

UDC: 616.122-007.21-008.6-091(048.8)[https://doi.org/10.32345/USMYJ.2\(146\).2024.68-76](https://doi.org/10.32345/USMYJ.2(146).2024.68-76)

Received: January 11, 2024

Accepted: May 15, 2024

Синдром лівобічної гілоплазії серця (СЛГС): структурні зміни серця та основи морфогенезу

Кучеренко Анастасія¹, Савчук Тетяна²¹Студент, Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, м.Київ, Україна²Кафедра патологічної анатомії, Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, м.Київ, Україна**Address for correspondence:**

Savchuk Tetiana

E-mail: aritagloriosa@gmail.com

Анотація: синдром лівобічної гілоплазії серця є складною вродженою вадою серця, обумовленою порушенням ембріогенезу з формуванням дефектів мітрального та аортального клапанів (атрезії та/або стенозу) і гілоплазії лівого шлуночка. Мета роботи полягала у здійсненні огляду та аналізу наукової літератури щодо етіології, патогенезу, морфогенезу, класифікацій, ембріогенезу, існуючих методів лікування вади. Проаналізовані дані української та зарубіжної літератури опубліковані у PubMed у період 2014-2023 рр. Результати огляду свідчать про 100% поєднання гілоплазії лівого шлуночка з вадами аортального та мітрального клапанів. Крім того, від комбінації клапанних вад (атрезії або стенозу) залежав тип будови гілоплазованого лівого шлуночка. В літературі не наведено загальноприйнятої класифікації синдрому. Описано п'ять патоморфологічних типів лівого шлуночка в залежності від форми порожнини, будови стінки, наявності або відсутності фіброеластозу: I – щілиноподібно-гілопластиний (18,2%), з максимальною гілоплазією лівого шлуночка та відсутністю ендокардіального фіброеластозу, який завжди поєднувався з атрезією артального та мітрального клапану. II тип – щілиноподібно-гіпертрофічний (19,2%); характеризувався найменшою гілоплазією лівого шлуночка та правильною архітектонікою міокардіальних волокон, відсутністю фіброеластоза; зустрічався при стенозі обох клапанів. Формування патоморфологічного типу з фіброеластозом ендокарда залежало від діаметра отвору мітрального клапану, при найбільшому його отворі формувався III тип – циліндричний (42,4%). IV тип (лакунарний, порожнина представлена численними лакунами (6,1%)), супроводжувався дисплазією міокарда, що нагадує некомпактний міокард; формувався при найменшому мітральному отворі, та V – лакунарно-циліндричний (14,1%), порожнина у вигляді трабекул та лакун з розширенням в базальних відділах серця. При типах з фіброеластозом аортальний клапан завжди був атрезований. Висновки: СЛГС є складною вродженою вадою серця з 100% смертністю без хірургічного лікування. Успіх лікування залежав від попереднього дослідження серця пацієнта, а саме встановлення патоморфологічного типу лівого шлуночка, зміни у якому обумовлювали вибір лікувальної тактики. Процедура Норвуда, сутність якої полягала у виключенні з кровотоку лівого шлуночка та забезпечення кровообігу єдиним правим шлуночком, доцільно проводити на серцях з максимально гілоплазованими лівими шлуночками, що зменшувало навантаження на правий шлуночок. Відкритим лишається питання про впровадження фетальної хірургії для проведення аортальної вальвулопластики при найменш гілоплазованих типах будови з нормальною структурою міокарда лівого шлуночка, що пов'язано

з певними ризиками для матері та плода. При пренатальному виявленні типів лівого шлуночка з фіброеластозом та дисплазією міокарда можливо рекомендувати батькам переривання вагітності у зв'язку з прогностичною несприятливістю їх для будь якого виду хірургічної корекції.

Ключові слова: синдром лівобічної гілоплазії серця, ендокардіальний фіброеластоз, гемодинаміка, вроджені вади серця, лівий шлуночок.

Вступ

Синдром лівобічної гілоплазії серця (СЛГС) є складною вродженою вагою серця. Вперше він був описаний як синдром у 1958 році Nadas і Noonan Fontan, які назвали його комбінованою атрезією аортального клапана (АК) та мітрального клапана (МК).

Відповідно до Міжнародної класифікації хвороб (МКХ-10) СЛГС включає групу аномалій розвитку серця, що включає атрезію чи виражену гілоплазію гирла або клапана аорти з гілоплазією висхідної частини аорти та дефект розвитку лівого шлуночка (ЛШ) з атрезією або стенозом МК.

