

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 616./2-007-091/.092

**ЮДИНА**  
**Ольга Анатольевна**

**МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ  
ХАРАКТЕРИСТИКА МАЛЫХ АНОМАЛИЙ СЕРДЦА**

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

по специальностям 14.00.15 – патологическая анатомия  
14.00.06 – кардиология

Минск 2009

Работа выполнена в УО «Белорусский государственный медицинский университет».

Научные руководители: **Черствый Евгений Давыдович**,  
доктор медицинских наук, профессор, заслуженный  
деятель науки Республики Беларусь, заведующий  
кафедрой патологической анатомии УО «Белорус-  
ский государственный медицинский университет»

**Трисветова Евгения Леонидовна**,  
доктор медицинских наук, профессор 2-й кафедры  
внутренних болезней УО «Белорусский государст-  
венный медицинский университет»

Официальные оппоненты: **Швед Иван Адамович**,  
доктор медицинских наук, профессор, главный  
научный сотрудник-патоморфолог Центральной  
научно-исследовательской лаборатории ГУО «Бе-  
лорусская медицинская академия последипломного  
образования»

**Гелис Людмила Григорьевна**,  
доктор медицинских наук, главный научный сотруд-  
ник лаборатории хирургии сердца РНПЦ «Кардио-  
логия»

Оппонирующая организация: УО «Гродненский государственный медицин-  
ский университет»

Защита состоится 19.06.2009 года в 13.00 часов на заседании совета  
по защите диссертаций Д 03.18.02 в УО «Белорусский государственный меди-  
цинский университет» по адресу: 220116, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83,  
тел. 272-55-98, e-mail: rector@bsmu.by.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке УО «Белорусский  
государственный медицинский университет».

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » мая 2009 г.

Ученый секретарь совета  
канд. мед. наук, доцент

 И. Герасимович

## ВВЕДЕНИЕ

Малые аномалии сердца (МАС) являются отклонениями развития органа, возникшими в эмбриогенезе либо постнатальном периоде, место которых среди нозологических форм кардиологических заболеваний пока не определено [Трисветова Е.Л., 2002]. Они формируются вследствие нарушения структуры и метаболизма клеточных и внеклеточных элементов сердца, не вызывают тяжелых гемодинамических нарушений, свойственных известным порокам сердца [Borer J.S. et al., 2001; Nasuti J.F. et al., 2004]. Вместе с тем, нередко возникающие изменения внутрисердечного кровотока, центральной и периферической гемодинамики, приводят к прогрессирующим функциональным расстройствам сердечно-сосудистой системы [Яковлев В.М., 2004]. К тому же, описаны серьезные осложнения при МАС: фатальные нарушения ритма и проводимости, инфекционный эндокардит с формированием пороков сердца, тромбоэмболия сосудов большого и малого кругов кровообращения, сердечная недостаточность, внезапная сердечная смерть, возникающие у лиц трудоспособного возраста [Ricci D. et al., 2000; Babuty D. et al., 2002; James P.A., Aftimos S., Skinner J.R., 2000]. Многие симптомы, связанные с МАС, остаются не распознанными, поскольку не разработаны диагностические критерии, классификация, не определено клиническое значение нарушений внутрисердечной архитектоники.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Связь работы с крупными научными программами, темами.** Диссертация выполнялась в рамках комплексной программы функциональных исследований для военной медицины Министерства обороны Республики Беларусь «Здоровье» (№ государственной регистрации 01.88 00187115), а также темы НИР «Клиническая и функциональная характеристика синдрома дисплазии соединительной ткани сердца» Белорусского государственного медицинского университета (№ государственной регистрации 200018 от 03. 01. 2000 г.).

**Цель и задачи исследования.** Цель: определить морфологическую характеристику, клиническое и танатогенетическое значение малых аномалий сердца.

Задачи исследования:

1. Установить частоту, структуру и топографо-анатомические особенности малых аномалий сердца в безвыборочном аутопсийном материале и их взаимосвязь с наличием признаков дисморфогенеза.
2. Определить гистологическое строение различных вариантов и особенности ремоделирования миокарда при малых аномалиях сердца.

3. Выявить предикторы пролабирования и миксоматоза атриовентрикулярных клапанов при малых аномалиях сердца.

4. Оценить взаимосвязь клинических симптомов с анатомическими особенностями малых аномалий сердца.

5. Разработать классификацию, алгоритм диагностики и формирования заключительного диагноза при малых аномалиях сердца.

Объектом исследования являлись умершие от различных заболеваний в лечебных учреждениях г. Минска, направленные на патологоанатомическое вскрытие в УЗ «Городское клиническое патологоанатомическое бюро» г. Минска.

Предметом исследования были: 1) сердца с МАС и без таковых; 2) фрагменты клапанных комплексов, дополнительные образования в полостях сердца, фрагменты миокарда из различных отделов сердца; 3) данные прижизненного клинического и посмертного гистологического, морфометрического и иммуногистохимического исследования.

#### **Положения, выносимые на защиту**

1. Малые аномалии сердца, представленные разнообразными вариантами, часто встречаются у лиц с признаками дисморфогенеза, влияют на развитие кардиальных симптомов, ухудшают прогноз жизни и могут быть причиной смерти.

2. Аномально расположенные хорды являются одним из наиболее частых вариантов малых аномалий сердца, имеют мышечное происхождение, вариabельны по строению, топографии и клиническому значению.

3. Аномалии створочных хорд способствуют формированию первичного пролапса атриовентрикулярных клапанов, проявляющегося миксоматозом, ассоциированным с миофибробластической дифференцировкой фибробластов и изменением экстрацеллюлярного матрикса клапанов с накоплением гликозаминогликанов.

4. Ремоделирование миокарда левого желудочка и папиллярных мышц обусловлено значительной распространенностью повреждений кардиомиоцитов, склероза и изменением площади сосудов микроциркуляторного русла, зависящих от строения и топографии малых аномалий сердца.

5. Аритмический синдром, развивающийся при малых аномалиях сердца и ремоделировании миокарда, является ведущим среди причин смерти.

**Личный вклад соискателя.** Автором лично проанализирована медицинская документация (амбулаторные карты, медицинские карты стационарного больного, протоколы вскрытий), отобран материал для исследования, сформулирована проблема, определены методология и методики исследования. Выполнен анализ литературы по теме диссертации, макроскопическое, гистологическое и морфометрическое исследование. Иммуногистохимическое окраши-

вание проведено на базе кафедры патологической анатомии БГМУ совместно с доцентом А.С. Портянко. Автором составлена компьютерная база данных, выполнена статистическая обработка и анализ полученных результатов, подготовлены иллюстрации. Разработаны классификация МАС и алгоритм исследования при аутопсии, а также инструкции по применению методов «Диагностика малых аномалий сердца при аутопсийном исследовании» и «Изготовление коррозионных препаратов сердца и сосудов с использованием пластмасс для исследования внутреннего рельефа камер сердца и коронарных артерий», что нашло отражение в диссертации и соответствующих публикациях.

**Апробация результатов диссертации.** Основные положения и материалы диссертации доложены на заседаниях Минского городского общества патологоанатомов (2000–2008 гг.); ежегодных научных сессиях БГМУ (2004–2009 гг.); итоговых конференциях БГМУ (2005–2007 гг.); республиканских семинарах судебно-медицинских экспертов Государственной Службы СМЭ (2004–2009 гг.); заседаниях ассоциации акушеров и гинекологов (2004 и 2005 гг.); II съезде Российского общества патологоанатомов (Москва, 11–14.04.06); 1 съезде патологоанатомов Республики Беларусь (Минск, 12–13.06.06); Третьей и Четвертой международных дистанционных научно-практических конференциях «Новые технологии в медицине – 2006», «Новые технологии в медицине – 2007»; XIII и XIV национальных конгрессах «Человек и лекарство – 2006», «Человек и лекарство – 2007» (Москва); международном конгрессе «Кардиостим – 2008», I Всероссийском симпозиуме, посвященном проблемам диспластического сердца (февраль, 2008, Санкт-Петербург); международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы морфологической диагностики заболеваний» (18–19.04.2008, г. Витебск).

