gabilan JC. Heart disorders following perinatal anoxia (author's transl). *Arch Fr Pédiatr.* 1982;39(2):101–104. PMID: 7073429.
72. Kilbride MH, Way GL, Merenstein GB, Winfield JM. Myocardial infarction in the neonate with normal heart and coronary arteries. *Am J Dis Child.* 1980;134(8):759–762. DOI: 10.1001/archpedi.1980.02130200029010.
73. Tometzki AJ, Pollock JC, Wilson N, Davis CF. Role of ECMO in neonatal myocardial infarction. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1996;74(2):F143–F144.
74. Kabra SK, Saxena S, Sharma U. Myocardial dysfunction in birth asphyxia. *Indian J Pediatr.* 1988;55(3):416–419. DOI: 10.1007/BF02810364.
75. Ferns S, Khan M, Firmin R, Peek G, Bu'Lock F. Neonatal myocardial infarction and the role of extracorporeal membrane oxygenation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2009;94(1):F54–F57. DOI: 10.1136/adc.2006.113977.
76. De Sa DJ. Myocardial changes in immature infants requiring prolonged ventilation. *Arch Dis Child.* 1977;52(2):138. DOI: 10.1136/adc.52.2.138.
77. AlHarbi KM. Myocardial infarction in newborn infant: A case report. *Medical Science.* 2006;13(1):77–82. DOI: 10.4197/Med.13-1.7.
78. Bernstein D, Finkbeiner WE, Soifer S, Teitel D. Perinatal myocardial infarction: A case report and review of the literature. *Pediatr Cardiol.* 1986;6(6):313–317. PMID: 3748837.
79. Li H, Hu J, Liu Y, Wang X, Tang S, Chen X, Wei Y. Effects of prenatal hypoxia on fetal sheep heart development and proteomics analysis. *Int J Clin Exp Pathol.* 2018;11(4):1909. PMID: 31938297.
80. Donnelly WH, Bucciarelli RL, Nelson RM. Ischemic papillary muscle necrosis in stressed newborn infants. *J Pediatr.* 1980;96(2):295–300. DOI: 10.1016/S0022-3476(80)80833-X.
81. Saha A, Roy S. Papillary muscles of left ventricle — morphological variations & its clinical relevance. *Indian Heart J.* 2018;70(6):894–900. DOI: 10.1016/j.ihj.2017.12.003.
82. Kaulitz R, Haen S, Sieverding L, Ziemer G. Intrauterine rupture of anterior tricuspid valve papillary muscle: Tricuspid valve chordae replacement on the first day of life. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;143(1):241–243. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2011.07.015.
83. Min J, Kim ER, Yang CK, Kim WH, Jang WS, Cho S. Successful repair of critical tricuspid regurgitation secondary to a ruptured papillary muscle in a neonate. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;47(4):398. DOI: 10.5090/kjtcvs.2014.47.4.398.
84. Benvenuti LA, Aiello VD, Cury AJ, Ebaid M. Post-ischemic rupture of the anterior papillary muscle of the right ventricle associated with persistent pulmonary hypertension of the newborn: A case report. *Am J Cardiovasc Pathol.* 1992;4:79–84. PMID: 1627331.
85. Trainini JC, Beraudo M, Wernicke M, Lowenstein J. Anatomical investigation of the cardiac apex. *Rev Argent Cardiol.* 2022;90:118–123. DOI: 10.7775/rac.v90.i2.20498.
86. Sanchez-Quintana D, Garcia-Martinez V, Climent V, Hurle JM. Morphological changes in the normal pattern of ventricular myoarchitecture in the developing human heart. *Anat Rec.* 1995;243:483–495. DOI: 10.1002/ar.1092430411.
87. Baptista CAC, DiDio LJA, Davis JT, Teofilovski-Parapid G. The cardiac apex and its superficial blood supply. *Surg Radiol Anat.* 1988;10:151–160. DOI: 10.1007/BF02307825.
88. Iribarren I, Hilario E, Álvarez A, Alonso-Alconada D. Neonatal multiple organ failure after perinatal asphyxia. *An Pediatr (Engl Ed).* 2022;97(4):280–e1. DOI: 10.1016/j.anpede.2022.08.010.
89. Breatnach CR, Forman E, Foran A, Monteith C, McSweeney L, Malone F, El-Khuffash A. Left ventricular rotational mechanics in infants with hypoxic ischemic encephalopathy and preterm infants at 36 weeks postmenstrual age: A comparison with healthy term controls. *Echocardiography.* 2017;34(2):232–239. DOI: 10.1111/echo.13421.
90. Donnelly WH. Ischemic myocardial necrosis and papillary muscle dysfunction in infants and children. *Am J Cardiovasc Pathol.* 1987;1(2):173–188. PMID: 3333139.
91. Faa A, Xanthos T, Fanos V, Fanni D, Gerosa C, Pampaloni P, Iacovidou N. Hypoxia-induced endothelial damage and microthrombosis in

myocardial vessels of newborn landrace/large white piglets. *Biomed Res Int*. 2014;201:619284–619284. DOI: 10.1155/2014/619284.