СЛГС виявляється у 0,5-8% випадків від усіх вроджених серцевих вад. На сьогодні етіологія даної патології залишається не вивченою. Роль аутоімунних процесів та генетичних факторів як тригерів СЛГС все ще дискусійна (Miyamoto et al., 2014; Belmont et al., 2022).

Серед усіх вроджених вад серця СЛГС – це одна із найчастіших причин смерті новонароджених (15-25%) (Grossfeld, 2007). Без хірургічного втручання смертність хворих становить 100%. На першому тижні життя гине 72% новонароджених, 38% з них у перші 48 год (Greutmann et al., 2018). Невелика кількість пацієнтів доживає до дорослого віку (Wilson et al., 2018). Діагностується СЛГС на етапах внутрішньоутробного розвитку від 18 до 22 тижнів вагітності. Виявлення складає від 18 до 50% (Crusean et al., 2017), серед виявлених випадків у 11–89% – вагітність переривають. У 12–24% – батьки новонароджених з СЛГС відмовляються від хірургічного лікування (Cole et al., 2014).

Найпоширенішим способом хірургічного лікування залишається трьохетапна паліативна реконструкція. Перший етап проводять у період новонародженості, коли здійснюють процедуру Норвуда. У результаті виключення

з кровотоку ЛШ рух крові по обох колах кровообігу забезпечується лише завдяки скороченню правого шлуночка (ПШ). Незважаючи на це, залишається проблема у неможливості спрогнозувати, як довго ПШ зможе виконувати свою функцію (Vincenti et al., 2020). Оскільки СЛГС можна діагностувати ще внутрішньоутробно під час УЗД-дослідження, то у світі впроваджується фетальна аортальна вальвулопластика, яка полягає в усуненні стенозу чи атрезії АК з подальшим очікуванням росту структур гілоплазованого ембріонального міокарду, здатного до посиленої проліферації.

Мета

Мета роботи полягала у здійсненні огляду та аналізу наукової літератури щодо морфогенезу патоморфологічних типів ЛШ при СЛГС, узагальнення інформації щодо класифікацій морфологічних типів ЛШ при СЛГС, керуючись якими можна спрогнозувати ефективність проведення хірургічної корекції та подальших лікувальних і діагностичних дій.

Матеріали і методи

Аналітичний огляд української та зарубіжної літератури за 2014-2023 рр., присвячений вивченню морфогенезу та визначенню патоморфологічних типів СЛГС із використанням пошукової бази біомедичної літератури PubMed. Огляд літератури включає 32 наукових джерела.

Огляд і обговорення

Роль етіологічних та патогенетичних факторів

СЛГС відноситься до вроджених серцевих вад, які включають гілоплазію ЛШ і поєднання варіантів патології АК та МК. Гілоплазія ЛШ у всіх випадках (100%) СЛГС поєднувалася з патологією клапанів серця: атрезією або стенозом АК та МК. У 43,4% випадках стеноз МК поєднувався з атрезією АК та у 36,4% спостереженнях – зі стенозом АК; у 18,2%

спостереженнях атрезія МК супроводжується атрезією АК (Zakharova et al., 2021; Савчук та Захарова 2013; Савчук та Захарова, 2014).

Етіологія СЛГС багатофакторна, проте не достеменно вивчена. Аутоімунний фактор як причину розглядали науковці із медичного центру дитячої лікарні Цинциннаті, Огайо (США), які визначили серцевий міозин (СМ) як домінуючий аутоантиген. Потім вони припустили, що імунізація СМ може призвести до трансплацентарного проходження материнських аутоантитіл і пренатального фенотипу СЛГС у плодів, які зазнали цього впливу. Підвищені анти-СМ аутоантитіла в сироватці крові матері та плода, а також реактивність IgG в міокарді плода корелювали зі наростанням ішемії міокарду, яка включала зменшення розмірів порожнини лівого шлуночка в ураженого потомства (Cole et al., 2014).

Генетична етіологія СЛГС пояснюється наявністю як рідкісних, так і поширених алелей генів, які, коли порушений ембріогенез серця, можуть призвести до вад розвитку клапанного апарату, що характерно для даної патології. Сигнальний шлях Notch активує перехід епітелію в мезенхіму під час раннього кардіогенезу та формування камер серця (Koenig et al., 2016; MacGrogan et al., 2018). Крім того, сигнальні молекули Notch сприяють диференціації серцевих клапанів, а саме фактор транскрипції *BHLH* родини *Hes* із мотивом *YRPW* (*HEY1* і *HEY2*) (Soltani et al., 2022; Gomez et al., 2021). Таким чином, дефекти сигнального шляху Notch причетні до розвитку СЛГС. Незважаючи на прогрес у генетичному секвенуванні, наразі гени, асоційовані з СЛГС, пояснюють лише 10–20% випадків (Parker et al., 2021; Liu et al., 2021).

