

## МОРФОЛОГІЧНІ ЕКВІВАЛЕНТИ МЕХАНІЗМІВ АЛЬТЕРАЦІЇ В РОЗВИТКУ ВАД КЛАПАНІВ СЕРЦЯ

Л.Я.Федонюк, <sup>1</sup>В.П.Захарова, Ю.Ю.Малик

Буковинський державний медичний університет (м. Чернівці), <sup>1</sup>Інститут серцево-судинної хірургії ім. М.М.Амосова (м. Київ)

**Резюме.** На основі морфологічного дослідження 937 клапанів серця, видалених з приводу їх захворювань, виділено основні морфологічні еквіваленти механізмів альтерації: 1) спадкова неспроможність сполучної тканини; 2) гемодинамічна травма структур клапана; 3) імунокомплексне ураження колагенових волокон; 4) ферментативний та бактеріальний лізис клапанних структур; 5) жиринова дегенерація.

**Ключові слова:** вади серця, альтерація, морфологія.

Визначення "вади клапанів серця" містить широкий спектр нозологічних форм. Н. Boudoulas et al. [1] запропонували таку класифікацію захворювань, пов'язаних з патологією клапанів серця: I – спадково-вроджені (спадкова патологія сполучної тканини); II – запально-імунологічні (ревматизм, кардіоваскулярний сифіліс, інфекційний ендокардит, небактеріальний тромбоцитарний ендокардит, аутоімунні колагенози); III – дисфункція міокарда (ішемічна хвороба серця, дилатаційна кардіоміопатія, гіпертрофічна кардіоміопатія); IV – хвороби та порушення інших органів (хронічна ниркова недостатність, карциноїдна хвороба серця); V – вікова патологія (стенозуючий кальциноз аортального клапана, мітральна анулярна кальцифікація); VI – постхірургічні ураження клапанів (при вальвулотомії, клапанозберігальних операціях, протезуванні клапанів); VII – ушкодження, зумовлені терапевтичними методами лікування та фізичним впливом (хронічне використання продуктів ерготаміну, клапанна хвороба, викликана радіацією, травматичне ушкодження клапанів). Але багаторічний досвід морфологічного вивчення клапанів серця показав, що поряд з ознаками, характерними для певних нозологічних форм, у гістологічних препаратах часто можна спостерігати морфологічні зміни, які повторюються при різних захворюваннях [2, 3]. Це свідчить про існування факторів ушкодження, які включаються в патогенез клапанної

хвороби серця різного походження, а також про можливе поєднання декількох нозологічних форм, що ускладнюють морфологічну діагностику вад клапанів серця.

**Мета дослідження:** визначити спектр факторів, які відіграють етіологічну та патогенетичну роль при основних формах клапанної патології серця, а також виявити морфологічні еквіваленти різних механізмів альтерації.

**Матеріал і методи.** Робота основана на морфологічному аналізі 937 клапанів серця, видалених з приводу їхньої патології. Аортальних клапанів (АК) було 479, мітральних (МК) – 448, тристулкових (ТК) – 10. Середній вік хворих становив  $41,5 \pm 11,3$  років, чоловіків було 540, жінок – 397. Матеріал фіксували в 10% нейтральному формаліні. Готували заморожені та парафінові гістологічні зрізи, які фарбували гематоксиліном і еозином, суданом III-IV (для виявлення жирів), пікрофуксином за методом ван Гізон (для диференціювання колагенових і м'язових волокон) і фукселіном за методом Вейгера (на еластику).

**Результати дослідження та їх аналіз.** Група вад клапанів, пов'язаних із спадковою патологією сполучної тканини, представлена спостереженнями 14 хворих із синдромом Марфана, яким було виконана операція Бентала (протезування висхідного відділу аорти та АК). При мікроскопії спостерігалось різке стоншення всіх шарів стенок зі стиранням їхніх меж і з майже

повною відсутністю еластичних волокон. У поверхневих шарах стулок сполучна тканина проявляла тенденцію до пікринофілії, втрачала волокнистий малюнок. У 8 спостереженнях ділянки некрозу давали позитивну реакцію на жири. В ділянці вищеописаних ребристих потовщень поверхні виявлено пошкодження ендотеліального шару з накладанням фібрину, в якому проліферували елементи гістіоцитарного та фіброцитарного рядів. Процес фіброгенезу виявлявся й по краю стулок.

