

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Томский национальный исследовательский медицинский
центр Российской академии наук»
Научно-исследовательский институт кардиологии

На правах рукописи

Унашева Аниса Исламгалиевна

**МЕХАНИКА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА
У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ, РОЖДЁННЫХ ДОНОШЕННЫМИ**

14.01.05 – кардиология

14.01.08 – педиатрия

Диссертация

на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук,

профессор Павлюкова Елена Николаевна

доктор медицинских наук,

профессор Колосова Марина Владимировна

Оглавление

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	5
ВВЕДЕНИЕ.....	8
ГЛАВА 1. МЕХАНИКА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА С ПОЗИЦИИ АНАТОМО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ СЕРДЦА В ОНТОГЕНЕЗЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	21
1.1. Анатомо-физиологические особенности сердца у детей и подростков и контрактильная функция.....	21
1.2. Современные представления о строении сердца.....	39
1.3. Механика левого желудочка в онтогенезе у детей и подростков.....	46
1.3.1. Ротация, скручивание, раскручивание левого желудочка у детей и подростков в процессе роста и развития	46
1.3.2. Деформация левого желудочка в продольном, радиальном направлении и по окружности у плодов, детей и подростков в процессе роста и развития.....	53
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	58
2.1. Клиническая характеристика здоровых детей и подростков, рождённых доношенными.....	58
2.2. Дизайн исследования.....	63
2.3. Методы исследования.....	65
2.3.1. Стандартная эхокардиография.....	65
2.3.2. Определение показателей механики левого желудочка в двухмерном режиме.....	70
2.3.3. Внутриоператорская и межоператорская воспроизводимость.....	79
2.4. Статистические методы обработки.....	82
ГЛАВА 3. СКРУЧИВАНИЕ И РАСКРУЧИВАНИЕ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ, РОЖДЁННЫХ	

ДОНОШЕННЫМИ.....	84
3.1. Ротация левого желудочка на уровне базальных, верхушечных сегментов и папиллярных мышц, скручивание левого желудочка у здоровых детей и подростков, рождённых доношенными	84
3.1.1. Типы скручивания левого желудочка у здоровых детей и подростков, рождённых доношенными.....	84
3.1.2. Зависимость ротации на уровне базальных, верхушечных сегментов, папиллярных мышц и скручивания ЛЖ от возраста, массы тела, роста и ЧСС.....	87
3.1.3. Взаимосвязь ротации левого желудочка на уровне базальных, верхушечных сегментов, папиллярных мышц и скручивания левого желудочка с внутрисердечной гемодинамикой, массой миокарда и диастолической функцией левого желудочка.....	91
3.1.4. Ротация и скручивание левого желудочка, глобальная деформация в продольном направлении и по окружности и скорость деформации левого желудочка.....	95
3.1.5. Ротация левого желудочка на уровне базальных, верхушечных сегментов и папиллярных мышц в первую треть систолы.....	103
3.2. Ротация левого желудочка на уровне базальных, верхушечных сегментов, папиллярных мышц в период ранней диастолы и раскручивание левого желудочка у здоровых детей и подростков, рождённых доношенными.....	110
3.2.1. Взаимосвязь раскручивания ЛЖ с показателями диастолической функции ЛЖ.....	115
3.3. Гипотеза эволюционирования типов скручивания левого желудочка у здоровых детей и подростков, рождённых доношенными.....	116

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	118
Клиническое значение полученных результатов.....	127
Ограничения исследования.....	128
Выводы.....	129
Практические рекомендации.....	131
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	132
Приложение А. Взаимосвязь ротации левого желудочка в первую треть систолы на базальном уровне и на уровне верхушки сердца с ротацией левого желудочка в конце систолы на тех же уровнях у здоровых детей и подростков, рождённых доношенными.....	171
Приложение Б. Глобальная деформация левого желудочка в продольном направлении и показатели скорости деформации в зависимости от типов скручивания левого желудочка у здоровых детей и подростков, рождённых доношенным.....	172
Приложение В. Показатели диастолической функции левого желудочка в зависимости от типов скручивания левого желудочка у здоровых детей и подростков, рождённых доношенными	174
Приложение Г. Средние значения ИМТ у детей и подростков, рождённых доношенными, в зависимости от возраста.....	176
Приложение Д. Распределение детей и подростков, рождённых доношенными, в возрасте от 1 месяца до 18 лет по ИМТ и росту.....	177

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ЗСЛЖ (PW)	–	Задняя стенка левого желудочка
КДО	–	Конечный диастолический объём
КСО	–	Конечный систолический объём
ЛЖ	–	Левый желудочек
МЖП (IVS)	–	Межжелудочковая перегородка
МК	–	Митральный клапан
ММЛЖ	–	Масса миокарда левого желудочка
МРТ	–	Магнитно-резонансная томография
ПМ	–	Папиллярные мышцы
ППТ (S_{body})	–	Площадь поверхности тела
ФВ	–	Фракция выброса
ЧСС	–	Частота сердечных сокращений
ЭКГ	–	Электрокардиография
ЭхоКГ	–	Эхокардиография
2D Strain	–	Оценка деформации миокарда в двухмерном режиме
A_{mitr}	–	Максимальная скорость трансмитрального потока в систолу предсердий
E_m	–	Скорость движения фиброзного кольца митрального клапана на стороне боковой стенки левого желудочка в раннюю диастолу
E_{mitr}	–	Максимальная скорость трансмитрального кровотока в раннюю диастолу
IVRT	–	Время изоволюмического расслабления
Global Circumferential Strain (GCS)	–	Глобальная деформация по окружности

Global Circumferential Strain Rate (GCSR)	–	Скорость глобальной деформации по окружности
GLS_{AVG}	–	Усреднённая глобальная деформация ЛЖ в продольном направлении в двухмерном режиме
GLS_{AFI}	–	Усреднённая глобальная деформация ЛЖ в продольном направлении в двухмерном режиме при использовании опции «AFI»
GLS_{endo}	–	Глобальная деформация эндокардиального слоя ЛЖ в продольном направлении
GLS_{mid}	–	Глобальная деформация среднего слоя ЛЖ в продольном направлении
GLS_{epi}	–	Глобальная деформация эпикардиального слоя ЛЖ в продольном направлении
Global Longitudinal Strain (GLS)	–	Глобальная деформация в продольном направлении
Global Longitudinal Strain Rate (GLSR)	–	Скорость глобальной деформации в продольном направлении
Time to Global Longitudinal Strain Rate _{max} , мс	–	Время до максимальной скорости глобальной деформации
Time to Global Longitudinal Strain _{max}	–	Время до максимальной глобальной деформации
Rotation	–	Ротация
Rotation Rate	–	Скорость ротации
Rot_{MV}	–	Ротация на уровне митрального клапана
Rot_{PM}	–	Ротация на уровне папиллярных мышц
Rot_{Apex}	–	Ротация на уровне верхушки
$RotR_{MV}$	–	Скорость ротации на уровне митрального клапана

RotR _{PM}	–	Скорость ротации на уровне папиллярных мышц
RotR _{Аpex}	–	Скорость ротации на уровне верхушки
RotR _{MV E}	–	Скорость ротации на уровне митрального клапана в период ранней диастолы
RotR _{PM E}	–	Скорость ротации на уровне папиллярных мышц в период ранней диастолы
RotR _{Аpex E}	–	Скорость ротации на уровне верхушки в период ранней диастолы
S _m	–	Скорость движения фиброзного кольца митрального клапана на стороне боковой стенки левого желудочка в систолу
Speckle Tracking Imaging (STI)	–	Технология «след пятна»
Strain Rate	–	Скорость деформации в систолу
Strain Rate E	–	Скорость деформации в период ранней диастолы
LV Torsion	–	Поворот по оси левого желудочка
LV Twist	–	Скручивание левого желудочка
LV Untwist	–	Раскручивание левого желудочка

ВВЕДЕНИЕ

Рост, структурное и функциональное совершенствование органов кровообращения продолжают в течение всего периода детства и происходят неравномерно, при неодинаковом созревании отдельных частей, на фоне интенсивно текущих процессов обмена, особенностей иннервации и нейрохимической регуляции [21]. Эволюционирование составляющих элементов детского сердца в процессе постнатального онтогенеза стало возможным для анализа и популяризации новых данных вследствие активного внедрения в диагностику неинвазивных ультразвуковых технологий, в частности технологии «след пятна» (Speckle Tracking Imaging – 2D Strain) [22, 75, 164, 191, 251]. Данная ультразвуковая недоплеровская технология позволяет изучать закономерности становления контрактильной функции детского и подросткового сердца, проявляющиеся различными возрастными особенностями механики левого желудочка (ЛЖ) [96, 102, 132, 146, 148, 187, 231, 255, 305, 328].

Сегодня не вызывает сомнений утверждение, что спиральная ориентация мышечных волокон ЛЖ является структурной основой ротационного движения ЛЖ, при котором верхушка сердца совершает движение против часовой стрелки, а основание – по часовой стрелке [89, 94, 106, 127, 218, 245, 312]. Ротация верхушки по отношению к основанию против часовой стрелки в систолу приводит к скручиванию ЛЖ, а в диастолу – к раскручиванию (смена направления вращения «counterclockwise» на «clockwise» верхушечных сегментов, а базальных – с «clockwise» на «counterclockwise») [211]. Установлено, что ротационная функция ЛЖ играет важную роль при формировании фракции выброса (ФВ) и наполнении ЛЖ [80, 145, 197, 237]. Доказано, что апикальная ротация более чувствительна к изменениям глобальной функции ЛЖ [80, 152, 197, 252, 169, 297]. Скручиванию ЛЖ уделяется огромное внимание при анализе механики сердца, так как данный феномен играет важную роль не только в выбросе ЛЖ, но и в хранении потенциальной энергии упругой деформации в конце систолы, в её высвобождении в дальнейшем, вызывая внезапное

раскручивание в период изоволюмического расслабления. Это позволяет осуществляться эффективному наполнению ЛЖ [226, 306, 362]. Вышесказанное лежит в основе контрактильных процессов ЛЖ [161].

Взаимосвязь геометрии полости ЛЖ с ротацией, скручиванием и раскручиванием ЛЖ не вызывает сомнений, поскольку в ранее проведенных исследованиях у практически здоровых взрослых добровольцев показана параболическая зависимость индекса сферичности с апикальной ротацией и скручиванием ЛЖ [81]. Необходимо учитывать, что отделы детского сердца увеличиваются неравномерно. Данный факт обусловлен комплексными эффектами индивидуального развития тканей сердца и сосудов, традиционно ассоциирующимися с неравномерным ростом створок клапанов и хорд, с несоответствием размеров камер сердца и сосудов. До двух лет у детей раннего возраста наиболее интенсивно растут предсердия, а с двух до десяти лет – всё сердце в целом, после десяти лет – увеличиваются преимущественно желудочки при доминирующем росте левого желудочка [21]. Принимая во внимание данные об изменении параметров сердца в процессе постнатального роста (увеличение по длинной оси и меньшая сферичность полости ЛЖ у детей до 6 месяцев по сравнению с детьми старшего возраста, увеличение в два раза конечного диастолического объема ЛЖ к 1-2 году жизни), логично предположить наличие возрастных особенностей и значений базальной, апикальной ротации, ротации на уровне папиллярных мышц, скручивания и раскручивания ЛЖ [36, 37].

Поскольку ротационные силы и деформационные процессы представляют собой серьезную составляющую, влияющую на функцию ЛЖ, понимание их природы, в том числе и у детей и подростков в процессе роста и развития тканей сердца, имеет жизненно важное значение [79, 188]. «...Расширение знаний о сердечной физиологии и патофизиологии сердца (в том числе о природе торсионных и деформационных механизмов у детей и подростков) может быть первым шагом в процессе разработки новых или улучшения существующих стратегий лечения» [185]. Необходимо отметить, что важный вклад в формирование закономерностей торсионных механизмов ЛЖ вносят процессы

продолжающейся тканевой дифференцировки сердца от детского до взрослого возраста, которые подразумевают разнообразные комплексные изменения структурно-функциональных характеристик (в рамках положения о неоднородности миокарда), проявляющиеся на всех уровнях функциональной интеграции (от молекулярного, клеточного до тканевого) и включающие, в том числе, увеличение количества и перестроение организации миофиламентов, увеличение саркоплазматического ретикулума, активизацию Ca^{2+} -АТФазы, повышение чувствительности к кальцию, оптимизацию состояния рианодиновых рецепторов, изменение количественных и качественных параметров сократительных белков, преобразование внеклеточного матрикса, процессов синтеза, созревания и деградации коллагена, увеличение количества глюкокортикоидных рецепторов кардиомиоцитов, что в совокупности повышает способность миокарда сокращаться [83, 84, 171, 179, 338].

Имеющиеся к настоящему периоду времени немногочисленные данные о механике ЛЖ растущего детского сердца, выполненные исследователями в странах Ближнего Востока, Юго-Восточной Азии, Африки, Германии, США, совершенствуют идею формирования и эволюционирования механизма «скручивание-раскручивание» ЛЖ. Полученные данные обуславливают развитие учения об общебиологических закономерностях становления контрактильности детского сердца, которые в свою очередь, основаны на знаниях фундаментального характера о функции, принципах и закономерностях изменений структур детского сердца, посредством понимания природы изменчивости биомеханических параметров органа, отражающих особенности морфологической перестройки структур сердца в процессе постнатального онтогенеза [79, 88, 193, 208, 216, 236, 254, 269, 315, 343].

До недавнего времени имплантация рентгеноконтрастных маркеров, двухмерная видеоангиография, оптические приборы, гироскопические датчики, сонометрия и магнитно-резонансная томография были единственными методами оценки ротации и скручивания ЛЖ [86, 113, 252, 297]. Необходимо заметить, что сонометрия является агрессивным методом исследования и

может использоваться только в эксперименте с животными, находящимися под анестезией. Использование магнитно-резонансной томографии в рутинной практике ограничено стоимостью, длительностью исследования, технической сложностью анализа данных, что выгодно отличает новую ультразвуковую технологию «след пятна» (Speckle Tracking Imaging – 2D Strain), позволяющую оценить ротацию ЛЖ на уровне базальных сегментов, папиллярных мышц и верхушки, скручивание, поворот по оси и раскручивание ЛЖ [121, 251, 364].

Технология «след пятна» (Speckle Tracking Imaging – 2D Strain) является неинвазивным методом исследования и её применение в педиатрии для оценки параметров контрактильной функции (деформации, ротации и скручивания ЛЖ) целесообразно. Полученные данные могут являться ключом к пониманию адаптационных процессов в механике ЛЖ и ПЖ при патологии сердца (врождённых и приобретённых пороках, кардиомиопатиях, нарушениях ритма у детей и подростков) [86, 91, 131, 203, 205, 269, 288, 299, 344, 362].

Несмотря на достаточно активное изучение и обобщение информации различными исследовательскими группами по механике детского сердца в последние годы [79, 88, 193, 208, 216, 236, 254, 269, 315, 343], до настоящего времени не описаны ряд аспектов эволюционирования контрактильности детского сердца в процессе роста и развития, в частности, особенности ротационных механизмов ЛЖ у детей раннего возраста, сроки изменения на «взрослый тип» направления движения базальных сегментов ЛЖ у здоровых детей и подростков, рождённых доношенными, что и определило планирование и выполнение данного исследования.

Таким образом, настоящее исследование, с нашей точки зрения, логично продолжило изучение механики детского сердца, интенсивно развивающееся в современной детской кардиологии и педиатрии на новом техническом и теоретическом уровнях в результате внедрения неинвазивной ультразвуковой технологии «след пятна» («Speckle Tracking Imaging»), ориентированное на теоретические положения об общих закономерностях глобальной поэтапной перестройки миокарда, происходящей в ходе эмбриогенеза и в постнатальный

период, о структурно-функциональной неоднородности миокарда, проявляющейся на всех уровнях функциональной интеграции (от молекулярного, клеточного до тканевого) [77, 78, 79, 127, 210, 236, 245, 254].

Гипотеза исследования

Постнатальный онтогенез ЛЖ здоровых детей и подростков, рождённых доношенными, характеризуется существованием нескольких вариантов механики ЛЖ, а не одним, как ранее отмечалось в литературе. Существование различных типов механики ЛЖ эволюционно целесообразно, функционально эффективно и является следствием процессов развития и роста тканей сердца в постнатальный период.

Цель исследования

Изучить механику ЛЖ у детей и подростков, рождённых доношенными.

Задачи исследования:

1. Оценить ротацию на уровне базальных, верхушечных сегментов, папиллярных мышц в конце систолы и скручивание ЛЖ у здоровых детей и подростков, рождённых доношенными.
2. Изучить влияние возраста, ЧСС, геометрии полости, индекса сферичности, диастолической функции ЛЖ на механику ротационных процессов в систолу у здоровых детей и подростков, рождённых доношенными.
3. Установить зависимость ротации апикальных, базальных сегментов и сегментов на уровне папиллярных мышц в первую треть систолы ЛЖ от возраста, показателей деформации ЛЖ в продольном направлении и по окружности, типа скручивания ЛЖ у здоровых детей и подростков, рождённых доношенными.
4. Определить деформацию ЛЖ в продольном направлении и по окружности, сопоставив с ротацией (базальной и апикальной, на уровне папиллярных мышц) и скручиванием ЛЖ у здоровых детей и подростков, рождённых доношенными.
5. Провести анализ ротации ЛЖ в апикальных, базальных сегментах, на уровне папиллярных мышц в период раннего наполнения и раскручивания ЛЖ у здоровых детей и подростков, рождённых доношенными.

6. Оценить взаимосвязь возраста, ЧСС, индекса сферичности, массы миокарда (ММ), диастолической функции ЛЖ с раскручиванием и ротацией на уровне базальных, верхушечных сегментов, папиллярных мышц в период раннего наполнения ЛЖ у здоровых детей и подростков, рождённых доношенными.

Научная новизна

Впервые получены новые знания фундаментального характера по возрастной физиологии сердечно-сосудистой системы, дополняющие современные представления о закономерностях постнатального роста, развития и функционирования ЛЖ у здоровых детей периода раннего, дошкольного и школьного возраста, рождённых доношенными, посредством характеристики механики ЛЖ.

Впервые описаны основные модели движения вокруг продольной оси левого желудочка в систолу и диастолу (типы скручивания и раскручивания) у здоровых детей и подростков в возрасте от 1 месяца до 18 лет, рождённых доношенными. Впервые приведена классификация вариантов скручивания ЛЖ по признаку направления движения ЛЖ на уровне апикальных, базальных сегментов и папиллярных мышц в зависимости от их направления движения «по часовой стрелке» и «против часовой стрелки». Впервые предложены нормативные значения параметров механики левого желудочка при различных типах скручивания и раскручивания ЛЖ.

Впервые показана возможность эволюционирования выделенных типов скручивания и раскручивания ЛЖ из одного типа в другой в процессе онтогенеза у здоровых детей и подростков в возрасте от одного месяца до 18 лет, рождённых доношенными. Впервые выявленные закономерности, описывающие механику ЛЖ (четыре типа скручивания и раскручивания левого желудочка) у здоровых детей, рождённых доношенными, в период раннего, дошкольного и школьного возраста, связываются с процессами постнатального роста и развития тканей сердца.

Впервые показано влияние возраста, пола, росто-весовых показателей, частоты сердечных сокращений, геометрии полости, массы миокарда и давления

наполнения в левом желудочке на его ротацию на уровне базальных, апикальных сегментов и папиллярных мышц при различных типах скручивания ЛЖ у здоровых детей и подростков в возрасте от одного месяца до 18 лет, рождённых доношенными, в процессе роста и развития.

Впервые описаны варианты ротации ЛЖ в первую треть систолы у здоровых детей и подростков в возрасте от одного месяца до 18 лет, рождённых доношенными. Выявлен феномен «отсутствия скручивания ЛЖ» у здоровых детей в возрасте до четырёх лет. Эффект «скручивания» левого желудочка в первую треть систолы у здоровых детей и подростков в возрасте от одного месяца до 18 лет, рождённых доношенными, установлен в 87,04 % случаев. Описана связь феномена «отсутствия скручивания ЛЖ» со временем до пиковой скорости скручивания ЛЖ, значениями глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении, росто-весовыми показателями и возрастом детей и подростков.

Впервые дан анализ глобальной деформации в продольном направлении и по окружности ЛЖ, предложены их нормативные значения с точки зрения существования различных типов скручивания ЛЖ в процессе онтогенеза у здоровых детей и подростков в возрасте от одного месяца до 18 лет, рождённых доношенными.

Отличие полученных новых научных результатов от результатов, полученных другими авторами

Впервые с использованием неинвазивной ультразвуковой технологии «след пятна» (Speckle Tracking Imaging – 2D Strain) в представленной работе показаны основные модели скручивающего движения ЛЖ в систолу и диастолу, а также предложена их классификация (установлены четыре типа скручивания и раскручивания левого желудочка сердца) у здоровых детей и подростков в возрасте от 1 месяца до 18 лет, рождённых доношенными. Отмечено, что выделенные модели скручивания ЛЖ не являются статичными формами, а трансформируются в процессе роста и развития. Впервые высказана гипотеза «эволюционирования моделей скручивания левого желудочка», гарантирующих оптимальный темп онтогенеза. Гипотеза «эволюционирования типов скручивания

левого желудочка» основана на классических представлениях о комплексных эффектах индивидуального развития тканей сердца в детском возрасте.

Впервые описан характер ротации ЛЖ сердца в первую треть систолы у здоровых детей и подростков в возрасте от одного месяца до 18 лет, рождённых доношенными, встречающейся в форме феномена «отсутствия скручивания» и движения базальных сегментов «против часовой стрелки» при одномоментном движении апикальных сегментов «по часовой стрелке» (наличие скручивания).

Впервые дана оценка глобальной деформации ЛЖ сердца в продольном направлении эндокардиального, среднего и эпикардиального слоёв, времени до максимальной глобальной деформации, времени до максимальной скорости глобальной деформации и деформации ЛЖ сердца по окружности с точки зрения характера скручивающего движения ЛЖ (тип скручивания) в систолу и возраста здоровых детей и подростков, рождённых доношенными.

Впервые в целях внедрения новых неинвазивных диагностических технологий в детской кардиологии и педиатрии и осуществления непрерывного совершенствования нормативных данных и стандартов для инструментальных методов исследования сердечно-сосудистой системы (использованием ультразвуковой технологии «след пятна» (Speckle Tracking Imaging – 2D Strain) проведена развёрнутая количественная оценка параметров механики ЛЖ (ротация ЛЖ на уровне базальных, апикальных сегментов и папиллярных мышц, скручивание и раскручивание ЛЖ, деформация эндокардиального, среднего и эпикардиального слоев в продольном направлении и по окружности в период систолы и диастолы) в процессе постнатального роста и развития сердца у здоровых детей раннего, дошкольного и школьного возраста, рождённых доношенными. Предложены нормативные значения параметров механики ЛЖ.

Теоретическая и практическая значимость

Полученные новые знания фундаментального характера об особенностях механики ЛЖ в онтогенезе у здоровых детей и подростков, рождённых доношенными, позволят в перспективе диагностировать варианты индивидуального развития механики левого желудочка в процессе роста и

развития, выявлять на ранних этапах субклиническую дисфункцию левого желудочка и определять эффективность комплексных терапевтических мероприятий.

Практическое внедрение полученных результатов

Основные положения и результаты диссертационной работы внедрены в клиническую практику НИИ кардиологии Томского НИМЦ, в цикл тематического усовершенствования «Ультразвуковая диагностика в кардиологии» на базе НИИ кардиологии Томского НИМЦ. Данные диссертационной работы использованы при создании новой медицинской технологии «Разработка нормативов для новых показателей сократимости левого желудочка в онтогенезе у здоровых детей и подростков, рождённых доношенными, и ранняя диагностика нарушения сократимости» (акт внедрения от 20 октября 2016 г. № 26), при выполнении методических рекомендаций по новой медицинской технологии «Улучшение диагностики контрактильности левого желудочка у здоровых доношенных детей в процессе онтогенеза»

Методология и методы исследования

Методологическую основу настоящего исследования составили библиографический метод с изучением трудов зарубежных и отечественных исследователей по проблеме механики сердца у детей и взрослых, статистический и аналитический методы. В работе на различных этапах исследования применены клинико-anamnestический метод исследования, стандартная ЭКГ и ЭхоКГ, а также ультразвуковая технология «след пятна» (Speckle Tracking Imaging – 2D Strain).

Основные положения, выносимые на защиту

1. Для различных возрастных групп здоровых детей и подростков, рождённых доношенными, характерно существование четырёх типов скручивания ЛЖ в систолу: 1-й тип, «взрослый» (движение апикальных сегментов «против часовой стрелки», движение базальных сегментов и сегментов на уровне папиллярных мышц – «по часовой стрелке»), зарегистрирован у 58,33% детей и подростков; 2-й тип (однонаправленное вращение ЛЖ «против часовой стрелки»

на уровне всех сегментов) – в 18,51% случаев; 3-й тип (однонаправленное вращение на уровне базальных и верхушечных сегментов «против часовой стрелки», а на уровне папиллярных мышц – «по часовой стрелке») – в 13,88% случаев; 4-й тип (направление движения «по часовой стрелке» на уровне верхушечных сегментов и папиллярных мышц) выявлен в 9,26% случаев.

2. Механика ЛЖ в фазу диастолы характеризуется у здоровых детей и подростков в возрасте от 1 месяца до 18 лет, рождённых доношенными, существованием четырёх типов раскручивания, соответствующих каждому варианту скручивающего движения (типу скручивания) ЛЖ в систолу.

3. Деформация ЛЖ в продольном направлении и по окружности не зависит от типа скручивания ЛЖ, возраста и пола у здоровых детей и подростков в возрасте от 1 месяца до 18 лет, рождённых доношенными.

4. Возрастные изменения ЛЖ у детей и подростков сопровождается трансформацией торсионных механизмов при различных типах скручивания и эволюционированием типов скручивания ЛЖ. Выявленные закономерности изменения механики ЛЖ в систолу в группе здоровых детей и подростков от 1 месяца до 18 лет, рождённых доношенными, обусловлены индивидуальными особенностями роста и развития тканей сердца.

Связь работы с научными программами

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом НИИ кардиологии Томского НИМЦ по фундаментальной теме «Фундаментальные аспекты возникновения и развития социально значимых сердечно-сосудистых заболеваний; выявление мишеней для диагностики, лечения и улучшения прогноза, механизмы защиты» (номер АААА-А15-115123110026-3 от 31.12.2015) и прикладной теме института «Разработка и внедрение новых высокотехнологичных подходов к диагностике, персонализированной профилактике и терапии социально значимой кардиологической патологии» (номер АААА-А17-117052310073-6 от 23.05.2017).

Достоверность выводов и рекомендаций

Диссертационное исследование проведено согласно надлежащим правилам и принципам клинической практики. Для выполнения поставленных задач набран клинический материал согласно необходимой мощности, что составило 108 здоровых детей и подростков в возрасте от 1 месяца до 18 лет, рождённых доношенными, относящихся к группе здоровья I-II. В исследовании использовалась ультразвуковая технология «след пятна» (Speckle Tracking Imaging – 2D Strain).

Применены современные методы статистического анализа. Всё вышеперечисленное является свидетельством высокой достоверности выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе.

Соответствие диссертации паспорту научных специальностей

Диссертация соответствует паспорту специальности 14.01.05 – кардиология, а именно пункту 10. - Фундаментальные аспекты развития, роста и функционирования миокарда и паспорту специальности 14.01.08 – педиатрия, а именно пункту 3. - Физиология и патология детей периода новорожденности, раннего, дошкольного и школьного возраста.

Материально-техническое обеспечение

Представленная диссертационная работа выполнена на ультразвуковой системе экспертного уровня Vivid E9 (GE *Healthcare*). Постпроцессинговый анализ ультразвуковых изображений проведен на EchoPAC (Version 113.1).

Апробация работы

Основные положения диссертации представлены на «II Межрегиональной конференции кардиологов и терапевтов» симпозиума молодых ученых, (г. Ульяновск, 5-6 декабря 2016 г. - 2 место); на конференции «Актуальные вопросы педиатрии памяти Л.А. Матвеевой», (г. Томск, 2 декабря 2016 г.); на VIII Всероссийской школе-семинаре с международным участием «Врождённые пороки сердца в детской кардиологии: от генетики до кардиохирургии», (г. Томск, 8-9 декабря 2016 г.); на «VIII Международном конгрессе «Кардиология на перекрестке наук»», (г. Тюмень, 24-26 мая 2017 г.); на «Российском национальном

конгрессе кардиологов», (г. Санкт-Петербург, 24-27 октября 2017 г. – первое место в конкурсе постерных докладов в рамках Российского национального конгресса кардиологов); на VIII ежегодной научно-практической конференции «Актуальные проблемы ультразвуковой диагностики патологии сердца и сосудов - Ультразвуковая диагностика врожденных пороков сердца» (г. Новосибирск, 14 ноября 2017 г.); на Европейском конгрессе EuroEcho Imaging (г. Лиссабон, Португалия, 6-9 декабря 2017 г.); на II Всероссийской научно-практической конференции «Фундаментальная и клиническая электрофизиология сердца. Актуальные вопросы аритмологии» (г. Казань, 6-7 апреля 2018 г.); на II Международном конгрессе по эхокардиографии «Эхо белых ночей - 2018» (г. Санкт-Петербург, 4-6 октября 2018 г.).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 9 работ, в том числе 4 статьи в рецензируемых журналах из перечня ВАК Минобрнауки России, рекомендованных для публикации основных результатов кандидатских и докторских диссертаций, в тезисах и материалах международных, всероссийских и региональных конференций.

Личный вклад автора

Анализ данных литературы по теме диссертационной работы, сбор первичных клинических, лабораторных и инструментальных данных, статистическая обработка, анализ полученных результатов, написание диссертации и научных статей выполнены лично автором.

Постпроцессинговая обработка эхокардиографических данных с использованием технологии Speckle Tracking Imaging – 2D Strain и составление базы данных выполнены лично автором.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 178 страницах, иллюстрирована 26 таблицами (из них 5 таблиц в приложении), 55 рисунками (из них 1 рисунок в приложении), состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной материалам и методам, главы собственных результатов и их обсуждения, выводов и главы

клинического значения полученных результатов. Список литературы содержит 383 источника, из них 71 отечественный и 312 зарубежных.

Автор выражает глубокую благодарность академикам РАН Ростиславу Сергеевичу Карпову и Сергею Валентиновичу Попову за предоставленную возможность выполнения квалификационной работы на базе НИИ кардиологии Томского НИМЦ.

Автор выражает искреннюю признательность доктору технических наук, профессору кафедры прикладной математики Национального исследовательского Томского государственного университета Василию Васильевичу Поддубному за помощь в обработке статистического материала.

Автор выражает искреннюю признательность за помощь в выполнении данной работы руководителю отделения рентгеновских и томографических методов диагностики НИИ кардиологии Томского НИМЦ доктору медицинских наук, профессору Владимиру Юрьевичу Усову за выполнение МРТ сердца и сосудов у здоровых детей и подростков, рождённых доношенными.

ГЛАВА 1. МЕХАНИКА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА С ПОЗИЦИИ АНАТОМО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ СЕРДЦА В ОНТОГЕНЕЗЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Анатомо-физиологические особенности сердца у детей и подростков и контрактильная функция

Существенный вклад в понимание возникновения контрактильной функции сердца (в том числе и левого желудочка) в детском возрасте вносят данные о морфологических проявлениях ещё продолжающегося в раннем постэмбриональном периоде кардиального миогенеза, об ультраструктурных изменениях в не завершившем морфогенез миокарде в постнатальный период [1, 5, 7, 8, 55, 56, 70, 125, 182, 241, 296, 302] с точки зрения соотношения базисных процессов гистогенеза – пролиферации, дифференцировки, интеграции и клеточной гибели, закономерное протекание которых приводит к нормальному формированию миокарда [71, 175, 333].

Известно, что начало функционирования сосудистой системы человека соотносится с периодом (середина четвёртой недели), когда у эмбриона начинаются первые сокращения сердца, представленного трубчатым образованием и разделённого узким каналом на первичное предсердие и желудочек [1, 16, 49, 134, 135, 182, 234, 235, 302] (рисунок 1).

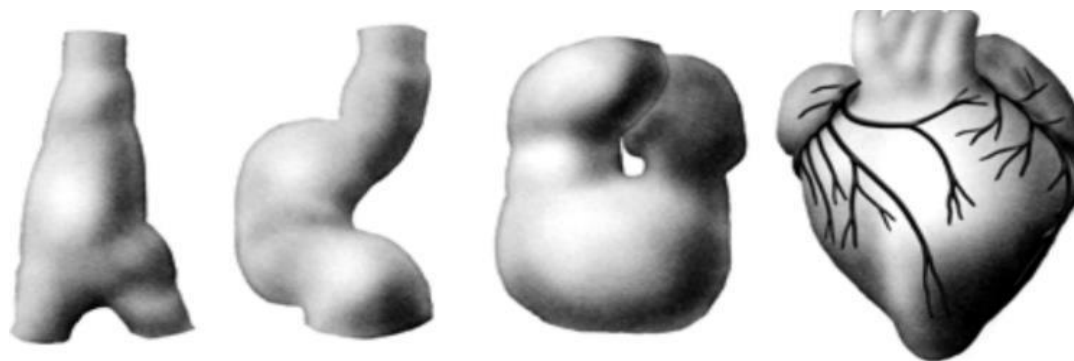


Рисунок 1 – Четыре ключевых этапа морфогенеза сердца человека в эмбриональный период [301]

Механизм работы сердца в эмбриональный период связывают с перистальтическими движениями, в которых волна сжатия, порождённая электрической активацией клеток миокарда, распространяется вдоль трубчатого сердца от каудальной части к краниально расположенному оттоку, вызывая движение крови [172, 215], при этом оказывая наибольшую нагрузку в процессе сокращения на внутренние слои мышечной трубки в сравнении с концентрическими наружными слоями [264, 265, 267], что моделирует структуру и функцию эластических волокон в тканях созревающего сердца [376]. Forouhar A., Liebling M. и соавторы (2006) считают, что эмбриональное сердце начинает перекачивать кровь задолго до развития различимых камер и клапанов, при этом на ранних стадиях сердечная трубка, имеющая форму, подобную шланговому насосу, реализует раннюю сердечную динамику, при которой насосное действие производится от всасывания из-за распространения упругих волн в сердечной трубке [332].

Важный вклад в работу сердца в эмбриональный период вносит формирование трабекул, значительно увеличивающих площадь поверхности, массу миокарда и жёсткость стенок, что способствует пассивной диффузии кислорода в отсутствие коронарных сосудов на этой ранней стадии, сердечным сокращениям и направлению движения крови из желудочка [108, 172, 327].

Формирование же собственно потока крови, в свою очередь, также влияет на регуляцию процессов роста и развития эмбрионального сердца [72, 73, 157, 264, 265] (рисунок 2).

Возникновение механической нагрузки в известной степени определяет эмбриональный рост желудочков, процессы формообразования (способствуя спиральному расположению миофибрилл) и функцию [265, 271, 345, 353, 375]. Последнее заключение не противоречит утверждению о вкладе механической и молекулярной регуляции васкулогенеза, полагая, что роль гемодинамических сил внутри эмбриона как биомеханических регуляторов для формообразования, роста и ремоделирования сердечно-сосудистой системы весьма важна [264, 345, 376].

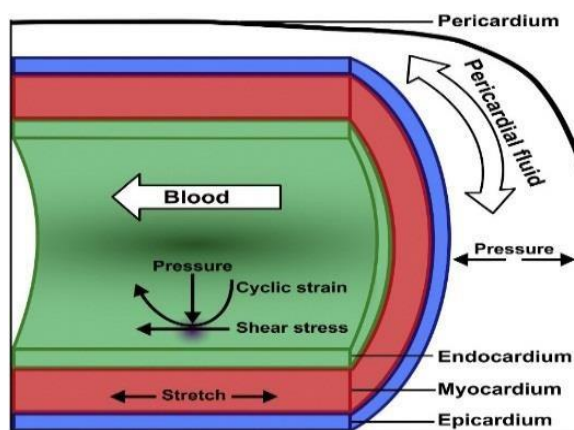


Рисунок 2 – Механические силы, влияющие на развитие сердца

Примечание. Внутри сердца кровь находится в непосредственном контакте с эндокардом, прилагая усилия сдвига и осуществляя циклическую нагрузку на три слоя сердца. За пределами сердца перикардиальная жидкость создает силу напряжения сдвига, воздействующую на эпикард и перикард. На рисунке показаны части стенки сердца, стрелками помечены векторы силы [85].

Изменение в дальнейшем формы сердца до вида «изогнутой трубки» сопровождается не только переменной типа движений, приближающихся к образцу скручивающейся модели, но и постепенным возрастанием скорости распространения импульсов с последующим изменением характера электромеханической активации к последовательности, встречающейся в зрелой модели, от «верхушки к основанию» [140, 177, 215, 262]. Возникающий внутриутробный поток влияет на эмбриональное развитие сердца через трансдукцию сил сдвига на эндотелиальные слои, при этом изменения картины течения вызывают макроскопические изменения в геометрии сердца посредством эпигенетической модификации. Внутриутробное образование вихревого кольца обеспечивает стабильное, повторяющееся и предсказуемое движение потока, который может регулировать и оптимизировать кардиогенез путем воздействия эндокардиальных сил сдвига [375] (рисунок 3).

Неотъемлемой составляющей частью эмбрионального гистогенеза мышечной ткани сердца, связанной с формообразовательными процессами, происходящими в сердце и обеспечивающими его дефинитивное строение как

органа, является запрограммированная морфогенетическая гибель большой группы кардиомиоцитов [71].

При ультраструктурном исследовании сердца в период эмбрионального развития установлено, что предсердные миоциты характеризуются начальными признаками миофибриллогенеза и сборки саркомеров [43], а миокард желудочков сердца эмбриона человека состоит из скопления рыхло расположенных сердечных миоцитов, имеющих хорошо развитые отростки [42, 43, 49, 63]. Сокращаясь с большей силой, чем желудочки, предсердия человеческих эмбрионов вносят существенный вклад в формирование их эффективного сокращения [98].

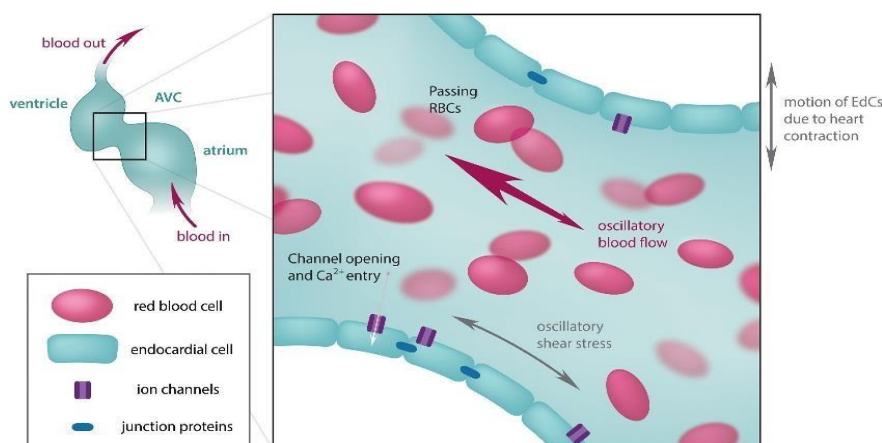


Рисунок 3 – Воздействия-стимулы, испытываемые эндокардиальными клетками в области атриовентрикулярной коммуникации на ранних стадиях вальвулогенеза

Примечание. Сокращение миокарда создает поток крови, а значит, эндокардиальные клетки постоянно находятся в движении в области атриовентрикулярной коммуникации. Колебательный характер кровотока в области атриовентрикулярной коммуникации создаёт колебательное напряжение сдвига. Показаны кальциевые каналы в апикальной мембране (фиолетовый цвет) и соединительные белки (синий цвет). Эндокардиальные клетки, выстилающие просвет сердца, показаны голубым цветом [320].

На ранних стадиях эмбриогенеза (третья-пятая недели гестации) кардиомиоциты дифференцируются под влиянием фактора роста, сосудистого эндотелина, ангиопротейна и образуют миокард, представляющий собой губчатую сеть извитых миокардиальных волокон, формирующих трабекулы с

глубокими межтрабекулярными карманами [49, 66]. Стенка желудочков в этот период состоит из рядов кардиомиоцитов, расположенных упорядоченно и компактно, при этом отмечается сужение зоны кардиального геля и массивная миграция кардиомиоцитов к слою эндокарда [49] (рисунок 4).

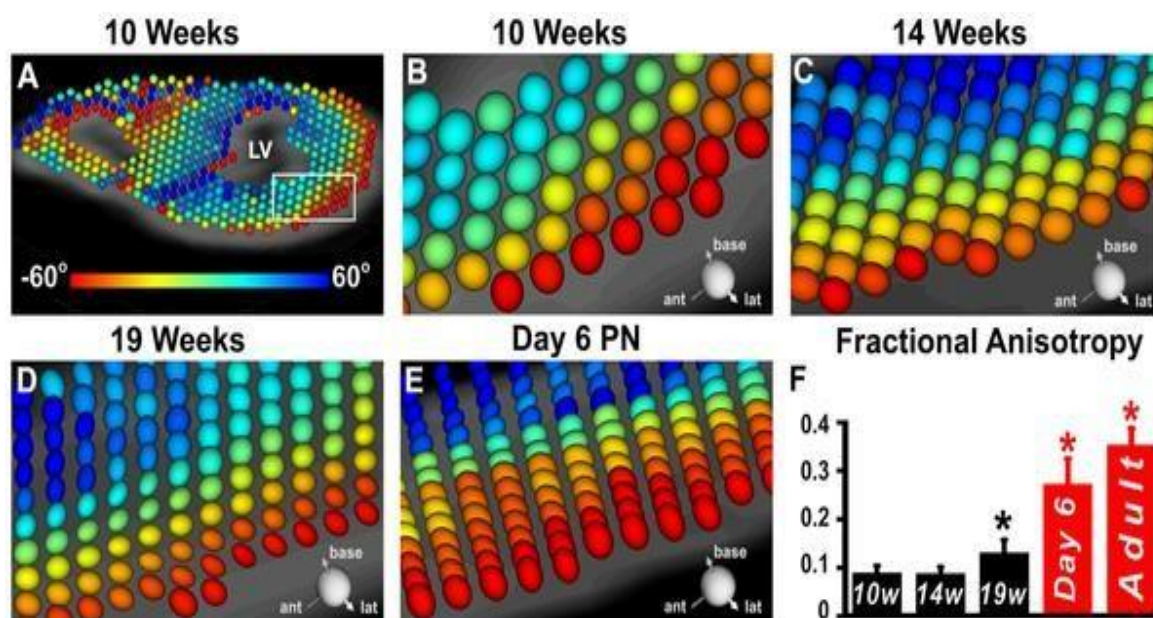


Рисунок 4 – Переход ткани сердца от изотропии к анизотропии при развитии сердца плода человека (Diffusion MRI tractography)

Примечание. А, В) в течение 10 недель диффузионные символы не имеют признаков упорядочивания и имеют сферическую форму (В – увеличенный вид поля, выделенного белой фигурой на панели А). С) на 14-й неделе внутриутробного развития ориентация глифов напоминает ориентацию, наблюдаемую во взрослом сердце, но глифы остаются сферическими. D) на 19-й неделе беременности глифы весьма упорядочены и имеют почти эллиптическую форму. E) на 6 день после родов ориентация и эллиптическая форма глифов очень близки к той, которая наблюдается в сердцах взрослых. F) частичная анизотропия (FA) на 10, 14 и 19 неделях беременности остается очень низкой, в то время как организация и ориентация миофибрилл развивались к 19 неделям, хотя их структура не имела признаков слоя [238].

Для большинства клеток миокарда в раннем сердце характерна экспрессия нейропептидов: клетки желудочкового и предсердного миокарда экспрессируют нейрофиламенты в виде исчерченности вследствие коэкспрессии миофибриллярных белков и белков триплета нейрофиламентов в определенных зонах саркомеров (предположительно в области Z-дисков), благодаря чему ранние миоциты полипотентны – они могут проводить импульс, генерировать его и сокращаться [55, 56]. На данном этапе в сердце еще не сформировано коронарное

кровообращение, а трабекулярное строение миокарда наилучшим образом обеспечивает питание тканей кровью из полостей желудочков и предсердий [139, 318]. В процессе дальнейшего эмбрионального развития повышается скорость процессов миофибрилlogenеза, в толще миокарда отмечаются процессы деляминации мышечных пучков и образования деляминационной щели, в субэпикардальной зоне миокарда выявляются примордиальные эндотелиоциты, происходит размножение митохондрий, а в составе компактного миокарда обнаруживаются многочисленные скопления эндотелиальных клеток, формирующих заполненные форменными элементами крови протокапилляры [1, 19, 20, 63].

Волокна соединительной ткани, дифференцируясь, представлены аргирофильными, коллагеновыми и эластическими волокнами, формирующими вокруг каждого мышечного волокна соединительнотканную сеть второго порядка, напоминающую чехол [42]. Активное развитие соединительнотканного компонента миокарда в раннем плодовом периоде способствовало организации сократительных кардиомиоцитов в плотно упакованные мышечные пучки. В раннем постэмбриональном периоде онтогенеза сердца отмечалось интенсивное развитие элементов стромального аппарата, что приводило к изменению численной плотности эндотелиоцитов и фибробластов за счёт усиленной пролиферации последних [19, 20] (рисунок 5).

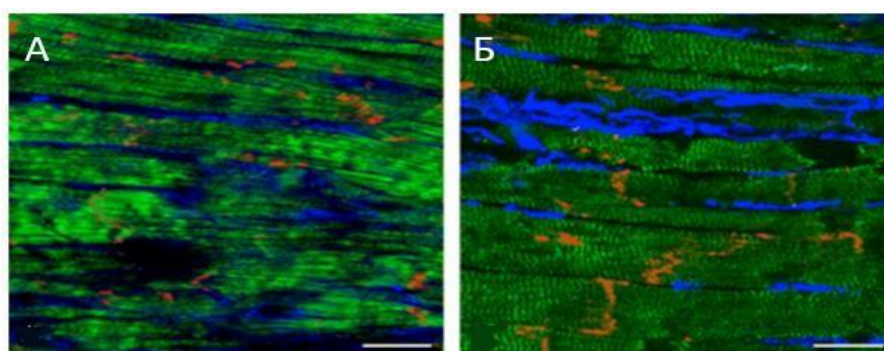


Рисунок 5 – Взаимосвязь кардиомиоцитов и фибробластов в сердечной ткани (А, Б) [109]

Примечание. Фибробласты (синего цвета) и кардиомиоциты (зеленого цвета)

Установлено, что именно фибробласты сердца (немышечные, электронеовозбудимые клетки, составляющие среди всех немышечных клеток сердца более девяноста процентов) являются идеальными структурами для преобразования механических сигналов в электрические, использующими механизм работы механосенситивных каналов мембраны клеток, активируемых компрессией и инактивируемых растяжением мембраны, что в совокупности приводит к изменению мембранного потенциала фибробластов [33].

Таким образом, к основным закономерным проявлениям цитодифференцировки в кардиомиогенезе у человека можно отнести: появление многочисленных первичных субсарколеммальных локусов сборки миофиламентов и саркомерогенеза на фоне типичных признаков морфофункциональной активности ядер; нарастание количества и относительных объёмов миофибрилл, специфических гранул, элементов аппарата Гольджи, содержания десмина, митохондрий (производителей АТФ, участников регуляции концентрации свободного Ca^{2+}) в цитоплазме дифференцирующихся кардиомиоцитов [51, 63]. К шестому месяцу плодного периода расположение миофибрилл и их упаковка напоминают зрелый миокард, а волокна наружного и внутреннего слоев приобретают продольную ориентацию, в то время как в среднем слое их направленность циркулярна [43] (рисунок 6).

В течение 36-40-й недели пренатального онтогенеза отмечалось увеличение диаметров кардиомиоцитов, количества клеток, содержащих два ядра. Сосудистая система в эти сроки представлена всеми звеньями микроциркуляторного русла [19, 20]. В процессе эмбрионального развития в сердце плода человека наблюдалось существенное усложнение геометрии полости предсердий, развитие внутреннего рельефа предсердий и правого желудочка, а также умеренное нарастание объёма левого желудочка [18].

В миокарде новорожденных несущественно по сравнению с десятым месяцем пренатального развития увеличивается плотность упаковки миофибрилл и митохондрий, между пучками мышечных волокон не всегда четко определяются границы из-за слабой выраженности межпучковых пространств,

чем, вероятно, определяется линейное разнообразие этих структур, отдельные кардиомиоциты и волокна не имеют четких границ; отмечается наличие относительно большей, чем у взрослых, толщины эндотелия гемокapилляров с большим количеством микропиноцитозных пузырьков; соединительная ткань мало дифференцирована, её клеточные элементы представлены в основном гистиоцитами, фибробластами и тучными клетками; коллагеновые волокна беспорядочно расположены в интерстициальном пространстве, часть волокон соединительной ткани имеет выраженный спиралевидный ход [42, 43]. Необходимо отметить, что в норме признаки апоптоза кардиомиоцитов не регистрируются [26], появляясь и усиливаясь в условиях ремоделирования камер сердца и гипоксии [90].

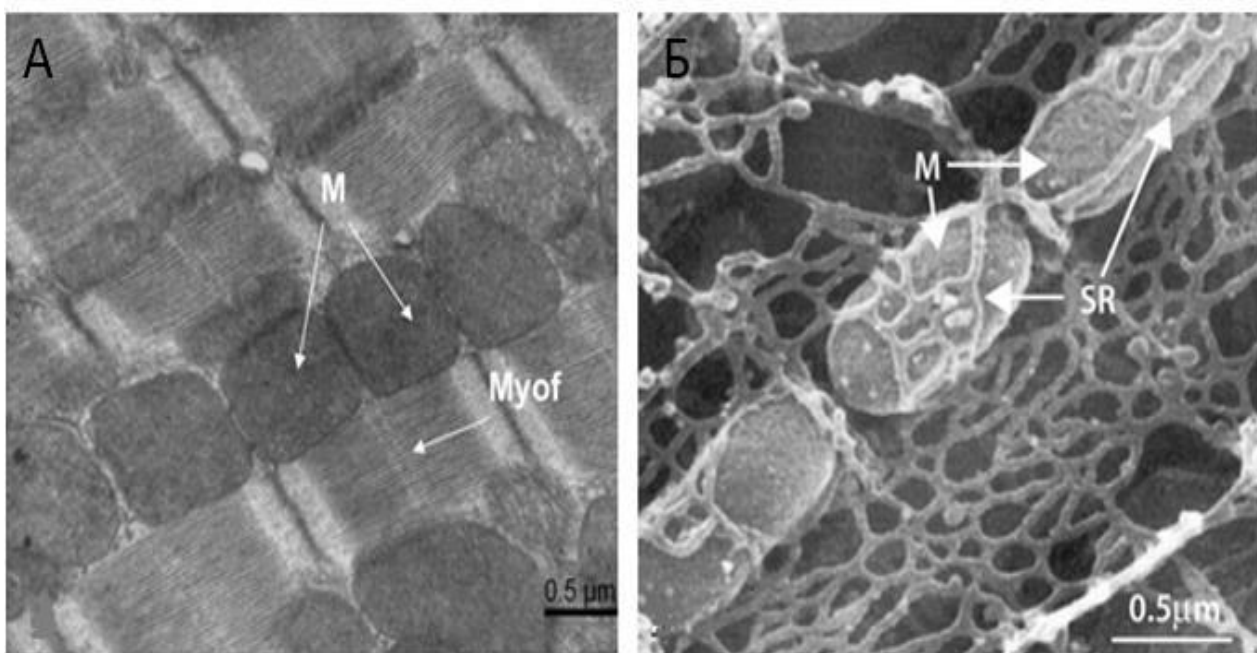


Рисунок 6 – Ультраструктура кардиомиоцита по данным трансмиссионной и сканирующей электронной микроскопии.

Примечание. М – митохондрии, Myof – миофиламенты, SR – саркоплазматический ретикулум [272]

В процессе роста ребёнка пучки мышечных волокон приобретают более организованный вид, позволяющий четко выявлять их в структуре миокарда желудочков, увеличиваются межпучковые пространства, заполненные дифференцированными клеточными и волокнистыми компонентами соединительной ткани. В сердце детей трёх-четырёх лет обнаруживаются уже не

отдельные кардиомиоциты веретенообразной формы, а сформированные мышечные волокна, соединённые между собой латеральными поверхностями при помощи нексусов, а также вставочных дисков. Миофибриллы упорядочены по всей длине клеток, встречается большое количество митохондрий [42, 43]. В возрастных группах восьми лет – четырнадцати лет и старше пятнадцати лет отмечено достоверное увеличение числа двуядерных кардиомиоцитов, мышечных волокон и гемокапилляров в единице площади миокарда. При этом мышечные волокна миокарда в период полового созревания по многим морфологическим признакам соответствуют зрелому возрасту [42, 43, 52].

Не вызывает сомнения тот факт, что в акте сокращения-расслабления сердечной мышцы участвуют многочисленные механические структуры – внеклеточный матрикс, межклеточные связи, вставочные диски, сократительные белки миофибрилл и белки цитоскелета, которые, трансформируя усилия, развиваемые в миофибриллах, в укорочение мышцы или развитие силы, передают внешнюю нагрузку на кардиомиоциты [13, 27, 198, 200, 266, 361]. Экстрацеллюлярный матрикс сердца в процессе постнатального роста и развития претерпевает значительные изменения на протяжении всего периода и его параметры регулируются согласно пространственно-временному принципу [104, 247, 381].

