

Оригінальні дослідження:

УДК 616.127-007.61

МОРФОМЕТРИЧНИЙ АНАЛІЗ БУДОВИ РІЗНИХ ВІДДІЛІВ МІОКАРДА ЛІВОГО ШЛУНОЧКА ПРИ ГІПЕРТРОФІЧНІЙ КАРДІОМІОПАТІЇ

Балабай А.А.¹, Захарова В.П.², Руденко О.В.², Руденко К.В.²

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, кафедра патологічної анатомії №2, м. Київ, Україна, ORCID ID: 0000-0001-6716-5334

²Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова НАМН України, м. Київ, Україна, ORCID ID: 0000-0003-3139-0366, ORCID ID: 0000-0003-3640-566X, ORCID ID: 0000-0003-4314-5325
e-mail: alina.balabai@gmail.com

Резюме. Метою морфологічного дослідження було визначити зв'язок фігур дизерея (ДЗ) з топографічними порушеннями структур міокарду міжшлуночкової перегородки (МШП) при гіпертрофічній кардіоміопатії (ГКМП), а також провести їх кількісну оцінку у порівнянні з гіпертрофією міокарду хворих із стенозом аортального клапану (АК). Дослідження проводили на серцях трьох пацієнтів, які померли від ГКМП (2 випадки – обструктивна форма та 1 - необструктивна форма ГКМП) та трьох пацієнтів із стенозом АК (група порівняння). В якості контролю використовували вісім інтактних сердець новонароджених та два серця молодих людей, які померли від нещасних випадків. Із лівого шлуночка (ЛШ) на базальному, середньому та верхівковому рівнях вирізали пластини міокарду, фрагментували їх на шматочки, виготовляли гістологічні препарати, які потім підлягали морфометричному дослідженню. В МШП та вільних стінках ЛШ визначали площі зон розгалуження кардіоміоцитів (КМЦ). Сюди входили як вогнища з хаотичним розташуванням КМЦ (дезорганізація міокарду), так і зони відхилення від паралельної орієнтації м'язових волокон у зв'язку з пересіченням різнонаправлених міоцитарних пучків або зустріччю з інтерстиціальними структурами. Вимірювали загальну площу зрізів МШП та вільних стінок ЛШ, потім вираховували відсотковий вміст в них площі розгалуження КМЦ. Таким же чином проводили аналіз поширеності фокусів дезорганізації КМЦ (ізолювано) та вогнищ ДЗ. Отримані результати показали, що велика кількість вогнищ хаотичного розташування КМЦ є характерною гістологічною ознакою ГКМП. Такі вогнища дезорганізації при несприятливому розвитку подій перетворюються на фігури ДЗ зі своєрідними ознаками руйнування КМЦ (вогнищевий лізис з дисоціацією і зменшенням числа міофібрил). В зонах ДЗ розвивається замісний фіброз. Нами показаний зв'язок таких змін з деформацією міоцитарних фрагментів в зонах розгалуження пучків міокардіальних волокон. Оцінка площ зон розгалуження та дезорганізації міокарду показала, що при ГКМП ці показники були значно вище, ніж в нормі та при гіпертрофії міокарду, що пов'язана зі стенозом АК. При нормальній будові міокарду ДЗ розвивається значно рідше, але також в зонах деформації м'язових волокон. Це свідчить на користь того, що генетичні фактори відіграють негативну роль вже на етапі ембріогенезу, перешкоджають правильній організації м'язових волокон в пучки певного напрямку. При цьому утворюється багато деформуючих кутів, що сприяють руйнуванню КМЦ з утворенням фігур ДЗ, тому у хворих зі стенозом АК ДЗ розвивається значно рідше ніж при ГКМП. Проте у хворих ГКМП зміни клітин, характерні

для ДЗ, можуть розвиватись навіть у пучках паралельно орієнтованих КМЦ.

Ключові слова: гіпертрофічна кардіоміопатія, міжшлуночкова перегородка, фігури дизерея, морфометрія.

