

<https://doi.org/10.30702/ujcvs/19.3712/074023-027>  
УДК 616.126.42:616.127-007.61

**Захарова В. П.**<sup>1</sup>, д-р мед. наук, завідувачка відділу патології з патологічною анатомією

**Руденко О. В.**<sup>1</sup>, канд. мед. наук, провідний науковий співробітник відділу патології з патологічною анатомією

**Трембовецька О. М.**<sup>1</sup>, д-р мед. наук, завідувачка відділу біомедичних технологій та електромеханічних проблем серцево-судинної системи

**Захарцева Л. М.**<sup>2</sup>, д-р мед. наук, професор, завідувачка кафедри патологічної анатомії № 1

<sup>1</sup>ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України», м. Київ, Україна

<sup>2</sup>Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна

## Патогенетична роль мітрального клапана при гіпертрофічній кардіоміопатії

**Резюме.** Робота присвячена результатам дослідження ролі мітрального клапана (МК) у патогенезі гіпертрофічної кардіоміопатії (ГКМП). Мета роботи полягає у визначенні ролі МК у патогенезі ГКМП. Морфологічне дослідження проведено на операційному матеріалі: 36 фрагментів МК, 41 зразок міжшлуночкової перегородки (МШП), які були резеційовані під час операції Ferrazzi, 4 аутопсійних випадки стенозу аортального клапана (СтАК). Дані морфологічних досліджень зіставлені з результатами ехокардіографії (ЕхоКГ). Обстежено 41 пацієнта з ГКМП (29 чоловіків і 12 жінок, середній вік –  $39,8 \pm 15,3$  року), 53 пацієнти із СтАК (група порівняння), 54 здорових добровольці (24 чоловіки і 30 жінок, середній вік –  $33,2 \pm 8,5$  року). Проаналізовано ЕхоКГ-показники максимального поздовжнього зміщення базального відділу міокарда лівого шлуночка (ЛШ).

При ГКМП реєструються зміни МК у вигляді атипових хорд, які прикріплюються до гладкої частини передньої стулки, руйнування ендотеліального шару на шлуночкової поверхні цієї стулки, збільшення розмірів стулки та хорд, розширення спонгіозного та фіброз компактного шару. У базальній частині МШП на ендокарді утворюється мітральна фіброзна пляма. На ділянці міокарда під мітральною фіброзною плямою спостерігається максимальна гіпертрофія кардіоміоцитів та інтерстиціальний фіброз. У пацієнтів із ГКМП за допомогою вектор-ЕхоКГ зареєстровано асиметричне скорочення базальних сегментів ЛШ за рахунок зменшення поздовжнього зсуву перегородкових, нижнього та переднього сегментів і збільшення цього показника для задньої та бокової стінок.

**Ключові слова:** гіпертрофічна кардіоміопатія, мітральний клапан, кардіоміоцити, морфологія, ЕхоКГ.

Відомо, що систоло-діастолічний рух мітрального клапана (МК) визначається траєкторіями трансмітрального й інтравентрикулярного потоків крові. У кінці діастолі крайові ділянки стулок МК (шорстка частина стулок) підхоплюються турбулентними потоками, які виникають під час руху крові з лівого передсердя (ЛП) до кінцево-систолічного об'єму крові лівого шлуночка (ЛШ) (так званий втоплений струмінь). Ці вихрові потоки спрямовують край стулок до центру трансмітраль-

ного потоку, де в результаті зниженого тиску вони змикаються і завдяки силі поверхневого натягу утримуються в такому стані, забезпечуючи герметичність закриття мітрального отвору. Стулки відкриваються, коли тиск крові в ЛП наприкінці систоли починає перевищувати тиск у ЛШ [1].

Гіпертрофічна кардіоміопатія часто супроводжується клінічними проявами мітральної недостатності [2]. При цьому передня стулка МК зазвичай розширена і

фіброзована по краю, а хорди її витягнуті. Крім того, останнім часом дослідники звернули увагу на те, що у хворих з обструктивними ГМКП на передній стулці МК є атипові хорди, які прикріплені до гладкої її частини. У літературі збільшення розмірів клапанних структур пояснюється тим, що передня стулка МК в результаті ефекту Вентурі втягується в потік крові, який прямує з ЛШ до аорти [3]. І на певному етапі ремоделювання стулка в момент пізньої систоли починає торкатися базального відділу міжшлуночкової перегородки (МШП), де внаслідок цього формується так звана мітральна фіброзна пляма.