Природжені вади клапанів проявлялися наявністю двох півмісяцевих заслінок у АК та різними варіантами помірно вираженої дисплазії папілярно-хордального апарату МК. Вади тривалий час не викликали істотних клінічних порушень функції серця, а починали проявлятися лише в дорослому віці. При мікроскопії у двостулковому АК завжди виявлялося розширення спонгіозного шару з набряком і нагромадженням у ньому глікозаміногліканів, що надавало півмісяцевим заслінкам міксоматозного вигляду. У поверхневих шарах спостерігалися дезорганізація, дезорієнтація та фрагментація колагенових пучків із заповненням простору між ними тонковолокнистою, набряклою сполучною тканиною з рідко розташованими фібробластами. В окремих ділянках мала місце гомогенізація поверхневих шарів з подальшим кальцинозом. На поверхні та по краю півмісяцевих заслінок формувалися ділянки молодшої сполучної тканини такі самі, як і при синдромі Марфана, але в більш виражені. З віком вони перетворювалися на зрілу фіброзну тканину.

Поширеність, локалізація та вираженість прояву змін у МК залежали від характеру дисплазії папілярно-хордального апарату. Хорди могли бути нечисленними, розташовуватись асиметрично, що позбавляло значну частину стулок їх механічної підтримки. В інших випадках хорди різнилися за довжиною, в результаті чого деякі частини стулок виявлялися втягненими в бік шлуночка, а інші вирізнялися аневризматичними випинами в бік передсердя. Хорди могли також орієнтуватися в різних напрямках, обома кінцями, іноді прикріплюватися до шлуночкової поверхні стулок, створюючи на ній густу трабекулярну сітку, від якої відходили нечисленні, зазвичай короткі, набряклі та фіброзовані хорди, що прикріплювалися до верхівок сосочкових м'язів. При

мікроскопії в них так само, як у двостулковому АК, спостерігалося розширення спонгіозного шару, яке було найбільш вираженим в основі хорд, що несуть максимальне механічне навантаження. У щільних шарах також були ознаки фрагментації колагенових і еластичних волокон з вогнищами гомогенізації, більшість з яких була імбібована судан-позитивним матеріалом. У спонгіозному шарі, особливо в основі хорд, судан-позитивні об'єкти були представлені окремими жировими клітинами та краплями вільного жиру. В 3 спостереженнях пухка сполучна тканина спонгіозного шару трансформувалася в жирову клітковину. Практично у всіх клапанах з ознаками дисплазії в субендотеліальних шарах візуалізувалися пласти гіперплазованих гладеньких м'язових клітин. Описані зміни очевидно є наслідком порушення компліментарності архітекtonіки клапанних структур і напрямків потоків крові, в результаті чого весь клапан або певні його частини піддаються постійному надлишковому гемодинамічному впливу, що призводить до поступового пошкодження клапанних структур з наростаючим порушенням функції.

Найбільшу групу (415) становили клапани, видалені з приводу ревматичного процесу. В них у 65,3% процес кваліфікувався як неактивний, у 34,2% ознаки активності були слабо виражені, в 0,5% гістологічних препаратів було виявлено розповсюджені прояви гострого ревмопроцесу на фоні існуючого фіброзу та кальцинозу клапана. Як відомо, запалення при ревматизмі та інших колагенозах має аутоімунний характер. Клітинні реакції на цей вид ушкодження виражаються в макрофагальній інфільтрації. У разі невеликих вогнищ фібриноїдного некрозу формувалися класичні гранульоми Ашоффа-Талалаєва, які завершувалися зазвичай фіброзом. Більші фокуси некрозу, також оточені макрофагами по периферії, піддавалися інкапсуляції, а по центру кальцинувалися. Тривалий розвиток ревматичного процесу сприяв востаннє у стулки та в хорди великої кількості судин, стінки яких згодом піддавалися фіброзу. Слід зазначити, що найчастіше і більшою мірою ревматичним процесом вражалися клапани лівих відділів серця, де тиск крові значно перевищує тиск правих камер серця. Крім того, уразливішими ділянками як МК, так і АК були ділянки, які піддавалися найбільшому механічному

впливу. Очевидно, що пошкодження ендотелію в цих ділянках відкриває доступ антитілам, які циркулюють з кров'ю, до сполучнотканинних структур, що перехресно реагують з ними.