Вступ. Гіпертрофічна кардіоміопатія (ГКМП) є успадкованою хворобою міокарда, що характеризується гіпертрофією ЛШ серця за відсутності інших причин гіпертрофії [1]. Результати попередніх епідеміологічних досліджень повідомляли, що поширеність ГКМП становить 1:500 (0,2%) в загальній популяції, проте сучасні можливості діагностики з використанням генетичних тестів та МРТ серця свідчать, що ГКМП трапляється значно частіше: 1:200 (0,5%) [2]. Є точка зору, що справжня поширеність ГПМК невідома, тому що більшість випадків залишаються недіагностованими [3]. У 70% пацієнтів гіпертрофія виражена в базальній частині МШП та супроводжується обструкцією вихідного тракту ЛШ з порушенням його діастолічної функції [4]. ГКМП посідає перше місце серед причин раптової серцевої смерті у молодих людей [5]. Етіологічні фактори розвитку ГКМП у теперішній час невідомі, найбільш обговорюваною є теорія про генетичну природу захворювання. На сьогодні ідентифіковано більше ніж 1500 мутацій по меншій мірі в 20 генах, що кодують міофіламенти саркомерів або Z-дисків, більшість з яких наслідуються за аутомомно-домінантним типом та виступають тригерами морфо-функціональних проявів гіпертрофії міокарда [6]. Обговорюється також можлива роль дисплазії мітрального клапану в розвитку ГКМП [7].

Обґрунтування дослідження. За даними багатьох досліджень гістологічні зміни при ГКМП лежать в основі гемодинамічних та клінічних проявів хвороби і представлені тріадою ознак структурного ремоделювання міокарда: гіпертрофія КМЦ, порушення орієнтації м'язових волокон з формуванням фігур ДЗ і фіброз різного ступеня [8].

В зонах ДЗ окремі КМЦ чи групи КМЦ розташовуються хаотично під кутом або перпендикулярно один до одного, а в місцях максимальної товщини МШП, так званих гіпертрофічних вузлах, КМЦ можуть з'єднуватись по типу кінець в бік. Вважається, що з'єднання КМЦ з бічним сполученням є характерною мікроскопічною ознакою ГКМП [9]. В зв'язку з тим, що дезорганізовані КМЦ з'єднані один з одним та з впорядкованим міокардом під різними, часто досить великими кутами, зігнуті міофібрили таких міоцитів підлягають дегенеративним змінам, що призводять до руйнування окремих сегментів м'язових волокон. Сегменти КМЦ, що збереглися, втративши зв'язок з оточуючими клітинами, дефо-

рмуються та дезорієнтуються ще більше, в результаті чого утворюються класичні фігури ДЗ. М'язові клітини в зонах ДЗ втрачають свої тинкторіальні властивості, збільшують свою площу за рахунок набряку та дисоціації міофібрил, кількість яких при цьому зменшується. На кінцевому етапі стираються межі між окремими КМЦ в результаті загибелі сарколеми, а КМЦ, що загинули, заміщуються фіброзом [10;11].

ДЗ не є патогномонічною морфологічною ознакою ГПМК, він описаний також у випадках гіпертрофії іншого генезу (стеноз АК, артеріальна гіпертензія, у навколо рубцевому міокарді при ішемічній хворобі серця), однак ступінь вираженості ДЗ у МШП хворих з ГКМП значно вищий ніж при інших патологіях [12;13]. Тим не менш, серед гістологів немає консенсусу щодо кількісних характеристик ДЗ, необхідних для встановлення морфологічного критерію діагностики ГКМП.

Мета дослідження. Визначити зв'язок фігур ДЗ з топографічними порушеннями структур міокарду МШП при ГКМП, а також провести їх кількісну оцінку у порівнянні з гіпертрофією міокарду хворих із стенозом АК.

Матеріал і методи. Ми досліджували серця трьох пацієнтів, які померли від ГКМП та серця трьох пацієнтів із стенозом АК. В двох спостереженнях була обструктивна форма ГКМП з потовщенням базальних відділів МШП в одному серці до 3,3 см, в другому – до 3,0 см. Смерть в обох випадках наступила від порушення ритму серця. У третього хворого була термінальна стадія необструктивної форми ГКМП. Товщина стінок ЛШ в даному спостереженні коливалась від 1,5 до 2,3 см.

