

О.П. Ковтун<sup>1</sup>, П.Б. Цывьян<sup>1, 2</sup>,  
Т.В. Маркова<sup>2</sup>, Т.В. Чумарная<sup>3, 4</sup>

<sup>1</sup> Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Российская Федерация

<sup>2</sup> Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества,  
Екатеринбург, Российская Федерация

<sup>3</sup> Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, Екатеринбург, Российская Федерация

<sup>4</sup> Уральский федеральный университет, Екатеринбург, Российская Федерация

## Ремоделирование сердца недоношенных детей

*Эпидемиологические исследования доказали связь между низкой массой тела ребенка при рождении, наиболее частой причиной которой являются преждевременные роды, и увеличением заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в последующей жизни. Преждевременное рождение сопровождается ремоделированием сердечно-сосудистой системы, проявляющимся изменениями геометрии и динамики цикла сокращения-расслабления камер сердца, гипертрофией желудочков, увеличением плотности и изменением структуры стенок крупных сосудов. Выделено несколько вариантов преждевременного рождения: на фоне плацентарной недостаточности и синдрома задержки роста плода, преждевременного излития околоплодных вод и в результате многоплодия. Обсуждаются механизмы ремоделирования сердечно-сосудистой системы недоношенных новорожденных в свете современной теории внутриутробного программирования. Предполагается, что метилирование ДНК под влиянием эпигенетических факторов, действующих в период внутриутробного и раннего постнатального развития, может быть одним из основных механизмов такого ремоделирования. Предложены подходы к ранней диагностике и профилактике кардиоваскулярных заболеваний у детей и взрослых, родившихся недоношенными. Обсуждается возможность профилактики ремоделирования сердечно-сосудистой системы у недоношенных новорожденных детей в рамках так называемой концепции тысячедневного окна возможностей, согласно которой устранение причины программирования или раннее проведение лечебных мероприятий в течение внутриутробного периода и первых двух лет жизни ребенка способны не только затормозить, но и обратить формирование стойких нарушений сердечно-сосудистой системы у данного человека в будущем.*  
**Ключевые слова:** преждевременное рождение, внутриутробное программирование, сердечно-сосудистые заболевания, диагностика и профилактика

**Для цитирования:** Ковтун О.П., Цывьян П.Б., Маркова Т.В., Чумарная Т.В. Ремоделирование сердца недоношенных детей. *Вестник РАМН.* 2020;75(6):631–637. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1268>

### Введение

В современном мире сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной инвалидности и смертности населения. Проведенные эпидемиологические исследования установили достоверную корреляцию между низкой массой тела ребенка при рождении и увеличением

вероятности развития у этого человека сердечно-сосудистых заболеваний (артериальной гипертензии, инфарктов, инсультов) и диабета 2 типа в последующей жизни, что легло в основу создания теории «внутриутробного программирования» [1, 2].

Период внутриутробного развития характеризуется высокой пластичностью и способностью адаптации всех

О.П. Kovtun<sup>1</sup>, P.B. Tsyvian<sup>1, 2</sup>, T.V. Markova<sup>2</sup>, T.V. Chumarnaya<sup>3, 4</sup>

<sup>1</sup> Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

<sup>2</sup> Mother and Child Care Research Institute, Yekaterinburg, Russian Federation

<sup>3</sup> Institute of Immunology and Physiology, Ural branch of the Russian Academy of Sciences,  
Yekaterinburg, Russian Federation

<sup>4</sup> Ural Federal University, Yekaterinburg, Russian Federation

## Remodeling of the Heart of the Premature Child

*Epidemiological studies consistently have suggested an association between low birth weight and increased rate of cardiovascular morbidity and mortality in adult life. Preterm birth, as one of the leading causes of the low birth weight, is associated with cardiovascular remodeling which consists of changes in heart chambers geometry and contraction-relaxation mode, ventricular hypertrophy, arterial wall structure and density changes. Several types of preterm birth are discussed: prematurity, associated with placental insufficiency and fetal growth restriction, preterm leaking of amniotic fluid, and twin pregnancy. DNA methylation process under the influence of epigenetic factors of the intrauterine and early postnatal development is suggested as a one of the main mechanism of cardiovascular remodeling in preterm infants. The other mechanisms of cardiovascular remodeling are discussed in terms of the modern intrauterine programming concept. The early diagnostics and prevention of cardiovascular diseases in preterm born children are discussed. The treatment during prenatal and early postnatal periods as well as prevention of the remodeling causes could diminish and even reverse the development of the negative cardiovascular events and diseases in later life according to the so called concept of “one thousand days opportunities window”.*

**Keywords:** preterm birth, fetal programming, cardiovascular diseases, diagnostics and prevention

**For citation:** Kovtun OP, Tsyvian PB, Markova TV, Chumarnaya TV. Remodeling of the Heart of the Premature Child. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2020;75(6):631–637. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1268>

систем организма плода к действию факторов окружающей среды. Плацентарная недостаточность, а также гипоксия, стресс, анемия, сердечно-сосудистая патология и ожирение матери приводят к задержке внутриутробного роста плода и формированию так называемого экономического фенотипа, обеспечивающего выживание и максимальное накопление энергетических субстратов плода. В последующей внеутробной жизни это способствует изменению липидного обмена, повышению артериального давления и развитию сердечно-сосудистых и метаболических нарушений, в настоящее время получивших название кардиометаболической патологии [3].

