

## СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА МОРФОГЕНЕЗ РЕВМАТИЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ

**Л.Я.Федонюк**

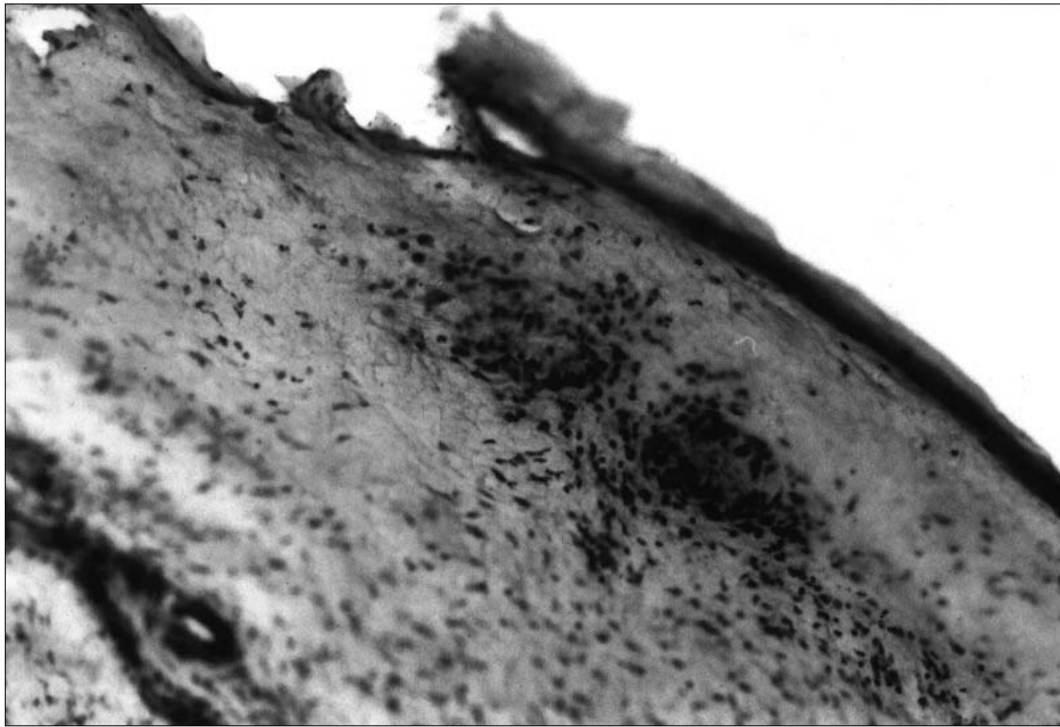
*Кафедра медичної біології, генетики та гістології (зав. – чл.-кор. АПН України, проф. В.П.Пішак) Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці*

Ревматичні захворювання – одна з найбільш значних, не лише медичних, а й соціально-економічних проблем сучасності. Загальна захворюваність на ревматичні хвороби в розвинених країнах, зокрема в США, вища, ніж в Україні, і в останні десятиріччя досягає 15-20% (37-50 млн. населення). Як повідомлялося в 2001 році на III національному конгресі ревматологів [1], захворюваність на ревматизм у 1998 році становила 13,33 випадків на 100 000 населення, у 1999 році – 14,0, і в 2000 році – 13,69. У більшості спостережень хвороба набуває хронічного перебігу, тому що всього хворих на ревматизм на 100 000 населення за ті ж роки зареєстровано відповідно 594,78 у 1998 році, 593,65 – у 1999 році та 598,83 – у 2000 році. Разом з тим, проблема морфогенезу даної нозологічної форми на даний час залишається ще не до кінця з'ясованою, що породжує певні труднощі в оцінці стану пацієнтів і тактиці лікування [2]. Клініцисти відзначають, що часто єдиною підставою для констатації активності ревмопроцесу є прогресування серцевої недостатності, і протиревматичні засоби в таких випадках призначають скоріш за все інтуїтивно [3].