Відповідно до аналізу моделювання СЛГС на тваринах розвиток ендокардіального фіброеластозу обумовлений розтягненням незрілого ЛШ у поєднанні із застійним кровотоком (Shimada et al., 2015). Опубліковано результати досліджень (Ho, Yap, 2021; Salman, 2021), у яких перев'язка лівого передсердя ембріонального серця курчати на HH21 була використана як модель СЛГС, що демонструє морфологічні та гемодинамічні особливості, подібні СЛГС людини. Для цієї моделі захво-

рювання перев'язка лівого передсердя була здійснена на 3,5 ембріональний день, що відповідає стадії Гамбургера-Гамільтона (HH) 21 та призводить до зниження швидкості кровотоку і тиску в ЛШ. Через відсутність генетичної та фармакологічної модуляції, ймовірно, що біомеханіка потоку була причиною неправильного розвитку. Оскільки на цих стадіях оксигенація ембріона, в основному, відбувається через дифузію, то автори припустили, що зміни оксигенації не є причиною неправильного розвитку. Порушена функція передсердь HH25 призвела до зменшення швидкості кровотоку в ЛШ. На цій стадії шлуночки мають більш трикутну форму з гострішою вершиною, а в деяких випадках атріовентрикулярне з'єднання зміщувалося медіально. Ці зміни призвели до підвищення коливального характеру потоку у вільній стінці ЛШ і верхівці шлуночка, а також до більшої затримки рідини в ЛШ. У зв'язку з цими умовами кровотоку на HH28 навіть до завершення формування перегородки ЛШ виявляється гіпопластичним, тоді як ПШ був більшим за рахунок компенсації (Salman et al., 2021). Знижений кровотік у лівих відділах серця може призвести до змін фенотипів ЛШ та аорти в спектрі СЛГС (Salman et al., 2021; Rahman et al., 2022).

Відзначається важлива роль клітин ендокарду, епікарду та фібробластів під час розвитку серця та дозрівання кардіоміоцитів, оскільки клітини ендокарду через систему вторинних месенджерів опосередковують трабекуляцію камер серця (Bressan et al., 2014). Ендокардіальні валики містять багато фібрoneктину та гіалуронової кислоти, за рахунок яких сприяють проліферації кардіоміоцитів та збільшенню маси міокарда під час ембріогенезу (Miao et al., 2020). У пацієнтів із СЛГС було відзначено зменшення популяції цих клітин (Datta et al., 2023).

Дослідження Miao et al. щодо порушення популяції клітин ендокарду у пацієнтів з СЛГС, проведене за допомогою секвенування одноклітинної РНК, показало, що аномальне відкладення позаклітинного матриксу та ендотеліально-мезенхімальний перехід в ендокардіальних та епікардіальних клітинах призводять до зниження проліферації та дозрівання

кардіоміоцитів, що характерно для розвитку СЛГС (Zhang et al., 2017). Ендотеліально-мезенхімальний перехід - процес, під час якого внаслідок молекулярних змін фенотип ендотеліальної клітини змінюється в сторону мезенхімальної клітини, що сприяє збільшенню відкладення позаклітинного матриксу, надлишок якого спричиняє розвиток ендокардіального фіброеластозу (Silva et al., 2021; Yu et al., 2022).

Патоморфологічні типи будови ЛШ

Аналіз наукових публікації показує, що були спроби класифікувати СЛГС на три морфологічні типи ЛШ (Crusean et al., 2017): щілиноподібний, мініатюрний та потовщений із фіброеластозом. У випадку останнього варіанту багато авторів хірургічну корекцію вважають неефективною (Chiu et al., 2021).

Інші автори виділили п'ять патоморфологічних типів ЛШ при даній патології (Savchuk et al., 2020). Щілиноподібний тип, описаний Crusean, відповідає щілиноподібно-гіпопластичному, виділеному Savchuk Т., оскільки обидва автори зазначали, що даний тип завжди супроводжується атрезією АК та МК. Мініатюрний тип (Crusean et al., 2017) відповідав щілиноподібно-гіпертрофічному типу (Savchuk et al., 2020), що виникає у разі поєднання мітрального стенозу із аортальним стенозом/атрезією або мітральної атрезії із аортальним стенозом. ЛШ з фіброеластозом структурно відрізнялися, що дозволило авторам виділити наступні типи: циліндричний, лакунарний та лакунарно-циліндричний (Zakharova et al., 2021; Савчук та ін., 2016). Такий розподіл базувався на особливостях порожнин, а також будові міокарду трабекулярного та компактного типу (Savchuk et al., 2020).