Частота преждевременного рождения детей в мире колеблется от 5 до 10% и существенно зависит от социально-экономического состояния страны [4]. В развитых странах тяжелой патология беременности (преэклампсия, диабет, ожирение), сопровождающаяся плацентарной недостаточностью и синдромом задержки роста плода, составляет примерно 60% причин преждевременных, в том числе оперативных, родов. Патология шейки матки, инфекции половых путей являются причинами 30% невынашивания. На многоплодную беременность приходится около 10% [4]. Причем эта доля постоянно увеличивается в результате широкого распространения вспомогательных репродуктивных технологий, часто приводящих к многоплодию. Следует подчеркнуть, что само по себе экстракорпоральное оплодотворение, как правило, часто сопровождается дефектами плацентации и рассматривается как модель плацентарной недостаточности [5].

Внедрение современных технологий выхаживания недоношенных детей увеличивает их выживаемость. К примеру, для рожденных с массой тела более 1500 г этот показатель приближается к 95% [4]. Комплексные исследования позволяют идентифицировать особенности ремоделирования сердечно-сосудистой системы у людей, рожденных раньше срока. Они включают структурные и функциональные изменения этой системы, уменьшение функционального резерва сердца при физиологических нагрузках, увеличение риска развития артериальной гипертонии и инсультов [6]. В условиях того что все большее количество недоношенных достигают среднего возраста, долговременные медицинские и эпидемиологические последствия этого не оценены. До сих пор не известны механизмы ремоделирования сердечно-сосудистой системы (в особенности самого сердца), на каком этапе развития они происходят и насколько зависят от причин, вызвавших преждевременное рождение.

Ремоделирование — это многофазовый адаптивно-дезадаптивный процесс, складывающийся из совокупности изменений структуры и функционального состояния сердца и сосудистой системы и направленный на оптимальное приспособление системы кровообращения к условиям патологического процесса и особенностям повреждающих факторов. Экспериментальные исследования на изолированных препаратах миокарда продемонстрировали большое значение пространственно-временных характеристик сокращения для регуляции инотропной функции сердца [7, 8]. Эти работы, а затем изучение особенностей сокращения целого сердца с использованием рентгеновских и ультразвуковых методов позволили сформулировать представление о функциональной геометрии сердца [9]. Под этим термином понимают пространственно-временное динамическое изменение конфигурации сердца в течение сократительного цикла. Именно функциональная геометрия как совокуп-

ность показателей, связывающих форму и функцию камер сердца, является наиболее информативной при описании ремоделирования. Процесс ремоделирования сердца довольно хорошо описан у взрослых пациентов при различных видах сердечной патологии и недостаточности кровообращения [9]. Одним из общепринятых критериев нарушения геометрии левого желудочка является увеличение так называемого индекса сферичности более 0,6 и утрата желудочком эллипсоидной формы, что приближает ее к шаровидной [10].

Однако понимания процесса ремоделирования сердца и его общепринятой классификации у детей на сегодняшний день не существует. Кроме того, очевидно, что патогенез ремоделирования у взрослого и новорожденного (в особенности недоношенного), происходящего на фоне незавершенных процессов созревания и закрытия фетальных коммуникаций, может принципиально отличаться.

Цель обзора — рассмотрение различных вариантов и возможных механизмов ремоделирования сердца при рождении недоношенного ребенка.

### Ремоделирование сердца на фоне синдрома задержки роста плода

Под синдромом задержки роста плода (СЗРП) понимают изменение динамики развития плода, когда его антропометрические параметры, определяемые в ходе ультразвукового исследования, находятся ниже 10-го перцентиля для данного гестационного возраста. Это является очевидным проявлением плацентарной недостаточности и невозможности достижения генетически определенных стандартов роста [11]. При этом хроническая гипоксия и дефицит нутриентов оказывают непосредственное влияние на рост кардиомиоцитов и архитектуру волокон миокарда, а гипоплазия ворсин плаценты ведет к повышению сосудистого сопротивления и увеличению постнагрузки на сердце плода [3]. Именно эти процессы лежат в основе первого этапа ремоделирования. В ответ на хроническое увеличение постнагрузки сердце меняет свою геометрическую форму и становится более сферичным. Процесс сферизации позволяет поддерживать адекватный ударный объем при уменьшенном напряжении стенки желудочков [12]. При этом могут наблюдаться следующие подтипы ремоделирования.

При первом подтипе сферизации подвергается правый желудочек, что приводит к пролабиранию межжелудочковой перегородки в полость левого. В этом случае отмечено удлинение (элонгация) левого желудочка, а вместе с ним и всего сердца. Во многом эта ситуация напоминает ремоделирование при легочной гипертензии у детей и взрослых.

