

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ ТИПОВ КАРДИОМИОПАТИЙ

Юдина О.А.¹, Трисветова Е.Л.²

¹УЗ «Городское патологоанатомическое бюро»

²УО «Белорусский государственный медицинский университет»,

Минск

В диагностику кардиомиопатий (КМП) существенный вклад вносит морфологическое исследование, выполненное при изучении биоптатов, эксплантированных сердец и при аутопсии. Результаты морфологического исследования в совокупности с клиническими признаками, данными инструментальных, лабораторных и генетических исследований являются обоснованием для дифференциального диагноза болезней миокарда.

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП). При макроскопическом исследовании отмечают шаровидную форму сердца вследствие дилатации камер, увеличение массы от 600 до 1350 г (Амосова Е.Н, 1999 г.), в основном за счет левого желудочка. Миокард становится дряблым, тусклым, с заметными белесоватыми прослойками соединительной ткани, имеется характерное чередование гипертрофированных и атрофичных кардиомиоцитов. Органические изменения клапанного аппарата для ДКМП не характерны, выраженная дилатация желудочков, как правило, приводит к растяжению колец митрального и трикуспидального клапанов с возникновением их относительной недостаточности. Пристеночный эндокард существенно не изменен, воз-

можно его незначительное утолщение (до 0,5 мм) в области левого желудочка. В 50-60 % случаев наблюдается muralный тромбоз, служащий зачастую источником тромбоэмболий в большой и малый круги кровообращения. Длительно существующая регургитация крови вызывает утолщение одной или более створок атриовентрикулярных клапанов вследствие развития фиброзных изменений и отека. В миокарде левого и реже правого желудочка определяется большое количество белесоватых рубчиков, преимущественно мелкоочаговых, расположенных интрамурально или субэндокардиально, местами сливающихся в более крупные рубцы.

Коронарные артерии существенно не изменены. Редко описывают окклюзию тромбозами из левого желудочка с развитием инфаркта миокарда.

Микроскопически выявляют распространенные дистрофические изменения кардиомиоцитов различной глубины, вплоть до некробиоза и некроза. Характерным является диффузный фиброз, сочетающийся с атрофией или гипертрофией кардиомиоцитов, в которых отмечают значительное увеличение объема ядер, количества митохондрий, гиперплазия аппарата Гольджи, увеличение количества миофибрилл, свободных и связанных с эндоплазматическим ретикуломом рибосом, обилие гранул гликогена. В цитоплазме кардиомиоцитов отмечают появление патологической зернистости, и пылевидного или мелкокапельного "ожирения", обусловленного, по-видимому, декомпозицией липопротеидных комплексов клеточных мембран вследствие цитотоксического действия повреждающего фактора.

Клетки и волокна соединительной ткани располагаются интрамиокардиально вне связи с сосудами в стенках всех четырех камер сердца, преимущественно в области внутренней трети миокарда. Своеобразная картина "вползающего" в массив мышечных волокон склероза с различной степенью зрелости соединительной ткани указывает на этапность гибели кардиомиоцитов.

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП). К характерным признакам ГКМП относится гипертрофия миокарда левого и/или правого желудочка, часто асимметричная гипертрофия ЛЖ, при которой толщина МЖП (более 15 мм) превышает таковую свободной стенки ЛЖ при отсутствии известных причин (артериальная гипертензия, пороки и специфические заболевания сердца).

Гипертрофия в верхней части МЖП сопровождается развитием обструкции выходного тракта ЛЖ. Выраженная гипертрофия МЖП изредка имитирует наличие мышечного кольца, располагающегося на 1-3 см ниже створок аортального клапана, как следствие гипертрофии отмечают сужение инфундибулярного отдела правого желудочка.

Встречается гипертрофия средней части МЖП с аномалией папиллярных мышц ЛЖ. Папиллярные мышцы гипертрофируются и соединяются со створками митрального клапана короткими хордами. Определяется расширение и удлинение всех компонентов митрального комплекса часто с вторичным уплотнением передней створки.

Размеры полости ЛЖ не изменены либо, независимо от степени контрактильности миокарда, уменьшаются, предсердия дилатированы.

Микроскопические изменения включают нарушенную архитектуру желудочка с дезорганизацией клеток миокарда. Определяют изменения в виде классических признаков: феномена disarray - неупорядоченное положение миофибрилл и кардиомиоцитов, и молекулярные нарушения - избыточное накопление гликогена в кардиомиоцитах. Кардиомиоциты обычно перегружены кальцием, что приводит к нарушению их способности к расслаблению. Изменения кардиомиоцитов проявляются также выраженной гипертрофией с увеличением размеров и гиперхромией ядер. Ядра располагаются под сарколеммой и имеют причудливую форму.

Пучки мышечных волокон миокарда различной толщины беспорядочно расположены, разделены между собой соединительной тканью. Встречаются очаги фиброза в центре пучка, очевидно, обусловленные ишемическими по-

вреждениями. Участки аномально ориентированных волокон окружены гипертрофированными, однако обычно расположенными волокнами. Замещение соединительной тканью и фиброз интерстиция часто обширные, составляют более 5% (без ГКМП - около 1%) поля зрения при микроскопическом исследовании.

