

## СИНДРОМ ЛЕВОЖЕЛУДОЧКОВОЙ ГИПЕРТРОФИИ

Дземешкевич С. Л., Заклязьминская Е. В., Фролова Ю. В.

Авторы на основании собственного опыта лечения пациентов с синдромом левожелудочковой гипертрофии, а также оценки современной научной литературы анализируют три ведущих заболевания, в фенотипе которых гипертрофия левого желудочка и характерные для нее нарушения центральной гемодинамики играют ведущую роль. Артериальная гипертензия, инволюционные кальцинированные аортальные стенозы, бicuspidальная вальвуло-аортопатия, гипертрофическая кардиомиопатия в совокупности занимают ведущее место в структуре сердечно-сосудистых заболеваний. Имея сходные фенотипические признаки, эти заболевания абсолютно различны по генетическим нарушениям и, соответственно, требуют принципиально разных лечебных протоколов. Учитывая социальную значимость синдрома левожелудочковой гипертрофии в силу его распространенности, необходимы серьезные эпидемиологические исследования национального уровня.

Российский кардиологический журнал 2014, 9 (113): 6–10

**Ключевые слова:** гипертензия, гипертрофия левого желудочка, инволюционный аортальный порок сердца, бicuspidальная вальвулопатия, гипертрофическая кардиомиопатия.

ФГБНУ Российский научный центр хирургии им. академика Б. В. Петровского, Москва, Россия.

Дземешкевич С. Л.\* — профессор, д.м.н., руководитель отделения хирургического лечения дисфункций миокарда и сердечной недостаточности, директор центра, Заклязьминская Е. В. — д.м.н., руководитель лаборатории медицинской генетики, Фролова Ю. В. — к.м.н., вед.н.с. отделения хирургического лечения дисфункций миокарда и сердечной недостаточности.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
sdzemeshevich@gmail.com

АД — артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, АС — аортальный стеноз, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия.

Рукопись получена 15.08.2014

Рецензия получена 18.08.2014

Принята к публикации 25.08.2014

## THE SYNDROME OF LEFT VENTRICLE HYPERTROPHY

Dzemeshevitch S. L., Zaklyasminskaya E. V., Frolova Yu. V.

Authors, based on their own experience of the left ventricle hypertrophy treatment, and by modern literature exploration di analyze three leading diseases, in phenotype of those the left ventricle hypertrophy and its typical central hemodynamic disorders play crucial role. Arterial hypertension, involutionary calcified aortic stenoses, bicuspid aorto-valvulopathy, hypertrophic cardiomyopathy totally hold leading position in the structure of cardiovascular morbidity. Having the same phenotypical marks, these diseases absolutely different by their genetic disorders and, respectively, require completely different treatment strategies. Taking into account the social influence of the left ventricle hypertrophy syndrome due to its prevalence, a serious epidemiological studies on the national level are required.

Russ J Cardiol 2014, 9 (113): 6–10

**Key words:** hypertension, left ventricle hypertrophy, involution aortal defect, bicuspid valvulopathy, hypertrophic cardiomyopathy.

FSBSU Russian Scientific Centre of Surgery n.a. academic B. V. Petrovsky, Moscow, Russia.

Выраженная и клинически значимая гипертрофия левого желудочка является одним из определяющих признаков в диагностике таких широко распространенных заболеваний как системная артериальная гипертензия, аортальные пороки сердца и гипертрофическая кардиомиопатия. В совокупности с рядом более редких, генетически детерминированных заболеваний и синдромов (некомпактный миокард, болезнь Фабри, транстиретиновый амилоидоз) они, как правило, представляют сложную диагностическую задачу даже для кардиологов и кардиохирургов экспертного уровня.

В контексте такого анализа проблемы гипертрофия левого желудочка — это синдром, при котором сходные фенотипические признаки и нарушения функции имеют различные и, часто, генетически детерминированные причины. В зависимости от стадии заболевания меняются клинические проявления синдрома, в основе которых также лежит степень гипертрофии и сопутствующего фиброза левожелудочкового миокарда: диастолическая дисфункция, угрожающие

нарушения ритма, прогрессирующая сердечная недостаточность.