Важным фактором, определяющим контрактильную способность миокарда у детей, является соединительнотканый остов сердца ребёнка. Утверждение о вкладе особенностей структурной организации соединительнотканного остова, различающихся не только пространственной ориентацией волокнистого каркаса, его прочностью, составом и количественными характеристиками составляющих волокон, но и клеточными структурами и основным веществом, в настоящее время не вызывает сомнений и позволяет рассматривать архитектуру соединительнотканного остова миокарда как коллагеново-эластический, смешанной конструкции каркас [59, 60] (рисунок 7).

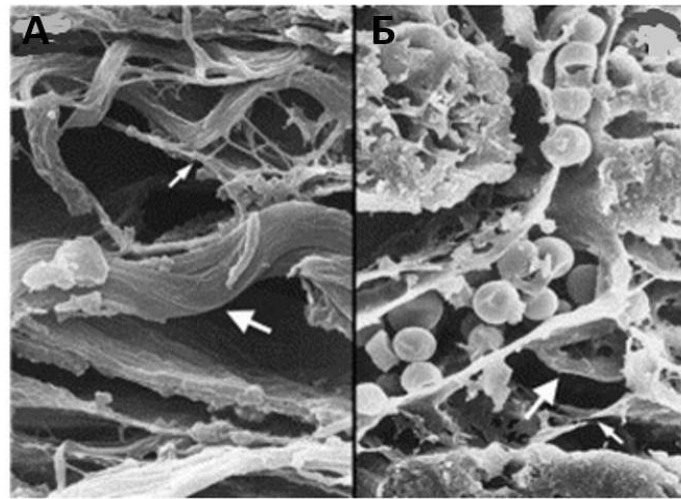


Рисунок 7 – Электронная микроскопия стенки левого желудочка нормального сердца (А, Б).

Примечание. Определяется коллагеновый матрикс, спиральные перимизимальные волокна (большие стрелки), перимизимальные нити (маленькие стрелки) и тонкая паутинка – внутренний перимизий [300]

Установлено, что в пренатальном периоде онтогенеза и у новорожденных в отдельных структурах мягкого остова сердца – фиброзных кольцах и треугольниках, центральном фиброзном теле – обнаруживается «хондроидная» ткань (эмбриональная аваскулярная разновидность соединительной ткани с гистотопографическими особенностями качественного и количественного распределения клеточного и волокнистого состава). К рождению детей процесс формирования дефинитивного строения фиброзных треугольников, колец и центрального фиброзного тела не завершается [59, 60].

Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что перикард играет важную роль в реализации эффекта «скручивания» сердца [295, 303].

Несомненное влияние на становление контрактильной функции миокарда оказывают иные особенности строения ткани сердца у детей в онтогенезе [53]. Так, по мнению ряда учёных, у новорожденного сердечная мышца по своей структуре имеет большое сходство с миокардом эмбрионов (резко выраженная синцитиальность, наличие неразделенных мышечных пластов с большим количеством ядер в клетках, снижение доли тетраплоидных и увеличение числа диплоидных ядер) [15, 41, 52]. Серия анатомических исследований детского сердца позволяет утверждать, что в процессе роста и развития ребенка в

постнатальный период меняются параметры различных отделов детского сердца [5, 9, 10, 24, 31, 41] (рисунок 8).

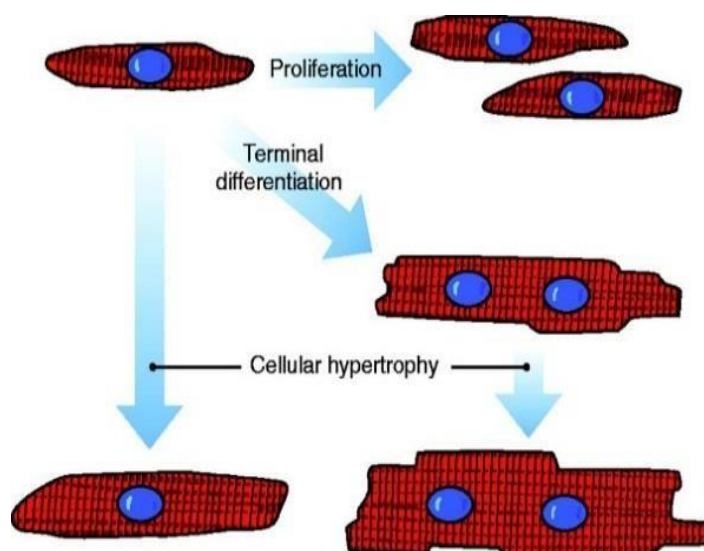


Рисунок 8 – Рост кардиомиоцитов в сердце плода [190]

Примечание. Мононуклеарные кардиомиоциты имеют потенциал, чтобы размножаться, становясь бинуклеарными и полиплоидными, подвергаются гипертрофии или апоптозу

Считается, что миокард желудочков отделен от миокарда предсердий фиброзной предсердно-желудочковой перегородкой, включающей фиброзные треугольники и фиброзные кольца [41]. Синев А.Ф. (2014) [57], Silbiger J.J. (2012) [310] пришли к выводу, что «фиброзное кольцо, имея циркулярную форму, состоит из плотной соединительной ткани, продолжающейся внутрь створок и формирующей их фиброзный слой. Фиброзное кольцо митрального клапана образовано передней и задней частями, при этом переднее кольцо расположено между левым и правым фиброзными треугольниками и соединено с кольцом аорты (митрально-аортальный контакт). Задняя часть фиброзного кольца митрального клапана состоит из прерывистой фиброзной ткани с встречающимися прослойками жировой ткани, связана с мускулатурой приточного отдела левого желудочка снаружи, изнутри – с левым предсердием, сливаясь с тканью задней створки митрального клапана. Оба фиброзных треугольника продолжают волокна прочной соединительной ткани, частично окружающей митральное отверстие и заднюю часть фиброзного кольца» (рисунок 9).

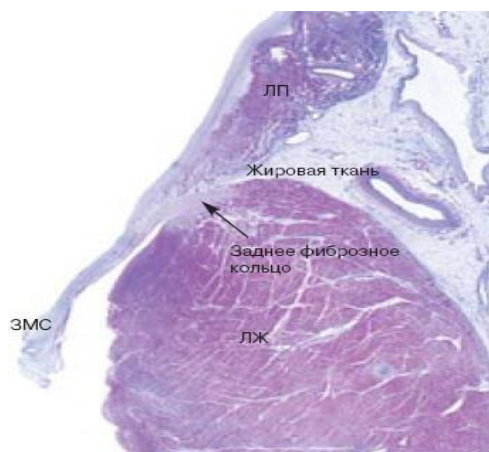


Рисунок 9 – Гистологический срез задней митральной створки (стрелкой показано слабовыраженное заднее фиброзное кольцо) [11]

Примечание. ЛП – левое предсердие; ЛЖ – левый желудочек; МК – митральный клапан; АК – аортальный клапан; ЗМС – задняя митральная створка

Спирина Г.А. (2010) установила, что в интранатальный период «в пределах одного срока гестации «хондронидная» ткань имеет качественные и количественные отличия в волокнистом и клеточном составе в различных гистотопографических участках мягкого остова сердца: правый и левый фиброзные треугольники состоят из ретикулярных и коллагеновых волокон, при этом ретикулярные волокна, формирующие левый фиброзный треугольник, сильно извиты и расположены соответственно его сторонам. Необходимо отметить, что одна из сторон правого фиброзного треугольника не сформирована, а волокнистые структуры плавно переходят в центральное фиброзное тело, которое в процессе роста и развития приобретает четырехугольную форму с оформленными отростками разной толщины. На центральном фиброзном теле располагается предсердно-желудочковый узел, от которого к миокарду межжелудочковой перегородки отходят пучки волокон, генерируя центральное фиброзное тело» [58]. Заметим при этом, что к рождению процесс формирования фиброзного скелета (фиброзных колец, треугольников, центрального фиброзного тела) не закончен, а период постнатального роста и развития детей сопровождается уменьшением трабекулярности миокарда [59, 60].

«У новорожденных и детей первых лет жизни фиброзные кольца состоят из тонких пучков коллагеновых и небольшого количества эластических волокон,

расположенных рыхло, среди пучков имеется значительное количество фиброцитов; в старших возрастных группах пучки коллагеновых волокон становятся толще, количество фиброцитов уменьшается. Гистологическая картина фиброзного кольца митрального клапана у взрослых иная: оно состоит из однородных сравнительно толстых пучков коллагеновых волокон, между которыми располагаются единичные фибробласты, эластических волокон мало, они находятся главным образом в области основания створок, встречаются и мышечные волокна, ориентация пучков волокон в основном циркулярная, но часть пучков расположена радиально, переходя в мускулатуру предсердия и желудочка, а также в створки клапана» [41] (10).

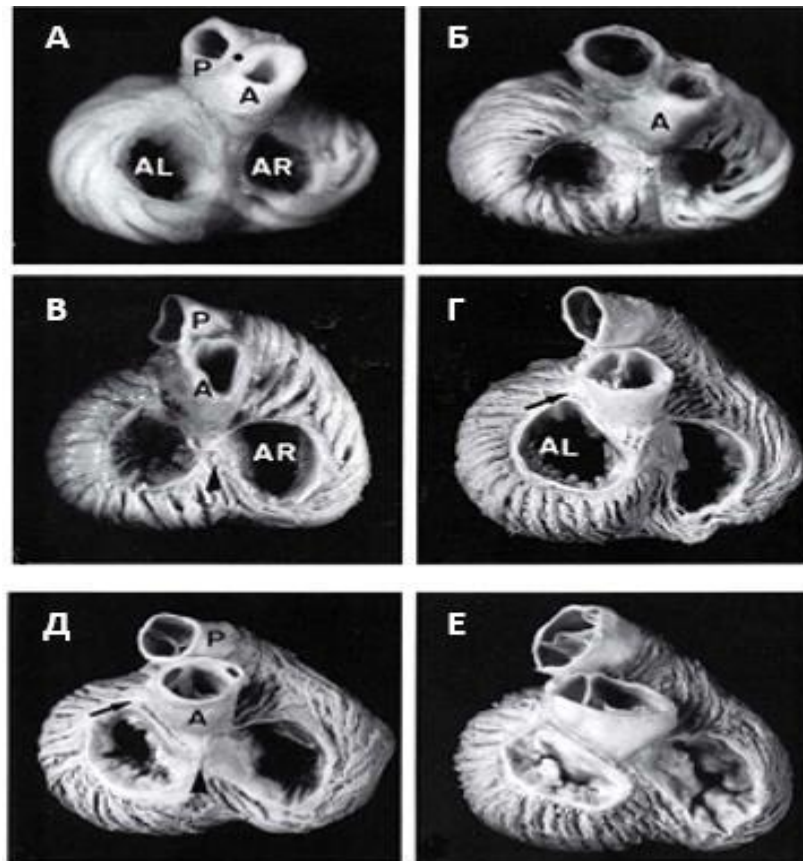


Рисунок 10 – Вид основания сердца человека в возрасте 13 недель (А), 24 недели (Б), 32 недель (В), 15 лет (Г), 55 лет (Д), 90 лет (Е), демонстрирующий морфологию, расположение клапанов сердца и направление мышечных волокон в зависимости от возраста.

Примечание. Определяется циркулярное расположение мышечных волокон в проекции митрального и трикуспидального клапанов в фетальном миокарде (А) и радиальное расположение в сердце подростка (Г). В фетальных сердцах (А-В) выявлено формирование фиброзного скелета в левом и правом атриовентрикулярном клапанах сердца [241]

Установлено, что сердце плода человека на ранних стадиях беременности характеризуется низкой сократительной способностью и медленными темпами релаксации, изменяя параметры в различные сроки гестации, что может быть результатом экспрессии изоформ белков и структурного созревании тканей сердца [126], а неонатальный миокард развивает меньшую силу, чем миокард у взрослого человека, однако после рождения кардиоциты увеличивают содержание миофибрилл и саркоплазматического ретикулума, их повышенная сократимость становится, без сомнений, также результатом изменений в содержании изоформ саркоплазматических белков [136, 137, 236, 322, 378].

Молекулярный состав контрактильных белков кардиомиоцитов у детей раннего возраста имеет выраженные особенности. Анализ белкового спектра сердечной мышцы в эксперименте и клинике позволил установить различия белкового спектра кардиомиоцитов на этапах эмбрионального и постнатального развития, непрерывно и видоспецифическим образом определяемые экспрессией изоформ белков до момента достижения состава зрелого саркомера с соответствующими функциональными возможностями [62, 156, 274], что оказывает влияние на механические характеристики развивающегося сердца [274].

Важным элементом в формировании контрактильности детского сердца являются белки тайтина (коннектина) – саркоплазматического белка, встроенного в саркомеры, играющего важную роль в сборке толстых нитей, формировании высокоупорядоченной структуры саркомера, регуляции актин-миозинового взаимодействия и процессов внутриклеточной сигнализации [27, 163, 169, 198, 199, 229, 266, 308, 340]. Известно, что эмбриональный [34] и неонатальный миокард содержат в большом количестве длинную изоформу тайтина N2BA (3200-3700 kDa), отличающуюся рядом параметров от изоформы, встречающейся во взрослом миокарде и заменяющейся с течением времени по мере взросления (в постнатальный период в режиме поэтапной трансформации изоформ в сторону уменьшения молекулярного веса). Изоформа тайтина N2B (3000 kDa) способна

увеличивать скорость активного сокращения миокарда во время раннего систолического укорочения [34, 137, 199, 229, 261, 379].

Особенности контрактильной способности сердца у детей могут быть связаны с различиями в содержании, в соотношении изоформ тайтина (N2BA, N2B) [137, 229, 261, 379], в том числе в характере соотношения изоформ и распределения тайтина в разных отделах сердца и даже в разных зонах стенки желудочков [34], с закономерностями незрелого активного транспорта кальция в саркоплазматическом ретикулуме [158]. Изменения содержания изоформ тайтина регулируются состоянием внеклеточного матрикса: в случае неизменного содержания коллагена отмечается сдвиг изоформ в сторону преобладания упругой формы N2B [228, 229, 261]. Предполагается, что тайтин и белки его семейства играют существенную роль в миогенезе при сборке толстых нитей и формировании структуры саркомера, участвуют в регуляции актин-миозинового взаимодействия при мышечном сокращении [12, 14, 114], связаны с другими цитоскелетными белками – β -спектрином, α -актинином, Ca^{2+} -кальмодулин-зависимой фосфатазой – кальциневрином, активирующим транскрипционный фактор NFAT [27]. Появление более длинных изоформ тайтина может оптимизировать зависимое от длины увеличение напряжения, обусловленное ростом чувствительности сократительных белков к Ca^{+2} и увеличением поступления Ca^{+2} к миофибриллам [34].

Существует мнение, что изменения свойств актина (потеря конформационной подвижности) играют ведущую роль в снижении скорости и величины генерируемой сократительными белками кардиомиоцитов силы и экономичности преобразования химической энергии миофибриллами миокарда [61]. Важная роль в регуляции сократительной активности миофибрилл кардиомиоцитов принадлежит группе тропонинов (I, C, T) [62]. Сердечный тропонин I, являясь наиболее чувствительным и надежным предиктором неблагоприятного исхода у новорожденных детей, в фетальных сердцах содержится в двух изоформах с преобладанием после рождения формы, встречающейся у взрослых [115, 116, 117, 118, 155, 165, 339, 368]. Мишенью для мутаций из-за гигантских

размеров молекулы может стать тайтин [27, 361], однако наиболее часто мутации у детей встречаются в двух генах – гене тяжелой цепи β -миозина (MYH7) и гене миозин-связывающего протеина C (MYBSP3), в то время как мутации других генов (тропонин T, тропонин I, α -тропомиозин и кардиальный α -актин) выявляются реже [25, 359].

Важную роль в процессе сокращения-расслабления кардиомиоцитов играют ионные каналы (Na^+ и Ca^{2+} каналы, обеспечивающие вход Na^+ и Ca^{2+} в клетку; K^+ каналы, осуществляющие выход K^+ из клетки) [27, 30, 38, 39, 68]. Экспериментально установлено, что в эмбриональный период различная степень расслабления саркомеров обусловлена незавершённым созреванием белкового состава миофиламентов, неупорядоченным расположением структур гладкого эндоплазматического ретикулума, ответственного за депонирование ионов кальция [17], а миоциты желудочков периода новорождённости имеют особенности в $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ обмене по сравнению со взрослыми [180]. Ca^{2+} каналы R-типа, Ca^{2+} каналы T-типа определяются в эмбриональном сердце (последние участвуют в клеточном росте и пролиферации, но не обнаруживаются в вентрикулярных клетках взрослых животных) [30]. В незрелом миокарде существует меньшая концентрация внутриклеточного кальция, изменены реакции на него, а малодифференцированные кардиомиоциты получают энергию преимущественно анаэробным процессам. Заметную роль в кальциевом обмене у детей, в отличие от взрослых, играет сарколемма. В детском возрасте саркоплазматический ретикулум развит слабо, уменьшена его способность к секвестрации кальция во время расслабления и выброс во время сокращения, что приводит к снижению скорости укорочения и расслабления кардиомиоцитов [62, 64, 209], отмечена более высокая константа диссоциации рианодиновых рецепторов (RyR) (белков, закрывающих выход Ca^{2+} из саркоплазматической сети, в которой данный катион находится в высокой концентрации) и более низкий уровень активности SERCA2a (Ca^{2+} -АТФазой саркоплазматической сети, удаляющей Ca^{2+} из саркоплазмы) по сравнению со взрослыми [27, 240, 304, 309]. Считается, что процессы созревания миокарда у ребёнка подразумевают

повышение способности миокарда сокращаться вследствие увеличения количества и организации миофиламентов, увеличения саркоплазматического ретикулума, активизации Ca^{2+} -АТФазы, повышения чувствительности к кальцию, оптимизации состояния рианодиновых рецепторов, изменения функции насосов и каналов сарколеммы, изменения в сократительных белках [83, 84], а также оптимального состояния сердечного внеклеточного матрикса сердца, процессов синтеза, созревания и деградации коллагена [179, 338], повышения количества глюкокортикоидных рецепторов кардиомиоцитов [171] (рисунок 11).

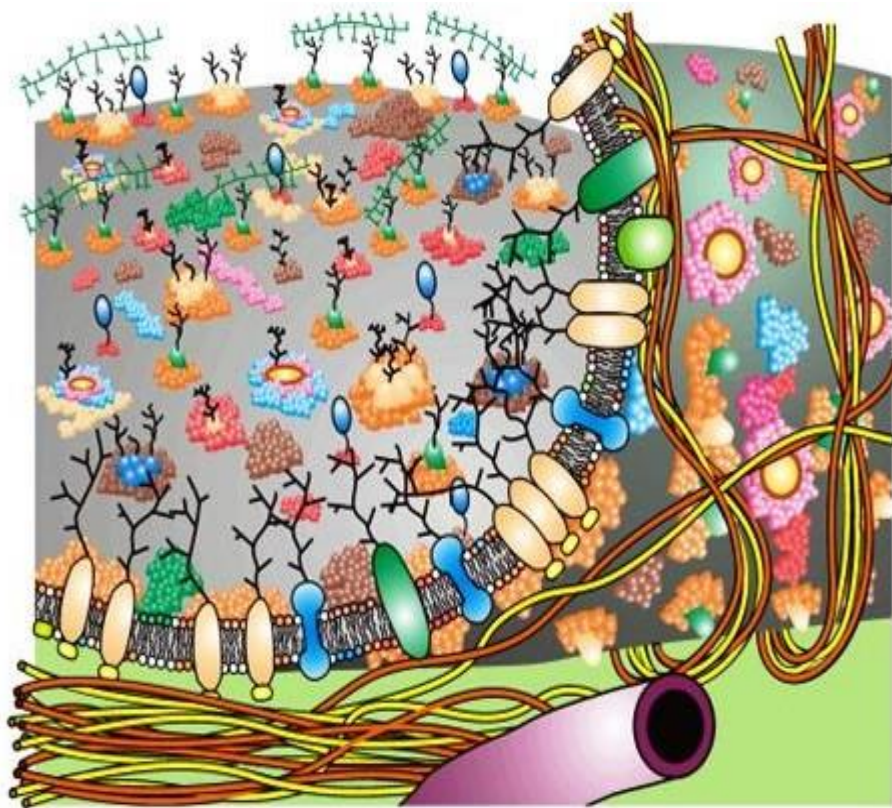


Рисунок 11 – Обновленный вариант жидкостно-мозаичной модели мембраны, которая содержит информацию о доменных структурах мембран и мембрано-связанных элементах цитоскелета, внеклеточных структурах

Примечание. Различные интегральные белки, гликопротеины, липиды и олигосахариды представлены разными цветами. В области, где мембрана просматривается с внутренней поверхности, видно, что цитоскелетное ограждение ограничивает боковую диффузию некоторых, но не всех трансмембранных гликопротеинов. Другие механизмы ограничения боковой диффузии также представлены: домены липидов, объединенные образования комплекса гликопротеидов мембраны, ассоциации полисахарида-гликопротеида (в верхнем левом углу) и внутренние поверхности доменов мембраны, обращенные к элементам цитоскелета (внизу слева) [250].

Существование механоэлектрической обратной связи в миокарде сопряжено с физико-химическими свойствами полимерной сети цитоскелета, влияющими на величину внутриклеточного потенциала в клетке и зависящими от ряда физико-химических характеристик, среди которых ключевую роль играет степень набухания и плотность сшивки полимерной сети [29, 32, 69] (рисунок 11). Не вызывает сомнений утверждение, что сердечная мышца представляет собой сложно организованную сократительную «машину», понять принципы организации и предсказать поведение которой можно только с помощью комплексного подхода.

Вязкость мышечной ткани влияет на активное механическое поведение миокарда. В частности, вязкость концевых участков препаратов сердечной мышцы является причиной рассогласования между временем роста изометрического напряжения и укорочением саркомеров. Вязкость внутренних участков препарата заметно модулирует фазу расслабления, оказывая влияние на скоростные характеристики этого процесса [28, 202].

Таким образом, данные литературы свидетельствуют о наличии анатомо-физиологических особенностей детского и подросткового сердца, что бесспорно влияет на развитие сократительной функции ЛЖ. Анализ сократительной функции ЛЖ предполагает изучение феномена «скручивания – раскручивания» [380], общих закономерностей глобальной поэтапной перестройки миокарда, происходящей в ходе эмбриогенеза [34, 298] и в постнатальный период. Кроме того, важную роль играет совокупность факторов, определяющих свойства сердечной ткани в процессе роста и развития: состояние внеклеточного матрикса, межклеточных связей, вставочных дисков, белков цитоскелета, определяющих упругость миокарда [27, 32, 69, 189, 338], состояние ионтранспортных систем [30, 35, 38, 39, 58], гомеостаза кальция [209], качественный и количественный состав сократительных белков кардиомиоцитов [74, 119, 120, 126, 136, 137, 181, 183, 228, 242, 287, 291, 314, 351, 352, 360], строение микроциркуляторного русла [70], особенности нормального гистогенеза кардиомиоцитов в эмбриональном и

постэмбриональном периодах [19, 20, 42, 43, 49, 61, 63, 71, 112, 133, 189, 275, 277, 298, 338, 343].

1.2. Современные представления о строении сердца

К настоящему моменту дискуссия о структуре сердца сосредоточена на трех моделях: 1) ортотропная миоламиллярная модель [201]; 2) модель функциональных синцитиальных сетей [342]; и 3) модель спиральной организации желудочка миокарда [111, 371]. Необходимо отметить, что ряд исследователей категорически не поддерживают теорию ленточного строения миокарда [178, 319, 324]. Другие группы исследователей пытаются найти общие точки соприкосновения в многолетней дискуссии анатомов, гистологов и кардиохирургов, развивая представления о строении и функции ткани сердца [44, 337, 374].

Существенный вклад в изучение строения сердца, позволивший объяснить многие физиологические аспекты его сокращения, внёс испанский ученый Francisco Torrent-Guasp (1931-2005), который предложил теорию миоархитектоники сердца [106, 312, 326, 337, 354]. Теория спиральной ленты миокарда желудочков по F. Torrent-Guasp, явившись новым понятием, обеспечила обоснование и понимание фундаментальных механизмов работы сердечно-сосудистой системы на основании анализа «доминирующего направления мышечной ленты» [44], получила своё дальнейшее развитие в работах Buckberg G.D. и соавторов (2014, 2015) [106, 377].

Теория ленточного строения сердца, предложенная F. Torrent-Guasp, описывает миокард как «свернутый спиралеобразно мышечный тяж» [312, 326, 337, 341, 354], начинающийся от фиброзного кольца спереди, затем спиралеобразно изгибающийся справа налево и сверху вниз до верхушки сердца, где он делает поворот и восходит в обратном направлении также спиралеобразно, прикрепляясь к фиброзным кольцам по задней поверхности сердца [40, 266], при

этом левый и правый желудочки сердца образуют «единую трёхмерную синцитиеподобную структуру» [44] (рисунок 12).

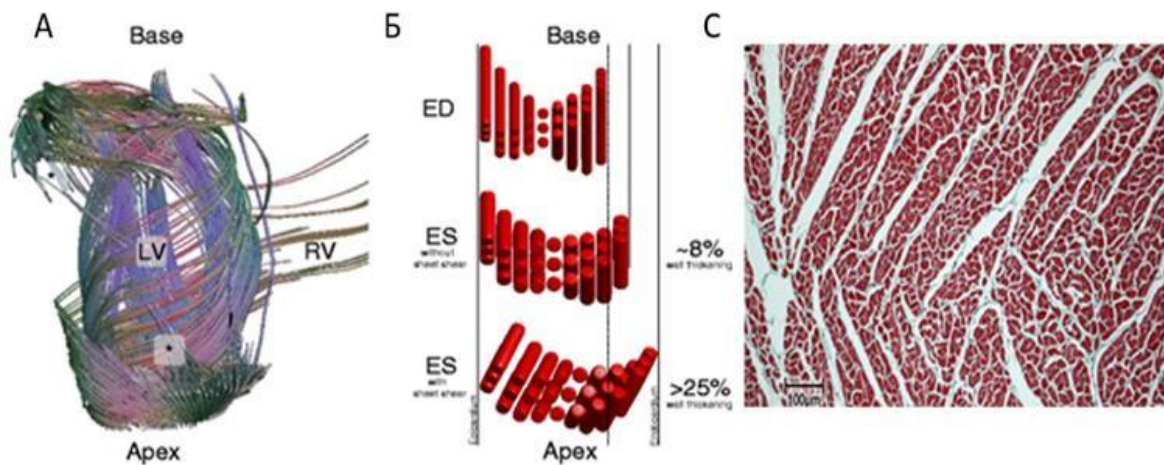


Рисунок 12 – Структура и функция миокарда

Примечание. А – Отслеживание тензора диффузии («волокон») демонстрирует подключение анастомозов, непрерывно ветвящихся кардиомиоцитов. При достаточно высоком пространственном разрешении (особенно необходимом на верхушке и основании) главный собственный вектор отследен от звездочки (*) до звездочки (*) в проекциях на уровне основания, верхушки, эндокарда и эпикарда; Б – Схематическая структура слоя, состоящего из трех слоев кардиомиоцитов. Укорочение несжимаемых миоцитов на ~15% приводит к утолщению стенки в поперечном направлении только на 8% при отсутствии феномена сдвига слоя. В присутствии скользящего движения слоя стенка в радиальном направлении сокращается до >25% [227]; С – Гистология левого желудочка: кардиомиоциты объединены в слои толщиной 4-8 клеток, прорезанные (разделенные) белыми трещинами или слоями сдвига [184].

Мышечные пучки располагаются улиткообразно, начинаясь от аорты и прикрепляясь сзади к легочному стволу. Сердце как бы подвешено к аорте и легочному стволу, в систолу укорачивается на 15% по всем осям [258].

Сокращение восходящего сегмента мышечной ленты вызывает ротацию против часовой стрелки основания и противоположное движение верхушки. Результат – подъем основания и удлинение желудочков по оси [107, 340].

Электромеханическая активация сердца начинается в субэндокардиальных волокнах в области межжелудочковой перегородки. Сокращение субэндокардиального, циркулярного и субэпикардиального слоев миокарда вызывает сокращение не только в продольном, радиальном направлениях, по окружности, но и скручивание сердца (рисунок 13).

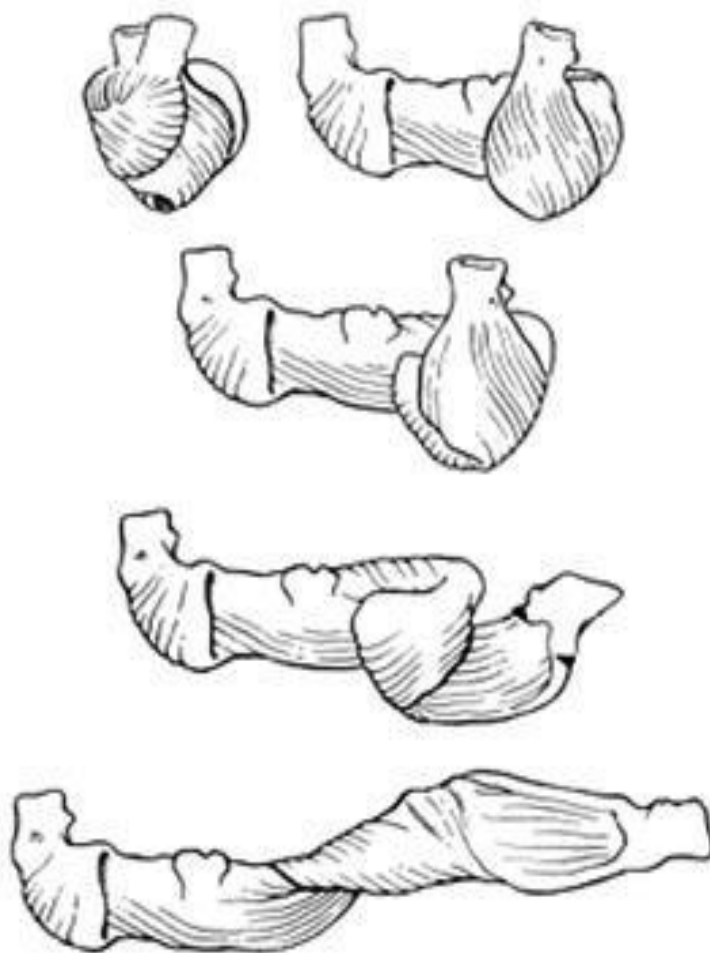


Рисунок 13 – Схематическое изображение раскрученной миокардиальной ленты желудочков [312, 326, 341, 354]

Сокращение субэпикардиальных волокон, ориентированных в левонаправленную спираль, вызывает вращение базальных отделов сердца по часовой стрелке, тогда как верхушка вращается против часовой стрелки. Сокращение субэндокардиальных волокон, ориентированных в правонаправленную спираль, вызывает противоположное вращение базальных сегментов ЛЖ против часовой стрелки, а верхушки – по часовой стрелке. В силу того, что радиус вращения субэпикардиальных волокон больший, это вращение обладает большей силой и, следовательно, становится доминирующим [23, 54, 201, 218, 242, 307, 337]. Концепция спиральной организации миокарда желудочков предполагает, что с точки зрения классической нормальной анатомии стенка желудочков состоит из трех слоев (оболочек): эндокарда (разновидность

эндотелия), миокарда (сердечная мышечная ткань) и эпикарда (мезотелий). Несмотря на то, что очевидно разделение на мышцы синергисты и антагонисты, а изоляция и удаление одной мышцы от другой в желудочках отсутствуют, F. Torrent-Guasp опытным путем доказал, что миокард представляет собой мышечную ленту, начинающуюся от устья легочного ствола, образующую две петли (базальную и верхушечную) и заканчивающуюся в области устья аорты (рисунок 13).

В миокарде выделено три основных структурно-функциональных слоя, расположенных в строгом соотношении друг с другом и обозначаемых мышцами: субэндокардиальный (внутренняя продольная или прямая мышца), циркулярный (циркулярная мышца расположена у основания экватора желудочков (вблизи атрио-вентрикулярных отверстий, составляя 3/5 толщины их стенки) и субэпикардиальный (наружная косая мышца) [312, 326, 354]. При создании цилиндрических контейнеров для жидкостей из полимерных волокон установлено, что для достижения максимальной прочности стенок, способных противостоять внутреннему давлению, волокна каждого последующего параллельного слоя стенки должны располагаться под углами 56° - 60° к последующему. Описанные углы соответствуют установленным F. Torrent-Guasp и его сотрудниками в трехмерной спиральной модели миокарда желудочков и подтверждены ядерно-магнитно-резонансными исследованиями: 68° для субэпикардиальной петли (наклон вправо от продольной оси) и 74° для субэндокардиальной (влево от продольной оси) [107, 297, 340] (рисунок 14). Такая структура желудочков обеспечивает двойную механическую функцию: присасывание и изгнание крови, что было доказано экспериментально [105].

При спиральной организации ленты миокарда желудочков происходит полукруговое движение выброса по часовой стрелке на уровне базальных сегментов, а на уровне верхушки – против часовой стрелки, то есть как бы «выжимается полотенце» (рисунок 15). При этом в левом желудочке происходит кругообразное движение против часовой стрелки, а в правом желудочке – по часовой стрелке [6, 41].

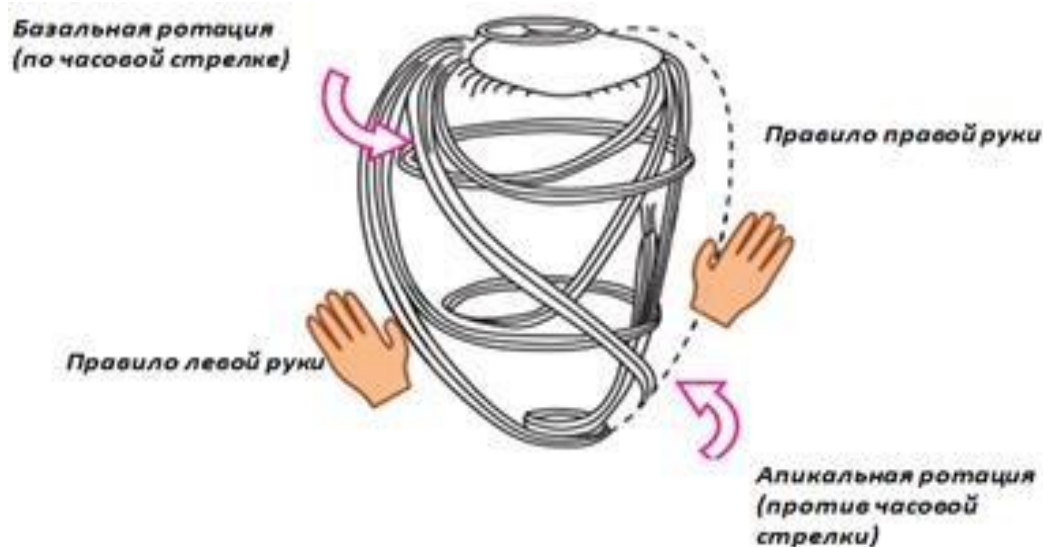


Рисунок 14 – Ориентация миокардиальных волокон и формирование ротации ЛЖ

Примечание. Миокардиальные волокна субэпикардального слоя направлены по левоориентированной спирали, среднего слоя – циркумференциально, а волокна субэндокардиального слоя – направлены по правоориентированной спирали [245].



Рисунок 15 – Направление движения апикальных сегментов против часовой стрелки, а направление движения базальных сегментов – по часовой стрелке [340]

Функционирование наиболее эффективного – констриктивно-ротационного – режима работы левого желудочка сердца обеспечивают «точки опоры для кардиомиоцитов», а именно: «вплетение со стороны эндокарда мышечных волокон под углом в трабекулы, служащие соответствующей своеобразной «точкой опоры» для внутреннего слоя, и обеспечивающие ротационный

компонент движения; наличие в треугольнике позади корня аорты между заднемедиальными сегментами фиброзных колец митрального и трехстворчатого клапанов мышечного тяжа, который, вертикально погружаясь в сторону верхушки, служит «точкой фиксации» для миокарда основания желудочков сердца; создание внутренним слоем необходимой плоскости фиксации для поворота наружного слоя, что обеспечивает ротационный компонент при сокращении верхушечных сегментов левого желудочка» [44].

Вращение верхушки сердца против часовой стрелки является постоянным в своей величине в течение детства, тогда как вращение базальных отделов изменяется со временем, совершая первоначально движение против часовой стрелки во время младенчества, возвращаясь к нейтральному состоянию в раннем детстве и показывая «взрослое» движение по часовой стрелке в юности. Как следствие, движения сердца изменяются от однонаправленного вращения в младенчестве к скручиванию ближе к взрослой жизни. Подобные изменения в движении скручивания связывают с постепенным «созреванием» спиральной архитектуры волокон миокарда в стенках ЛЖ. Процесс раскручивания ЛЖ в младенчестве происходит одновременно с удлинением длинной и короткой оси. В детстве и во взрослой жизни наблюдается тенденция «к старту» раскручивания в фазу изоволюмического расслабления [23, 54, 236] (рисунок 16).

Известно, что самая эффективная ориентация волокна – винтовая или спиральная, поскольку она обеспечивает фактически любую фракцию выброса в зависимости от геометрии ЛЖ и угла расположения спиральных волокон (рисунок 17).

Поэтому не просто утолщение или сокращение продольных и циркулярных волокон, а вращательное движение спиральных волокон является фундаментальным механизмом сокращения ЛЖ, обеспечивающим эффективную его работу и до 40% ударного объёма.

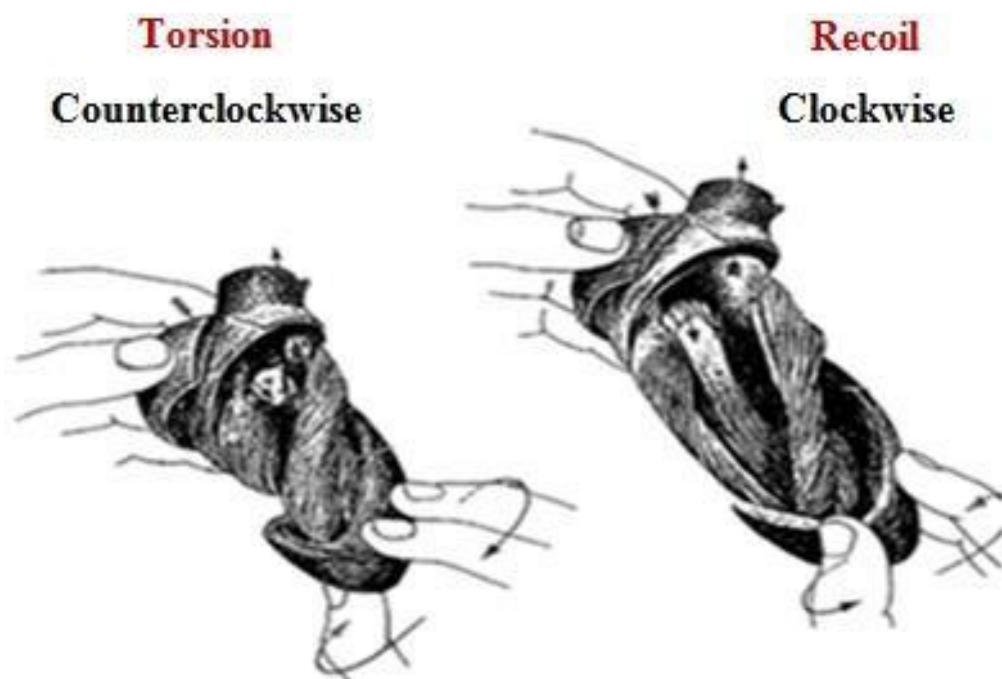


Рисунок 16 – Иллюстрация, показывающая последовательность событий «при движении-вращении верхушки «против часовой стрелки» и насколько закрывается митральный клапан во время скручивания. Область входа в митральный клапан раскрывается во время вращения «по часовой стрелке» подобно пружине» [377]



Рисунок 17 – Ориентация мышечных волокон в левом желудочке [263]

В зависимости только от размеров цилиндра и угла хода спиральных волокон фактически любая фракция выброса (включая 100%) может быть получена при сокращении спирально ориентированных волокон только на 15% от их исходной длины [160]. Систолическое скручивание во многом определяет эффективную насосную работу ЛЖ, обеспечивая увеличение давления внутри желудочка с низким напряжением стенки и потреблением кислорода [100].

Спиральная ориентация мышечных волокон левого желудочка (ЛЖ) является структурной основой вращательного движения ЛЖ, при котором верхушка сердца движется против часовой стрелки, а основание – по часовой стрелке. Ротация верхушки по отношению к основанию, движущемуся по часовой стрелке в систолу, приводит к скручиванию. Ротационная функция ЛЖ играет важную роль в ФВ и наполнении ЛЖ, эта функция более чувствительна к изменениям регионарной и глобальной функции ЛЖ [45, 80, 89, 152, 170, 218, 297], что подтверждено в эксперименте [17, 48, 62, 64].

За счет апикально-базальной направленности мышечных волокон ЛЖ в фазе систолы наблюдается уменьшение объёма полости в продольном направлении, а за счет спирального хода волокон формируется «эффект скручивания» ЛЖ. Подобное изменение геометрии полости левого желудочка способствует более эффективному обеспечению фракции выброса [17, 18, 173, 174, 215].

1.3. Механика левого желудочка в онтогенезе у детей и подростков

1.3.1. Ротация, скручивание, раскручивание левого желудочка у детей и подростков в процессе роста и развития

Разработка нормативных показателей механики детского сердца для различных возрастных групп в настоящее время находится в стадии накопления информации. По мнению Y. Notomi и соавт. (2006) [236], существуют различные модели изменения апикального и базального вращения левого желудочка, происходящие с возрастом (в детстве и в зрелом возрасте). В период грудного возраста, в раннем детстве, в подростковом и юношеском возрастах базальное вращение осуществляется по часовой стрелке с относительно постоянным апикальным вращением, в то время как в зрелом возрасте апикальное вращение увеличивается при относительно постоянном базальном вращении [236] (рисунок 18).

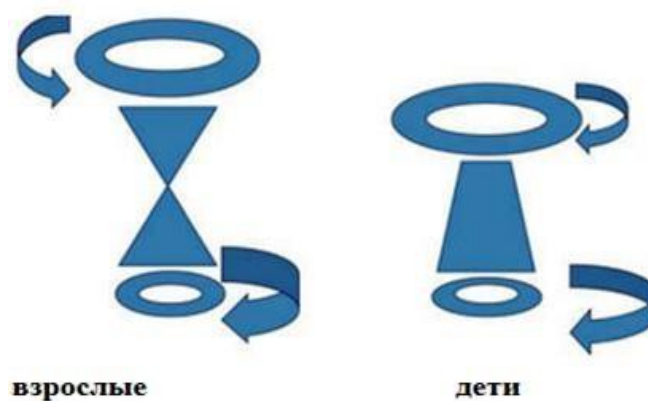


Рисунок 18 – Схема движения апикальных и базальных отделов левого желудочка у взрослых и детей [79, 144, 236]. Иллюстрация заимствована из статьи Al-Naami G.H., 2010 [79]

Y. Notomi и соавт. (2006) считают, что необходимо 10-15 лет, чтобы в процессе роста «переключить» направление вращения на уровне базальных сегментов сердца с формы «против часовой стрелки» на вращение «по часовой стрелке» [236]. Al-Naami G.H. (2010) при исследовании 70 детей в возрасте с периода новорожденности до 18 лет, проживающих в Саудовской Аравии, отметил, что во всех обследуемых им возрастных группах апикальное и базальное вращение сердца всегда осуществлялось «против часовой стрелки», а увеличение параметров апикальной ротации происходило по мере взросления детей [79]. Именно потому, что ротационные силы представляют собой серьезную составляющую, влияющую на функцию левого желудочка, понимание их природы и механики вращения левого желудочка, в том числе и у детей, имеет жизненно важное значение [79].

Исследование ротации ЛЖ на уровне базальных сегментов от младенчества до подросткового возраста позволило установить, что базальное вращение осуществляется по часовой стрелке во время систолы, за исключением короткого периода ранней систолы, когда фиксируется небольшой базальный поворот против часовой стрелки, вероятно, обусловленный тем, что субэндокардиальные волокна электрически раньше активируются во время систолы, а последующая активация субэпикардиальных волокон на этом уровне приводит к противоположному вращению [382] (рисунок 19). Подобная последовательность

событий может быть обусловлена направлением волокон миокарда, постепенно изменяющимся от субэндокардиальных слоёв к субэпикардиальным [131, 201, 288, 311, 317, 382].

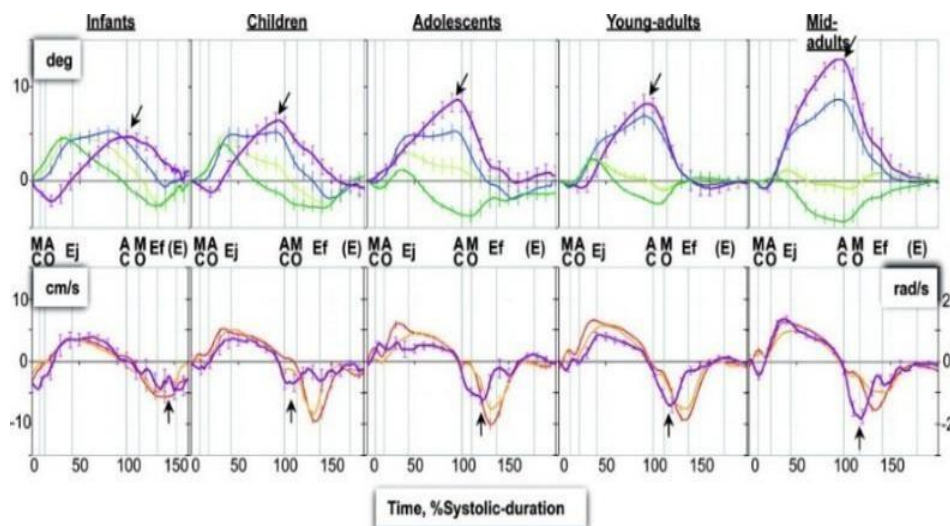


Рисунок 19 – Изменения скручивания левого желудочка от младенчества до зрелого возраста. Заимствовано у Y. Notomi и соавт. (2006) [236]

Разность между вращением ЛЖ на апикальном и базальном уровнях в конце систолы характеризует скручивание (Twist) и измеряется в градусах [132].

Характеризуя количественные значения параметров, описывающих механику ЛЖ у детей, необходимо остановиться на материалах современных работ в данной области знаний. Так, например, James A., Corcoran J.D. и соавторами (2015) [211] установлено, что у недоношенных детей с гестационным возрастом $26,8 \pm 1,5$ недель и средним весом 945 ± 233 грамм показатели апикальной ротации составили на первый и седьмой день жизни $11,8 \pm 5,0^\circ$ и $12,1 \pm 6,1^\circ$ соответственно, а базальной ротации – $(+5,5^\circ)$ и $(-4,5^\circ)$ соответственно. Показано повышение значения базальной ротации на фоне терапии [331]. Анализ механики ЛЖ у новорождённых детей в период диастолы позволяет утверждать, что направление движения стенок ЛЖ не является однородным: так, вращение в период ранней диастолы на апикальном уровне осуществлялось по часовой стрелке, при этом базальные сегменты межжелудочковой перегородки и передней стенки имели направление движения по часовой стрелке, а сегменты боковой и

нижней стенки – против часовой стрелки [143]. Breatnach C.R. с соавт. (2016) [210], изучая физиологию ротационных процессов ЛЖ в первые 48 часов после рождения у доношенных и недоношенных новорождённых детей, выявили более низкие значения скручивания, скорости скручивания и раскручивания ЛЖ у новорождённых детей, имевших признаки гипоксически-ишемической энцефалопатии, что свидетельствовало, по мнению авторов, об изменении вращательной механики левого желудочка. При этом средние значения базальной ($+1,0^\circ$) и апикальной ротации ($+17,0^\circ$) у доношенных новорождённых детей отличались от показателей в группе недоношенных детей ($-6,6^\circ$ и $+13,0^\circ$ соответственно) и у детей, перенесших гипоксию (базальная ротация – $+0,2^\circ$), апикальная ротация – $+12,0^\circ$) [210].

Исследования механики ЛЖ у детей старше 12 лет дают информацию о закономерностях становления ротационных механизмов левого желудочка при взрослении детей и подростков. Так, по данным Di Maria и соавт. (2014), у подростков с 12 до 18 лет показатели базальной и апикальной ротации составили $-4,85 \pm 1,9^\circ$ и $7,33 \pm 2,8^\circ$ соответственно [208]. Изучение данных механики ЛЖ у афроамериканцев подросткового возраста (средний возраст $13,3 \pm 2,8$ лет) позволило установить величины базальной ротации – $(-3,9 \pm 2,3^\circ)$, апикальной ротации – $(5,6 \pm 2,7^\circ)$, скручивание ЛЖ в среднем составило $7,7 \pm 4,1^\circ$ [212]. Весьма подробный анализ механики ЛЖ изложен в работе Laser K.T., Nauffe P. и соавт. (2014) [269], в которой исследователи отразили динамику показателей апикальной и базальной ротации в различных возрастных группах (от первых месяцев жизни до возраста «старше 15 лет»), меняющихся в диапазоне от $-4,0 \pm 2,9^\circ$ у детей раннего возраста до $-3,3 \pm 3,3^\circ$ у подростков (базальная ротация), и от $8,6 \pm 6,5^\circ$ у детей раннего возраста до $14,0 \pm 7,4^\circ$ у подростков (апикальная ротация), средние же значения скручивания ЛЖ составили в исследуемой группе $14,8 \pm 7,7^\circ$. Takahashi K., Al Naami G. и соавт. (2010) считают, что у здоровых детей в возрасте от 3 лет до 16 лет среднее значение скручивания ЛЖ составляет 11° , а ранняя систолическая базальная ротация выражается значением $-4,5^\circ$ [254]. Cheung Y.F., Wong S.J. и соавт. (2011), выполняя исследование в группе здоровых

подростков и молодых людей, проживающих в Китае, установили значения базальной ротации на уровне $-3,9 \pm 2,1^\circ$, апикальной $10,1 \pm 3,8^\circ$, скручивание ЛЖ $12,1 \pm 4,8^\circ$ [355].

Kim H.J. и соавторы (2015) в группе детей от 3 месяцев до 15 лет, показали средние значения базальной и апикальной ротации на уровне $-5,0 \pm 2,6^\circ$ и $13,9 \pm 5,0^\circ$ соответственно, а скручивание $17,0 \pm 6,5^\circ$, отмечая при этом, что в период ранней систолы у части детей скручивание ЛЖ отсутствует. В дискуссии авторы подчеркивают, что сокращение и расслабление ЛЖ вызывают скручивающее и раскручивающее движения за счет спирального расположения волокон миокарда в субэндокардиальном и субэпикардиальном слоях [153, 215, 362], а в механизме возникновения вращения ЛЖ в период ранней систолы большая роль уделяется задержке во времени электрической активации миокарда, что приводит в конечном счёте к физиологической асинхронности, способствующей раннему укорочению субэндокардиальных волокон правоориентированной спирали [101, 253, 357]. Kim C.S. и соавт. (2016), проводившие исследование в Юго-Восточной Азии, зарегистрировали средние значения базальной ротации ЛЖ у дошкольников (от 2 до 6 лет) – $(-6,3 \pm 3,0^\circ)$, у детей в возрасте от 7 до 14 лет – $(-4,4 \pm 2,3^\circ)$. Апикальная ротация (согласно исследованию тех же авторов) у дошкольников составила $7,7 \pm 5,1^\circ$, а у детей школьного возраста была определена величиной $6,6 \pm 7,7^\circ$ ($p > 0,05$). Скручивание ЛЖ у дошкольников составило $12,6 \pm 5,8^\circ$, у детей школьного возраста $9,5 \pm 6,9^\circ$ ($p > 0,05$) [193].

В детском возрасте (от 10 до 12 лет) более низкие значения скручивания ЛЖ по сравнению с величинами скручивания ЛЖ у взрослых практически здоровых добровольцев, возможно, обусловлены высокой временной дисперсией пика вращения между основанием и верхушкой. Повышение величины скручивания ЛЖ во время физических упражнений у детей в данной возрастной группе (по-прежнему отличавшегося в меньшую сторону от показателей взрослых волонтеров) сопровождалось нормальным наполнением ЛЖ [315], что бесспорно свидетельствует об эволюционировании механизма «скручивания-раскручивания» левого желудочка с возрастом [209, 315, 343].

В процессе роста у детей и подростков меняются значения скручивания ЛЖ [209, 210, 343]. Самые низкие значения скручивания ЛЖ были обнаружены у детей и подростков, в то время как дальнейшее увеличение возраста обследуемых лиц сопровождалось постепенным снижением базального вращения и увеличением апикального вращения [78], а разность по времени между пиками апикального и базального вращения с возрастом уменьшалась [254].