I тип – щілиноподібно-гіпопластичний: ЛШ найменших розмірів з щілиноподібною порожниною без фіброеластозу ендокарда, з гіпоплазією стінки ЛШ, із правильно сформованим ходом волокон міокарду та вираженою гіпоплазією трабекулярного шару міокарда. ЛШ розвивався без надходження крові у його порожнину, що призвело до гіпоплазії міокарду внаслідок відсутності навантаження (18,2%).

II тип – щілиноподібно-гіпертрофічний: ЛШ характеризувався гіпертрофією стінок за рахунок вираженої гіпертрофії компактного шару міокарду в порівнянні із трабекулярним і більшою щілиноподібною порожниною, ніж при першому типі; правильна орієнтація міокардіальних волокон зберігалася. Гіпертрофія стінки ЛШ виникає у результаті постнавантаження, що спричинене стенозом чи атрезією АК у разі потрапляння крові до ЛШ через відкритий стенозований отвір МК або через дефект міжшлуночкової перегородки (при атрезії МК) (19,2%).

III тип – циліндричний: стінка ЛШ гіпертрофована, порожнина циліндрична із фіброеластозом ендокарда, хід волокон компактного шару з правильною орієнтацією (42,4%).

IV тип – лакунарний: характеризувався наявністю лакун (численних порожнин), вистелених фіброзованим ендокардом. Також спостерігалася виражена дисплазія міокарду із переважанням міокарду трабекулярного типу (некомпактний міокард), при цьому хаотично розташовані міокардіальні волокна, пронизані звивистими каналами (6,1%).

V тип – лакунарно-циліндричний: фіброеластоз ендокарда із гіпертрофованими стінками із переважанням компактного міокарда. Цікаво, що порожнина ЛШ у базальній частині була циліндрична, в середній та апікальній частинах серця – порожнина представлена численними лакунами у трабекулярному міокарді, що нагадувало порожнину при типі IV (14,1%).

Перший та другий тип характеризувалися щілиноподібною порожниною, що було пов'язано з відсутністю ендокардіального фіброеластозу. Зменшення об'єму порожнини у порівнянні із нормою спостерігалася у всіх вищеописаних варіантах (Savchuk T. et al., 2020).

Також описано п'ять типів ЛШ при СЛГС, спираючись на результати фетального пренатального УЗ-дослідження (Pribadi et al., 2023). Найбільш поширений перший тип автори пов'язували із стенозом МК. Другий тип характеризувався атрезією МК, при цьому під час УЗ-дослідження не було видимого кровотоку у ЛШ та його стінки нечіткі і погано візуалізовані. Третій тип – випадок із важким

стенозом МК та АК. При четвертому типі спостерігається звуження ЛШ, атрезія МК, дефект міжшлуночкової перегородки та регургітація тристулкового клапана. Останній п'ятий тип описаний як СЛГС разом із вродженою діафрагмальною грижею. Вищеописані типи можуть послугувати добіркою клінічних випадків для подальшої систематизації морфологічних типів ЛШ при СЛГС.

Основи порушення ембріогенезу. Роль фіброеластозу у виникненні вади.

Відкритим на сьогодні залишається питання етіології фіброеластозу ЛШ при СЛГС. Формування патоморфологічних типів з фіброеластозом ендокарда при СЛГС пов'язано зі стадією ембріонального розвитку міокарду, на якій з'являється фіброеластоз. Фіброзований ендокард плодів, товщина якого у третьому, четвертому та п'ятому типах збільшувалась пропорційно до терміну вагітності, має ряд відмінностей від ендокарду новонароджених (Savchuk et al., 2020). Потовщений ендокард плодів із циліндричним типом ЛШ при фарбуванні MSB (в модифікації Зербіно Д.Д., Лукасевич Л.Л.) представлений молодими сполучнотканинними елементами яскраво-червоного кольору із міофібробластами, при цьому спостерігалось хаотичне розміщення сполучнотканинних волокон, а циркуляторна впорядкованість наявна лише у внутрішньому шарі безпосередньо під ендотелієм. У новонароджених із таким самим типом ЛШ при СЛГС ендокард при фарбуванні MSB забарвлювався у синій колір, як і нормальна зріла фіброзна тканина. Це доводить, що тканина, яка бере участь у формуванні патологічного потовщення ендокарду під час розвитку плоду, поступово дозріває, що підтверджується структурою фіброеластозу у новонароджених. Так у плодів із четвертим і п'ятим типами ЛШ у порівнянні із третім типом ендокард має більш впорядковану структуру колагенових волокон, забарвлених у синій колір, як і в новонароджених. Але у новонароджених ендокард відрізнявся більшою товщиною, порівняно з ендокардом плодів (Zakharova et al., 2021). Таким чином, патоморфологічні зміни у фіброзованому ендокарді свідчать про період виникнення останнього. У групі ЛШ із