При втором подтипе наблюдаются сферизация обоих желудочков и формирование так называемого глобулярного варианта ремоделирования, когда все сердце становится более округлым [12].

В более тяжелых случаях сферизации желудочков оказывается недостаточно и для преодоления высокого сосудистого сопротивления происходит гипертрофия миокарда обоих желудочков [12].

Таким образом, ремоделирование сердца при СЗРП реализуется в виде трех фенотипов: удлиненного, глобулярного и гипертрофического. Быстрое увеличение сосудистого сопротивления плаценты, наблюдающееся при раннем варианте преэклампсии, сопровождается развитием гипертрофического типа ремоделирования,

что вызывает соответствующие изменения систолической и диастолической функций сердца плода. При этом снижение диастолических индексов (нарушение соотношения Е/А-волн трансмитрального потока, увеличение времени изоволюмического расслабления) опережает изменения показателей систолической функции [13–15]. Использование метода тканевого Допплера показало существование явления постсистолического укорочения стенки левого желудочка плодов с СЗРП как проявления нарушения пространственной однородности сокращения в ответ на хроническую перегрузку давлением [15]. Значительные нарушения, показанные на уровне контрактильного аппарата миокарда, при этом виде ремоделирования были подтверждены фактами обнаружения в пуповинной крови такого маркера повреждения саркомеров, как тропонин I [16].

Оценка кардиоваскулярного ремоделирования в постнатальном периоде у таких новорожденных демонстрирует продолжение произошедших внутриутробно изменений. Форма сердца остается сферичной, наблюдается ухудшение систолической и диастолической функций левого желудочка [17]. Следует отметить, что при переходе на легочное дыхание нагрузка на левый желудочек, поддерживающий системное давление, существенно возрастает, в то время как правый желудочек продолжает работать против низкого давления малого круга кровообращения. Кроме того, у недоношенных детей показано увеличение артериального давления [17], жесткости стенок артерий [18] и толщины интимы-медиа аорты [19]. Ограничение диастолических свойств желудочков приводит к тому, что для поддержания адекватного минутного объема кровообращения у таких детей возникает умеренная тахикардия [20]. Подобный тип ремоделирования у детей, рожденных с СЗРП, просматривается с раннего детства вплоть до 18 лет и сопровождается признаками эндотелиальной дисфункции [21]. Результаты аутопсий детей 1–13 лет продемонстрировали признаки атеросклеротического поражения аорты, выраженность которых была в обратной зависимости от массы тела при рождении [22].

### **Ремоделирование сердца при преждевременном рождении без синдрома задержки роста плода**

Излитие околоплодных вод по причине истмико-цервикальной недостаточности или инфекции половых путей матери может быть причиной преждевременного рождения ребенка без предшествующего СЗРП. Этот вариант рождения не связан со значительной сферизацией сердца, что, вероятно, отражает отсутствие хронической перегрузки сердца давлением во внутриутробном периоде. У таких новорожденных показаны меньшие конечно-диастолический объем и масса обоих желудочков, нормированные на поверхность тела [23, 24]. Однако к трем месяцам жизни происходит существенная гипертрофия желудочков. При этом отношение массы правого и левого желудочков к поверхности тела превышало в 2 раза соответствующий показатель доношенных детей [23]. Эта гипертрофия, вероятно, персистирует и в последующей жизни. Так, у преждевременно рожденных взрослых продемонстрировано увеличение толщины межжелудочковой перегородки [25, 26]. На модели преждевременно рожденных овец показаны значительная гипертрофия кардиомиоцитов и расширение интерстициального про-

странства [6]. Подобный результат продемонстрирован на недоношенных крысах, у которых в ответ на введение небольших доз ангиотензина II развивалась сердечная недостаточность [27]. Последнее говорит о значительном снижении контрактильного резерва сердца таких животных.

У детей, рожденных без СЗРП, не выявлено наличие в плазме крови маркеров воспаления (повышенных концентраций цитокинов, гомоцистеина) и антиангиогенных факторов роста, таких как эндоглин, что демонстрирует различие между этими вариантами преждевременного рождения [28]. Можно предположить, что наличие этих факторов в крови недоношенных с СЗРП свидетельствует о возможном программировании эндотелиальной дисфункции у детей от матерей с тяжелой акушерской патологией (преэклампсией). Проект длительного 20-летнего исследования людей, рожденных преждевременно от матерей с преэклампсией, показывает, что симптомы эндотелиальной дисфункции определяются у них на протяжении всей взрослой жизни. Частота артериальной гипертензии, инсультов и субклинических проявлений атеросклероза достоверно выше у этой группы людей по сравнению с контрольной группой сравнимого возраста [29].