Применение технологии 3D Speckle Tracking Imaging позволило выявить закономерности созревания механизма скручивания ЛЖ в когорте детей и подростков, проживающих в Китае. Zhang L. и соавторы (2016) пришли к выводу, что параметры базальной и апикальной ротации составили $-4,65 \pm 2,21^\circ$ и $6,26 \pm 5,05^\circ$ соответственно, значения поворота по оси ЛЖ были выше у детей до года ($3,08 \pm 0,97^\circ/\text{cm}$), а у подростков ниже. По мнению исследователей [343], скручивание и поворот по оси ЛЖ происходят уже у новорождённых детей.

Для сравнительного анализа показателей механики ЛЖ в плане изучения вопроса онтогенеза детского сердца целесообразно раскрыть аспект по нормативным значениям у взрослого населения. Эволюционно наиболее эффективный и целесообразный «взрослый» тип скручивания ЛЖ (движение верхушки «против часовой стрелки» и основания сердца – «по часовой стрелке») определяется у всех взрослых практически здоровых добровольцев [176, 249, 290, 383]. По данным многих исследовательских групп значения апикальной и базальной ротации ЛЖ представлены следующим образом: апикальная ротация $11,9 \pm 3,0^\circ$, базальная ротация $-5,3 \pm 2,3^\circ$ [334]; апикальная ротация $7,27 \pm 3,28^\circ$, базальная ротация $-0,65 \pm 2,61^\circ$ [217]; апикальная ротация $13,0 \pm 6,5^\circ$, базальная ротация $-6,9 \pm 3,5^\circ$ [196], апикальная ротация $7,04 \pm 4,35^\circ$, базальная ротация $-7,21 \pm 4,59^\circ$ у молодых людей, рождённых недоношенными; апикальная ротация $7,95 \pm 5,54^\circ$, базальная ротация $-8,81 \pm 5,22^\circ$ у молодых людей, рождённых доношенными [275, 293], апикальная ротация $7,2 \pm 2,99^\circ$, базальная ротация $-3,6 \pm 1,8^\circ$ [77], апикальная ротация $15,8 \pm 6,3^\circ$, базальная ротация $-6,0 \pm 2,8^\circ$ [207].

Нормативные показатели скручивания ЛЖ для взрослого населения, согласно данным литературы, представлены следующим образом: $13,2 \pm 0,9^\circ$ [144,

383] и $14,0 \pm 6,4^\circ$ у молодых людей, рождённых недоношенными, у молодых людей, рождённых доношенными $16,9 \pm 7,8^\circ$ и $20,0 \pm 7,3^\circ$ [196, 275, 293]. Ряд авторов сообщает, что среднее значение скручивания ЛЖ составляет $7,7 \pm 3,5^\circ$ у практически здоровых взрослых добровольцев. При этом отмечено различие в величине скручивания ЛЖ в зависимости от возраста: у лиц старше 60 лет данный показатель составил $10,8 \pm 4,9^\circ$, у лиц моложе 40 лет средние значения скручивания находились на уровне от $6,7 \pm 2,9^\circ$ до $10,5 \pm 3,20$ [54, 77, 195, 236, 383]. Применение технологии 3D Speckle Tracking эхокардиографии позволило установить значения показателя скручивания ЛЖ у молодых практически здоровых добровольцев (в возрасте 21-35 лет) на уровне $11,73 \pm 2,67^\circ$, в то время как у участников данного исследования старше 65 лет – на уровне $18,57 \pm 3,08^\circ$ ($P < 0,001$) [330]. Значения скручивания ЛЖ эпикардального ($10,4 \pm 2,6^\circ$), среднего ($11,3 \pm 2,2^\circ$) и эндокардального слоев ($12,1 \pm 2,6^\circ$) у лиц молодого возраста (от 21 до 35 лет) оказались существенно ниже по сравнению с лицами старше 65 лет (эпикардальный – $15,9 \pm 3,1^\circ$, средний – $16,2 \pm 3,4^\circ$ и эндокардальный слой – $18,3 \pm 3,0^\circ$). Зависимость скручивания ЛЖ от возраста, по-видимому, обусловлена следствием возрастных изменений миофибрилл в эндокардиальном слое в процессе старения [329, 330].

Исследованиями последних лет установлено, что нормативные показатели ротации, скручивания и раскручивания ЛЖ определяются не только возрастом, но и расовыми различиями: так, у афро-американцев выявлены более низкие значения показателей механики ЛЖ по сравнению с жителями Китая, в то время как выходцы из Латинской Америки имели промежуточные, существенно не различающиеся параметры [76, 81, 99, 144, 225, 286]. В этнической группе лиц, относившихся в афроамериканцам, значения апикальной и базальной ротации составили $5,56 \pm 1,98^\circ$ и $-3,31 \pm 0,92^\circ$ соответственно, а скручивание ЛЖ – $8,87 \pm 2,21^\circ$ [221]. В настоящее время появились отдельные сообщения о показателях ротации, изученных с применением технологии 3D Speckle Tracking Imaging [223, 316], выявляются гендерные различия [335]. Работами отечественных кардиологов установлены следующие параметры механики ЛЖ у взрослого населения, проживающего на территории Сибири: базальная ротация –

($-4,817 \pm 2,52^\circ$), апикальная ротация – ($5,31 \pm 2,58^\circ$) и скручивание ЛЖ – ($10,00 \pm 2,76^\circ$) [23, 54].

Таким образом, изучение закономерностей эволюционирования ротационных процессов ЛЖ имеет не только важное значение для понимания закономерностей роста и развития сердечно-сосудистой системы у здоровых детей и подростков в процессе онтогенеза, но и для ранней диагностики субклинической дисфункции миокарда.

1.3.2. Деформация левого желудочка в продольном, радиальном направлении и по окружности у плодов, детей и подростков в процессе роста и развития

Традиционно измеряемые фракция выброса, объём полости ЛЖ не отражают состояние сократимости миокарда, поэтому в качестве одного из показателей контрактильности миокарда в последнее время рассматривается деформация левого желудочка [40, 45, 92, 95, 102, 110, 128, 132, 147, 149, 248, 257, 278, 281, 307, 365]. Выраженный вклад в понимание механики детского сердца (в том числе и у доношенных, и у недоношенных новорождённых детей) сегодня вносит изучение деформации миокарда, поскольку подвергающееся в сердечном цикле сокращению сердце ребёнка деформируется в продольном, поперечном направлениях и по окружности, при этом мышечные волокна эндокардиального слоя обеспечивают деформацию в продольном направлении, эпикардиального слоя – деформацию по окружности и скручивание. Показатели деформации по окружности эндокардиального слоя выше по сравнению с эпикардиальным, а на уровне верхушке – по сравнению с базальными сегментами [132, 147, 167, 187, 210, 256, 268, 284, 323, 349, 350], приводя к изменениям ротации верхушки, скручиванию и повороту по оси ЛЖ [95] (рисунок 20).

Деформация (Strain) – это изменение длины волокна в систолу относительно его первоначальной длины в диастолу, а скорость, при которой происходит изменение длины волокна в систолу, – скорость деформации (Strain Rate) [2, 3, 4, 147, 273, 323].

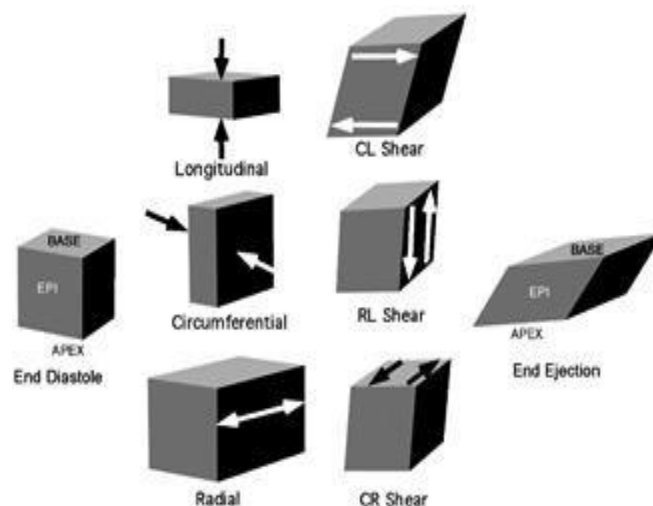


Рисунок 20 – Нормальное состояние и напряжения по касательной (напряжения сдвига) в миокарде

Примечание. “Недеформированный” куб миокарда показан в конце диастолы (слева). Последующие деформации миокарда в систолу (справа) могут быть проанализированы с помощью комбинации из трех нормальных напряжений (средний рисунок) и трёх вариантов деформаций (справа) [103].

Экспериментальное и клиническое изучение процессов интранального развития сердца с применением современных ультразвуковых методов исследования [162, 182, 280, 347], а также разработка нормативных значений параметров деформации миокарда для детского возраста, начиная с внутриутробного периода, весьма активно ведётся различными исследовательскими группами [40, 65, 93, 122, 123, 141, 166, 276, 347, 348, 365, 366]. Di Salvo G. с соавт. (2008), изучив параметры деформации левого и правого желудочков в продольном направлении у здоровых плодов (гестационный возраст 20-32 недель), показали отсутствие различия между значениями деформации межжелудочковой перегородки ($-25\pm 5\%$), латеральной стенки ЛЖ ($-25\pm 4\%$) и стенки правого желудочка ($-24\pm 4\%$). Кроме того, была показана взаимосвязь между деформацией стенок ЛЖ и гестационным возрастом [276, 367]. Ishii T. с соавт. (2012), выполнив исследование у здоровых плодов гестационного возраста 17 недель – 42 недели, предложили нормативные значения параметров глобальной деформации левого желудочка по окружности – $-18,7\pm 3,3\%$, в продольном направлении – $(-15,2\pm 2,7\%)$ [122]. Kulkarni A., Li L. и соавторы (2016) установили значения глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении –

($-27,0 \pm 5,2\%$), по окружности – ($-26,2 \pm 6,8\%$) у здоровых плодов [166]. Maskatia S.A. и соавторы (2016), изучив показатели глобальной деформации по окружности, скорости деформации, глобальной продольной деформации левого желудочка, сообщают, что у плодов при сроке беременности от 20 до 21 недель изучаемые параметры выше, чем у плодов при сроке гестации более 24 недель. После родов уровень глобальной деформации по окружности и глобальной продольной деформации левого желудочка уменьшались [230]. Nestaas E. и соавторы (2009), используя тканевые доплеровские изображения миокарда у доношенных новорождённых детей в 1-3 день жизни, показали среднее значение Strain базального и среднего сегментов левого желудочка равное $-21,8\%$. При этом возраст, наличие фетальных шунтов, частота сердечных сокращений не влияли на значения Strain для любого сегмента [346].

Breatnach C.R. и соавторы (2017) при изучении показателя глобальной продольной деформации у доношенных детей установили его значения на уровне ($-24,9\%$), что существенно отличалось от значений у детей, перенесших гипоксию ($-19,5\%$), и недоношенных новорождённых детей ($-22,9\%$) [210].

Проведенный мета-анализ значений глобальной деформации ЛЖ у здоровых детей более старших возрастных групп позволил установить, что значения глобальной продольной деформации ЛЖ в продольном направлении варьировали от $-16,7\%$ до $-23,6\%$ (что в среднем составило $-20,2\%$), по окружности значения варьировали от $-12,9\%$ до $-31,4\%$ (среднее значение $-22,3\%$), в радиальном направлении – от $33,9\%$ до $54,5\%$ (среднее значение $45,2\%$). При этом анализируемые параметры деформации левого желудочка, по мнению исследовательской группы, «не определялись возрастом, полом, площадью поверхности тела, уровнем артериального давления, частотой сердечных сокращений, частотой кадров, отношением частоты кадров к частоте сердечных сокращений, методологией технологии «след пятна», ультразвуковой системой и программным обеспечением» [284].

Согласно данным Lorch S.M. с соавт. (2008), глобальная деформация левого желудочка существенно не изменялась при созревании ткани сердца и росте детей от рождения до 18 лет и при снижении частоты сердечных сокращений [232].

Однако, Marcus К.А. с соавт. (2011, 2012), изучив эволюцию контактильности сердца от периода детства до периода зрелости, сделали вывод о наличии зависимости от возраста значений деформации миокарда [285, 325].

Группа исследователей из Юго-Восточной Азии выявила у детей дошкольного и школьного возрастов, что значение деформации по окружности базального передне-перегородочного сегмента находилось в диапазоне от $-26,7 \pm 6,7\%$ до $-25,7 \pm 8,2\%$, а верхушечного сегмента – от $-24,9 \pm 4,7\%$ у младших школьников и до $-25,5 \pm 7,7\%$ у старших [193].

Оценка значений деформации эндокардиального, среднего и эпикардиального слоев стенки левого желудочка на уровне папиллярных мышц установила значения деформации в радиальном направлении эндокардиального слоя ($39,7 \pm 10,8\%$), а эпикардиального слоя ($29,1 \pm 6,3\%$) [103, 358]. По мнению ряда авторов [121, 130, 244], снижение деформации в радиальном направлении является самым ранним маркером глобальной дисфункции левого желудочка.

При изучении динамики значений глобальной деформации левого желудочка в процессе онтогенеза уместно осветить вопрос о величинах глобальной деформации левого желудочка у практически здоровых взрослых. Так, глобальная деформация ЛЖ в радиальном направлении варьирует от 47% до 59% [121, 206, 364], среднее ее значение составляет 40,1%, по данным Kosabay G. с соавт. [196]. Глобальная деформация по окружности варьирует в диапазонах от -17% до -22,2%, среднее значение -22,2% [275, 293].

Имеются сообщения о том, что глобальная деформация левого желудочка в продольном направлении снижена ($-14,8\%$) у молодых людей, рождённых недоношенными [275, 293]. У взрослого населения в возрасте от 18 лет до 76 лет значения глобальной деформации левого желудочка в продольном направлении колеблется от -17% до -21% [196, 206] и в среднем составляет $-22,7 \pm 2,4\%$ [204].

В настоящее время появились отдельные сообщения о зависимости параметров деформации миокарда от гендерных различий [170, 196, 206, 233] и от фирмы производителя эхокардиографических машин [123, 282, 283, 369].

Поскольку соматический рост связан с изменениями в механике миокарда у детей [138], то очевидно, что возрастные различия в деформации и скручивании

ЛЖ, выявленные различными авторами и исследовательскими группами, могут отражать процессы созревания и старения миокарда [78].

Таким образом, проведение настоящего исследования, посвященного изучению показателей механики детского сердца (деформации в продольном направлении и по окружности; ротация, скручивание и раскручивание ЛЖ) ориентировано на теоретическое положение об общих закономерностях глобальной поэтапной перестройки миокарда, происходящей в ходе эмбриогенеза и в постнатальный период, и на положение о структурно-функциональной неоднородности миокарда даже в рамках отдельных камер сердца, проявляющейся на всех уровнях функциональной интеграции (от молекулярного, клеточного до тканевого). Представленная работа не только своевременна, но и выполняет чрезвычайно важную научно-исследовательскую, а в перспективе и практическую функцию, сопровождаясь важной социально-демографической миссией, которая заключается в адаптации и интенсивном продвижении современных неинвазивных методов исследования сердца в практическую деятельность врачей-педиатров, неонатологов, кардиологов и врачей функциональной диагностики с целью оптимизации современных методов индивидуального контроля состояния здоровья подрастающего поколения и эффективной ранней диагностики.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования выполнены на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» Научно-исследовательский институт кардиологии, г. Томск (директор – академик РАН С.В. Попов, до июля 2015 г. директор – академик РАН Р.С. Карпов) были обследованы 118 здоровых детей и подростков, рождённых доношенными, в возрасте от 1 месяца до 18 лет в период с апреля 2014 г. по июнь 2017 г. Дальнейший анализ механики левого желудочка был возможен у 108 здоровых детей и подростков, рождённых доношенными, в возрасте от 1 месяца до 18 лет. Протокол исследования детей и подростков был одобрен этическим комитетом НИИ кардиологии г. Томска (протокол № 126 от 06.11.2014 г.). Перед включением в данное исследование от всех родителей детей до 15 лет и подростков старше 15 лет было получено добровольное письменное информированное согласие на проведение стандартной ЭхоКГ с последующей оценкой механики ЛЖ.

2.1. Клиническая характеристика здоровых детей и подростков

В исследование были включены 108 здоровых детей и подростков, рождённых доношенными (средний срок гестации – $39,500 \pm 2,500$ недель), в возрасте от 1 месяца до 18 лет, которые относились к группе диспансерного наблюдения I-II (согласно приказу Министерства здравоохранения РФ от 21 декабря 2012 г. № 1346н «О порядке прохождения несовершеннолетними медицинских осмотров, в том числе при поступлении в образовательные учреждения и в период обучения в них»).

К I группе здоровья отнесены здоровые несовершеннолетние, имеющие нормальное физическое и нервно-психическое развитие, не имеющие анатомических дефектов, функциональных и морфофункциональных отклонений; ко II группе здоровья отнесены несовершеннолетние, у которых отсутствуют

хронические заболевания, но имеются некоторые функциональные и морфофункциональные нарушения, реконвалесценты, в анамнезе перенесшие инфекции [47]. Большинство детей и подростков, принявших участие в настоящем исследовании, включены в I группу здоровья, что составило 93 человека (86,11%). Пятнадцать детей и подростков (13,88%) относились ко II группе здоровья по ряду показаний, а именно: нарушение осанки (n=7; 6,48%); миопия легкой степени от -0,5 до -1 диоптрий (n=4; 3,70%); в анамнезе, более 3 лет назад перенесшие пневмонию (n=2; 1,85%), перенесшие более 2 лет назад оперативное вмешательство (травма мениска) (n=1; 0,93%), имеющие искривление носовой перегородки (n=1, 0,93%). От первой беременности было рождено 69 (63,89%) детей и подростков, принявших участие в исследовании. От второй и третьей беременностей были рождены 36 (33,33%) и 3 (2,77%), соответственно, детей и подростков. При этом роды у матерей протекали физиологически. От первых родов был рожден 71 (65,74%) ребенок, от вторых и третьих родов было рождено 34 (31,48%) и 3 (2,77%) детей соответственно. Средняя масса детей при рождении составила 3585 ± 354 г при среднем росте $54,465 \pm 1,864$ см. Оценка по шкале Апгар при рождении детей находилась в диапазоне от 8 до 10 баллов ($8,325 \pm 0,500$ баллов). В течение первого года жизни вскармливание было естественным у 97 (89,81%) детей, смешанным – у 8 (7,41%), искусственным – у трех (2,77%) детей.

Согласно Национальному календарю прививок 105 (97,22%) детей и подростков, рожденных доношенными, были привиты. Родители трёх (2,78%) детей оформили добровольный отказ от проведения вакцинации.

Социальный, эпидемиологический, акушерский и генеалогический анамнез по заболеваниям сердечно-сосудистой системы не отягощены. У всех детей и подростков, включенных в данное исследование, регистрировался синусовый ритм и отсутствие патологических изменений на электрокардиограмме (ЭКГ) [46].

Стандартная оценка физического развития [47, 67, 129, 246, 260] показала гармоничное развитие у всех детей и подростков. Среднее физическое развитие

отмечалось у 101 (93,52%) детей и подростков, а выше среднего у 7 (6,48%) детей и подростков. Половое развитие у всех детей и подростков, принявших участие в исследовании, соответствовало возрасту.

В группе детей и подростков старше 11 лет (n=31) нормостенический тип телосложения встречался у 26 (83,87%), астенический – у 3 (9,67%), гиперстенический – у 2 (6,45%).

Средние значения массы, роста и площади поверхности тела у детей и подростков, рождённых доношенными, в зависимости от возраста приведены в таблице 1, Приложениях Г, Д.

Большинство детей и подростков (n=88; 81,48%) занимались физической культурой в школьных или частных секциях. В профессиональных спортивных секциях регулярно занимались: 10 (9,26%) детей и подростков – хоккеем, 5 (4,63%) – классическими танцами, 2 (1,85%) – спортивной гимнастикой, 2 (1,85%) – легкой атлетикой и 1 (0,93%) – художественной гимнастикой.

Успеваемость детей и подростков в общеобразовательных учреждениях оценивалась на «хорошо» и «отлично».

Критериями исключения из исследования служили:

- отказ родителей от обследования детей;
- недоношенность;
- наличие внутриутробных инфекций;
- нарушения физического развития вследствие наличия заболеваний эндокринной системы;
- задержка нервно-психического развития;
- наличие любой хронической патологии;
- период реконвалесценции после острых респираторных заболеваний менее 6 месяцев;
- отягощенный семейный анамнез по гипертрофической и дилатационной кардиомиопатии, ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии;
- патологические изменения на ЭКГ;

– наличие открытого овального окна и открытого артериального протока.

Таблица 1 – Средние значения массы, роста и площади поверхности тела у детей и подростков, рождённых доношенными, в зависимости от возраста

Показатели	Возраст детей, лет	M ± SD	Me	Нижняя – Верхняя квартиль	Минимальное – максимальное значение
Масса, кг	1 (1 мес-3 года)	9,900 ± 2,567	10,500	8,000 – 12,000	4,500 – 14,000
	мальчики (n=19)	10,233 ± 2,604	11,000	8,400 – 12,200	4,500 – 14,000
	девочки (n=10)	9,270 ± 2,506	8,500	7,800 – 11,700	5,500 – 13,000
	2 (3-6 лет)	15,004 ± 1,881	15,000	14,000 – 16,000	11,800 – 18,000
	мальчики (n=14)	14,968 ± 1,841	15,000	13,000 – 16,000	12,000 – 17,900
	девочки (n=8)	14,500 ± 1,857	14,500	14,000 – 15,750	11,800 – 18,000
	3 (6-11 лет)	24,404 ± 3,969	23,650	21,000 – 28,000	18,000 – 31,000
	мальчики (n=16)	23,556 ± 4,293	22,000	20,500 – 27,000	18,000 – 31,000
	девочки (n=10)	25,560 ± 3,562	25,000	22,000 – 28,000	20,600 – 31,000
	4 (11-18 лет)	52,213 ± 9,383	55,000	43,000 – 60,000	35,000 – 70,000
	мальчики (n=12)	52,000 ± 10,946	48,000	45,500 – 61,000	35,000 – 70,000
	девочки (n=19)	52,347 ± 8,571	55,000	43,000 – 60,000	38,000 – 60,000
Рост, см	1 (1 мес-3 года)	76,862 ± 11,271	75,000	70,000 – 85,000	57,000 – 95,000
	мальчики (n=19)	78,053 ± 11,432	78,000	70,500 – 90,000	57,000 – 95,000
	девочки (n=10)	74,600 ± 11,187	72,000	67,000 – 85,000	59,000 – 91,000
	2 (3-6 лет)	100,863 ± 5,701	100,000	96,000 – 105,000	95,000 – 110,000
	мальчики (n=14)	101,929 ± 5,539	102,000	96,000 – 107,000	95,000 – 110,000
	девочки (n=8)	99,000 ± 5,855	98,500	93,000 – 102,00	93,000 – 110,000
	3 (6-11 лет)	125,222 ± 9,508	124,000	118,000 – 132,000	114,000 – 144,00
	мальчики (n=16)	124,500 ± 8,438	122,500	118,000 – 130,000	114,00 – 143,000
	девочки (n=10)	128,500 ± 8,922	127,500	123,000 – 132,000	115,00 – 144,000
	4 (11-18 лет)	162,810 ± 9,064	165,000	154,000 – 170,00	145,00 – 180,000
	мальчики (n=12)	165,250 ± 9,459	169,000	157,000 – 172,00	149,00 – 180,000
	девочки (n=19)	161,263 ± 8,704	165,000	152,000 – 168,00	145,00 – 170,000
Площадь поверхности тела, м ²	1 (1 мес-3 года)	0,460 ± 0,089	0,480	0,400 – 0,530	0,260 – 0,610
	мальчики (n=19)	0,475 ± 0,086	0,490	0,411 – 0,540	0,260 – 0,610
	девочки (n=10)	0,433 ± 0,091	0,405	0,380 – 0,530	0,300 – 0,570
	2 (3-6 лет)	0,644 ± 0,062	0,620	0,600 – 0,680	0,520 – 0,740
	мальчики (n=14)	0,652 ± 0,054	0,655	0,610 – 0,690	0,570 – 0,739
	девочки (n=8)	0,621 ± 0,071	0,610	0,600 – 0,633	0,520 – 0,740
	3 (6-11 лет)	0,927 ± 0,142	0,900	0,830 – 1,010	0,740 – 1,390
	мальчики (n=16)	0,892 ± 0,112	0,860	0,800 – 0,995	0,740 – 1,110
	девочки (n=10)	0,983 ± 0,163	0,940	0,880 – 1,010	0,830 – 1,390
	4 (11-18 лет)	1,509 ± 0,195	1,520	1,315 – 1,680	1,100 – 1,870
	мальчики (n=12)	1,542 ± 0,19	1,510	1,410 – 1,705	1,250 – 1,870
	девочки (n=19)	1,489 ± 0,196	1,560	1,303 – 1,630	1,100 – 1,788

В зависимости от возраста дети и подростки были разделены на следующие подгруппы:

- от 1 месяца до 3 лет (n=29; 26,85%);
- от 3 до 6 лет (n=21; 19,44 %);
- от 6 до 11 лет (n=27; 25,00 %);
- старше 11 лет (n= 31; 28,71%).

Средняя величина, медиана, нижняя и верхняя квартиль, минимальное и максимальное значение возраста детей и подростков, рождённых доношенными в возрасте от 1 месяца до 18 лет, в каждой подгруппе приведены в таблице 2.

Таблица 2 – Средняя величина, медиана, нижняя и верхняя квартиль, минимальное и максимальное значение возраста детей и подростков, рождённых доношенными, в возрасте от 1 месяца до 18 лет, в каждой подгруппе

Возраст детей, лет	M ± SD	Me	Нижняя – Верхняя квартиль	Минимальное – максимальное значение
1	2	3	4	5
От 1 мес до 3 лет	1,560 ± 0,859	1,500	0,800 – 2,300	0,200 – 2,900
От 3 до 6 лет	4,106 ± 0,895	4,000	3,250 – 4,850	3,000 – 5,800
От 6 до 11 лет	7,937 ± 1,883	8,100	6,600 – 9,400	4,100 – 10,900
От 11 до 18 лет	15,165 ± 2,035	15,700	13,300 – 16,400	11,600 – 18,800

В исследовании приняли участие 61 мальчик (56,48%) и 47 девочек (43,52%). По половому соотношению выделенные ранее подгруппы детей между собой не различались (таблица 3).

Таблица 3 – Распределение детей и подростков от 1 мес до 18 лет, рождённых доношенными и принявших участие в исследовании, по полу и возрасту

Возраст детей, лет	Мальчики, n=61 (56,48%)	Девочки, n=47 (43,52%)
От 1 мес до 3 лет	19 (31,15%)	10 (21,28%)
От 3 до 6 лет	14 (22,95%)	7 (14,89%)
От 6 до 11 лет	16 (26,23%)	11 (23,40%)
От 11 до 18 лет	12 (19,67%)	19 (40,43%)

2.2. Дизайн исследования

В исследование включены дети и подростки, рождённые доношенными, в возрасте от 1 месяца до 18 лет. Дети и подростки были разделены по 4 группам в зависимости от возраста, проведён анализ амбулаторных карт детских поликлиник (форма 112/у), осуществлён клинический осмотр. После комплексного обследования дети и подростки приглашались в НИИ кардиологии Томского НИМЦ г. Томска для проведения дальнейшего исследования, включающего:

- Подробный сбор анамнеза.

При изучении анамнеза, в том числе перинатального, особое внимание уделялось особенностям течения беременности и родов у матери, наличию факторов риска развития заболеваний у детей. Проводилась оценка гестационного возраста, массы тела при рождении, состояния ребенка при рождении с указанием оценки по шкале Апгар, оценивалось течение неонатального периода. Особое внимание уделялось наличию врожденного порока сердца, в том числе открытого артериального протока, наличию нарушений ритма сердца у ребёнка, а также семейному анамнезу (наличие кардиомиопатий, ранней ишемической болезни сердца, ранней артериальной гипертензии у ближайших родственников). Оценивался социальный, эпидемиологический, генеалогический анамнез. Анализировалась успеваемость детей и подростков в образовательных учреждениях, их занятия спортом и физической культурой.

- Осмотр и физикальное обследование.

С помощью нормативных показателей и центильных таблиц [47, 67, 129, 246, 260] оценивались масса, рост, физическое развитие. Проводилось традиционное клиническое исследование по органам и системам. Изучалось наличие признаков острой вирусной инфекции, аускультативно оценивались наличие хрипов в легких, нарушение ритма или наличие шумов в области сердца, измерялось артериальное давление. Анализировалось нервно-психическое развитие детей и подростков.

Дизайн исследования: пилотное, одномоментное исследование.

Исследование одобрено лечебно-экспертной комиссией по биомедицинской этике НИИ кардиологии (протокол № 124 от 06.11.2014). Родители всех исследуемых детей и подростки старше 15 лет, участвующие в исследовании, давали информированное согласие на проведение обследования.

Этапы исследования представлены на рисунке 21.

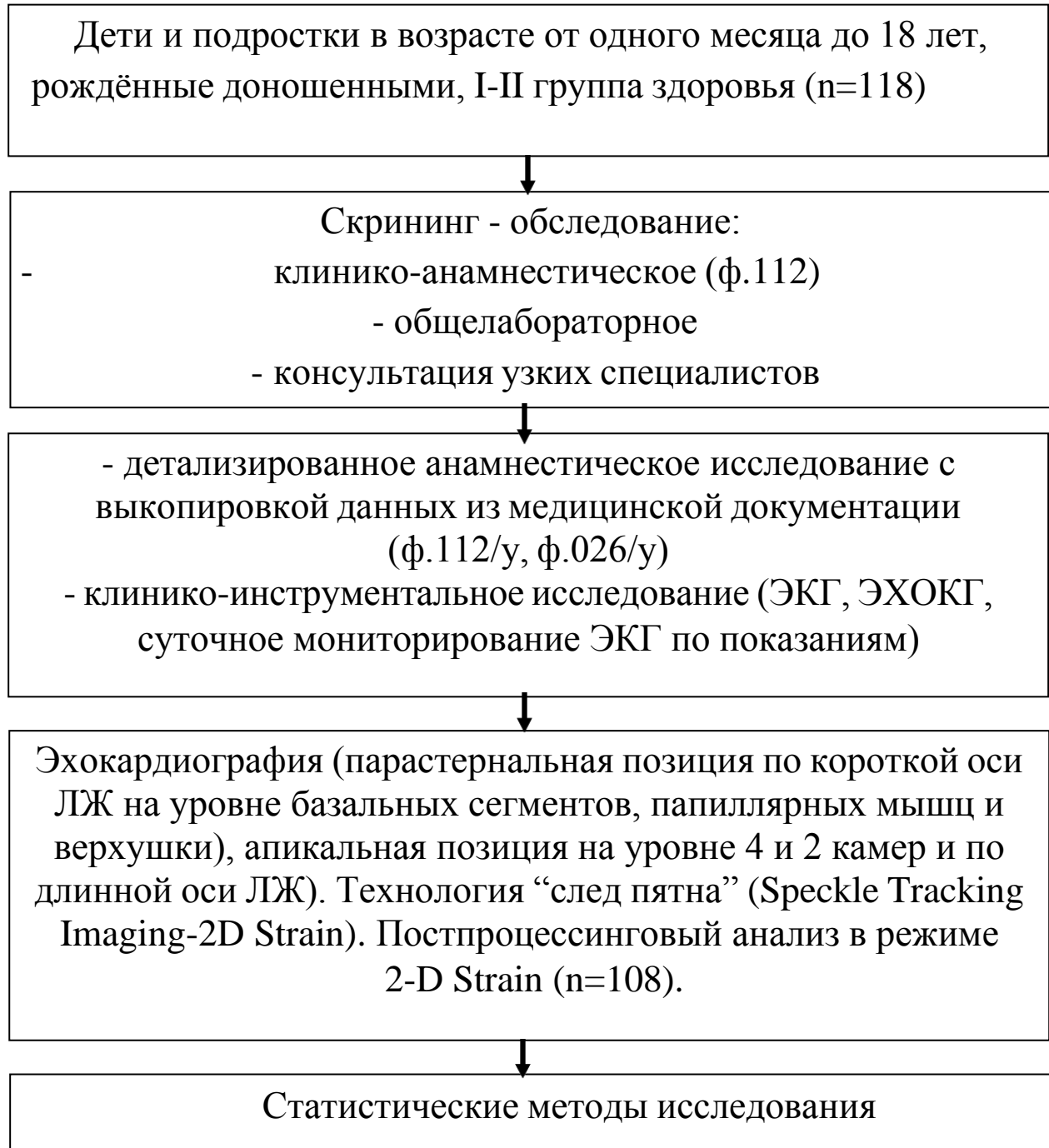


Рисунок 21 – Этапы исследования детей и подростков, рождённых доношенными, в возрасте от одного месяца до 18 лет

2.3. Методы исследования

ЭхоКГ выполнена на ультразвуковой системе Vivid E9 (GE, *Healthcare*) с использованием матричного датчика M5S (1,5-4,6 MHz).

2.3.1. Стандартная эхокардиография

ЭхоКГ была выполнена в двухмерном режиме из парастеральной позиции по короткой оси ЛЖ на уровне митрального клапана (МК), папиллярных мышц (ПМ), верхушки сердца и апикальных позиций (по длинной оси ЛЖ, на уровне двух и четырех камер).

Конечный систолический (КСО), конечный диастолический объем (КДО) и фракция выброса (ФВ) ЛЖ оценивались по Simpson [282]. В парастеральной позиции по длинной оси ЛЖ проводился расчет толщины межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки (ЗС) ЛЖ на уровне зубца Q_{ЭКГ} и определялись конечный диастолический и систолический размер ЛЖ [282] с последующим расчётом массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ) и индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) [282].

В импульсно-волновом доплерографическом режиме по спектру трансмитрального потока определяли значения максимальных скоростей E_{mitr} и A_{mitr} , и их отношение (E/A_{mitr}). Период изоволюмического расслабления (IVRT) ЛЖ рассчитывали по времени между окончанием кровотока в выносящем тракте ЛЖ и началом трансмитрального потока.

Используя технологию тканевого доплеровского изображения миокарда в импульсном режиме, оценивали скорость движения фиброзного кольца (ФК) МК на стороне боковой стенки ЛЖ в период ранней диастолы (E_m) и систолы (S_m). По значениям показателей трансмитрального потока E_{mitr} и скорости движения ФК МК E_m оценивали значение показателя E_{mitr}/E_m [281].

Показатели стандартной ЭхоКГ приведены в таблице 4.

Таблица 4 – Показатели стандартной ЭхоКГ у здоровых детей и подростков, рождённых доношенными, в возрасте от одного месяца до 18 лет

Показатели	Возраст детей, г	M ± SD	Me	Нижняя – Верхняя квартиль	Минимальное – максимальное значение	Различия по Kruskal – Wallis ANOVA (H, p)
1	2	3	4	5	6	7
КДО (Simpson), мл	1 мес до 3 лет	21,440 ± 7,990	22,000	15,000 – 25,000	8,000 – 44,000	H=67,125 p=0,0000
	От 3 до 6 лет	33,125 ± 7,890	30,500	29,000 – 38,500	17,000 – 48,000	
	От 6 до 11 лет	48,143 ± 11,288	51,000	41,000 – 54,000	26,000 – 74,000	
	От 11 до 18 лет	72,261 ± 17,728	68,000	61,000 – 81,000	41,000 – 107,000	
КДО (Simpson) на ППТ, мл/м ²	1 мес до 3 лет	46,274 ± 16,216	44,623	37,500 – 52,731	23,529 – 104,762	H=8,118 p=0,044
	От 3 до 6 лет	51,212 ± 12,132	48,491	44,190 – 62,070	26,154 – 70,492	
	От 6 до 11 лет	52,502 ± 11,415	51,998	44,788 – 59,973	33,094 – 74,000	
	От 11 до 18 лет	51,215 ± 18,861	45,031	40,252 – 61,404	26,282 – 118,000	
КСО (Simpson), мл	1 мес до 3 лет	5,000 ± 2,466	5,000	3,000 – 7,000	1,000 – 10,000	H=54,913 p=0,0000
	От 3 до 6 лет	7,688 ± 2,496	8,000	6,500 – 9,000	2,000 – 13,000	
	От 6 до 11 лет	12,381 ± 4,318	12,000	10,000 – 14,000	5,000 – 21,000	
	От 11 до 18 лет	19,522 ± 7,217	19,000	15,000 – 26,000	4,000 – 32,000	
КСО (Simpson) на ППТ, мл/м ²	1 мес до 3 лет	10,529 ± 4,907	10,172	6,513 – 14,160	3,333 – 20,513	H=8,589 p=0,0353
	От 3 до 6 лет	11,825 ± 3,657	11,815	10,479 – 13,995	3,077 – 18,571	
	От 6 до 11 лет	13,426 ± 4,507	13,041	10,164 – 16,623	6,757 – 21,622	
	От 11 до 18 лет	13,867 ± 6,816	13,663	9,202 – 15,789	3,101 – 36,000	
ФВ ЛЖ %	1 мес до 3 лет	76,375 ± 9,235	75,000	69,697 – 84,000	57,143 – 93,182	H=2,822 p= 0,420
	От 3 до 6 лет	76,780 ± 6,411	75,000	72,207 – 82,207	66,667 – 88,235	
	От 6 до 11 лет	74,403 ± 6,097	75,862	70,370 – 77,778	58,824 – 87,273	
	От 11 до 18 лет	72,764 ± 8,811	71,667	66,176 – 80,208	55,932 – 93,443	
Индекс сферичности ЛЖ в диастолу, усл.ед	1 мес до 3 лет	0,581 ± 0,083	0,592	0,537 – 0,631	0,400 – 0,721	H=8,683 p=0,0338
	От 3 до 6 лет	0,580 ± 0,069	0,579	0,541 – 0,61	0,464 – 0,708	
	От 6 до 11 лет	0,566 ± 0,072	0,555	0,540 – 0,593	0,457 – 0,762	
	От 11 до 18 лет	0,570 ± 0,085	0,532	0,486 – 0,559	0,427 – 4,500	

Продолжение таблицы 4

1	2	3	4	5	6	7
Длинник ЛЖ в диастолу, см	1 мес до 3 лет	4,396 ± 0,516	4,400	4,200 – 4,700	2,900 – 5,200	H=53,043 p=0,0000
	От 3 до 6 лет	5,288 ± 0,561	5,500	4,900 – 5,700	3,700 – 5,800	
	От 6 до 11 лет	6,076 ± 0,889	6,300	5,800 – 6,600	3,900 – 7,400	
	От 11 до 18 лет	7,000 ± 1,050	7,000	6,800 – 7,600	4,300 – 9,000	
Длинник ЛЖ в диастолу на ППТ, см/ м ²	1 мес до 3 лет	9,822 ± 1,839	9,629	8,470 – 10,760	6,744 – 15,769	H=56,010 p=0,0000
	От 3 до 6 лет	8,196 ± 1,056	8,310	7,687 – 8,953	5,692 – 9,661	
	От 6 до 11 лет	6,634 ± 1,097	6,735	6,000 – 7,531	4,286 – 8,378	
	От 11 до 18 лет	5,045 ± 2,251	4,671	4,211 – 5,263	2,619 – 14,400	
Поперечник ЛЖ в диастолу, см	1 мес до 3 лет	2,588 ± 0,415	2,750	2,300 – 2,900	1,600 – 3,100	H=49,745 p=0,0000
	От 3 до 6 лет	3,044 ± 0,331	2,950	2,850 – 3,350	2,600 – 3,600	
	От 6 до 11 лет	3,465 ± 0,325	3,500	3,200 – 3,750	2,900 – 4,000	
	От 11 до 18 лет	5,145 ± 6,905	3,700	3,400 – 4,000	2,500 – 36,000	
Поперечник ЛЖ в диастолу на ППТ, см/ м ²	1 мес до 3 лет	5,717 ± 0,892	5,750	5,185 – 6,333	3,448 – 7,308	H=47,869 p=0,0000
	От 3 до 6 лет	4,715 ± 0,593	4,876	4,195 – 5,153	3,836 – 5,593	
	От 6 до 11 лет	3,802 ± 0,562	3,762	3,519 – 4,217	2,302 – 4,865	
	От 11 до 18 лет	3,546 ± 4,181	2,515	2,177 – 2,721	1,488 – 21,176	
Индекс сферичности в систолу, усл.ед	1 мес до 3 лет	0,480 ± 0,092	0,500	0,429 – 0,548	0,310 – 0,68	H=8,683 p=0,0338
	От 3 до 6 лет	0,500 ± 0,103	0,493	0,436 – 0,514	0,378 – 0,824	
	От 6 до 11 лет	0,523 ± 0,142	0,467	0,432 – 0,588	0,400 – 0,700	
	От 11 до 18 лет	0,465 ± 0,118	0,460	0,372 – 0,548	0,127 – 0,618	
Длинник ЛЖ в систолу, см	1 мес до 3 лет	3,008 ± 0,417	3,000	2,800 – 3,100	2,000 – 3,800	H=57,287 p=0,0000
	От 3 до 6 лет	3,644 ± 0,627	3,800	3,450 – 3,950	1,700 – 4,500	
	От 6 до 11 лет	4,152 ± 0,765	4,100	3,800 – 4,500	1,900 – 5,900	
	От 11 до 18 лет	5,143 ± 0,803	5,200	4,700 – 5,500	3,400 – 7,200	
Поперечник ЛЖ в систолу, см	1 мес до 3 лет	1,472 ± 0,329	1,600	1,200 – 1,700	0,900 – 2,000	H=41,053 p=0,0000
	От 3 до 6 лет	1,769 ± 0,215	1,800	1,650 – 1,900	1,400 – 2,300	
	От 6 до 11 лет	2,090 ± 0,313	2,100	1,900 – 2,300	1,600 – 2,800	
	От 11 до 18 лет	2,296 ± 0,524	2,400	2,100 – 2,600	0,700 – 3,100	

Продолжение таблицы 4

1	2	3	4	5	6	7
МЖП, мм	1 мес до 3 лет	3,875 ± 0,850	4,000	3,000 – 4,000	3,000 – 6,000	H=30,413 p =0,0000
	От 3 до 6 лет	3,938 ± 0,772	4,000	3,500 – 4,000	3,000 – 6,000	
	От 6 до 11 лет	4,905 ± 0,995	5,000	4,000 – 6,000	3,000 – 6,000	
	От 11 до 18 лет	5,696 ± 1,363	5,000	5,000 – 7,000	3,000 – 8,000	
Задняя стенка ЛЖ, мм	1 мес до 3 лет	3,917 ± 0,776	4,000	3,000 – 4,500	3,000 – 5,000	H=41,593 p =0,0000
	От 3 до 6 лет	4,313 ± 0,946	4,000	4,000 – 4,500	3,000 – 6,000	
	От 6 до 11 лет	4,952 ± 0,973	5,000	5,000 – 5,000	3,000 – 7,000	
	От 11 до 18 лет	6,478 ± 1,310	6,000	6,000 – 8,000	3,000 – 9,000	
Задняя стенка ЛЖ на ППТ, мм/м ²	1 мес до 3 лет	8,892 ± 2,457	8,824	6,897 – 10,526	5,455 – 13,158	H=40,022 p =0,0000
	От 3 до 6 лет	6,712 ± 1,668	6,557	5,798 – 7,185	4,054 – 10,169	
	От 6 до 11 лет	5,407 ± 1,437	5,001	4,546 – 6,625	3,158 – 8,108	
	От 11 до 18 лет	4,578 ± 1,467	4,114	3,846 – 5,000	2,400 – 10,000	
КДР, мм	1 мес до 3 лет	27,625 ± 4,633	28,000	23,500 – 31,500	20,000 – 36,000	H=62,884 p =0,0000
	От 3 до 6 лет	33,125 ± 2,473	32,500	32,000 – 35,000	29,000 – 37,000	
	От 6 до 11 лет	36,143 ± 3,511	35,000	34,000 – 39,000	30,000 – 44,000	
	От 11 до 18 лет	44,783 ± 4,348	45,000	42,000 – 48,000	36,000 – 52,000	
КСР, мм	1 мес до 3 лет	15,542 ± 3,388	15,000	13,000 – 18,000	10,000 – 22,000	H=46,212 p =0,0000
	От 3 до 6 лет	18,438 ± 2,851	19,000	16,000 – 21,000	13,000 – 23,000	
	От 6 до 11 лет	19,643 ± 4,656	20,000	18,000 – 22,000	2,500 – 25,000	
	От 11 до 18 лет	25,783 ± 4,000	26,000	23,000 – 28,000	18,000 – 32,000	
Масса миокарда ЛЖ, г	1 мес до 3 лет	20,337 ± 6,424	19,447	16,194 – 22,883	9,271 – 35,478	H=59,224 p =0,0000
	От 3 до 6 лет	29,730 ± 7,274	27,932	24,607 – 34,273	22,452 – 48,883	
	От 6 до 11 лет	42,709 ± 11,293	39,440	35,478 – 42,766	27,063 – 68,151	
	От 11 до 18 лет	80,186 ± 31,684	76,552	59,666 – 97,436	0,6 – 145,222	
ИММЛЖ, г/ м ²	1 мес до 3 лет	44,483 ± 12,412	42,919	37,197 – 48,003	27,268 – 69,565	H=7,665 p =0,0535
	От 3 до 6 лет	46,267 ± 11,575	44,512	36,806 – 51,796	30,756 – 70,844	
	От 6 до 11 лет	46,476 ± 12,18	44,495	39,241 – 52,726	28,487 – 86,943	
	От 11 до 18 лет	58,24 ± 22,434	52,073	43,495 – 68,203	31,678 – 125,649	
Emitr, см/с	1 мес до 3 лет	101,632 ± 16,76	100,000	94,000 – 112,000	70,000 – 138,000	H=4,444 p=0,217
	От 3 до 6 лет	95,357 ± 16,754	90,500	80,000 – 111,000	74,000 – 120,000	
	От 6 до 11 лет	98,118 ± 16,093	100,000	92,000 – 110,000	67,000 – 124,000	
	От 11 до 18 лет	91,174 ± 13,034	88,000	85,000 – 100,000	69,000 – 124,000	

Продолжение таблицы 4

1		3	4	5	6	7
Amitr, см/с	1 мес до 3 лет	77,167 ± 19,949	78,500	68,000 – 87,000	35,000 – 110,000	H=15,656 p =0,0013
	От 3 до 6 лет	57,923 ± 13,518	60,000	55,000 – 62,000	34,000 – 87,000	
	От 6 до 11 лет	54,294 ± 11,301	55,000	47,000 – 61,000	36,000 – 75,000	
	От 11 до 18 лет	51,091 ± 10,712	49,000	44,000 – 61,000	33,000 – 72,000	
E/ Amitr, усл.ед	1 мес до 3 лет	1,472 ± 0,553	1,386	1,092 – 1,534	1,009 – 3,029	H=10,436 p =0,0152
	От 3 до 6 лет	1,759 ± 0,558	1,526	1,418 – 1,919	1,115 – 3,051	
	От 6 до 11 лет	1,86 ± 0,400	1,644	1,517 – 2,167	1,353 – 2,531	
	От 11 до 18 лет	1,854 ± 0,444	1,747	1,463 – 2,120	1,313 – 3,030	
Emitr/Em, усл.ед	1 мес до 3 лет	6,646 ± 1,677	6,444	5,333 – 8,154	3,684 – 9,385	H=17,815 p =0,0005
	От 3 до 6 лет	5,711 ± 1,693	5,323	4,526 – 7,059	3,700 – 9,750	
	От 6 до 11 лет	5,231 ± 1,348	5,263	4,000 – 5,600	3,826 – 9,462	
	От 11 до 18 лет	4,667 ± 0,741	4,400	4,111 – 4,950	3,650 – 6,889	
Em, см/с	1 мес до 3 лет	15,789 ± 2,720	15,000	13,000 – 18,000	12,000 – 22,000	H=18,705 p =0,0003
	От 3 до 6 лет	17,5 ± 3,391	17,500	16,000 – 20,000	8,000 – 22,000	
	От 6 до 11 лет	19,471 ± 4,125	19,000	17,000 – 23,000	11,000 – 25,000	
	От 11 до 18 лет	19,739 ± 2,700	20,000	18,000 – 20,000	13,000 – 28,000	
Sm, см/с	1 мес до 3 лет	9,632 ± 2,629	9,000	8,000 – 11,000	6,000 – 15,000	H=9,355 p =0,0249
	От 3 до 6 лет	10,071 ± 3,075	9,500	8,000 – 12,000	6,000 – 16,000	
	От 6 до 11 лет	12,353 ± 3,040	11,000	11,000 – 14,000	7,000 – 17,000	
	От 11 до 18 лет	11,087 ± 2,214	11,000	9,000 – 14,000	8,000 – 15,000	
Am, см/с	1 мес до 3 лет	8,429 ± 4,669	7,000	6,000 – 8,000	3,000 – 21,000	H=8,676 P=0,034
	От 3 до 6 лет	6,000 ± 1,080	6,000	5,000 – 7,000	4,000 – 8,000	
	От 6 до 11 лет	6,571 ± 1,651	7,000	5,000 – 8,000	4,000 – 9,000	
	От 11 до 18 лет	7,389 ± 1,819	7,000	7,000 – 8,000	4,000 – 11,000	
Em/Am, усл.ед	1 мес до 3 лет	2,139 ± 0,859	2,208	1,714 – 2,400	0,857 – 4,333	H=12,300 p =0,0064
	От 3 до 6 лет	2,896 ± 0,542	2,857	2,429 – 3,200	2,000 – 3,800	
	От 6 до 11 лет	3,030 ± 1,025	2,774	2,429 – 3,600	1,571 – 4,750	
	От 11 до 18 лет	2,796 ± 0,722	2,786	2,500 – 3,000	1,636 – 5,000	

Примечание. КДО – конечно-диастолический объем, КСО – конечно-систолический объем, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, КДР – конечный диастолический размер, КСР – конечный систолический размер, ППТ – площадь поверхности тела, МЖП – межжелудочковая перегородка, Emitr – максимальная скорость трансмитрального кровотока в раннюю диастолу, см/с; Amitr, – максимальная скорость трансмитрального кровотока в систолу предсердий, см/с; Em – скорость движения фиброзного кольца митрального клапана на стороне боковой стенки левого желудочка в раннюю диастолу, см/с.

2.3.2. Определение показателей механики левого желудочка в двухмерном режиме

Технология «след пятна» (Speckle Tracking Imaging) в двухмерном режиме выполнена для оценки механики ЛЖ. Для постпроцессингового анализа механики ЛЖ регистрировали двухмерные изображения ЛЖ в количестве трех сердечных циклов при частоте кадров (Frame Rate) не менее 40/сек (таблица 5).

Таблица 5 – Частота кадров в серошкальном изображении на базальном уровне, на уровне папиллярных мышц и верхушки

Частота кадров в серошкальном изображении, кадр/сек	M ± SD	Me	Нижняя – Верхняя квартиль	Минимальное – максимальное значение
1	2	3	4	5
На базальном уровне	58,686 ± 5,521	59,000	55,000 – 63,000	43,000 – 84,000
На уровне папиллярных мышц	59,023 ± 7,600	59,000	55,000 – 63,000	43,000 – 114,000
На уровне верхушки	58,244 ± 5,499	59,000	55,000 – 63,000	43,000 – 84,000
На уровне 5 камер	55,349 ± 4,705	55,000	53,000 – 59,000	43,000 – 63,000
На уровне 4 камер	54,919 ± 4,731	55,000	53,000 – 55,000	43,000 – 63,000
На уровне 2 камер	54,500 ± 4,581	55,000	53,000 – 55,000	43,000 – 63,000

Частота сердечных сокращений у детей представлена в таблице 6. Зарегистрированные в серошкальном изображении кинопетли (в количестве не менее 3 циклов) переносили на рабочую станцию «EchoPAC» (GE, *Healthcare*), где в режиме *off-line* оценивали показатели механики ЛЖ (версия 113.1).

Таблица 6 – Частота сердечных сокращений у детей на базальном уровне, уровне папиллярных мышц и верхушки

Частота сердечных сокращений, уд/мин	M ± SD	Me	Нижняя – Верхняя квартиль	Минимальное – максимальное значение
1	2	3	4	5
На базальном уровне	95,674±25,166	91,000	79,000 – 108,000	54,000 – 157,000
На уровне папиллярных мышц	95,651±23,980	91,500	79,000 – 111,000	59,000 – 180,000
На уровне верхушки	97,977±24,228	97,500	80,000 – 114,000	58,000 – 180,000
На уровне 5 камер	98,267±24,996	92,000	79,000 – 114,000	55,000 – 161,000
На уровне 4 камер	97,849±25,597	95,500	77,000 – 115,000	56,000 – 161,000
На уровне 2 камер	97,570±25,316	91,000	79,000 – 115,000	55,000 – 164,000

Затем «автоматически» получали изогнутый M-режим, кривые ротации (Rotation, $^{\circ}$), скорости ротации (Rotation Rate, $^{\circ}/c^{-1}$) от сегментов ЛЖ, кривые глобальной ротации и скорости глобальной ротации, кривые скручивания (Twist, $^{\circ}$), кривые Strain (%) и Strain Rate (c^{-1}) от сегментов ЛЖ, кривые глобальной деформации и скорости глобальной деформации ЛЖ по окружности.