Помимо возрастания частоты встречаемости синдрома, ситуация усугубляется нередким сочетанием причин возникновения и развития левожелудочковой гипертрофии при значительных отличиях (иногда диаметрально противоположных) в лечебной тактике в зависимости от этиологии и патогенеза заболевания. Эти отличия касаются как протоколов медикаментозного, так и хирургического лечения. С учетом перечисленных факторов и рассуждений мы посчитали чрезвычайно важным именно во время Национального конгресса акцентировать внимание кардиологов на этом синдроме, имеющем в силу своей опасности для здоровья серьезную медицинскую угрозу, а в силу распространенности — значимую социальную роль.

**Системная артериальная гипертензия** (если не брать во внимание симптоматическую гипертензию — коарктация аорты, феохромоцитома) — это область профессиональной ответственности кардиологов и терапевтов общего профиля. Заболевание чрезвычайно

распространено: в развитых странах с налаженной статистикой эти пациенты составляют не менее 25% взрослого населения. Именно поэтому артериальная гипертензия — это одно из первых заболеваний неинфекционной природы, которое по причине распространенности стали изучать и с точки зрения эпидемиологии [1]. По критерию участия генетических факторов в возникновении артериальной гипертензии это заболевание отнесено к так называемым многофакторным.

Патологическим считают стойкое повышение АД до 140/90 мм рт.ст. и выше, прогрессирующее нарушение функции таких органов-мишеней как почки, периферические сосуды, головной мозг. Все многообразие наших сегодняшних знаний о проблеме изложено в целом ряде классических руководств и чрезвычайно активных публикаций новых научных представлений и выводов [2].

В контексте настоящего анализа необходимо отметить, что синдром левожелудочковой гипертрофии проявляется при длительном существовании состояния и неактивной и неэффективной гипотензивной терапии, при этом с определенной стадии болезнь развивается по замкнутому кругу, переходя в стадию левожелудочковой недостаточности. Этому предшествует процесс ремоделирования сердца, который при синдроме левожелудочковой гипертрофии диагностически мало отличен при различных заболеваниях (рис.1).

Чрезвычайно важно, что это состояние часто маскирует заболевания, требующие хирургического лечения, и нередко осложняет течение и прогноз этих заболеваний. Специфическая дифференциальная диагностика особенно важна и необходима при подозрении на инволюционные (возрастные) пороки аортального клапана, генетически детерминированные бикуспидальные аортальные пороки и нередко сопутствующие им аортопатии, а также на один из наиболее частых наследственных пороков развития миокарда — гипертрофическую кардиомиопатию.

**Аортальные пороки сердца** — одни из самых распространенных в современной кардиологической практике и занимают третье место в структуре сердечно-сосудистой патологии вслед за гипертонической болезнью и ИБС [3].

Ежегодно в РФ выполняют около 10000 операций на аортальном клапане, и среди них доминируют кальцинированные аортальные стенозы у пожилых и бикуспидальные, генетически детерминированные аортальные пороки.

*Инволюционные пороки аортального клапана* стали привлекать внимание кардиохирургов по мере того, как прогресс хирургических специальностей (перфузиология, анестезиология, реаниматология) позволил оперировать взрослых пациентов старше 65 лет. Как правило, такая возрастная инволюционная кальцие-

вая дегенерация, как особая форма аортального стеноза, попадает в группу атеросклеротических пороков. Однако лишь у 50% пожилых пациентов с признаками АС выявлены изменения коронарных сосудов сердца, и мы не думаем, что на эту группу можно распространить точку зрения, что подобная патология аортального клапана является лишь особой формой проявления атеросклероза [4, 5].