### **Ремоделирование сердца у детей из двоен**

Многоплодная беременность — важный фактор риска преждевременных родов [30]. При этом объем полости матки и степень растяжения клеток миометрия, являющаяся эффективным регулятором сократительной активности матки, достигают значений, характерных для доношенной беременности, в более ранние сроки и запускают процесс родов. Полностью сравнить этот вариант с преждевременными родами по причине раннего излития околоплодных вод нельзя, поскольку при многоплодной беременности невозможно исключить наличия плацентарной недостаточности, обусловленной конкуренцией плодов за потоки питания. Однако и с вариантом СЗРП многоплодие сравнить нельзя, поскольку при последнем, как правило, нет гипертензионных нарушений матери. Информация о возможном ремоделировании сердечно-сосудистой системы у гетерозиготных двоен, родившихся после 35 нед беременности, отсутствует. При внутриутробном исследовании таких двоен в сроке 29 нед никаких признаков ремоделирования сердца обнаружено не было, в отличие от двоен, зачатых с применением вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [31].

Подробные (каждые 2 нед) ультразвуковые исследования дихориальных двоен показали начиная с 33 нед достоверные уменьшение темпов набора массы тела плодов и увеличение у них отношения окружности головы к окружности живота по сравнению с одноплодной беременностью [32]. Эти изменения указывают на развитие несимметричной задержки роста у двоен. В результате 40% дихориальных двоен при рождении соответствовали определению «small for gestational age» (маленький для гестационного возраста) и находились по массе тела в группе «менее 10-го перцентиля» [32]. Это позволяет предположить, что причиной несимметричной задержки роста у таких плодов является не плацентарная недостаточность, а ограниченные возможности организма матери по снабжению нутриентами плодов из двойни. Поскольку вопрос о возможном ремоделировании сердца у плодов и новорожденных из дихориальных двоен до сих

пор не решен, это направление исследований представляется весьма перспективным.

Особенностями ремоделирования сердца у двоен после ВРТ были увеличение обоих предсердий, сферизация и гипертрофия правого желудочка, снижение систолической и диастолической скоростей его стенок, что отличало их от плодов с СЗРП, у которых изменения, как правило, затрагивают оба желудочка. Следует отметить, что и в случае индуцированной ВРТ одноплодной беременности наблюдается подобное ремоделирование сердца с преимущественными изменениями правых отделов [31]. Таким образом, варианты ремоделирования сердца плода и новорожденного могут значительно отличаться в зависимости от условий не только внутриутробного развития, но и имплантации плодного яйца.

В настоящем обзоре мы не затрагиваем ремоделирование сердца при варианте монозиготной монохориальной двойни, когда часто развивается тяжелое гемодинамическое нарушение — синдром фето-фетальной трансфузии, требующий отдельного рассматривания.

### Механизмы ремоделирования сердца при преждевременном рождении

634

В настоящее время разработаны экспериментальные модели СЗРП, позволяющие у животных вызвать нарушение питания плода. Чаще всего для этого используют частичное лигирование сосудов матки, гипоксию матери, ограничение белка в ее диете и введение матери глюкокортикоидов. У преждевременно рожденных на фоне СЗРП животных показаны: уменьшение количества кардиомиоцитов, увеличение интерстициального фиброза миокарда, уменьшение его контрактильного резерва и гипертрофия [33]. Ограничение белкового питания крыс, помимо кардиоваскулярных изменений, сопровождалось уменьшением числа нефронов в почках новорожденных, что может иметь большое значение в развитии гипертензии в последующей жизни [34]. Были подробно изучены особенности микроструктуры кардиомиоцитов при экспериментальном СЗРП. Помимо снижения числа клеток были показаны: гипертрофия кардиомиоцитов, уменьшение длины саркомеров и количества митохондрий в клетках, нарушение экспрессии генов, связанных с энергообменом [35]. У плодов человека с СЗРП были подтверждены уменьшение длины саркомеров и нарушение синтеза сократительного белка миозина [36].

Большую роль в ремоделировании сердечно-сосудистой системы играют эпигенетические влияния, которые рассматриваются сейчас в качестве основного механизма внутриутробного программирования [37]. Доказано, что эти влияния реализуются через процессы гиперметилирования определенных локусов ДНК генов, ответственных за функцию эндотелиальных и прочих клеток. К числу таких генов относятся *ARID1B*, *CTHRC1* и ряд других [38]. Метилированные участки ДНК, служащие своеобразными маркерами эпигенетической модификации, идентифицированы в плацентарной ткани и клетках пуповинной крови детей от матерей с преэклампсией [39]. При исследовании молодых людей 18–25-летнего возраста, рожденных такими матерями, выявлено гиперметилирование вышеуказанных генов и дополнительного гена *SMOC2*, также связанного с сосудистой функцией. Эхокардиографическое исследование этих людей показало достоверное увеличение систолического давления в правом желудочке сердца, являющееся признаком ле-

гочной гипертензии [38]. Все идентифицированные гены непосредственно участвуют в ангиогенезе и ремоделировании сосудистой системы. Так, *ARID1B* — важнейший компонент гипоксической индукции ряда генов, ассоциированных с функцией эритропоэтина и сосудистого эндотелиального фактора роста — *VEGF* [38].