По двухмерным изображениям ЛЖ из парастернальной позиции по короткой оси ЛЖ на уровне базальных, верхушечных сегментов и ПМ оценивали ротацию ЛЖ на уровне базальных сегментов (Rot_{MV}), ПМ (Rot_{PM}) и верхушечных сегментов (Rot_{Apex}) в конце систолы, а также скорость ротации ($RotR$) в систолу и в раннюю диастолу на вышеуказанных уровнях (рисунок 22), а также ротацию и скорость ротации каждого из шести визуализируемых сегментов ЛЖ (рисунок 23).

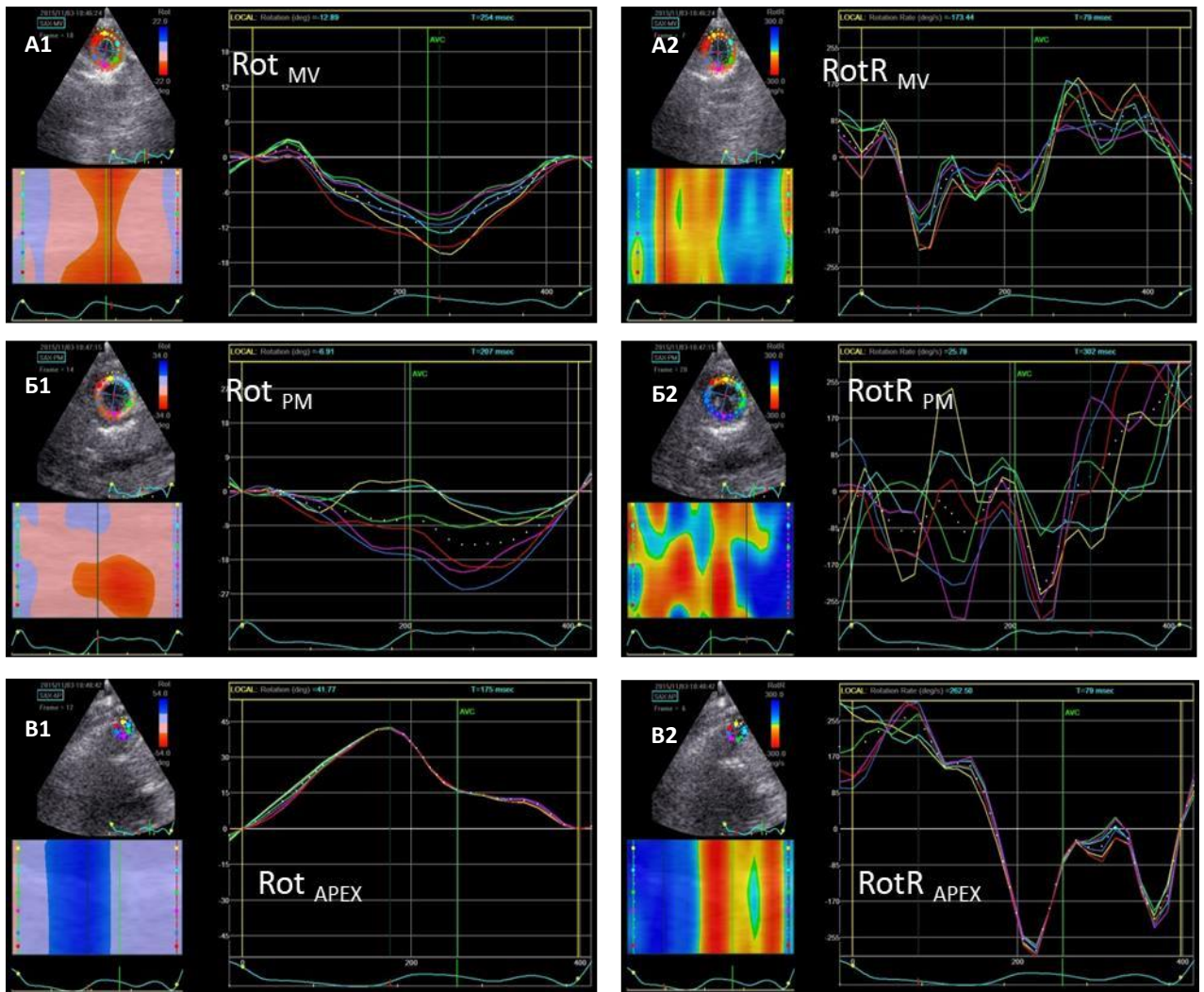


Рисунок 22 – Эхокардиограммы из парастеральной позиции по короткой оси ЛЖ. Кривые ротации (1), скорости ротации (2) ЛЖ на уровне базальных сегментов (А), папиллярных мышц (Б) и верхушечных сегментов (В) ребёнка Р.в возрасте 2 месяцев

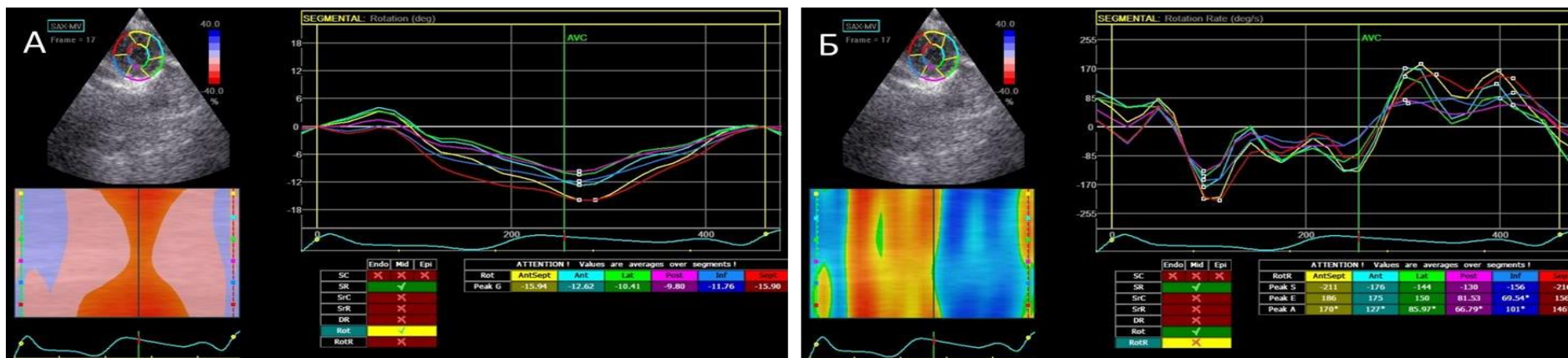


Рисунок 23 – Эхокардиограмма по короткой оси левого желудочка на уровне митрального клапана ребенка Р. в возрасте 2 месяцев в режиме Rotation (А) и Rotation Rate (Б), представленная в виде кривых и их значений в табличном варианте

Скручивание ЛЖ (Twist) определяли автоматически или как разность значений ротации на уровне верхушечных сегментов ЛЖ (Rot_{Apex}) и на уровне базальных сегментов (Rot_{MV}) в систолу, выраженную в градусах. Скорость скручивания (Twist Rate) определяли либо автоматически, либо по разности значений скорости ротации ЛЖ на уровне верхушечных сегментов и на уровне базальных сегментов (в $\text{град}/\text{с}^{-1}$) в систолу (рисунок 24).

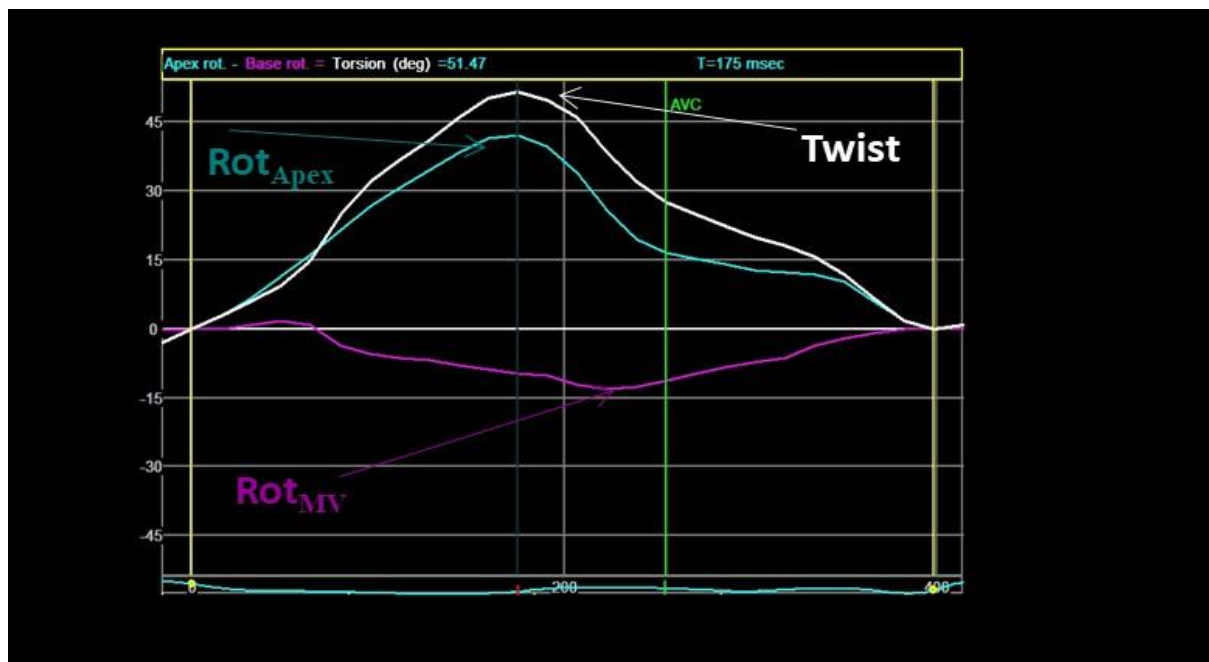


Рисунок 24 – Кривая скручивания (Twist) левого желудочка ребенка Р. в возрасте 2 месяцев

Примечание. Кривая белого цвета – скручивание ЛЖ; кривая розового цвета – ротация ЛЖ на уровне базальных сегментов; кривая голубого цвета – ротация ЛЖ на уровне верхушечных сегментов

Раскручивание (Untwist) оценивали как разность скоростей ротации ЛЖ на уровне верхушечных и базальных сегментов в период ранней диастолы ($\text{Untwist} = \text{RotRate}_{\text{Apex}}E - \text{RotRate}_{\text{MV}}E$), либо автоматически (рисунок 25).

По кривым, полученным из апикальной позиции на уровне четырех, двух камер и по длинной оси ЛЖ, рассчитывали глобальную деформацию ЛЖ (Global Longitudinal Strain – GLS) и скорость глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении в систолу (Global Longitudinal Strain Rate – GLSR), в период ранней диастолы (Global Longitudinal Strain RateE – GLSRE), а также

деформацию и скорость деформации каждого из 6 визуализируемых сегментов ЛЖ (рисунок 26).

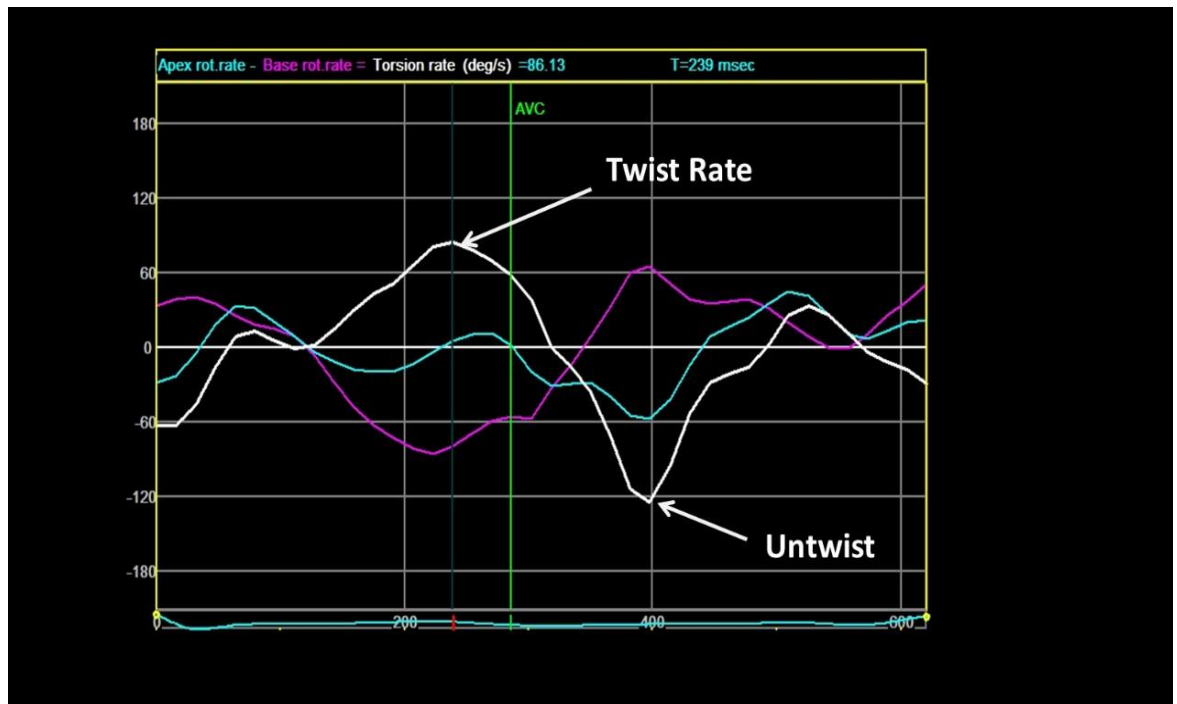


Рисунок 25 – Кривая раскручивания (Untwist) ЛЖ. Ребенок 2 месяцев

Примечание. Кривая белого цвета – раскручивание ЛЖ; кривая розового цвета – скорость ротации ЛЖ в период ранней диастолы на уровне базальных сегментов; кривая голубого цвета – скорость ротации ЛЖ на уровне верхушечных сегментов в период ранней диастолы

Кривые, полученные из парастернальной позиции на уровне базальных сегментов ЛЖ, ПМ и верхушечных сегментов ЛЖ, использовали для определения глобальной и региональной деформации и скорости деформации ЛЖ по окружности в систолу (Global Circumferential Strain/ Strain Rate) и в период ранней диастолы (Global Circumferential Strain Rate E) на соответствующих уровнях: Global Circumferential Strain_{MV}/Strain Rate_{MV}, Global Circumferential Strain_{PM}/Strain Rate_{PM} и Global Circumferential Strain_{Apex}/Strain Rate_{Apex} (рисунок 27). Значения GSS_{Avg} эндокардиального и эпикардиального слоев получали автоматически.

Аналогично по двухмерным изображениям из апикальной позиции были получены кривые глобальной и региональной деформации эндокардиального, среднего и эпикардиального слоев ЛЖ в продольном направлении (рисунок 28).

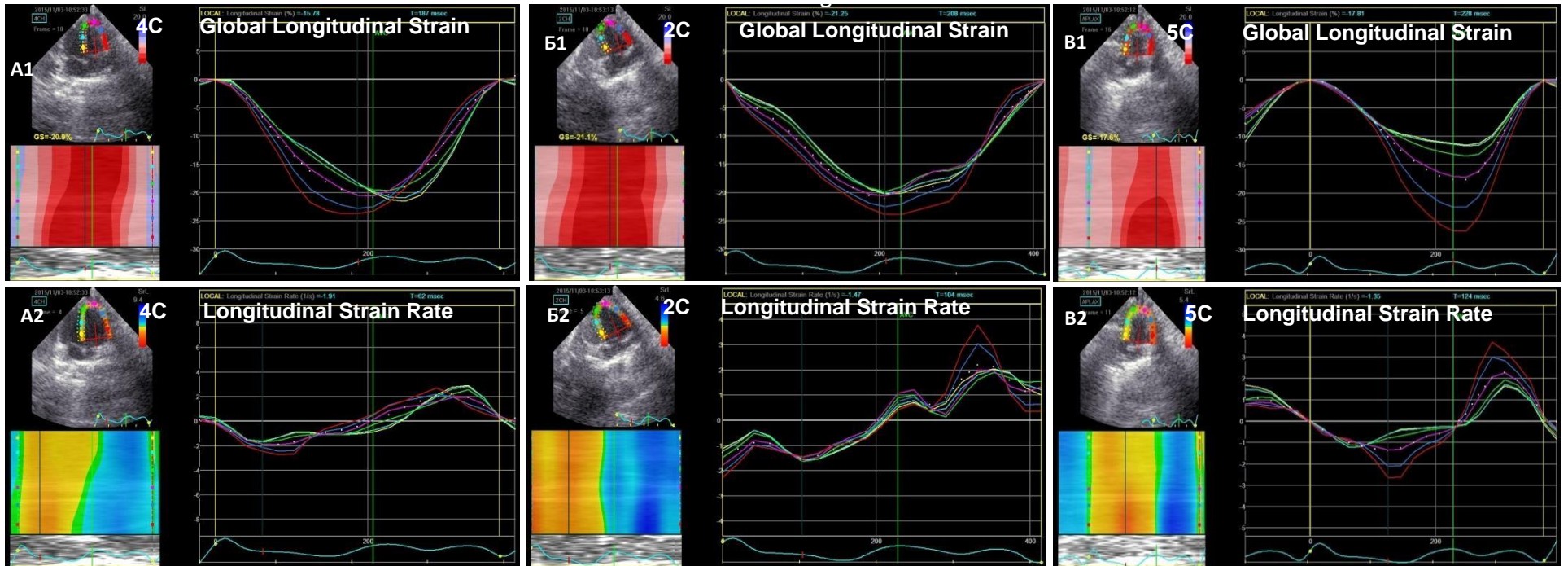


Рисунок 26 – Эхокардиограмма из апикальной позиции на уровне 4 камер (А), 2 камер (Б) и на уровне 5 камер (В) ребенка Р. в возрасте 2 месяцев в режиме Strain (1) и Strain Rate (2) сегментов левого желудочка

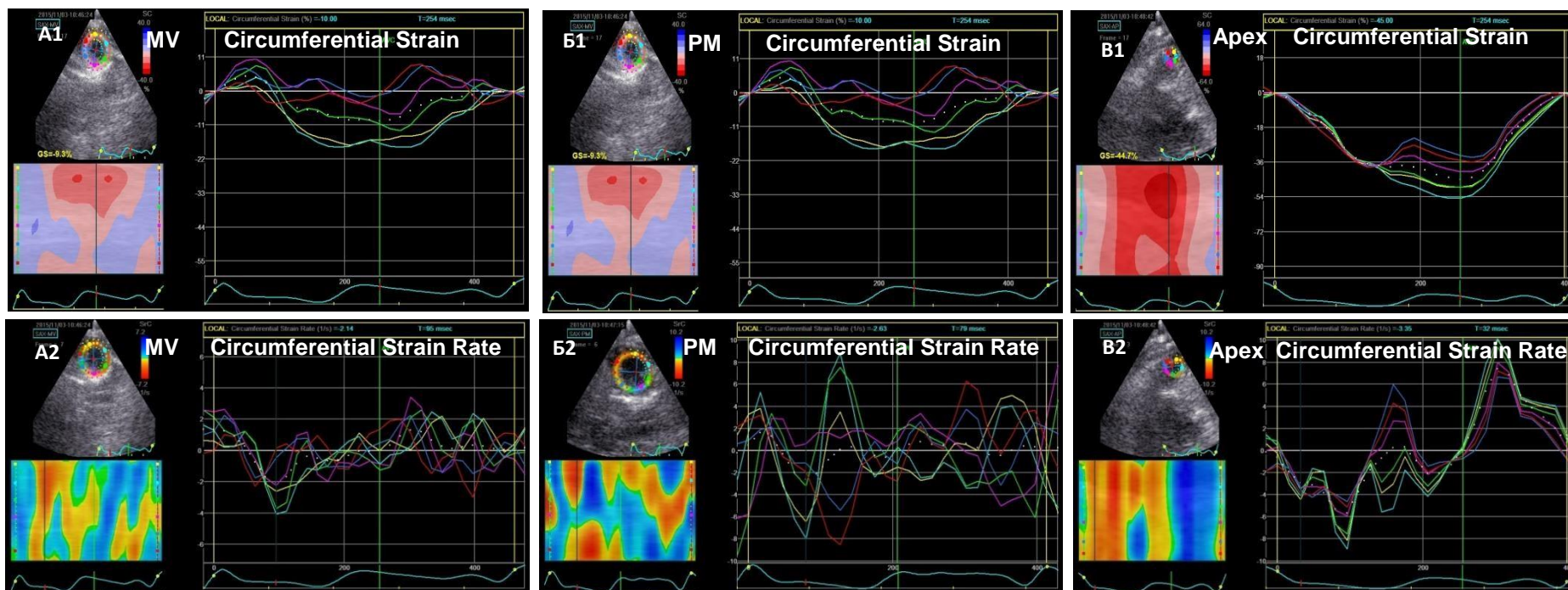


Рисунок 27 – Эхокардиограммы из парастеральной позиции по короткой оси ЛЖ на уровне базальных сегментов (А), папиллярных мышц (Б) и верхушки ЛЖ (В) ребенка Р. в возрасте 2 месяцев. Кривые Strain (1) и Strain Rate (2) по окружности от сегментов левого желудочка

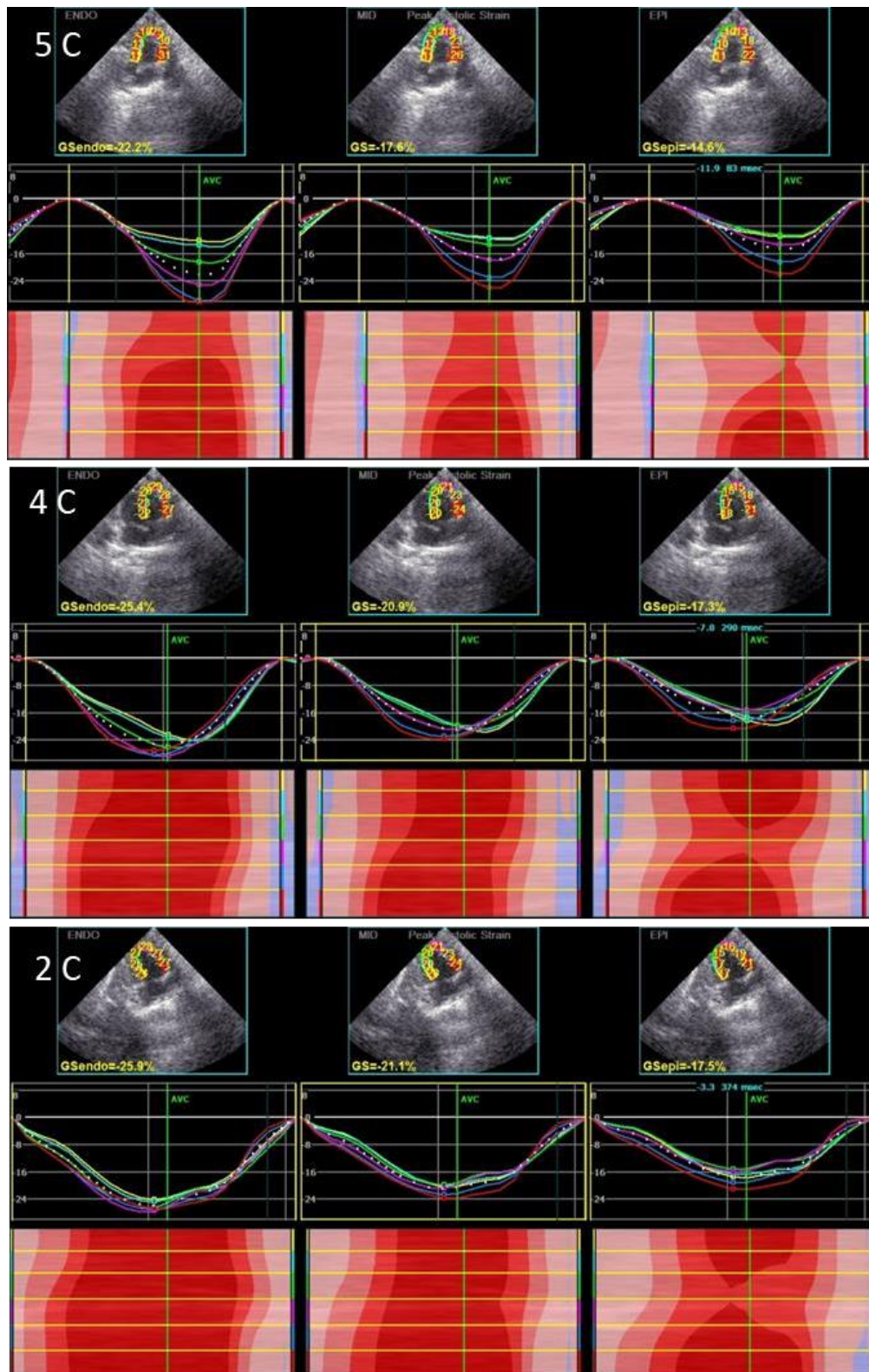


Рисунок 28 – Эхокардиограмма из апикальной позиции на уровне 2, 4 камер и по длинной оси ЛЖ у ребенка 2 месяцев

Примечание. Изогнутый М-режим и кривые глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении на уровне эндокардиального, среднего и эпикардиального слоев (кривая белого цвета) и от сегментов левого желудочка (цветные кривые).

Значения GLS_{Avg} эндокардиального и эпикардиального слоев получали автоматически или рассчитывали по формуле: для эндокардиального слоя – $Global\ Longitudinal\ Strain_{endoAVG} (GLS_{endoAVG}) = (GLS_{endo5C} + GLS_{endo4C} + GLS_{endo2C})/3$ и для эпикардиального слоя $Global\ Longitudinal\ Strain_{epiAVG} (GLS_{epiAVG}) = (GLS_{epi5C} + GLS_{epi2C} + GLS_{epi4C})/3$ соответственно.

Помимо абсолютных показателей, нами были оценены временные показатели механики ЛЖ: время до пиковой деформации в систолу в продольном направлении (Time to GLS) и по окружности (Time to GCS), время до пика ротации ЛЖ в систолу (Time to Rot_{MV}, Time to Rot_{PM}, Time to Rot_{Apex}), время до пика скручивания ЛЖ в систолу (Time to Twist), раскручивания ЛЖ в период ранней диастолы (Time to Untwist), а также значения времени до пика скоростей перечисленных параметров в систолу и в раннюю диастолу.

2.3.3. Внутриоператорская и межоператорская воспроизводимость

При оценке ротации в режиме 2D Strain оптимальные для анализа изображения в покое были получены у 108 из 118 обследуемых здоровых детей и подростков. Возможность метода составила 97,73%.

Нами была исследована внутри- и межоператорская воспроизводимость оценки глобальной ротации ЛЖ на уровне митрального клапана, папиллярных мышц и верхушки сердца, а также скручивание в режиме 2 D Strain. В анализ были включены 10 здоровых детей в возрасте от 1 года до 18 лет, выбранных случайным образом. Внутриоператорская воспроизводимость оценивалась тем же исследователем спустя 2 недели после первоначальной оценки без просмотра результатов предыдущего исследования.

Другой эксперт, не знакомый с результатами оценки первого исследователя, производил анализ параметров 2D Strain выбранных записей с последующей оценкой межоператорской воспроизводимости. Показатели воспроизводимости у одного исследователя представлены в таблице 7.

Таким образом, средняя разность измерений глобальной ротации на уровне митрального клапана, папиллярных мышц, верхушки сердца, скручивания ЛЖ не превышала 1%, что говорит об отсутствии систематического расхождения. Стандартное отклонение разностей по всем исследуемым параметрам составило не более 0,458, что невелико по сравнению с самими значениями ротации. Разброс разностей значений двух измерений не выходил за рамки $\pm 1,96$ SD (рисунок 29).

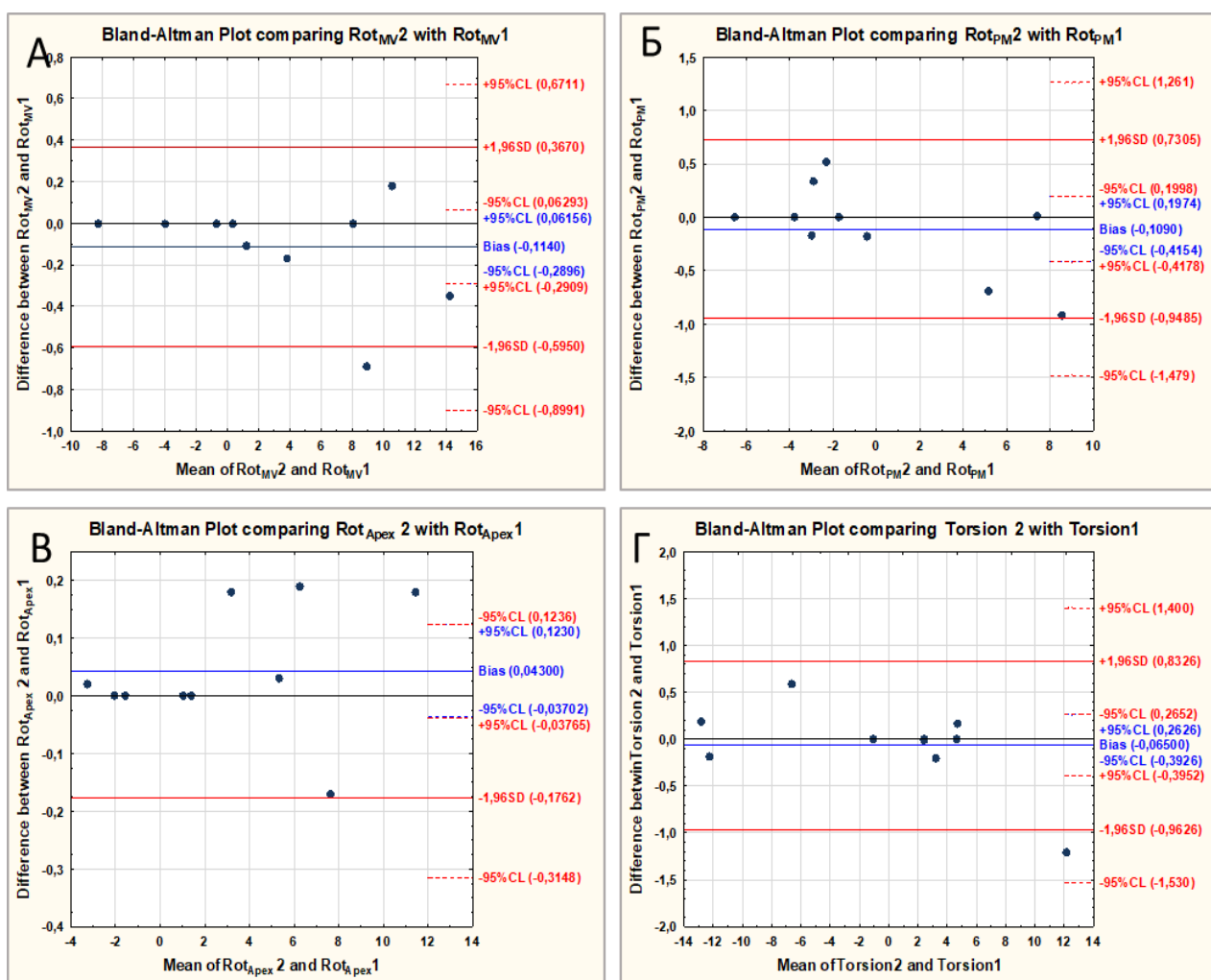


Рисунок 29 – Диаграммы Бланд-Альтмана, показывающие согласие у одного исследователя для глобальной ротации на уровне митрального клапана (А), папиллярных мышц (Б), верхушки сердца (В), скручивания ЛЖ (Г)

Значения ротации на базальном уровне, уровне папиллярных мышц и верхушки показали высокий уровень внутриклассовой корреляции. В

совокупности режим 2D Strain обладает высокой воспроизводимостью у одного и того же исследователя.

Межоператорская воспроизводимость оказалась ниже внутриоператорской, тем не менее, её показатели были удовлетворительными (таблица 8) (рисунок 30).

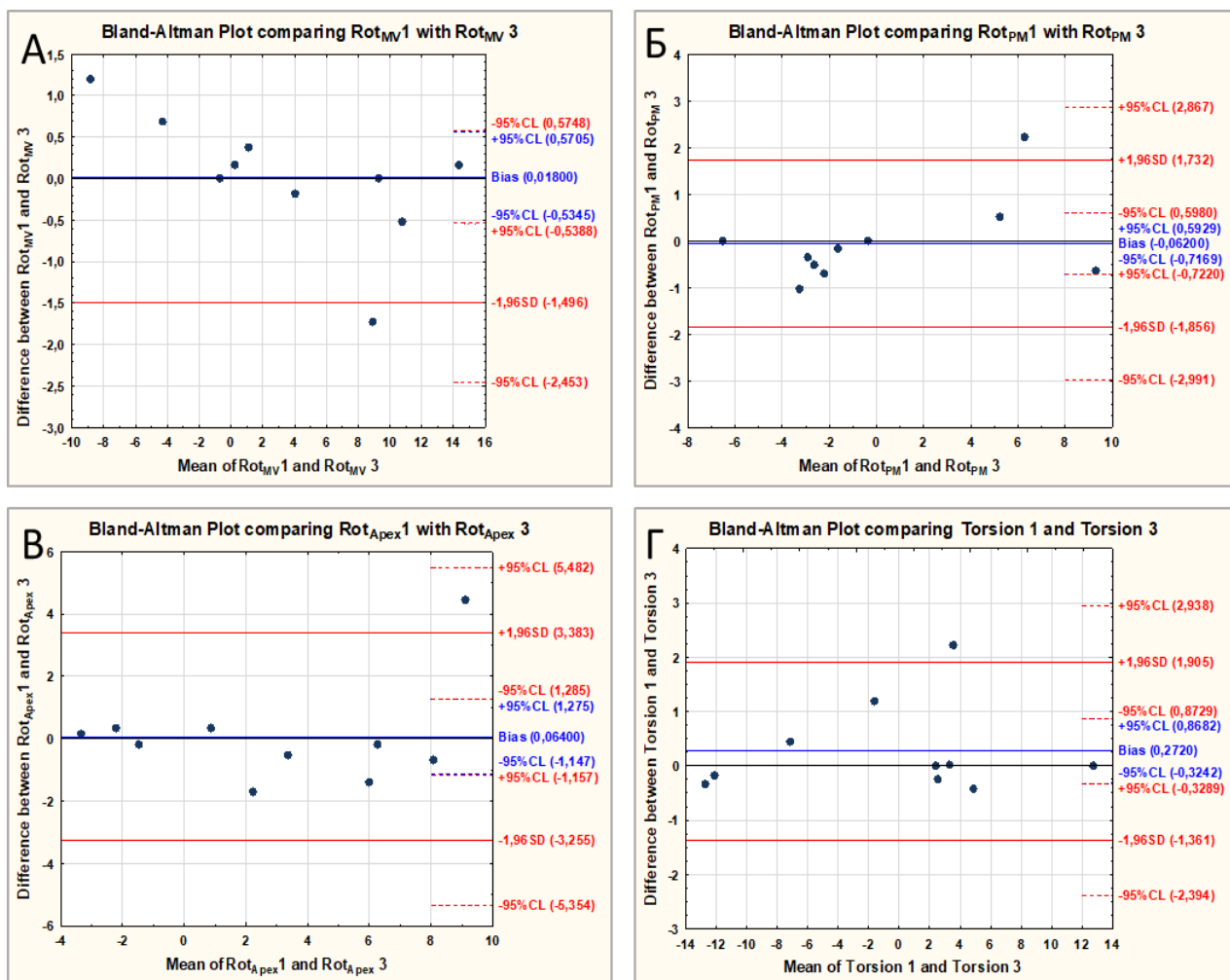


Рисунок 30 – Диаграммы Бланд-Альтмана, показывающие согласие между разными исследователями для глобальной ротации на уровне митрального клапана (А), папиллярных мышц (Б), верхушки сердца (В), скручивания ЛЖ (Г)

Воспроизводимость у одного и разных исследователей оценивалась с использованием внутриклассового коэффициента корреляции и по методу Бланд-Альтмана.

Оценка согласия между методами анализа деформации ЛЖ произведена с помощью корреляционного анализа Спирмена и оценки внутриклассового коэффициента корреляции.

Таблица 7 – Показатели внутриоператорской воспроизводимости параметров ротации на уровне митрального клапана, папиллярных мышц, верхушки сердца, твиста

Показатель	ИСС (95% ДИ)	Средняя разность измерений	Стандартное отклонение разностей	Стандартная ошибка измерений
Rot _{MV} , °	0,999 (-0,290-0,061)	0,114	0,245	0,078
Rot _{PM} , °	0,997 (-0,415 – 0,197)	0,109	0,428	0,135
Rot _{Аpex} , °	0,999 (-0,043 – 0,138)	0,048	0,118	0,039
Twist, °	0,998 (-0,393-0,263)	0,065	0,458	0,144
Примечание. ИСС – внутриклассовый коэффициент корреляции; ДИ – доверительный интервал.				

Таблица 8 – Показатели внутриоператорской воспроизводимости параметров ротации на уровне митрального клапана, папиллярных мышц, верхушки сердца, скручивания ЛЖ

Показатель	ИСС (95% ДИ)	Средняя разность измерений	Стандартное отклонение разностей	Стандартная ошибка измерений
Rot _{MV} , °	0,995 (-0,534 -0,570)	0,118	0,772	0,244
Rot _{PM} , °	0,985 (-0,716-0,593)	0,062	0,915	0,289
Rot _{Аpex} , °	0,935 (-1,147-1,275)	0,064	1,693	0,535
Twist, °	0,995 (-0,324-0,868)	0,272	0,833	0,263
Примечание. ИСС – внутриклассовый коэффициент корреляции; ДИ – доверительный интервал.				

2.4. Статистические методы обработки

Гипотеза о гауссовском распределении по критериям Колмогорова – Смирнова в форме Лиллиефорса (Lilliefors) и Шапиро – Уилка (Shapiro – Wilk) была отвергнута, поэтому был выполнен тест Манна – Уитни (Manna – Whitney U-test). При использовании таблиц сопряженности вычисляли значение Пирсона (χ^2), число степеней свободы (df), достигнутый уровень значимости для этого значения статистики. Для оценки силы связи двух качественных переменных определяли значения таких мер связи, как коэффициент контингенции (СС) и Phi-коэффициент. Оценка корреляционных связей между

парами количественных признаков осуществлялась с использованием непараметрического рангового коэффициента Спирмена. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимался равным 0,05. Результаты представлены в виде $M \pm SD$ (где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение), медианы (Me) и нижней и верхней квартилей, минимального и максимального значений. Воспроизводимость у одного и двух исследователей оценивалась с использованием внутриклассового коэффициента корреляции и по методу Бланда – Альтмана.

ГЛАВА 3. СКРУЧИВАНИЕ И РАСКРУЧИВАНИЕ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ, РОЖДЁННЫХ ДОНОШЕННЫМИ

3.1. Ротация левого желудочка на уровне базальных, верхушечных сегментов и папиллярных мышц, скручивание левого желудочка у здоровых детей и подростков, рождённых доношенными

3.1.1. Типы скручивания левого желудочка у здоровых детей и подростков, рождённых доношенными

Индивидуальный анализ ротации ЛЖ на уровне базальных, верхушечных сегментов и папиллярных мышц позволил нам классифицировать модели скручивающего движения левого желудочка сердца и выявить четыре варианта скручивания ЛЖ (рисунок 31). Показатели вращения ЛЖ в систолу в зависимости от типа скручивания ЛЖ приведены в таблице 9.

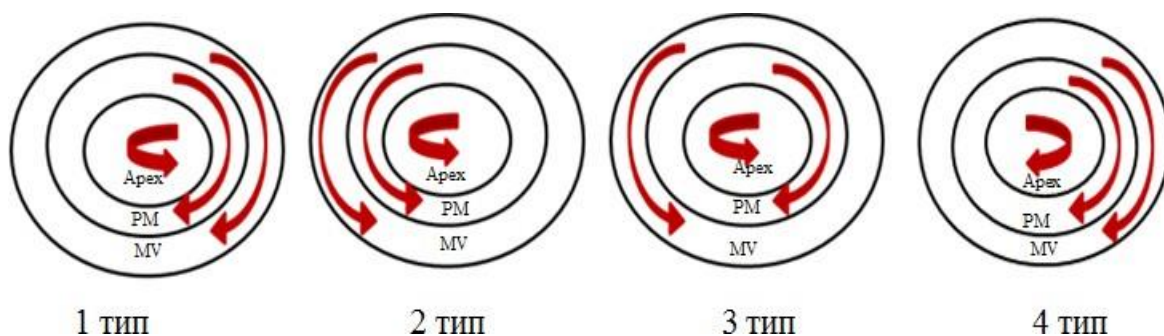


Рисунок 31 – Направление движения апикальных, базальных сегментов ЛЖ и сегментов на уровне папиллярных мышц при различных типах скручивания ЛЖ у здоровых детей и подростков, рождённых доношенными, в процессе постнатального роста и развития (проекция из апикальных сегментов)

Согласно рисунку 31 и данным, представленным в таблице 9, первый тип скручивания (названный нами «взрослый») встречался у 63 (58,33%) здоровых детей и подростков в возрасте от одного месяца до 18 лет, рождённых доношенными.

Таблица 9 – Значения ротации на уровне базальных, верхушечных сегментов, папиллярных мышц и скручивание ЛЖ у здоровых детей и подростков в возрасте от одного месяца до 18 лет, рождённых доношенными

Показатели	Тип скручивания ЛЖ	Значимость различий по Mann – Whitney U test (Z_{adj} , p)	M ± SD	Me	Нижняя – Верхняя квартиль	Минимальное – максимальное значение	Значимость различий по Kruskal – Wallis ANOVA (H, p)
Rot _{MV} , °	1	Z_{adj} 1-2= -5,84; p 1-2=0,0001	-5,170 ± 2,690	-4,980	-6,700 – -3,090	-12,890 – 0,520	H=50,731 p =0,0000
	2	Z_{adj} 1-3 = -4,83; p 1-3 =0,000	5,030 ± 4,280	3, 440	2,400 –6,700	0,340 – 15,980	
	3	Z_{adj} 1-4 = -2,56; p 1-4 =0,010	6,090 ± 3,850	5,330	3,700– 9,110	1,030 – 13,920	
	4	Z_{adj} 2-4 = 1,98; p 2-4 = 0,047 Z_{adj} 3-4 = 2,29; p 3-4 = 0,022	-0,190 ± 5,070	0,240	-4,470 – 3,440	-9,110 – 6,880	
Rot _{PM} , °	1	Z_{adj} 1-2= -3,279; p 1-2=0,001	-3,020 ± 5,970	-3,030	-6,880 – 1,750	-17,700 – 9,970	H=17,175 p =0,0007
	2	Z_{adj} 2-3 = 3,82; p 2-3 = 0,000	3,670 ± 2,870	2,410	1,890 – 4,980	0,340 – 10,830	
	3	Z_{adj} 2-4 = 3,28; p 2-4 = 0,001	-3,810 ± 2,750	-3,530	-5,330 – -1,550	-9,970 – -0,520	
	4		-3,690 ± 2,630	-4,560	-5,670 – -2,060	-6,530 – 2,060	
Rot _{Аpex} , °	1	Z_{adj} 1-4 = 4,76; p 1-4 =0,000	8,450 ± 7,450	6,700	3,600 – 11,520	0,340 – 40,000	H=24,823 p =0,0000
	2	Z_{adj} 2-4 = 4,05; p 2-4 = 0,000	8,140 ± 4,700	7,390	4,810 – 10,660	1,720 – 21,000	
	3	Z_{adj} 3-4 = 3,64; p 3-4 = 0,000	5,520 ± 3,930	3,690	2,490 – 8,250	1,380 – 14,090	
	4		-4,920 ± 5,580	-2,840	-5,670 – -1,890	-19,660- -0,340	
Twist, °	1	Z_{adj} 1-2= 4,49; p 1-2=0,000	13,620 ± 8,900	11,170	8,250 – 15,810	2,410 – 52,890	H=46,498 p =0,0000
	2	Z_{adj} 1-3 = 4,28; p 1-3 =0,000	3,110 ± 5,720	1,890	-0,170 – 6,360	-9,960 – 13,090	
	3	Z_{adj} 1-4 = 4,64; p 1-4 =0,000	-0,570 ± 5,950	-0,860	-3,360 – 3,690	-11,860 – 11,000	
	4	Z_{adj} 2-4 = 2,49; p 2-4 = 0,013	-4,730 ± 5,770	-5,220	-8,770 – 1,200	-15,190 – 2,060	
Примечание. Здесь и в последующий таблицах 1 – первый тип скручивания ЛЖ, 2 – второй тип скручивания ЛЖ, 3 – третий тип скручивания ЛЖ, 4 – четвертый тип скручивания ЛЖ.							

Для этого типа скручивания было характерно разнонаправленное вращение базальных и верхушечных сегментов ЛЖ, то есть ротация на уровне базальных сегментов была направлена «по часовой стрелке», а ротация на уровне верхушки – «против часовой стрелки» (рисунок 31, таблица 9).

Второй тип – однонаправленное вращение ЛЖ «против часовой стрелки» на уровне базальных сегментов, папиллярных мышц и верхушки (рисунок 31). Данный тип вращения левого желудочка мы назвали «детским», поскольку ранее этот вариант вращения ЛЖ был описан Notomi Y. с соавт. [236]. Этот тип скручивания ЛЖ был зарегистрирован у 20 (18,51%) из 108 детей и подростков, и, вероятно, обусловлен незрелостью фиброзного кольца, фиброзных треугольников митрального клапана и фиброзной основы корня аорты [59, 60].

Для третьего типа скручивания было характерно однонаправленное вращение ЛЖ «против часовой стрелки» базальных и верхушечных сегментов, а на уровне папиллярных мышц – «по часовой стрелке» (рисунок 31, таблица 9). Данный вариант скручивания ЛЖ был обнаружен у 15 (13,88%) здоровых детей.

Четвертый тип скручивания, выявленный в 10 (9,26%) случаях, характеризовался движением ЛЖ на уровне апикальных сегментов и папиллярных мышц «по часовой стрелке» (рисунок 31), а на уровне базальных сегментов у четырех детей - «по часовой», а у пяти - «против». Этот вариант скручивания был выявлен только у одного из 9 детей в возрасте до 12 месяцев.

Таким образом, у здоровых детей и подростков, рождённых доношенными, выявлено четыре типа скручивания ЛЖ: 1-й тип, «взрослый», встречается в 58,33% случаев, 2-й тип (однонаправленного вращения ЛЖ «против часовой стрелки») – у 18,51% детей и подростков, 3-й тип (однонаправленное вращение на уровне базальных и верхушечных сегментов «против часовой стрелки», а на уровне папиллярного клапана – по часовой) – у 13,88% детей и подростков, четвёртый тип (движение «по часовой стрелке» на уровне верхушечных сегментов и ПМ) выявлен в 9,26% случаев.

3.1.2. Зависимость ротации на уровне базальных, верхушечных сегментов, папиллярных мышц и скручивания ЛЖ от возраста, массы тела, роста и ЧСС

В проведённом нами исследовании не было обнаружено значимых различий в частоте встречаемости типов скручивания ЛЖ в зависимости от пола (таблица 10) и возраста (таблица 11).

Таблица 10 – Распределение детей и подростков по полу в зависимости от типа скручивания ЛЖ

Пол	Тип 1 (n=63)	Тип 2 (n=20)	Тип 3 (n=15)	Тип 4 (n=10)
Мальчики (n =61)	33 (54,10%)	13 (21,31%)	9 (14,75%)	6 (9,84%)
Девочки (n=47)	30 (63,83%)	7 (14,89%)	6 (12,77%)	4 (8,51%)

Таблица 11 – Типы скручивания левого желудочка в зависимости от возраста у здоровых детей и подростков, рождённых доношенными

Типы скручивания ЛЖ	До 3 лет (n=29)		От 3 до 5 лет (n=21)		От 6 до 11 лет (n=27)		Старше 11 лет (n=31)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
1	20	68,96	15	71,42	10	37,04	18	58,06
2	3	10,34	1	4,76	8	29,62	8	25,80
3	4	13,79	3	14,28	6	22,22	2	6,45
4	2	6,89	2	9,52	3	11,11	3	9,68

Как видно из рисунка 32, ротация и скорость ротации ЛЖ на уровне базальных и верхушечных сегментов не были взаимосвязаны с возрастом. Отсутствие связи ротации ЛЖ на уровне базальных и верхушечных сегментов с возрастом, полученное в нашем исследовании, частично согласуется с данными публикации [236]. Согласно сообщению Notomi Y. et al (2006), в детстве отсутствовала взаимосвязь между возрастом и ротацией ЛЖ на уровне верхушечных сегментов, появляясь у практически здоровых лиц старше 20 лет [236]. Ротация ЛЖ на уровне папиллярных мышц была связана с ростом и весом детей и подростков, рождённых доношенными (рисунок 33).

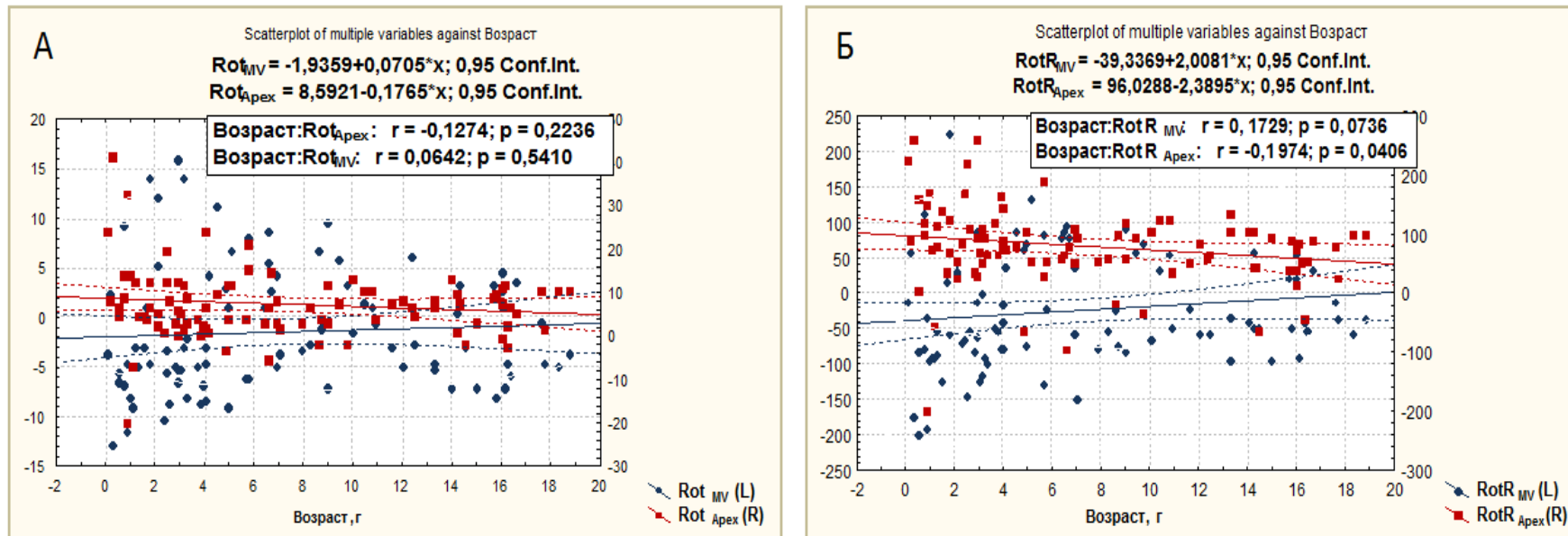


Рисунок 32 – Зависимость ротации (А) и скорости ротации ЛЖ (Б) на уровне базальных и верхушечных сегментов от возраста детей и подростков, рождённых доношенными.

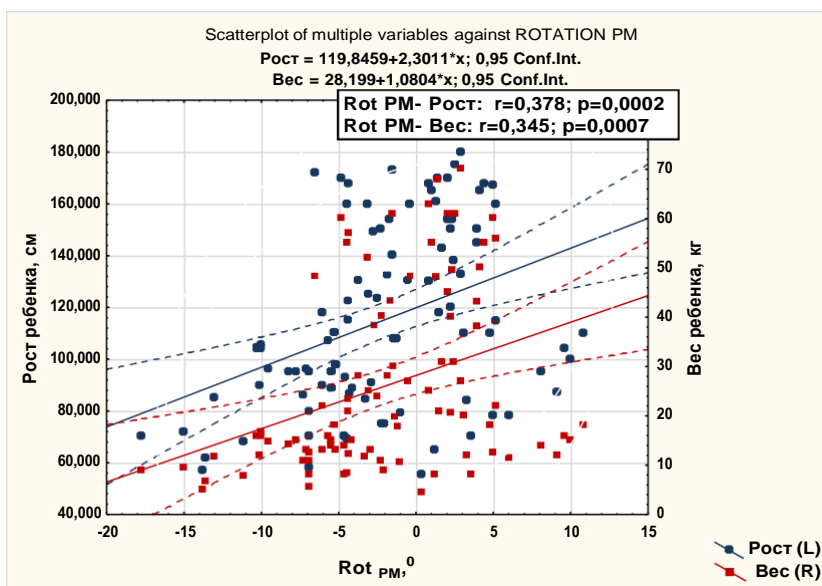


Рисунок 33 – Связь ротации ЛЖ на уровне папиллярных мышц с ростом и весом детей и подростков, рождённых доношенными

Время до максимальной ротации ЛЖ на уровне базальных и верхушечных сегментов было связано с возрастом (рисунок 34), в то время как время до максимальной скорости ротации на уровне базальных сегментов не коррелировало с возрастом.