**Опубликованность результатов.** По материалам диссертации опубликовано 30 печатных работ (18,3 авторских листа), в том числе, 1 монография (10,3 авторских листа), 10 статей в журналах, 6 статей в рецензируемых сборниках трудов, 11 тезисов докладов на международных, республиканских съездах и конференциях, 2 методические рекомендации.

**Структура и объем диссертации.** Текст диссертации изложен на 144 страницах машинописного текста и состоит из введения, общей характеристики работы, 4 глав, списка использованной литературы, включающего 89 русскоязычных и 125 иностранных источников, и списка публикаций соискателя по теме диссертации, включающего 30 печатных работ. Работа иллюстрирована 35 таблицами и 59 рисунками, составляющими 1/5 объема диссертации.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Работа выполнена на базе УЗ «Городское клиническое патологоанатомическое бюро». Основой исследования послужило изучение текущего аутопсийного материала безвыборочным методом умерших в лечебных учреждениях г. Минска в 1999-2006 гг. ( $n=578$ ), в том числе мужчин 295 (51%), женщин 283 (49%), возраст умерших 15-91 год, средний возраст  $63,1 \pm 2,02$  года. Основную группу составили 98 умерших с МАС (16,96%), в том числе мужчин 58 (59,18%), женщин 40 (40,82%), средний возраст лиц с МАС  $47,1 \pm 1,89$  лет. Группу сравнения составили 50 умерших без МАС, в том числе мужчин 28 (56%), женщин 22 (44%), сопоставимых с основной группой по полу ( $p=0,89$ ) и возрасту ( $p=0,44$ ). Средний возраст лиц группы сравнения составил  $46,68 \pm 2,97$  года.

Аутопсии проводили по стандартным методикам с последующим исследованием сердца по разработанному протоколу [29]. Оценивали посмертный фенотип умерших с/без МАС с указанием стигм дисморфогенеза. Для этого использовали модифицированную фенотипическую карту, глоссарий стандартизированного описания регионарных морфодисплазий Н.А. Корнетова и рекомендации M.J. Glesbi et al (1989).

Для гистологического исследования брали створки и заслонки клапанов, фрагменты миокарда задней стенки левого желудочка (ЛЖ), межжелудочковой перегородки (МЖП) и папиллярных мышц в средней трети, мышечные валики и мембраны, аномально расположенные хорды (АРХ), миокард в местах прикрепления АРХ, устья коронарных артерий. Микропрепараты окрашивали гематоксилином и эозином, альциановым синим для выявления кислых гликозаминогликанов, орсеином по Харту для выявления эластических волокон, пикрофуксином по Ван Гизону и MSB для выявления соединительной ткани, коллагеновых волокон и повреждений кардиомиоцитов. Оценивали пролиферативную активность фибробластов и микроциркуляцию иммуногистохимическим методом (окрашивание проводилось в иммуногистохимической лаборатории кафедры патологической анатомии БГМУ канд. мед. аук. А.С. Портянко) с использованием моноклональных антител Ki-67 и CD34, а также механизмы внеклеточных матричных замен при пролапсе МК с использованием антител к  $\alpha$ -sma (микрофиламентам), виментину и десмину (промежуточным филаментам). Морфометрическое исследование проводили с помощью окулярной квадратно-сетчатой вставки Г.Г. Автандилова. Клинические данные получены из медицинской документации (истории болезни). При их анализе учитывали данные анамнеза, ЭКГ, ЭХО КГ, профиль артериального давления.

Статистический анализ проводили с использованием программных пакетов SPSS 11,0 и Statistica 6,0. Первый этап включал в себя проверку нормальности распределения величин и расчет параметров описательной статистики. В случаях отсутствия нормального распределения переменных, в дальнейшем

анализе использованы критерии непараметрической статистики. Для сравнения двух выборок применяли U-критерий Манна-Уитни, ANOVA-тест. При сравнении нескольких групп переменных использовали H-критерий Крускала-Уоллиса. Оценку достоверности различий между двумя связанными группами осуществляли с помощью T-критерия Уилкоксона. Качественные переменные сопоставляли по критерию  $\chi^2$ . Взаимосвязь между показателями определяли при помощи непараметрического двустороннего коэффициента ранговой корреляции Спирмена ( $\rho$ ). Прогностическое значение признаков оценивали с использованием анализа выживаемости по Каплану и Мейеру и лог-рангового критерия. За уровень достоверной вероятности принимали  $p < 0,05$  [Гланц С., 1999; Реброва О.Ю., 2003].

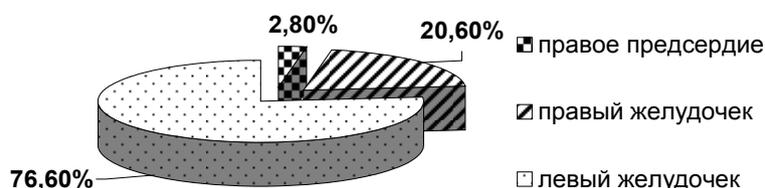
## **РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

В ходе проведенного на безвыборочном аутопсийном материале исследования 578 сердец нами выявлено 16,96% случаев с МАС, что свидетельствует об их значительной распространенности. Среднее количество аномалий в одном сердце составило  $5,74 \pm 0,3$ , в левой камере больше ( $3,5 \pm 0,18$ ) по сравнению с правой ( $2,9 \pm 0,18$ ;  $T=347,5$ ;  $p < 0,001$ ) и, как правило, у лиц молодого и среднего трудоспособного, фертильного возраста (средний возраст группы  $47,1 \pm 1,89$  лет;  $p < 0,01$ ). Это подтверждает высокую социальную значимость проблемы. Смерть большинства из пациентов с МАС в составе основного (22,5%) или фонового (21,4%) состояния наступала в возрасте 20 – 40 лет, средняя продолжительность их жизни была на 16 лет короче, чем у лиц не имеющих МАС ( $p < 0,001$ ). Среди непосредственных причин преобладала хроническая и острая сердечная и сосудистая недостаточность (53,5%), тромбоэмболии (11,6%), лёгочно-сердечная недостаточность (11,6%), отек и дислокация головного мозга (9,3%). В 14% случаев выявлены другие причины смерти (ХПН, острые язвы желудка с кровотечением, геморрагический синдром). Исследование показало, что МАС в подавляющем большинстве случаев это множественные нарушения развития ( $p < 0,001$ ), среднее количество аномалий в одном сердце -  $5,74 \pm 0,3$ , что объяснимо, с позиций эмбриогенеза, генетической детерминированностью изменений ткани сердца и кратковременностью процессов, происходящих в формировании органа. Таким образом, выявление одной аномалии должно повлечь поиск других, клинически не менее значимых аномалий. Часто выявляемые, более распространенные и лучше изученные МАС могут выступать в качестве детекторов для более редких вариантов.

Малые аномалии сердца, диагностированные при морфологическом исследовании, нами систематизированы с учетом локализации по камерам

сердца. Существующая ранее и разработанная на основании УЗ исследований у детей, подростков и лиц молодого возраста классификация МАС (С.Ф. Гнусаев, Ю.М. Белозеров, 1997) нами также дополнена, и предложена в новой редакции в виде «Классификации малых аномалий сердца». Разработанная классификация учитывает варианты нарушений архитектоники компонентов клапанного комплекса и внутреннего рельефа камер сердца, дополнительные образования в них, их топографию и структурные особенности.