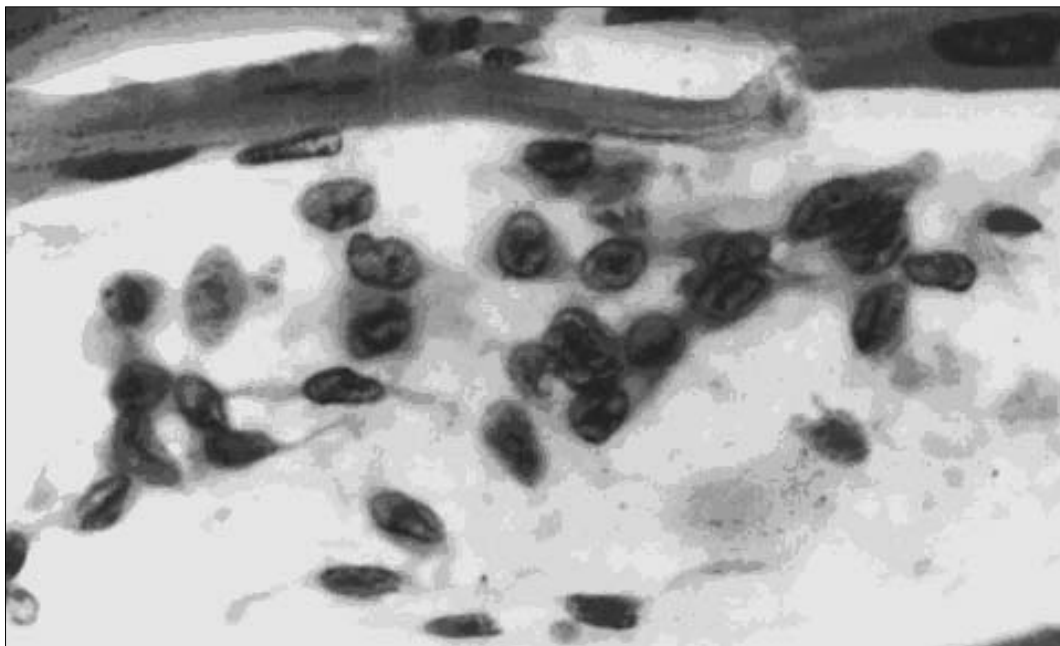
**Мета дослідження.** Уточнити патоморфогенез ревматичної хвороби серця (РХС) відповідно до фаз активності ревмопроцесу.

**Матеріал і методи.** Матеріалом для морфологічного дослідження були 260 клапанів серця, видалених під час протезування у пацієнтів з набутими вадами серця ревматичного генезу. Матеріал досліджували за допомогою світлової мікроскопії. Традиційними методами виготовляли гістологічні зрізи, які фарбували гематоксилін-еозином – для вивчення стану колагенових волокон; суданом III, IV – для виявлення жирів; за методом ван Гізона – для виявлення та вивчення сполучнотканинних елементів. Для виявлення фібрину використовували методу MSB в модифікації Лукасевич-Зербіно.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Аналіз результатів власних досліджень, доповнений даними інших авторів, дав підставу визнати таку концепцію морфогенезу РХС. Загальноприйнятим вважається зв'язок ревматизму із  $\beta$ -гемолітичним стрептококом групи А [A.L.Bisno, 1991]. Роль збудника в розвитку ревматизму визначається тим, що в його структурі присутні антигени, які за будовою аналогічні антигенам сполучної тканини людини. При стрептококовій інфекції у регіональних лімфатичних вузлах після низки взаємодій і трансформацій імунокомпетентних клітин виробляються і надходять у судинне русло антитіла, що можуть перехресно реагувати як із  $\beta$ -гемолітичним стрептококом групи А, так і з сполучною тканиною. Проте допоки не пошкоджений ендотелій, сполучнотканинні структури організму недоступні для циркулюючих у крові  $\gamma$ -глобулінових молекул антитіл. Але якщо ендотеліальна вистилка виявляється неспроможною і антитіла виходять за її межі, вони відразу ж зустрічаються або з елементами перикапілярного інтерстицію, або зі сполучнотканинними компонентами стінки більш великих судин, або зі структурами ендокарда [4]. Це призводить до ексудації води з найближчих кровоносних і лімфатичних капілярів, інтерстиційного набряку та набухання волокон сполучної тканини аж до розвитку фібриноїдного некрозу, як обов'язкового компоненту гострого ревматичного запалення. Але він присутній і при інших захворюваннях. Патогномонічним для ревматизму є гранульоми Ашоф-Талалаєва, що формуються на базі фібриноїдного некрозу (рис. 1). Вони бувають поодинокими або множинними, найчастіше мають круглясту або овальну форму, іноді їхня будова наближається до сітчастої. Навколо фібриноїдного некрозу або на його фоні групу-