В якості контролю використовували вісім сердець новонароджених. Така група була обрана нами свідомо, так як розмір досліджуваного матеріалу дозволяв на одному предметному склі розмістити повний гістологічний зріз ЛШ серця без порушення взаємного розташування м'язових волокон. У зв'язку з тим, що міокард ЛШ новонароджених відрізняється від міокарду дорослих незрілістю міофібрилярного апарату та інших структур КМЦ, ми провели дослідження двох інтактних сердець молодих людей, які померли від нещасних випадків. В цих серцях, також як і в серцях хворих ГКМП та стенозом АК, з ЛШ на базальному, середньому та верхівковому рівнях вирізали пластини міокарду, фіксували в 10% нейтральному формаліні, після чого фрагментували їх на шматочки, проводили через спирти наростаючої концентрації та заливали парафіном за загальноприйнятою методикою. Парафінові зрізи товщиною 5-7 мкм, виготовляли на мікротомі Leica SM 2000 R та фарбували гематоксиліном і еозинном. Для визначення стану сполучної тканини застосовували фарбування за Ван Гізоном. Стан еластичних волокон оцінювали після фарбування препаратів фукселіном за Вейгертом. Мікроскопічні дослідження проводили за допомогою мікроскопа Olympus BX41 (об.х2, ок.х10). В МШП та вільних стінках ЛШ визначали площі всіх ділянок, в яких КМЦ з'єднувались один з одним під кутом більше 60° (зона розгалуження). Сюди входили як вогнища з хаотичним розташуванням КМЦ (дезорганізація міокарду), так і зони відхилення від паралельної орієнтації м'язових волокон у зв'язку з пересіченням різнонаправлених міоцитарних пучків або зустрічно з інтерстиціальними структурами. Також вимірювали загальну площу зрізів МШП та вільних стінок ЛШ, потім вираховували відсотковий вміст в них площі розгалуження КМЦ. Таким же чином проводили аналіз поширеності фокусів дезорганізації КМЦ (ізолювано) та вогнищ ДЗ.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили після створення бази даних в редакторі Microsoft Excel, користуючись методом варіаційної ста-

тистики для середніх величин. Усі значення представлені у вигляді $M \pm m$, де M - середнє значення показника, m - стандартна похибка середньої. При порівнянні середніх величин користувались коефіцієнтом Ст'юдента для визначення вірогідності порівнюваних величин. Усі кількісні показники визнавали вірогідними при $p < 0,05$.

Результати дослідження. У серцях новонароджених ознак ДЗ в зрізах, що досліджувалися, виявлено не було. Найбільше зміни напряму КМЦ були виражені в базальних сегментах МШП (табл.1): зони розгалуження займали в середньому 13,3 % площі поперечних зрізів. При цьому 9,7% припадали на локуси дезорганізації. В середній частині МШП ці показники склали, відповідно: $9,7 \pm 2,8\%$ та $6,9 \pm 1,6\%$. В верхівковому відділі МШП площа ділянок розгалуження складала $6,9 \pm 1,6\%$, вогнищ дезорганізації – $0,4 \pm 0,06\%$.

Таблиця 1

Відсотковий вміст площі зон розгалуження, дезорганізації та ДЗ на різних рівнях МШП інтактних сердець новонароджених

Рівень МШП	Кількість зрізів	Площа зони		
		Розгалуження	дезорганізації	ДЗ
Базальний відділ	40	$13,3 \pm 3,1$	$3,1 \pm 0,5$	0
Середній відділ	40	$9,7 \pm 2,8$	$1,8 \pm 0,3$	0
Верхівковий відділ	40	$6,9 \pm 1,6$	$0,4 \pm 0,06$	0

У вільних стінках нормальних сердець новонароджених ділянок, в яких КМЦ розташовуються між собою під кутом більше 60° (навіть без ознак дезорганізації м'язових пучків) значно менше, ніж в МШП (табл.2): в базальному відділі площа їх займає $5,2 \pm 2,1\%$ від всієї площі вільних стінок, в середньому відділі – дещо більше ($8,8 \pm 4,1\%$), а верхівкових сегментах – $7,9 \pm 2,3\%$. Площа вогнищ дезорганізації була ще меншою $1,1 \pm 0,3\%$ в основі, $0,5 \pm 0,01\%$ - в середній частині та $0,4 \pm 0,03\%$ в області верхівки. Фігур ДЗ в вільних стінках ЛШ, так як і в МШП, сердець новонароджених не спостерігали.