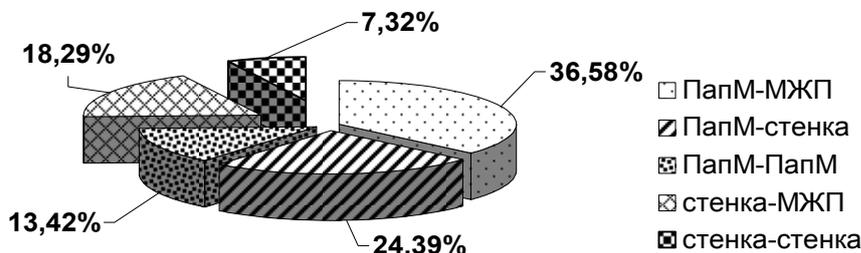
Выявлено, что среди МАС наиболее часто встречались аномалии папиллярных мышц (82,7%), изменения створочных хорд (75,5%) и АРХ (71,4%), как дополнительные линейные образования, которые представляют собой соединительнотканые или соединительнотканно-мышечные тяжи, не связанные со створками атриовентрикулярных клапанов. Прогнозируемая популяционная частота АРХ составила  $11,9 \pm 1,35$  случаев на 100 обследованных. Аномальные тяжи локализовались в ПП, ПЖ и ЛЖ, их распределение представлено на рисунке 1.



**Рисунок 1 – Распределение (%) аномально расположенных хорд в камерах сердца**

В виде единичного тяжа АРХ диагностированы в 75,6% случаев, реже они были представлены двумя (18,3%;  $\chi^2=97,2$ ;  $p<0,001$ ) или тремя тяжами (6,1%;  $\chi^2=123,1$ ;  $p<0,001$ ). Два участка прикрепления выявили в 94,3% случаев, что достоверно чаще ( $\chi^2=183,2$ ;  $p<0,001$ ), чем при наличии 3 и более точек прикрепления АРХ, зафиксированных в 5,7% случаев. Аномально расположенные хорды ЛЖ соединяли между собой различные анатомические структуры желудочка (рисунок 2). Наиболее часто АРХ ЛЖ прикреплялись к МЖП (54,9%;  $\chi^2=92,2$ ;  $p<0,01$ ). Все топографические варианты АРХ (диагональные, поперечные и продольные) отличались от створочных хорд наличием в большинстве из АРХ мышечных клеток (60,4%), клеток Пуркинье (49,5%) и сосудов (75,8%). Сосуды и клетки Пуркинье определялись с одинаковой частотой при любой топографии АРХ ( $p=0,1$  и  $p=0,1$  соответственно). Таким образом, АРХ с различной топографией не являются вариантами развития створочных хорд с аномальной локализацией в полостях сердца, а представляют собой дериват внутреннего мышечного слоя сердца. Различное объемное отношение сердеч-

ных кардиомиоцитов и волнистых фибрилл коллагена в ядре АРХ явилось основанием для выделения трех групп АРХ: мышечных, фиброзных и фиброзно-мышечных. Мышечные и фиброзные АРХ встречались значительно реже (2,2% и 39,6% соответственно) чем фиброзно-мышечные (58,2%;  $\chi^2=92,2$ ;  $p<0,001$ ).



**Рисунок 2 – Варианты соединения аномальными тяжами структур ЛЖ**

К факторам, определяющим различия в строении АРХ, относится положение тяжа в камере сердца. Установлено преобладание фиброзного компонента в поперечных АРХ в сравнении с диагональными ПЖ и ЛЖ ( $p<0,001$  и  $p<0,001$ ). Различия в микроскопическом строении АРХ могут быть, в ряде случаев, обусловлены последовательными стадиями изменений аномальных тяжей в результате их повреждения гемодинамическим потоком, оказывающим на них травматическое повреждающее. Стадийность изменений АРХ может быть представлена следующим образом: альтерация волокон АРХ – мукоидное набухание – увеличение содержания кислых гликозаминогликанов – восстановление исходной структуры АРХ или их последующая деструкция и развитие склероза. Деструктивные изменения мышечных волокон (62,7%) АРХ, при отсутствии влияния на них возрастного фактора ( $p<0,05$ ), не влияют на изменения соединительнотканного матрикса АРХ в виде накопления гликозаминогликанов ( $p=0,17$ ). Состояние экстрацеллюлярного матрикса аномальных тяжей не зависит от возраста пациентов и топографии АРХ ( $p=0,23$  и  $p=0,3$  соответственно), наличия или отсутствия в них сосудов ( $p=0,2$ ) и толщины АРХ ( $p=0,24$ ). В то же время, установлена зависимость степени выраженности и распространенности накопления кислых гликозаминогликанов от альтеративных изменений коллагеновых волокон АРХ. Накопление гликозаминогликанов в аномальных тяжах при использовании в качестве регрессора выраженной степени изменений коллагеновых волокон повышается в 5,25 раза ( $p<0,05$ ; доверительный интервал 95% =1,0-16). Подобные данные, характеризующие потенциально возможную взаимосвязь, были выявлены и для эластических волокон – шанс накопления гликозаминогликанов повышается в 5,6 раза в случаях выраженных изменений эластических волокон по сравнению с менее выраженными, однако они имели не достоверный характер ( $p=0,05$ ). Подтвержден альтеративный характер изме-

нений – мукоидное набухание, как фактор в патогенезе накопления гликозаминогликанов в АРХ. В результате мукоидного набухания изменяется прочность (устойчивость к повреждению) и эластичность (способность увеличения длины при сокращениях сердца с последующим возвращением к первоначальной длине) аномальных тяжей.

Установлено, что короткие и длинные АРХ имеют разное клиническое значение. Натяжение коротких аномальных тяжей сопровождалось механическим повреждением самого тяжа (15,4%), что характеризовалось надрывами, появлением тромбов, альтеративной или продуктивной воспалительной реакцией в 13,2% и кальцинозом в 2,2% случаев. Надрывы АРХ способствовали формированию тромбов в местах повреждения в 3,1% случаев, представляющих вероятный источник эмболии. В свою очередь, длинные АРХ, провисающие в выходной тракт ЛЖ, создавали градиент давления в выходном отделе ЛЖ – начальном отделе аорты. Выявленная гипертрофия кардиомиоцитов правого или/и ЛЖ при длинных АРХ, не сопровождающаяся клиническими и морфологическими изменениями в виде легочной и/или артериальной гипертензии, свидетельствовала о создании смещенными удлинёнными аномальными тяжами препятствия оттоку крови в выносящих трактах желудочков во время сокращения.

При гистологическом исследовании установлено, что помимо структурных изменений АРХ, зависящих от топографии, длины аномальных тяжей, существенно изменяется миокард, прилежащий к зонам прикрепления АРХ. Эти изменения лежат в основе его ремоделирования и предшествуют изменению геометрии сердца и клиническим проявлениям сердечной недостаточности. Выявленные закономерности заключались в увеличении площадей повреждений кардиомиоцитов в зонах прикрепления АРХ ( $0,47 \pm 0,029 \text{ см}^2$ ,  $p < 0,01$ ) и склероза ( $0,155 \pm 0,017 \text{ см}^2$ ,  $p < 0,01$ ) по сравнению с миокардом других участков и указывали на то, что постоянная тракция эндокарда при натяжении коротких АРХ сопровождается изменением кровотока в зоне прикрепления аномального тяжа и структурной перестройкой субэндокардиальных участков миокарда. «Раздражение» субэндокардиальных отделов миокарда аномальными тяжами приводит к стимуляции неоангиогенеза и формированию коллатерального кровообращения с последующим увеличением площади сосудов микроциркуляторного русла (МЦР) в зонах прикрепления АРХ ( $0,034 \pm 0,016 \text{ см}^2$ ,  $p < 0,01$ ), по сравнению с миокардом других участков.