У двоен после ВРТ показано уменьшение уровня метилирования других генов (*PEG1*, *H19/IGF2*), связанных с ростом и формированием структуры сосудов, непосредственно влияющих на регуляцию развития сердечно-сосудистой системы [40]. Следует отметить, что эти нарушения, вероятно, касаются не только плодов, но и сосудов плаценты. Показано, что использование ВРТ сопряжено с дефектом плацентации и увеличением риска преэклампсии у матери [41]. Информация о ВРТ включена в обзор, поскольку эта процедура часто ведет к многоплодию и преждевременному рождению. При этом вклад в ремоделирование сердца могут внести как факт преждевременного рождения, так и сама процедура ВРТ.

Если при преждевременном рождении плодов с СЗРП и зачатых при помощи ВРТ можно говорить о внутриутробном эпигенетическом программировании, то в случае рождения плодов без СЗРП должен существовать другой механизм ремоделирования сердца. В этом случае такими механизмами могут быть ранний переход на легочное дыхание и перегрузка давлением левого желудочка. Внутриутробно оба желудочка работают в параллельном режиме и постнагрузка (систолическое артериальное давление) равномерно распределяется между ними за счет функционирующего артериального протока. После рождения и закрытия протока только один левый желудочек начинает работать против высокого системного артериального давления. В условиях незавершенных процессов пролиферации кардиомиоцитов, созревания сократительного аппарата и электромеханического сопряжения сердечных клеток эта нагрузка становится для желудочка ненормально высокой и вызывает компенсаторный запуск гипертрофии миокарда и изменение геометрической формы сердца. Этим объясняются факт отсутствия ремоделирования при рождении и появление его и гипертрофии сердца к третьему месяцу жизни недоношенных детей без СЗРП [23].

Следует отметить, что для всех недоношенных детей существует еще один механизм ремоделирования сердечно-сосудистой системы. Это пренатальное введение матери кортикостероидов с целью профилактики респираторного дистресс-синдрома новорожденного. Экспериментальные исследования на лабораторных животных показали, что такое введение всегда программирует артериальную гипертензию у потомства, даже если роды состоялись в срок [42]. Влияние и последствия введения глюкокортикоидов для сердца плода и новорожденного ребенка также широко описаны [43]. Показано, что глюкокортикоиды способствуют ускоренному созреванию микроструктуры миокарда (увеличению доли компактного миокарда), поддержанию артериального давления, систолической и диастолической функций сердца, оцененных по индексу производительности миокарда и соотношению трансмитральных потоков крови [43].

Важно, что фенотипические эффекты эпигенетического репрограммирования могут проявлять себя не при рождении, а в последующей жизни, когда организм сталкивается со стрессовыми влияниями внешней среды. Более того, доказано, что эпигенетические эффек-



ты могут передаваться через поколение [42]. Так, было продемонстрировано, что эндотелиальная дисфункция, гипертензия и инсулинорезистентность передавались на второе и даже третье поколение крыс, ограниченных по белку в диете [42]. Роль метилирования ДНК как высокодинамичного и обратимого процесса в постнатальном созревании и адаптации к патологическим условиям была показана в кардиомиоцитах человека как в сердцах плодов, новорожденных, так и в миокарде взрослых пациентов с хронической сердечной недостаточностью [44]. Значительное изменение процесса метилирования ДНК показано как в клетках плаценты, так и в тканях плода (эндотелиоцитах сосудов пуповины) при ранней преэклампсии, часто заканчивающейся преждевременным рождением [37].

### Возможные направления профилактики и дальнейших исследований

Эксперименты, проведенные на животных, убеждают в том, что развитие процессов, инициировавших ремоделирование сердечно-сосудистой системы через эпигенетическое программирование, может быть приостановлено при коррекции их в период, предшествующий рождению, или во время ранней постнатальной жизни [45, 46]. Этот период был назван «окном» возможностей, которое закрывается довольно быстро после рождения. В настоящее время проблема функциональных и структурных нарушений сердца у недоношенных детей в период постнатальной адаптации является наименее разработанной областью педиатрической кардиологии и может представлять важное направление дальнейших исследований. Интерес к этой проблеме вызван желанием не только предотвратить формирование стойких кардиальных нарушений у ребенка, но и профилактировать развитие сердечно-сосудистой патологии в последующей жизни. Возможность подобной профилактики подтверждает концепция «тысячедневого окна возможностей», согласно которой устранение причины программирования или раннее проведение профилактических и лечебных мероприятий в течение внутриутробного периода и первых двух лет жизни ребенка способны предотвратить неблагоприятные последствия для его здоровья в будущем [47]. Поскольку при внутриутробном программировании происходит не только ремоделирование сердечно-сосудистой системы, но и запуск метаболической патологии (ожирения, инсулинорезистентности), то среди предлагаемых профилактических мероприятий на первом месте отмечены рекомендации по поддержанию грудного вскармливания и сбалансированного питания недоношенных детей [46]. Важными представляются мониторирование артериального давления, регулярные ультразвуковые исследования сердца и сосудов таких детей, особенно подвергавшихся антенатальному действию кортикостероидов, направленные на раннее выявление признаков гипертензии, ремоделирования, и начало лечебных мероприятий при наличии маркеров начала ремоделирования сердца.