Таблиця 2

Відсотковий вміст площі зон розгалуження, дезорганізації та ДЗ на різних рівнях вільних стінок інтактних сердець новонароджених

Відділи вільних стінок ЛШ	Кількість зрізів	Площа зони		
		розгалуження	дезорганізації	ДЗ
Базальний відділ	40	$5,2 \pm 2,1$	$1,1 \pm 0,3$	0
Середній відділ	40	$8,8 \pm 4,1$	$0,5 \pm 0,01$	0
Верхівковий відділ	40	$7,9 \pm 2,3$	$0,4 \pm 0,03$	0

Дані морфометрії міокарду нормальних сердець у дорослих не відрізнялися достовірно від результатів, що ми отримали при вивченні ЛШ сердець новонароджених. Проте, в зрілому міокарді більш демонстративно представлені ділянки змін напряму м'язових волокон (розгалуження) та різні варіанти дезорганізації. Однак, ні розгалуження пучків м'язових волокон, ні дезорганізація КМЦ не супроводжувалися розволокненням та зникненням міофібрил в здорових серцях. Характерною знахідкою в базальних зрізах МШП були «равликоподібні» пучки м'язових волокон, що вертикально пронизували

Таблиця 4

Відсотковий вміст площі зон розгалуження, дезорганізації та ДЗ на різних рівнях вільних стінок серця при ГКМП

Відділи вільних стінок ЛШ	Кількість зрізів	Площа зон		
		розгалуження	дезорганізації	ДЗ
Базальний відділ	42	8,7±2,3	3,1±0,8	9,4±4,2*
Середній відділ	42	7,4±2,3	4,5±1,8	5,2±1,3**
Верхівковий відділ	36	6,8±1,4	1,2±0,4	3,2±0,8

* Достовірно в порівнянні з базальним відділом МШП (табл.3), $p \leq 0,001$ ** Достовірно в порівнянні з середнім відділом МШП, $p \leq 0,001$

Гіпертрофія КМЦ в даному випадку компенсує генетичну недосконалість скоротливих білків саркомерів, а також – випадіння з систоло-діастолічної функції міокарду ділянок ДЗ та фіброзу. В наших спостереженнях при ГКМП діаметр КМЦ часто перевищував 30 мкм. Але надлишкові розміри КМЦ зменшували відносну щільність капілярів, що невідворотно призводило до гіпоксичного пошкодження м'язових клітин із заміною їх фіброзною тканиною.

Крім того, в одному серці з ГКМП ми виявили дрібні вогнища ішемії міокарду по типу мікроінфарктів. Їх виникнення можна пов'язати із ремодельованням інтрамуральних артерій (потовщення та фіброз стінок зі зменшенням просвіту), які описані при ГКМП й іншими авторами. В двох полях зору фокуси ішемічного некрозу трансформувались у дрібні рубці.

У серцях з обструктивною формою ГКМП додатковим джерелом фіброзу була субаортальна зона ендокарду МШП. В цій області відбувається патологічний контакт передньої стулки мітрального клапану з МШП в момент систоли. Хронічна гемодинамічна травма ендокарду призводить до пошкодження ендотелію з наступним наростаючим фіброзом. Ригідність фіброзованого ендокарду стимулює посилення гіпертрофії КМЦ субендокардального шару міокарду базального відділу МШП. На стадії декомпенсації гіпертрофія КМЦ змінюється фіброзом, що вносить свою лепту в патогенез ГКМП.

Всі описані вище морфологічні ознаки зустрічаються і при інших захворюваннях серця. Для того, щоб дізнатися, які з цих ознак є найбільш специфічними для ГКМП, ми для порівняння провели морфологічні дослідження трьох рівнів міокарду трьох сердець з набутим стенозом АК.

Виявилось, що у хворих з набутотою аортальною вадою в МШП (табл.5) величина площ, які займають зони розгалуження та дезорганізації, не відрізняється достовірно від нормальних значень (табл.1), але вона значно менша, ніж при ГКМП, особливо в базальних відділах. Разом із тим, на відміну від інтактних (нормальних) сердець, в серцях із стенозом АК в МШП знаходили зони ДЗ, але площа їх була значно меншою, ніж при ГКМП. Така ж тенденція простежувалась і у вільних стінках ЛШ, але величини всіх досліджуваних площ були більш низькими, ніж при ГКМП.