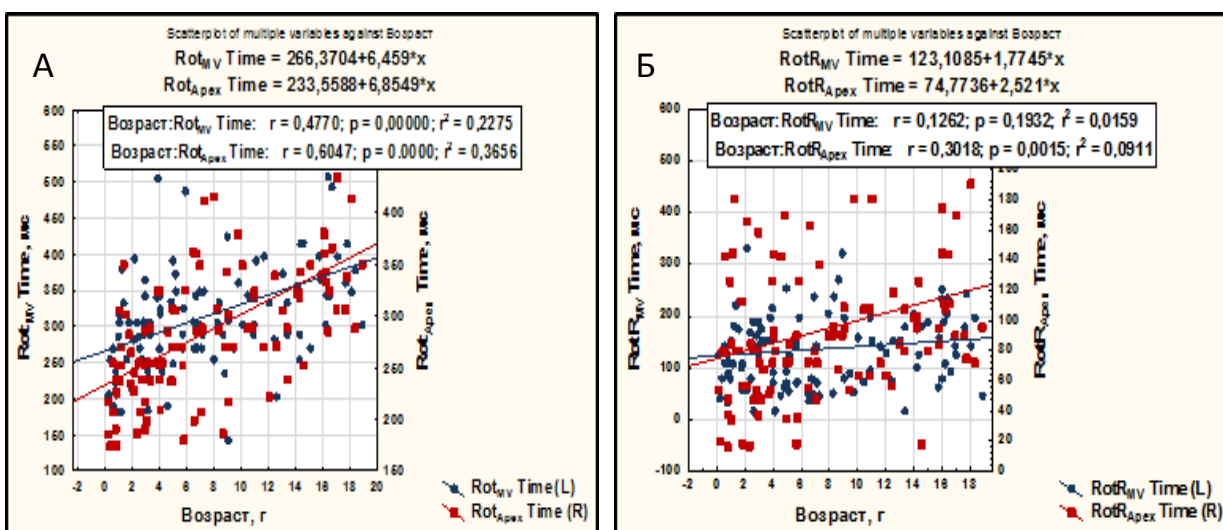


Рисунок 34 – Зависимость времени до максимальной ротации (А) и скорости ротации ЛЖ в систолу (Б) на уровне базальных и верхушечных сегментов от возраста здоровых детей и подростков, рождённых доношенными

Значения ротации левого желудочка на уровне ПМ коррелировали с возрастом (рисунок 35).

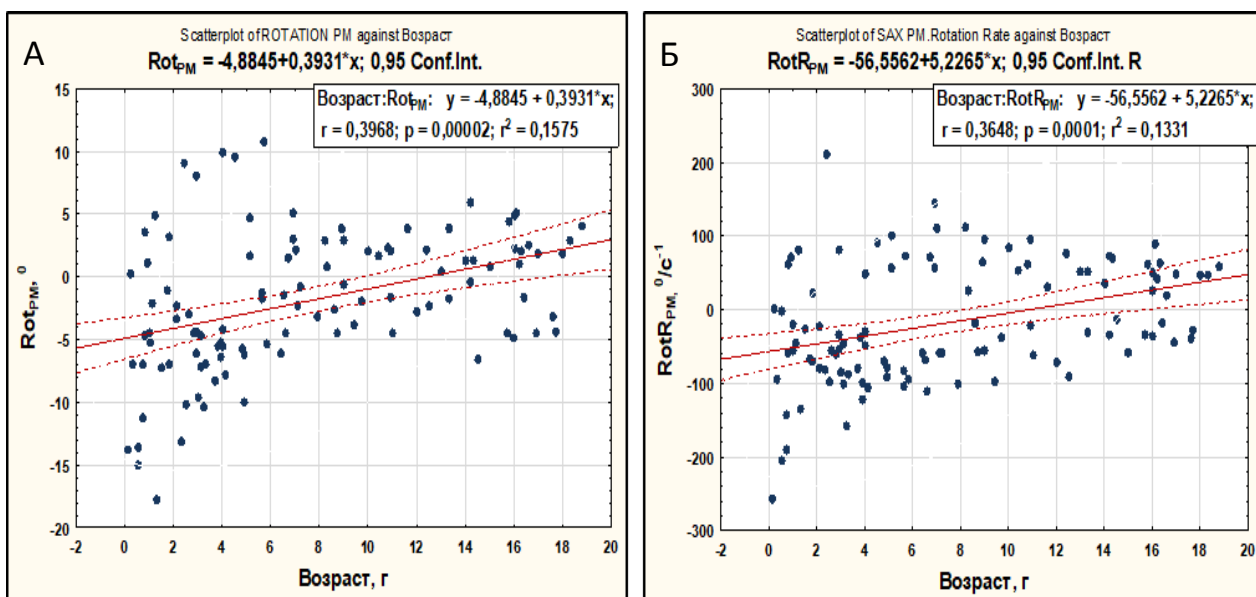


Рисунок 35 – Взаимосвязь ротации (А) и скорости ротации (Б) ЛЖ на уровне ПМ с возрастом у здоровых детей и подростков, рождённых доношенными

Скручивание ЛЖ не было взаимосвязано с возрастом (рисунок 36).

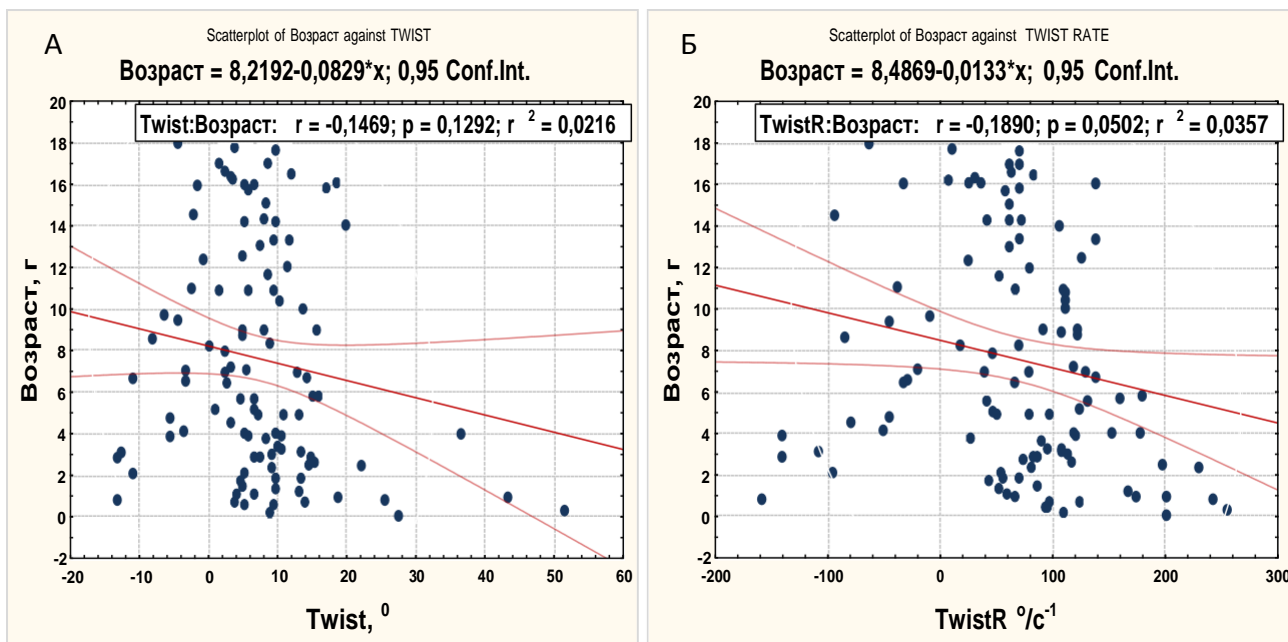


Рисунок 36 – Взаимосвязь скручивания (А) и скорости скручивания (Б) ЛЖ с возрастом у здоровых детей и подростков, рождённых доношенными

Таким образом, ротация ЛЖ на уровне базальных, верхушечных сегментов и скручивание ЛЖ не зависят от возраста здорового ребенка и ЧСС на момент исследования. Ротация ЛЖ на уровне папиллярных мышц взаимосвязана с возрастом здоровых детей и подростков, рождённых доношенными.

3.1.3. Взаимосвязь ротации левого желудочка на уровне базальных, верхушечных сегментов и папиллярных мышц, скручивания левого желудочка с внутрисердечной гемодинамикой, массой миокарда и диастолической функцией левого желудочка

Не выявлено зависимости ротации и скорости ротации ЛЖ на уровне базальных и верхушечных сегментов и папиллярных мышц с конечным систолическим и диастолическим объемами ЛЖ (рисунок 37) и с фракцией выброса ЛЖ (рисунок 38).

Согласно данным литературы, индекс сферичности является предиктором апикальной ротации и скручивания ЛЖ у больных старше 20 лет с дилатацией полости ЛЖ [185]. Однако у здоровых детей не было обнаружено взаимосвязи ротации и скорости апикальной ротации ЛЖ с индексом сферичности ЛЖ в период систолы и диастолы. Соответственно, скручивание и скорость скручивания ЛЖ не зависели от геометрии полости ЛЖ в конце систолы и диастолы. Аналогичные данные были получены у взрослых практически здоровых лиц старше 20 лет [185].

Анализ взаимосвязи ротации и скручивания ЛЖ с показателями диастолической функции ЛЖ показал, что только ротация и скорость ротации на уровне ПМ были связаны с E_m и конечным диастолическим давлением в ЛЖ (рисунок 39), в то время как ротация на уровне базальных и верхушечных сегментов не была взаимосвязана с вышеуказанными показателями.

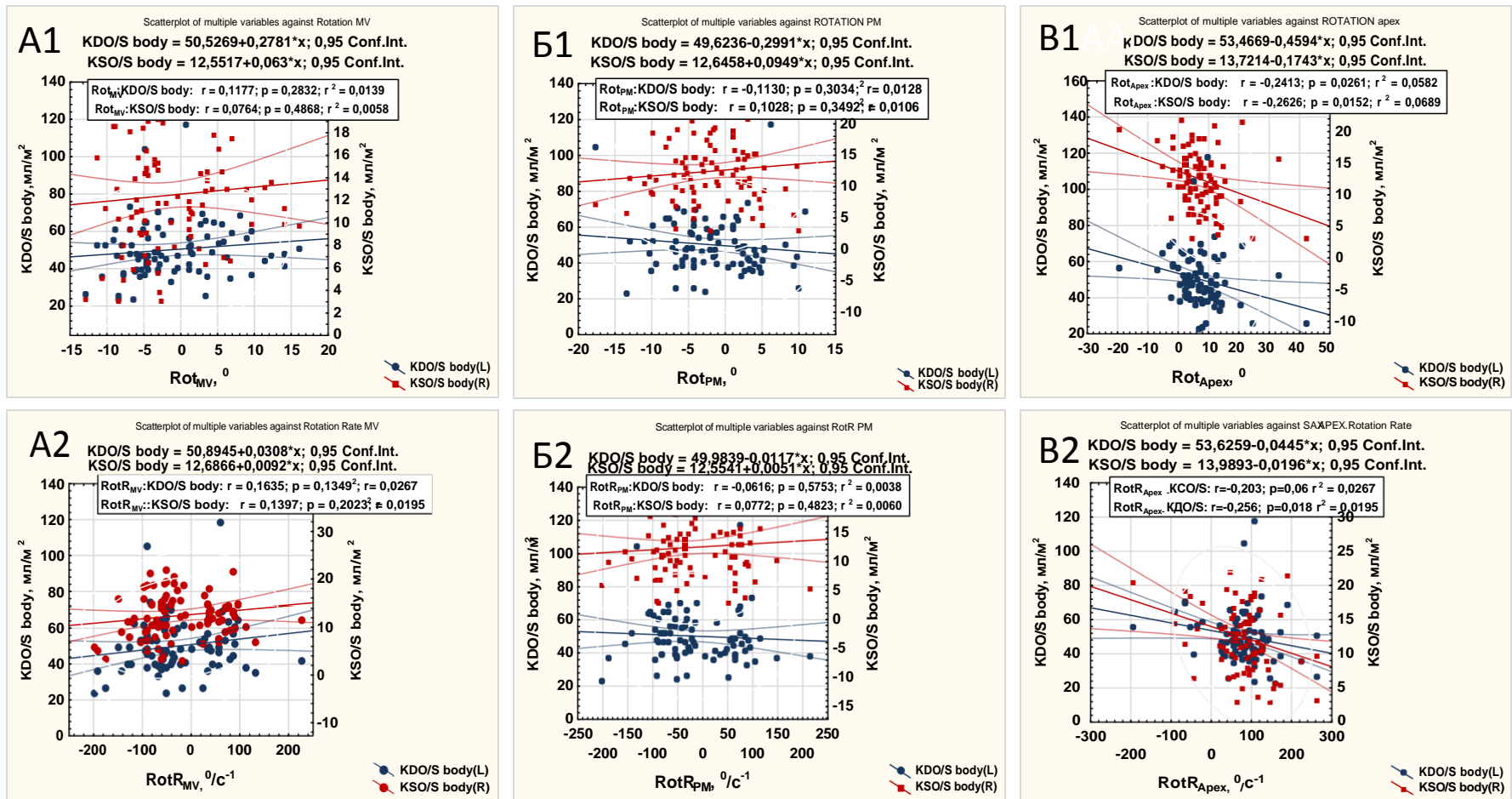


Рисунок 37 – Зависимость ротации (1) и скорости ротации (2) ЛЖ на уровне базальных (А), верхушечных сегментов (В) и папиллярных мышц (Б) с показателями внутрисердечной гемодинамики у здоровых детей и подростков, рождённых доношенными

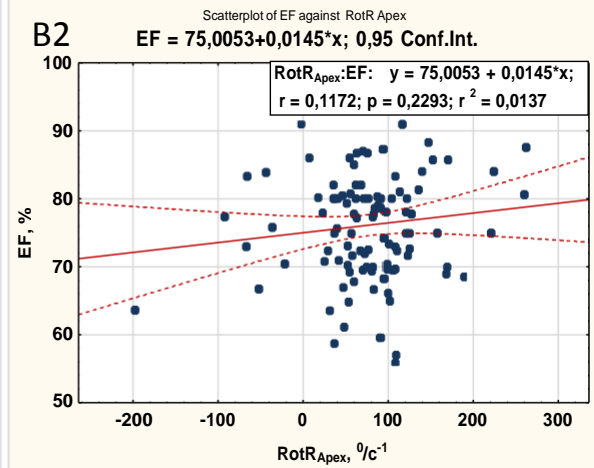
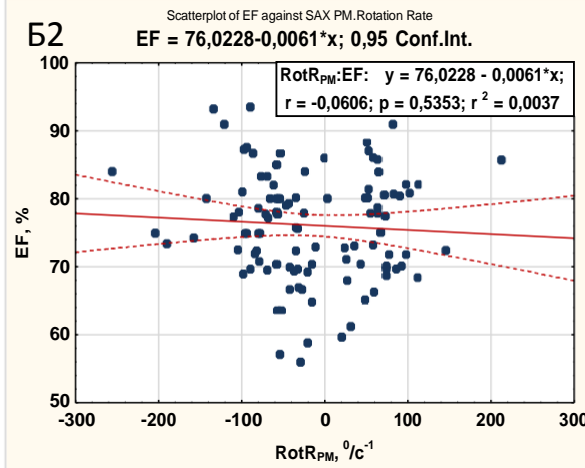
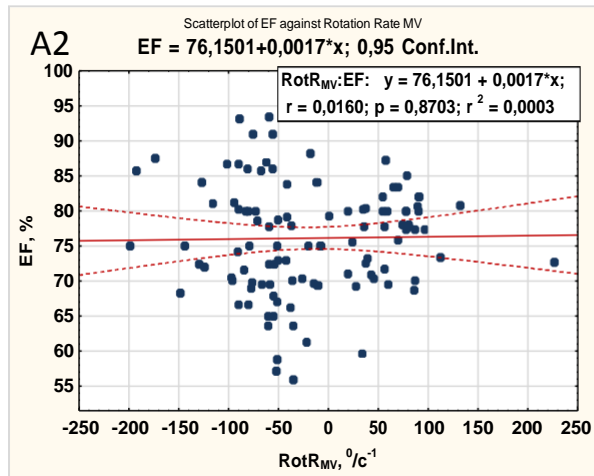
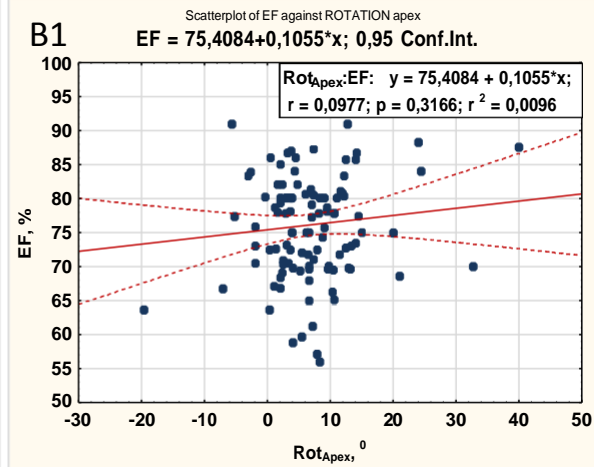
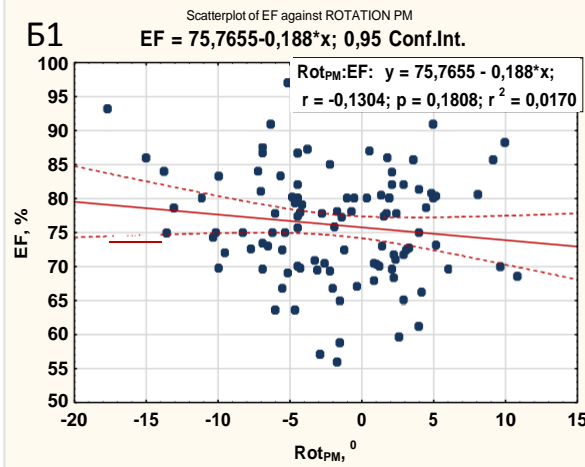
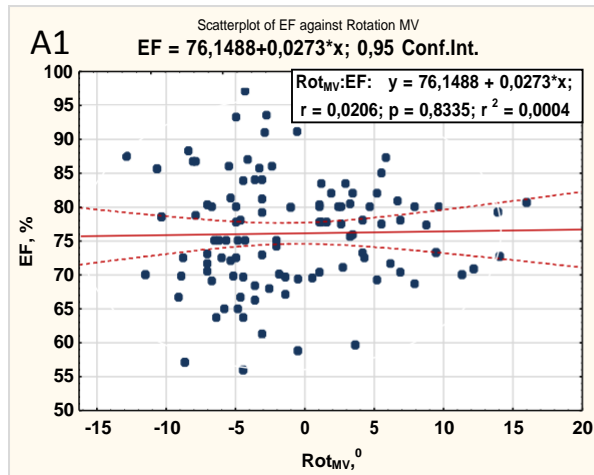


Рисунок 38 – Зависимость ротации (1) и скорости ротации (2) ЛЖ на уровне базальных (А), верхушечных сегментов (В) и папиллярных мышц (Б) с фракцией выброса ЛЖ у здоровых детей и подростков, рождённых доношенными

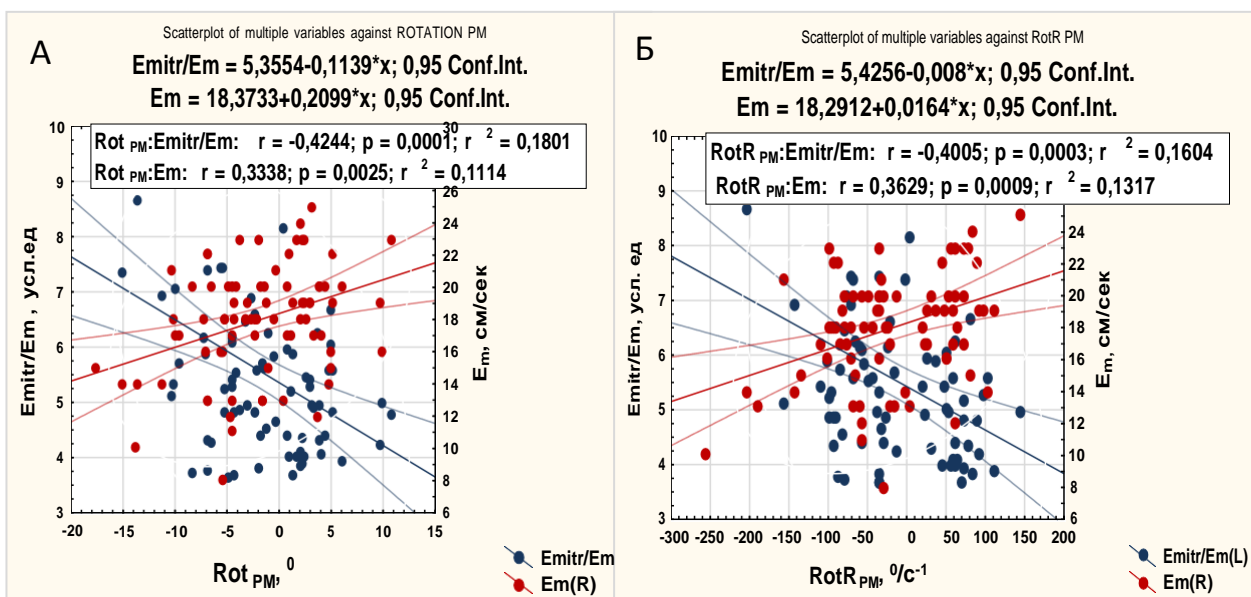


Рисунок 39 – Связь ротации (А) и скорости ротации (Б) ЛЖ на уровне ПМ со скоростью движения фиброзного кольца митрального клапана на стороне боковой стенки ЛЖ в период ранней диастолы и E_{mitr}/E_m у здоровых детей и подростков, рождённых доношенными

Следует отметить, что время до максимальной ротации в систолу и скорости ротации на уровне базальных, верхушечных сегментов и ПМ не были связанными показателями диастолической функции ЛЖ. Аналогичная закономерность была выявлена и для скручивания, скорости скручивания и времени до максимального скручивания ЛЖ.

Выявлена зависимость ротации и скорости ротации ЛЖ на уровне ПМ с ММЛЖ и ИММЛЖ (рисунок 40). При этом отмечено отсутствие связей ММЛЖ и ИММЛЖ с ротацией и скоростью ротации ЛЖ на уровне базальных и верхушечных сегментов.

Таким образом, ротация и скручивание ЛЖ не взаимосвязаны с показателями внутрисердечной гемодинамики. Ротация ЛЖ на уровне папиллярных мышц связана с конечным диастолическим давлением в левом желудочке и ММЛЖ у здоровых детей и подростков, рождённых доношенными.

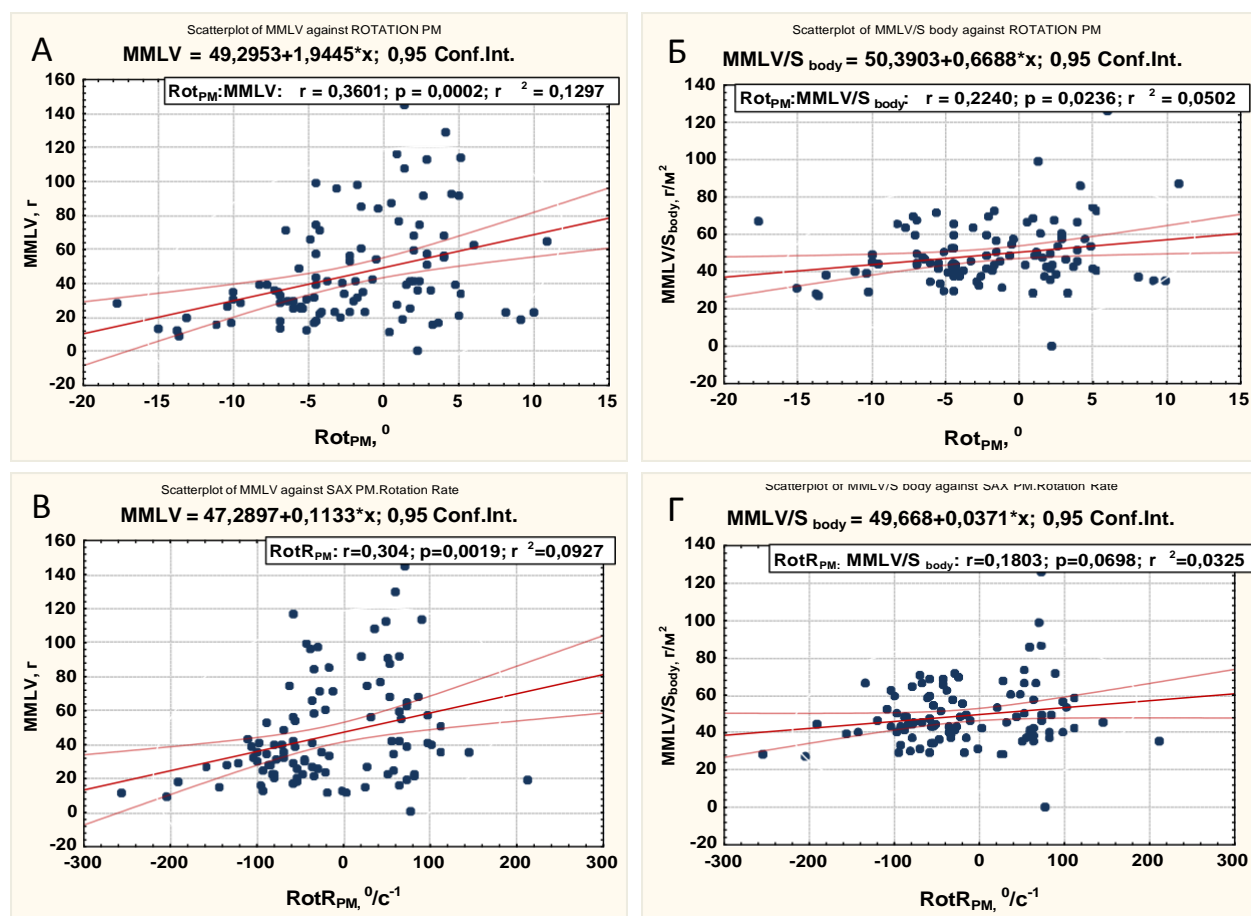


Рисунок 40 – Взаимосвязь ротации (А, Б) и скорости ротации (В, Г) ЛЖ на уровне папиллярных мышц с массой миокарда левого желудочка и индексированной массой миокарда левого желудочка

3.1.4. Ротация и скручивание левого желудочка, глобальная деформация в продольном направлении и по окружности и скорость деформации левого желудочка

Значения глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении у всех, включенных в исследование здоровых детей и подростков, рождённых доношенными, были в пределах нормы (от -17,8% до -32,0%) (таблица 12, Приложение Б, таблица 1).

Однако, несмотря на нормальные значения глобальной деформации левого желудочка в продольном направлении (GLS_{AVG}), у 13 (12,04%) из 108 детей и подростков было обнаружено снижение деформации ЛЖ в продольном направлении, обусловленное снижением деформации в базальных сегментах с

частичным захватом средних сегментов. У двоих из этих 13 детей и подростков было зарегистрировано снижение деформации в апикальных сегментах ЛЖ. В качестве доказательства сказанному выше на рисунке 41 приведены клинические примеры детей, имевших снижение деформации в базальных сегментах при нормальных значениях глобальной деформации левого желудочка в продольном направлении.

Следует отметить, что дети со снижением деформации отдельных сегментов клинически относились к группе здоровых детей (I-II группа здоровья), не имели изменений на ЭКГ в виде нарушений ритма сердца, изменения комплекса QRS. Согласно данным стандартной ЭхоКГ, у этих детей не было выявлено нарушений диастолической функции ЛЖ, индекс сферичности левого желудочка в диастолу и в систолу значимо не различался. Учитывая тот факт, что нарушение деформации в продольном направлении является ранним маркером субэндокардиальной дисфункции [282], пятерым из тринадцати детей была выполнена МРТ сердца (руководитель отделения рентгеновских и томографических методов диагностики НИИ кардиологии Томского НИМЦ, г. Томск, доктор медицинских наук, профессор В.Ю. Усов), согласно результатам которой, наличия фиброза в стенках левого желудочка выявлено не было.

К сожалению, у нас не было возможности проведения молекулярно-генетического исследования для исключения различных форм кардиомиопатий. Всем детям с нарушением деформации левого желудочка в продольном направлении было рекомендовано повторное ультразвуковое исследование, включая технологию «след пятна», наблюдение детского кардиолога и педиатра.

Анализ зависимости сегментарного нарушения деформации ЛЖ с типами скручивания левого желудочка не выявил взаимосвязи, поскольку при первом типе скручивания было зарегистрировано шесть (9,5%) из 63 детей, при втором – четверо (20,0%) детей из 20, два (13,0%) ребёнка – при третьем типе скручивания и один ребёнок из 10 детей – с четвёртым типом скручивания.

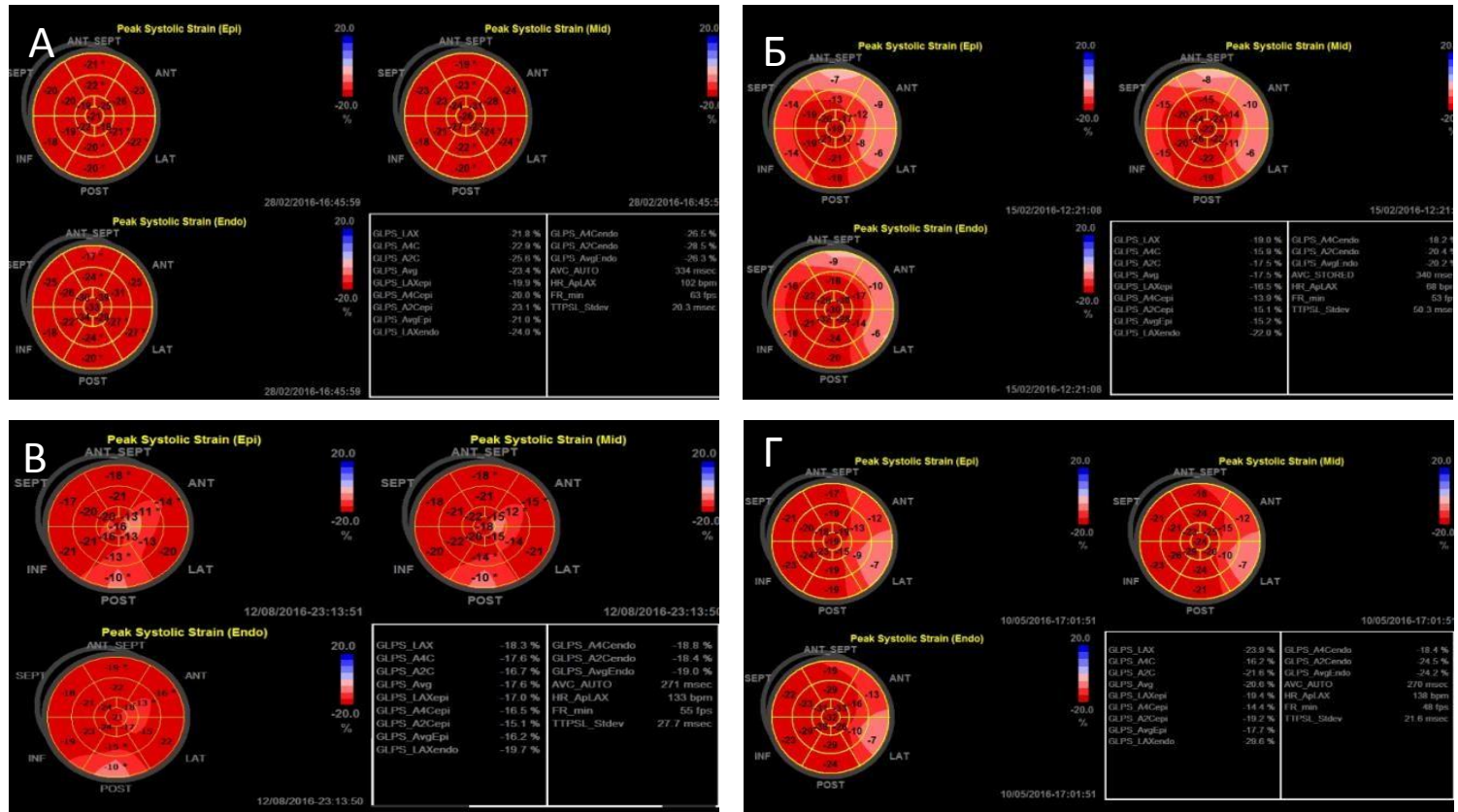


Рисунок 41 – Полярные карты значений деформации в каждом сегменте по схеме «бычий глаз» эндокардиального, среднего и эпикардиального слоев, глобальной деформации левого желудочка на уровне 4 и 2 камер и по длинной оси левого желудочка и значение общей усредненной глобальной деформации левого желудочка в продольном направлении

Примечание. А – «схема бычий глаз» ребенка Б., 2 года 9 месяцев, у которого нет снижения деформации (Strain) в каком-либо сегменте левого желудочка; Б – «схема бычий глаз» ребенка К., 13 лет, со снижением деформации (Strain) от -6% до -10% базальных сегментах боковой, передней стенок и МЖП.; В – «схема бычий глаз» ребенка Т., 1 год 1 месяц, со снижением деформации (Strain) до -10% в базальном сегменте задней стенки и до -14% и -12% в средних и до -15% апикальных сегментов боковой и передней стенки ЛЖ; Г– «схема бычий глаз» ребенка С., 1 год 5 месяцев, со снижением деформации (Strain) до -7% в базальном сегменте боковой стенки левого желудочка, до -13% в базальном сегменте передней стенки левого желудочка

Не выявлено взаимосвязи ротации ЛЖ на уровне базальных, верхушечных сегментов и папиллярных мышц со значениями глобальной деформации эндокардиального, среднего и эпикардиального слоев левого желудочка в продольном направлении (рисунок 42).

Согласно таблице 12, глобальная деформация ЛЖ в продольном направлении эндокардиального, среднего и эпикардиального слоёв не различалась между типами скручивания ЛЖ.

Информация, представленная на рисунке 43, свидетельствует об отсутствии различий по показателям глобальной деформации левого желудочка, «время до максимальной деформации» и «время до максимальной скорости глобальной деформации ЛЖ» в продольном направлении в систолу между типами скручивания ЛЖ (Приложение Б, таблица 1).

Анализ взаимосвязей ротации и скручивания ЛЖ с глобальной деформацией ЛЖ по окружности на уровне базальных, верхушечных сегментов и папиллярных мышц показал отсутствие взаимосвязей. Следует отметить, что глобальная деформация по окружности на уровне базальных, верхушечных сегментов и папиллярных мышц значимо не различалась между типами скручивания ЛЖ (таблица 13).

Таким образом, ротация ЛЖ на уровне базальных, верхушечных сегментов и папиллярных мышц, скручивание ЛЖ не взаимосвязаны с глобальной деформацией ЛЖ в продольном направлении и по окружности у здоровых детей и подростков, рождённых доношенными, и не зависит от типа скручивания ЛЖ. У 12,04% здоровых детей и подростков, рождённых доношенными, выявлено сегментарное снижение деформации ЛЖ в продольном направлении.

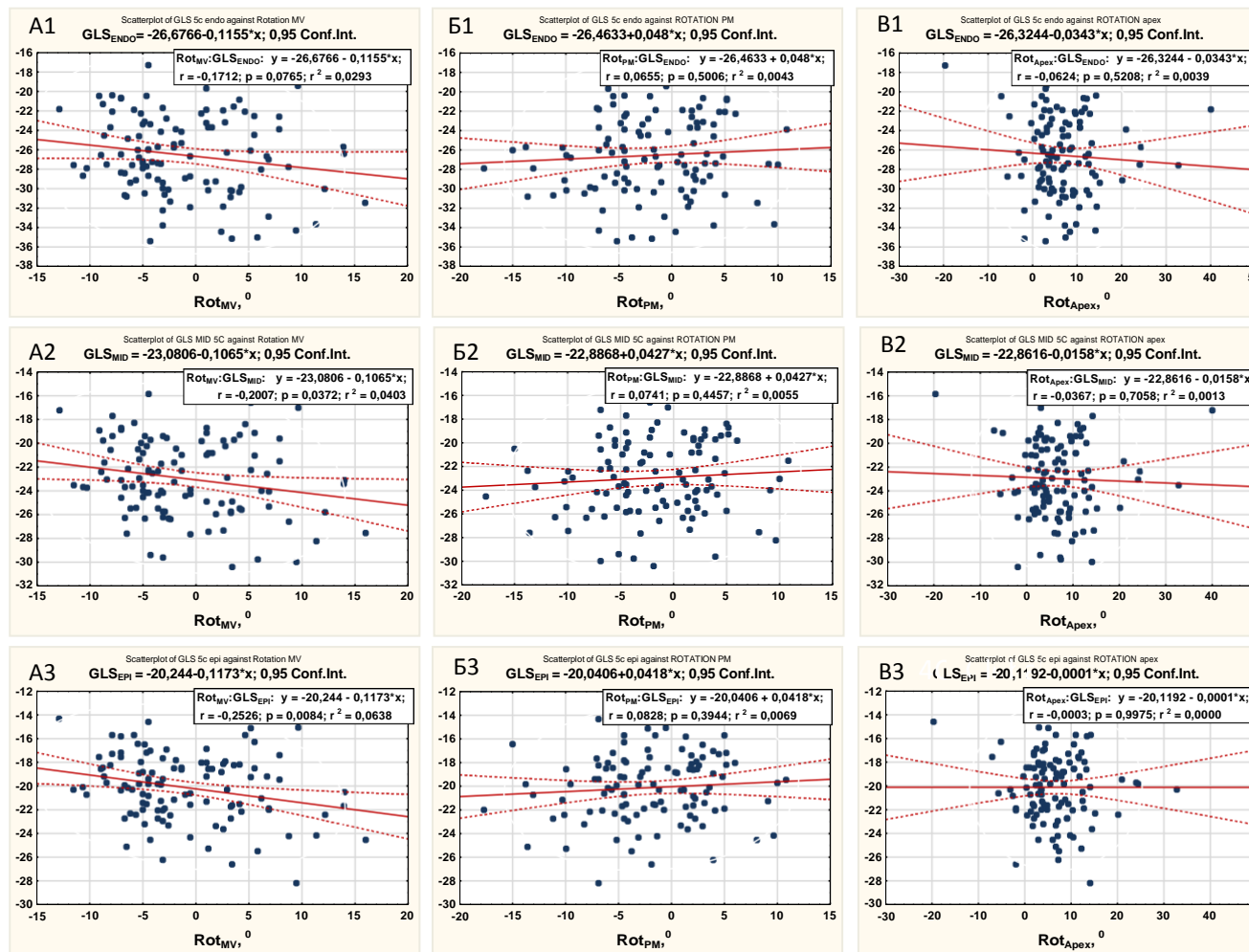


Рисунок 42 – Взаимосвязь ротации ЛЖ на уровне базальных (А) и верхушечных (В) сегментов и папиллярных мышц (Б) с глобальной деформацией ЛЖ в продольном направлении эндокардиального (1), среднего (2) и эпикардиального (3) слоёв миокарда ЛЖ у здоровых детей и подростков, рождённых доношенными

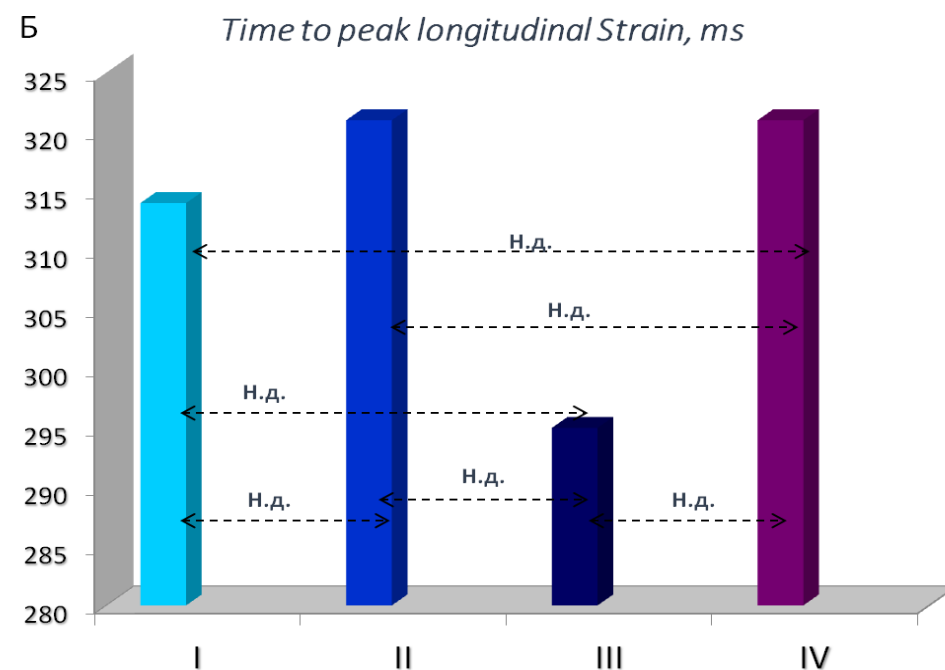
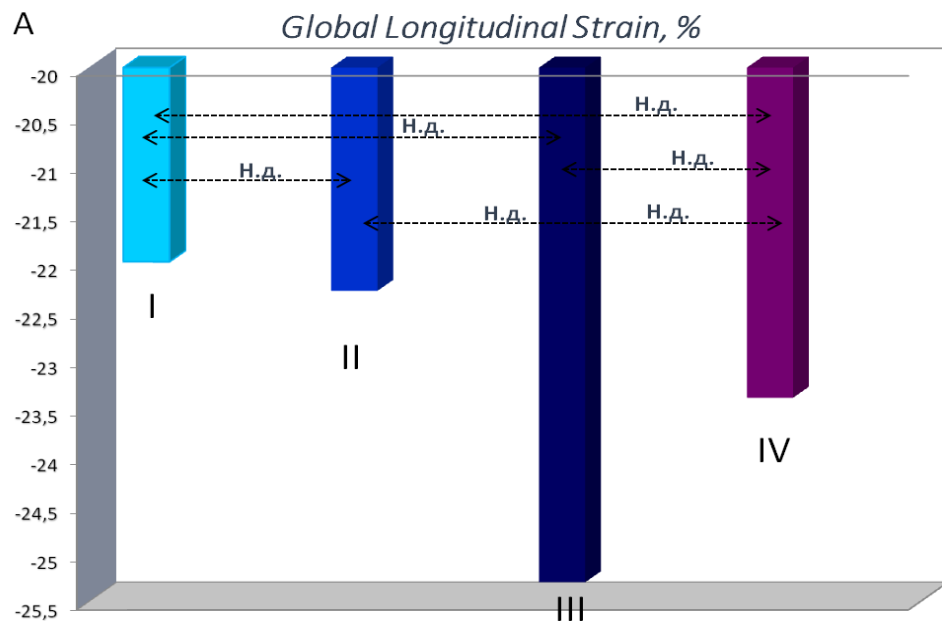


Рисунок 43 – Глобальная деформация левого желудочка в продольном направлении (А) и показатель «время до пиковой деформации» левого желудочка – Time to peak Longitudinal Strain (Б) в зависимости от типов скручивания левого желудочка

Таблица 12 – Глобальная деформация ЛЖ в продольном направлении эндокардиального, среднего и эпикардиального слоёв в зависимости от типов скручивания ЛЖ у здоровых детей и подростков, рождённых доношенными

Показатели	Тип скручивания	M ± SD	Me	Нижняя – Верхняя квартиль	Минимальное – максимальное значение	Различия по Kruskal – Wallis (H, p)
GLS _{ENDO} , %	1	-26,248 ± 3,502	-26,520	-28,650 – -23,360	-35,41 – -19,45	H=6,973 p=0,0728
	2	-25,893 ± 4,608	-25,893	-31,098 – -26,030	-34,42 – -19,69	
	3	-28,991 ± 4,136	-30,010	-30,393 – -25,108	-34,98 – -20,69	
	4	-26,157 ± 5,419	-26,631	-28,740 – -22,513	-35,13 – -18,66	
GLS _{MID} , %	1	-22,715 ± 2,867	-22,950	-24,407 – -20,480	-29,63 – -18,99	H=7,924 p=0,476
	2	-22,376 ± 3,260	-21,167	-25,403 – -22,653	-28,22 – -18,35	
	3	-25,003 ± 3,321	-25,475	-26,573 – -23,445	-29,97 – -18,66	
	4	-22,692 ± 4,158	-23,470	-24,268 – -20,295	-30,42 – -18,46	
GLS _{EPI} , %	1	-20,202 ± 2,567	-20,410	-22,588 – -18,998	-26,26 – -18,31	H= 8,485 p =0,370
	2	-20,102 ± 2,415	-20,693	-22,461 – -19,703	-24,52 – -18,14	
	3	-22,105 ± 3,101	-21,980	-24,215 – -21,315	-28,20 – -17,88	
	4	-20,326 ± 2,373	-21,507	-24,003 – -17,542	-24,00 – -17,44	

Таблица 13 – Глобальная деформация по окружности на уровне базальных, верхушечных сегментов и папиллярных мышц в зависимости от типа скручивания ЛЖ у здоровых детей и подростков, рождённых доношенными

Показатели	Тип скручивания	M ± SD	Me	Нижняя – Верхняя квартиль	Минимальное – максимальное значение	Различия по Kruskal – Wallis (H, p)
GCS _{MV} , %	1	-18,208 ± 4,235	-18,220	-21,600 – -17,262	-27,75 – -13,13	H=1,942 p=0,5845
	2	-19,296 ± 3,430	-19,158	-20,125 – -14,380	-24,64 – -13,80	
	3	-17,133 ± 4,400	-17,852	-20,303 – -15,995	-22,34 – -12,38	
	4	-18,969 ± 4,109	-19,476	-23,121 – -16,013	-23,20 – -12,63	
GCS _{PM} , %	1	-16,778 ± 3,737	-16,475	-19,970 – -13,968	-27,28 – -12,19	H=3,575 p=0,3112
	2	-17,179 ± 3,374	-17,665	-20,803 – -14,648	-21,80 – -12,16	
	3	-15,803 ± 4,400	-15,942	-27,266 – -12,045	-24,13 – -12,00	
	4	-19,059 ± 3,144	-17,723	-20,705 – -16,390	-24,50 – -12,83	
GCS _{Аpex} , %	1	-16,473 ± 7,833	-15,410	-18,250 – -12,840	-45,00 – -12,38	H=2,489 p=0,4773
	2	-17,836 ± 5,104	-18,360	-21,345 – -14,058	-27,22 – -12,16	
	3	-15,339 ± 1,605	-15,078	-19,190 – -14,380	-27,50 – -12,47	
	4	-19,459 ± 5,902	-17,026	-19,585 – -15,831	-27,94 – -12,79	

3.1.5. Ротация левого желудочка на уровне базальных, верхушечных сегментов и папиллярных мышц в первую треть систолы

В первую треть систолы ротация ЛЖ на уровне базальных сегментов зарегистрирована у 60 (55,55%) из 108 здоровых детей и подростков. Как видно из таблицы 14, значительно чаще ротация ЛЖ в первую треть систолы на уровне базальных сегментов обнаружена у детей и подростков с первым типом скручивания ЛЖ.

Таблица 14 – Частота регистрации ротации ЛЖ в первую треть систолы противоположно направленной к концу систолы на уровне базальных сегментов в зависимости от типа скручивания ЛЖ у здоровых детей и подростков, рождённых доношенными

Типы скручивания ЛЖ	Ротация ЛЖ в первую треть систолы противоположно направленная к концу систолы на уровне базальных сегментов		Количество детей и подростков, %
	Есть	Нет	
1	47	16	63 (74,6%)
2	8	12	20 (40%)
3	4	11	15 (26,7%)
4	1	9	10 (10%)
Анализ таблиц сопряженности: $\chi^2=24,69$; $df=3$; $p=0,000002$; $Phi=0,48$; $CC=0,43$			

Ротация ЛЖ на уровне верхушечных сегментов в первую треть систолы противоположно направленная к концу систолы была выявлена у 20 (18,52%) из 108 детей и подростков. Не обнаружено значимых различий в частоте регистрации апикальной ротации ЛЖ в первую треть систолы в зависимости от типа скручивания ЛЖ (таблица 15).

В качестве доказательства вышесказанному на рисунке 44 приводятся кривые ротации ЛЖ, зарегистрированные в первую треть систолы на уровне базальных и апикальных сегментов.

Таблица 15 – Частота регистрации ротации ЛЖ в первую треть систолы противоположно направленной к концу систолы на уровне апикальных сегментов в зависимости от типа скручивания ЛЖ у здоровых детей и подростков, рождённых доношенными

Типы скручивания ЛЖ	Ротация ЛЖ в первую треть систолы противоположно направленная к концу систолы на уровне апикальных сегментов		Количество детей и подростков, %
	Есть	Нет	
1	14	49	63 (22,2%)
2	1	19	20 (5,0%)
3	5	10	15 (33,3%)
4	0	10	10

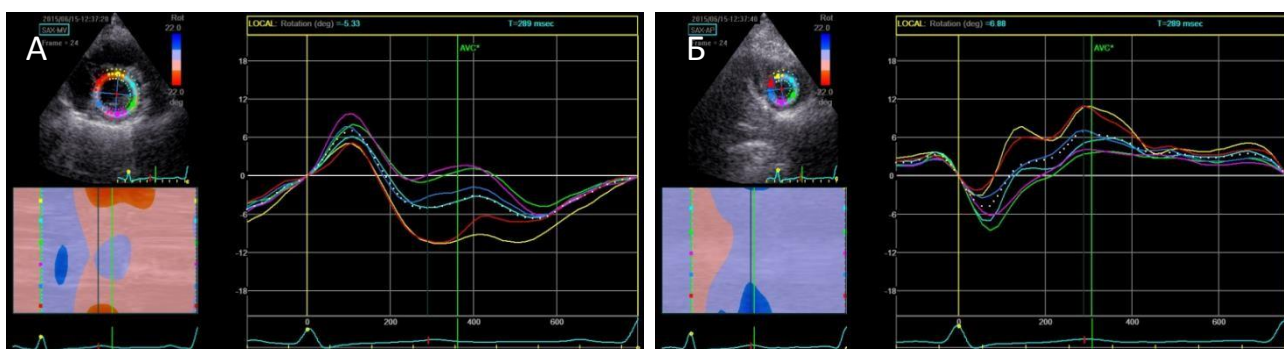


Рисунок 44 – Ротация ЛЖ в первую треть систолы противоположно направленная к концу систолы на уровне базальных (А) и апикальных (Б) сегментов у ребенка Б., 4 лет

Ротация ЛЖ на уровне папиллярных мышц в первую треть систолы противоположно направленная к концу систолы была зарегистрирована у 10 (9,26%) здоровых детей и подростков. Не обнаружено значимых различий в частоте регистрации ротации ЛЖ на уровне папиллярных мышц в первую треть систолы в зависимости от типа скручивания ЛЖ (таблица 16). Данные, полученные исследовательской группой Kim H.J. и соавт. [253], согласуются с результатами, полученными в нашем исследовании: вращение ЛЖ на уровне базальных и верхушечных сегментов в первую треть систолы было противоположно направленным. В отличие от результатов Kim H.J. и соавт. [253], нами впервые было обнаружено, что значительно чаще ротация ЛЖ в

первую треть систолы на уровне апикальных сегментов и папиллярных мышц была зарегистрирована у детей, имевших ротацию ЛЖ в первую треть систолы на уровне базальных сегментов (таблица 17).

Таблица 16 – Частота регистрации ротации ЛЖ в первую треть систолы противоположно направленная к концу систолы на уровне папиллярных мышц в зависимости от типа скручивания ЛЖ у здоровых детей и подростков, рождённых доношенными

Типы скручивания ЛЖ	Ротация ЛЖ в первую треть систолы противоположно направленная к концу систолы на уровне папиллярных мышц		Количество детей и подростков
	Есть	Нет	
1	5	58	63
2	0	20	20
3	4	11	15
4	1	9	10

Таблица 17 – Частота регистрации ротации ЛЖ в первую треть систолы противоположно направленная к концу систолы на уровне базальных, апикальных сегментов и папиллярных мышц у здоровых детей и подростков, рождённых доношенными

Ротация ЛЖ в первую треть систолы противоположно направленная к концу систолы на уровне базальных сегментов	Ротация ЛЖ в первую треть систолы противоположно направленная к концу систолы на уровне апикальных сегментов		Количество детей и подростков
	Есть	Нет	
Есть	18	42	60
Нет	2	46	48
<i>Анализ таблиц сопряженности $\chi^2=11,79$; $df=1$; $p=0,0005$; $Phi=0,33$; $CC=0,31$</i>			
	Ротация ЛЖ в первую треть систолы противоположно направленная к концу систолы на уровне папиллярных мышц		
	Есть	Нет	
Есть	10	50	60
Нет	0	48	48
<i>Анализ таблиц сопряженности: $\chi^2=8,81$; $df=1$; $p=0,0029$; $Phi=0,28$; $CC=0,27$</i>			

При этом ротация ЛЖ в первую треть систолы противоположно направленная к концу систолы на уровне базальных, верхушечных сегментов и папиллярных мышц не была взаимосвязана с возрастом (рисунок 45) и не зависела от типа скручивания ЛЖ.