Механизмы, способствующие нарушению регионарного кровотока в зонах прикрепления аномальных тяжей, объясняются «упругими» свойствами АРХ, препятствующими расслаблению миокарда в период диастолы. С одной стороны, неполноценная диастола не обеспечивает нормальный кровоток в коронарных сосудах, с другой, натяжение АРХ в зонах их прикрепления ухудшает

субэндокардиальный кровоток в сосудах МЦР. В 13,3 % АРХ ЛЖ изменяли геометрию ЛЖ. В случаях прикрепления аномально расположенных хорд ЛЖ к МЖП в 4,1% выявлялись «деформационные аневризмы» её мышечной части. При уменьшении длины АРХ отмечена тенденция к увеличению площади повреждений кардиомиоцитов и склероза в зонах их прикрепления ( $p=0,28$ ;  $p=0,049$  и  $p=0,15$ ;  $p=0,04$ ).

Другим механизмом, влияющим на развитие регионального повреждения миокарда в зонах прикрепления аномальных тяжей, является синдром гемодинамического перераспределения или «обкрадывания», обусловленный наличием в большинстве АРХ сосудов артериального типа различного диаметра и последующим их спазмом при тракции тяжа. При наличии сосудов в АРХ наблюдалось некоторое увеличение площади склероза в зонах их прикрепления ( $p=0,26$ ;  $p=0,048$ ). При длинных и коротких топографических вариантах АРХ процессы перераспределения или обкрадывания и спазма могут возникать в различные фазы сердечного цикла. Наряду с этим, АРХ, провисающие в камере сердца, соприкасаясь в фазы сердечной деятельности с эндокардом, способны вызывать его травматическое повреждение. Механическое повреждение эндокарда аномальными тяжами и скоростным потоком крови, нарушение региональной сократительной способности миокарда, обусловленной изменениями микроциркуляции, при влиянии таких дополнительных неблагоприятных факторов, как усложнение рисунка мясистых трабекул при МАС ( $p<0,001$ ), приводят к депонированию крови в полостях и тромбообразованию. Пристеночные флотирующие тромбы в верхушечной области, отграниченные АРХ ЛЖ, были обнаружены в 3,1%, утолщение эндокарда – в 31,6%, субэндокардиальные кровоизлияния в зонах прикрепления АРХ – в 7,2%, надрывы АРХ – в 15,4% случаев.

Степень выраженности изменений миокарда в зонах прикрепления АРХ с формированием структурных особенностей ЛЖ различна и зависит от топографического варианта АРХ. Определено, что сочетание АРХ ПЖ и ЛЖ в случаях прикрепления к МЖП оказывается наиболее неблагоприятным с позиций ремоделирования миокарда, по сравнению с АРХ, имеющими другие точки прикрепления – двусторонняя тракция МЖП аномальными тяжами во время сердечного цикла сопровождается изменениями в виде увеличения площади сосудов МЦР ( $p<0,05$ ) и склероза ( $p<0,001$ ). Различные топографические варианты АРХ вызывают изменение характера внутрисердечного потока крови, а особенности внутрисердечной гемодинамики создают предпосылки для возникновения пролабирования створок ТК (40,8%), МК (51%) или створок обоих атриовентрикулярных клапанов (28,6%). Установлено, что АРХ ЛЖ прикрепляющаяся к МЖП и АРХ большой длины в 100% случаев сочетались с пролабированием створок МК ( $p<0,05$ ), максимальная степень выраженности кото-

рых определялась при увеличении доли фиброзного компонента АРХ ( $p=0,018$ ), а также при срединно-базальном положении аномальных тяжей ( $p=0,037$ ). Это объяснимо смещением скоростного потока из выносящего тракта желудочка в сторону фиброзного кольца и несимметричностью распределения гемодинамической нагрузки на клапан.

Наличие клеток Пуркинье в АРХ обуславливает ускоренное распространение волны возбуждения и сегментарное предвозбуждение по дополнительным проводящим путям и создаёт условия для циркуляции возбуждения по типу «масго re-entry» (Г.В. Дзяк, 1995). Другой возможный механизм аритмий у пациентов с АРХ – изменение электрофизиологических свойств гладкомышечных клеток, возникающее из-за деформации хорд турбулентным потоком крови. Этому способствует положение хорд на пути оттока крови, поскольку они соединяют свободные стенки желудочков. Нарушения ритма и проводимости диагностированы в 86,9% при МАС.

Таким образом, АРХ являются врожденными анатомическими образованиями, сопровождающимися структурными изменениями желудочков сердца и влияющими на внутрисердечную гемодинамику. Аномальные тяжи создают механическое препятствие кровотоку, участки эндокарда в местах их прикрепления к стенкам желудочка испытывают избыточное натяжение с последующим травматическим повреждением тканей самих АРХ и прилежащего миокарда. Механическое воздействие на стенку ЛЖ сопровождается нарушением кровотока в сосудах МЦР, структурным повреждением кардиомиоцитов и формированием сердечной недостаточности.

В ходе исследования установлены причины, приводящие к пролабированию атриовентрикулярных клапанов. Одной из них является аномальное строение створочных хорд ТК и МК ( $47,0\pm 5,0$  и  $68,4\pm 4,7$  случаев на 100 обследованных соответственно), обуславливающее функциональную изоляцию части створки клапана. Возникает неравномерное распределение гемодинамической нагрузки, растяжение сегментов створок, что в дальнейшем приводит к их пролабированию и/или миксоматозу. В результате развивается функциональное несоответствие компонентов клапанного комплекса и нарушение их функции ( $p<0,05$ ).

Структурная организация папиллярных мышц в сердцах с МАС характеризовалась наличием больших областей миокарда, замещенного грубоволокнистой соединительной тканью ( $p<0,001$ ), имитирующей миоцитарную сеть и делящей папиллярные мышцы на так называемые «секторы с изоляцией» сохраненных кардиомиоцитов ( $p<0,01$ ), что вызывает нарушение бокового распространения возбуждения, а также способствует развитию дисфункции атриовентрикулярных клапанов. Замыкается порочный круг, включающий аномальную тракцию папиллярных мышц, увеличивающую их напряженность и натяжение,

изменение ритма желудочкового сокращения и расслабления, возбуждение желудочковых рецепторов сокращения, в результате чего формируются сердечные аритмии. Проведенные исследования дают основания считать, что АРХ, прикрепляющиеся к папиллярным мышцам, и пролапс МК оказывают выраженное негативное влияние на состояние миокарда папиллярных мышц ( $p < 0,001$ ), однако, аномалии папиллярных мышц нивелируют это воздействие, что выражается уменьшением долей их совместного влияния на увеличение площадей склероза ( $p < 0,05$  и  $p < 0,05$ ), повреждений кардиомиоцитов ( $p < 0,05$  и  $p < 0,05$ ) и сосудов МЦР ( $p < 0,05$  и  $p < 0,05$ ) миокарда папиллярных мышц ЛЖ.