*Рис. 1. Гранульома Ашоф-Талалаєва. Забарвлення гематоксилін-еозином.*



*Рис. 2. Клітини Анічкова. Забарвлення гематоксиліном-еозином.*

ються клітини зі своєрідними ядрами, що на поперечному зрізі нагадують совине око, а на поздовжньому – гусеницю. Це так звані клітини Анічкова. Зрідка вони трапляються й у нормальному міокарді (рис. 2). Походження їх залишається дискусійним. За найбільш поширеною точкою зору, вони є кардіальними гістіоци-

тами. Дехто дотримується міоцитарної теорії походження клітин Анічкова. Виявляє цікавість гіпотеза про лімфоендотеліальне джерело даної клітинної форми. Найменш переконливо виглядає припущення про зв'язок між клітинами Анічкова і нервами. Крім клітин Анічкова, в гранульомах Ашоф-Талалаєва присутні їхні де-

ривати – великі багатоядерні клітини з базофільною цитоплазмою та нечіткими краями – клітини Ашофа. Периферичніше описаних клітинних форм у класичних гранульомах Ашоф-Талаласва розташовуються лейкоцити, в основному лімфоїдного ряду. Згодом вони замінюються фібробластами і гранульома перетворюється в рубець.

Найчастіше ревматизм уражує серце й опорно-руховий апарат. Однозначного пояснення такої вибірковості не існує. На нашу думку, високе механічне навантаження на тканини і мікросудини даних органів та токсичний вплив продуктів життєдіяльності стрептокока на ендотелію кровеносної системи призводять до значного підвищення проникності ендотеліального шару [5]. Подальший розвиток залежить від того, в якій ланці судинної системи відбулося ушкодження ендотелію. На початку гострої фази ревмокардиту в найбільшій мірі страждає міокард: розширення перикапілярних просторів за рахунок набряку і фібриноїдного некрозу сполучної тканини перешкоджає нормальному метаболізму кардіоміоцитів, призводячи до їх дистрофії. Всі ці зміни часто супроводжуються дифузною лейкоцитарною інфільтрацією та розглядаються як інтерстиційний міокардит.

У випадку пошкодження ендотелію більших судин мікроциркуляторного русла у ній розвиваються деструктивно-продуктивні зміни, які часто ускладнюються мікротромбозом. Якщо тромбується артерія, то це призводить до вторинних гіпоксичних ушкоджень кардіоміоцитів, що знаходяться в її басейні. Якщо антистрептококові антитіла виходять за межі судини і потрапляють у периваскулярну сполучну тканину, то осередки фібриноїдного некрозу, що тут утворюються, є основою для формування гранулом Ашоф-Талаласва.

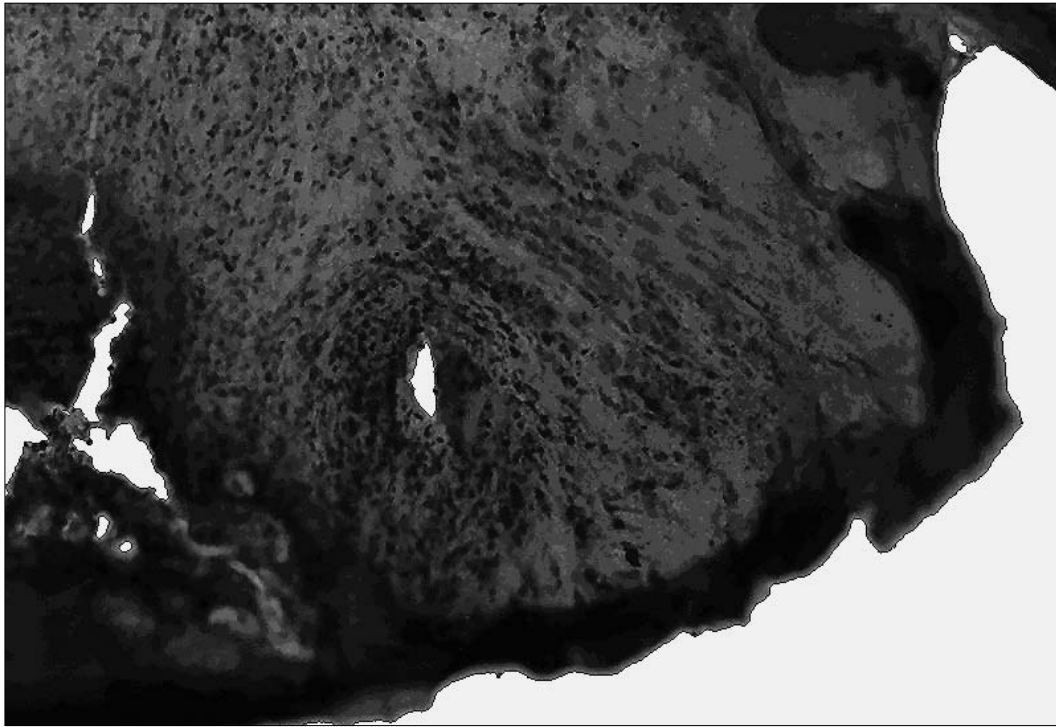
Вважають, що  $\beta$ -гемолітичний стрептокок стимулює не тільки гуморальний, але й клітинний імунітет [A.L.Bisno, 1991]. Можливо, саме реакціями клітинного імунітету зумовлені прояви вогнищевого міокардиту, що виявляються іноді при гострій РХС.