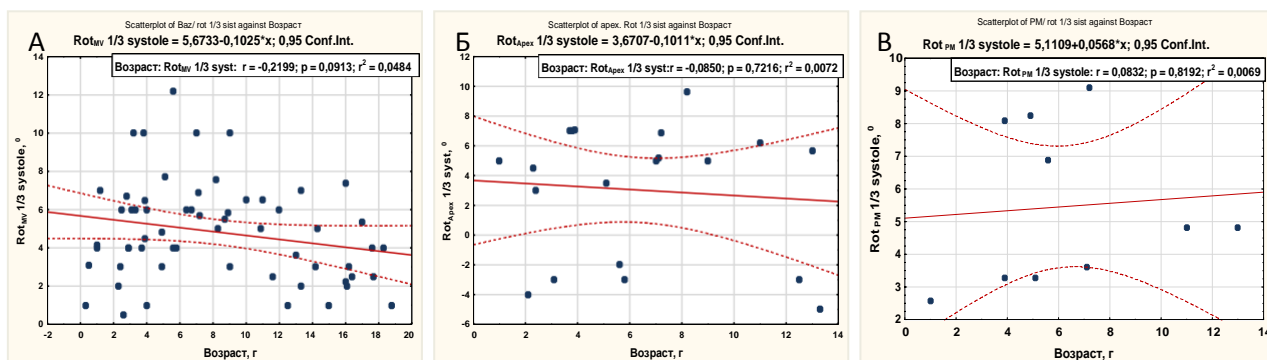


Рисунок 45 – Взаимосвязь ротации ЛЖ в первую треть систолы на уровне базальных (А), верхушечных сегментов (Б) и папиллярных мышц (В) с возрастом у здоровых детей и подростков, рождённых доношенными

Скручивание ЛЖ в конце систолы было связано с ротацией ЛЖ на уровне базальных сегментов в первую треть систолы, отсутствовала связь с ротацией ЛЖ в первую треть систолы на уровне апикальных сегментов (рисунок 46).

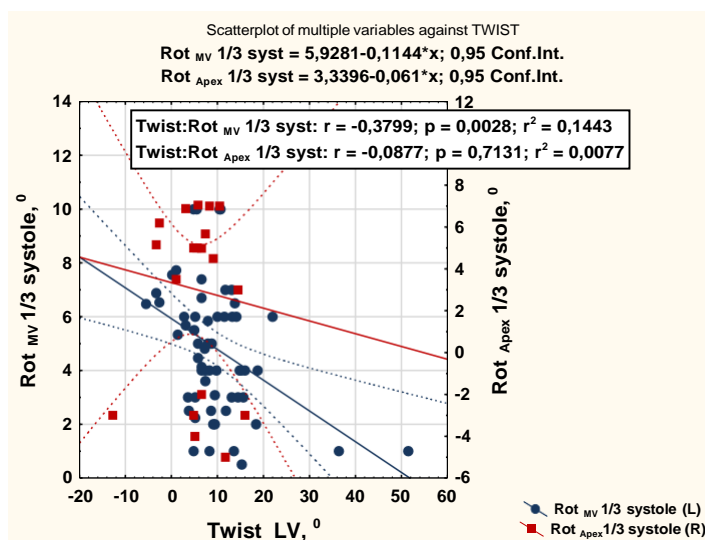


Рисунок 46 – Взаимосвязь скручивания ЛЖ в конце систолы с ротацией ЛЖ в первую треть систолы на уровне базальных и апикальных сегментов у здоровых детей и подростков, рождённых доношенными

Обнаружен феномен «отсутствия скручивания ЛЖ в первую треть систолы» у 14 (12,96%) детей до 4 лет (рисунок 47). На рисунке 47 приведены кривые ротации ЛЖ в первую треть систолы на уровне базальных и вершечных сегментов при отсутствии скручивания ЛЖ в первую треть систолы (А) и в случае, когда скручивание ЛЖ в первую треть систолы имело место (Б).

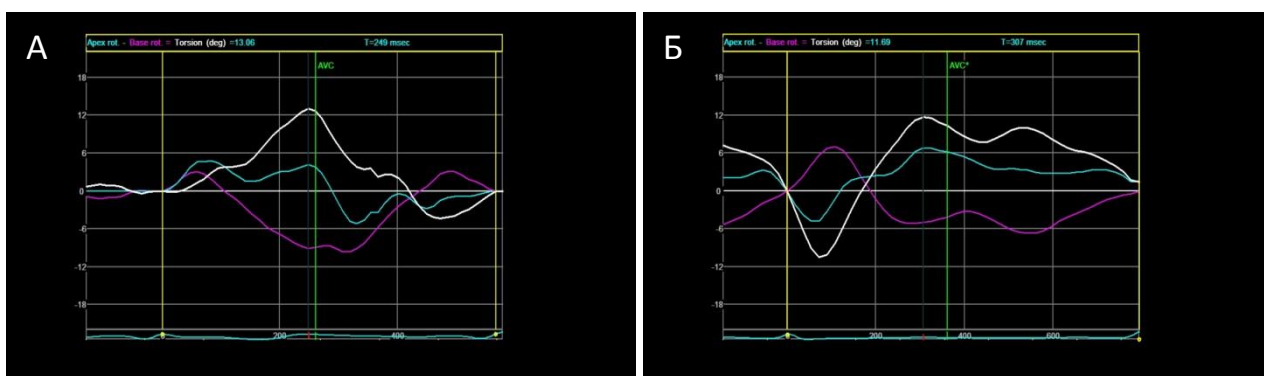


Рисунок 47 – Кривые ротации ЛЖ на уровне базальных и вершечных сегментов в первую треть систолы при отсутствии скручивания ЛЖ в первую треть систолы (А) у ребенка К., 5 лет, и при наличии скручивания ЛЖ в первую треть систолы (Б) у ребенка С., 3 лет

Наличие феномена «отсутствия скручивания ЛЖ» в первую треть систолы было выявлено у детей до 4 лет, отмечена связь с росто-весовыми показателями (таблица 18).

Выявлена связь феномена «отсутствия скручивания ЛЖ» в первую треть систолы со временем до максимального скручивания ЛЖ в конце систолы (рисунок 48-А) и со значениями глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении (рисунок 48-Б). Феномен «отсутствия скручивания левого желудочка в первую треть систолы» был выявлен у детей, у которых время до пиковой скорости скручивания ЛЖ к концу систолы составляло менее 85 мс. В то время как у детей, у которых скручивание левого желудочка в первую треть систолы имело место, время до пиковой скорости скручивания ЛЖ к концу систолы составляло более 100 мс. Кроме того, для феномена «отсутствия скручивания левого желудочка в первую треть систолы» значения глобальной

деформации левого желудочка в продольном направлении были значимо выше (-25% и выше в абсолютных значениях) по сравнению с детьми, имевшими скручивание ЛЖ в первую треть систолы (от -21% до -17%).

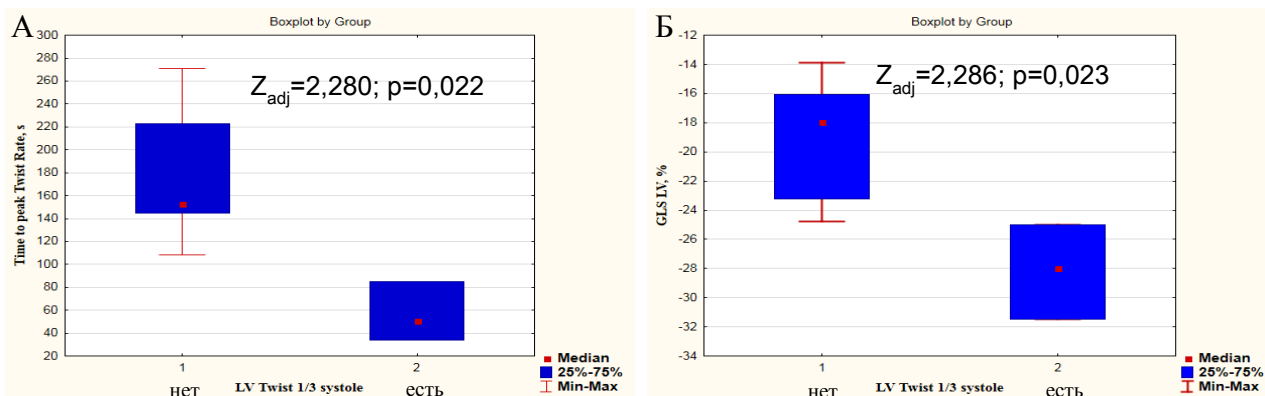


Рисунок 48 – Взаимосвязь феномена «отсутствия скручивания ЛЖ» в первую треть систолы со временем до максимального скручивания ЛЖ в конце систолы (А) и со значениями глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении (Б) у детей и подростков, рождённых доношенными

Таким образом, феномен «отсутствия скручивания ЛЖ в первую треть систолы» выявлен у 12,96% здоровых детей и подростков, рождённых доношенными, в возрасте до 4 лет. Наличие данного феномена не зависит от типа скручивания ЛЖ в конце систолы, индекса сферичности в конце систолы и диастолы, диастолической функции ЛЖ и глобальной деформации по окружности.

Для феномена «отсутствия скручивания левого желудочка в первую треть систолы» характерны значения деформации ЛЖ в продольном направлении (-25% и выше в абсолютных значениях) и время до пиковой скорости скручивания ЛЖ к концу систолы составляло менее 85 мс. Полученные результаты требуют дальнейшего углубленного изучения выявленной закономерности при большем количестве исследований.

Таблица 18 – Взаимосвязь росто-весовых показателей с наличием скручивания ЛЖ в первую треть систолы у здоровых детей и подростков, рождённых доношенными

Показатели	Скручивание в первую треть систолы	Различия по Mann – Whitney U test (Z_{adj}, p)	$M \pm SD$	Me	Нижняя – Верхняя квартиль	Минимальное – максимальное значение
Возраст, год	1 – есть 2 – нет	$Z_{adj} 1-2 = 2,279$ $p 1-2 = 0,023$	$8,143 \pm 3,616$ $2,800 \pm 0,781$	7,000 2,400	5,600 – 12,500 2,300 – 3,700	3,800- 13,300 2,300- 3,700
Масса, кг	1 – есть 2 – нет	$Z_{adj} 1-2 = 2,051$ $p 1-2 = 0,040$	$25,757 \pm 11,486$ $12,667 \pm 1,422$	20,600 12,000	17,700 – 40,000 11,700 – 14,300	14,000 – 43,000 11,700 – 14,300
Рост, см	1 – есть 2 – нет	$Z_{adj} 1-2 = 2,178$ $p 1-2 = 0,029$	$123,286 \pm 21,187$ $89,000 \pm 5,292$	120,000 87,000	108,000 – 150,000 85,000 – 95,000	95,000 – 150,000 85,000 – 95,000
Площадь поверхности тела (ППТ), см ²	1 – есть 2 – нет	$Z_{adj} 1-2 = 2,172$ $p 1-2 = 0,030$	$0,933 \pm 0,286$ $0,560 \pm 0,044$	0,830 0,540	0,730 – 1,290 0,530- 0,610	0,610 – 1,340 0,530 – 0,610
Длинник ЛЖ в диастолу на ППТ, см/м ²	1 – есть 2 – нет	$Z_{adj} 1-2 = -2,279$ $p 1-2 = 0,023$	$6,785 \pm 1,071$ $8,667 \pm 0,458$	6,712 8,519	6,124 – 7,831 8,302 – 9,180	5,000 – 8,033 8,302 – 9,180
Поперечник ЛЖ в диастолу на ППТ, см/м ²	1 – есть 2 – нет	$Z_{adj} 1-2 = -2,279$ $p 1-2 = 0,023$	$3,679 \pm 0,764$ $5,347 \pm 0,202$	3,737 5,283	2,836 – 4,054 5,185 – 5,574	2,636 – 4,918 5,185 – 5,574

3.2. Ротация левого желудочка на уровне базальных, верхушечных сегментов, папиллярных мышц в период ранней диастолы и раскручивание левого желудочка у здоровых детей и подростков, рождённых доношенными

Согласно четырем типам скручивания ЛЖ, описанным выше, мы предлагаем выделять и четыре типа раскручивания левого желудочка (рисунок 49), взяв за основу анализ направления движения левого желудочка на уровне базальных, апикальных сегментов и папиллярных мышц. В таблице 19 приведены значения показателей раскручивания и скорости раскручивания ЛЖ при четырех выделенных нами вариантах.

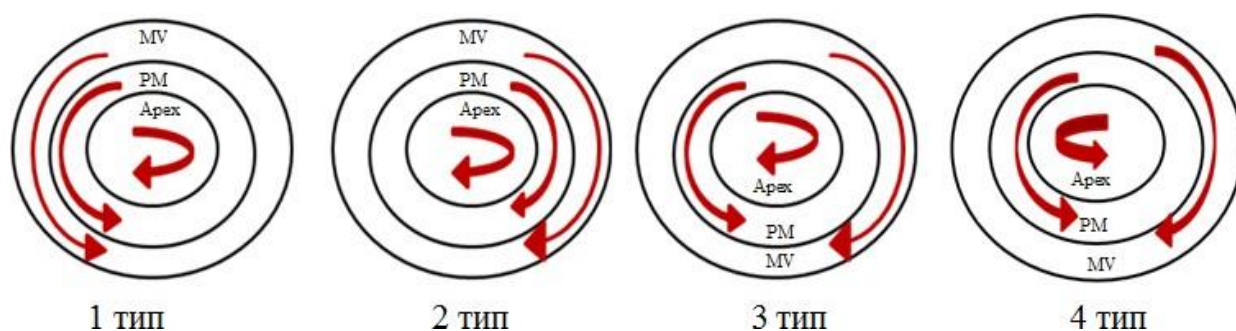


Рисунок 49 – Направление движения апикальных, базальных сегментов сердца и сегментов на уровне папиллярных мышц при различных вариантах раскручивания ЛЖ у здоровых детей и подростков, рождённых доношенными, в процессе роста и развития (проекция из апикальных сегментов)

В проведённом исследовании нами установлено, что абсолютные величины (модули значений) раскручивания значительно не различались между вторым, третьим и четвертым типами скручивания ЛЖ (рисунок 50). Сопоставление значений раскручивания (в абсолютных значениях) выявило, что значения *Untwist* были выше при первом типе скручивания ЛЖ ($p=0,01$), в то время как при втором, третьем и четвертом типах скручивания ЛЖ значения раскручивания не различались (рисунок 50).

Таблица 19 – Значения ротации левого желудочка в период ранней диастолы на уровне базальных и апикальных сегментов, папиллярных мышц, раскручивания у здоровых детей и подростков, рождённых доношенными

Показатели	Тип скручивания	Различия по Mann – Whitney U test (Z_{adj}, p)	$M \pm SD$	Me	Нижняя – Верхняя квартиль	Минимальное – максимальное значение	Различия по Kruskal – Wallis ANOVA (H, p)
1	2	3	4	5	6	7	8
RotR _{MV} E, % ⁻¹	1	Z_{adj} 1-2= 5,538; p 1-2=0,000	49,370 ± 36,750	45,280	27,340 – 57,970	1,990 – 229,690	H=52,19 P =0,0001
	2	Z_{adj} 1-3 = 4,900; p 1-3=0,000	-62,080 ± 44,960	-43,750	-78,380 – -24,060	-166,410 – 9,840	
	3	Z_{adj} 1-4 = 2,638; p 1-4=0,008	-82,830 ± 70,930	-55,110	-100,630 – -38,850	-260,000 – 1,640	
	4	Z_{adj} 2-3 =-0,026; p 2-3 =0,979 Z_{adj} 2-4 = -2,520; p 2-4=0,012 Z_{adj} 3-4 = -2,410; p 3-4 = 0,016	4,930 ± 58,240	-6,020	-19,690 – 37,190	-142,970 – 59,060	
RotR _{PM} E, % ⁻¹	1	Z_{adj} 1-2= 3,782; p 1-2=0,000	24,180 ± 62,650	28,440	-27,340 – 71,090	-114,060 – 175,780	н.д.
	2	Z_{adj} 1-3 = -1,495; p 1-3 =0,135	-46,560 ± 23,750	-37,410	-60,160 – -28,440	-100,780 – -12,030	
	3	Z_{adj} 1-4 = -0,400; p 1-4 =0,689	45,180 ± 31,490	32,270	18,050 –73,290	10,000 – 111,720	
	4	Z_{adj} 2-3 = -4,085; p 2-3 =0,000 Z_{adj} 2-4 = -3,738; p 2-4 =0,000 Z_{adj} 3-4 = 0,939; p 3-4 = 0,348	37,870 ± 33,840	42,500	19,690 –70,000	-31,720 – 76,190	
RotR _{APEX} E, % ⁻¹	1	Z_{adj} 1-2= -0,974; p 1-2=0,330	-99,290 ± 54,850	-94,410	-131,250 – -54,590	-255,500 – -22,970	H=25,53 p =0,00001
	2	Z_{adj} 1-3 = -0,574; p 1-3 =0,566	-80,350 ± 55,130	-73,220	-103,130 – -40,000	-217,970 – -8,970	
	3	Z_{adj} 1-4 = -4,756; p 1-4 =0,000	-79,690 ± 55,290	-61,800	-84,770 – 49,510	-249,840 – -19,690	
	4	Z_{adj} 2-3 = -0,026; p 2-3 =0,979 Z_{adj} 2-4 = -4,049; p 2-4 =0,000 Z_{adj} 3-4 = -3,635; p 3-4 = 0,000	52,170 ± 77,270	16,960	6,560 - 68,750	0,830 – 244,060	
Untwist, % ⁻¹	1	Z_{adj} 1-2= -1,820; p 1-2=0,069	-148,660 ± 74,030	-137,720	-179,530 – -93,320	-445,320 – -39,220	H=27,32 p =0,00001
	2	Z_{adj} 1-3 = -2,680; p 1-3 =0,007	-18,260 ± 55,180	-14,220	-51,560 – 24,160	-114,190 – 75,470	
	3	Z_{adj} 1-4 = -4,516; p 1-4 =0,000	3,140 ± 77,940	-18,590	-35,920 – 39,380	-118,900 – 212,340	
	4	Z_{adj} 2-3 = -1,239; p 2-3 = 0,216 Z_{adj} 2-4 = -2,972; p 2-4 = 0,003 Z_{adj} 3-4 = -1,715; p 3-4 = 0,086	57,090 ± 71,350	40,480	16,400 – 76,410	-22,890 – 190,470	

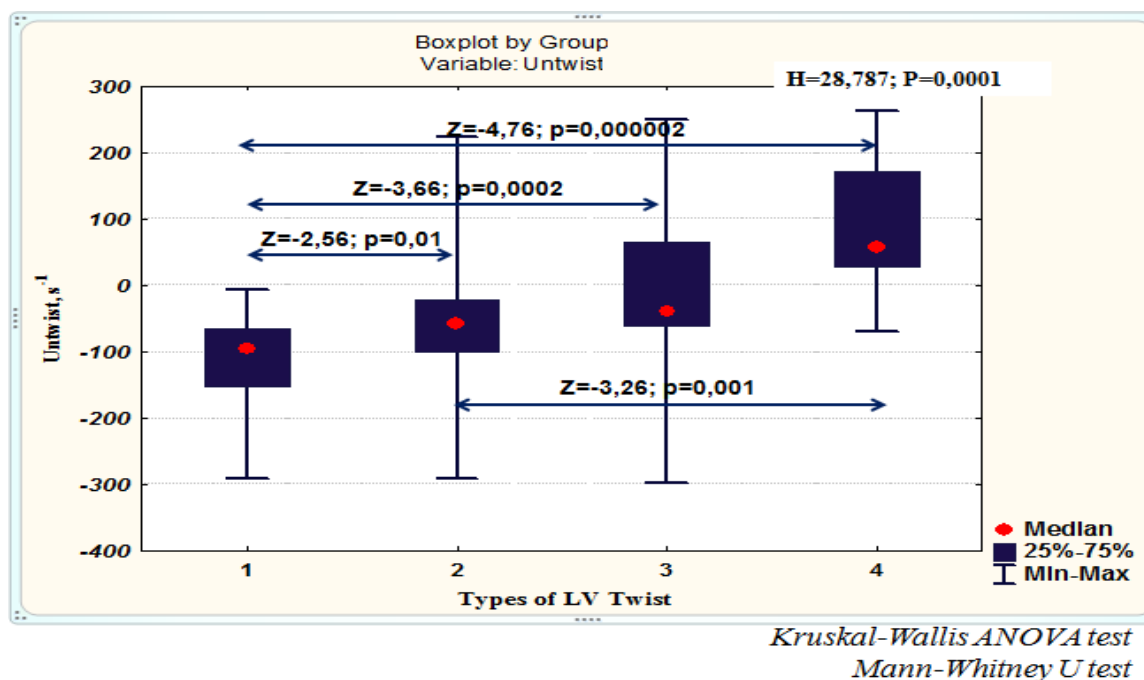


Рисунок 50 – Распределение абсолютных значений раскручивания ЛЖ (Untwist) при четырех типах скручивания ЛЖ у здоровых детей и подростков, рождённых доношенными

Раскручивание ЛЖ не коррелировало с возрастом независимо от типа скручивания ЛЖ. Отсутствовали связи раскручивания ЛЖ с весом ребенка на момент осмотра, площадью поверхности тела, показателями внутрисердечной гемодинамики и ММЛЖ. Только при третьем и четвёртом типах скручивания ЛЖ Untwist коррелировал с величиной КСО (КСО/площадь тела: 3-й тип: $r=0,59$; $p=0,015$; 4-й тип: $r=0,74$; $p=0,013$). Индекс сферичности полости ЛЖ, оценённый в систолу и в диастолу, не был взаимосвязан со значениями раскручивания ЛЖ.

Проведённый регрессионный анализ выявил взаимосвязь величины раскручивания ЛЖ с ротацией ЛЖ на уровне базальных, апикальных сегментов (таблица 20, рисунок 51).

Это является логичным, так как в настоящее время доказано, что апикальная ротация ЛЖ играет доминирующую роль в фазу диастолы, поскольку быстрое обратное вращение (апикальная ротация ЛЖ от конца систолы до конца фазы быстрого наполнения ЛЖ) верхушки обуславливает быстрое снижение давления в левом желудочке и «всасывание» крови левым желудочком [159, 321, 370].

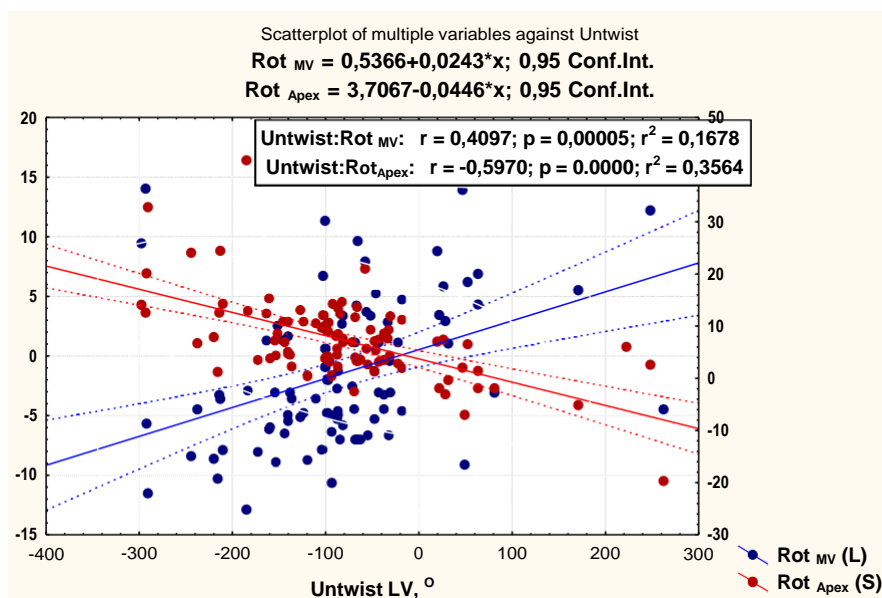


Рисунок 51 – Взаимосвязь раскручивания ЛЖ с ротацией ЛЖ в систолу на уровне базальных и верхушечных сегментов у здоровых детей и подростков, рождённых доношенными

Таблица 20 – Взаимосвязь раскручивания (Untwist) ЛЖ с ротацией на уровне базальных и верхушечных сегментов в систолу у здоровых детей и подростков, рождённых доношенными, в возрасте от 1 месяца до 18 лет (n=108)

Показатель	Beta	B	p
$Rot_{MV}, ^\circ$	0,43	9,57	0,000000
$Rot_{Apex}, ^\circ$	-0,28	-3,85	0,00023
$RotR_{Apex}, ^\circ/c^{-1}$	-0,40	-0,51	0,000020
<i>Линейный регрессионный анализ: p=0,0000001; df=3,96; F-103,86; R=0,87; R²=0,76</i>			

Различия коэффициентов корреляции ($p=0,045$) раскручивания ЛЖ с апикальной и базальной ротацией обоснованно подтверждают тот факт, что апикальная ротация более тесно связана с раскручиванием ЛЖ (Untwist) по сравнению с базальной ротацией у детей и подростков, рождённых доношенными.

Соответственно, выявленная в настоящем исследовании взаимосвязь раскручивания ЛЖ со значениями скручивания и скоростью скручивания ЛЖ (рисунок 52) не противоречит данным литературы, анализирующим природу контрактильности, в том числе формирования диастолы [159, 321, 370].

Полученная нами зависимость раскручивания ЛЖ от величины скорости скручивания ЛЖ ($r=-0,75$) у здоровых детей и подростков, рождённых доношенными, существенно отличалась от величины коэффициента корреляции ($r=0,48$) в покое у практически здоровых взрослых добровольцев (средний возраст 34 ± 7 лет) в публикации [159]. Вероятно, различия в значениях коэффициентов корреляции можно объяснить возрастными особенностями строения тканей сердца и ЧСС на момент исследования ($93,72\pm 24,95$ ударов в мин vs 64 ± 11 ударов в мин; $p<0,0001$).

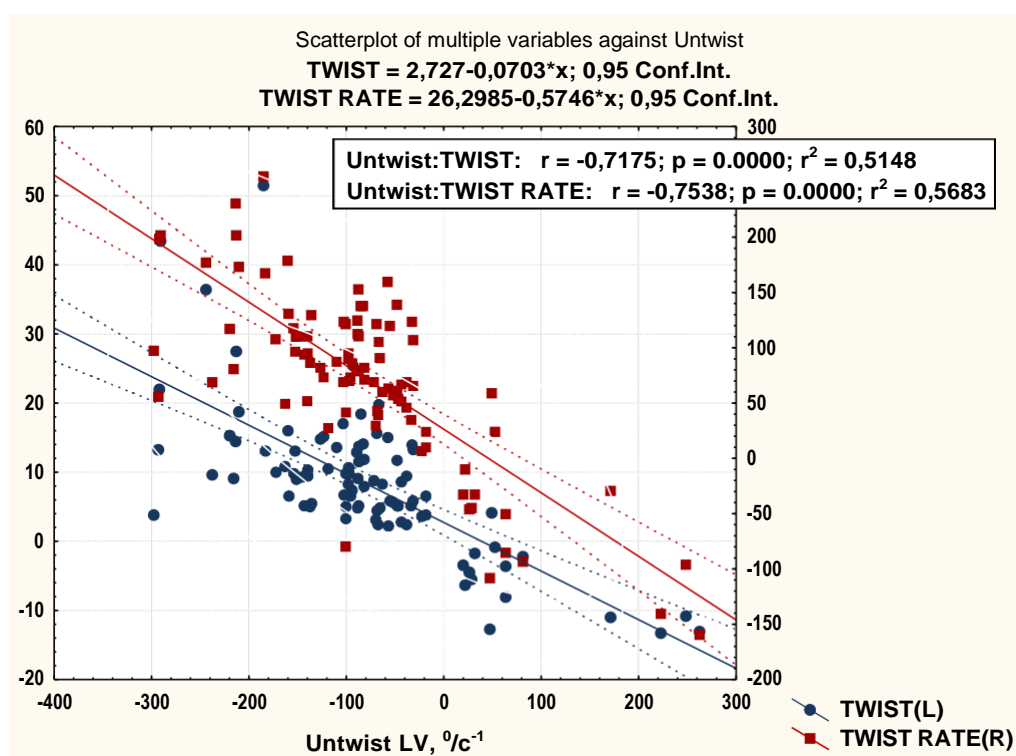


Рисунок 52 – Взаимосвязь раскручивания ЛЖ со скручиванием и скоростью скручивания ЛЖ у здоровых детей и подростков, рождённых доношенными

Согласно данным Van Dalen В.М. и соавт. (2010) [185], индекс сферичности ЛЖ взаимосвязан со скручиванием ЛЖ. Взяв за основу идею Van Dalen В.М. и соавт. (2010) [185], мы проанализировали связи раскручивания ЛЖ с индексом сферичности левого желудочка в конце систолы и диастолы. Обращает на себя внимание отсутствие зависимости раскручивания ЛЖ от индекса сферичности ЛЖ в систолу и в диастолу при первом, втором, третьем и четвёртом типах раскручивания левого желудочка.

Таким образом, выделено четыре типа раскручивания ЛЖ у здоровых доношенных детей и подростков в возрасте от одного месяца до 18 лет, рождённых доношенными. При первом типе скручивания ЛЖ абсолютные значения раскручивания выше по сравнению со вторым, третьим и четвертым типами скручивания ЛЖ. Раскручивание ЛЖ не коррелирует с возрастом у здоровых детей и подростков, рождённых доношенными.

3.2.1. Взаимосвязь раскручивания ЛЖ с показателями диастолической функции ЛЖ

Как известно, разнонаправленное вращение верхушечных и базальных сегментов ЛЖ является сильным предиктором внутрижелудочкового градиента давления, маркером диастолического всасывания во время раннего наполнения левого желудочка [77, 186, 373]. Показано, что у взрослых здоровых добровольцев с индексом массы тела менее 27 кг/м^2 ротация ЛЖ на уровне базальных и верхушечных сегментов и показатель отношения пиков трансмитрального потока (E/A_{mitr}) взаимосвязаны с возрастом [77].

В группе здоровых детей в возрасте от трёх лет и взрослых в возрасте до сорока лет выявлено уменьшение максимальной скорости раскручивания левого желудочка сердца с возрастом [255], что свидетельствует о развитии механизмов twist-untwist [315].

Согласно таблице 2 (Приложение В), показатели диастолической функции ЛЖ не различались между типами раскручивания ЛЖ. Не выявлено зависимости раскручивания ЛЖ и значения показателя «время до раскручивания левого желудочка» с показателями диастолической функции ЛЖ. Не получено связей ротации ЛЖ в период раннего наполнения на уровне базальных, верхушечных сегментов и папиллярных мышц и раскручивания ЛЖ с показателями диастолической функции ЛЖ в зависимости от типа скручивания ЛЖ.

Таким образом, у здоровых детей и подростков, рождённых доношенными, вращение ЛЖ в период его раннего наполнения на уровне базальных, верхушечных сегментов, папиллярных мышц и раскручивание ЛЖ не взаимосвязаны с конечным диастолическим давлением в ЛЖ, скоростью движения фиброзного кольца митрального клапана в период раннего наполнения ЛЖ и показателем E/A_{mitr} .

3.3. Гипотеза эволюционирования типов скручивания левого желудочка у здоровых детей и подростков, рождённых доношенными

Анализ данных литературы и собственные исследования позволяют нам предложить гипотезу об эволюционировании типов скручивания левого желудочка, существующих в различные промежутки времени, в процессе роста и развития здоровых детей и подростков. В основе данного эффекта лежат становление и развитие сложных этапов созревания ротационных механизмов и феномена систолического отжима левого желудочка, обусловленных ростом и дифференцировкой тканей сердца и сосудов, являющихся проявлением общебиологической закономерности становления контрактильности детского сердца в постнатальный период (рисунок 53).

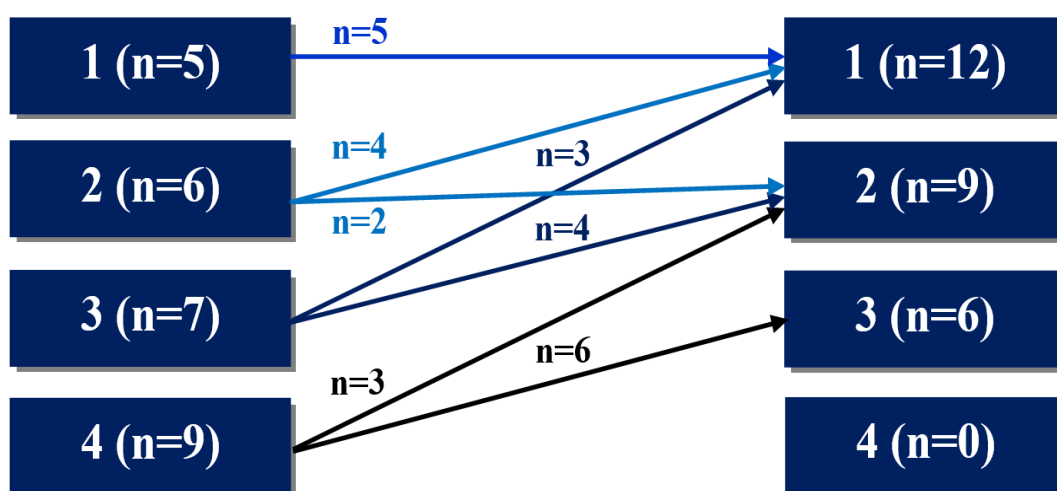


Рисунок 53 – Динамика типов скручивания левого желудочка через 3 года после первого исследования у здоровых детей и подростков, рождённых доношенными, в возрасте от одного месяца до 18 лет

Для подтверждения данной гипотезы в течение 5 лет повторно были осмотрены 27 здоровых детей и подростков, рождённых доношенными, в возрасте от одного месяца до 18 лет.

Дизайн данного фрагмента исследования соответствует формату: проспективное, длительное (до трёх лет), пилотное исследование.

Выявленные закономерности трансформации типов скручивания ЛЖ в процессе постнатального развития представлены на рисунке 53.

С нашей точки зрения, очевидна практическая целесообразность применения новых полученных знаний, поскольку в последнее время в результате действия комплекса факторов (биологических, экологических и социальных факторов, в том числе вследствие внедрения новых вспомогательных репродуктивных технологий) среди здоровых детей и подростков, рождённых доношенными, наблюдающихся амбулаторно в детских поликлиниках в группах здоровья I-II и не имеющих заболеваний сердца и сосудов, существенно возросла группа детей с индивидуальным темпом биологического развития организма.

Нами установлено, что в процессе роста и развития детей и подростков меняется механика левого желудочка сердца (рисунок 53). Третий тип скручивания левого желудочка может трансформироваться в первый и второй типы скручивания. Четвёртый тип скручивания левого желудочка может трансформироваться в третий и второй типы скручивания левого желудочка. Возможность иных вариантов трансформации типов скручивания левого желудочка (первого во второй, третий и т.д.) на сегодня остаётся неизвестной. С нашей точки зрения, это требует дальнейшего проспективного наблюдения. Однако выполнение проспективного наблюдения в полном объеме не являлось основной целью данной работы.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Расположение мышечных волокон миокарда по спирали обуславливает ротационное движение ЛЖ, благодаря чему вращение базальных сегментов направлено «по часовой стрелке», а верхушечных – «против часовой стрелки» [89, 218, 341]. Ротация верхушки по отношению к основанию по часовой стрелке в систолу приводит к скручиванию ЛЖ [249]. Доказано, что скручивание ЛЖ не зависит от пред- и постнагрузки [169, 220, 222], а апикальная ротация ЛЖ служит эффективным неинвазивным индексом глобальной контрактильности ЛЖ [88]. Разнонаправленное вращение верхушки и базальных отделов ЛЖ рассматривается как необходимый компонент эффективной насосной функции, утрата которой может свидетельствовать о тяжелой систолической дисфункции, наблюдаемой при дилатационной и ишемической кардиомиопатии [50, 87, 131] у пациентов с некомпактным миокардом [142, 292] при полной блокаде левой ножки пучка Гиса [23].

Данные литературы свидетельствуют о том, что у детей направление базальной ротации ЛЖ отличается от направления движения ЛЖ на уровне базальных сегментов у лиц старше 18 лет [79]. В литературе имеются указания на тот факт, что у новорождённых ротация на уровне базальных и верхушечных сегментов имеет направление «против часовой стрелки» [210, 211], а у подростков – противоположно направленное движение [194]. Однако в целом данные литературы, касающиеся ротации, скручивания и раскручивания ЛЖ у детей и подростков, рождённых доношенными, недостаточно хорошо освещены. Эти знания необходимы для понимания механики сердца в норме и при патологии, поскольку доказано, что апикальная ротация и скручивание ЛЖ являются индексами контрактильности ЛЖ [88, 168, 268].

Целью данного исследования явилось изучение механики левого желудочка у здоровых детей и подростков, рождённых доношенными. Как видно из таблицы 21, средние, минимальные и максимальные значения показателей ротации левого желудочка у 108 здоровых детей и подростков не

отличались от значений вышеуказанных показателей, опубликованных рядом авторов [193, 208, 212, 236].

Таблица 21 – Среднее, стандартное отклонение, медиана, минимальное максимальное значение ротации левого желудочка на уровне базальных, верхушечных сегментов и папиллярных мышц у 108 здоровых детей и подростков, рождённых доношенными, в возрасте от одного месяца до 18 лет

Показатели	M±SD	Me	Минимальные значения	Максимальные значения
Rot _{MV} , ⁰	-1,056 ± 6,030	-2,83	-12,89	15,98
Rot _{PM} , ⁰	-1,899 ± 5,550	-1,970	-17,700	10,830
Rot _{Аpex} , ⁰	6,710 ± 7,420	6,105	-19,110	40,000
Twist, ⁰	7,441 ± 9,418	7,945	-13,290	44,440
Torsion, ⁰	1,355 ± 1,993	1,317	-3,704	10,309

Показано, что скручивание левого желудочка у новорожденных снижено, а базальная и апикальная ротации левого желудочка направлены «против часовой стрелки». В подростковом же периоде наблюдаются изменения направления ротации ЛЖ на уровне базальных сегментов. К взрослому возрасту движение базальной ротации направлено «по часовой стрелке», а значения скручивания увеличиваются [78, 236, 254]. Notomi Y. с соавт. (2006) [236] полагают: изменения базальной ротации в период от новорожденности до 18 лет и, следовательно, скручивание левого желудочка обусловлены процессом созревания ткани сердца и спиральным строением миокарда в процессе постнатального роста и развития.

Руководствуясь данными литературы, мы планировали выявить аналогичную закономерность изменения базальной ротации и скручивания ЛЖ у здоровых детей и подростков, рождённых доношенными. Однако, выявленная нами закономерность носила более сложный характер, подразумевая одновременное существование в популяции детей и подростков различного возраста не только «взрослого» и «детского» типов скручивания, выявленных ранее Notomi Y. с соавт. (2006) [236], но и двух других форм скручивания, выделенных впервые в нашем исследовании и названных 3 и 4 типом, исходя из направления движения базальных и апикальных сегментов и сегментов на

уровне папиллярных мышц. Необходимо подчеркнуть, что нами впервые было выделено четыре типа скручивания левого желудочка у здоровых детей и подростков, рождённых доношенными, в процессе постнатального роста и развития.

Кроме того, в нашем исследовании отмечено, что однонаправленное движение «против часовой стрелки» базальных и верхушечных сегментов не было связано с возрастом. Следует отметить, что нами не было выявлено взаимосвязи типа скручивания левого желудочка с возрастом и полом ребенка и подростка, индексом сферичности левого желудочка в систолу и в диастолу.

Для первого типа скручивания левого желудочка было характерно противоположно направленное движение базальных и верхушечных сегментов, то есть направления движения левого желудочка на уровне базальных сегментов «по часовой стрелке», а на уровне верхушечных сегментов – «против часовой стрелки». Данный тип скручивания левого желудочка был обнаружен у 58,33% здоровых детей и подростков в возрасте от одного месяца до 18 лет. Данный тип скручивания левого желудочка имел место у взрослых практически здоровых лиц, поэтому был назван нами «взрослым». Направленное движение базальных сегментов «по часовой стрелке» и верхушечных – «против часовой стрелки», зарегистрированное нами у детей в возрасте 2 месяцев и старше, не противоречат опубликованным ранее данным. В частности, Di Maria с соавт. (2015) у детей и подростков в возрасте 12-18 лет показали значения ротации левого желудочка на уровне базальных и верхушечных сегментов $-4,85 \pm 1,9^0$ и $7,33 \pm 2,8^0$ соответственно [212].

Выявленный второй тип (однонаправленное движение «по часовой стрелке» базальных, апикальных сегментов и на уровне папиллярных мышц), обнаруженный у 18,51% детей и подростков, ранее был описан в литературе [79, 210, 211, 236].

Мы предполагаем, что данный вариант скручивания есть следствие незавершенного процесса формирования фиброзных колец и центрального фиброзного тела, которые не являются достаточным каркасом для

прикрепления волокон миокарда ЛЖ [60, 241, 310]. Вследствие того, что апикальная ротация доминирует над ротацией на уровнях базальных сегментов и папиллярных мышц, мы наблюдали данный вариант скручивания. Заслуживает внимания информация, представленная в публикации Laser K.T. и соавт. [269], свидетельствующая о наличии показателей ротации в области «нулевых» значений у ряда здоровых детей и подростков, рождённых доношенными.

Следует отметить, что данный тип скручивания был выявлен нами у 10,34% детей в возрасте до 3 лет, у 4,76% детей в возрасте от 3 до 6 лет, у 29,62% детей в возрасте от 6 до 11 лет и в 25,8% у лиц старше 11 лет. Обращает на себя внимание тот факт, что Peteiro J., с соавт. (2014) [217] у взрослых практически здоровых добровольцев зарегистрировали значения базальной ротации, величина которой составила $-0,65 \pm 2,61^\circ$, а апикальной ротации $7,27 \pm 3,28^\circ$. Это свидетельствовало об однонаправленном движении левого желудочка на уровне базальных и верхушечных сегментов «против часовой стрелки» у некоторых взрослых практически здоровых лиц.

Обращает на себя внимание четвертый тип скручивания. Ранее выполненными комплексными исследованиями была обнаружена отрицательная апикальная ротация при тяжелой систолической левожелудочковой дисфункции, которая, вероятно, была обусловлена увеличенным углом между субэпикардальным и субэндокардиальным слоями и более выраженными морфологическими изменениями мышечных волокон в субэпикардальном слое вследствие потери «винтовой структуры миофибрилл» [268], «создающей эффект резкого снижения ротации верхушки, вплоть до ее «потери» (цит.) [268]. Сохранение сниженной, но удерживающей собственное направление ротации ЛЖ на уровне базальных сегментов «по часовой стрелке», приводит к пассивному движению верхушки ЛЖ, утратившей своё доминирование, за движением базальных сегментов. Однако данным фактом нельзя объяснить наличие движения верхушки «по часовой стрелке» у здоровых детей. Механизм феномена аномального движения верхушки «по

часовой стрелке» у здоровых детей не совсем ясен. По мнению Kim H.J с соавт. [253], движение верхушки «по часовой стрелке», вероятно, обусловлено особенностью электрической активации эндокардиального и эпикардиального слоев ЛЖ, в результате которой происходит преждевременное укорочение волокон эндокардиального слоя, относящихся к правосторонней спирали, и растяжением эпикардиальных волокон, относящихся к левоориентированной спирали [150, 151, 245, 294].

В данной работе мы не можем дать однозначного и исчерпывающего объяснения механизмам возникновения третьего и четвертого типов скручивания ЛЖ, поскольку необходимо проспективное наблюдение за детьми, имевшими третий и четвертый типы скручивания ЛЖ, и исследования генетических мутаций на носительство кардиомиопатий, болезней накопления.

Нельзя исключить тот факт, что причинами формирования четвертого типа скручивания левого желудочка могут быть снижение содержания изоформ тайтина в апикальных отделах сердца [34], изменения структуры (дезорганизация и деградация) молекул тайтина [219], повышенное использование запасов кальция с помощью саркоплазматического ретикулума, приводящие к дисбалансу между эпикардиальным и субэндокардиальным вращением при возрастании субэндокардиального скручивания относительно эпикардиального [209], уменьшение деформации апикальных сегментов сердца [50, 213, 214].

Van Dalen В.М. и соавт. установлено, что состояние процессов трабекуляции миокарда во внутриутробный период развития приводит к изменению формирования спиральной системы кардиомиоцитов, и как следствие, к изменению механики ротационных процессов левого желудочка сердца с появлением типов скручивания, отличных от встречающихся в группе здоровых добровольцев (верхушка и базальные отделы «по часовой стрелке», верхушка и базальные отделы «против часовой стрелки»). По мнению исследователей, отсутствие (ослабление) эндокардиальной спирали способствует движению «по часовой стрелке» базальных сегментов и

вращению «по часовой стрелке» апикальных сегментов. С другой стороны, отсутствие (ослабление) эпикардиальной ветви спирали приводит к движению «против часовой стрелки базальных сегментов» и «по часовой стрелке» апикального вращения [213].

Особый вклад в формирование типа механики левого желудочка сердца с апикальным вращением «по часовой стрелке» вносит строение верхушки сердца (отсутствие циркулярного слоя, вплетение кардиомиоцитов верхушки в трабекулы левого желудочка), формирование «опорных точек» миокарда левого желудочка для реализации констриктивно-ротационного компонента движения в условиях постнатального роста и созревания тканей сердца (рисунок 54) [44].

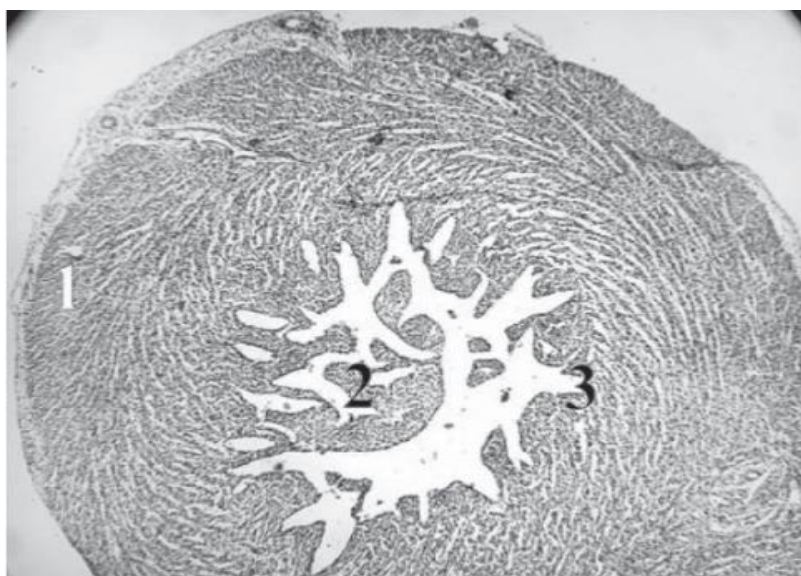


Рисунок 54 – Поперечный срез левого желудочка (апикальная часть) сердца плода 22-й недели гестации.

Примечание. Внутренняя сторона субэндокардиального слоя имеет бахромчатый вид с разделенными пучками мышечных волокон, каждый из которых направлен косо против часовой стрелки и вплетается в близлежащие трабекулы, кардиомиоциты которых ориентированы продольно: наружный слой (1), трабекулы (2), внутренний слой (3) [44]

Комплекс вышеобозначенных факторов в совокупности, вероятно, может влиять на апикальную ротацию и, следовательно, скручивание – раскручивание левого желудочка [188, 239].

Следует отметить, что отсутствие скручивания ЛЖ описано у 3,5% здоровых детей, проживающих в странах Юго-Восточной Азии [253]. Согласно публикации Kim H.J. с соавт. [253], у 34 (53%) из 80 здоровых детей движение верхушки было направлено по часовой стрелке. Данный факт отрицательной апикальной ротации, описанный Kim H.J. с соавт. [253], согласуется с результатами нашего исследования, поскольку нами у 10 (9,26%) детей было выявлено движение верхушки по часовой стрелке. Публикация Kim C.S. с соавт. [193] свидетельствует об отсутствии различий в величинах апикальной, базальной ротации и повороте по оси ЛЖ при сравнении детей дошкольного возраста (от 2 до 6 лет; n=20) с детьми школьного возраста (от 7 до 12 лет; n=20).

Весьма интересно мнение исследователей о том, что с возрастом у детей изменяются значения скручивания левого желудочка [79, 343], а увеличение возраста обследуемых сопровождается постепенным снижением базального вращения и увеличением апикального вращения [77, 78, 79, 210], в то же время разность во времени между апикальными и базальными событиями с возрастом уменьшается, в то время как у молодых лиц сердца скручиваются – раскручиваются быстрее [254]. Kim H.J. с соавт. [253] не выявили зависимости базальной и апикальной ротации, скручивания левого желудочка от возраста детей. Zhang L. с соавт. [343] не обнаружили корреляционных связей апикальной ротации и скручивания ЛЖ с возрастом, весом, ростом, ЧСС у здоровых детей с момента рождения до 18 лет.

При анализе изменений ротационной механики в зависимости от возраста ребенка необходимо принимать во внимание процессы постнатального роста и развития, когда миокард ребёнка проходит этапы созревания от недифференцированного синцития с тонкими мышечными волокнами без поперечной исчерченности с большим количеством ядер на фоне незрелой соединительной и эластической ткани у новорождённого до этапов дифференцировки миокарда (утолщение мышечных волокон, появление поперечной исчерченности, формирования септальных перегородок и

субэндокардиального слоя) у детей первых двух лет. Считается, что дифференцировка и рост миокарда продолжается медленно до шести-десяти лет [21, 154, 192, 313], а созревание гистологических структур проводящей системы заканчивается лишь к пубертатному возрасту [15, 21, 53]. В настоящий момент определённо назвать окончательные сроки завершения процессов созревания ткани сердца у здоровых детей и подростков в период постнатального роста не представляется возможным [192, 356].

Согласно современным представлениям, к механизмам возрастных преобразований торсионной биомеханики относятся: изменение или созревание транспорта кальция в саркоплазматическом ретикулуме, изменения в соединительной ткани и относительных пропорциях изоформ тайтина (N2B и N2BA), которые отвечают за упругую отдачу в саркомере, изменения вкладов субэндокардиального и субэпикардиального миокарда, изменения физиологических или гистологических характеристик [144, 193, 236, 253, 254].

Обращает на себя внимание наличие ротации левого желудочка на уровне базальных сегментов в первую треть систолы, которая была зарегистрирована у 55,55% детей и подростков. Аналогичные результаты были получены у 80 здоровых детей в возрасте от 3 месяцев до 15 лет Kim H.J. с соавт. [253]. Согласно данным Kim H.J. с соавт. [253] и данным нашего исследования, ротация ЛЖ в первую треть систолы на уровне базальных, верхушечных сегментов и папиллярных мышц не была взаимосвязана с возрастом (рисунок 44).

При этом в период ранней систолы апикальная ротация имела направление «по часовой стрелке», что, по мнению ряда исследователей, связано с задержкой во времени электрической активации спирально расположенных волокон миокарда в субэндокардиальных и субэпикардиальных слоях [77, 124, 153, 215, 362], с физиологической асинхронностью, ведущей к укорочению внутренних субэндокардиальных волокон правоориентированной спирали и растяжением внешних субэпикардиальных волокон [77, 101, 253, 357].

Следует отметить, что значительно чаще базальная ротация в первую треть систолы была зарегистрирована у детей и подростков с первым типом скручивания левого желудочка. Нами впервые обнаружен тот факт, что ротация в первую треть систолы на уровне папиллярных мышц и апикальных сегментов была выявлена только у детей и подростков, имевших базальную ротацию в первую треть систолы.

Интерес представляет феномен «отсутствия скручивания в первую треть систолы» левого желудочка у 12,96% у детей в возрасте до 4 лет, рождённых доношенными. Аналогичные данные были получены Kim H.J. с соавт. [253]. Следует отметить, что нами не было обнаружено различий в значениях глобальной деформации, скорости глобальной деформации в продольном направлении и по окружности между группами детей и подростков, имевшими феномен «отсутствия скручивания левого желудочка», и лицами, не имевшими данный феномен. Можно предположить, что феномен «отсутствия скручивания в первую треть систолы» левого желудочка может быть следствием особенностей электрической активации левого желудочка.

Изменения направления скручивания ЛЖ могут иметь место при отсутствии макроскопических структурных изменений, например, в случае наличия факторов сердечно-сосудистого риска, например, при артериальной гипертонии [363], сахарном диабете [336], дислипидемии [243], микроскопическом изменении интерстициального матрикса вследствие деградации коллагена [289], развитии интерстициального фиброза [97], или при наличии микрососудистой ишемии миокарда [243], которые и обуславливают субэндокардиальную дисфункцию с компенсаторным увеличением контрактильности субэпикардиального слоя левого желудочка [259].