В ходе исследования установлен морфогенез первичного пролабирования и/или миксоматоза клапанов, заключающийся в пролиферации и миофибробластической дифференцировке фибробластов с активацией и накоплением гликозаминогликанов ( $p < 0,05$ ). Определено участие всех структурных компонентов атриовентрикулярного комплекса, обусловленное, в том числе, изменениями коллагеновых, эластических волокон ( $p < 0,001$  и  $p < 0,001$ ) и экстрацеллюлярного матрикса ( $p < 0,001$ ) в развитии функциональных нарушений. В процессе исследования у 7,79% выявлены редкие варианты МАС, в числе которых аневризмы синусов Вальсальвы (11,2%), фенестрации (9,2%) и папиллярные фиброэластомы (9,2%), а также аномалии отхождения, следования и окончания коронарных артерий, определенные с использованием методики приготовления коррозионных препаратов [30]. В наших наблюдениях папиллярная фиброэластома была диагностирована только у пациентов с МАС. Выявленная взаимосвязь пролиферации ворсинок при врожденных папиллярных фиброэластомах с другими малыми аномалиями сердца является подтверждением её дизонтогенетического происхождения и позволяет отнести папиллярную фиброэластома к гамартомам.

Иммуногистохимическое исследование папиллярных фиброэластом и атриовентрикулярных клапанов с миксоматозом показало сходство изменений фибробластов в них в виде миофибробластической дифференцировки. Диагностированные морфологические особенности фибробластов могут пояснить значительный объём гликозаминогликанов в папиллярных фиброэластомах и атриовентрикулярных клапанах с миксоматозом. При папиллярных фиброэластомах и миксоматозе отмечалась различная распространенность миофибробластов в клапанах: в папиллярных фиброэластомах изменения фибробластов носили очаговый характер, при миксоматозе – диффузный. Изменения эндотелия, выявленные в процессе перемоделирования атриовентрикулярных клапанов при МАС (ТК – 15,2% и МК – 14,1%), характеризовались визуальным сходством с изменениями эндотелия папиллярных фиброэластом. «Пролифераты» эндотелиальных клеток ТК и МК в виде пластинчатых или папиллярно – podobных скоплений в краевой зоне выглядели идентично скоплениям эндотелиальных клеток в папиллярных фиброэластомах. Вероятно, воздействие гемоди-

намического потока на клапаны может изменять состояние эндотелия, способствуя его пролиферации и формированию папиллярных разрастаний. В последующем же возникают условия для альтерации и склерозирования клапана ( $p < 0,01$ ) со склонностью к тромбообразованию ( $p < 0,01$ ) и образованию папиллярных фиброэластом. Гистохимическое подтверждение присутствия фибрина в них (3 случая) и эластических волокон (5 случаев) не позволяет исключить теорию, предполагающую происхождение папиллярных фиброэластом из организованных тромбов. Клинические признаки образований на створках клапанов не были распознаны прижизненно, что свидетельствует о возможном бессимптомном течении папиллярных фиброэластом.

Преобладание сердечно-сосудистой недостаточности среди причин смерти в случаях с МАС ( $p < 0,01$ ), выявленное в ходе исследования, обусловлено нарушением сократимости сердца и связано с увеличением объема соединительной ткани ( $p < 0,01$ ), а также альтеративными структурными изменениями кардиомиоцитов при МАС ( $p < 0,01$ ), которые в совокупности снижают способность миокарда к электрической стабильности и участвуют в развитии остановки сердца. Клинически это проявлялось у четверти пациентов с МАС тяжелой (Н II Б – Н III) степенью хронической сердечной недостаточности. Аритмический синдром часто встречался как причина смерти. Фибрилляция предсердий выявлена у 29,5% при МАС без других причин для ее возникновения и в 13% случаев в группе сравнения, где большинство умерших (86,9%) имели ИБС. Желудочковая экстрасистолия при МАС встречалась в 5 раз чаще, чем у лиц без МАС. Нарушения проводимости отсутствовали в группе сравнения, а при МАС определялись в виде полной атриовентрикулярной блокады (6,56%), внутрижелудочковой блокады (8,2%), удлинения интервала QT (19,67%) и экстранодальной локализации водителя ритма (4,92%). Установлено достоверное увеличение частоты аритмий при наличии сочетания трех вариантов МАС: АРХ, пролапса МК и ТК по сравнению с другими вариантами ( $p < 0,01$ ). Таким образом, выявлено преобладание случаев нарушений ритма и проводимости при МАС над аналогичными показателями в группе сравнения ( $p < 0,05$ ), а также снижение среднего возраста лиц с аритмиями в группе с МАС на 17,8 лет ( $p < 0,01$ ). У лиц с МАС без ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии, но с признаками ишемии миокарда на ЭКГ, выявлена большая кумулятивная доля выживших в течение суток, чем среди лиц с МАС без признаков ишемии на ЭКГ. Таким образом, рано начатая терапия в отношении выявляемой ишемии способствует увеличению продолжительности жизни пациентов с МАС.

Проведенное посмертное изучение фенотипа, позволило выявить признаки дисморфогенеза у большинства лиц с МАС ( $p < 0,001$ ), при этом среднее количество внешних стигм составило  $6,64 \pm 0,75$ . Отмечена прямая корреляционная

связь между количеством стигм дисэмбриогенеза и количеством МАС ( $p < 0,05$ ), что подтвердило возможность использования стигм дисэмбриогенеза для скрининга умерших. С целью выявления МАС и определения их места в заключительном патологоанатомическом диагнозе разработан алгоритм морфологического исследования и формирования окончательного диагноза.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### Основные научные результаты

1. Малые аномалии сердца при аутопсии выявляются с частотой 16,96% и в 62,25% случаев сопровождаются внешними стигмами дисэмбриогенеза (среднее количество внешних стигм  $6,64 \pm 0,75$ ). Наблюдается прямая зависимость между количеством малых аномалий сердца и количеством стигм дисэмбриогенеза ( $\rho = 0,29$ ;  $p < 0,05$ ). Среди малых аномалий преобладают множественные и сочетанные по камерам сердца ( $p < 0,001$ ), (среднее количество аномалий в одном сердце  $5,74 \pm 0,3$ ). К наиболее частым отклонениям развития сердца относятся аномалии папиллярных мышц (82,7%), изменения створочных хорд (75,5%), аномально расположенные хорды (71,4%). Редкие варианты МАС выявляются в 7,79% случаев и представлены, в том числе, аневризмами синусов Вальсальвы, папиллярными фиброэластами и фенестрациями клапанов. Малые аномалии сердца верифицированы в составе основного и фонового состояния в 43,9% случаев. Среди непосредственных причин смерти у лиц с малыми аномалиями сердца в составе основного и фонового состояния преобладают острая, хроническая сердечная или сосудистая недостаточность (53,5%). Возраст умерших с МАС в составе основного и фонового состояния значительно меньше ( $42,44 \pm 2,8$  лет,  $p < 0,05$ ), чем у лиц с малыми аномалиями сердца в качестве сопутствующей патологии ( $50,67 \pm 2,45$  лет). Умершие с нарушениями ритма и проводимости в группе с малыми аномалиями сердца значимо моложе (средний возраст  $50,4 \pm 2,7$  лет), чем умершие с аритмиями в группе сравнения ( $68,2 \pm 3,3$ ;  $p < 0,01$ ) [1, 2, 4, 5, 9, 10, 12, 13, 14, 15, 17, 19, 20, 22, 23, 24, 26, 29, 30].