Над деформованими фіброзом і кальцинозом структурами клапанів зазвичай формувалися виразки на поверхні з накладанням фібрину. При забарвленні гістологічних препаратів суданом III-IV у ділянках виразок виявлялися жировмісні структури. Слід зазначити, що при локальному постревматичному фіброзі в ділянках, неушкоджених ревмопроцесом, макроскопічно спостерігалися аневризмоподібні випини стулок зі змінами, описаними в групі природженої патології.

Отже, зміни в клапанах при ревмовальвуліті пов'язані також з гемодинамічною травмою структур клапанів фіброзом і кальцинозом. Певну роль у морфогенезі відіграють також дегенеративні зміни, які підсилюють гемодинамічні прояви ревматичної вади клапанів у дорослих людей, навіть без рецидиву аутоімунної агресії. Це підтверджується спостереженнями клініцистів про те, що часто єдиним проявом прогресування вади серця є наростання гемодинамічних змін без інших клінічних ознак загострення процесу.

У 132 хворих вади клапанів (41 МК і 91 АК) мали дегенеративний характер. У 59,6 % хворих домінуючим проявом патології був кальциноз. В 26,5% спостереженнях дегенеративні зміни макроскопічно проявлялися бляшками яскраво-жовтого або оранжевого кольору, які так само, як і кальцинати, в АК частіше локалізувалися поблизу вільних країв півмісяцевих заслінок або біля основи пазухи Вальсальви, у МК – на стулках уздовж фіброзного кільця, біля основи хорд. Вільна від бляшок частина стулок часто була стоншеною, по краю формувалися напівпрозорі бородавки. На заморожених зрізах, забарвлених суданом, у всіх випадках цих двох груп виявлялися ознаки суданофільного некрозу, ліпофаги, іноді кристали холестерину, що дозволяє віднести дану патологію до категорії ліпоїдозу. Навколо вогнищ некрозу та, особливо, кальцинатів у 32% випадків спостерігалися помірно виражені лейкоцитарні інфільтрати, які склалися переважно з елементів макрофагального та лімфоїдного рядів. Серійні зрізи дозволяли виявити мікровогнища руйнування поверхні стулки, що з'єднувалися з ділянками ліпідного некрозу.

У 12 клапанах макроскопічних проявів жи-

рової дегенерації сполучної тканини не виявлено. Стулки були тонкі, нерівномірно набряклі, атонічні, іноді зі щілиноподібним або точковим розшаруванням біля вільного краю. У 3 випадках цієї групи в тканині АК виявлялися округлі перфорації, що локалізувалися в центральних частинах розтягнутих півмісяцевих заслінок. Клінічно ці зміни зазвичай трактувалися як наслідок інфекційного ендокардиту (ІЕ) або хвороба Барлоу. Однак дійсну їх природу можна визначити лише при гістологічному дослідженні препаратів: сполучна тканина стулок (зокрема по краях перфорацій) була гомогенізована, стоншена і давала позитивну реакцію на жири, місцями мала будову жирової клітковини. Середній вік хворих цієї групи не дозволяє віднести дану патологію до категорії сенільних. Деякі автори пов'язують можливість появи синдрому клапанної регургітації з первинним антифосфоліпідним синдромом [4, 5]. Наведені дані дають підстави вважати, що жирова дегенерація сполучнотканинних структур стулок є основою єдиного патоморфологічного процесу, який на ранніх стадіях може перебігати латентно або проявлятися недостатністю клапанів, а згодом призводити до кальцинозу з ефектом клапанного стенозу. На користь такої динаміки розвитку свідчить той факт, що середній вік хворих з ліпоїдозом без макроскопічних проявів становив  $51,5 \pm 8,7$  років, пацієнтів, у клапанах яких виявлялися ліпідні бляшки –  $61,4 \pm 11,5$  років, у спостереженнях класичної кальцинуючої хвороби серця –  $63,7 \pm 14,3$  років.