Дифузний інтерстиційний міокардит, вогнищевий міокардит і гіпоксичне ураження кардіоміоцитів при прогресуванні хвороби призводять до дилатації камер серця. Причому найчастіше уражується лівий шлуночок. Разом з

міокардом розтягується фіброзне кільце мітрального клапана, рідше – аортального. Ізольоване первинне ураження тристулкового клапана є казуїстикою. Клапан легеневого стовбура включається в ревмопроцес ще рідше. При збільшенні діаметра фіброзного кільця клапана стулки його перестають щільно змикатись у момент систоли (мітральний клапан) чи діастоли (аортальний клапан). Краї стулочок, особливо між хордами, стають рухливими, вони слідуєть за систоло-діастолічним рухом крові, пролабуєть в порожнину проксимальнішої камери серця. При цьому на рівні клапана створюються турбулентні потоки крові, що сприяють ушкодженню ендотеліальної вистилки стулочок, хорд, а також пристінкового ендокарда, що прилягає до клапана. По краях стулочок утворюються ланцюжки напівпрозорих бородавчастих потовщень, що звичайно завершуються грубим фіброзом стулочок на лінії змикання.

При невеликих розмірах осередків фібриноїдного некрозу формуються типові гранульоми Ашоф-Талаласва. Проте дуже часто ділянки фібриноїдного некрозу виявляються настільки великими, що їх можна бачити неозброєним оком (рис. 3). Навколо них розташовуються клітини моноцитарного ряду, лімфоцити, іноді нейтрофіли. Типові клітини Анічкова й Ашофа трапляються відносно рідко. Але завжди в зоні таких осередків фібриноїдного некрозу зазначається активний васкулогенез, причому в молодих судинах зазвичай видно ознаки продуктивно-деструктивного запалення, часто із фібриноїдним некрозом стінок, що призводить до їх грубого склерозування.

Самі великі фокуси некрозу найчастіше розташовуються в ділянці комісур клапана, тому що вони піддаються найбільшій гемодинамічній травмі. По завершенню активного запального процесу в цих ділянках комісури звичайно виявляються запаяними і часто кальцинованими, що є досить характерною ознакою РХС. В цілому структури клапана потовщуються, деформуються, втрачають свою еластичність і рухливість. Мітральний клапан часто набуває лійкоподібної форми або вигляду риб'ячого рота, його отвір зменшується, спричиняючи клінічну картину клапанного стенозу. Але при цьому іммобілізовані фіброзом і кальцинозом стулки не можуть повноцінно виконувати замикальну функцію, що призводить до недостатності клапана. Ком-



*Рис. 3. Фібриноїдний некроз. Забарвлення за методом ван-Гісона.*

бінована вада серця може бути з перевагою стенозу чи недостатності, без чіткої переваги одного з цих компонентів.