2. Мышечное происхождение аномально расположенных хорд подтверждается наличием в них собственных сосудов (75,8%), мышечных клеток (60,4%) и клеток Пуркинье (49,5%). Положение аномальных тяжей чаще поперечное ( $p < 0,01$ ), преимущественно в одной из камер сердца (82,9%), в большинстве случаев - в левом желудочке (88,6%;  $\chi^2 = 17,2$ ;  $p < 0,01$ ) и как одиночный тяж (84,29%;  $p < 0,01$ ). Аномально расположенные хорды прикрепляются к свободным стенкам желудочков, папиллярным мышцам и наиболее часто - к межжелудочковой перегородке (54,9%;  $p < 0,01$ ). Преобладающим микроскопическим вариантом аномально расположенных хорд является фиброзно-мышечный (84,21%;  $p < 0,001$ ). При поперечном положении аномальных тяжей отмечено

3. Первичное пролабирование створок трикуспидального и митрального клапанов обусловлено аномалиями створочных хорд ( $F=13,5$ ;  $p<0,01$  и  $F=29,4$ ;  $p<0,001$ ) в 40,8% для трикуспидального, в 51% для митрального и в 28,6% для обоих атриовентрикулярных клапанов. Морфогенез первичного пролапса и миксоматоза заключается в промежуточной миофибробластической дифференцировке пролиферирующих фибробластов (57,6%) и характеризуется накоплением гликозаминогликанов в экстрацеллюлярном матриксе атриовентрикулярных клапанов [5, 7, 9, 11].

4. При малых аномалиях сердца наблюдается ремоделирование миокарда левого желудочка и папиллярных мышц, обусловленное вариантом и структурой и топографией аномалии. В пограничных с аномально расположенными хордами зонах миокарда ремоделирование выражается значительным увеличением площадей повреждений кардиомиоцитов ( $p<0,01$ ) и склероза ( $p<0,01$ ), а также сосудов микроциркуляторного русла ( $p<0,01$ ) в сравнении с миокардом вне зон прикрепления аномальных тяжей. Уменьшение длины ( $p=0,15$ ;  $p<0,05$  и  $p=0,28$ ;  $p<0,05$ ) и наличие сосудов в аномально расположенных хордах ( $p=0,26$ ;  $p<0,05$ ) способствует увеличению площадей повреждений миокарда и склероза в зонах прикрепления тяжей. Наличие в двух камерах сердца аномально расположенных хорд, прикрепленных к межжелудочковой перегородке, оказывается наиболее неблагоприятным с позиций ремоделирования миокарда, поскольку сопровождается изменениями в виде увеличения площади сосудов микроциркуляторного русла ( $p<0,05$ ) и склероза ( $p<0,001$ ). Аномально расположенные хорды и пролапс митрального клапана оказывают выраженное негативное влияние на состояние миокарда папиллярных мышц, характеризующееся увеличением площади повреждения кардиомиоцитов, склероза и уменьше-

нием площади сосудов микроциркуляторного русла, а наличие аномалий папиллярных мышц нивелирует это воздействие в виде уменьшения долей совместного влияния ( $p < 0,001$ ) [8, 10, 17, 18, 21, 25, 27, 28].

5. Нарушения ритма и проводимости диагностированы при малых аномалиях сердца в 86,9%. Сочетание трех вариантов малых аномалий сердца: аномально расположенных хорд, пролапса митрального и трикуспидального клапанов, способствует увеличению частоты аритмий ( $p < 0,01$ ). Фибрилляция предсердий выявлена у 29,5% лиц с малыми аномалиями сердца без других причин для ее возникновения и 13% пациентов группы сравнения, большинство которых (86,9%) имели ишемическую болезнь сердца. Желудочковая экстрасистолия у лиц с малыми аномалиями сердца встречалась в 5 раз чаще, чем в группе сравнения. Нарушения проводимости у лиц с малыми аномалиями сердца определялись в виде полной атриовентрикулярной блокады (6,56%), внутрижелудочковой блокады (8,2%), удлинения интервала QT (19,67%), экстранодальной локализации водителя ритма (4,92%) и отсутствовали в группе сравнения. На формирование аритмического синдрома оказывает влияние вариант аномалии, ее строение и положение в камере сердца, а также состояние прилежащего к ней миокарда [12, 14].

### **Рекомендации по практическому применению**

I. Результаты исследования внедрены в практическом здравоохранении:

1. Методические рекомендации «Диагностика малых аномалий сердца при аутопсийном исследовании» утверждены МЗ Республики Беларусь и внедрены в Витебском областном клиническом патологоанатомическом бюро, УО «Республиканский учебный центр подготовки, повышения квалификации и подготовки кадров Государственной службы медицинских судебных экспертиз» и в патологоанатомическом отделении ГКБ № 31 г. Москва.

2. Методические рекомендации «Изготовление коррозионных препаратов сердца и сосудов с использованием пластмасс для исследования внутреннего рельефа камер сердца и коронарных артерий» утверждены МЗ Республики Беларусь и внедрены в Гомельском патологоанатомическом бюро, УЗ «Городское патологоанатомическое бюро» г. Минска и лаборатории хирургии сердца РНПЦ «Кардиология».

3. Рекомендации «Алгоритм исследования и формирования заключительного диагноза при малых аномалиях сердца» внедрены в шести кардиологических отделениях УЗ «9 городская клиническая больница».

II. Результаты исследования внедрены в учебный процесс на кафедрах патологической анатомии и судебной медицины медицинских высших учебных заведений Республики Беларусь (Минский и Гомельский государственные медицинские университеты).

Результаты исследования могут быть использованы в практической и научно-исследовательской работе патологоанатомами, судебно-медицинскими экспертами, кардиологами, терапевтами и кардиохирургами.

**Алгоритм исследования и формирования окончательного патологоанатомического диагноза при малых аномалиях сердца**



## **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

### **Монография**

1. Трисветова, Е.Л. Анатомия малых аномалий сердца / Е.Л. Трисветова, О.А. Юдина. – Минск : Белпринт, 2006. – 96 с.

### **Статьи в научных журналах**

2. Диагностика и клиническое значение аневризм синусов Вальсальвы / Е.Л. Трисветова, А.А. Бова, В.И. Скорняков, Е.П. Леонов, О.А. Юдина, О.О. Шмидова // Мед. панорама. – 2005. – № 7. – С. 12–15.
3. Трисветова, Е.Л. Топографические варианты аномально расположенных хорд сердца / Е.Л. Трисветова, О.А. Юдина // Белорус. мед. журн. – 2003. – № 1. – С. 86–90.
4. Клиническое значение аневризм синусов Вальсальвы / Е.Л. Трисветова, А.А. Бова, В.И. Скорняков, Е.П. Леонов, О.А. Юдина, О.О. Шмидова // Bul. Intern. Scientific Surg. Assoc. – 2006. – Vol. 1, № 1. – С. 32–33.
5. Трисветова, Е.Л. Анатомическая характеристика малых аномалий сердца / Е.Л. Трисветова, О.А. Юдина // Воен. медицина. – 2006. – № 1. – С. 73–76.
6. Трисветова, Е.Л. Анатомическая характеристика аномальных хорд сердца / Е.Л. Трисветова, О.А. Юдина // Bul. Intern. Scientific Surg. Assoc. – 2007. – Vol. 2, № 1. – Р. 109–110.
7. Трисветова, Е.Л. Папиллярная фиброэластома / Е.Л. Трисветова, О.А. Юдина, Д.П. Стриженок // Здоровоохранение. – 2007. – № 5. – С. 68–72.
8. Трисветова, Е.Л. Анатомическая характеристика и классификация аномально расположенных хорд сердца / Е.Л. Трисветова, О.А. Юдина // Мед. вестн. Северного Кавказа. – 2008. – № 2. – С. 34–37.
9. Трисветова, Е.Л. Анатомия редких малых аномалий сердца / Е.Л. Трисветова, Е.Д. Черствый, О.А. Юдина // Арх. патологии. – 2008. – № 1. – С. 37–42.
10. Трисветова, Е.Л. Морфологическое обоснование значения и места аномально расположенных хорд в структуре диагноза заболевания / Е.Л. Трисветова, О.А. Юдина // Мед. новости. – 2008. – № 16. – С. 71–75.
11. Юдина, О.А. Морфологические аспекты миксоматоза митрального клапана у лиц с малыми аномалиями сердца / О.А. Юдина // Мед. панорама. – 2008. – № 10. – С. 54–57.