Сегодня возрастные изменения соединительнотканых элементов полулунных аортальных створок и корня аорты документированы: с возрастом увеличивается плотность коллагеновых волокон, фрагментируется эластика, клетки теряют ядра, количество межклеточного вещества уменьшается. Снижение уровня обмена ведет к возрастанию в структурных элементах корня аорты (створки, фиброзный скелет) продуктов клеточной дегенерации, липидов и кальция, а в удаленных на операциях клапанах идентифицированы остеобласты, стимулирующие процессы кальцинирования [6, 7]. Эти процессы морфологической возрастной перестройки приводят к нарушению функциональных свойств корня аорты — снижению податливости аортальных синусов, увеличению напряжения в створках и снижению демпфирующей функции корня аорты как биологической конструкции [8].

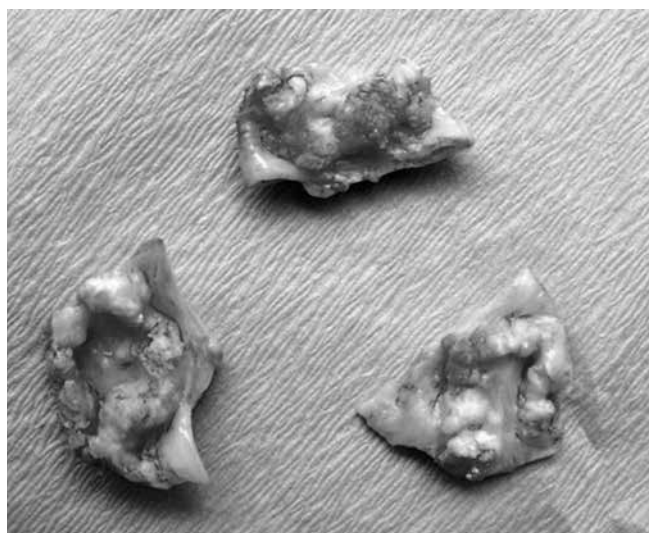
При этом очень важно подчеркнуть, что анатомия корня аорты не нарушена:

створки визуально не изменены, комиссуры четко обозначены и не спаяны. Однако сами створки имеют множественные интрамуральные включения кальция (при атеросклерозе и накоплении липидов), жесткие и неподвижные, что и обуславливает патофизиологию аортального стеноза (рис. 2)

При сочетании с гипертонической болезнью возможно присоединение к аортальному стенозу недостаточности (это часто ведет к постановке ошибочного диагноза “ревматизм”), в основе которой лежит опять-таки нарушение работы клапанно-аортального комплекса: снижение податливости створок и аортальных синусов и сокращение площади коаптации створок аортального клапана на 30% (9). Но аортальная недостаточность может носить и острый характер при сочетании инволюционной кальцификации, атеросклероза и гипертонии: отрыв (или надлом) одной из створок или надрыв и расслоение стенки аорты с отсечением одной из комиссур (чаще правой) аортального клапана [10]. У пожилых пациентов с АС в сочетании с длительным анамнезом гипертонической болезни задержка с решением об операции ведет к формированию процессов интерстициального кардиосклероза, развитию вторичной клапанной гипертрофической кардиомиопатии стенок и перегородки левого желудочка [11]. Клинически такое снижение податливости миокарда реализуется в утомляемости и усталости при незначительной физической нагрузке, появлении диастолического шума на митральном кла-



**Рис. 1.** Величина напряжения в стенке левого желудочка (Т) пропорциональна давлению в полости (Р) и радиусу кривизны полости (r).



**Рис. 2.** Створки аортального клапана, удаленные при протезировании у пациента с инволюционным стенозом с кальцификацией. Нет сращения по комиссуре клапана.

пане, опасности внезапных серьезных нарушений желудочкового ритма. Особенно настороженно в своей работе мы относимся к выбору решения об операции при малосимптомном и, тем более, бессимптомном течении заболевания: количество таких наблюдений в современной кардиологической практике возрастает. Любые классификации аортального порока, основанные на клинической симптоматике, у таких пациентов неприемлемы. При сопутствующей коронарной пато-

логии, требующей аорто-коронарного шунтирования, критерии для ревизии и вмешательства на аортальном клапане более либеральны. Специальные рекомендации, предложенные рабочей группой по асимптоматическим заболеваниям сердца Евразийского общества кардиологов, основаны на оценке патологии створок, изменениях миокарда и диаметра восходящей аорты [3]. Следует помнить, что эти пороки прогрессируют быстро (более чем  $0,3 \text{ см}^2$  в год), а при пиковой скорости кровотока через стенотический клапан около 4 м/с выживаемость без хирургии в течение двух лет составляет всего 21% [12]. Поэтому считаем, что даже при временном отказе от операции необходим плановый контроль за состоянием клапана у таких пациентов каждые 12 месяцев, чтобы не упустить время для выполнения хирургического вмешательства.