Питання про те, чому при ГМКП порушується фізіологічний акт замикання стулок МК, залишається відкритим. У літературі також не описано, чи відіграє фіброзна пляма на МШП якусь роль у патогенезі ГМКП.

**Мета роботи** – визначити патогенетичну роль мітрального клапана при ГМКП.

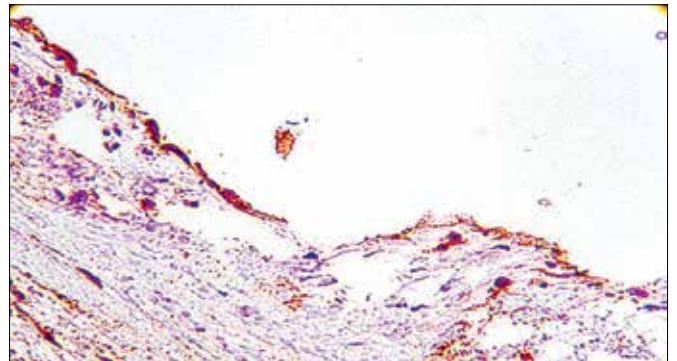
**Матеріали та методи.** Морфологічне дослідження було проведено на операційному матеріалі: 36 фрагментів МК, а також 41 зразок гіпертрофованої МШП, які були резеційовані під час операції Ferrazzi. Для порівняння результатів використовували аутопсійний матеріал померлих зі стенозом аортального клапана (СТАК) (4 випадки). Тканинні зразки фіксували в 10 % нейтральному формаліні, після чого проводили через спирти зростаючої концентрації та заливали парафіном за загальноприйнятою методикою. Парафінові зрізи завтовшки 5–7 мкм виготовляли на мікромомі Leica SM 2000 R й фарбували гематоксиліном та еозином. Для диференціювання колагенових і м'язових волокон застосовували фарбування за Ван Гізоном. Еластичний каркас оцінювали за допомогою селективного фарбування фукселіном за Вейгертом. Для дослідження ендотеліоцитів застосовували імуногістохімічну технологію із CD34 (Class II Clone GVEnd 10, DAKO) антитілами, згідно з рекомендаціями виробника. Отримані гістологічні препарати досліджували за допомогою мікроскопа Olympus BX41 з програмним забезпеченням CellSens Dimension.

У зв'язку з тим що функція МК значною мірою залежить від гемодинамічних потоків, які формуються внаслідок скорочення і розслаблення міокарда лівих відділів серця, ми вирішили зіставити результати морфологічних досліджень із результатами функціональної діагностики за допомогою ЕхоКГ (стандартної ЕхоКГ і технології спекл-трекінг). До основної групи дослідження увійшов 41 пацієнт з ГМКП: 29 чоловіків і 12 жінок віком від 2 до 69 років, середній вік яких сягав  $39,8 \pm 15,3$  року. Групу порівняння становили 53 пацієнти із СТАК: 39 чоловіків і 14 жінок віком від 15 до 68 років, середній вік яких був  $42,2 \pm 14,3$  року. Як контроль використовували дані Еходослідження 54 здорових добровольців: 24 чоловіки і 30 жінок віком від 17 до 62 років, середній вік яких

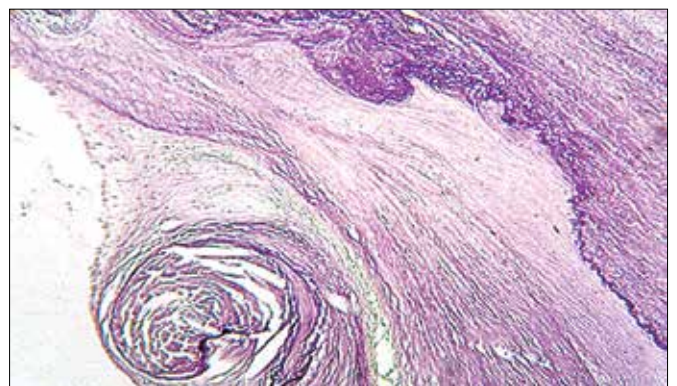
був  $33,2 \pm 8,5$  року. ЕхоКГ дослідження проводили на ультразвуковому апараті експертного класу VIVID E9 фірми General Electric з використанням секторальних датчиків зі змінною частотою від 1,5 до 5,0 МГц. У всіх спостереженнях при дослідженні структури і функції міокарда серця проводили аналіз зображень та отримували характеристики базальних сегментів усіх стінок серця (нижньої, задньої, бокової, передньої, передньоперегородкової та задньоперегородкової) за показниками максимального поздовжнього зміщення міокарда. Для статистичної обробки отриманих даних використовували пакет прикладних програм «Statistica 6.0».