ендокардіальним фіброеластозом спостерігався перерозподіл шарів губчастого та компактного міокардів, який притаманний раннім етапам ембріогенезу. Таким чином, у гіпоплазованих ЛШ із фіброеластозом виявлялося поступове зменшення частки трабекулярного міокарду від IV до V і до III типу за рахунок наростання частки компактного міокарду зі збільшенням порожнини ЛШ. Лакунарний тип ЛШ подібний до ембріонального серця на 4 тижні гестації з неушільненим міокардом у вигляді сітки трабекул. Фіброеластоз призводив до зрощування трабекул і формування численних порожнин та запобігав формуванню компактного шару міокарду. Серце лакунарно-циліндричного типу ЛШ подібне до серця на 6-му тижні гестації, коли починалася реконструкція трабекул та ущільнення з формуванням міокарду компактного типу у зовнішньому шарі. Циліндричний тип ЛШ за будовою аналогічний до ембріонального серця на 9 тижні гестації із завершеним ущільненням міокарду та сформованою порожниною. Фіброеластоз у останніх двох типах запобігав розділенню трабекул та ущільненню компактного міокарда та вірогідно, був фактором, що «фіксував» різні етапи ембріогенезу серця (Savchuk, 2020).

На думку деяких вчених, причиною виникнення СЛГС без фіброеластозу є зміщення вліво майбутньої міжшлуночкової перегородки в ембріогенезі. Відповідно до патоморфологічних змін при цьому виникає щілиноподібно-гіполастичний тип ЛШ. Однак появу щілиноподібно-гіпертрофічного типу можна пояснити зміщенням в ембріогенезі перегородки загального артеріального стовбура, що викликало найменший ступінь гіпоплазії ЛШ (Zakharova et al., 2021).

Проблеми лікувальної тактики

Виявлення патоморфологічного типу ЛШ при СЛГС є можливим при УЗ-дослідженні ще до 22 тижня гестації. Це дає змогу не лише встановити ваду розвитку, а й передбачити несприятливі наслідки та перервати вагітність. Також необхідно визначити доцільність і різновид хірургічної корекції: процедура Норвуда або фетальна аортальна вальвулопластика (використовується в передових клініках світу).

Сприятливі результати процедури Норвуда описані дослідниками (Zakharova et al., 2021) при найменших розмірах ЛШ (I та IV типи). Для фетальної аортальної вальвулопластики доцільно використовувати ЛШ II типу завдяки найменшій ступені гіпоплазії та нормальної структури міокарда. Шлуночки III та V типів завдяки відносно великим розмірам та фіброеластозу є прогностично несприятливими для будь якого виду хірургічного лікування.

Висновки

З огляду наукових джерел відомо, що СЛГС є складною вродженою вадою серця з 100% смертністю без хірургічного лікування. Успіх лікування залежав від попереднього дослідження серця пацієнта, а саме встановлення патоморфологічного типу лівого шлуночка, зміни у якому обумовлювали вибір лікувальної тактики. Процедуру Норвуда, сутність якої полягала у виключенні з кровотоку лівого шлуночка та забезпечення кровообігу єдиним правим шлуночком, доцільно проводити на серцях з максимально гіпоплазованими лівими шлуночками, що зменшувало навантаження на правий шлуночок. Відкритим лишається питання про впровадження фетальної хірургії для проведення аортальної вальвулопластики при найменш гіпоплазованих типах будо-

ви з нормальною структурою міокарда лівого шлуночка, що пов'язано з певними ризиками для матері та плода. При пренатальному виявленні типів лівого шлуночка з фіброеластозом та дисплазією міокарда можливо рекомендувати батькам переривання вагітності у зв'язку з прогностичною несприятливістю їх для будь якого виду хірургічної корекції.