К наиболее трудным проблемам в лечении пожилых пациентов с инволюционными аортальными пороками следует отнести бессимптомное развитие, дифференциальную диагностику органического аортально-митрального поражения или “митрализации”, гипертонической болезни или “запущенного” аортального порока, кардиомиопатии или “вторичной” клапанной декомпенсации сократительной функции миокарда.

*Двухстворчатый аортальный клапан*, по современным представлениям, это генетически обусловленная и семейно наследуемая особая форма вальвулопатии, нередко сочетающаяся с атропатией [13]. Взгляды на эту патологию изменились радикально, что в значительной степени связано с тем, что в кардиохирургических стационарах возраст оперируемых пациентов далеко превысил 65–70-летний рубеж, и достаточно неожиданно оказался высоким процент пациентов с бicuspidальными аортальными пороками (рис. 3).

В РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского за последние 5 лет выполнены 207 таких оперативных вмешательств при госпитальной летальности 2,9% (6 пациентов). Возраст пациентов — от 17 до 75 лет, соотношение мужчины/женщины — 3:1; пациентов с доминирующим аортальным стенозом было 53,6%, а с расширением восходящей аорты — 39,6% [14]. Сочетание бicuspidальной вальвулопатии с атеросклерозом и ИБС нечастое (в нашем опыте всего 8,7%), несмотря на то, что возраст является основным предиктором развития заболевания. На прогрессирующую дисфункцию двухстворчатого клапана влияют процессы дистрофии, характерные для соединительнотканых дисплазий, с исходом в кальцификацию створок.

В основе нарушенного морфогенеза лежат генетические нарушения, и поэтому генетические аспекты патогенеза этого порока развития сейчас интенсивно изучаются: убедительная связь доказана для генов *NOTCH1* и *SMAD 6*; изучаются гены *GATA 5*, *GATA 6*, а также гены, кодирующие рецепторы транскрипционных факторов — *TGFBR 1* и *TGFBR 2* [15–17]. Пока-



зано, что бicuspidальный клапан может быть частью наследственных синдромов как моногенной (синдром Марфана, Льюиса-Дитца), так и хромосомной (синдром Вильямса, Шершевского-Терхера) природы. Эти исследования, основанные на изучении фундаментальных закономерностей ткане- и органогенеза, имеют уже сегодня важное практическое, прикладное значение: оценка риска прогрессирования патологии клапана и аорты, разработка новых, молекулярно-генетических подходов к реально персонализированной терапии и, конечно, выбору тактики хирургического вмешательства.

*Хирургическое лечение* при сформированном аортальном пороке абсолютно необходимо и при своевременно определенных показаниях эффективно и безопасно. Наиболее сложно принять решение об операции, когда критический аортальный стеноз сочетается с низкой фракцией изгнания левого желудочка и невысоким перепадом давления на стенозированном клапане или при варианте, когда при нормальной фракции выброса и невысоком перепаде давления выявляется значимый аортальный стеноз. У взрослых пациентов с инволюционным (трехстворчатым) пороком аортального клапана и при выявлении бicuspidального порока оптимальным видом лечения является протезирование клапана. Считаем, что у пациентов старше 70 лет вполне допустимо использование биопротезов. Для пациентов, имеющих сопутствующие соматические заболевания, перспективной методикой является транскатетерное биопротезирование. С учетом возраста и сопутствующего изменения компенсаторных возможностей, наличия сосудистых нарушений и гипертензии считаем обязательным подбор дозы антикоагулянтов на основе фармакогенетического протокола.