**Результати та обговорення.** При мікроскопічному дослідженні передньої стулки МК привертала увагу зміни шлуночкової поверхні у вигляді лізису і десквамації ендотеліоцитів у центральному сегменті стулки з елементами компенсаторної проліферації по периферії зони ураження і з ознаками фіброгенезу в підлеглому компактному шарі стулки (рисунок 1).

Конфігурація колагенових і еластичних волокон по краю стулки часто повторювала конфігурацію траекторій вихрових потоків (рисунок 2).



**Рисунок 1.** МК при ГМКП. Пошкодження ендотеліоцитів у центральному сегменті передньої стулки. Імуногістохімія. CD34. 36. x400



**Рисунок 2.** МК при ГМКП. Вихрова конфігурація фрагмента компактного шару шлуночкової поверхні передньої стулки. Фарбування фукселіном за Вейгертом. 36. x100

Спонгіозний шар був розширений, без чітких контурів з боку шлуночків. Компактний шар передсердної поверхні здебільшого був потовщений і ущільнений, а ендотелій мав звичайний вид. Ознаки фіброзу відзначалися також у залишках відсічених під час операції атипичних хорд, які прикріплялися до гладкої частини стулки. У двох випадках у зоні переходу цих хорд у стулки визначалися ознаки ерозії з нашаруванням фібрину.

На поздовжніх зрізах резеційованого під час операції ендоміокарда базальної третини МЖП відзначалося значне, до 2000 мкм, потовщення ендокарда за рахунок фіброзу. У цих ділянках візуалізувалися мультипліковані еластичні мембрани (рисунк 3).

З боку верхівки фіброзна пляма стоншувалась, при цьому еластична мембрана ендокарда була гіперхромною та мала гофрований вигляд. Можливо, еластична тканина, що моделюється разом з міокардом під час систоли і діастоли, деформується на межі із ригідною фіброзною тканиною мітральної плями (рисунк 4).

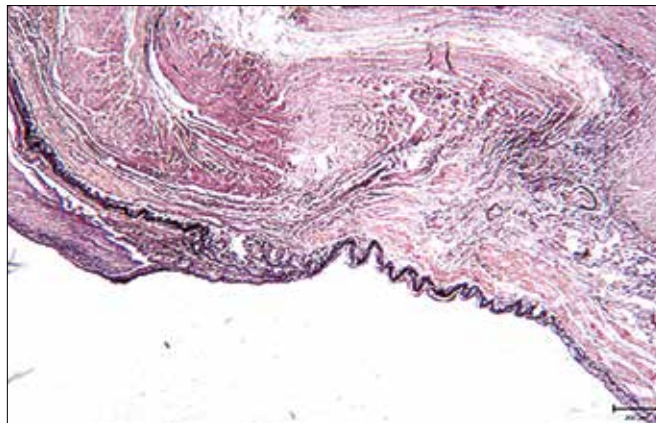
Згодом складки мембрани заповнюються фібрином, унаслідок організації якого розширюється зона фіброзу і формується нова мембрана.

Від мітральної плями в товщу міокарда поширюються тяжі фіброзної тканини, у петлях якої розташовуються кардіоміоцити із вираженими ознаками гіпертрофії, розміри яких у деяких ділянках досягають 30 мкм і більше (рисунк 5).

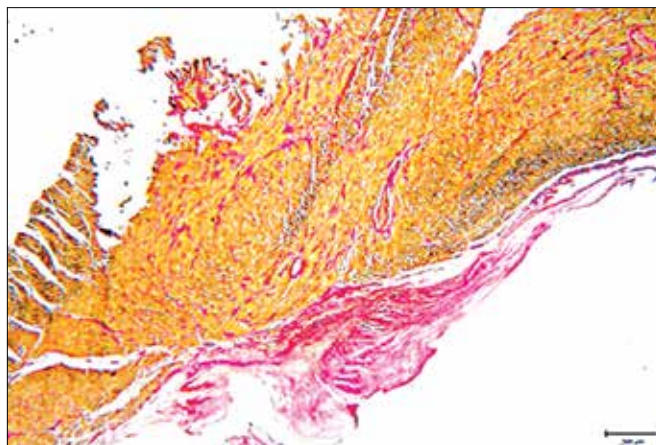
У таких кардіоміоцитах зазвичай зменшено кількість міофібрил, вони розташовані по периферії клітини, а в центрі навколо ядра формується перинуклеарна вакуоль, яка ізолює ядро від рибосом на шорсткуватому ретикулумі, перешкоджаючи білок-синтезуючій функції клітини. Ці ознаки свідчать про декомпенсовану стадію гіпертрофії.

