

Захарова В.П.\*, Федонюк Л.Я.\*\*\*, Руденко О.В.\*

**КЛАПАННІ ВАДИ СЕРЦЯ: МЕХАНІЗМИ АЛЬТЕРАЦІЇ, ЩО ВИЗНАЧАЮТЬ РОЗВИТОК РІЗНИХ ПАТОЛОГІЧНИХ ПРОЦЕСІВ (ЗА МАТЕРІАЛАМИ ГІСТОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ)**

\* Інститут серцево-судинної хірургії ім. Н.М.Амосова АМН України, \*\* Буковинський державний медичний університет

**КЛАПАННІ ВАДИ СЕРЦЯ: МЕХАНІЗМИ АЛЬТЕРАЦІЇ, ЩО ВИЗНАЧАЮТЬ РОЗВИТОК РІЗНИХ ПАТОЛОГІЧНИХ ПРОЦЕСІВ (ЗА МАТЕРІАЛАМИ ГІСТОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ)** – Було проведено морфологічне вивчення 937 клапанів, які видалені з приводу клапанних хвороб серця. Їх детальне дослідження дозволило виділити 5 основних механізмів альтерації: 1 – спадкова неспроможність сполучної тканини; 2 – гемодинамічна травма структур клапана; 3 – імунотоксичне ураження колагенових волокон; 4 – ферментативний та бактеріальний лізис клапанних структур; 5 – жирова дегенерація.

**КЛАПАННІ ПОРОКИ СЕРЦЯ: МЕХАНІЗМИ АЛЬТЕРАЦІЇ, ОПРЕДЕЛЯЮЩІЕ РАЗВИТИЕ РАЗЛИЧНЫХ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ (ПО МАТЕРИАЛАМ ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ)** – Было проведено морфологическое изучение 937 клапанов, удаленных по поводу клапанной болезни сердца. Их детальное исследование позволило выделить 5 основных 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.

**VALVULAR HEART FAILURE: MECHANISMS OF ALTERATION, WHICH DETERMINE THE DEVELOPMENT OF DIFFERENT PATHOLOGICAL PROCESSES (BY THE MATERIALS OF HISTOLOGICAL INVESTIGATIONS)** – The morphological examination of 937 valves has been performed. The valves were removed due to various heart disorders of the valves. Their precise examination allowed to define 5 main mechanisms of alteration: 1 – hereditary failure of the connective tissue; 2 – hemodynamic trauma of the valve structures; 3 – immunocomplex lesion of the collagen fibers; 4 – enzymatic and bacterial lysis of the valve structures; 5 – fat degeneration.

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

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

**Key words:** heart failure, alteration, genesis.

**ВСТУП** Поняття клапанні вади або, як тепер прийнято називати, клапанні хвороби серця, містить у собі досить широкий спектр нозологічних форм. У 1994 році Н. Boudoulas і співавтори запропонували класифікацію, що передбачає 7 груп захворювань, пов'язаних із патологією клапанів серця: I – спадково-вроджені (спадкова патологія сполучної тканини, набуті вади серця); II - запально-імунотоксичні (ревматизм, СНІД, кардіоваскулярний сифіліс, хвороба Кавасаки, інфекційний ендокардит, небактеріальний тромбоемболічний ендокардит, хвороби, які об'єднують у групу аутоімунних колагенозів); III - дисфункція міокарда (ІХС, делятатійна 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, клапанозберігаючих операціях і протезуванні клапанів); VII - uszkodження, що пов'язані з терапевтичними методами лікування та фізичним впливом (хронічне використання продуктів ерготаміну, клапанна хвороба, яка викликана радіацією, травматичне uszkodження клапанів) [1]. Дана класифікація із всіх сучасних є найбільш повною. Однак, багаторічний досвід морфологічного вивчення клапанів серця на операційному та секційному матеріалі кардіохірургічних клінік показав, що поряд із ознаками, які характерні для певних нозологічних форм, у гістологічних препаратах часто можна спостерігати зміни, що повторюються при різних хворобах [2]. Це примушує думати про існування факторів uszkodження, що включаються в патогенез клапанної хвороби серця різного походження, а також про можливе поєднання двох і більше нозологічних форм. Дана обставина часто ускладнює гістологічну діагностику клапанних вад серця.