основу масу циркулярно орієнтованих КМЦ. В одному серці схожий пучок, але менших розмірів, виявлений на зрізах середньої частини МШП. Є підстави пов'язати ці знахідки зі знайденими нами раніше, при макроскопічній препаратії свинячих сердець, великими тяжами міокарду, що ідуть в МШП вздовж поздовжньої її осі від задньо-медіальних сегментів фіброзних кілець мітрального та трикуспідального клапанів [14]. Даний тяж має спіралеподібну будову та зовнішні його шари формують апікальну петлю міокарду (по Torrent- Guasp) [15]. Така складна геометрія базальної частини МШП може створювати передумови для виникнення ділянок не тільки дезорганізації, але й ДЗ.

У пацієнтів з ГКМП всі морфометричні показники, які ми досліджували, перевищують такі ж, які відносяться до інтактних сердець (табл.3). Звертає на себе увагу той факт, що значні ділянки поверхонь зрізів МШП при ГКМП займають фігури ДЗ. При чому, площі ДЗ часто (статистично не достовірно) переважали сумарні розміри площі дезорганізації. Це пов'язано з тим, що зміни КМЦ, які характерні для феномену ДЗ (зменшення кількості, дисоціація та руйнування міофібрил, пошкодження сарколеми зі стиранням меж КМЦ, хаотичне зміщення залишків КМЦ), в серцях з ГКМП були присутні не тільки в зонах дезорганізації міокарду та по лініях пересічення різнонаправлених пучків КМЦ, але й при помірній деформації м'язових волокон поблизу судин, а також – в пластах паралельно орієнтованих міоцитів. Особливо часто це зустрічалось в препаратах серця з термінальною фазою необструктивної форми ГКМП.

Таблиця 3

Відсотковий вміст площі зони розгалуження, дезорганізації та ДЗ на різних рівнях МШП серця при ГКМП

Рівень МШП	Кількість зрізів	Площа зони		
		розгалуження	дезорганізації	ДЗ
Базальний відділ	30	26,4±4,8*	17,2±5,4*	29,8±5,9*
Середній відділ	30	13,4±2,3*	12,1±6,3*	18,7±3,1*
Верхівковий відділ	30	7,1±2,5*	3,8±0,4*	4,2±1,1*

*Достовірно в порівнянні з аналогічними показниками табл.1, $p \leq 0,001$

В базальному та середньому відділах вільних стінок ЛШ при ГКМП площа ДЗ (табл.4) була достовірно менше, ніж в МШП (табл.3). Однак ГКМП супроводжувалась формуванням фігур ДЗ в паралельно орієнтованих м'язових волокнах не тільки в МШП, але й у вільних стінках ЛШ. Так, в базальних (особливо – задніх) сегментах стінок ЛШ вогнища ДЗ займали 9,4±4,2% від всієї площі зрізів, тоді як розміри всіх ділянок дезорганізації склали 8,7±2,3%. Отже, утворення деяких вогнищ ДЗ не були пов'язані зі складною архітектонікою міокарду. Зокрема, частина з них локалізувалась на межі з зонами фіброзу, який, так як і дезорганізація міокарду та феномен ДЗ, являється характерним морфологічним проявом ГКМП. Окрім того, при ГКМП, що впливає з назви цього захворювання, обов'язково присутнє збільшення розмірів КМЦ, що збереглися.

Таблиця 5

Відсотковий вміст площі зон розгалуження, дезорганізації та ДЗ на різних рівнях МШП сердець при набутому стенозі АК

Відділ МШП	Кількість зрізів	Площа зони		
		розгалуження	дезорганізації	ДЗ
Базальний відділ	30	15,6± 4,2**	2,8± 0,6*	3,6± 1,0*
Середній відділ	30	8,4± 2,4	2,2± 0,4*	2,3± 0,8*
Верхівковий відділ	30	6,3± 1,1	0,9± 0,1**	1,1± 0,3**

* Достовірно в порівнянні з показниками при ГКМП (табл.11.3), $p < 0,001$; ** Достовірно в порівнянні з показниками при ГКМП, $p < 0,001$