Отмечают патологические изменения интрамуральных коронарных артерий в виде утолщения стенок и сужения просвета.

К морфологическим проявлениям, определяемым при ГКМП, относятся также миокардиальные «мостики», аномальное положение коронарных сосудов, малые аномалии сердца.

Известны существенные нарушения в симпатической иннервации сердца. Наблюдается снижение чувствительности β_1 -адренергических рецепторов, нередко нарушения связывания медиаторов с β -адренорецепторами, обусловленное их фосфорилированием или секвестрацией. При компенсированной гипертрофии миокарда возможно уменьшение плотности рецепторов β_1 -адренергических и M_2 -мускариновых, связанное с увеличением массы гипертрофированного миокарда.

Аритмогенная дисплазия правого желудочка (АДПЖ). При морфологическом исследовании правый желудочек имеет пятнистый вид: измененные участки могут быть окружены здоровым миокардом. Миокард правого желудочка редуцируется, замещаясь жировой и фиброзной тканью. На ранних стадиях заболевания стенки правых отделов сердца утолщаются, но в дальнейшем из-за накопления жировой ткани могут появляться участки дилатации, стенки сердца при этом становятся более тонкими. Жировое перерождение миокарда распространяется чаще от эпикардиальных слоев к эндокарду. Миокард поражается преимущественно в области выводного тракта, верхушки и субтрикуспидальной зоны, которые рассматриваются в качестве «треугольника дисплазии».

По мере прогрессирования фиброзно-жировая дистрофия поражает также левый желудочек и предсердия. Выделяют четыре основных патогене-

тических механизма АДПЖ: апоптоз, воспаление, дистрофия миокарда, генетически обусловленное аномальное межклеточное прилипание белков и потеря промежуточного соединения. В результате одного или нескольких механизмов и развивается АДПЖ. В исходе заболевания происходит замещение миокарда правого, а затем и левого желудочков жировой и/или фиброзной тканью, являющейся субстратом для желудочковых аритмий

Описано два морфологических варианта АДПЖ: жировой (в 40% случаев) и фиброзно-жировой (в 60% случаев). В первом случае - жирового варианта происходит частичное или полное замещение стенки правого желудочка жировой тканью (поражается верхушка или инфундибулярный отдел) при отсутствии фиброза и воспалительных инфильтратов. При втором варианте, фиброзно-жировом, характерными признаками являются жировая инфильтрация в сочетании с выраженным фиброзом, воспалительными инфильтратами (преимущественно Т-клеточные) и истончением стенки правого желудочка (обычно диафрагмальной ниже створки трикуспидального клапана) менее 3 см с последующим формированием аневризм. При втором варианте возможно связь с инфекционным и/или иммунным патогенезом

В патологический процесс изредка вовлекаются левый желудочек и межжелудочковая перегородка. Характерным признаком АДПЖ является аневризматическое расширение правого желудочка в диафрагмальной, верхушечной или инфундибулярной области – «треугольник дисплазии», который выявляют при аутопсии в 50% случаев.

Гистологические исследования при АДПЖ показывают начало патологического процесса с эпикарда и волнообразным распространением в сторону эндокарда. Замещение миокарда носит неоднородный характер: в толще фиброзно-жировой ткани остаются атрофированные волокна миокарда.

Рестриктивная кардиомиопатия (РКМП). Морфологические изменения зависят от этиологической причины РКМП. В случае идиопатической РКМП развиваются типичные морфологические (интерстициальный фиброз) и физиологические (рестрикция) изменения.

При макроскопическом исследовании определяют небольшие размеры сердца, масса составляет 170-500 г. Пристеночный эндокард утолщен, плотный, состоит из фиброзной ткани. Фиброз локализуется преимущественно в эндокарде верхушек обоих желудочков, задней стенки левого желудочка и задней створки митрального клапана, фиброз также может захватывать сосочковые мышцы и хорды, что приводит к нарушению функции клапанного аппарата и формированию порока сердца. В предсердиях и желудочках обнаруживают пристеночные тромбы. Перикард не изменен.

В развитии рестриктивной кардиомиопатии выделяют три морфологические стадии:

- некротическая (около 5 нед), характеризуется гиперэозинофилией, массивной дегенерацией и гибелью эозинофильных гранулоцитов, выраженной инфильтрацией эндокарда дегранулированными эозинофильными гранулоцитами, миокардитом в сочетании с артериитом;
- тромботическая (до 10 мес), характеризуется пристеночным внутриполостным тромбообразованием и нарушениями микроциркуляции в коронарном русле, обратным развитием инфильтрации миокарда и утолщением эндокарда;
- стадия фиброза (годы), характеризуется поражением париетального эндокарда, сосочковых мышц и клапанного аппарата, возникновением митральной и трикуспидальной недостаточности.

Фиброз может быть значительно выражен во внутренних слоях миокарда с последующим развитием гипертрофии и дилатации сердца, может носить очаговый или диффузный характер.