Тому метою даної роботи було визначити спектр ушкоджуючих факторів, що відіграють етіологічну та патогенетичну роль при основних формах клапанної патології серця, а також виявити морфологічні еквіваленти різних механізмів альтерації.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Робота побудована на морфологічному аналізі 937 клапанів серця, що були видалені при операціях із приводу вальвулярної патології. Аортальні клапанів (АК) було – 479, мітральних (МК) – 448, тристулкових (ТК) – 10. Середній вік хворих складав 41,5 ± 11,3 років. Осіб чоловічої статі було 540, жіночої – 397. Матеріал фіксували в 10 % нейтральному формаліні. Описували макроскопічну будову, після чого вирізували шматочки клапанів і згідно із загальноприйнятими методами готували заморожені та парафінові гістологічні зрізи. Заморожені зрізи забарвлювали гематоксиліном і еозиноом, а також суданом III-IV для виявлення жирів; парафінові зрізи – гематоксиліном і еозиноом, пікрофуксинном за Ван-Гізеном для диференціювання колагенових і м'язових волокон і фукселіном за Вейгертом на еластику.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Група вад клапанів, що пов'язані із спадковою патологією сполучної тканини, була представлена спостереженнями 14 хворих із синдромом Марфана, яким було виконано операцію Бентала, що передбачала протезування висхідного відділу аорти та АК. Макроскопічно стулки виглядали атонічними, витонченими, зазвичай зі злегка набряклим краєм і тонкими ребристими рельєфами поверхні. При мікроскопії відзначалося різке потоншення всіх шарів стулок зі стиранням їхніх меж і з майже повною відсутністю еластичних волокон. У поверхневих шарах стулок сполучна тканина проявляла тенденцію до пікрінофілії та втрачала волокнистий малюнок. У 8 спостереженнях зони некрозу давали позитивну реакцію на жири. В ділянці описаних вище ребристих потовщень поверхні відзначалося пошкодження ендотеліального шару із накладанням фібрину, в якому проліферували елементи гістіоцитарного та фіброцитарного рядів. Процес фіброгенезу відзначався й по краю стулок.

Вади клапанів уродженого характеру найчастіше асоціюються з іншою вродженою патологією серця (первинний дефект міжпередсердної перегородки, атріовентрикулярне з'єднання, тетрада Фалло, аномалія Епштейна та ін.), що у ранньому віці проявляється значними гемодинамічними змінами й потребує своєчасної хірургічної корекції. Однак, існує група менш виражених, ізольованих аномалій клапанних структур (двостулковий аортальний клапан, різні варіанти помірно вираженої дисплазії папілярно-хордального апарату МК), які досить довго не викликають істотних, клінічно значущих порушень функції серця, і починають проявлятися зазвичай лише в дорослому віці: в АК – кальцинозом і стенозуванням, у МК з'являється ефект «хлопаючих стулок», що переходить у пролапс із систолічною регургітацією крові.

При мікроскопії у двостулковому АК завжди відзначається розширення спонгіозного шару із набряком і нагромадженням у ньому глікозаміноліганів, що надає стулкам міксоматозного вигляду. У поверхневих шарах відзначається дезорганізація, дезорієнтація та фрагментація колагенових пучків із заповненням простору між ними тонковолокнистою, дуже пухкою та набряклою сполучною тканиною із рідко розташованими зірчастими фібробластами. В окремих ділянках відзначається гомогенізація поверх-

невих шарів з подальшим кальцинозом. На поверхні та по краю стулок формуються горбки молоді сполучної тканини такі ж самі, як і при синдромі Марфана, але в більш вираженій мірі. З віком вони перетворюються в зрілу фіброзну тканину.

Поширеність, локалізація та вираженість прояву змін у МК залежать від характеру дисплазії папілярно-хордального апарату. Хорди можуть бути нечисельними, розташовуватись асиметрично, що позбавляє значну частину стулок їх механічної підтримки. В інших випадках хорди відрізняються одна від одної по довжині, у результаті чого деякі частини стулок виявляються втягненими у бік шлуночка, а інші відрізняються аневризматичними випинаннями у бік передсердя. В 17 спостереженнях багато хорд орієнтовані в різних напрямках, обома кінцями, а іноді й по довжині, прикріплювалися до шлуночкової поверхні стулок, створюючи на ній густу трабекулярну сітку, від якої відходили нечисельні, зазвичай короткі, набряклі та фіброзовані хорди, що прикріплювалися до верхівок сосочкових м'язів. Стулки МК при цьому були потовщені, набряклі, нагадували варене тісто. При мікроскопії в них так само, як у двостулковому АК клапані, відзначалося 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 із яких були імбібовані судан-позитивним матеріалом і макроскопічно мали вигляд холестеринових бляшок. 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 можна було знайти пласти гіперплазованих гладком'язових клітин, які, можливо, слід розцінювати як структури, що компенсують механічну неспроможність клапана.