Обговорення результатів. Однією з характерних гістологічних ознак ГКМП є наявність в міокарді ЛШ великої кількості вогнищ хаотичного розташування КМЦ (дезорганізації), які при несприятливому розвитку подій, перетворюються на фігури ДЗ зі своєрідними ознаками руйнування КМЦ. Нами показаний зв'язок таких змін з деформацією міоцитарних фрагментів, навіть при гіпертрофії міокарду ЛШ, не пов'язаною з ГКМП, а також в зонах розгалуження пучків міокардіальних волокон на дві різнонапрямлені «стрічки». Оцінка площ зон розгалуження та дезорганізації міокарду показала, що при ГКМП ці показники були значно вище, ніж в нормі та при гіпертрофії міокарду, що пов'язана зі стенозом АК. Це свідчить на користь того, що генетична неповноцінність саркомерів відіграє негативну роль вже на етапі ембріогенезу, перешкоджає правильній організації м'язових волокон в пучки («стрічки», по Torrent-Guasp) певного напрямку. При цьому утворюється багато деформуючих кутів, що сприяють руйнуванню КМЦ, з утворенням фігур ДЗ. До того ж, при ГКМП на термінальних стадіях хвороби локуси дисоціації, лізису та зменшення числа міофібрил КМЦ відмічаються і в пластах паралельно орієнтованих м'язових волокон. В зонах ДЗ розвивається замісний фіброз. КМЦ, що межують з вогнищами фіброзу, при скороченні долають опір ригідної сполучної тканини. Підвищення функції стимулює гіпертрофію КМЦ. Остання, як зазначалось вище, в свою чергу призводить до збільшення фіброзу та зниження загальної кількості ефективно працюючих КМЦ.

Висновки. Таким чином, ми можемо стверджувати, що у досліджених серцях померлих пацієнтів з ГКМП були генетично обумовлені порушення гістоархітектоніки міокарду, особливо в верхній третині МШП. Ці зміни, в умовах неповноцінності скоротливих білків, створювали передумови для розвитку інтрацелюлярного руйнування КМЦ з утворенням фігур ДЗ. При нормальній будові міокарду ДЗ розвивається значно рідше, але також в зонах деформації м'язових волокон.

References:

1. Maron B.J. Hypertrophic cardiomyopathy / B. J. Maron, M. S. Maron// Lancet.- 2013.- Vol. 381. - № 9862. – P. 242-255.
2. Semsarian C. New perspectives on the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy / C. Semsarian, J. Ingles, M.S. Maron, B.J. Maron// J. Am. Coll. Cardiol. – 2015. – Vol. 65. - №12. – P.1249–1254.
3. Maron M.S. Occurrence of Clinically Diagnosed Hypertrophic Cardiomyopathy in the United States / M.S.

4. Maron, J.L. Hellawell, J.C. Lucove [et al.]// Am. J. Cardiol. – 2016. - Vol. 117. - №10. – P.1651-1654.
4. Seggewiß H. Syncope in hypertrophic (obstructive) cardiomyopathy/ H.Seggewiß, A. Koljaja-Batzner, K. Seggewiß, M. Meesmann// Herzschr. Elektrophysiol. – 2018. – Vol.29. - №2. – P.178–182.
5. Hayashi M. The spectrum of epidemiology underlying sudden cardiac death / M. Hayashi, W. Shimizu, C.M. Albert //Circ. Res. – 2015. – Vol.116. - №12. – P.1887-1906.
6. Ueda Yu.A One Health Approach to Hypertrophic Cardiomyopathy /Yu Ueda, Joshua A. Stern // Yale J. Biol. Med. - 2017. – Vol. 90. - №3. – P.433–448.
7. Mitral valve disease - morphology and mechanisms / R. A. Levine, A. A. Hagège, D.P. Judge [et al.]. // Nat. Rev. Cardiol. – 2015. - №12. – P. 689–710.
8. Marian A.J. Hypertrophic cardiomyopathy: genetics, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and therapy /A.J. Marian, E. Braunwald //Circ Res. – 2017. – Vol.121. - №7. – P.749-770.
9. Side-to-side linking of myocardial cells in hypertrophic cardiomyopathy: whole heart microscopic observation with tangential sections /M.Hirotake, M. Yamauchi, M. Yoshida [et al.]. // Pathol. Int. – 2005. – Vol.55. - №11. – P. 677-687.
10. Kittleson M.D. The genetic basis of hypertrophic cardiomyopathy in cats and humans / M.D. Kittleson , K.M. Meurs, S.P. Harris //J. Vet. Cardiol.- 2015. - № 1. – P.53–73.
11. Månsson A. Hypothesis and theory: mechanical instabilities and non-uniformities in hereditary sarcomere myopathies / A. Månsson // Front. Physiol. - 2014. - № 5. – P. 350.
12. The diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy by cardiovascular magnetic resonance / R.A. Noureldin, S. Liu, S.N. Marcelo [et al.]// J. Cardiovasc. Magn. Reson. – 2012. – Vol.14. - №1. – P.17.
13. Czarny M.J. Diagnosis and management of valvular aortic stenosis /M.J.Czarny, J.R. Resar // J. Clin. Med. Insights. Cardiol. – 2014. – Vol. - №1. – P.15–24.
14. Morfologicheskiye osnovy dinamicheskikh kharakteristik miokarda levogo zheludochka serdtsa / Ye.M. Trembovetskaya, G.V.Knyshov, V.P.Zakharova [ta in.].// Sertse i sudini. – 2015. - №3. – S.51-60.
15. Buckberg G.D.Ventricular structure - function relations in health and disease: Part I. The normal heart / G.D. Buckberg, J. I.E. Hoffman, H.C. Coghlan Navin, C. Nanda // European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. – Vol. 47. - № 4. – P. 587–601.

