

Минерализация тканей сердечно-сосудистой системы является неотъемлемой частью широкого спектра патологических процессов. До настоящего времени продолжают дискутироваться основные механизмы, запускающие минерализацию. Участие кристаллической фазы гидроксилapatита периферической крови является наиболее вероятным механизмом запуска минерализации тканей сердечно-сосудистой системы. Данное исследование актуализирует изучение «корпускулярного» (кристаллического) обмена через соединительнотканый гистон. Специфические инфекционные осложнения (абсцессы) морфогенетически связаны с особенностями минерализации и тропизма микроорганизмов, участвующих в транзитных бактериемиях к рецепторным участкам гидроксилapatита и белковых образований, строящихся на кристаллах.

Минерализация клапанов сердца и ее специфические осложнения

П.М.Ларионов, Е.Е.Литасова, А.Т.Титов, В.С.Щукин,
А.Н.Малов, Н.М.Ларионова, В.М.Назаров, Г.М.Бушманова,
Н.А.Микова, Е.Э.Кливер, Е.А.Третьякова

Институт патологии кровообращения МЗ РФ
Объединенный институт геологии и геофизики СО РАН

Введение

Минерализация тканей является неотъемлемой частью широкого спектра патологических процессов и заболеваний сердечно-сосудистой системы и наблюдается при развитии тромбозов, аневризмах сердца и крупных сосудов, встречается при поздних стадиях атеросклероза в составе атероматозных масс. В клапанном эндокарде минерализация выявляется у больных с врожденными аномалиями и может становиться исходом марантического миксоматоза. Однако минерализация клапанного аппарата у больных с приобретенными пороками сердца ревматического и септического генеза является безусловным фактором, резко увеличивающим риск развития интраоперационных осложнений, и фундаментом негативных осложнений, ухудшающих послеоперационный прогноз [3].

До настоящего времени в современной научной литературе нет полного объяснения механизмов минерализации [1, 2], а также возникновения параклапанных и интравальвулярных абсцессов, появление которых еще никто не связывал с минерализацией.

Цель

Изучить механизмы минерализации клапанного эндокарда у больных приобретенными пороками сердца. Оценить взаимосвязь минерализации и развития инфекционных осложнений — абсцессов клапанного аппарата сердца.

Объект

В работе использовался интраоперационный биопсийный и секционный материал — 259 клапанов сердца (101 аортальный и 158 митральных), полученных от пациентов с приобретенными пороками сердца ревматического и септического генеза. Кроме того, у 6 больных с минерализацией клапанов сердца, подтвержденной ультразвуковым исследованием, проводился забор крови, и после специальной обработки исследовался сухой остаток. Для сравнения выполнялся аналогичный анализ крови четырех доноров.

Методы

Макроскопический анализ с уточнением особенностей минерализации анатомических структур клапанов и составлением видеотаблиц, рутинные гистологические методики (Ван-Гизон, гематоксилин-эозин), электронная сканирующая и трансмиссионная микроскопия, дифрактометрия, рентгенспектральный анализ.

Результаты

Минерализация аортальных клапанов была обнаружена при макроскопическом исследовании в 74%, а по данным гистологии увеличивалась до 82%, минерализация митральных клапанов наблюдалась в 66% при макроскопическом исследовании и при проведении гистологического исследования возрастала до 70%. Распространенность минера-



Рис. 1. Абсцесс митрального клапана на фоне минерализации. Видеотаблица.



Рис. 2. Профиль абсцесса митрального клапана на фоне минерализации. Видеотаблица.

лизации, степень которой оценивалась по общепринятой классификации на основе макроскопического анализа, для аортальных клапанов составила 40% — 1-й степени, 23% — 2-й и 11% — 3-й степени, для митральных клапанов соответственно 41, 20 и 5%.

При аортальных пороках процесс чаще начинался с основания створок и комиссур, формируя интравалькулярные очаги, ориентированные на суб-эндокард аортальной поверхности полулуний, затем процесс мог распространяться в виде «полиповидного» роста по направлению тока крови в суб-эндокарде, затем вовлекались фиброзные кольца и параклапанные структуры. Замечено, что на желудочковой поверхности полулуний не наблюдалось полиповидного роста минерала в сравнении с аортальной, где встречаемость этого процесса была закономерной. Для митральных клапанов процесс минерализации начинался с комиссур, чаще всего с передней, и был ориентирован на предсердную по-

верхность эндокарда. Далее в процесс вовлекались перикомиссуральные сегменты передней створки, затем задней; с начала вовлечения перикомиссуральных сегментов появлялись очаги в фиброзном кольце и проекции митрально-аортального контакта. При поздних стадиях минерализации в процесс включалось 2/3 фиброзного кольца и частично задняя стенка левого предсердия.