Фінансування

Фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації ця стаття не отримала

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність потенційних та явних конфліктів інтересів, пов'язаних з рукописом

Згода на публікацію

Всі автори ознайомлені з текстом рукопису та надали згоду на його публікацію

ORCID ID та внесок авторів

(A, B, C, D, E, F) Kucherenko Anastasiia [0000-0002-7218-0253](https://orcid.org/0000-0002-7218-0253) (A, B, C, D, E, F) Savchuk Tetiana

A – Research concept and design, B – Collection and/or assembly of data, C – Data analysis and interpretation, D – Writing the article, E – Critical revision of the article, F – Final approval of article

ЛІТЕРАТУРА

Савчук, Т. В., Азаров, О. І., & Жежера, В. М. (2016). Синдром лівобічної гіпоплазії серця: залежність шлуночково-перегородкового кута від структури лівого шлуночка. *Серце і судини*, (1), 30-34. <http://ir.library.nmu.com/handle/123456789/2051>

Савчук, Т. В., & Захарова, В. П. (2013). Співвідношення трабекулярного і компактного міокарда у стінці лівого шлуночка у плодів при синдромі гіпоплазії лівих відділів серця. *Таврический медико-биологический вестник*, (16, № 1 (2)), 174-177. <https://core.ac.uk/download/pdf/38400844.pdf>

Савчук, Т. В., & Захарова, В. П. (2014). Синдром гіпоплазії лівих відділів серця: особливості будови лівого шлуночка. *Вісник серцево-судинної хірургії*, (22), 307-310. https://scholar.googleusercontent.com/scholar?q=cache:37H-D0UC4oKkJ:scholar.google.com/&hl=ru&as_sdt=0.5&authuser=1

Belmont J. W. (2022). Considering the Genetic Architecture of Hypoplastic Left Heart Syndrome. *Journal of cardiovascular development and disease*, 9(10), 315. <https://doi.org/10.3390/jcdd9100315>

Bressan, M., Yang, P. B., Louie, J. D., Navetta, A. M., Garriock, R. J., & Mikawa, T. (2014). Reciprocal myocardial-endothelial interactions pattern the delay in atrioventricular junction conduction. *Development* (Cambridge, England), 141(21), 4149–4157. <https://doi.org/10.1242/dev.110007>

Chiu, P., & Emani, S. (2021, January). Left Ventricular Recruitment in Patients With Hypoplastic Left Heart Syndrome. In *Seminars in Thoracic & Cardiovascular Surgery: Pediatric Cardiac Surgery Annual* (Vol. 24, pp. 30-36). Elsevier. <https://doi.org/10.1053/j.pcsu.2021.03.001>

Cole, C. R., Yutzey, K. E., Brar, A. K., Goessling, L. S., VanVickle-Chavez, S. J., Cunningham, M. W., & Eghtesady, P. (2014). Congenital heart disease linked to maternal autoimmunity against cardiac myosin. *The Journal of Immunology*, 192(9), 4074-4082. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1301264>

Crucean, A., Alqahtani, A., Barron, D. J., Brawn, W. J., Richardson, R. V., O'Sullivan, J., ... & Chaudhry, B. (2017). Re-evaluation of hypoplastic left heart syndrome from a developmental and morphological perspective. *Orphanet journal of rare diseases*, 12(1), 1-10. <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-017-0683-4>

Datta, S., Cao, W., Skillman, M., & Wu, M. (2023). Hypoplastic Left Heart Syndrome: Signaling & Molecular Perspectives, and the Road Ahead. *International journal of molecular sciences*, 24(20), 15249. <https://doi.org/10.3390/ijms242015249>

Gomez, A. H., Joshi, S., Yang, Y., Tune, J. D., Zhao, M. T., & Yang, H. (2021). Bioengineering Systems for Modulating Notch Signaling in Cardiovascular Development, Disease, and Regeneration. *Journal of cardiovascular development and disease*, 8(10), 125. <https://doi.org/10.3390/jcdd8100125>

Greutmann, M., Grewal, J., Grigg, L. E., Gurvitz, M., Hickey, K., Khairy, P., ... & Wald, R. M. (2018). Outcomes of Patients with Hypoplastic Left Heart Syndrome Reaching Adulthood After Fontan Palliation. *Circulation*, 137, 978-981. <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031282>

Grossfeld, P. (2007). Hypoplastic left heart syndrome: new insights. *Circulation research*, 100(9), 1246-1248. <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/01.RES.0000268192.20525.c>

Ho, S., Chan, W. X., & Yap, C. H. (2021). Fluid mechanics of the left atrial ligation chick embryonic model of hypoplastic left heart syndrome. *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*, 20, 1337-1351. <https://doi.org/10.1007/s10237-021-01447-3>

Koenig, S. N., Bosse, K., Majumdar, U., Bonachea, E. M., Radtke, F., & Garg, V. (2016). Endothelial Notch1 Is Required for Proper Development of the Semilunar Valves and Cardiac Outflow Tract. *Journal of the American Heart Association*, 5(4), e003075. <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.003075>