92. Karvonen R, Sipola M, Kiviniemi A, Tikanmäki M, Järvelin MR, Eriksson JG, Kajantie E. Cardiac autonomic function in adults born preterm. *J Pediatr*. 2019;208:96–103. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.12.061.

93. Simonova LV, Kotlukova NP, Gaydukova NV. Posthypoxic maladaptation of the cardiovascular system in newborns. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2001;(2):8–12. (In Russ.)

94. Yee M, Cohen ED, Domm W, Porter GA Jr, McDavid AN, O'Reilly MA. Neonatal hyperoxia depletes pulmonary vein cardiomyocytes in adult mice via mitochondrial oxidation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2018;314(5):L846–L859. DOI: 10.1152/ajplung.00409.2017.

95. Ravizzoni Dartora D, Flahault A, Pontes CN, He Y, Deprez A, Cloutier A, Nuyt AM. Cardiac left ventricle mitochondrial dysfunction after neonatal exposure to hyperoxia: Relevance for cardiomyopathy after preterm birth. *Hypertension*. 2022;79(3):575–587. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONA.121.17979.

96. Hirose A, Khoo NS, Aziz K, Al-Rajaa N, van den Boom J, Savard W, Hornberger LK. Evolution of left ventricular function in the preterm infant. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(3):302–308. DOI: 10.1016/j.echo.2014.10.017.

97. Bavineni M, Wassenaar TM, Agnihotri K, Ussery DW, Lüscher TF, Mehta JL. Mechanisms linking preterm birth to onset of cardiovascular disease later in adulthood. *Eur Heart J*. 2019;40(14):1107–1112. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz025.

98. Park JJ, Park JB, Park JH, Cho GY. Global longitudinal strain to predict mortality in patients with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(18):1947–1957. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.02.064.

99. Pavlyukova EN, Kolosova MV, Neklyudova GV, Karpov RS. Vortex flows and left ventricular twist in children aged one to five years old, born prematurely with low, very low, and extremely low birth weight. *Ultrazvukovaya i funktsionalnaya diagnostika*. 2021;(4):38–56. (In Russ.) DOI: 10.24835/1607-0771-2021-4-38-56.

ОБ АВТОРАХ

***Павлюкова Елена Николаевна**, докт. мед. наук, проф., зав. отд., отд. атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, Россия;
e-mail: pavluk@cardio-tomsk.ru;
ORCID: 0000-0002-3081-9477

Колосова Марина Владимировна, докт. мед. наук, проф., каф. детских болезней, ФГБОУ ВО Сибирский ГМУ Минздрава России, г. Томск, Россия;
e-mail: kolosova_mv@inbox.ru;
ORCID: 0000-0002-5550-5925

Неклюдова Галина Владимировна, асп., НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, Россия;
e-mail: lv-gal@mail.ru;
ORCID: 0000-0002-7556-9379

Алексеева Евгения Олеговна, асп, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, Россия;
e-mail: alexeeva_777@mail.ru;
ORCID: 0000-0003-0335-9126

Карпов Ростислав Сергеевич, академик РАН, научный руководитель, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, Россия;
e-mail: karpov@cardio-tomsk.ru;
ORCID: 0000-0002-7011-4316

AUTHOR DETAILS

***Elena N. Pavlyukova**, M.D., D. Sci. (Med.), Prof., Head of Depart., Depart. of Atherosclerosis and Chronic Coronary Heart Disease, Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk; Russia;
e-mail: pavluk@cardio-tomsk.ru;
ORCID: 0000-0002-3081-9477

Marina V. Kolosova, M.D., D. Sci. (Med.), Prof., Depart. of Children's Diseases, Siberian State Medical University, Tomsk Russia;
e-mail: kolosova_mv@inbox.ru;
ORCID: 0000-0002-5550-5925

Galina V. Neklyudova, PhD Stud., Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia;
e-mail: lv-gal@mail.ru;
ORCID: 0000-0002-7556-9379

Evgeniya O. Alekseeva, PhD Stud., Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia;
e-mail: alexeeva_777@mail.ru;
ORCID: 0000-0003-0335-9126

Rostislav S. Karpov, M.D., D. Sci. (Med.), Academician of the Russian Academy of Sciences, Scientific Supervisor, Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia;
e-mail: karpov@cardio-tomsk.ru;
ORCID: 0000-0002-7011-4316

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author