У більш глибоких ділянках МШП товщина кардіоміоцитів була в середньому  $25,7 \pm 3,2$  мкм. В ядрах таких клітин часто відзначали маргінацію хроматину. Поряд з гіпертрофованими кардіоміоцитами візуалізувалися дрібні фрагменти клітин, які були оточені сарколемою (апоптозні тільця). На цьому тлі у резеційованих зразках МШП траплялися характерні для ГКМП фігури дизарея, які локалізувалися в ділянках, найвіддаленіших від ендокарда.

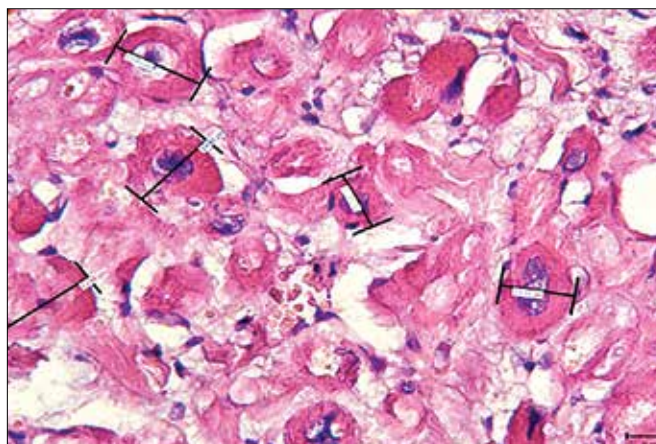
У всіх пацієнтів із ГКМП при ЕхоКГ дослідженні була зареєстрована клінічно значуща недостатність МК на відміну від групи порівняння, в якій помірна мітральна недостатність виявлена тільки у 34 %. З наведених нами морфологічних даних, а також даних літератури [4–6] є очевидною патогенетична роль МК у розвитку ГКМП. У зв'язку з тим що функція МК значною мірою залежить не тільки від будови МК, а й від трансмітрального потоку крові, що формуються в результаті скорочення міокарда, який пов'язаний із фіброзним кільцем МК, було проведено дослідження



**Рисунок 3.** ГКМП. Ендоміокард базальної третини МШП: мітральна фіброзна пляма, на межі з якою гофрована еластична мембрана. Фарбування фукселіном за Вейгертом. Зб. x100



**Рисунок 4.** ГКМП. МШП: мітральна фіброзна пляма. Фарбування за Ван Гізоном. Зб. x100



**Рисунок 5.** ГКМП. МШП: кардіоміоцити з вираженими ознаками гіпертрофії. Фарбування гематоксиліном та еозином. Зб. x400

систоличного поздовжнього зміщення всіх сегментів базального відділу ЛШ.

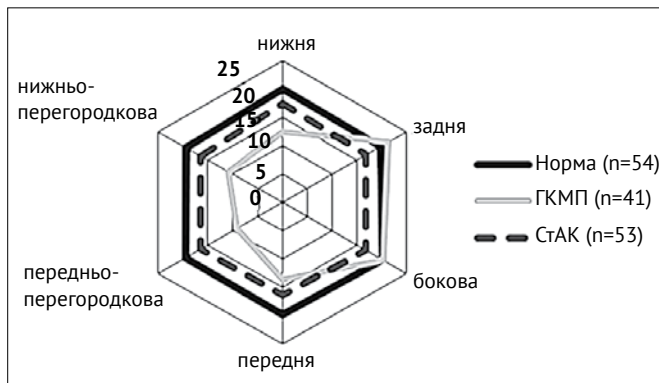
Виявилося, що в пацієнтів із ГКМП у базальному відділі обидва перегородкові і прилеглі до них передній та нижній сегменти зміщуються значно менше, ніж у нормі (таблиця 1, рисунок 6). При цьому показники базального сегмента по боковій стінці відповідають, а задньобазального – навіть дещо перевищують норму ( $20,1 \pm 2,5$  мм проти  $20,3 \pm 2,4$  мм та  $19,7 \pm 1,8$  мм проти  $21,3 \pm 2,3$  мм відповідно). Тобто при ГКМП скорочення міокарда ЛШ набуває асиметричного характеру, в результаті чого фіброзне кільце МК під час систоли зміщується нерівномірно, що призводить до зміни напрямку потоку крові, який спрямовується із передсердя до шлуночка. Це викликає зміну напрямку гемодинамічних струменів і порушує фізіологічний цикл закриття і відкриття МК, що підтверджується наявністю клінічних проявів мітральної недостатнос-