Liu, X., Shang, H., Li, B., Zhao, L., Hua, Y., Wu, K., ... & Fan, T. (2021). Exploration and validation of hub genes and pathways in the progression of hypoplastic left heart syndrome via weighted gene co-expression network analysis. *BMC Cardiovascular Disorders*, 21(1), 300. <https://doi.org/10.1186/s12872-021-02108-0>

MacGrogan, D., Münch, J., & de la Pompa, J. L. (2018). Notch and interacting signalling pathways in cardiac development, disease, and regeneration. *Nature reviews. Cardiology*, 15(11), 685-704. <https://doi.org/10.1038/s41569-018-0100-2>

Miao, Y., Tian, L., Martin, M., Paige, S. L., Galdos, F. X., Li, J., ... & Gu, M. (2020). Intrinsic endocardial defects contribute to hypoplastic left heart syndrome. *Cell stem cell*, 27(4), 574-589. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2020.07.015>

Miyamoto, S. D., Stauffer, B. L., Polk, J., Medway, A., Friedrich, M., Haubold, K., ... & Sucharov, C. C. (2014). Gene expression and β -adrenergic signaling are altered in hypoplastic left heart syndrome. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 33(8), 785-793. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1053249814010080>

Parker, L. E., & Landstrom, A. P. (2021). Genetic etiology of left-sided obstructive heart lesions: a story in development. *Journal of the American Heart Association*, 10(2), e019006. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.019006>

Pribadi, A., Siddiq, A., Nugrahani, A. D., & Santoso, D. P. J. (2023). Case Report: 5 Cases of Variant Hypoplastic Left Heart Syndrome Diagnosed on Prenatal Fetal Ultrasound. *The American journal of case reports*, 24, e940871. <https://doi.org/10.12659/AJCR.940871>

Rahman, A., Chaturvedi, R. R., & Sled, J. G. (2022). Flow-Mediated Factors in the Pathogenesis of Hypoplastic Left Heart Syndrome. *Journal of cardiovascular development and disease*, 9(5), 154. <https://doi.org/10.3390/jcdd9050154>

Salman, H. E., Alser, M., Shekhar, A., Gould, R. A., Benslimane, F. M., Butcher, J. T., & Yalcin, H. C. (2021). Effect of left atrial ligation-driven altered inflow hemodynamics on embryonic heart development: clues for prenatal progression of hypoplastic left heart syndrome. *Biomechanics and modeling in mechanobiology*, 20(2), 733-750. <https://doi.org/10.1007/s10237-020-01413-5>

Savchuk, T. (2020). Hypoplastic left heart syndrome: Morphogenesis of patomorphological types of the left ventricle. *Georgian Medical News*, (299), 55-61. <https://europepmc.org/article/med/32242845> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32242845/>

Savchuk, T., Kurkevych, A., & Leshchenko, I. (2020). Clinical and pathological analysis of the hypoplastic left heart syndrome in one of the twins in pregnancy which occurred using in vitro fertilization. Own observation. *Georgian Medical News*, (307), 62-68. PMID: 33270579. <https://europepmc.org/article/med/33270579> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33270579/>

Shimada, S., Robles, C., Illigens, B. M., Casar Berazaluze, A. M., del Nido, P. J., & Friehs, I. (2015). Distention of the immature left ventricle triggers development of endocardial fibroelastosis: an animal model of endocardial fibroelastosis introducing morphopathological features of evolving fetal hypoplastic left heart syndrome. *BioMed Research International*, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/462469>

Silva, A. C., Pereira, C., Fonseca, A. C. R. G., Pinto-do-Ó, P., & Nascimento, D. S. (2021). Bearing My Heart: The Role of Extracellular Matrix on Cardiac Development, Homeostasis, and Injury Response. *Frontiers in cell and developmental biology*, 8, 621644. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.621644>

Soltani, L., & Mahdavi, A. H. (2022). Role of Signaling Pathways during Cardiomyocyte Differentiation of Mesenchymal Stem Cells. *Cardiology*, 147(2), 216-224. <https://doi.org/10.1159/000521313>

Vincenti, M., Qureshi, M. Y., Niaz, T., Seisler, D. K., Nelson, T. J., & Cetta, F. (2020). Loss of ventricular function after bidirectional cavopulmonary connection: who is at risk? *Pediatric cardiology*, 41(8), 1714-1724. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00246-020-02433-9>

Wilson, W. M., Valente, A. M., Hickey, E. J., Clift, P., Burchill, L., Emmanuel, Y., ... & Wald, R. M. (2018). Outcomes of patients with hypoplastic left heart syndrome reaching adulthood after Fontan palliation: multicenter study. *Circulation*, 137(9), 978-981. <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031282>