УДК 616.127-007.61

МОРФОМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СТРОЕНИЯ РАЗНЫХ ОТДЕЛОВ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПРИ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

Балабай А.А.¹, Захарова В.П.², Руденко Е.В.², Руденко К.В.².

¹Национальний медичинський університет імені А.А.Богомольця, кафедра патологічної анатомії №2, г. Київ, Україна, ORCID ID: 0000-0001-6716-5334

²Национальний інститут серцево-судинної хірургії імені Н. М. Амосова НАМН України, г. Київ, Україна, ORCID ID: 0000-0003-3139-0366, ORCID ID: 0000-0003-3640-566X, ORCID ID: 0000-0003-4314-5325, e-mail: alina.balabai@gmail.com

Резюме. Целью морфологического исследования было определить связь фигур дизарея (ДЗ) с топографическими нарушениями структур миокарда межже-

лудочковой перегородки (МЖП) при гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП), а также провести их количественную оценку по сравнению с гипертрофией миокарда больных со стенозом аортального клапана (АК). Исследования проводили на сердцах трех пациентов, умерших от ГКМП (2 случая - обструктивная форма и 1 - необструктивная форма ГКМП) и трех пациентов со стенозом АК (группа сравнения). В качестве контроля использовали восемь интактных сердец новорожденных и два сердца молодых людей, умерших от несчастных случаев. В левом желудочке (ЛЖ) на базальном, среднем и верхушечном уровнях вырезали пластины миокарда, фрагментировали их на кусочки, изготавливали гистологические препараты, которые затем подлежали морфометрическому исследованию. В МЖП и свободных стенках ЛЖ определяли площади зон разветвления кардиомиоцитов (КМЦ). Сюда входили как очаги с хаотическим расположением КМЦ (дезорганизация миокарда), так и зоны отклонения от параллельной ориентации мышечных волокон в связи с пересечением разнонаправленных миоцитарных пучков или встречей с интерстициальными структурами. Измеряли общую площадь срезов МЖП и свободных стенок ЛЖ, затем вычисляли содержание в них площадей разветвления КМЦ. Таким же образом проводили анализ распространения фокусов дезорганизации КМЦ (изолированно) и очагов ДЗ. Полученные результаты показали, что большое количество очагов хаотического расположения КМЦ является характерным гистологическим признаком ГКМП. Такие очаги дезорганизации при неблагоприятном развитии событий превращаются в фигуры ДЗ со своеобразными признаками разрушения КМЦ (очаговый лизис с диссоциацией и уменьшением числа миофибрилл). В зонах ДЗ развивается заместительный фиброз. Нами показана связь таких изменений с деформацией миоцитарных фрагментов в зонах разветвления пучков миокардиальных волокон. Оценка площадей зон разветвления и дезорганизации миокарда показала, что при ГКМП эти показатели были значительно выше, чем в норме и при гипертрофии миокарда, связанной со стенозом АК. При нормальном строении миокарда ДЗ развивается значительно реже, но также в зонах деформации мышечных волокон. Это свидетельствует в пользу того, что генетические факторы играют негативную роль уже на этапе эмбриогенеза, препятствуют правильной организации мышечных волокон в пучки определенного направления. При этом образуется много деформирующих углов, которые способствуют разрушению КМЦ с образованием фигур ДЗ, поэтому у больных со стенозом АК ДЗ развивается значительно реже, чем при ГКМП. Однако у пациентов ГКМП изменения клеток, характерные для ДЗ, могут развиваться даже в пучках параллельно ориентированных КМЦ.