### Заключение

Благодаря успехам акушерства и неонатологии порог выживаемости недоношенных новорожденных детей сдвинулся до массы тела 500 г [4]. Это привело к тому, что в на-

стоящее время количество детей, подростков и молодых людей, родившихся с низкой, а иногда и с экстремально низкой массой тела, постоянно увеличивается. В большинстве случаев у этих людей происходит процесс ремоделирования сердца, представляющий собой, с одной стороны адаптивный ответ сердца на возрастающее периферическое сопротивление сосудистой системы, связанное с эндотелиальной дисфункцией. С другой стороны, ремоделирование можно рассматривать и как самостоятельный процесс, связанный с уменьшением числа кардиомиоцитов, увеличением интерстициального фиброза, гипертрофией миокарда и уменьшением его сократительного резерва [31, 34]. Показаны три варианта ремоделирования сердца: с элонгацией левого желудочка; глобулярный, со сферизацией обоих желудочков; и гипертрофический [12]. Каждый из вариантов способен в последующей жизни приводить к патологии сердечно-сосудистой системы. Одним из механизмов, обуславливающих ремоделирование сердца, является эндотелиальная дисфункция, проявляющаяся в повышении концентраций маркеров воспаления и антиангиогенного фактора эндоглина [27]. Значительную роль в ремоделировании сердца недоношенных детей играют механизмы эпигенетического репрограммирования и метилирования ДНК [37].

Помимо биологических механизмов адаптации следует упомянуть и эффект внутриутробного воздействия кортикостероидов как обязательного элемента профилактики дыхательных нарушений недоношенных. Кортикостероиды запускают процесс ускоренного созревания клеток миокарда и почек (с уменьшением числа нефронов) и тем самым программируют развитие артериальной гипертензии и ремоделирования сердца в последующей жизни. Таким образом, процесс ремоделирования сердца у недоношенных детей из биологического феномена перерастает в серьезную медицинскую проблему с далеко идущими медико-социальными последствиями. Современный этап развития теории перинатального программирования и концепция «тысячедневого окна возможностей» указывают нам обоснованные пути профилактики и лечения сердечно-сосудистой патологии, связанной с ремоделированием сердца недоношенных детей, и открывают новые возможности исследования этого важного феномена.

### Дополнительная информация

**Источник финансирования.** Работа выполнена при финансовой поддержке ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России в рамках госзадания ИИФ УрО РАН (тема № АААА-А18-118020590031-8) и поддержана постановлением Правительства РФ от 16.03.2013 № 211 (соглашение 02.А03.21.0006).