Описані вище зміни очевидно є наслідком порушення компліментарності архітекτονіки клапанних структур і напрямків потоків крові, внаслідок чого весь клапан або певні його частини піддаються постійному надлишковому гемодинамічному впливу, що призводить до поступового пошкодження клапанних структур із наростаючим порушенням функції. Часто незначним проявам дисплазії, особливо в МК, не надають належного значення, і патологія розцінюється як ідіопатичний, або дегенеративний пролапс клапана [3]. Цьому сприяє приєднання до первинних змін структур клапана описаної вище жирової дегенерації сполучної тканини.

Найбільшу групу (415) склали клапани, що були видалені із приводу ревматологічного. У них в 65,3 % процес кваліфікувався як неактивний, в 34,2 % ознаки активності були слабко виражені і лише в 0,5 % гістологічних препаратів було виявлено поширені прояви гострого ревмопроцесу на фоні вже існуючого фіброзу та кальцинозу клапана. Як відомо, запалення при ревматизмі та інших колагенозах носить аутоімунний характер. Тобто, антитіла, що виробились у відповідь на інвазію чужорідного агента, з'єднуються з антигенними детермінантами молекул колагену. Класичною ознакою колагенозу є мукоїдне набрякання та фібриноїдний некроз сполучної тканини. Розвиток їх можна представити як наслідок значного збільшення молекулярної маси білків сполучної тканини при приєднанні до них важких молекул імуноглобулінів з порушенням онкотичної рівноваги і, як наслідок – скупченням у пучках колагенових волокон надлишкової кількості води. При цьому завжди збільшується об'єм клапанних структур. Клітинні реакції на цей вид ушкодження, як відомо, виражаються в макрофагальній інфільтрації. У випадку невеликих вогнищ

фібриноїдного некрозу формуються класичні гранульоми Ашоффа - Талалаєва, що завершуються зазвичай фіброзом. Більші фокуси некрозу також оточені макрофагами по периферії, можуть інкапсулюватись, а по центру - кальцинуються. Тривалий розвиток ревматозапалення сприяє вrostанню в стулки та навіть в хорду великої кількості судин, стінки яких згодом фіброзуються, але при черговому загостренні процесу самі можуть бути піддані фібриноїдному некрозу. Разом з тим, по цих судинах у вогнище аутоімунного конфлікту надходять лімфоїдні елементи та протизапальні біологічно активні речовини. Слід зазначити, що найчастіше та найбільшою мірою ревматичним процесом вражаються клапани лівих відділів серця, де тиск крові значно перевищує тиск правих камер серця. Крім того, найбільш уразливі ділянками як МК, так і АК є зони, що піддаються найбільшому механічному впливу: комісури та стулки по лінії змикання. Очевидно, ушкодження ендотелію в цих зонах відкриває доступ антитілам, що циркулюють із кров'ю, до сполучнотканинних структур, що перехресно реагують із ними.

Над деформованими фіброзом і кальцинозом структурами клапанів зазвичай відзначається виразкування поверхні із накладанням фібрину, організація якого посилює деформацію клапана. При забарвленні суданом III-IV у зонах ерозій та виразок зазвичай виявляються жировмісні структури. Крім того, слід зазначити, що при локальному постревматичному фіброзі в ділянках, нешкоджених ревмопроцесом, макроскопічно можна спостерігати аневризмоподібні випинання стулок із гістологічними змінами, що описані вище, у групі вродженої патології.

Із сказаного випливає, що зміни в клапанах при ревматології, обумовлені в основному імунокомплексним ураженням, пов'язані також із гемодинамічною травмою клапанних структур як на ранньому етапі процесу, так і після його розриву фіброзом і кальцинозом. Певну роль у морфогенезі грають також дегенеративні зміни, які, за нашими даними, підсилюють гемодинамічні прояви клапанної ревматичної вади в дорослих людей навіть без рецидиву аутоімунної агресії. Це підтверджується спостереженнями клініцистів, які відзначають, 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) носили сугобо дегенеративний характер. В 59,6 % хворих домінуючим проявом патології був кальциноз. В 24 спостереженнях (26,5 %) дегенеративні зміни макроскопічно проявлялися бляшками яскраво-жовтого або оранжевого кольору, які так само, як і кальцинати, в АК найчастіше локалізувалися поблизу вільних країв стулок або біля основи синуса Вальсальви, у МК – на стулках уздовж фіброзного кільця, біля основи хорд і в ділянці комісур. Вільна від бляшок частина стулок часто була стоншена, по краю формувалися напівпрозорі бородавки. У клапанах з кальцинатами відзначалися помірно виражені фіброзні зміни у вигляді капсул кальцинатів. 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 в 32 % випадках відзначалися помірно виражені лейкоцитарні інфільтрати, що складаються переважно з елементів макрофагального та лімфоїдного рядів. Серійні зрізи дозволяли виявити мікровогнища руйнування поверхні стулки, що з'єднуються із зонами ліпідного некрозу.