Изучение в нашем исследовании глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении позволяет утверждать, что параметры значимо не различались между четырьмя типами скручивания ЛЖ и были в пределах нормы, что не противоречит проведённым ранее исследованиям [232, 284].

Глобальная деформация ЛЖ по окружности на уровне базальных, верхушечных сегментов и папиллярных мышц не отличалась между типами скручивания ЛЖ.

Обращает на себя внимание тот факт, что у 12,04% здоровых детей и подростков независимо от типа скручивания левого желудочка и возраста были выявлены сегменты со сниженной деформацией в продольном направлении.

Генез данного феномена не ясен, поскольку нарушений в эндокардиальном слое выявлено не было при магнитно-резонансной томографии, выполненной 6 детям из данной клинической группы. Учитывая данные магнитно-резонансной томографии сердца, которыми не было выявлено какой-либо патологии сердца, мы полагаем, что установленное сегментарное снижение деформации левого желудочка может быть также проявлением незрелости эндокардиального слоя в области фиброзного кольца митрального клапана и следствием роста верхушки сердца.

Клиническое значение полученных результатов

Заключается в том, что на основании показателей механики левого желудочка можно выявить детей с незрелостью систолических «отжимных» механизмов, особенностями деформации левого желудочка сердца и проводить динамическое наблюдение за данной группой детей и подростков. По нашему мнению, нарушение сегментарной функции левого желудочка в продольном направлении, 4-й тип скручивания и отсутствие скручивания левого желудочка в первую треть систолы, вероятно, свидетельствуют о незрелости ротационных механизмов и деформационных процессов левого желудочка у детей и у подростков, что, вероятно, обусловлено процессами роста и развития ткани сердца, что имеет важное диагностическое, фундаментальное значение как проявление общебиологической закономерности становления контрактильной функции сердца в постнатальный период в процессе онтогенеза.

Имеющиеся данные о характере типа скручивания левого желудочка здоровых детей и подростков, основанные на сопоставлении полученной индивидуальной информации конкретного обследуемого с вновь выявленными

моделями (типами) скручивания в зависимости от возраста детей и подростков, дают возможность оценить зрелость ротационных процессов в конкретный временной период и отразить полученные данные в индивидуальной карте наблюдения за пациентом (в паспорте здоровья). Катамнестическое наблюдение позволит оценить динамику изменения и/или отсутствия изменений типов скручивания, свидетельствующих о зрелости сердца (ротационных механизмов) в процессе роста и развития или запаздывании этих эволюционных процессов, что требует дальнейшего диспансерного наблюдения.

Кроме того, согласно данным литературы, оценка величины скручивания левого желудочка позволит выявить детей с генотип-положительной и фенотипически негативной гипертрофической кардиомиопатией [148]. Снижение значения скручивания левого желудочка может служить критерием повреждения левого желудочка после химиотерапии антрациклином у детей, не имевших снижения ФВ ЛЖ [224]. По-видимому, помимо деформации левого желудочка в продольном направлении, значения скручивания левого желудочка могут быть ранними критериями диагностики миокардита, поскольку Khoo N.S. с соавт. (2012) показали наличие сниженной величины скручивания левого желудочка у пациентов с острым миокардитом [82].

Ограничения исследования

Мы не имели возможности проведения молекулярно-генетического анализа для выявления мутаций генетических заболеваний, например, таких как гипертрофическая кардиомиопатия.

Полученные нами результаты отражают изменения механики левого желудочка в постнатальный период развития на момент исследования детей и подростков, но не позволяют спрогнозировать дальнейшую динамику механики левого желудочка. Не проводилась оценка изменений механики ЛЖ в отдалённом периоде роста и развития (более трёх лет). Прогностическое значение четырех типов скручивания и раскручивания левого желудочка у здоровых детей и подростков, рождённых доношенными, не изучено.

ВЫВОДЫ

1. Выявлено четыре типа скручивания ЛЖ у здоровых детей и подростков в возрасте от 1 месяца до 18 лет, рождённых доношенными, в процессе постнатального роста и развития: 1-й тип «взрослый» (движение апикальных сегментов «против часовой стрелки», движение базальных сегментов и сегментов на уровне папиллярных мышц – «по часовой стрелке») встречается у 58,33% детей и подростков, 2-й тип (однонаправленное вращение ЛЖ «против часовой стрелки» на уровне всех сегментов) – в 18,51% случаев, 3-й тип (однонаправленное вращение на уровне базальных и верхушечных сегментов «против часовой стрелки», а на уровне папиллярных мышц – «по часовой стрелке») – в 13,88% случаев, 4-й тип (движение «по часовой стрелке» на уровне верхушечных сегментов и папиллярных мышц) – в 9,26% случаев.

2. Ротация ЛЖ на уровне базальных и верхушечных сегментов не связана с возрастом, объёмом в систолу и в диастолу, с индексом сферичности ЛЖ, полом у здоровых детей и подростков, рождённых доношенными, в процессе постнатального роста и развития. Ротация ЛЖ на уровне папиллярных мышц взаимосвязана с возрастом, весом, массой миокарда, давлением наполнения левого желудочка.

3. Ротация ЛЖ в первую треть систолы противоположно направленная к концу систолы у здоровых детей и подростков, рождённых доношенными, на уровне базальных сегментов зарегистрирована у 74,6% детей и подростков при «взрослом» типе скручивания левого желудочка, у 40% детей и подростков при втором («детском») типе скручивания ЛЖ. Ротация на уровне апикальных сегментов в первую треть систолы, противоположно направленная к концу систолы выявлена у 22,22 % здоровых детей и подростков, имеющих «взрослый» тип скручивания ЛЖ.

4. Феномен «отсутствия скручивания ЛЖ в первую треть систолы» выявлен у 12,96% здоровых детей, рождённых доношенными, в возрасте до 4 лет, скручивание ЛЖ в первую треть систолы выявлено у 87,04 % детей и подростков, рождённых доношенными. Наличие эффекта «скручивание ЛЖ» и

феномена «отсутствия скручивания ЛЖ» в первую треть систолы не зависит от типа скручивания ЛЖ в конце систолы.

5. Глобальная деформация, скорость глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении и по окружности не коррелируют с показателями ротации ЛЖ на уровне базальных, верхушечных сегментов, папиллярных мышц и со скручиванием ЛЖ у здоровых детей и подростков, рождённых доношенными в процессе постнатального роста и развития.

6. Выделено четыре типа раскручивания ЛЖ у здоровых детей и подростков в возрасте от одного месяца до 18 лет, рождённых доношенными. При первом типе скручивания ЛЖ значения раскручивания выше по сравнению с аналогичными параметрами при втором, третьем и четвёртом типах скручивания ЛЖ. Раскручивание ЛЖ зависит от типа скручивания ЛЖ.

7. Раскручивание ЛЖ не коррелирует с возрастом, весом ребенка на момент осмотра, площадью поверхности тела, индексом сферичности полости ЛЖ, оцененным в систолу и в диастолу, ММЛЖ, конечным диастолическим давлением в ЛЖ, скоростью движения фиброзного кольца митрального клапана в период раннего наполнения ЛЖ, показателем E/A_{mitr} . Период раннего наполнения ЛЖ у здоровых детей и подростков, рождённых доношенными, характеризуется отсутствием взаимосвязи скорости ротации ЛЖ на уровне базальных, верхушечных сегментов и папиллярных мышц, с конечным диастолическим давлением в ЛЖ, скоростью движения фиброзного кольца митрального клапана, показателем E/A_{mitr} .

8. Становление контрактильности ЛЖ у здоровых детей и подростков в возрасте от одного месяца до 18 лет, рождённых доношенными, сопровождается трансформацией торсионных механизмов ЛЖ (ротации в систолу при различных типах скручивания и раскручивания), изменением деформационных процессов (в продольном направлении и по окружности, включая скоростные и временные параметры) и эволюционированием типов скручивания и раскручивания ЛЖ.

Практические рекомендации

1. Показатели деформации (продольной, по окружности) ЛЖ могут использоваться в практической работе врачей педиатров, кардиологов, врачей функциональной диагностики для трактовки особенностей роста, развития и становления контрактильной функции ЛЖ у здоровых детей и подростков, рождённых доношенными в возрасте от одного месяца до 18 лет. Показатели продольной деформации миокарда ЛЖ, полученные при использовании технологии 2D Strain, у здоровых детей и подростков, рождённых доношенными, в возрасте от одного месяца до 18 лет, в значениях от -18,0% (в абсолютных значениях) и выше в продольном направлении и от -12,0% (в абсолютных значениях) и выше по окружности, необходимо относить к вариантам возрастной нормы, и считать признакам нормального (физиологического) развития контрактильности ЛЖ.

2. В целях оценки индивидуальных темпов роста и развития сердечно-сосудистой системы, а также ранней диагностики миокардиальных нарушений различного генеза у здоровых детей и подростков, рождённых доношенными, имеющих «детский» или 4-й тип скручивающего движения ЛЖ (движение «по часовой стрелке» на уровне апикальных сегментов) и признаки снижения продольной деформации миокарда ЛЖ во временном промежутке наблюдения более трёх лет от момента проведения первого исследования, необходимо динамическое наблюдение с включением осмотров педиатра и кардиолога, выполнение ЭКГ, ЭХОКГ, в том числе, использование ультразвуковой технологии Speckle Tracking Imaging - 2D Strain.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдул-Оглы Л. В. Морфогенетические аспекты параллелей терминационных периодов в системе мать–эмбрион–плод–плацента–сердце // Вестник проблем биологии и медицины. – 2010. – Вып. 1. – С. 223–233.
2. Алёхин М. Н. Тканевой доплер в клинической эхокардиографии / М. Н. Алёхин. – М. : ООО "Инсвязьиздат", 2005. – 112 с.
3. Алёхин М. Н. Ультразвуковые методики оценки деформации миокарда и их клиническое значение. Двухмерное отслеживание пятен серой шкалы ультразвукового изображения миокарда в оценке его деформации и скручивания (лекция 2) // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2011. – № 3. – С. 107–120.
4. Алехин М. Н. Ультразвуковые методы оценки деформации миокарда и их клиническое значение / М. Н. Алехин. – М. : Видар, 2012. – 88 с.
5. Андронеску А. Анатомия ребенка / А. Андронеску. – Бухарест : Меридиане, 1970. – 363 с.
6. Багаев С. Н. О необходимости винтового движения крови / С. Н. Багаев, В. Н. Захаров, В. А. Орлов // Российский журнал биомеханики. – 2002. – Т. 6, № 4. – С. 30–51.
7. Белозерова И. А. Морфофункциональная характеристика сердца овец в пренатальном онтогенезе : автореф. дис. ... канд. биол. наук : 16.00.02 / Белозерова Ирина Александровна. – Севастополь, 2006. – 20 с.
8. Билич Г. Л. Анатомия человека: большой популярный атлас / Г. Л. Билич. – М. : Эксмо, 2015. – 144 с.
9. Бокерия Л. А. Анатомия сердца человека: атлас / Л. А. Бокерия, И. И. Берешвили. – М. : НЦССХ им. Бакулева РАМН, 2012. – 90 с.
10. Бокерия Л. А. Недостаточность митрального клапана у пациентов с фибрилляцией предсердий. Современное состояние проблемы, подход к диагностике и комплексному хирургическому лечению / Л. А. Бокерия, И. Я. Климчук // Анналы аритмологии. – 2015. – Т. 12, № 4. – С. 202–214.

11. Бокерия Л. А. Хирургическая анатомия сердца : в 3 т. / Л. А. Бокерия, И. И. Беришвили. – М. : Изд-во НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2006. – Т. 1: Нормальное сердце и физиология кровообращения. – 405 с.
12. Вихлянцев И. М. К вопросу об изоформах тайтина / И. М. Вихлянцев, З. А. Подлубная // Биофизика. – 2006. – Т. 51, № 5. – С. 951–958.
13. Вихлянцев И. М. Полиморфизм тайтина поперечно-полосатых мышц в норме, при адаптации и патологии : автореф. дис. ... д-ра биол. наук : 03.01.02 / Вихлянцев Иван Милентьевич. – Пущино, 2011. – 50 с.
14. Вихлянцев И. М. Структура и функции тайтина – гигантского белка скелетных и сердечных мышц: доказательства и предположения / И. М. Вихлянцев, З. А. Подлубная // Биофизика. – 2007. – Т. 52, № 6. – С. 1030–1040.
15. Волкова О. В. Эмбриогенез и возрастная гистология внутренних органов человека / О. В. Волкова, М. И. Пекарский. – М. : Медицина, 1976. – 412 с.
16. Врожденные пороки развития клапанов сердца при нарушении формирования хориона / Л. В. Абдул-Оглы [и др.] // Вестник проблем биологии и медицины. – 2014. – Вып. 1 (106). – С. 224–229.
17. Гудлетт Т. А. Компьютерный трехмерный анализ камер сердца у ранних плодов человека / Т. А. Гудлетт, И. В. Твердохлеб // Клиническая и экспериментальная морфология. – 2013. – № 2. – С. 69–72.
18. Гудлетт Т. А. Онтогенетическая динамика тканевых и ультраструктурных изменений в эмбриональном сердце куриных зародышей // Российский медико - биологический вестник им. академика И. П. Павлова. – 2014. – № 4. – С. 7–14.
19. Демьяненко И. А. Морфологические основы развития структурной организации сердца человека в раннем онтогенезе // Актуальные вопросы морфогенеза сердца : сб. науч. работ. – Днепропетровск, 1996. – С. 49–58.
20. Демьяненко И. А. Морфологические особенности становления сердца человека в пренатальном онтогенезе // Вестник проблем биологии и медицины. – 2014. – Вып. 1(106). – С. 242–245.

21. Детские болезни / Л. А. Исаева [и др.]. – М.: Медицина, 1986. – 592 с.
22. Деформация и скорость деформации – новые возможности количественной оценки регионарной функции миокарда / П. С. Козлов [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2010. – Т. 16, № 2. – С. 215–217.
23. Деформация миокарда и полная блокада левой ножки пучка Гиса / Е. Н. Павлюкова [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2012. – № 8. – С. 814–824.
24. Елкин Н. И. К хирургической анатомии стенки желудочков сердца человека // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1971. – № 9. – С. 49–56.
25. Емельянчик Е. Ю. Молекулярно-генетические аспекты диагностики гипертрофических кардиомиопатий у детей / Е. Ю. Емельянчик, С. Ю. Никулина, Е. Ю. Красикова // Лечащий врач: журнал для профессионалов в медицине. – 2015. – № 11. – С. 65–72.
26. Казначеева К. С. Механизмы развития цитокининдуцированного апоптоза // Гематология и трансфузиология. – 2001. – Т. 44, № 1. – С. 40–43.
27. Капелько В. И. Диастолическая дисфункция // Кардиология. – 2011. – № 1. – С. 75–90.
28. Кацнельсон Л. Б. Математическое моделирование регуляции сокращений сердечной мышцы в норме и при патологии: автореф. дис. ... д-ра физ.-мат. наук: 03.00.02 / Кацнельсон Леонид Борисович. – М., 2008. – 50 с.
29. Коваленко В. Н. Диастола сердца (физиология, изменения при патологических состояниях) / В. Н. Коваленко, Н. И. Яблучанский // Вісн. Харк. нац. ун-та. – 2003. – № 597. – С. 5–14.
30. Кодиров С. А. Ионные каналы в кардиомиоцитах млекопитающих // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии / С. А. Кодиров, В. Л. Журавлев, Т. А. Сафонова – 2004. – Т. 3, № 4. – С. 27–41.
31. Козлов В. А. Прикладная анатомия сердца / В. А. Козлов. – Днепропетровск, 1996. – 173 с.

32. Котелянский В. Э. Структурно-функциональные свойства основных белков цитоскелета и экстрацеллюлярного матрикса : автореф. дис. ... д-ра биол. наук: 14.00.06 / Котелянский Виктор Элизарович. – М., 1984. – 50 с.

33. Лозинский И. Т. Изучение механосенситивных фибробластов желудочков сердца здоровых крыс и крыс после экспериментального инфаркта миокарда: автореф. дис. ... канд. биол. наук : 03.00.13 / Лозинский Илья Теодорович. – М., 2002. – 20 с.

34. Макаренко И. В. Роль полиморфизма тайтина в регуляции структурно-функциональных свойств миокарда в норме и при патологии : автореф. дис. ... канд. биол. наук: 03.00.02 / Макаренко Ирина Викторовна. – Пушкино, 2004. – 20 с.

35. Мархасин В. С. Механизмы нарушения сократительной функции миокарда при хронической сердечной недостаточности (экспериментальное исследование биоптатов миокарда больных врожденными и приобретенными пороками сердца): автореф. дис. ... д-ра биол. наук: 03.00.02 / Мархасин Владимир Семенович. – Свердловск, 1983. – 22 с.

36. Марцинкевич Г. И. Гемодинамические детерминанты внутрикамерной и межжелудочковой диссинхронии у детей с атриосептальными дефектами / Г. И. Марцинкевич, А. А. Соколов // Вестник аритмологии. – 2010. – № 60. – С. 43–48.

37. Марцинкевич Г. И. Эхокардиография у детей: антропометрические и возрастные нормы / Г. И. Марцинкевич, А. А. Соколов // Российский педиатрический журнал – 2012. – № 2. – С. 17–21.

38. Мельников К. Н. Калиевые ионные каналы клеточных мембран / К. Н. Мельников, А. И. Вислобоков, М. Э. Колпакова // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2009. – Т. 7, № 1. – С. 3–27.

39. Мельников К. Н. Кальциевые каналы возбудимых мембран // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2007. – Т. 5, № 1. – С. 28–42.

40. Механическая функция правого желудочка у детей первого года жизни с тетрадой Фалло / С. Г. Суханов [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2015. – Т. 19, № 3. – С. 19–25.

41. Михайлов С. С. Клиническая анатомия сердца / С. С. Михайлов. – М. : Медицина, 1987. – 288 с.

42. Мишалов В. Д. Морфология желудочков в онтогенезе человека / В. Д. Мишалов, И. С. Шпонька, А. Б. Черняк // Морфология развивающегося сердца (структура, ультраструктура, метаболизм) / В. А. Козлов [и др.]. – Днепропетровск, 1995. – С. 42–74.

43. Морфология развивающегося сердца (структура, ультраструктура, метаболизм) / В. А. Козлов [и др.]. – Днепропетровск, 1995. – 220 с.

44. Новые аспекты строения миокарда желудочков сердца / В. П. Захарова [и др.] // Серце і судини. – 2014. – № 3. – С. 35–43.

45. Новые ультразвуковые технологии в клинической практике / Р. С. Карпов [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2015. – Т. 30, № 2. – С. 15–20.

46. Нормальные значения временных параметров ЭКГ у детей по результатам клинико-эпидемиологического исследования «ЭКГ-скрининг детей и подростков Российской Федерации» / И. М. Миклашевич [и др.] // Кардиология. – 2009. – №10. – С. 47–54.

47. О комплексной оценке состояния здоровья детей: приказ Мин-ва здравоохранения России от 30 дек. 2003 г. № 621

48. Особенности ориентации мышечных волокон левого желудочка в систоле и диастоле в норме, в условиях экспериментальной гипертрофии и инфаркте миокарда / Р. В. Басий [и др.] // Актуальные вопросы морфогенеза сердца: сб. науч. работ. – Днепропетровск, 1996. – С. 12–16.

49. Особенности формообразования сердца и его пространственной ориентации на этапах пренатального онтогенезе / В. В. Кошарный [и др.] // Науч. вестн. МДУ. – 2014. – № 113. – С. 132–137.

50. Павлюкова Е. Н. Ротация, скручивание и поворот по оси левого желудочка у больных ишемической и дилатационной кардиомиопатией / Е. Н. Павлюкова, Е. В. Трубина, Р. С. Карпов // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2013. – № 1. – С. 44–53.

51. Патюченко О. Ю. Развитие мышечного и интерстициального компонентов миокарда в пренатальном кардиогенезе человека: автореф. дис. ... канд. биол. наук: 14.00.23 / Патюченко Ольга Юрьевна. – Ростов н/Д., 2000. – 20 с.

52. Петросян Д. Г. Развитие и рост кардиомиоцитов левых отделов сердца человека в онтогенезе и при гипертрофии: автореф. дис. ... канд. биол. наук: 03.00.17 / Петросян Джульетта Гарегиновна. – Ереван, 1984. – 20 с.

53. Пузик В. И. Возрастная морфология сердечно-сосудистой системы человека / В. И. Пузик, А. А. Харьков. – М.; Л.: Акад. пед. наук РСФСР, 1948. – 224 с.

54. Ротация, скручивание и раскручивание левого желудочка: физиологическая роль и значение в клинической практике / Е. Н. Павлюкова [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2015. – № 11 (1). – С. 68–78.

55. Силкина Ю. В. К вопросу о миграционных и адгезионных характеристиках клеток проводящей системы сердца человека // Мир медицины и биологии. – 2010. – № 1. – С. 45–48.

56. Силкина Ю. В. Характеристика гистогенетических процессов проводящих кардиомиоцитов эмбрионального сердца человека / Ю. В. Силкина, С. И. Хмель, Ю. В. Козлова // Мир медицины и биологии. – 2013. – № 4. – С. 93–95.

57. Синев А. Ф. Типичное строение фиброзного кольца левого предсердно-желудочкового отверстия сердца человека // Бюл. НЦССХ им. А. Н. Бакулева. – 2014. – Т. 15, № 3. – С. 46–53.

58. Спирина Г. А. Варианты структурной организации предсердно-желудочкового отдела проводящей системы сердца плодов человека / Г. А.

Спирина, Н. В. Ялунин // *Фундаментальные исследования* – 2012. – № 2. – С. 132–137.

59. Спирина Г. А. Морфология сердца и лёгких плодов человека в исследованиях на кафедре анатомии человека // *Фундаментальные исследования*. – 2007. – № 12. – С. 173–174.

60. Спирина Г. А. Некоторые особенности морфологии сердца плодов человека // *Международный журнал экспериментального образования*. – 2010. – № 7. – С. 63–65.

61. Сукоян Г. В. Субмолекулярный механизм действия сердечных гликозидов на сократительную способность системы контрактильных белков кардиомиоцита при недостаточности сердца: автореф. дис. ... д-ра биол. наук: 14.00.25 / Сукоян Галина Викторовна. – М., 2000. – 50 с.

62. Твердохлеб И. В. Гетерогенность миокарда и развития в нормальном кардиогенезе / И. В. Твердохлеб. – Днепропетровск: Пороги, 1996. – 224 с.

63. Твердохлеб И. В. Онтогенетический аспект развития сократительного аппарата сердца // *Морфология развивающегося сердца (структура, ультраструктура, метаболизм)* / В. А. Козлов [и др.]. – Днепропетровск, 1995. – С. 169–193.

64. Твердохлеб И. В. Пространственные гистоструктурные и ультраструктурные характеристики систолы и диастолы эмбрионального сердца / И. В. Твердохлеб, Т. А. Гудлетт // *Вестник проблем биологии и медицины*. – 2013. – Т. 1, № 3. – С. 224–230.

65. Тканевая доплерография в изучении циркулярной и радиальной систолической деформации миокарда левого желудочка сердца у детей первого года жизни с задержкой внутриутробного развития / Н. Ф. Прийма [и др.] // *Вестник современной клинической медицины*. – 2014. – Т. 7, вып. 6. – С. 39–45.

66. Ультразвуковая характеристика миокарда у здоровых детей и больных с некомпактным миокардом / И. В. Сильнова [и др.] // *Российский педиатрический журнал*. – 2012. – № 6. – С. 14–20.

67. Физическое развитие детей и подростков Российской Федерации : сб. материалов / под ред. А. А. Баранова, В. Р. Кучмы. – М.: ПедиатрЪ, 2013. – Вып. 6. – 192 с.

68. Холмухамедов Э. Л. Роль митохондрий в обеспечении нормальной жизнедеятельности и выживания клеток млекопитающих: автореф. дис. ... д-ра биол. наук: 03.00.02 / Холмухамедов Эхсон Лукманович. – Пушино, 2009. – 45 с.

69. Шкляр Т. Ф. Концепция механоэлектрического преобразования в миокарде на основе физико-химической природы цитоскелета: автореф. дис. ... д-ра биол. наук: 03.03.01 / Шкляр Татьяна Фридриховна. – М., 2012. – 45 с.

70. Шпонька И. С. Морфология гемомикроциркуляторного русла в связи с преобразованием миокарда в пре- и раннем постнатальном онтогенезе: автореф. дис. ... канд. биол. наук: 14.00.02 / Шпонька Игорь Станиславович. – Симферополь, 1991. – 17 с.

71. Ямщикова Е. Н. Морфологическая характеристика реактивных изменений сердечной мышечной ткани в условиях экспериментально измененного гистогенеза: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 03.00.25 / Ямщикова Екатерина Николаевна. – Оренбург, 2004. – 22 с.

72. 3D imaging of the early embryonic chicken heart with focused ion beam scanning electron microscopy / M. Y. Rennie [et al.] // *Microsc. Microanal.* – 2014. – Vol. 20. - №4. – P. 1111–1119.

73. 4D subject-specific inverse modeling of the chick embryonic heart outflow tract hemodynamics / S. Goenezen [et al.] // *Biomech. Model Mechanobiol.* – 2016. – Vol. 15. - №3. – P. 723–743.

74. Abdelwahid E. Effective agents targeting the mitochondria and apoptosis to protect the heart / E. Abdelwahid, A. Stulpinas, A. Kalvelyte // *Curr. Pharm. Des.* – 2017. – Vol. 23. - №8. – P. 1153–1166.

75. Accuracy and reproducibility of strain by speckle tracking in pediatric subjects with normal heart and single ventricular physiology: a two-dimensional speckle-tracking echocardiography and magnetic resonance imaging correlative study

/ G. K. Singh [et al.] // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2010. – Vol. 23. - №11. – P. 1143–1152.

76. Age-related changes in left ventricular twist assessed by two-dimensional speckle-tracking imaging / M. Takeuchi [et al.] // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2006. – Vol. 19. - №9. – P. 1077–1084.

77. Age-related changes in the biomechanics of left ventricular twist measured by speckle tracking echocardiography / B. M. van Dalen [et al.] // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2008. – Vol. 295. - №4. – P. 1705–1711.

78. Age-related normal range of left ventricular strain and torsion using three-dimensional speckle-tracking echocardiography / K. Kaku [et al.] // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2014. – Vol. 27.- №1. – P. 55–64.

79. Al-Naami G. H. Torsion of young hearts: a speckle tracking study of normal infants, children, and adolescents // Europ. J. Echocardiogr. – 2010. – Vol. 11. - №10. – P. 853–862.

80. Alterations in left ventricular twist mechanics with inotropic stimulation and volume loading in human subjects / M. R. Moon [et al.] // Circulation. – 1994. – Vol. 89. - №1. – P. 142–150.

81. Alterations in left ventricular untwisting with ageing / B. M. van Dalen [et al.] // Circ J. – 2010. – Vol. 74. - №1. – P. 101–108.

82. Altered left ventricular tissue velocities, deformation and twist in children and young adults with acute myocarditis and normal ejection fraction / N. S. Khoo [et al.] // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2012. – Vol. 25.- №3. – P. 294–303.

83. Anderson P. A. The heart and development // Semin. Perinatol. – 1996. – Vol. 20. - № 6. – P. 482–509.

84. Anderson P.A. Maturation and cardiac contractility // Cardiol Clin. – 1989. – Vol. 7. - №2. – P. 209–225.

85. Andrés-Delgado L. Interplay between cardiac function and heart development / L. Andrés-Delgado, N. Mercader // Biochimica et Biophysica Acta. – 2016. – Vol. 1863. - № 7. – P. 1707-1716.

86. Apex-to-base dispersion in regional timing of left ventricular shortening and lengthening / P. P. Sengupta [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 47. - №1. – P. 163–172.

87. Apical rotation as an early indicator of left ventricular systolic dysfunction in acute anterior myocardial infarction: experimental study / S. T. Toumanidis [et al.] // *Hellenic J. Cardiol.* – 2013. – Vol. 54. - №4. – P. 264–272.

88. Apical rotation assessed by speckle-tracking echocardiography as an index of global left ventricular contractility / W. J. Kim [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Imaging.* – 2009. – Vol. 2. - № 2. – P. 123–131.

89. Apical rotation by speckle tracking echocardiography: A simplified bedside index of left ventricular twist / A. Opdahl [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2008. – Vol. 21. - №10. – P. 1121–1128.

90. Apoptosis of cardiomyocytes in children with right ventricular pressure overload with and without hypoxemia / F. H. Tsang [et al.] // *J. Card. Surg.* – 2014. – Vol. 29. - № 4. – P. 531–536.

91. Arts T. A model of the mechanics of the left ventricle / T. Arts, R. S. Reneman, P. C. Veenstra // *Ann. Biomed. Eng.* – 1979. – Vol.7. - № 3–4. – P. 299–318.

92. Assessment of cardiac function from fetal to adult life with myocardial deformation imaging / C. Aye [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2014. – Vol. 43. - № 6. – P. 605–608.

93. Assessment of fetal myocardial performance using myocardial deformation analysis / Z. Perles [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2007. – Vol. 99. - №7. – P. 993–996.

94. Assessment of left and right ventricular rotational interdependence: A speckle tracking echocardiographic study [Electronic resource] / A. Alizadehasl [et al.] // *Echocardiography.* – 2017. – Vol. 34. - №3. – P. 415–421.

95. Assessment of myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography: fundamentals and clinical applications / H. Geyer [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2010. – Vol. 23. - №4. – P. 351–369.

96. Assessment of myocardial performance in preterm infants less than 29 weeks gestation during the transitional period / A. T James [et al.] // *Early Hum. Dev.* – 2014. – Vol. 90. - № 12. – P. 829–835.

97. Assessment of nonischemic myocardial fibrosis / C. Jellis [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – Vol. 56. - № 2. – P. 89–97.

98. Atrial dominance in the human embryonic heart: a study of cardiac function at 6-10 weeks of gestation / A. Wloch [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2015. – Vol. 46. - № 5. – P. 553–557.

99. Augmentation of left ventricular torsion with exercise is attenuated with age / A. T. Burns [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2008. – Vol. 21. - № 4. – P. 315–320.

100. Beyar R. Left ventricular mechanics related to the local distribution of oxygen demand throughout the wall / R. Beyar, S. Sideman // *Circ. Res.* – 1986. – Vol. 58. - № 5. – P. 664–677.

101. Biphasic tissue Doppler waveforms during isovolumic phases are associated with asynchronous deformation of subendocardial and subepicardial layers / P. P. Sengupta [et al.] // *J. Appl. Physiol.* – 2005. – Vol. 99. - № 3. – P. 1104–1111.

102. Blessberger H. Non-invasive imaging: two-dimensional speckle tracking echocardiography: basic principles / H. Blessberger, T. Binder // *Heart.* – 2010. – Vol. 96. - № 9. – P. 716–722.

103. Bogaert J. Regional nonuniformity of normal adult human left ventricle / J. Bogaert, F. E. Rademakers // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2001. – Vol. 280. - № 2. – P. 610–662.

104. Bowers S. L. The extracellular matrix: at the center of it all / S. L. Bowers, I. Banerjee, T. A. Baudino // *Journal of Molecular and Cellular Cardiology.* – 2010. – Vol. 48. – P. 474–482.

105. Brecher G. A. Experimental evidence of ventricular diastolic suction // *Circ. Res.* – 1956. – Vol. 4. - № 5. – P. 513–518.

106. Buckberg G. D. Right ventricular architecture responsible for mechanical performance: unifying role of ventricular septum / G. D. Buckberg, J. I. Hoffman // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2014. – Vol. 148. - № 6. – P. 3166–3171.

107. Buckberg G. D. The structure and function of the helical heart and its buttress wrapping. VI. Geometric concepts of heart failure and use for structural correction / G. D. Buckberg, H. C. Coghlan, F. G. Torrent-Guasp // *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2001. – Vol. 13. - № 4. – P. 386–401.

108. Buffinton C. M. Stress and strain adaptation in load-dependent remodeling of the embryonic left ventricle / C. M. Buffinton, D. Faas, D. Sedmera // *Biomech. Model. Mechanobiol.* – 2013. – Vol. 12. - № 5. – P. 1037–1051.

109. Camelliti, P. Structural and functional characterisation of cardiac fibroblasts / P. Camelliti, T. K. Borg, P. Kohl // *Cardiovascular research.* – 2005. – Vol. 65.- № 1. – P. 40-51.

110. Can natural strain and strain rate quantify regional myocardial deformation? A study in healthy subjects / M. Kowalski [et al.] // *Ultrasound Med. Biol.* – 2001. – Vol. 27. - № 8. – P. 1087–1097.

111. Cardiac mechanics revisited: the relationship of cardiac architecture to ventricular function / G. Buckberg [et al.] // *Circulation.* – 2008. – Vol. 118. - №24. – P. 2571–2587.

112. Cardiac remodelling as a result of pre-term birth: implications for future cardiovascular disease / J. G. Bensley [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2010. – Vol. 31. - №16. – P. 2058–2066.

113. Cardiac systolic rotation and contraction before and after valve replacement for aortic stenosis: a myocardial tagging study using MR Imaging / J. J. W. Sandstede [et al.] // *Am. J. Roentgenol.* – 2002. – Vol. 178. - № 4. – P. 953–958.

114. Cardiac thin filament regulation and the Frank-Starling mechanism / F. Kobirumaki-Shimozawa [et al.] // *J. Physiol. Sci.* – 2014. – Vol. 64. - №4. – P. 221–232.

115. Cardiac troponin as biochemical marker of perinatal asphyxia and hypoxic myocardial injury / A. M. Simovic [et al.] // *J. Physiol. Sci.* – 2009. – Vol. 66. - №11. – P. 881–886.

116. Cardiac troponin I at birth is of fetal – neonatal origin / D. Trevisanuto [et al.] // *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed.* – 2009. – Vol. 94. - №6. – P. 464–466.

117. Cardiac troponin I in asphyxiated neonates / D. Trevisanuto [et al.] // *Biol. Neonate.* – 2006. – Vol. 89. - №3. – P. 190–193.

118. Cardiac troponin I serum concentrations in newborns: A study and review of the literature / D. Badera [et al.] // *Clin. Chim. Acta.* – 2006. – Vol. 371. - №1–2. – P. 61–65.

119. Cardiac troponin T isoforms affect the Ca^{2+} sensitivity of force development in the presence of slow skeletal troponin I: insights into the role of troponin T isoforms in the fetal heart / A. V. Gomes [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2004. – Vol. 277. - №38. – P. 49579–49587.

120. Changes in essential myosin light chain isoform expression provide a molecular basis for isometric force regulation in the failing human heart / I. Morano [et al.] // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 1997. – Vol. 29. - №4. – P. 1177–1187.

121. Circumferential and longitudinal strain in 3 myocardial layers in normal subjects and in patients with regional left ventricular dysfunction / M. Leitman [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2010. – Vol. 23. - №1. – P. 64–70.

122. Circumferential and longitudinal ventricular strain in the normal human fetus / T. Ishii [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2012. – Vol. 25. - №1. – P. 105–111.

123. Comparison between different speckle tracking and color tissue Doppler techniques to measure global and regional myocardial deformation in children / L. P. Koopman [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2010. – Vol. 23. - №9. – P. 919–928.

124. Computational modeling of electromechanical propagation in the helical ventricular anatomy of the heart / J. Marcé-Nogué [et al.] // *Comput. Biol. Med.* – 2013. – Vol. 43. - №11. – P. 1698–1703.

125. Computational models for mechanics of morphogenesis / M. A. Wyczalkowski [et al.] // *Birth Defects Res. C, Embryo Today.* – 2012. – Vol. 96. - №2. – P. 132–152.

126. Contractile properties of developing human fetal cardiac muscle / A.W. Racca [et al.] // *J. Physiol.* – 2016. – Vol. 594. - №2. – P.437–452.

127. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and

indications: Endorsed by the Japanese Society of Echocardiography / V. Mor-Avi [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2011. – Vol. 24. - №3. – P. 277–313.

128. Dandel M. Echocardiographic strain and strain rate imaging – Clinical applications / M. Dandel, R. Hetzer // *Int. J. Cardiol.* – 2009. – Vol. 132. - №1. – P. 11–24.

129. De Onis M. Update on the implementation of the WHO child growth standards // *Nutrition and Growth.* – Karger Publishers. – 2013. – Vol. 106. – P. 75–82.

130. Decrease in endocardial radial strain precedes global left ventricular dysfunction in patients with hypertension / M. Nishimura [et al.] // *Circulation.* – 2007. – Vol. 116. - №16 (Suppl.). – P. 655–656.

131. Decreased left ventricular torsion and untwisting in children with dilated cardiomyopathy / S. M. Jin [et al.] // *J. Korean Med. Sci.* – 2007. – Vol. 22. - №4. – P. 633–640.

132. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging / J. U. Voigt [et al.] // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* – 2015. – Vol. 16. - №1. – P. 1–11.

133. Development of left ventricular systolic and diastolic function in preterm infants during the first month of life: a prospective follow-up study / A. Kozak-Barany [et al.] // *J. Pediatrics.* – 2001. – Vol. 139. - №4. – P. 539–545.

134. Development of the heart (2): septation of the atriums and ventricles / R. H. Anderson [et al.] // *Heart.* – 2003. – Vol. 89. - №8. – P. 949–958.

135. Development of the heart: (1) formation of the cardiac chambers and arterial trunks / A. Moorman [et al.] // *Heart.* – 2003. – Vol. 89. - №7. – P. 806–814.

136. Developmental changes in contractility and sarcomeric proteins from the early embryonic to the adult stage in the mouse heart / S. Siedner [et al.] // *J. Physiol.* – 2003. – Vol. 548. - №2. – P. 493–505.

137. Developmental control of titin isoform expression and passive stiffness in fetal and neonatal myocardium / S. Lahmers [et al.] // *Circ. Res.* – 2004. – Vol. 94. - №4. – P. 505–513.

138. Developmental modulation of myocardial mechanics: age- and growth-related alterations in afterload and contractility / S. D. Colan [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1992. – Vol. 19. - №3. – P. 619–629.

139. Developmental patterning of the myocardium / D. Sedmera [et al.] // *Anat. Rec.* – 2000. – Vol. 258. - №4. – P. 319–337.

140. Developmental transitions in electrical activation patterns in chick embryonic heart / D. Sedmera [et al.] // *Anat. Rec. Pt. A, Discov. Mol. Cell. Evol. Biol.* – 2004. – Vol. 280. - №2. – P. 1001–1009.

141. DeVore G. R. Assessing fetal cardiac ventricular function // *Semin. Fetal. Neonatal. Med.* – 2005. – Vol. 10. - №6. – P. 515–524.

142. Diagnostic value of rigid body rotation in noncompaction cardiomyopathy / B. M. van Dalen [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2011. – Vol. 24. - №5. – P. 548–555.

143. Diastolic biomechanics in normal infants utilizing mri tissue tagging / M. A. Fogel [et al.] // *Circulation.* – 2000. – Vol. 102. - №2. – P. 218–224.

144. Differences in left ventricular twist related to age: speckle tracking echocardiographic data for healthy volunteers from neonate to age 70 years / Y. Zhang [et al.] // *Echocardiography.* – 2010. – Vol. 27. - №10 – P. 1205–1210.

145. Dissociation between left ventricular untwisting and filling. Accentuation by catecholamines / F. E. Rademakers [et al.] // *Circulation.* – 1992. – Vol. 85. - №4. – P. 1572–1581.

146. Doin' the twist: new tools for an old concept of myocardial function / A. T. Burns [et al.] // *Heart.* – 2008. – Vol. 94. - № 8. – P. 978–983.

147. Doppler myocardial imaging / ed. G. R. Sutherland [et al.]. – Hasselt: BSWK BVBA, 2006. – 349 p.

148. Early changes in apical rotation in genotype positive children with hypertrophic cardiomyopathy mutations without hypertrophic changes on two-dimensional imaging / J. Forsey [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2014. – Vol. 27. - №2. – P. 215–221.

149. Early detection of myocardial dysfunction in children with mitochondrial disease: An ultrasound and two-dimensional strain echocardiography study / K. A. Marcus [et al.] // *Mitochondrion*. – 2011. – Vol. 11. - №3. – P. 405–412.

150. Effect of fiber orientation on propagation: electrical mapping of genetically altered mouse hearts / B. B. Punske [et al.] // *J. Electrocardiol.* – 2005. – Vol. 38. - №4 (Suppl.). – P. 40–44.

151. Effect of mechanical dyssynchrony and cardiac resynchronization therapy on left ventricular rotational mechanics / L. E. Sade [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2008. – Vol. 101. - №8. – P. 1163–1169.

152. Effect of volume loading, pressure loading, and inotropic stimulation on left ventricular torsion in humans / D. E. Hansen [et al.] // *Circulation*. – 1991. – Vol. 83. - №4. – P. 1315–1326.

153. Electromechanical activation sequence in normal heart / P. P. Sengupta [et al.] // *Heart Fail. Clin.* – 2008. – Vol. 4. - №3. – P. 303–314.

154. Electrophysiological and morphological maturation of murine fetal cardiomyocytes during electrical stimulation in vitro / S. Baumgartner [et al.] // *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics*. – 2015. – Vol. 20. - № 1. – P. 104–112.

155. El-Khuffash A. F. Serum troponin in neonatal intensive care / A. F. El-Khuffash, J. E. Molloy // *Neonatology*. – 2008. – Vol. 94. - №1. – P. 1–7.

156. Embryonic and adult stem cell-derived cardiomyocytes: lessons from in vitro models / E. Bettioli [et al.] // *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* – 2006. – Vol. 157. – P. 1–30.

157. Embryonic and neonatal phenotyping of genetically engineered mice / S. Kulandavelu [et al.] // *LAR J.* – 2006. – Vol. 47. - №2. – P. 103–117.

158. Enhanced calcium uptake of cardiac sarcoplasmic reticulum in exercise-trained old rats / C. A. Tate [et al.] // *Am. J. Physiol.* – 1990. – Vol. 258. - №2. - pt. 2. – P. 431–435.

159. Enhanced ventricular untwisting during exercise: a mechanistic manifestation of elastic recoil described by Doppler tissue imaging / Y. Notomi [et al.] // *Am. J. Physiol.* – 2006. – Vol. 113. - №21. – P. 2524–2533.

160. Esch B. T. Left ventricular torsion and recoil: implications for exercise performance and cardiovascular disease / B. T. Esch, D. E. Warburton // *J. Appl. Physiol.* – 2009. – Vol. 106. - №2. – P. 362–369.

161. Eun L. Y. Assessment of myocardial function in elite athlete's heart at rest – 2D speckle tracking echocardiography in Korean elite soccer players / L. Y. Eun, H. W. Chae. – DOI 10.1038/srep39772 // *Sci. Rep.* – 2016. – Vol. 6. – URL: <https://www.nature.com/articles/srep39772>.

162. Evaluation of circumferential and longitudinal strain in a rabbit fetal heart model using 4D echocardiography / D. J. Sahn [et al.] // *NEBEC 2013 : Proc. 39th Annu. Northeast Bioeng. Conf., Syracuse, NY, Apr., 5–7, 2013.* – NY, 2013. – P. 23–24.

163. Exploration of pathomechanisms triggered by a single-nucleotide polymorphism in titin's I-band: the cardiomyopathy-linked mutation T2580I / J. Bogomolovas [et al.] // *Open Biol.* – 2016. – Vol. 6. - №9. – P. 160–114.

164. Feasibility and reproducibility of systolic right ventricular strain measurement by speckle-tracking echocardiography in premature infants / P. T. Levy [et al.] // *Open Biol.* – 2013. – Vol. 26. - №10. – P. 1201–1213.

165. Fetal cardiac troponin I in relation to intrapartum events and umbilical artery pH / F. McAuliffe [et al.] // *Am. J. Perinatol.* – 2004. – Vol. 21. - №3. – P. 147–152.

166. Fetal myocardial deformation in maternal diabetes mellitus and obesity / A. Kulkarni [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2017. – Vol. 49. - №5. – P. 630–636.

167. Fiber orientation in the canine left ventricle during diastole and systole / D. D. Streeter [et al.] // *Circ.Res.* -1969. – Vol. 24. - №3. – P. 339–347.

168. First experimental evaluation of cardiac apex rotation with an epicardial coriolis force sensor / E. Marcelli [et al.] // *ASAIO J.* – 2005. – Vol. 51. - №6. – P. 696–701.

169. Gautel M. The sarcomeric cytoskeleton: from molecules to motion / M. Gautel, K. Djinović-Carugo // *J. Exp. Biol.* – 2016. – Vol. 219. - №2. – P. 135–145.

170. Global and regional left ventricular myocardial deformation measures by magnetic resonance feature tracking in healthy volunteers: comparison with tagging and relevance of gender / D. Augustine [et al.]. – DOI 10.1186/1532-429X-15-8 // J. Cardiovasc. Magn. Reson. – 2013. – Vol. 15. – URL: <https://jcmr-online.biomedcentral.com/articles/10.1186/1532-429X-15-8>.

171. Glucocorticoids promote structural and functional maturation of foetal cardiomyocytes: a role for PGC-1 α / E. A. Rog-Zielinska [et al.] // Cell Death Differ. – 2015. – Vol. 22. - №7. – P. 1106–1116.

172. Goenezen S. Biomechanics of early cardiac development / S. Goenezen [et al.] // Biomech. Model Mechanobiol. – 2012. – Vol. 11. - №8. – P. 1187–1204.

173. Goodlett T. Computerized three-dimensional analysis of chicken cardiac chambers during diastole / T. Goodlett, I. Tverdokhlebova // Congenital Cardiology Today. – 2013. – Vol. 11. - №8. – P. 6–9.

174. Goodlett T. The volumetric analysis of cardiac chambers and three-dimensional cardiac reconstruction during chicken embryocardiogenesis // Морфологія. – 2011. – Т. 5. - № 2. – P. 39–44.

175. Gustafsson A. B. Mechanisms of apoptosis in the heart / A. B. Gustafsson, R. A. Gottlieb // J. Clin. Immunol. – 2003. – Vol. 23. - № 6. – P. 447–459.

176. Heart disease and left ventricular rotation – A systematic review and quantitative summary / A. A. Phillips [et al.]. – DOI 10.1186/1471-2261-12-46 // BMC Cardiovasc. Disor. – 2012. – Vol. 12. – URL: <https://bmccardiovascdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2261-12-46>.

177. Hemodynamics is a key epigenetic factor in development of the cardiac conduction system / M. Reckova [et al.] // Circ. Res. – 2003 – Vol. 93, is. 1. – P. 7–85.

178. Heuristic problems in defining the three-dimensional arrangement of the ventricular myocytes / R. H. Anderson [et al.] // The Anatomical Record. – 2006. – Vol. 288. - № 6. – P. 579–586.

179. Horn M. A. Cardiac physiology of aging: Extracellular considerations // Compr. Physiol. – 2015. – Vol. 5. - №3. – P. 1069–1121.

180. Huang J. $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchange activity in neonatal rabbit ventricular myocytes / J. Huang [et al.] // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* – 2005. – Vol. 288. - №1. – P. 195–203.
181. Human cardiac myosin heavy chain isoforms in fetal and failing adult atria and ventricles / P. J. Reiser [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2001. –Vol. 280. - №4. – P. 1814–1820.
182. Human embryonic cardiovascular function / G. Acharya [et al.] // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2016. – Vol. 95. - №6. – P. 621–628.
183. Hunkeler N. M. Troponin I isoform expression in human heart / N. M. Hunkeler, J. Kullman, A. M. Murphy // *Circ. Res.* – 1991. – Vol. 69. - №5. – P. 1409–1414.
184. In vivo cardiovascular magnetic resonance diffusion tensor imaging shows evidence of abnormal myocardial laminar orientations and mobility in hypertrophic cardiomyopathy [Electronic resource] / P. F. Ferreira, P. J. Kilner, L-A McGill // *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance.* – 2014. – Tit. screen. – doi: <https://doi.org/10.1186/s12968-014-0087-8>
185. Influence of cardiac shape on left ventricular twist / B. M. van Dalen [et al.] // *J. Appl. Physiol.* – 2010. – Vol. 108. - №1. – P. 146–151.
186. Insights into left ventricular function from the time course of regional and global rotation by speckle tracking echocardiography / B. M. van Dalen [et al.] // *Echocardiography.* – 2009. – Vol. 26. - №4. – P. 371–377.
187. Interpreting measurements of cardiac function using vendor- independent speckle tracking echocardiography in children: a prospective, blinded comparison with catheter- derived measurements / S. P. Goudar [et al.] // *Echocardiography.* – 2016. – Vol. 33. - №12. – P. 1903–1910.
188. Investigating myocardial motion by MRI using tissue phase mapping // B. Jung [et al.] // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2006. – Vol. 29. - Suppl. 1 – P. S150–S157.
189. Janicki J. S. The role of myocardial fibrillar collagen in ventricular remodeling and function / J. S. Janicki, G. L. Brower // *J. Card. Fail.* – 2002. – Vol. 8. - №6. – P. 319–325.

190. Jonker S. S. Endocrine and other physiologic modulators of perinatal cardiomyocyte endowment / S. S. Jonker, S. Louey // *Journal of Endocrinology*. – 2016. – Vol. 228. - № 1. – P. R1–R18.

191. Kalam K. Prognostic implications of global LV dysfunction: a systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction / K. Kalam, P. Otahal, T. H. Marwick // *Heart*. – 2014. – Vol. 100. - №21. – P. 1673–1680.

192. Karsenty C. Children with tetralogy of Fallot exhibit accelerated maturation of the cardiac tissue into adult phenotype / C. Karsenty, C. Guilbeau-Frugier, P. Maury // *Archives of Cardiovascular Diseases Supplements*. – 2016. – Vol. 8. - № 1. – P. 103.

193. Kim C. S. Myocardial rotation and torsion in child growth / C. S. Kim, S. Park, L. Y. Eun // *J. Cardiovasc. Ultrasound*. – 2016 – Vol. 24. -№ 3. – P. 223–228.

194. Kim S. J. Clinical implication of torsion and strain using 2D speckle tracking echocardiography in congenital and pediatric population // *J. Cardiovasc. Ultrasound*. – 2016. – Vol. 24. -№ 3. – P. 197–198.

195. Kinetics of left ventricular strains and torsion during incremental exercise in healthy subjects. The key role of torsional mechanics for systolic-diastolic coupling // G. Doucende [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Imaging*. – 2010. – Vol. 3. - №5. – P. 586–594.

196. Kocabay G. Normal left ventricular mechanics by two-dimensional speckle-tracking echocardiography. Reference values in healthy adults / G. Kocabay, D. Muraru, D. Peluso // *Rev. Esp. Cardiol. (Engl Ed)*. – 2014. – Vol. 67. – P.651–658.

197. Kroeker C. A. G. Effects of load manipulations, heart rate, and contractility on left ventricular apical rotation: an experimental study in anesthetized dogs / C. A. G. Kroeker, J. V. Tyberg, R. Beyar // *Circulation*. – 1995. – Vol. 92. - № 1. – P. 130–141.

198. Kruger M. Protein kinase-A phosphorylates titin in human heart muscle and reduces myofibrillar passive tension / M. Kruger, W. A. Linke // *J. Muscle Res. Cell. Motil*. – 2006. – Vol. 27. - № 5–7. – P. 435–444.

199. Kruger M. The giant protein titin: a regulatory node that integrates myocyte signaling pathways / M. Kruger, W. A. Linke // *J. Biol. Chem*. – 2011. – Vol. 286. - №12. – P. 9905–9912.

200. Kruger M. Titin-based mechanical signalling in normal and failing myocardium / M. Kruger, W. A. Linke // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2009. – Vol. 46. - №4. – P. 490–498.

201. Lamina structure of the heart: ventricular myocyte arrangement and connective tissue architecture in the dog / I. J. LeGrice [et al.] // *Am. J. Physiol.* – 1995. – Vol. 269. - №2. – P. 571–582.

202. Left ventricular form and function: scientific priorities and strategic planning for development of new views of disease / G. D. Buckberg [et al.] // *Circulation.* – 2004. – Vol. 110. - №14. – P. 333–336.

203. Left ventricular function in patients with transposition of the great arteries operated with atrial switch / E. Pettersen [et al.] // *Pediatr. Cardiol.* – 2008. – Vol. 29. - №3. – P. 597–603.

204. Left ventricular mechanics after arterial switch operation: A speckle-tracking echocardiography study / G. Di Salvo [et al.] // *Cardiovasc. Med. (Hagerstown).* – 2016. – Vol. 17. - №3. – P. 217–224.

205. Left ventricular midwall dynamics in the right anterior oblique projection in intact unanesthetized man / N. B. Ingels [et al.] // *J. Biomech.* – 1981. – Vol. 14. - №4. – P. 221–233.

206. Left ventricular myocardial strain by three-dimensional speckle-tracking echocardiography in healthy subjects: reference values and analysis of their physiologic and technical determinants / D. Muraru [et al.] // *J Am. Soc. Echocardiogr.* – 2014. – Vol. 27. - №8. – P. 858–871.

207. Left ventricular remodelling and torsional dynamics in dilated cardiomyopathy: reversed apical rotation as a marker of disease severity / B. A. Popescu [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2009. – Vol. 11. - №10. – P. 945–951.

208. Left ventricular rotational mechanics before and after exercise in children / M. V. Di Maria [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2014. – Vol. 27. – P. 1336–1343.