**Конфликт интересов.** Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

**Участие авторов.** О.П. Ковтун — концепция статьи, анализ данных, ресурсы, написание окончательного варианта статьи; П.Б. Цывьян — концепция статьи, анализ данных, ресурсы, написание окончательного варианта статьи; Т.В. Чумарная — концепция статьи, анализ данных, ресурсы, написание окончательного варианта статьи; Т.В. Маркова — анализ данных, написание окончательного варианта статьи. Все авторы внесли значимый вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи до публикации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Barker DJ, Osmond C, Golding J, et al. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ*. 1989;298(6673):564–567. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.298.6673.564>
2. Godfrey KM, Barker DJ. Fetal nutrition and adult disease. *Am J Clin Nutr*. 2000;71(5):1344S–1352S. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/71.5.1344s>
3. Crispi F, Bijmens B, Figueras F, et al. Fetal growth restriction results in remodeled and less efficient hearts in children. *Circulation*. 2010;121:2427–2436. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.937995>
4. Blencowe H, Cousens S, Chou D, et al. Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Health*. 2013;10(1):S2. doi: <https://doi.org/10.1186/1742-4755-10-S1-S2>
5. Valenzuela-Alcaraz B, Crispi F, Bijmens B, et al. Assisted reproductive technologies are associated with cardiovascular remodeling in utero that persists postnatally. *Circulation*. 2013;128(13):1442–1450. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002428>
6. Bensley JG, Stacy VK, De Matteo R, et al. Cardiac remodeling as a result of pre-term birth: implications for future cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2010;31(16):2058–2066. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq104>
7. Pedrizzetti G, Domenichini F. Left ventricular fluid mechanics: the long way from theoretical models to clinical applications. *Ann Biomed Eng*. 2015;43(1):26–40. doi: <https://doi.org/10.1007/s10439-014-1101-x>
8. Solovyova O, Katsnelson LB, Kohl P, et al. Mechano-electric heterogeneity of the myocardium as a paradigm of its function. *Prog Biophys Mol Biol*. 2016;120(1-3):249–254. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2015.12.007>
9. Chumarnaya T, Alueva YS, Kochmasheva V, et al. Features of the left ventricular functional geometry in patients with myocardial diseases with varying degrees of systolic dysfunction. *Bull Exp Biol Med*. 2016;162(1):30–34. doi: <https://doi.org/10.1007/s10517-016-3537-5>
10. Liang Y-J, Zhang Q, Fang F, et al. Incremental value of global systolic dyssynchrony in determining the occurrence of functional mitral regurgitation in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Eur Heart J*. 2012;34(10):767–774. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs078>
11. Figueras F, Gratacos E. Update on the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a stage-based management protocol. *Fetal Diagn Ther*. 2014;36(2):86–98. doi: <https://doi.org/10.1159/000357592>
12. Rodríguez-López M, Cruz-Lemini M, Valenzuela-Alcaraz B, et al. Descriptive analysis of different phenotypes of cardiac remodeling in fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;50(2):207–214. doi: <https://doi.org/10.1002/uog.17365>
13. Baschat AA, Cosmi E, Bilardo CM, et al. Predictors of neonatal outcome in early-onset placental dysfunction. *Obstet Gynecol*. 2007;109(2):253–261. doi: <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000253215.79121.75>
14. Mäkilä K, Vuolteenaho O, Jouppila P, Räsänen J. Ultrasonographic and biochemical markers of human fetal cardiac dysfunction in placental insufficiency. *Circulation*. 2002;105(17):2058–2063. doi: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000015505.24187.FA>
15. Tsyvian P, Malkin K, Artemieva O, et al. Cardiac ventricular performance in the appropriate-for-gestational age and small-for-gestational age fetus: relation to regional cardiac non-uniformity and peripheral resistance. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2002;20(1):35–41. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1469-0705.2002.00734.x>
16. Chaiworapongsa T, Espinoza J, Yoshimatsu J, et al. Subclinical myocardial injury in small-for-gestational-age neonates. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2002;11(6):385–390. doi: <https://doi.org/10.1080/jmf.11.6.385.390>
17. Sehgal A, Doctor T, Menahem S. Cardiac function and arterial indices in infants born small for gestational age: analysis by speckle tracking. *Acta Paediatr*. 2014;103(2):e49–e54. doi: <https://doi.org/10.1111/apa.12465>
18. Tauzin L, Rossi P, Giusano B, et al. Characteristics of arterial stiffness in very low birth weight premature infants. *Pediatr Res*. 2006;60(5):592. doi: <https://doi.org/10.1203/01.pdr.0000242264.68586.28>
19. Zanardo V, Fanelli T, Weiner G, et al. Intrauterine growth restriction is associated with persistent aortic wall thickening and glomerular proteinuria during infancy. *Kidney Int*. 2011;80(1):119–123. doi: <https://doi.org/10.1038/ki.2011.99>
20. Sullivan BA, McClure C, Hicks J, et al. Early heart rate characteristics predict death and morbidities in preterm infants. *J Pediatr*. 2016;174:57–62. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.03.042>
21. Sarvari SI, Rodríguez-Lopez M, Nuñez-García M, et al. Persistence of cardiac remodeling in preadolescents with fetal growth restriction. *Circ Card Imaging*. 2017;10(1):e005270. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.116.005270>
22. Napoli C, Glass CK, Witztum JL, et al. Influence of maternal hypercholesterolaemia during pregnancy on progression of early atherosclerotic lesions in childhood: Fate of Early Lesions in Children (FELIC) study. *Lancet*. 1999;354(9186):1234–1241. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)02131-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)02131-5)
23. Aye CY, Lewandowski AJ, Lamata P, et al. Disproportionate cardiac hypertrophy during early postnatal development in infants born preterm. *Pediatr Res*. 2017;82(1):36. doi: <https://doi.org/10.1038/pr.2017.96>
24. Ciccone MM, Scicchitano P, Zito A, et al. Different functional cardiac characteristics observed in term/preterm neonates by echocardiography and tissue doppler imaging. *Early Hum Dev*. 2011;87(8):555–558. doi: <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2011.04.012>
25. Lewandowski AJ, Augustine D, Lamata P, et al. Pre-term heart in adult life: cardiovascular magnetic resonance reveals distinct differences in left ventricular mass, geometry, and function. *Circulation*. 2013;127(2):197–206. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.126920>
26. Lewandowski AJ, Bradlow WM, Augustine D, et al. Right ventricular systolic dysfunction in young adults born preterm. *Circulation*. 2013;128(7):713–720. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002583>
27. Tong W, Xue Q, Li Y, Zhang L. Maternal hypoxia alters matrix metalloproteinase expression patterns and causes cardiac remodeling in fetal and neonatal rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011;301(5):H2113–H2121. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00356.2011>
28. Skilton MR, Viikari JS, Juonala M, et al. Fetal growth and preterm birth influence cardiovascular risk factors and arterial health in young adults: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31(12):2975–2981. doi: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.111.234757>
29. Kajantie E, Eriksson JG, Osmond C, et al. Pre-eclampsia is associated with increased risk of stroke in the adult offspring: the Helsinki birth cohort study. *Stroke*. 2009;40(4):1176–1180. doi: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.538025>
30. Elster N. Less is more: the risks of multiple births. *Fertility and Sterility*. 2000;74(4):617–623. doi: [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(00\)00713-5](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(00)00713-5)
31. Valenzuela-Alcaraz B, Cruz-Lemini M, Rodríguez-López M, et al. Fetal cardiac remodeling in twin pregnancy conceived by assisted reproductive technology. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;51(1):94–100. doi: <https://doi.org/10.1002/uog.17527>
32. Grantz KL, Grewal J, Albert PS, et al. Dichorionic twin trajectories: the NICHD fetal growth studies. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(2):221.e1–e16. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.04.044>
33. Corstius HB, Zimanyi MA, Maka N, et al. Effect of intrauterine growth restriction on the number of cardio-