**Гипертрофическая кардиомиопатия** относится к особому виду кардиомиопатий с распространенностью в популяции 1:500, т.е. это — один из наиболее часто встречаемых пороков развития [18]. Заболевание генетически детерминировано и гетерогенно: известно более 20 генов, кодирующих саркомерные и структурные белки миокарда, мутации в которых ответственны за эту патологию. Патология возраст-зависима, но если у молодых чаще отмечена внезапная сердечная смерть, то у возрастных пациентов с ГКМП дело может доходить до тяжелой формы сердечной недостаточности [19].

Генетическое разнообразие лежит в основе фенотипического разнообразия гипертрофий, среди которых мы считаем необходимым выделить, по характеру нарушения внутрисердечной гемодинамики, обструктивную и необструктивную формы, а по анатомии — асимметричную септальную; генерализованную (или диффузную) с характерной гипертрофией среднего отдела перегородки, дислокацией оснований гипертрофированных папиллярных мышц

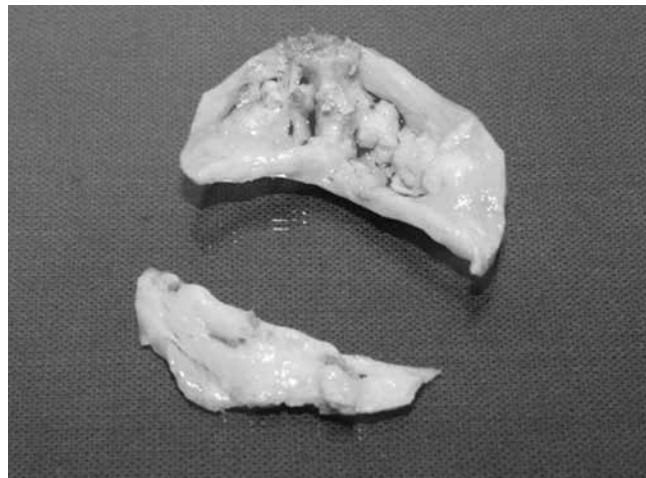


Рис. 3. Двухстворчатый аортальный клапан с ложной комиссурой и кальцинозом, удаленный при протезировании.

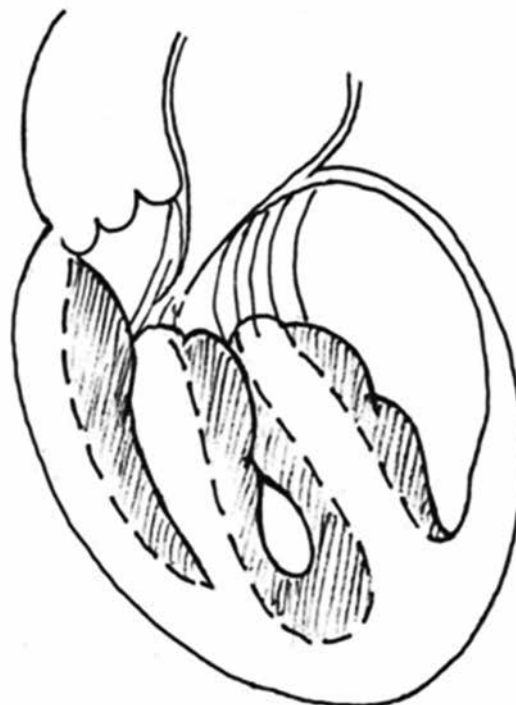


Рис. 4. Расширенная миоэктомия (резекция перегородки, парietальная резекция папиллярных мышц, резекция миокарда верхушки левого желудочка) при ГКМП.

к верхушке и гипертрофией миокарда апикальной области [20–22].

Дифференциальная диагностика гипертрофической кардиомиопатии с артериальной гипертензией, аортальными пороками сердца и спортивным сердцем чрезвычайно важна, потому что лечебная тактика прямо противоположна [23]. Хирургическое лечение в своем современном варианте начинает занимать значимое место в лечебной тактике: имплантация кардио-