Зворотний потік крові через клапани може призвести до пошкодження пристінкового ендокарда. Особливо часто цьому піддається задня стінка лівого передсердя в ділянці над фіброзним кільцем мітрального клапана. Ревматичне запалення, яке тут розвивається, завершується утворенням фіброзного майданчика з нерівною зморшкуватою поверхнею. Це так звані плями Мак Кэллума; вважається, що вони бувають тільки при РХС. Ця ж зона поряд з вушком лівого передсердя є найбільш типовим місцем формування внутрішньосерцевих тромбів при ревмокардиті.

Після завершення гострого ревматичного запалення РХС вступає в хронічну фазу, при цьому деформовані і ригідні клапанні структури завжди піддаються більшій гемодинамічній травмі, ніж інтактні клапани, будова яких абсолютно адаптована до внутрішньосерцевої гемодинаміки. У найбільш вразливих місцях відбувається злушення ендотелію. Це може призвести до того, що при рецидиві стрептококової інфекції рецидив ревматичного запалення може виникнути відразу на початку загострення разом із міокардитом і навіть без нього. Варто зазначити

також суттєву роль судин, що збереглися в стулках після гострої фази хвороби, оскільки вони служать додатковим шляхом надходження антистрептококових антитіл до сполучнотканинних антигенів клапана. Тому при рецидиві ревматичного запалення гістологічна картина відрізняється більш вираженими, ніж при першій атаці, проявами васкуліту, периваскулярною лейкоцитарною інфільтрацією, і менш локалізованим склерозом, що завершує запальний процес і збільшує клапанну ваду.

Однак, навіть без рецидиву стрептококової інфекції з її імунокомплексним ураженням структур серця гемодинамічна травма клапанів забезпечує подальше прогресування вади. По-перше, в ділянці мікроерозій на поверхні клапанів відкладаються тонкі шари фібрину, який, організовуючись, поступово нарощує товщину стулки або хорди.

У найбільше травмованих ділянках (комісури, лінія змикання стулок) в оточенні кальцинатів поверхневі виразки набувають хронічного перебігу. Вони звичайно супроводжуються в'ялим хронічним неспецифічним запаленням. Однак у ряді випадків при попаданні в кров досить вірулентних мікроорганізмів і зниженні імунного захисту макроорганізму на пошкоджених поверхнях клапанів серця розвивається вторин-



Рис. 4. Постревматичний кальциноз клапана з нашаруванням ліпоїдозу. Забарвлення суданом III, IV.

ний гострий інфекційний ендокардит з відповідними клінічними проявами.

Крім того, як показують проведені нами дослідження із фарбуванням клапанів на жири, постревматичні вади серця майже в 90% випадків ускладнюються імбібіцією клапана ліпідами з розвитком холестеринового некрозу (рис. 4) з подальшою його кальцинацією або організацією через фіброз. Саме ці зміни найбільшою мірою сприяють поглибленню вади серця в період ремісії РХС. І напевно саме ліпоїдоз уражених клапанів відповідальний за пролонгацію ознак РХС у людей зрілого та літнього віку.

**Висновки.** 1. Специфічне імунокomплексне ураження структур серця носить інтермітуючий

характер. 2. Рецидиви захворювання пов'язані із загостренням стрептококової інфекції. 3. Вада клапана (чи клапанів), що сформувалась в результаті ревмокардиту серця, має чітку тенденцію до безперервного ускладнення, що пов'язано з гемодинамічною травмою вальвулярного ендокарда з нашаруванням ліпідного ураження клапанних структур.

**Перспективи наукового пошуку.** Результати даної роботи свідчать про необхідність проведення подальших досліджень по визначенню варіантів клітинного прояву конфліктів макро- та мікроорганізму при ревматизмі, що дозволить клініцистам передбачити лікувальну тактику даного захворювання.