- myocytes in rat hearts. *Pediatr Res.* 2005;57(6):796. doi: <https://doi.org/10.1203/01.PDR.0000157726.65492.CD>
34. Lim K, Zimanyi MA, Black MJ. Effect of maternal protein restriction in rats on cardiac fibrosis and capillarization in adulthood. *Pediatr Res.* 2006;60(1):83. doi: <https://doi.org/10.1203/01.pdr.0000220361.08181.c3>
  35. Torre I, González-Tendero A, García-Cañadilla P, et al. Permanent cardiac sarcomere changes in a rabbit model of intrauterine growth restriction. *PLoS One.* 2014;9(11):e113067. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0113067>
  36. Iruetagoiena JI, Gonzalez-Tendero A, Garcia-Canadilla P, et al. Cardiac dysfunction is associated with altered sarcomere ultrastructure in intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210(6):550.e1–e7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.01.023>
  37. Herzog EM, Eggink AJ, Willemsen SP, et al. Early- and late-onset preeclampsia and the tissue-specific epigenome of the placenta and newborn. *Placenta.* 2017;58:122–132. doi: <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2017.08.070>
  38. Julian CG, Pedersen BS, Salmon CS, et al. Unique DNA methylation patterns in offspring of hypertensive pregnancy. *Clin Transl Sci.* 2015;8(6):740–745. doi: <https://doi.org/10.1111/cts.12346>
  39. Blair JD, Yuen RK, Lim BK, et al. Widespread DNA hypomethylation at gene enhancer regions in placentas associated with early-onset pre-eclampsia. *Mol Hum Reprod.* 2013;19(10):697–708. doi: <https://doi.org/10.1093/molehr/gat044>
  40. Eroglu A, Layman LC. Role of ART in imprinting disorders. *Semin Reprod Med.* 2012;30:092–104. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0032-1307417>
  41. Helmerhorst FM, Perquin DA, Donker D, Keirse MJ. Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies. *BMJ.* 2004;328(7434):261. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.37957.560278.EE>
  42. Gluckman PD, Hanson MA, Buklijas T, et al. Epigenetic mechanisms that underpin metabolic and cardiovascular diseases. *Nat Rev Endocrinol.* 2009;5(7):401. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2009.102>
  43. Rog-Zielinska EA, Richardson RV, Denvir MA, Chapman KE. Glucocorticoids and foetal heart maturation; implications for prematurity and foetal programming. *J Mol Endocrinol.* 2014;52(2):R125–R135. doi: <https://doi.org/10.1530/JME-13-0204>
  44. Haas J, Frese KS, Park YJ, et al. Alterations in cardiac DNA methylation in human dilated cardiomyopathy. *EMBO Mol Med.* 2013;5(3):413–429. doi: <https://doi.org/10.1002/emmm.201201553>
  45. Burdge GC, Lillycrop KA, Phillips ES, et al. Folic acid supplementation during the juvenile-pubertal period in rats modifies the phenotype and epigenotype induced by prenatal nutrition. *J Nutr.* 2009;139(6):1054–1060. doi: <https://doi.org/10.3945/jn.109.104653>
  46. Rodriguez-Lopez M, Osorio L, Acosta-Rojas R, et al. Influence of breastfeeding and postnatal nutrition on cardiovascular remodeling induced by fetal growth restriction. *Pediatr Res.* 2016;79(1-1):100. doi: <https://doi.org/10.1038/pr.2015.182>
  47. Heindel JJ, Vandenberg LN. Developmental origins of health and disease: a paradigm for understanding disease etiology and prevention. *Curr Opin Pediatr.* 2015;27(2):248–253. doi: <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000191>

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Цывьян Павел Борисович**, д.м.н., профессор [*Pavel B. Tsyvian*, MD, PhD, Professor]; адрес: 620028, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3 [address: 3 Repina str., 620028, Yekaterinburg, Russia]; e-mail: [pavel.tsyvian@gmail.com](mailto:pavel.tsyvian@gmail.com), SPIN-код: 1750-0200, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8186-6329>

**Ковтун Ольга Петровна**, д.м.н., профессор [*Olga P. Kovtun*, MD, PhD, Professor]; e-mail: [usma@usma.ru](mailto:usma@usma.ru), SPIN-код: 9919-9048, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5250-7351>

**Маркова Татьяна Владимировна**, к.м.н. [*Tatiana V. Markova*, MD, PhD]; e-mail: [ta.ma.vl@mail.ru](mailto:ta.ma.vl@mail.ru), SPIN-код: 1782-9104, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4882-8494>

**Чумарная Татьяна Владиславовна**, к.б.н. [*Tatiana V. Chumarnaya*, PhD in Biology]; e-mail: [chumarnaya@gmail.com](mailto:chumarnaya@gmail.com), SPIN-код: 7978-8955, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7965-2364>