209. Left ventricular rotational mechanics in early infancy: Normal reference ranges and reproducibility of peak values and time to peak values / S. A. Maskatia [et al.] // *Early Hum. Dev.* – 2017. – Vol. 104. – P. 39–44.

210. Left ventricular rotational mechanics in infants with hypoxic ischemic encephalopathy and preterm infants at 36 weeks postmenstrual age: A comparison with healthy term controls / C. R. Breatnach [et al.] // *Echocardiography*. – 2017. – Vol. 34. - №2. – P. 232–239.

211. Left ventricular rotational mechanics in preterm infants less than 29 weeks' gestation over the first week afterbirth / A. James [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2015. – Vol. 28. - №7. – P. 808–817.

212. Left ventricular rotational mechanics in Tanzanian children with sickle cell disease / M. V. Di Maria [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2015. – Vol. 28. - №3. – P. 340–346.

213. Left ventricular solid body rotation in non-compaction cardiomyopathy: a potential new objective and quantitative functional diagnostic criterion / B. M. van Dalen [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2008. – Vol. 10. - №11. – P. 1088–1093.

214. Left ventricular strain distribution in healthy dogs and in dogs with tachycardia induced dilated cardiomyopathy / K. Kusunose [et al.] // *Cardiovasc. Ultrasound*. – 2013. – Vol. 11. - №43. doi: 10.1186/1476-7120-11-43

215. Left ventricular structure and function: basic science for cardiac imaging / P. P. Sengupta [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – Vol. 48. – №10. – P. 1988–2001.

216. Left ventricular three-dimensional global systolic strain by real-time three-dimensional speckle-tracking in children: feasibility, reproducibility, maturational changes, and normal ranges / L. Zhang [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2013. – Vol. 26. - №8. – P. 853–859.

217. Left ventricular torsion during exercise in patients with and without ischemic response to exercise echocardiography / J. Peteiro [et al.] // *Rev. Esp. Cardiol.* – 2014. – Vol. 67. - №9. – P. 706–716.

218. Left ventricular torsion is equal in mice and humans / R. E. Henson [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2000. – Vol. 278. - №4. – P. 1117–1123.

219. Left ventricular torsional mechanics and myocardial iron load in beta-thalassaemia major: a potential role of titin degradation / M. P. Chen [et al.] // *BMC Cardiovasc. Disord.* – 2014. – Vol. 14. - P.49 -59.

220. Left ventricular twist dynamics: principles and applications / C. C. Beladan [et al.] // *Heart*. – 2014. – Vol. 100. - №9. – P. 731–740.

221. Left ventricular twist in a normal African adult population / N. Maharaj [et al.] // *Eur. Heart J.-Cardiovasc. Imaging*. – 2013. – Vol. 14. - №6. – P. 526–533.

222. Left ventricular twist is load-dependent as shown in a large animal model with controlled cardiac load / R. A'roch [et al.] // *J. Cardiovasc. Ultrasound*. – 2012. – Vol. 10. – P.26. doi: 10.1186/1476-7120-10-26

223. Left ventricular twist mechanics in hypertrophic cardiomyopathy assessed by three-dimensional speckle tracking echocardiography / J. A. Urbano Moral [et al.] // *Am. J. Cardiol*. – 2011. – Vol. 108. - №12. – P. 1788–1795.

224. Left ventricular twisting and untwisting motion in childhood cancer survivors / Y. F. Cheung [et al.] // *Echocardiography*. – 2011. – Vol. 28. - №7. – P. 738–745.

225. Left ventricular untwisting in restrictive and pseudorestrictive left ventricular filling: novel insights into diastology / B. M. van Dalen [et al.] // *Echocardiography*. – 2010. – Vol. 27. - №3. – P. 269–274.

226. Left ventricular untwisting rate by speckle tracking echocardiography / J. Wang [et al.] // *Circulation*. – 2007. – Vol. 116. - №22. – P. 2580–2586.

227. Leon A. Probing dynamic myocardial microstructure with cardiac magnetic resonance diffusion tensor imaging / A. Leon, Van J. Wedeen, D. B. Ennis // *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. – 2014. – Vol. 16. – P. 89–96.

228. Linke W. A. Gigantic business: titin properties and function through thick and thin / W. A. Linke, N. Hamdani // *Circ. Res*. – 2014. – Vol. 114. - №6. – P. 1052–1068.

229. Linke W. A. The giant protein titin as an integrator of myocyte signaling pathways / W. A. Linke, M. Kruger // *Physiology*. – 2010. – Vol. 25. - №3. – P. 186–198.

230. Longitudinal changes and interobserver variability of systolic myocardial deformation values in a prospective cohort of healthy fetuses across gestation and after delivery / S. A. Maskatia [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr*. – 2016. – Vol. 29. - №4. – P. 34–1349.

231. Longitudinal strain and strain rate by tissue Doppler are more sensitive indices than fractional shortening for assessing the reduced myocardial function in asphyxiated neonates / E. Nestaas [et al.] // *Cardiol. Young.* – 2011. – Vol. 21. - №1. – P. 1–7.

232. Lorch S. M. Maturation and growth-related changes in left ventricular longitudinal strain and strain rate measured by two-dimensional speckle tracking echocardiography in healthy pediatric population / S. M. Lorch, A. Ludomirsky, G. K. Singh // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2008. – Vol. 21. - №11. – P. 1207–1215.

233. Magnetic resonance tissue phase mapping of myocardial motion: new insight in age and gender / D. Foll [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Imaging.* – 2010. – Vol. 3. - №1. – P. 54–64.

234. Manner J. How does the tubular embryonic heart work? Looking for the physical mechanism generating unidirectional blood flow in the valveless embryonic heart tube / J. Manner, A. Wessel, T. M. Yelbuz // *Dev. Dyn.* – 2010. – Vol. 239. - №4. – P. 1035–1046.

235. Martinsen B. J. Reference guide to the stages of chick heart embryology // *Dev. Dyn.* – 2005. – Vol. 233. - №4. – P. 1217–1237.

236. Maturation and adaptive modulation of left ventricular torsional biomechanics: Doppler tissue imaging observation from infancy to adulthood / Y. Notomi [et al.] // *Circulation.* – 2006. – Vol. 113. - №21. – P. 2534–2541.

237. McDonald I. G. The shape and movements of the human left ventricle during systole: a study by cineangiography and by cineradiography of epicardial markers // *Am. J. Cardiol.* – 1970. – Vol. 26. - №3. – P. 221–230.

238. Mekkaoui C. Diffusion MRI tractography of the developing human fetal heart / C. Mekkaoui, P. Porayette, M. P. Jackowski. – DOI 10.1371/journal.pone.0072795 // *PloS one.* – 2013. – URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0072795>.

239. Molecular and cellular correlates of cardiac function in end-stage DCM: A study using speckle tracking echocardiography / A. M. Cordero-Reyes [et al.] // *JACC Cardiovasc. Imaging.* – 2014. – Vol. 7. - №5. – P. 441–452.

240. Molecular properties of excitation-contraction coupling proteins in infant and adult human heart tissues / D. H. Jung [et al.] // *Mol. Cells.* – 2005. – Vol. 20. - №1. – P. 51–56.

241. Morphological changes in the normal pattern of ventricular myoarchitecture in the developing human heart / D. Sanchez-Quintana [et al.] // *Anat. rec.* – 1995. – Vol. 243. - №4. – P. 483–495.

242. Mutations in cypher/ZASP in patients with dilated cardiomyopathy and left ventricular noncompaction / M. Vatta [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 42. - №11. – P. 2014–2027.

243. Myocardial deformation and twist mechanics in adults with metabolic syndrome: impact of cumulative metabolic burden / E. Crendal [et al.] // *Obesity (Silver Spring).* – 2013. – Vol. 21. - №12. – P. E679–E686.

244. Myocardial strain and strain rate in monitoring subclinical heart failure in asymptomatic long-term survivors of childhood cancer / A. M. Mavinkurve-Groothuis [et al.] // *Ultrasound Med. Biol.* – 2010. – Vol. 36. №11. – P. 1783–1791.

245. Nakatani S. Left ventricular rotation and twist: why should we learn? // *J. Cardiovasc. Ultrasound.* – 2011. – Vol. 19. - №1. – P. 1–6.

246. Natale V. Worldwide variation in human growth and the World Health Organization growth standards: a systematic review / V. Natale, A.Rajagopalan // *BMJ open.* – 2014. – Vol. 4. - №1. – P. 721–735.

247. Nephronectin regulates atrioventricular canal differentiation via Bmp4-Has2 signaling in zebrafish / C. Patra [et al.] // *Development.* – 2011. – Vol. 138. - №20. – P. 4499–4509.

248. Nesbit G. C. Strain imaging in echocardiography: Methods and clinical applications / G. C. Nesbit, S. Mankad, J. K. Oh // *Int. J. Cardiovasc. Imaging.* – 2009. – Vol. 25. - Suppl.1. – P.9–22.

249. New noninvasive method for assessment of left ventricular rotation: speckle tracking echocardiography / T. Helle-Valle [et al.] // *Circulation.* – 2005. – Vol. 112. - №20. – P. 3149–3156.

250. Nicolson G. L. The Fluid-Mosaic Model of Membrane Structure: Still relevant to understanding the structure, function and dynamics of biological membranes after more than 40years // *Biochimica et Biophysica Acta*. – 2014. – Vol. 1838. - № 6. – P. 1451–1466.

251. Noninvasive myocardial strain measurement by Speckle Tracking echocardiography. Validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging / B. H. Amundsen [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 47. - №4. – P. 789–793.

252. Noninvasive quantification of left ventricular rotation deformation in normal human using magnetic resonance imaging myocardial tagging / M. B. Buchalter [et al.] // *Circulation*. – 1990. – Vol. 81. - №4. – P. 1236–1244.

253. Normal left ventricular torsion mechanics in healthy children: age related changes of torsion parameters are closely related to changes in heart rate / H. J. Kim [et al.] // *Korean Circ. J.* – 2015. – Vol. 45. - № 2. – P. 131–140.

254. Normal rotational, torsion and untwisting data in children, adolescents and young adults / K. Takahashi [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2010. – Vol. 23. –№3. – P. 286–293.

255. Normal values of left and right ventricular function measured by M-mode, pulsed doppler and Doppler tissue imaging in healthy term neonates during a 1-year period / H. Alp [et al.] // *Early Hum. Dev.* – 2012. – Vol. 88. - №11. – P. 853–859.

256. Novel echocardiography methods in the functional assessment of the newborn heart / C. R. Breatnach [et al.] // *Neonatology*. – 2016. – Vol. 110. - №4. – P. 248–260.

257. Novel strain rate index of contractility loss caused by mechanical dyssynchrony – A predictor of response to cardiac resynchronization therapy / H. Iwano [et al.] // *Circ. J.* – 2011. – Vol. 75. - № 9. – P. 2167–2175.

258. Oliveros L. G. Architecture fonctionnelle myocardique du ventricule gauche / L. G. Oliveros, F. Guasp, G. R. Ortiz // *C. R. Assoc. Anat.* – 1969. – Vol. 142. – P. 948–960.

259. Omar A. M. S. Left ventricular twist and torsion: research observations and clinical applications / A. M. S. Omar, S. Vallabhajosyula, P. P. Sengupta // *Circ. Cardiovasc. Imaging*. — 2015. — Vol. 8. - №6. — P. 74–82.

260. Onyango A. W. World Health Organization child growth standards: background, methodology and main results of the Multicentre Growth Reference Study // *Archives de pediatrie: organe officiel de la Societe francaise de pediatrie*. — 2009. — Vol. 16. - №. 6. — P. 735–736.

261. Opitz C. A. Plasticity of cardiac titin/connectin in heart development / C. A. Opitz, W. A. Linke // *J. Muscle Res. Cell. Motil.* — 2005. — Vol. 26. - №6–8. — P. 333–342.

262. Optical mapping of electrical activation in the developing heart / D. Sedmera [et al.] // *Microsc. Microanal.* — 2005. — Vol. 11. - №3. — P. 209–215.

263. Optimizing ventricular fibers: uniform strain or stress, but not ATP consumption, leads to high efficiency / M. Vendelin [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2002. — Vol. 283. - №3. — P. 1072–1081.

264. Pasipoularides A. Diastolic filling vortex forces and cardiac adaptations: probing the epigenetic nexus // *Hellenic. J. Cardiol.* — 2012. — Vol. 53. - №6. — P. 458–469.

265. Pasipoularides A. Heart's vortex: intracardiac blood flow phenomena / A. Pasipoularides. — Shelton : People's Medical Publishing House USA Ltd, 2010. — 927 p.

266. Passive stiffness changes caused by upregulation of compliant titin isoforms in human dilated cardiomyopathy hearts / I. Makarenko [et al.] // *Circ. Res.* — 2004. — Vol. 95. - №7. — P. 708–716.

267. Patterns of muscular strain in the embryonic heart wall / B. J. Damon [et al.] // *Dev. Dyn.* — 2009. — Vol. 238. - №6. — P. 1535–1546.

268. Peak systolic velocity of mitral annular longitudinal movement measured by pulsed tissue Doppler imaging as an index of global left ventricular contractility / J. S. Seo [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2010. — Vol. 298. - №5. — P. 1608–1615.

269. Percentiles for left ventricular rotation: comparison of reference values to paediatric patients with pacemaker-induced dyssynchrony / K. T. Laser [et al.] // *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. – Vol. 15. - №10. – P. 1101–1107.

270. Phosphorylating titin's cardiac N2B element by ERK2 or CaMKII δ lowers the single molecule and cardiac muscle force / J. Perkin [et al.] // *Biophys. J.* – 2015. – Vol. 109. - №12. – P. 2592–2601.

271. Pierrakos O. The effect of vortex formation on left ventricular filling and mitral valve efficiency / O. Pierrakos, P. P. Vlachos // *J. Biomech. Eng.* – 2006. – Vol. 128. - №4. – P. 527–539.

272. Piquereau M. Jérôme. Rôle de la cytoarchitecture dans la signalisation énergétique du cœur de souris : These... Docteur de l'université Paris XI / M. Jérôme Piquereau. – Paris, 2011. – 217 p.

273. Pislaru C. M. Strain and strain rate echocardiography / C. Pislaru, T. P. Abraham, M. Belohlavek // *Curr. Opin. Cardiol.* – 2002. – Vol. 17. - №5. – P. 443–454.

274. Postnatal development of right ventricular myofibrillar biomechanics in relation to the sarcomeric protein phenotype in pediatric patients with conotruncal heart defects [Electronic resource] / F. Elhamine [et al.] / *J. Am. Heart Assoc.* – 2016. – Vol. 5 - № 6. doi: 10.1161/JAHA.116.003699

275. Preterm heart in adult life: Cardiovascular magnetic resonance reveals distinct differences in left ventricular mass, geometry, and function / A. J. Lewandowski [et al.] // *Circulation*. – 2013. – Vol. 127. - №2. – P. 197–206.

276. Quantification of regional left and right ventricular longitudinal function in 75 normal fetuses using ultrasound-based strain rate and strain imaging / G. Di Salvo [et al.] // *Ultrasound Med. Biol.* – 2005. – Vol. 31. - №9. – P. 1159–1162.

277. Quantitative assessment of growth and function of the cardiac chambers in the normal human fetus: a prospective longitudinal echocardiographic study / S. J. M. Sutton [et al.] // *Circulation*. – 1984. – Vol. 69. - №4. – P. 645–654.

278. Quantitative assessment of intrinsic regional myocardial deformation by Doppler strain rate echocardiography in humans: Validation against three-dimensional

tagged magnetic resonance imaging / T. Edvardsen [et al.] // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106. - №1. – P. 50–56.

279. Quantitative assessment of right ventricular function using doppler tissue imaging in fetuses with and without heart failure / M. Aoki [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2004. – Vol. 17. - №1. – P. 28–35.

280. Real time three-dimensional echocardiographic evaluations of fetal left ventricular stroke volume, mass, and myocardial strain: In vitro and in vivo experimental study / M. Zhu [et al.] // *Echocardiography*. – 2015. – Vol. 32. - №11. – P. 1697–1706.

281. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / R. M. Lang [et al.] // *Eur. Heart J.- Cardiovasc. Imaging*. – 2015. – Vol. 16. - №3. – P. 233–271.

282. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / R. M. Lang [et al.] // *J Am. Soc. Echocardiog.* – 2015. – Vol. 28. - №1. – P. 1–39.

283. Recommendations for cardiac chamber quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / R. M. Lang [et al.] // *Eur. Heart J.- Cardiovasc. Imaging*. – 2016. – Vol. 17. - №4. – P. 412.

284. Reference ranges of left ventricular strain measures by two-dimensional speckle-tracking echocardiography in children: A systematic review and meta-analysis / P. T. Levy [et al.] // *J Am. Soc. Echocardiog.* – 2016. – Vol. 29. - №3. – P. 209–225.

285. Reference values for myocardial two-dimensional strain echocardiography in a healthy pediatric and young adult cohort / K. A. Marcus [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2011. – Vol. 24. - №6. – P. 625–636.

286. Regional myocardial functional patterns: Quantitative tagged magnetic resonance imaging in an adult population free of cardiovascular risk factors: The multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA) / B. A. Venkatesh [et al.] // *J. Magn. Reson. Imaging*. – 2015. – Vol. 42. - №1. – P. 153–159.

287. Regulation of human heart contractility by essential myosin light chain isoforms / M. Morano [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 1996. – Vol. 98. - №2. – P. 467–473.

288. Relating myocardial laminar architecture to shear strain and muscle fiber orientation / T. Arts [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2001. – Vol. 280. - №5. – P. 2222–2229.

289. Relationship between left ventricular twist and circulating biomarkers of collagen turnover in hypertensive patients with heart failure / N. Maharaj [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2014. – Vol. 27. - №10. – P. 1064–1071.

290. Reproducibility of echocardiograph-derived multilevel left ventricular apical twist mechanics / G. M. Stewart [et al.] // *Echocardiography.* – 2016. – Vol. 33. - №2. – P. 257–263.

291. Return to the fetal gene program protects the stressed heart: a strong hypothesis / M. Rajabi [et al.] // *Heart. Fail. Rev.* – 2007. – Vol. 12. - №3–4. – P. 331–343.

292. Reversed apical rotation and paradoxical increased left ventricular torsion in children with left ventricular non-compaction / Floris E. A. Udink ten Cate [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2010. – Vol. 145. - №3. – P. 558–559.

293. Right ventricular systolic dysfunction in young adults born preterm / A. J. Lewandowski [et al.] // *Circulation.* – Vol. 128. - №7. – P. 713–720.

294. Role of left ventricular twist mechanics in the assessment of cardiac dyssynchrony in heart failure / M. Bertini [et al.] // *JACC: Cardiovasc. Imaging.* – 2009. – Vol. 2. - №12. – P. 1425–1435.

295. Role of pericardium in the maintenance of left ventricular twist / S. A. Chang [et al.] // *Heart.* – 2010. – Vol. 96. - №10. – P. 785–790.

296. Ross M. H. *Histology: a text and atlas: With correlated cell and molecular biology* / M. H. Ross, P. Wojciech. – Baltimore : Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2010. – 996 p.

297. Rotational deformation of the canine left ventricle measured by magnetic resonance tagging: Effects of catecholamines, ischemia and pacing / M. B. Buchalter [et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 1994. – Vol. 28. - №5. – P. 629–635.

298. Rudolph A. M. Myocardial growth before and after birth: clinical implications // *Acta Paediatr.* – 2000. – Vol. 89. - №2. – P. 129–133.

299. Russel I. K. New insights in LV torsion for the selection of cardiac resynchronisation therapy candidates / I. K. Russel, M. J Gotte // *Neth. Heart J.* – 2011. – Vol. 19. - №9. – P. 386–391.

300. Salih, C. The fibrous matrix of ventricular myocardium in hypoplastic left heart syndrome: a quantitative and qualitative analysis / C. Salih, K. P. McCarthy, S. Y. // *The Annals of thoracic surgery.* – 2004. – Vol. 77. - №1. – P. 36–40.

301. Sedmera D. Function and form in the developing cardiovascular system // *Cardiovascular research.* – 2011. – Vol. 91. - № 2. – P. 252–259.

302. Sedmera D. Myocyte proliferation in the developing heart / D. Sedmera, R. P. Thompson // *Dev. Dyn.* – 2011. – Vol. 240. - №6. – P. 1322–1334.

303. Selective echocardiographic analysis of epicardial and endocardial left ventricular rotational mechanics in an animal model of pericardial adhesions / M. S. Alharthi [et al.] // *Eur. J. Echocardiogr.* – 2009. – Vol. 10. - №3. – P. 357–362.

304. SERCA2a, phospholamban, sarcolipin, and ryanodine receptors gene expression in children with congenital heart defects / S. Vittorini [et al.] // *Mol. Med.* – 2007. – Vol. 13. - №1–2. – P. 105–111.

305. Serial change in myocardial tissue Doppler imaging from fetus to neonate / S. Iwashima [et al.] // *Early Hum. Dev.* – 2013. – Vol. 89. № 9. – P. 687–692.

306. Shaw S. M. The development of left ventricular torsion and its clinical relevance / S. M. Shaw, D. J. Fox, S. G. Williams // *Int. J. Cardiol.* – 2008. – Vol. 130. - №3. – P. 319–325.

307. Shear properties of passive ventricular myocardium / S. Dokos [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2002. – Vol. 283. - №6. – P. 2650–2659.

308. Shortening of the elastic tandem immunoglobulin segment of titin leads to diastolic dysfunction / C. S. Chung [et al.] // *Circulation.* – 2013. – Vol. 128. - №1. – P. 19–28.

309. Short-term exposure to exogenous lipids in premature infants and long-term changes in aortic and cardiac function / A. J. Lewandowski [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2011. – Vol. 31. - №9. – P. 2125–2135.

310. Silbiger J. J. Anatomy, mechanics, and pathophysiology of the mitral annulus // *American Heart Journal.* – 2012. – Vol. 164. -№ 2. – P. 163–176.

311. Smiseth O. A. Regional left ventricular electric and mechanical activation and relaxation / O. A. Smiseth, E. W. Remme // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. –Vol. 47. - №1. – P. 173–174.

312. Spatial orientation of the ventricular muscle band: physiologic contribution and surgical implications / F. Torrent-Guasp [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2001. – Vol. 122. - № 2. – P. 389–392.

313. Spatiotemporal Relation between Gap Junctions and Fascia Adherens Junctions During Postnatal Development of Human Ventricular Myocardium / N. S. Peters [et al.] // *Circulation.* – 1994. – Vol. 90. - № 2. – P. 713–725.

314. Species- and age-dependent changes in the relative amounts of cardiac myosin isoenzymes in mammals / A. M. Lompre [et al.] // *Dev. Biol.* – 1981. – Vol. 84. - №2. – P. 286–290.

315. Specific left ventricular twist-untwist mechanics during exercise in children / J. Boissiere [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2013. –Vol. 26. - №11. – P. 1298–1305.

316. Speckle-tracking analysis based on 2D echocardiography does not reliably measure left ventricular torsion / V. Parisi [et al.] // *Clin. Physiol. Funct. Imaging.* – 2013. – Vol. 33. - № 2. – P. 117–121.

317. Spotnitz H. M. Macro design, structure, and mechanics of the left ventricle // *J Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2000. – Vol. 119. - №5. – P. 1053–1077.

318. Srivastava D. A genetic blueprint for cardiac development / D. Srivastava, E. N. Olson // *Nature.* – 2000. – Vol. 407. - №. 6801. – P. 221–226.

319. Statistical analysis of the angle of intrusion of porcine ventricular myocytes from epicardium to endocardium using diffusion tensor magnetic resonance

imaging / P. Schmid [et al.] // *The Anatomical Record*. – 2007. – Vol. 290. - № 11. – P. 1413–1423.

320. Steed E. Hemodynamics driven cardiac valve morphogenesis / E. Steed, J. Vermot, F. Boselli // *Biochimica et Biophysica Acta*. – 2016. – Vol. 1863. -№ 7. - Part B. – P. 1760 – 1766.

321. Steine K. Mechanisms of retarded apical filling in acute ischemic left ventricular failure / K. Steine, M. Stugaard, O. A. Smiseth // *Circulation*. – 1999. – Vol. 99. -№15. – P. 2048–2054.

322. Stopfkuchen H. Changes of the cardiovascular system during the perinatal period // *Eur. J. Pediatr*. – 1987. – Vol. 146. №6. – P. 545–549.

323. Strain, strain rate, torsion, and twist: echocardiographic evaluation / A. Opdahl [et al.] // *Curr. Cardiol. Rep*. – 2015. – Vol. 17. №3. – P. 568.

324. Structural–functional correlates of the 3-dimensional arrangement of the myocytes making up the ventricular walls / R. H. Anderson, D. Sanchez-Quintana, P. Niederer // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. – 2008. – Vol. 136. - № 1. – P. 10–18.

325. Synchronicity of systolic deformation in healthy pediatric and young adult subjects: a two-dimensional strain echocardiography study / K. A. Marcus [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol*. – 2012. – Vol. 302. - №1. – P. 196–205.

326. Systolic ventricular filling / F. Torrent-Guasp [et al.] // *Eur. J. Cardiothorac. Surg*. – 2004. – Vol. 25. - №3. – P. 376–386.

327. Taber L. A. Theoretical model for myocardial trabeculation / L. A. Taber, G. I. Zahalak // *Dev. Dyn*. – 2001. – Vol. 220. - №3. – P. 226–237.

328. Targeted neonatal echocardiography in the neonatal intensive care unit: practice guidelines and recommendations for training. Writing group of the American Society of Echocardiography (ASE) in collaboration with the European Association of Echocardiography (EAE) and the Association for European Pediatric Cardiologists (AEPC) / L. Mertens [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr*. – 2011. – Vol. 24. - №10. – P. 1057–1078.

329. Tavakoli V. Assessment of age-related changes in left ventricular twist by 3-dimensional speckle-tracking echocardiography / V. Tavakoli, N. Sahba // *J Ultrasound Med.* – 2013. – Vol. 32. - № 8. – P. 1435–1441.

330. Tavakoli V. Assessment of subendocardial vs. subepicardial left ventricular twist using tagged MRI images / V. Tavakoli, N. Sahba // *Cardiovasc. Diagn. Ther.* – 2014. – Vol. 4. - №2. – P. 56–63.

331. The effect of antenatal magnesium sulfate on left ventricular afterload and myocardial function measured using deformation and rotational mechanics imaging / A. T. James [et al.] // *J. Perinatol.* – 2015. – Vol. 35. - №11. – P. 913–918.

332. The embryonic vertebrate heart tube is a dynamic suction pump / A. S. Forouhar [et al.] // *Science.* – 2006. – Vol. 312. - № 5774. – P. 751–753.

333. The hippo pathway in heart development, regeneration, and diseases / Q. Zhou [et al.] // *Circ. Res.* – 2015. – Vol. 116. - № 8. – P. 1431–1447.

334. The impact of isometric handgrip testing on left ventricular twist mechanics / R. B. Weiner [et al.] // *J. Physiol.* – 2012. – Vol. 590. - №20. – P. 5141–5150.

335. The influence of adrenergic stimulation on sex differences in left ventricular twist mechanics / A. M. Williams [et al.] // *J Physiol.* – 2017. – Vol. 595. - №17. – P. 3973–3985.

336. The microvascular effects of insulin resistance and diabetes on cardiac structure, function, and perfusion: a cardiovascular magnetic resonance study / A. M. Larghat [et al.] // *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* – 2014. – Vol. 15. - № 4. – P. 1368–1376.

337. The myocardium and its fibrous matrix working in concert as a spatially netted mesh: a critical review of the purported tertiary structure of the ventricular mass / P. P. Lunkenheimer [et al.] // *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg.* – 2006. – Vol. 29. - №1 (Suppl.). – P. 41–49.

338. The relationship between myocardial extracellular matrix remodeling and ventricular function / G. L. Brower [et al.] // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2006. – Vol. 30. - №4. – P. 604–610.

339. The role of biochemical markers as early indicators of cardiac damage and prognostic parameters of perinatal asphyxia / A. M. Simovi [et al.] // *Vojnosanit Pregl.* – 2014. – Vol. 71. - № 2. – P. 149–155.

340. The structure and function of the helical heart and its buttress wrapping. IV. Concepts of dynamic function from the normal macroscopic helical structure / G. D. Buckberg [et al.] // *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2001. – Vol. 13. - №4. – P. 342–357.

341. The structure and function of the helical heart and its buttress wrapping. The normal macroscopic structure of the heart / F. Torrent- Guasp [et al.] // *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2001. – Vol. 13. - № 4. – P. 301–319.

342. The three-dimensional arrangement of the myocytes in the ventricular walls / R. H. Anderson, M. Smerup, D. Sanchez-Quintana [et al.] // *Clinical Anatomy.* – 2009. – Vol. 22. - № 1. – P. 64–76.

343. Three-dimensional rotation, twist and torsion analyses using real-time 3D speckle tracking imaging: Feasibility, reproducibility, and normal Ranges in pediatric population / L. Zhang [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0158679 // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11. - №7. – URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0158679>.

344. Three-dimensional systolic kinematics of the right ventricle / I. Haber [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2005. – Vol. 289. - № 5. – P. 1826–1833.

345. Time-series interactions of gene expression, vascular growth and hemodynamics during early embryonic arterial development / S. Goktas [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0161611 // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11. - №8. – URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0161611>.

346. Tissue Doppler derived longitudinal strain and strain rate during the first 3 days of life in healthy term neonate / E. Nestaas [et al.] // *Pediatr. Res.* – 2009. – Vol. 65. - № 3. – P. 357–362.

347. Tissue Doppler imaging in the normal fetus / K. Harada [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 1999. – Vol. 71. - №3. – P. 227–234.

348. Tissue Doppler imaging of the fetal heart / D. Paladini [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2000. – Vol. 16. - № 6. – P. 530–535.

349. Tissue Doppler, strain, and strain rate measurements assessed by two-dimensional speckle-tracking echocardiography in healthy newborns and infants / O. Elkiran [et al.] // *Cardiol. Young.* – 2013. – Vol. 24. - № 2. – P. 201–211.

350. Tissue Doppler-derived strain and strain rate during the first 28 days of life in very low birth weight infants / S. Helfer [et al.] // *Echocardiography.* – 2014. – Vol. 31. - № 6. – P. 765–772.

351. Titin determines the Frank-Starling relation in early diastole / M. Helmes [et al.] // *J. Gen. Physiol.* – 2003. – Vol. 121. - № 2. – P. 97–110.

352. Titin isoform changes in rat myocardium during development / C. M. Warren [et al.] // *Mech. Dev.* – 2004. – Vol. 121. - № 11. – P. 1301–1312.

353. Tobita K. Three-dimensional myofiber architecture of the embryonic left ventricle during normal development and altered mechanical loads / K. Tobita [et al.] // *Anat. Rec. Pt. A, Discov. Mol. Cell. Evol. Biol.* – 2005. – Vol. 283. - №1. – P. 193–201.

354. Torrent-Guasp F. La mecánica ventricular // *Rev. Lat. Cardiol.* – 2001. – Vol. 22. - №2. – P. 48–55.

355. Torsional mechanics of the left ventricle in patients after surgical repair of tetralogy of Fallot / Y. F. Cheung [et al.] // *Circ. J.* – 2011. – Vol. 75. - № 7. – P. 1735–1741.

356. Transcriptional landscape of cardiomyocyte maturation / H. Uosaki [et al.] // *Cell reports.* – 2015. – Vol. 13. - № 8. – P. 1705–1716.

357. Transmural dispersion of myofiber mechanics: implications for electrical heterogeneity in vivo / H. Ashikaga [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 49. - № 8. – P. 909–916.

358. Transmural strain and rotation gradient in survivors of childhood cancers / W. Yu [et al.] // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* – 2012. – Vol. 14. - № 2. – P. 175–182.

359. Tropomyosin isoform expression and phosphorylation in the human heart in health and disease / S. B. Marston [et al.] // *J. Muscle Res. Cell. Motil.* – 2013. – Vol. 34. - № 3–4. – P. 189–197.

360. Troponin I gene expression during human cardiac development and in end-stage heart failure / S. Sasse [et al.] // *Circ. Res.* – 1993. – Vol. 72. - № 5. – P. 932–938.

361. Truncation of titin's elastic PEVK region leads to cardiomyopathy with diastolic dysfunction / H. L. Granzier [et al.] // *Circ. Res.* – 2009. – Vol. 105. - № 6. – P. 557–564.

362. Twist mechanics of the left ventricle: principles and application / P. P. Sengupta [et al.] // *JACC Cardiovasc.* – 2008. – Vol. 1. - №3. – P. 366–376.

363. Two- and three-dimensional speckle tracking analysis of the relation between myocardial deformation and functional capacity in patients with systemic hypertension / V. Celic [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2014. – Vol. 113. - №5. – P. 832–839.

364. Two-dimension strain – a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function / M. Leitman [et al.] // *J Am Soc Echocardiogr.* – 2004. – Vol. 17. - № 10. – P. 1021–1029.

365. Two-dimensional speckle tracking of the fetal heart: A practical step-by-step approach for the fetal sonologist / G. R. DeVore [et al.] // *J. Ultrasound Med.* – 2016. – Vol. 35, is. 8. – P. 1765–1781.

366. Two-dimensional strain imaging: A new echocardiographic advance with research and clinical applications / N. J. Artis [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2008. – Vol. 123. - № 3. – P. 240–248.

367. Two-dimensional strain to assess regional left and right ventricular longitudinal function in 100 normal fetuses / G. Di Salvo [et al.] // *Eur. J. Echocardiogr.* – 2008. – Vol. 9. - № 6. – P. 754–756.

368. Understanding cardiac troponin T in the newborn period / M. Vento [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2006. – Vol. 173. - №7. – P. 816–817.

369. Variability of global left ventricular deformation analysis using vendor dependent and independent two-dimensional speckle-tracking software in adults / N. Risum [et al.] // *Am. Soc. Echocardiogr.* – 2012. – Vol. 25. - № 11. – P. 1195–1203.

370. Variation in tau, the time constant for isovolumic relaxation, along the left ventricular base-to-apex axis / K. L. Davis [et al.] // *Basic Res. Cardiol.* – 1999. – Vol. 94. - № 1. – P. 41–48.

371. Ventricular structure-function relations in health and disease: Part I. The normal heart / G. D. Buckberg [et al.] // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2015. – Vol. 47. - № 5. – P. 587–601.

372. Ventricular structure-function relations in health and disease: Part II. The clinical considerations/ G. D. Buckberg [et al.] // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2015. – Vol. 47. - № 5. – P. 778–787.

373. Ventricular untwisting: a temporal link between left ventricular relaxation and suction / Y. Notomi [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2008. – Vol. 294. - №1. – P. 505–513.

374. Visualization and quantification of whole rat heart laminar structure using high-spatial resolution contrast-enhanced MRI / S. H. Gilbert, D. Benoist, A. P. Benson // *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology.* – 2011. –Vol. 302. - № 1. – P. H287–H298.

375. Vortex ring behavior provides the epigenetic blueprint for the human heart / P. M. Arvidsson [et al.] // *Sci. Rep.* – 2016. – Vol. 6. –P.22021. DOI 10.1038/srep22021

376. Walter E. J. Differential biomechanical development of elastic tissues in the bovine fetus / E. J. Walter, S. M. Wells // *Ann. Biomed. Eng.* – 2010. – Vol. 38. - № 4. – P. 1626–1646.

377. What Is the Heart? Anatomy, Form, Function, and Misconceptions / G. D. Buckberg, N. C. Nanda, C. Nguyen [et al.] // *Journal of Cardiovascular Development and Disease.* – 2018. – Vol. 5. - №2. – P.33. doi: 10.3390/jcdd5020033.

378. Wulfsohn D. Postnatal growth of cardiomyocytes in the left ventricle of the rat / D. Wulfsohn, J. R. Nyengaard, Y. Tang // *Anat. Rec. A. Discov. Mol. Cell. Evol. Biol.* – 2004. – Vol. 277. - №1. – P. 236–247.

379. Yin Z. Sarcomeric protein isoform transitions in cardiac muscle: a journey to heart failure / Z. Yin, J. Ren, W. Guo // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2015. – Vol. 1852. №1. – P. 47–52.

380. Young A. A. Evaluation of left ventricular torsion by cardiovascular magnetic resonance / A. A. Young, B. R. Cowan // *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* – 2012. – Vol. 14. - №1 – P. 49. doi: 10.1186/1532-429X-14-49.

381. Young developmental age cardiac extracellular matrix promotes the expansion of neonatal cardiomyocytes in vitro / C. Williams [et al.] // *Acta Biomater.* – 2014. – Vol. 10. - № 1. – P. 194–204.

382. Yun K. L. Torsional deformation of the left ventricle / K. L. Yun, D. C. Miller // *J. Heart Valve Dis.* – 1995. – Vol. 4 (Suppl. 2). – P. 214–222.

383. Zhang L. Assessment of age-related changes in left ventricular twist by two-dimensional ultrasound speckle tracking imaging / L. Zhang, M. Xie, M. Fu // *J. Huazhong Univ. Sci. Technolog. Med. Sci.* – 2007. – Vol. 27. - № 6. – P. 691–695.

Приложение А

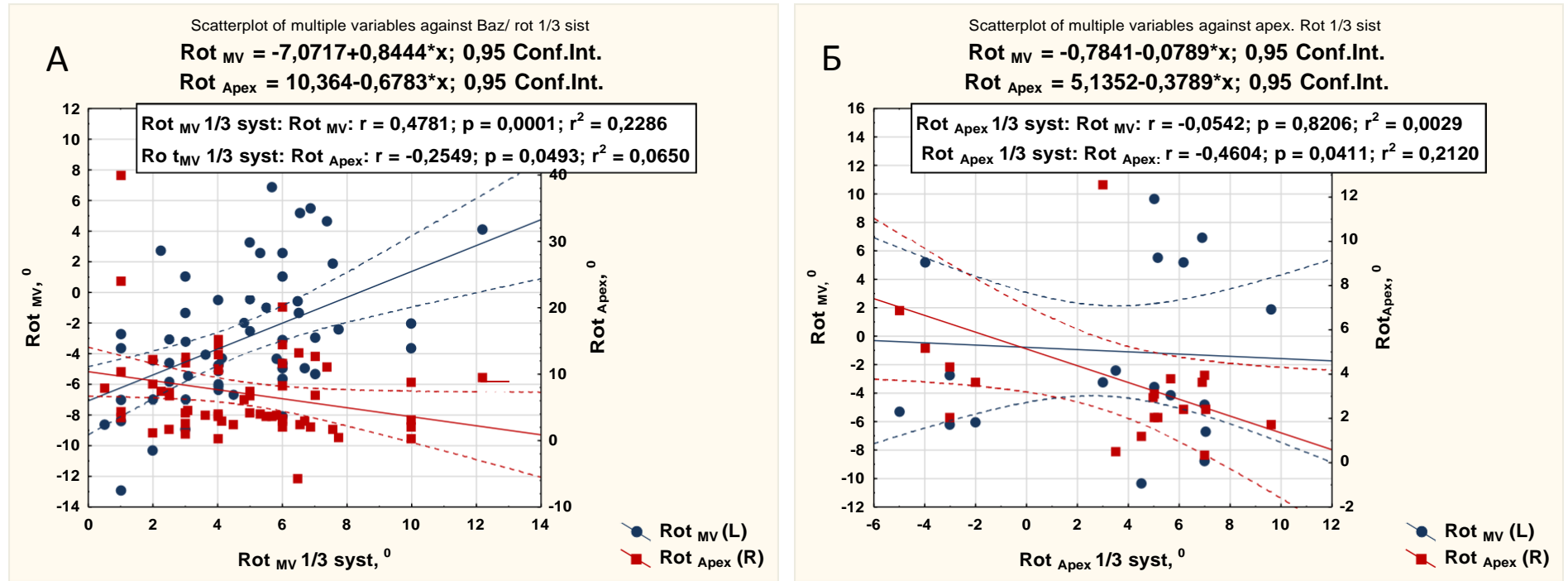


Рисунок А.1 – Взаимосвязь ротации ЛЖ в первую треть систолы на базальном уровне (А) и на уровне вершины сердца (Б) с ротацией ЛЖ в конце систолы на тех же уровнях у здоровых детей и подростков, рождённых доношенными

Приложение Б

Таблица Б.1 – Глобальная деформация ЛЖ в продольном направлении и показатели скорости деформации в зависимости от типов скручивания ЛЖ у здоровых детей и подростков, рождённых доношенными

Показатели	Тип скручивания	M ± SD	Me	Нижняя – Верхняя квартиль	Минимальное – максимальное значение
1	2	4	5	6	7
Глобальная продольная деформация на уровне 5 камер, %	1	-22,178 ± 3,252	-22,310	-24,250 – -19,690	-30,000 – -18,500
	2	-22,706 ± 3,231	-22,005	-25,440 – -20,160	-28,130 – -18,440
	3	-25,358 ± 3,864	-25,545	-27,160 – -25,090	-30,000 – -18,250
	4	-22,009 ± 5,416	-22,970	-25,590 – -19,060	-29,560 – -18,900
Время до максимальной глобальной деформации на уровне 5 камер, мс	1	315,811 ± 41,824	319,000	290,000 – 343,000	191,000 – 397,000
	2	328,375 ± 48,804	336,000	293,000 – 363,500	239,000 – 416,000
	3	306,100 ± 48,202	299,500	271,000 – 308,000	255,000 – 415,000
	4	326,444 ± 40,780	325,000	321,000 – 343,000	253,000 – 382,000
Скорость глобальной деформации на уровне 5 камер, с ⁻¹	1	-1,292 ± 0,399	-1,310	-1,440 – -1,040	-2,560 – -1,1050
	2	-1,293 ± 0,352	-1,350	-1,405 – -1,085	-2,300 – -1,270
	3	-1,385 ± 0,442	-1,375	-1,460 – -0,980	-2,390 – -1,130
	4	-1,216 ± 0,248	-1,310	-1,350 – -1,110	-1,560 – -1,070
Время до максимальной скорости глобальной деформации на уровне 5 камер, мс	1	122,925 ± 27,087	119,000	109,000 – 136,000	54,000 – 199,000
	2	130,188 ± 33,588	116,500	102,000 – 164,500	85,000 – 191,000
	3	121,300 ± 49,918	111,000	108,000 – 114,000	72,000 – 249,000
	4	119,889 ± 24,158	119,000	108,000 – 127,000	90,000 – 159,000
Глобальная продольная деформация на уровне 4 камер, %	1	-22,407 ± 3,962	-22,690	-24,840 – -20,250	-31,500 – -18,720
	2	-23,559 ± 3,383	-23,540	-26,565 – -21,880	-29,560 – -18,970
	3	-25,348 ± 5,402	-23,675	-28,440 – -22,500	-35,060 – -18,340
	4	-22,571 ± 2,915	-23,630	-24,190 – -19,940	-27,000 – -18,130

Продолжение Приложения Б

Продолжение таблицы Б.1

1	2	4	5	6	7
Время до максимальной глобальной деформации на уровне 4 камер, мс	1	311,774 ± 44,368	319,000	283,000 – 343,000	187,000 – 397,000
	2	323,125 ± 48,398	332,500	304,000 – 354,500	222,000 – 397,000
	3	314,800 ± 45,663	296,000	286,000 – 325,000	278,000 – 415,000
	4	350,000 ± 41,385	343,000	321,000 – 379,000	289,000 – 414,000
Скорость глобальной деформации на уровне 4 камер, с ⁻¹	1	-1,334 ± 0,378	-1,280	-1,620 – -1,040	-2,230 – -1,-68
	2	-1,367 ± 0,325	-1,420	-1,580 – -1,1250	-2,000 – -1,180
	3	-1,425 ± 0,389	-1,315	-1,710 – -1,130	-2,160 – -1,087
	4	-1,278 ± 0,424	-1,170	-1,220 – -1,080	-2,370 – -1,098
Время до максимальной скорости глобальной деформации на уровне 4 камер, мс	1	134,302 ± 33,268	132,000	111,000 – 163,000	62,000 – 200,000
	2	147,250 ± 35,940	143,500	121,500 – 175,000	79,000 – 227,000
	3	136,200 ± 41,715	129,500	109,000 – 151,000	91,000 – 228,000
	4	160,333 ± 63,012	136,000	126,000 – 180,000	94,000 – 287,000
Глобальная продольная деформация на уровне 2 камер, %	1	-23,612 ± 3,468	-23,590	-25,590 – -21,940	-31,690 – -18,190
	2	-24,159 ± 3,621	-24,410	-26,440 – -22,700	-32,250 – -18,590
	3	-25,153 ± 4,284	-25,190	-28,130 – -23,910	-30,630 – -18,380
	4	-23,497 ± 4,360	-23,720	-25,590 – -21,250	-31,500 – -18,410
Время до максимальной глобальной деформации на уровне 2 камер, мс	1	308,434 ± 40,276	319,000	284,000 – 332,000	207,000 – 379,000
	2	320,438 ± 48,87	327,500	294,000 – 346,500	217,000 – 398,000
	3	306,100 ± 34,844	304,500	284,000 – 325,000	239,000 – 359,000
	4	343,556 ± 44,458	340,000	323,000 – 343,000	289,000 – 430,000
Скорость глобальной деформации на уровне 2 камер, с ⁻¹	1	-1,458 ± 0,464	-1,410	-1,600 – -1,200	-2,660 – -1,270
	2	-1,320 ± 0,328	-1,250	-1,635 – -1,090	-1,950 – -1,075
	3	-1,502 ± 0,378	-1,495	-1,690 – -1,250	-2,310 – -1,095
	4	-1,388 ± 0,363	-1,340	-1,450 – -1,200	-2,080 – -1,096
Время до максимальной скорости глобальной деформации на уровне 2 камер, мс	1	138,283 ± 31,670	139,000	119,000 – 153,000	54,000 – 208,000
	2	137,125 ± 34,150	127,000	112,500 – 166,000	85,000 – 199,000
	3	144,000 ± 42,201	132,000	126,000 – 163,000	80,000 – 232,000
	4	171,222 ± 36,864	170,000	145,000 – 181,000	126,000 – 255,000

Приложение В

Таблица В.1 – Показатели диастолической функции ЛЖ в зависимости от типов скручивания ЛЖ у здоровых детей и подростков, рождённых доношенными

Показатели	Тип скручивания	M ± SD	Me	Нижняя – Верхняя квартиль	Минимальное – максимальное значение
1	2	3	4	5	6
E _{mitr} , см	1	94,644 ± 16,450	94,000	86,000 – 103,000	67,000 – 138,000
	2	94,667 ± 10,824	95,000	85,500 – 104,500	78,000 – 110,000
	3	111,75 ± 8,779	112,000	109,000 – 118,000	94,000 – 122,000
	4	92,750 ± 16,473	90,000	79,500 – 105,500	73,000 – 119,000
A _{mitr} , см	1	57,513 ± 16,894	54,000	46,000 – 64,000	34,000 – 110,000
	2	54,091 ± 15,352	58,000	36,000 – 64,000	33,000 – 79,000
	3	69,429 ± 15,252	75,000	50,000 – 86,000	50,000 – 86,000
	4	57,429 ± 13,062	58,000	47,000 – 68,000	41,000 – 78,000
E/ A _{mitr} , усл.ед	1	1,761 ± 0,487	1,609	1,423 – 2,078	1,009 – 3,051
	2	1,931 ± 0,654	1,607	1,472 – 2,341	1,051 – 3,030
	3	1,666 ± 0,422	1,493	1,349 – 2,120	1,093 – 2,240
	4	1,620 ± 0,213	1,553	1,423 – 1,805	1,353 – 1,919
E _{mitr} /E _m , усл.ед	1	5,530 ± 1,527	5,095	4,400 – 6,091	3,684 – 9,75
	2	4,888 ± 1,225	4,565	4,000 – 5,508	3,679 – 8,154
	3	6,439 ± 1,393	6,356	5,450 – 6,824	4,87 – 9,385
	4	5,437 ± 1,982	4,831	3,969 – 6,497	3,65 – 9,250
E _m , см/с	1	17,800 ± 3,415	18,000	16,000 – 20,000	8,000 – 25,000
	2	20,167 ± 4,303	20,500	17,500 – 23,000	13,000 – 28,000
	3	17,875 ± 3,137	17,500	16,000 – 20,000	13,000 – 23,000
	4	18,000 ± 3,251	18,000	16,500- 20,000	12,000 – 23,000

Продолжение Приложения В

Продолжение таблицы В.1

1	2	3	4	5	6	7
$S_m, \text{см/с}$	1	$10,667 \pm 2,812$	10,000	9,000 – 14,000	6,000 – 16,000	H= 5,267 p =0,1533
	2	$12,500 \pm 2,908$	11,500	10,500 – 15,000	9,000 – 17,000	
	3	$10,000 \pm 1,773$	10,000	9,000 – 10,000	8,000 – 14,000	
	4	$9,875 \pm 3,137$	10,000	7,000 – 12,000	6,000 – 15,000	
$A_m, \text{см/с}$	1	$6,833 \pm 1,715$	7,000	6,000 – 7,500	4,000 – 12,000	H= 1,122 p =0,7717
	2	$6,333 \pm 2,121$	6,000	5,000 – 8,000	3,000 – 9,000	
	3	$8,167 \pm 3,430$	7,000	6,000 – 8,000	6,000 – 15,000	
	4	$8,625 \pm 5,397$	7,000	5,000 – 9,500	5,000 – 21,000	
$E_m/A_m, \text{усл.ед}$	1	$2,691 \pm 0,790$	2,598	2,225 – 3,000	1,417 – 5,000	H= 3,590 p =0,3093
	2	$3,294 \pm 0,992$	3,000	2,556 – 4,333	2,333 – 4,750	
	3	$2,297 \pm 0,770$	2,542	2,143 – 2,833	0,867 – 2,857	
	4	$2,505 \pm 0,857$	2,643	2,109 – 3,038	0,857 – 3,600	

Приложение Г

Таблица Г.1 - Средние значения ИМТ у детей и подростков, рождённых доношенными, в зависимости от возраста

Показатели	Возраст детей, г	M ± SD	Me	Нижняя – Верхняя квартиль	Минимальное – максимальное значение
ИМТ	1 группа (1 мес-3 года)	16,824 ± 1,767	16,326	15,854 – 16,868	14,815 – 23,804
мальчики	n = 19	16,951 ± 2,121	16,326	15,819 – 16,900	14,815 – 23,804
девочки	n = 10	16,357 ± 0,720	16,260	15,854 – 16,868	15,800 – 17,821
ИМТ	2 группа (3-6 лет)	16,158 ± 1,207	16,000	15,200 – 16,500	14,792 – 19,556
мальчики	n = 14	16,033 ± 1,010	16,000	15,238 – 16,500	14,792 – 18,937
девочки	n = 8	16,189 ± 1,593	15,723	15,000 – 16,693	14,819 – 19,556
ИМТ	3 группа (6-11 лет)	15,991 ± 1,338	15,831	15,264 – 16,069	14,912 – 19,970
мальчики	n = 16	15,689 ± 0,773	15,395	15,130 – 15,988	14,912 – 17,939
девочки	n = 10	16,474 ± 1,885	16,034	15,500 – 16,300	15,300 – 19,970
ИМТ	4 группа (11-18 лет)	19,595 ± 1,916	19,959	18,073 – 21,107	16,224 – 23,529
мальчики	n = 12	18,990 ± 2,243	18,634	16,758 – 21,107	16,224 – 22,321
девочки	n = 19	20,195 ± 1,626	20,195	18,365 – 21,008	17,313 – 23,529
Примечание – здесь и в последующих таблицах: M – среднее арифметическое, SD – среднее квадратичное отклонение, Me – медиана					

Приложение Д

Таблица Д.1 – Распределение детей и подростков, рождённых доношенными, в возрасте от 1 месяца до 18 лет по ИМТ

Клинические группы	Количество детей и подростков/ ИМТ (M ± SD)				
	<-2	-2- -1	-1 -+1	+1 -+2	>+2
1 группа (1 мес-3 года)					
мальчики			n = 19 (16,951 ± 2,121)		
девочки			n = 10 (16,357 ± 0,720)		
2 группа (3-6 лет)					
мальчики			n = 14 (16,033 ± 1,010)		
девочки			n = 8 (16,189 ± 1,593)		
3 группа (6-11 лет)					
мальчики			n = 16 (15,689 ± 0,773)		
девочки			n = 10 (16,474 ± 1,885)		
4 группа (11-18 лет)					
мальчики			n = 12 (18,990 ± 2,243)		
девочки			n = 19 (20,195 ± 1,626)	n = 1 (+1,5)	

Таблица Д. 2 – Распределение детей и подростков, рождённых доношенными в возрасте от 1 месяца до 18 лет, по показателю роста

Клинические группы	Количество детей и подростков/рост тела (M ± SD)				
	<-2	-2- -1	-1 -+1	+1 -+2	>+2
1 группа (1 мес-3 года)					
мальчики			n = 19 (78,053 ± 11,432)		
девочки			n = 10 (74,600 ± 11,187)		
2 группа (3-6 лет)					
мальчики			n = 14 (101,286 ± 6,473)		
девочки			n = 8 (99,000 ± 5,855)		
3 группа (6-11 лет)					
мальчики			n = 16 (124,500 ± 8,438)		
девочки			n = 10 (128,500 ± 8,922)		
4 группа (11-18 лет)					
мальчики			n = 12 (165,250 ± 9,459)		
девочки			n = 18 (161,263 ± 8,704)	n = 1 (+1 - +1,5)	