### **Статьи в научных сборниках и материалах конференций**

12. Трисветова, Е.Л. Клиническое значение анатомических вариантов малых аномалий сердца / Е.Л. Трисветова, О.А. Юдина // Достижения медицин-

ской науки Беларуси : рец. науч.-практ. ежегод. – Минск : ГУ РНМБ, 2003. – Вып. 8. – С. 85–87.

13. Аневризмы синусов Вальсальвы / Е.Л. Трисветова, А.А. Бова, В.И. Скорняков, О.А. Юдина, О.О. Шмидова // Современные проблемы военной и экстремальной терапии : материалы Рос. науч.-практ. конф. с международным участием, посвящ. 50-летию кафедры военно-полевой терапии, Москва, 29–30 нояб. 2005 г. – [Опубл. в журн.] // Вестн. Рос. воен.-мед. акад. – 2005. – № 1. – Прил. – С. 122–123.

14. Клиническая диагностика и прогноз при врожденной аневризме синусов Вальсальвы / Е.Л. Трисветова, Е.П. Леонов, О.А. Юдина, О.В. Шмидова // Материалы науч.-практ. конф., посвящ. 200-летию ГУ «432 ГВКГ» / под ред. В.Н. Бордакова. – Минск : Технопринт, 2005. – С. 295.

15. Черствый, Е.Д. Клинико-морфологические сопоставления при малых аномалиях сердца / Е.Д. Черствый, Е.Л. Трисветова, О.А. Юдина // Труды II съезда Рос. общества патологоанатомов, Москва, 11–14 апр. 2006г. : в 2 т. – М. : МДВ, 2006. – Т. 2. – С. 207–209.

16. Трисветова, Е.Л. К вопросу об анатомической классификации аномально расположенных хорд / Е.Л. Трисветова, О.А. Юдина // Актуальные проблемы современной медицины : материалы науч.-практ. конф. 2008 г. – [Опубл. в журн.] // APS medica. – 2008. – № 3 (4). – С. 110–111.

17. Трисветова, Е.Л. Участие малых аномалий сердца в патогенезе заболеваний и танатогенезе / Е.Л. Трисветова, О.А. Юдина // Актуальные вопросы медицины : материалы конф., посвящ. 50-летию УО «ГрГМУ» / ред. П.В. Гарелик [и др.]. – Гродно : ГрГМУ, 2008. – С. 344–345.

#### **Тезисы докладов**

18. Юдина, О.А. Морфометрическая характеристика экстрацеллюлярного матрикса миокарда при малых аномалиях сердца / О.А. Юдина // XI съезд Белорусского общества физиологов : тез. докл., Минск, 21–22 сент. 2006 г. – Минск, 2006. – С. 172.

19. Трисветова, Е.Л. Изменения миокарда в зонах прикрепления аномально расположенных хорд / Е.Л. Трисветова, О.А. Юдина // Актуальные вопросы морфологической диагностики заболеваний : материалы республиканской науч.-практ. конф., Витебск, 2008 г. – Витебск, 2008. – С. 31–34.

20. Трисветова, Е.Л. Микроскопическая характеристика аномально расположенных хорд / Е.Л. Трисветова, О.А. Юдина // Рос. нац. конгресс кардиологов : тез. докл., Москва, 2008 г. – [Опубл. в журн.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – № 7 (6). – Прил. – С. 369–370.

21. Трисветова, Е.Л. Морфологические особенности малых аномалий сердца / Е.Л. Трисветова, О.А. Юдина // От исследований к стандартам лечения :

материалы Рос. нац. конгресса кардиологов, Москва, 2003 г. : в 2 т. – [Опубл. в журн.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2003. – Т. 2, № 3. – С. 318–319.

22. Гомза, М.С. Ремоделирование миокарда у лиц с малыми аномалиями сердца: морфометрическая характеристика миокарда и микроциркуляторного русла / М.С. Гомза, О.А. Юдина // Высокие технологии в морфологии, их значение в клинике и перспективы внедрения в практическое здравоохранение : материалы I съезда патологоанатомов Республики Беларусь, Минск, 12–13 июня 2006 г. – Минск, 2004. – С. 84–84.

23. Трисветова, Е.Л. Морфологическая характеристика аневризм синусов Вальсальвы / Е.Л. Трисветова, О.А. Юдина // Высокие технологии в морфологии, их значение в клинике и перспективы внедрения в практическое здравоохранение : материалы I съезда патологоанатомов Республики Беларусь, Минск, 12–13 июня 2006 г. – Минск, 2006. – С. 156.

24. Юдина, О.А. Распространенность малых аномалий сердца при аутопсийном исследовании / О.А. Юдина // Актуальные вопросы внутренних болезней : материалы науч. конф., Минск, 2004 г. – Минск, 2004. – С. 69–70.

25. Трисветова, Е.Л. Аутопсийная диагностика малых аномалий сердца / Е.Л. Трисветова, О.А. Юдина // V съезда кардиологов Республики Беларусь : тез. докл., Минск, 2005 г. – [Опубл. в журн.] // Мед. новости. – 2005. – № 8. – Прил. – С. 68.

26. Трисветова, Е.Л. Аутопсийная диагностика редких малых аномалий сердца / Е.Л. Трисветова, О.А. Юдина // XI съезд терапевтов Республики Беларусь : тез. докл., Минск, окт., 2006 г. – Минск, 2006. – С. 141.

27. Трисветова, Е.Л. Частота и варианты анатомических малых аномалий сердца / Е.Л. Трисветова, О.А. Юдина // От диспансеризации к высоким технологиям : материалы Рос. нац. конгресса кардиологов, Москва 10-12 окт. 2006 г. – [Опубл. в журн.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2006. – Т. 5, № 6. – Прил. – С. 376–377.

28. Трисветова, Е.Л. Клинико-морфологические сопоставления при папиллярной фиброэластоме / Е.Л. Трисветова, О.А. Юдина, Д.П. Стриженок // Рос. нац. конгресс кардиологов и конгресс кардиологов стран СНГ : тез. докл., 2007 г. – М., 2007. – С. 187.

### **Инструкции по применению**

29. Диагностика малых аномалий сердца при аутопсийном исследовании : инструкция по применению № 77-0904 : утв. 3.02.2005 / автор.-сост. О.А. Юдина, Е.Л. Трисветова // Современные методы диагностики, лечения и профилактики заболеваний : сб. инструктив.-метод. док. : в 7 т. – Минск : ГУ РНМБ, 2005. – Т. 3, вып. 6. – С. 16–24.

30. Юдина, О.А. Изготовление коррозионных препаратов сердца и сосудов с использованием пластмасс для исследования внутреннего рельефа камер сердца и коронарных артерий / О.А. Юдина, И.Н. Стакан. – Минск : БГМУ, 2008. – 8 с.

## РЭЗІЮМЭ

Юдзіна Вольга Анатольеўна

### Марфалагічная і клінічная характарыстыка малых анамалій сэрца

**Ключавыя словы:** малыя анамаліі сэрца, аутапсійнае даследаванне, анамальна размешчаныя хорды, міksamатоз, рэмадэліраванне міякарда, міяфібрабластычная дыферэнцыроўка фібраблустаў, глікозамінагліканы.