Визуально кальцинаты клапанов дифференцировались на два цвета: либо светло-желтый, который мог быть с оранжевым оттенком, либо черно-красный. Черно-красный цвет кальцината являлся следствием прижизненного контакта кальцификатов с кровью. Участки контакта крови и минерализованных клапанных структур определялись в местах дефектов поверхности эндокарда. Дефекты по форме могли быть овальными или щелевидными (рис. 1), последние наиболее характерны для комиссур митральных клапанов. Обнаружение дефек-



Рис. 3. Абсцесс аортального клапана на фоне минерализации. Видеотаблица.

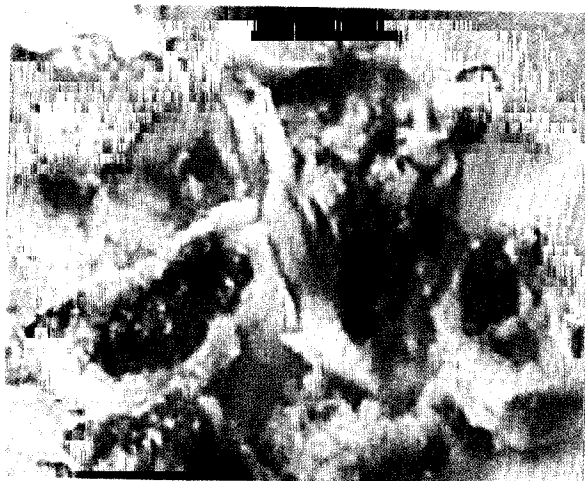


Рис. 4. Профиль абсцесса аортального клапана на фоне минерализации. Видеотаблица.

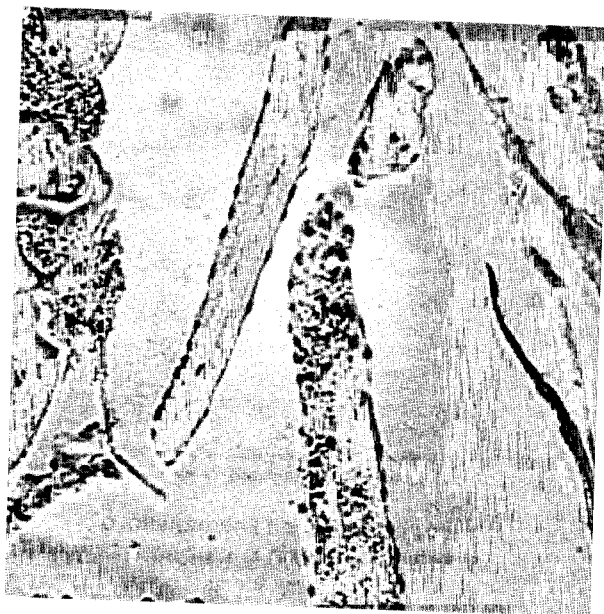


Рис. 5. Место резорбции минерала (полость) с эндотелизированными сосочковыми образованиями (Г.-Э., ув. 250)

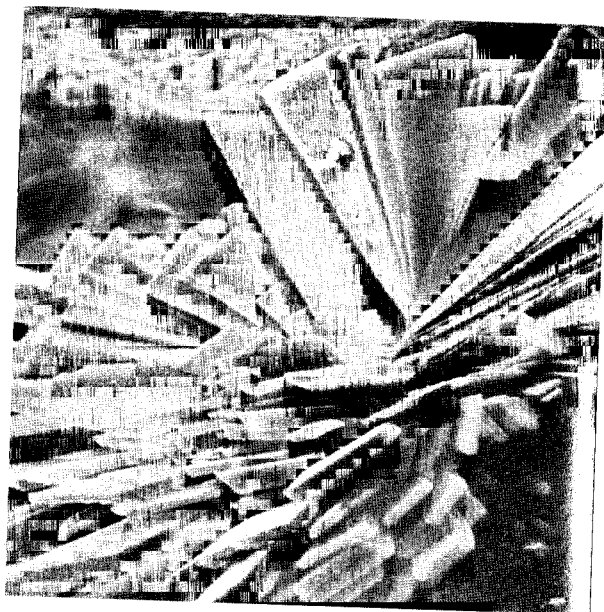


Рис. 6. Пластинчатые комплексы гидроксипатита в клапанном эндокарде. Сканирующая микроскопия (ув. 2500)

тов эндокарда клапанов в местах минерализации сочеталось с формированием полостей в участках минерализации с размерами от 0,4х0,3х0,2 см до 1,9х1,5х1 см (рис. 2). Полости могли быть с гладкой или шероховатой поверхностью, но перифокально полостей всегда определялись зона контакта минерала с кровью и тромботические включения в стенках. Формирование полостей в минеральных массах выявлялось в аортальных клапанах (рис. 3, 4) при 1-й степени минерализации в 12% таких наблюдений, при 2-й — в 36%, при 3-й — в 81%, соответ-

ственно в митральных — в 9, 74 и 84%.