**Таблиця 1**

Показники максимального поздовжнього зміщення базального відділу ЛШ (мм) у нормі, при ГКМП і СтАК

Стінка	Норма (n = 54)	ГКМП (n = 41)	СтАК (n = 53)
Нижня	$20,1 \pm 2,3$	$12,4 \pm 3,5^*$	$17,5 \pm 2,9^{**}$
Задня	$19,7 \pm 1,8$	$21,3 \pm 2,3$	$16,8 \pm 2,3^{**}$
Бічна	$20,1 \pm 2,5$	$20,3 \pm 2,4$	$16,8 \pm 1,9^{**}$
Передня	$19,8 \pm 1,6$	$13,5 \pm 3,9^*$	$16,3 \pm 2,5^{**}$
Передньо-перегородкова	$19,5 \pm 2,3$	$9,1 \pm 2,8^*$	$16,4 \pm 2,2^{**}$
Нижньо-перегородкова	$19,2 \pm 1,8$	$10,9 \pm 3,0^*$	$16,4 \pm 2,3^{**}$

Примітка. \* – статистично достовірна різниця між показниками пацієнтів з ГКМП та нормою ( $p < 0,05$ ); \*\* – статистично достовірна різниця між показниками пацієнтів із СтАК та нормою ( $p < 0,05$ ).



**Рисунок 6.** Діаграма максимального поздовжнього зміщення базального відділу ЛШ у нормі, при ГКМП і СтАК

ті, яка характерна для ГКМП [2]. Передня стулка, яка не потрапила під вплив турбулентності «утопленого» трансмітрального струменя, затримується в положенні діастолі і підпадає під вплив присмоктуючої дії крові, що прямує з ЛШ в бік аорти (ефект Вентурі) [3].

Для порівняння було проведено аналогічне дослідження поздовжнього зміщення базальних сегментів ЛШ у хворих із СтАК (див. таблицю 1, рисунок 6). У цій групі пацієнтів значення даного показника для кожного базального сегмента було нижче норми, проте також, як у нормі, не мало істотних відмінностей між сегментами, тобто міокард скорочувався симетрично. Це означає, що циркулярна гіпертрофія міокарда, обумовлена СтАК, не впливає на позицію МК під час систоли на відміну від ГКМП.

Питання про те, чи є вроджена мала аномалія хордального апарата МК першопричиною розвитку гіпертрофії міокарда МШП, чи відіграє роль вторинного фактору, який посилює вроджене порушення архітекtonіки міокарда, залишається відкритим. Також можливим етіологічним фактором розвитку ГКМП можуть бути зміни послідовності скорочення міокарда ЛШ внаслідок особливостей провідної системи серця [7]. У літературі широко обговорюється генетична природа ГКМП, однак єдиної думки щодо етіології цього захворювання не існує [8–10]. Але суттєва роль МК у розвитку ГКМП видається очевидною, хоча і мало вивченою. Тому ця проблема потребує подальшого дослідження й уваги з боку як науковців, так і клініцистів.

#### Висновки

1. При ГКМП реєструються зміни МК у вигляді атипичних хорд, які прикріплюються до гладкої частини передньої стулки, руйнування ендотеліального шару на шлуночковій поверхні цієї стулки, збільшення розмірів стулки та хорд, розширення спонгіозного та фіброз компактного шарів.
2. При ГКМП у базальній частині МШП на ендокарді утворюється так звана мітральна фіброзна пляма.
3. На ділянці міокарда під мітральною фіброзною плямою спостерігається максимальна гіпертрофія кардіоміоцитів та інтерстиціальний фіброз.
4. У пацієнтів з ГКМП за допомогою вектор-ЕхоКГ зареєстровано асиметричне скорочення базальних сегментів ЛШ за рахунок зменшення поздовжнього зсуву перегородкових, нижнього та переднього сегментів та збільшення цього показника для задньої та бокової стінок.