**Мэта даследавання:** вызначыць частату, структуру, марфалагічныя праяўленні, клінічнае і танатагенетычнае значэнне малых анамалій сэрца.

**Метады даследавання:** марфалагічны, імунагістахімічны, морфаметрычны, статыстычны.

**Атрыманыя вынікі і іх навізна:** распрацаваны пратакол аўтапсійнага даследавання для выяўлення малых анамалій сэрца. Вызначана частата сустракальнасці малых анамалій сэрца (17%) пры бязвыбарачным аўтапсійным даследаванні. Распрацавана класіфікацыя малых анамалій сэрца, апісаны марфалагічныя асаблівасці варыянтаў, створаны іх фотаархіў. Устаноўлена, што малыя анамаліі сэрца часцей сустракаюцца як шматлікія адхіленні развіцця ( $p < 0,001$ ). Устаноўлена, што анамальна размешчаныя хорды маюць мышачнае паходжанне. На клінічнае значэнне анамальна размешчаных хордаў уплываюць іх будова і тапаграфія. Упершыню даказана, што малыя анамаліі сэрца выклікаюць рэмадэліраванне міякарда, што выражаецца павелічэннем плошчаў сасудаў мікрацыркуляторнага русла, пашкоджанняў кардыяміяцытаў і склерозу, а таксама змяненнямі эластычнага і калагенавага каркаса сэрца са статыстычна значным накіпленнем глікозамінагліканаў у экстрацэлюлярным матрыксе. Пацвержана, што ў асоб з малымі анамаліямі сэрца прэдыктарам міksamатозу клапанаў сэрца з'яўляецца прамежкавая міяфібрабластычная дыферэнцыроўка праліферыруючых фібраблустаў. Выяўлены стыгмы дысмарфагенэзу, якія маркіруюць малыя анамаліі сэрца. Знойдзена прамая залежнасць паміж колькасцю малых анамалій сэрца і колькасцю стыгмаў дысэмбрыягенэзу ў групе, якая даследуецца. Малыя анамаліі сэрца выклікаюць парушэнні рытму і праводнасці ў 86,9% выпадкаў. На фарміраванне арытмічнага сіндрому аказвае ўплыў варыянт анамаліі, яе будова і становішча ў камеры сэрца, стан прылеглага да яе міякарда. Малыя анамаліі сэрца верыфіцыраваны ў складзе асноўнага і фонавага стану ў 43,9% выпадкаў. Памерлыя з малымі анамаліямі сэрца былі значна маладзейшымі за асоб, якія не мелі іх.

**Галіна прымянення:** паталагічная анатомія, судовая медыцына, кардыялогія і кардыяхірургія.

## РЕЗЮМЕ

Юдина Ольга Анатольевна

### Морфологическая и клиническая характеристика малых аномалий сердца

**Ключевые слова:** малые аномалии сердца, аутопсийное исследование, аномально расположенные хорды, миксоматоз, ремоделирование миокарда, миофибробластическая дифференцировка фибробластов, гликозаминогликаны.

**Цель исследования:** определить частоту, структуру, морфологические проявления, клиническое и танатогенетическое значение малых аномалий сердца.

**Методы исследования:** морфологический, иммуногистохимический, морфометрический, статистический.

**Полученные результаты и их новизна:** разработан протокол аутопсийного исследования для выявления малых аномалий сердца. Определена частота встречаемости малых аномалий сердца (17%) при безвыборочном аутопсийном исследовании. Разработана классификация малых аномалий сердца, описаны морфологические особенности вариантов, создан их фотоархив. Установлено, что малые аномалии сердца чаще встречаются как множественные отклонения развития ( $p < 0,001$ ). Установлено, что аномально расположенные хорды имеют мышечное происхождение. На клиническое значение аномально расположенных хорд влияют их строение и топография. Впервые доказано, что малые аномалии сердца вызывают ремоделирование миокарда, что выражается увеличением площадей сосудов микроциркуляторного русла, повреждений кардиомиоцитов и склероза, а также изменениями эластического и коллагенового каркаса сердца со статистически значимым накоплением гликозаминогликанов в экстрацеллюлярном матриксе. Подтверждено, что у лиц с малыми аномалиями сердца предиктором миксоматоза клапанов сердца является промежуточная миофибробластическая дифференцировка пролиферирующих фибробластов. Выявлены стигмы дисморфогенеза, маркирующие малые аномалии сердца. Найдена прямая зависимость между количеством малых аномалий сердца и количеством стигм дисэмбриогенеза в исследуемой группе. Малые аномалии сердца вызывают нарушения ритма и проводимости в 86,9% случаев. На формирование аритмического синдрома оказывает влияние вариант аномалии, ее строение и положение в камере сердца, состояние прилежащего к ней миокарда. Малые аномалии сердца верифицированы в составе основного и фонового состояния в 43,9% случаев. Умершие с малыми аномалиями сердца были значительно моложе лиц их не имеющих.

**Область применения:** патологическая анатомия, судебная медицина, кардиология и кардиохирургия.

## SURVEY OUTLINE

**Olga A. Yudina**

### **Morphological and clinical profile of minor heart anomalies**

**Key words:** minor heart anomalies, post mortem examination, misplaced chorda, myxomatosis, cardiac remodeling, myofibroblastic differentiation of fibroblasts, mucopolysaccharides.

**Purpose of survey:** to define occurrence, structure, morphological evidences, clinical and thanatogenetical value of minor heart anomalies.

**Survey methods:** morphological, immunohistochemical, morphometric, statistical.

**Survey results and their novelty:** the post mortem examination protocol to detect minor heart anomalies has been developed. Occurrence of minor heart anomalies (17%) within non-sampling post mortem examination has been defined. Minor heart anomalies classification has been elaborated, morphological characteristics of anomaly types have been outlined, and the photo archive has been compiled. It has been determined that minor heart anomalies occur more frequently as part of multiple maldevelopments ( $p < 0,001$ ). It has been determined that misplacement of chorda have got muscular origin. Clinical value of misplaced chorda is predetermined by its structure and topography. It has been first proved that minor heart anomalies induce cardiac remodeling, which is manifested in extension of area of microvasculature vessels, cardiomyocyte lesion and sclerosis as well as in deformation of elastic and collagenous cardiac skeleton accompanied by significant uptake of mucopolysaccharides in extracellular matrix. Intermedial myofibroblastic differentiation of proliferating fibroblasts has been verified to be a predictor of the mitral valve myxomatosis in person with minor heart anomalies. Dymorphogenesis stigmas that mark minor heart anomalies have been identified. Direct relation between occurrence of minor heart anomalies and the number of dysembryogenesis stigmas in the survey group has been proven. In 86,9% cases minor heart anomalies induce rhythm disturbance and conduction abnormality. Arrhythmic syndrome development is predetermined by the anomaly type, its structure and location in the cardiac chamber and by the state of the adjacent cardiac muscle. Minor heart anomalies has been verified as part of primary and background disease in 43,9% cases. Died persons with minor heart anomalies were significantly younger then those without minor heart anomalies.

**Scope of application:** pathomorphology, legal medicine, cardiology and cardiosurgery.

Подписано в печать 07.05.09. Формат 60×84/16. Бумага писчая «КюмЛюкс».  
Печать офсетная. Гарнитура «Times».  
Усл. печ. л. 1,39. Уч.-изд. л. 1,44. Тираж 60 экз. Заказ 270.

Издатель и полиграфическое исполнение:  
учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет».  
ЛИ № 02330/0494330 от 16.03.2009.  
ЛП № 02330/0150484 от 25.02.2009.  
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.