При гистологическом исследовании выявляют слои утолщенного эндокарда, под тромбами отмечаются слои коллагеновой ткани, под которой размещается грануляционная ткань с большим количеством кровеносных сосудов и воспалительной инфильтрацией, преимущественно эозинофильной. В эндокарде и миокарде могут обнаруживаться очаги некроза, позднее — склеротическое утолщение эндокарда.

Неклассифицируемые КМП. К неклассифицируемым КМП относятся некомпактный миокарда и стресс-индуцированная КМП (КМП Такоцубо).

Некомпактный миокард левого желудочка (НМЛЖ) или «губчатый миокард». В период раннего эмбрионального развития (на 5-8-й неделе) происходит уплотнение сети переплетенных волокон, разделенных широкими пространствами. Процесс уплотнения распространяется от эпи- к эндокарду и от основания сердца к его вершине. В этот же период формируется коронарное кровообращение и межтрабекулярные пространства уменьшаются до размеров капиллярных сосудов. Считают, что именно в этот период появляется некомпактность сердечной мышцы, возможно, вследствие перегрузки давлением или ишемии миокарда. Во внутриутробном периоде вследствие неразвитого венозного кровообращения, выстланные эндокардом трабекулы участвуют в осуществлении питания сердечной мышцы. При нарушении процесса развития сохраняется сообщение полости с пустотами между трабекулами-балками, к которым поступает кровь из полости левого желудочка. Вследствие того в миокарде желудочка сохраняется нескольких трабекул с глубокими межтрабекулярными пространствами. Миокард в случае НМЛЖ состоит из 2-х слоев:

- толстый некомпактный губчатый слой сердечной мышцы, сформированный трабекулами с недоразвитой сосудистой сетью;
- тонкий слой нормального однородного миокарда, способного к сокращению.

При морфологическом исследовании некомпактный миокард представлен большим количеством гипертрофированных трабекул с межтрабекулярными карманами. Рубчатость обусловлена глубокими инвагинациями, выстланными эндотелием и проникающими близко к эпикардальной поверхности. Карманы имеют прямое сообщение с полостью левого желудочка, а с коронарной циркуляцией их связь отсутствует.

НМЛЖ может сочетаться также со следующими врожденными заболеваниями и признаками:

- врожденные пороки сердца: дефект межпредсердной перегородки, дефект межжелудочковой перегородки, стеноз легочной артерии;

- нейромышечная патология: метаболическая миопатия, синдром Barth, синдром Ohtahara, синдром Roifman, синдром Melnick-Needles, синдром Noonan, мышечная дистрофия Becker, мышечная дистрофия Emery-Dreifus, миотубулярная кардиомиопатия;

- дефекты лицевого черепа: выступающий лоб, двустороннее косоглазие, микрогнатия, расщепленное небо или волчья пасть.

Выраженная трабекулярность миокарда служит фоном для формирования внутрижелудочковых тромбов, обуславливающих высокую частоту тромбоэмболических осложнений (легочная артерия, сосуды головного мозга, мезентериальные сосуды и т.д.).

Стресс-индуцированная кардиомиопатия – кардиомиопатия Такоцубо. Патоморфологические изменения характеризуются структурным повреждением кардиомиоцитов, вакуолизацией, нарушением цитоскелета клеток, деградацией контрактильных белков, фокальным интерстициальным фиброзом. В некоторых случаях отмечают диссеминированный фиброз с инфильтрацией мононуклеарными клетками.

В острую фазу заболевания в миокарде нередко регистрируют глубокие регионарные нарушения перфузии, однако большая часть кардиомиоцитов в этих зонах сохраняет целостность мембраны и затем полностью восстанавливает свою функцию.

Применение иммуногистохимических методов в острую фазу заболевания дает возможность выявить уменьшение количества актина, нарушение структуры дистрофина и коннексина-43, значительную активацию коллагена 1-го типа и, как следствие, фибротические изменения внеклеточного пространства.

Литература

1. Maron B.J., Towbin J.A., Thiene G. et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies. An American Heart Association scien-

tific statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee. *Circulation* 2006;113:807-1816.

2. Lobo F.V., Heggtveit H.A., Butany V. et al. Right ventricular dysplasia: Morphological findings in 13 cases. *Can J Cardiol* 1992;8:261–268.

3. McKenna W.J., Thiene G., Nava A. et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Br Heart J* 1994;71:215–218.

4. Schwartzberg S., Sherez J., Wexler D. et al. Isolated ventricular non-compaction: an underdiagnosed cause of congestive heart failure. *IMAJ* 2009;11:426–429.

5. Jenni R., Oechslin E., van der Loo B. Isolated ventricular noncompaction of the myocardium in adults. *Heart* 2007;93:11–15.

6. Дупляков Д.В. Шарообразное расширение верхушки левого желудочка или «takotsubo» кардиомиопатия. *Кардиология* 2004;44(11):97-99.

7. El Mahmoud R., Mansencal N., Pilliere R. et al. Prevalence and characteristics of left ventricular outflow tract obstruction in Tako-Tsubo syndrome. *Am Heart J* 2008;156:543–548.