При гистологическом исследовании минерализация могла носить характер диффузного пропитывания без четких границ, которую мы обозначили как «стекловидную», она была ориентирована на фибриноидные некрозы. Кроме того, наблюдалась минерализация с четкими границами. Размеры таких включений были либо мелко-, либо крупноглыбчатыми. Стекловидная или мелкоглыбчатая минерализация наблюдалась обычно при начальной минерализации и отсутствии контакта минерала с



Рис. 7. Гексагональный габитус микрокристалла гидроксипатита периферической крови. Трансмиссионная микроскопия (ув. 200000)



Рис. 8. Палочковидная флора абсцесса на фоне минерализации. Трансмиссионная микроскопия (ув. 15000)

кровью, крупноглыбчатая — чаще при поздних стадиях минерализации и контакте с кровью.

Прицельный гистологический анализ стенок полостей в минерализованных образованиях клапанов во всех наблюдениях подтвердил контакт с кровью минералов, который реализовался в формировании тромбогенных включений различной степени организации, часто с массивной инфильтрацией полинуклеарами или инфильтрацией подострого характера с очагами преобладания макрофагов с пенистой цитоплазмой, плазматическими клетками, лимфоцитами и умеренным содержанием полинуклеаров. При подостром воспалительном процессе в стенках абсцессов часто наблюдались микрополости с сосочковыми эндотелизированными разрастаниями (рис. 5), как правило, в строении этих сосочков выявлялась очаговая гигантоклеточная реакция.

При сканирующей микроскопии выявлялись крупные пластинчатые кристаллы, часто «растущие» из одного центра (рис. 6) и более мелкие игольчатой формы. Метод рентгеноспектрального микроанализа 20 образцов минерализованных клапанов показал, что соотношение Са/Р находится в интервале 1,72–1,80, что соответствует интервалу гидроксилапата костной ткани взрослого — 1,75.

Более тонкое определение морфологии микрокристаллов гидроксилапатита, которое проводилось в просвечивающем электронном микроскопе, показало, что крупноглыбчатые минералы клапанов величиной 1–5 мкм составляют небольшую часть от всех кальцификатов. Они хорошо упорядочены, местами имеют гексагональный габитус (рис. 7), характерный для апатита. Микродифракционные картины таких кристаллов представлены гексагональной сеткой четких рефлексов с близкими к нулевому индексами 110 и 300 кристаллической решетки гидроксилапатита. Основную массу гидроксилапатита составляют мелкодисперсные частицы величиной 0,005–0,5 мкм. Они представлены тонкими пластинками иглоподобной или изометрической формы. На дифракционных картинах присутствовали 2–3 диффузных кольца.

Исследование в просвечивающем электронном микроскопе и рентгеновская дифрактометрия плазмы крови пациентов с минерализацией клапанов сердца (подтвержденное ультразвуковым исследованием) и здоровых доноров показала наличие микрокристаллической фазы гидроксилапатита в исследуемых образцах и у больных, и у здоровых доноров. Выявленная микродисперсная фаза была аналогична с мелкодисперсной фазе гидроксилапатита минералов клапанов сердца и гидроксилапатиту костной ткани. Кроме того, во всех 19 образцах из мест контакта крови и минералов выявлялась микробная флора, ориентированная на кристаллы апатита, чаще палочковидной формы (рис. 8) или дрожжеподобной и кокковой, ориентированной на тромбогенные включения.

Обсуждение

Обнаружение микрокристаллов гидроксилапатита в периферической крови больных приобретенными пороками сердца и здоровых доноров указывает на явление физиологического обмена микрокристаллов. Однотипность кристаллов гидроксилапатита крови, клапанов сердца [2] и костной ткани взрослого [1, 4] наводит на мысль о взаимообусловленности процессов репарации костной ткани и минерализации сердечных клапанов. Вероятно, что соединительнотканый гистон клапанов сердца может принимать участие в микрокристаллическом обмене гидроксилапатита. Нарушение обмена микрокристаллов приводит к задержке их в интерстиции, которая реализуется в интраэндокардиальном накоплении минералов с последующим запуском матричных механизмов минералообразования из ионов кальция и фосфора плазмы крови. В свою очередь основой изменения функционирования гистона могут быть воспалительные влияния, в том числе ревматические, или резкое увеличение гемодинамической нагрузки на гистон при «шлюзах» на пути тока крови. Развитие абсцессов на фоне минерализации является специфическим инфекционным осложнением данной патологии и в своей основе имеет особые сорбционные свойства гидроксилапатита к микроорганизмам и белкам крови.

Литература

1. LeGeros R.Z., LeDeros J.P. *Phosphate Minerals in Human Tissues // Phosphate Miner. Berlin c.a. 1984. P. 351–385.*
2. Nelson A.C. *Theory for Calcium-phosphate Crystal Formation in Tissue from Scanning Electron Microscope Data // Scan. Electron Microsc. 1986. № 1. P. 151–156.*
3. Pawlikowski M., Pfitzner R. *Mineralization of Heart Valves // Folia Med. Cracov. 1992. Vol. 33, № 1–4. P. 3–24.*
4. Posner A.S., Blumental N.S., Betts F. *Chemistry and Structure of Precipitated Hydroxyapatites // Phosphate Miner. P. 330–350.*