Ключевые слова: гипертрофическая кардиомиопатия, межжелудочковая перегородка, фигуры дизаррея, морфометрия.

UDC 616.127-007.61

MORPHOMETRIC ANALYSIS OF THE STRUCTURE OF DIFFERENT MYOCARDIAL DEPARTMENTS OF LEFT VENTRICULAR IN HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY

A.A. Balabai ¹, V.P. Zakharova ², E.V. Rudenko ², K.V. Rudenko ²

¹ Bogomolets National Medical University, department of pathological anatomy №2, Kyiv, Ukraine,

ORCID ID: 0000-0001-6716-5334

²M.M. Amosov National Institute of Cardiovascular Surgery of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine, ORCID ID: 0000-0003-3139-0366, ORCID ID: 0000-0003-3640-566X, ORCID ID: 0000-0003-4314-5325, e-mail: alina.balabai@gmail.com

Abstract. Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is inherited myocardial disease characterized by hypertrophy of the left ventricle (LV) of the heart in the absence of other causes of hypertrophy. HCM is the most common cause of sudden cardiac death in young people. The etiological factors of the disease remain unknown, the genetic nature of HCM development is the most discussed theory. According to many studies, histological changes in HCM are the basis of hemodynamic and clinical manifestations of the disease. They are presented by the triad of structural myocardial remodeling: hypertrophy of cardiomyocytes (CMCs), violation of the muscle fibers orientation with the formation of disarray (DS) and varying degrees of fibrosis. There is no consensus among the histologists regarding the quantitative characteristics of the DS required to establish a morphological criterion for diagnosis of HCM.

The aim of the morphological study was to determine the relationship between the DS and topographic disorders of the myocardial structures of IVS with HCM, as well as to quantify it in comparison with hypertrophy of the myocardium of patients with aortic valve (AV) stenosis. Studies were performed on the hearts of three patients who died from HCM (2 cases - obstructive and 1 - nonobstructive HCM) and 3 patients with AV stenosis (comparison group). Eight intact hearts of newborns and two hearts of young people, who died of accidents, were used as a control. The LV at the basal, middle and apex levels was cut into small pieces. Tissue specimens were prepared for histological and a morphometry examination. The areas of branching zones of CMCs were determined in the IVS and free walls of the LV. These included centers with chaotic placement of CMCs (disorientation of the myocardium) and the deviation zones from the parallel orientation of muscle fibers due to the intersection of multi-directional myocytic bundles or the meeting with interstitial structures. The total area of sections of the IVS and the free walls of the LV was measured, and then the percentage content of the CMCs branching was calculated. An analysis of the prevalence of the focuses of CMCs disorganization (isolated) and the centers of DS was carried out in the same way. The results showed that a large number of foci of chaotic CMCs location is a characteristic histological feature of HCM. Such foci of disorganization turn into DS with peculiar signs of destruction of CMCs (focal lysis with dissociation and a decrease in the number of myofibrils). Replacement fibrosis develops in the DS areas. We have shown the association of such changes with deformation of myocyte fragments in the zones of branching myocardial fibers. Estimation of the areas of branching and disorientation of the myocardium showed that these parameters were significantly higher in HCM than in normal hearts and in myocardial hypertrophy associated with AV stenosis. In normal structure of the myocardium DS develops much less frequently, but also in the zones of deformation of muscle fibers. This suggests that genetic factors play a negative role already at the stage of embryogenesis, preventing the proper organization of muscle fibers in bundles of a particular direction. At the same time, many deforming angles have formed and contribute to the destruction of the CMCs with the formation of DS, therefore, in patients with AV stenosis, DS develops much less frequently. However, in patients with HCM, cellular changes of DS can develop even in bundles of parallel-oriented CMCs.

Keywords: hypertrophic cardiomyopathy, interventricular septum, disarray, morphometry.

Стаття надійшла до редакції 10.08.2018 р