У 149 хворих діагностованих ІЕ. У 68,5% випадків (102 клапани) він нашаровувався на вроджену патологію, зміни, викликані ревматизмом, або дегенеративні зміни клапанів. У 31,1% випадків (47 клапанів) процес розцінювався як первинний ІЕ. У препаратах цієї групи були прояви механізмів альтерації, звичайні для інфекційного процесу – лізис тканин і клітин, пов'язаний з лізосомальними ферментами нейтрофілів, вдосталь присутніх у вогнищах ушкодження. Крім того, у фібрині, що відкладався на уражених поверхнях структур клапанів, розмножувалися мікроорганізми, продукти життєдіяльності яких також відігравали роль пошкоджувального фактора. При підгострому перебігу захворювання за межами основного вогнища ураження в грануляційній тканині спостерігалися дрібні вогнища периваскулярного фібри-

ноїдного некрозу з макрофагальною реакцією, що свідчить про приєднання імунокомплексного компонента запалення. При вторинному ІЕ в препаратах були ознаки вихідного захворювання, які створювали умови для ушкодження ендотеліального шару клапанів і проникнення в них інфекційного агента.

**Висновок та перспективи подальших досліджень.** 1. Аналіз морфологічного вивчення у зіставленні з клінічними даними та результатами досліджень інших авторів дозволяє виділити 5 основних механізмів альтерації при вадах клапанів серця різного генезу: 1) спадкова неспроможність сполучної тканини; 2) гемодинамічна травма структур клапана, яка виникає

при вродженому або набутому порушенні фізіологічної відповідності напрямків внутрішньосерцевих потоків крові; 3) імунокомплексне ураження колагенових волокон, що призводить до фібриноїдного некрозу; 4) ферментативний та бактеріальний лізис структур клапанів; 5) жирова дегенерація з результатом кальцинозу. 2. Істотним моментом для розвитку будь-якого патологічного процесу в клапанах серця є ушкодження ендотеліального шару. 3. Подальші дослідження варто спрямувати на розширення уявлень про механізми альтерації, що сприятиме розумінню патогенезу різних нозологічних форм захворювань серця, а також їхньої морфологічної верифікації.

### Література

1. Boudoulas H. *Valvular heart disease: the influence of changing etiology on nosology* / H.Boudoulas, M.Vavuranakis, C.F.Wooley // *J. Heart Valv. Dis.* – 1994. – № 3. – P. 516-526.
2. Захарова В.П. *Морфологічний аналіз природи набутих пороків серця* / В.П.Захарова // *Серцево-судинна хірургія: щорічник наук. пр. Асоціації серцево-суд. хірургів України.* – К., 1999. – Вип. 7. – 340 с.
3. Barlow J.B. *Idiopathic (degenerative) and rheumatic mitral prolapse: historical aspects and an overview* / J.B.Barlow // *J. Heart Valv. Dis.* – 1992. – № 1. – P. 163-174.
4. Galve E. *Valvular heart disease in the primary antiphospholipid syndrome* / E.Galve, J.Ordi, J.Barguiner [et al.] // *Ann. Intern. med.* – 1992. – Vol. 116. – P. 293-298.
5. Hughes G.R.V. *The antiphospholipid syndrome: ten years on* / G.R.V.Hughes // *Lancet.* – 1993. – Vol. 342. – P. 341-344.

### МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ЭКВИВАЛЕНТЫ МЕХАНИЗМОВ АЛЬТЕРАЦИИ В РАЗВИТИИ ПОРОКОВ КЛАПАНОВ СЕРДЦА

**Резюме.** На основании морфологического исследования 937 клапанов сердца, удаленных по поводу их заболеваний, выделены основные морфологические эквиваленты механизмов альтерации: 1) наследственная несостоятельность соединительной ткани; 2) гемодинамическая травма структур клапана; 3) иммунокомплексное поражение коллагеновых волокон; 4) ферментативный и бактериальный лизис клапанных структур; 5) жировая дегенерация.

**Ключевые слова:** пороки сердца, альтерация, морфология.

### MORPHOLOGICAL EQUIVALENTS OF THE ALTERATION MECHANISMS IN THE DEVELOPMENT OF THE VALVULAR HEART DISEASE

**Abstract.** The principal morphologic equivalents of the alteration mechanisms have been singled out on the basis of a morphologic examination of 937 heart valves removed due to their disorders: 1 – hereditary incompetence of the connective tissue; 2 – a hemodynamic trauma of the valvular structures; 3 – an immunocomplex lesion of the collagenous fibers; 4 – enzymatic and bacterial lysis of the valvular structures; 5 – fatty degeneration.

**Key words:** heart diseases, alteration, morphology.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Надійшла 04.03.2011 р.

Рецензент – проф. І.С.Давиденко (Чернівці)