#### Література

1. Москаленко В.Ф., Коваленко В.М. Основні проблеми сучасної ревматології в Україні та шляхи їх вирішення / Матер. III нац. конгр. ревматологів України // Укр. ревматол. ж. – 2001. – Додаток. – С. 9.
2. Ганджа І.М. Хронічні форми ревматизму, критерії їх діагностики / Матер. III нац. конгр. ревматологів України // Укр. ревматол. ж. – 2001. – Додаток. – С. 12.
3. Никула Т.Д., Хомазюк В.А., Кисіль С.С., Татарчук І.М. Ревматичні вади серця в терапевтичній клініці: сучасні проблеми / Матер. III нац. конгр. ревматологів України // Укр. ревматол. ж. – 2001. – Додаток. – С. 15.
4. De Caterina D. Endothelial dysfunctions: common denominators in vascular disease // *Cur. Opinion in Clin. Nutrition and Metabolic Care*. – 2000. – V. 3. – P. 453-467.
5. Сергієнко О.М., Ілляш М.Г., Гавриленко Т.І., Базика О.Є. Особливості клітинного імунітету та антитілоутворення у хворих на ревматизм / Матер. III нац. конгр. ревматологів України // Укр. ревматол. ж. – 2001. – Додаток. – С. 17.

## СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА МОРФОГЕНЕЗ РЕВМАТИЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ

*Л.Я.Федониук*

**Резюме.** Представлена морфологічна оцінка імунної реактивності організму при запальному процесі у хворих з ревматичною хворобою серця з метою оцінки перебігу захворювання та вибору адекватної протизапальної та імунокоригуючої терапії.

**Ключові слова:** ревматизм, клапани серця, морфологія.

## MODERN VIEWS OF RHEUMATIC HEART DISEASE MORPHOGENESIS

*L. Ya. Fedoniuk*

**Abstract.** The author has presented a morphological evaluation of the body's immune reactivity in case of an inflammatory process in patients with rheumatic heart disease for the purpose of evaluating the course of the diseases and the choice of the corresponding antiinflammatory and immunocorrecting therapy.

**Key words:** reumatism, heart valves, morphology.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Надійшла в редакцію 19.11.2004 р.

© Дацун І.Г., Матейко Г.Б., Лизин М.А., Шутка А.Б.

УДК 618.214+611-013.86+618.546

## ГІСТО- ТА УЛЬТРАСТРУКТУРА АМНІОТИЧНОЇ ОБОЛОНКИ У ЖІНОК ІЗ ГЕРПЕС-ВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ

*І.Г.Дацун, Г.Б.Матейко, М.А.Лизин, А.Б.Шутка*

*Кафедри топографічної анатомії та оперативної хірургії (зав. – проф. І.Г.Дацун), інфекційних хвороб (зав. – проф. Б.М.Дикий), акушерства та гінекології (зав. – проф. М.А.Лизин) Івано-Франківського державного медичного університету*

Серед причин акушерської патології, що призводять до порушення функціонального стану, розвитку і росту плода, є герпес-вірусна інфекція (ГВІ) [1]. Відомо, що ця патологія може бути причиною виникнення і розвитку порушень матково-плацентарного кровообігу, хронічної внутрішньоутробної гіпоксії і гіпотрофії плода, його вад та антенатальної смертності. Ушкодження амніотичної оболонки (АО) при ГВІ призводить до зриву адаптаційно-приспосувальних механізмів з виникненням та прогресуванням фетоплацентарної недостатності, розвитком перинатальної захворюваності і смертності та порушенням відповідних функцій плода [2, 3].

**Мета дослідження.** Вивчити морфологічні зміни тканин та епітелію АО у вагітних жінок з ГВІ.

**Матеріал і методи.** АО плаценти забрана для гістологічного та ультраструктурного дослідження у 18 породіль з ГВІ, після відділення посліду. Тканину АО досліджували забарвленням гістологічних зрізів

гематоксилін-еозином, фукселін-нікрофуксином, азур-метиленовим синім, за методом Маллорі, розглядаючи препарати під світловим мікроскопом, а ультрарізи – під електронним мікроскопом ПСМ-125 К. У вагітних жінок з ГВІ визначали в сироватці крові наявність специфічних Ig G та Ig M (метод ІФА), проводили полімеразно-ланцюгову реакцію (ПЛР).

**Результати дослідження та їх обговорення.** Нами виділено три ступені тяжкості перебігу ГВІ:

1) компенсаторно-адаптаційна гіперплазія судин у ворсинах плаценти з порушенням дифузії материнської крові при здійсненні газообміну у плодових тканинах;

2) гіпопластичні гісто- та ультраструктурні перебудови при здійсненні гемохоріального газообміну плаценти та амніотичної вистилки;

3) деструктивно-метаболичні зміни у механізмах ворсин плаценти та тканинах амніона.

При першому ступені змін у АО найбільш виражена внутрішня вистилка, утворена одно-