#### Список використаних джерел

##### References

1. Pappano AJ, Wier WG. Cardiovascular Physiology. 11th ed. Phila. PA: Elsevier Mosby; 2019.
2. Hong JH, Schaff HV, Nishimura RA, Abel MD, Dearani JA, Li Z, et al. Mitral Regurgitation in patients with

- hypertrophic obstructive cardiomyopathy: Implications for concomitant valve procedures. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Oct 4;68(14):1497–504. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.07.735>
3. Pasipoularides A. Fluid Dynamic Aspects of Ejection in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Hellenic J Cardiol*. 2011 Sep-Oct;52(5):416–26.
  4. Balaram SK, Ross RE, Sherrid MV, Schwartz GS, Hillel Z, Winson G, et al. Role of mitral valve plication in the surgical management of hypertrophic cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg*. 2012;94:1990–7. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2012.06.008>
  5. Sorajja P, Pedersen WA, Bae R, Lesser JR, Jay D, Lin D, et al. First experience with percutaneous mitral valve plication as primary therapy for symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:2811–8. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.03.587>
  6. Schdfer U, Frerker C, Thielsen T, Schewel D, Bader R, Kuck KH, et al. Targeting systolic anterior motion and left ventricular outflow tract obstruction in hypertrophic obstructed cardiomyopathy with a MitraClip. *EuroIntervention*. 2015;11:942–7. [https://doi.org/10.4244/EI-JY14M08\\_13](https://doi.org/10.4244/EI-JY14M08_13)
  7. Knyshov GV, Zinkovskiy MF, Zalevskiy VP, Rudenko KV. [Hypertrophy cardiomyopathy: where are we now in understanding of pathophysiology, diagnosis and treatment?]. *Modern Medical technology*. 2009;1:20–30. Russian.
  8. Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: The Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *EurHeart J*. 2014 Oct 14;35(39):2733–79. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu284>
  9. Marian AJ, Braunwald E. Hypertrophic cardiomyopathy: genetics, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and therapy. *Circ Res*. 2017;121:749–70. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.311059>
  10. Sturm AC. Genetic testing in the contemporary diagnosis of cardiomyopathy. *Curr Heart Fail Rep*. 2013;10:63–72. <https://doi.org/10.1007/s11897-012-0124-6>

## Pathogenetic Role of the Mitral Valve at Hypertrophic Cardiomyopathy

Zakharova V. P.<sup>1</sup>, Rudenko O. V.<sup>1</sup>, Trembovetska O. M.<sup>1</sup>, Zakhartseva L. M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>National Amosov Institute of Cardiovascular Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

**Abstract.** The work is devoted to the results of the study of the role of the mitral valve (MV) in the pathogenesis of hypertrophic cardiomyopathy (HCM).

**Purpose.** To determine the role of MV in the pathogenesis of HCM. Morphological examination was performed on the operating material: 36 MV fragments, 41 specimens of the interventricular septum resected during Ferrazzi surgery, 4 autopsy cases of aortic valve stenosis (AVS). Morphological data were compared with the results of Echocardiography: 41 patients with HCM (29 men and 12 women, mean age –  $39.8 \pm 15.3$  years), 53 patients with AVS (comparison group), 54 healthy volunteers (24 men and 30 women, mean age –  $33.2 \pm 8.5$  years). Echocardiograms of maximal longitudinal displacement of the basal segments of the left ventricle were analyzed. The results were processed using the Statistica 6.0 application package.

At HCM changes of MV in the form of atypical chords are attached, which are attached to the smooth part of the anterior flap, destruction of the endothelial layer on the ventricular surface of this flap, increase of the sizes of the flap and chord, expansion of the spongy and fibrosis of the compact layer. In the basal part of the interventricular septum a fibrous stain is formed on the endocardium. In the area of the myocardium adjacent to the mitral fibrosis stain, maximal hypertrophy of cardiomyocytes and interstitial fibrosis spreading from the fibrous stain are observed.

Asymmetric contraction of the basal segments of the LV was reported in patients with HCM with vector-echocardiogram by reducing the longitudinal displacement of the septal, inferior and anterior segments and increasing this index for the posterior and lateral walls. This indicates the asymmetric nature of the reduction of the LV myocardium, resulting in the MV fibrous ring during systole shifting unevenly. In patients with AVS, circular myocardial hypertrophy due to stenosis does not affect MV position during systole. According to the study, morpho-functional evidence was obtained of the essential role of MV in the development of HCM, but the question remains open and needs further study.

**Keywords:** *hypertrophic cardiomyopathy, mitral valve, cardiomyocyte, morphology, echocardiography.*

Стаття надійшла в редакцію 12.11.2019 р.