В 12 клапанах макроскопічних проявів жирової дегенерації сполучної тканини виявити не вдавалося. Стулки були тонкими, нерівномірно набряклими, атонічними, іноді із щілоподібним або точковим розшаруванням біля вільного краю. У 3 випадках цієї групи в препаратах АК виявлялися

округлі перфорації, що локалізовані в центральних частинах розтягнутих стулок. Клінічно ці зміни зазвичай трактувалися як наслідок інфекційного ендокاردиту (ІЕ) або хвороба Барлоу. Однак дійсну їх природу можна було визначити лише при гістологічному дослідженні препаратів: сполучна тканина стулок (зокрема - по краях перфорацій) була гомогенізована, стоншена та давала позитивну реакцію на жири, місцями мала будову жирової клітковини. Середній вік хворих цієї групи ( $51,5 \pm 8,7$  років) не дозволяє віднести дану патологію до категорії сенильних. Деякі автори зв'язують можливість появи синдрому клапанної регургітації з первинним антифосфоліпідним синдромом [4,5]. Наведені дані дають підставу вважати, що жирова дегенерація сполучнотканинних структур стулок є основою єдиного патоморфологічного процесу, який на ранніх стадіях може перебігати латентно або проявлятися недостатністю клапанів, а в подальшому приводити до кальцинозу з ефектом клапанного стенозу. На користь такої динаміки розвитку свідчить той факт, що середній вік хворих з ліпоїдозом без макроскопічних проявів становив  $51,5 \pm 8,7$  року. Пацієнтів, у клапанах яких відрізнялися ліпідні бляшки -  $61,4 \pm 11,5$  року, у спостереженнях класичної кальцинозної хвороби клапана -  $63,7 \pm 14,3$  року.

В 149 хворих був діагностований ІЕ. В 68,5 % випадків (102 клапани) він нашаровувався на вроджену патологію, зміни, що були викликані ревматизмом, або дегенеративні зміни клапанів. У 31,1% випадку (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 із лізосомальними ферментами нейтрофілів, удосталь присутніх у вогнищах uszkodження. Крім того, у фібрині, що відкладається на уражених поверхнях клапанних структур, розмножувалися мікроорганізми, продукти життєдіяльності яких також відігравали роль пошкоджуючого фактора. При підгострому перебігу захворювання в стороні від основного вогнища ураження в грануляційній тканині можна було спостерігати дрібні вогнища периваскулярного фібриноїдного некрозу з макрофагальною реакцією, що говорить про приєднання імунотоксичного компонента запалення. При вторин-

ному ІЕ в препаратах були присутні ознаки вихідного захворювання, які створювали умови для uszkodження ендотеліального покриття клапанних структур і проникнення в них інфекційного агента.

**ВИСНОВОК** Аналіз морфологічного вивчення 937 клапанів, вилучених із приводу клапанних хвороб серця, у зіставленні із клінічними даними, а також із результатами досліджень інших авторів, дозволяє виділити 5 основних механізмів альтерації, присутніх у різних співвідношеннях при вадах клапанів різного генезу. До них відносяться: 1 - спадкова неспроможність сполучної тканини, 2 - гемодинамічна травма структур клапана, що виникає при вродженому або набутому порушенні фізіологічної відповідності напрямків внутрішньосерцевих потоків крові та структур клапана, 3 - імунотоксичне ураження колагенових волокон, що призводить до фібриноїдного некрозу, 4 - ферментативний та бактеріальний лізис клапанних структур, 5 - жирова дегенерація з результатом кальцинозу. Дуже істотним моментом для розвитку будь-якого патологічного процесу в клапанах є uszkodження ендотеліального шару.

**Перспективи подальших досліджень** Подальші дослідження у цьому напрямку дозволять розширити уявлення про механізми альтерації при вадах клапанів різного генезу. Дані, наведені в даній роботі, можуть сприяти розумінню патогенезу різних нозологічних форм хвороб серця, а також їхньої морфологічної верифікації.

#### ЛІТЕРАТУРА

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