Yu, Z., Liu, Z., Ravichandran, V., Lami, B., & Gu, M. (2022). Endocardium in Hypoplastic Left Heart Syndrome: Implications from In Vitro Study. *Journal of cardiovascular development and disease*, 9(12), 442. <https://doi.org/10.3390/jcdd9120442>

Zakharova, V., Savchuk, T., Truba, Y., Lazoryshynets, V., & Rudenko, O. (2021). Hypoplastic Left Heart Syndrome: Prognostic Significance of Morphological Variants of the Heart in the Choice of Treatment Approach. <https://doi.org/10.30702/ujcvs/21.4203/z013053-059/576.31>

Zhang, H., Huang, X., Liu, K., Tang, J., He, L., Pu, W., Liu, Q., Li, Y., Tian, X., Wang, Y., Zhang, L., Yu, Y., Wang, H., Hu, R., Wang, F., Chen, T., Wang, Q. D., Qiao, Z., Zhang, L., Lui, K. O., ... Zhou, B. (2017). Fibroblasts in an endocardial fibroelastosis disease model mainly originate from mesenchymal derivatives of epicardium. *Cell research*, 27(9), 1157-1177. <https://doi.org/10.1038/cr.2017.103>

Hypoplastic left heart syndrome (HLHS): structural changes of the heart and the basis of morphogenesis

Kucherenko Anastasiia, Savchuk Tetiana

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Address for correspondence:

Savchuk Tetiana

E-mail: aritagloriosa@gmail.com

Abstract: *hypoplastic left heart syndrome is a complex congenital heart defect caused by a disorder of embryogenesis with the formation of mitral and aortic valve defects (atresia and/or stenosis) and hypoplasia of the left ventricle. The purpose of the work was to carry out a review and analysis of the scientific literature on the etiology, pathogenesis, morphogenesis, classifications, embryogenesis, existing methods of treatment of the defect. The analyzed data from Ukrainian and foreign literature were published in PubMed in the period 2014-2023. The results of the review indicate a 100% combination of hypoplasia of the left ventricle with defects of the aortic and mitral valves. In addition, the type of structure of the hypoplastic left ventricle depended on the combination of valvular defects (atresia or stenosis). There is no generally accepted classification of the syndrome in the literature. Five pathomorphological types of the left ventricle are described, depending on the shape of the cavity, the structure of the wall, the presence or absence of fibroelastosis: type I – slit-like hypoplastic (18.2%), with maximum hypoplasia of the left ventricle and the absence of endocardial fibroelastosis, which was always combined with arterial atresia and mitral valve. Type II – slit-like hypertrophic (19.2%); was characterized by the least hypoplasia of the left ventricle and correct architecture of myocardial fibers, absence of fibroelastosis; met with stenosis of both valves. The formation of the pathomorphological type with fibroelastosis of the endocardium depended on the diameter of the opening of the mitral valve, with the largest opening, type III - cylindrical (42.4%) was formed. Type IV (lacunar; the cavity is represented by numerous lacunae (6.1%)), was accompanied by myocardial dysplasia, resembling a non-compact myocardium; was formed at the smallest mitral opening, and type V – lacunar-cylindrical (14.1%), a cavity in the form of trabeculae and lacunae with expansion in the basal parts of the heart. In types with fibroelastosis, the aortic valve was always atresed. Conclusions: hypoplastic left heart syndrome is a complex congenital heart defect with 100% mortality without surgical treatment. The success of the treatment depended on*

the preliminary examination of the patient's heart, namely the establishment of the pathomorphological type of the left ventricle, changes in which determined the choice of treatment tactics. The Norwood procedure, the essence of which was to exclude the left ventricle from the blood flow and ensure blood circulation by the only right ventricle, is advisable to be performed on hearts with maximally hypoplastic left ventricles, which reduced the load on the right ventricle. The question of the implementation of fetal surgery for aortic valvuloplasty in the least hypoplastic types of structure with a normal structure of the left ventricular myocardium, which is associated with certain risks for the mother and the fetus, remains open. When types of left ventricle with fibroelastosis and myocardial dysplasia are detected prenatally, it is possible to recommend termination of pregnancy to the parents due to their unfavorable prognosis for any type of surgical correction.

Keywords: [Hypoplastic Left Heart Syndrome](#), [Endocardial Fibroelastosis](#), [Hemodynamics](#), [Congenital Heart Defects](#), [Left Ventricle](#).



Copyright: © 2024 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.

This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).