

Р.К. Жураєв, П.В. Кузик

Синдром Марфана:**особливості патоморфології розшаровуючих аневризм та розшарувань аорти**

Інститут клінічної патології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького

Ключові слова: синдром Марфана, розшарування аорти, патоморфологія, прогноз, діагностика.

Наведено патоморфологічні зміни стінки аорти трьох хворих на синдром Марфана чоловіків віком 25, 27, 35 років, оперованих з приводу розшаровуючої аневризми висхідної аорти. Морфологічні зміни в середній оболонці аорти у хворих на синдром Марфана характеризувались вираженою перебудовою з глибокими незворотними альтеративними змінами усіх її компонентів. Патологічний процес охоплював медію усієї аорти, а не тільки в ділянках розриву і розшарування. Основними патоморфологічними ознаками при синдромі Марфана були вогнищеві накопичення мукоїдних речовин, стрічкоподібні без'ядерні зони, дистрофічні зміни гладком'язових клітин, формування кістоподібних порожнин, зміни еластичних волокон: фрагментація, гіпереластоз, мультиплікація, витончення і розпрямлення, ділянки значного еластолізу. Множинну кістозну медіадегенерацію визначено у всіх хворих на синдром Марфана, виявлені зміни однотипні, але на різних стадіях процесу.

Синдром Марфана: особливості патоморфології розшаровуючих аневризм і розшарувань аорти

Р.К. Жураєв, П.В. Кузик

Приведены патоморфологические изменения стенки аорты трех больных с синдромом Марфана мужчин в возрасте 25, 27, 35 лет, оперированных по поводу расслаивающей аневризмы восходящей аорты. Морфологические изменения в средней оболочке аорты у больных с синдромом Марфана характеризовались выраженной перестройкой с глубокими необратимыми альтеративными изменениями всех ее компонентов. Патологический процесс захватывал медию аорты на всем ее протяжении, а не только в участках разрыва и расслоения. Основными патоморфологическими признаками при синдроме Марфана были очаговые накопления мукоидных веществ, лентовидные безъядерные зоны, дистрофические изменения гладкомышечных клеток, формирование кистоподобных полостей, изменения эластичных волокон: фрагментация, гиперэластоз, мультипликация, истончение и распрямление, участки значительного эластолізу. Множественная кистозная медиадегенерация определена у всех больных с синдромом Марфана, выделенные изменения однотипны, но на разных стадиях процесса.

Ключевые слова: синдром Марфана, расслоение аорты, патоморфология, прогноз, диагностика.**Патология.** – 2012. – №2 (25). – С. 46–49**Marfan syndrome: pathologic features of aneurysm with dissection and aortic dissection**

R. K. Zhuraev, P.V. Kuzik

The article presents the pathologic changes in the aortic wall in patients with MFS (three men at the age of 25, 27, 35 years) operated on the aneurysm with dissection of the ascending aorta. Morphological changes in the middle of the shell of the aorta in patients with MFS were characterized by severe restructuring with profound irreversible alterative changes in all of its components. The pathological process captured media of the aorta throughout its entire length, not just in the areas of rupture and separation. The main pathomorphological signs of MFS were the focal accumulation of mucoid substances, ribbon-like nuclear-free zones, degenerative changes in smooth muscle cells, the formation of cystic media degeneration cavities, changes in elastic fibers - fragmentation, hyperelastosis, multiplication, thinning and straightening, areas of significant elastolysis. Multiple CMD was detected in all patients with MFS, the changes revealed the same type, but at different stages of the process.

Key words: Marfan syndrome, aortic dissection, pathomorphology, prognosis, diagnosis.**Pathologia.** 2012; №2 (25): 46–49

Розриви і розшарування аорти (РА) є одним із найтяжчих гострих явищ у житті людини. Висока летальність від гострого РА є загальновізною і складає 50–60%. Успішне лікування та профілактика РА залежить від чіткого розуміння молекулярних, фізіологічних і патоморфологічних механізмів цього захворювання [9,13].

Синдром Марфана (СМ) є найчастішою причиною РА у хворих з аневризмами грудного відділу аорти і складає 5% усіх випадків РА [2,4]. СМ – це спадкова дисплазія сполучної тканини, викликана мутаціями в гені фібриліну (fibrillin-1). В основі формування аневризми аорти при СМ лежить дефект у структурі матриці судинної стінки в результаті її ослаблення та недостатності [1,11].

Еластичні волокна – один із найважливіших елементів матриці стінки аорти. Еластичні волокна разом з гладком'язовими клітинами (ГМК) утворюють плас-

тинчасті одиниці, що розподіляють гемодинамічне навантаження рівномірно по всій стінці судини і додають пружності великим артеріям [6]. Традиційно вважають, що механічна або функціональна недостатність еластину в стінці аорти сприяє розшаруванню, а також формуванню построзшаровуючої аневризми аорти. Зміни в стінці аневризми аорти при СМ характеризуються втратою і дезорганізацією еластичних волокон, ураженням матричних металопротеїназ (ММР-2 і ММР-9), активація яких регулюється тканинним інгібітором ММР типу 1 і 2. Вважають, що ММР-2 і ММР-9 є стимуляторами розвитку аневризми аорти у хворих на СМ, призводять до втрати та структурної невідповідності еластичних волокон медії, погіршення пружності й механічних властивостей аорти. Також ММР-2 і ММР-9 може перешкоджати проникненню кальцію з позаклітинного простору

і зменшити скоротливу здатність судин [7,13,14].

Останнім часом з'явилися публікації, автори яких зазначають, що в основі формування аневризми аорти лежать порушення гомеостазу колагену. Порушення мікроархітектури колагену в адвентиції аневризми у пацієнтів з СМ показують, що ці дефекти лежать в основі ослаблення стінки аорти. Нормальна адвентиція є міцно зв'язаною сіткою. Навантаження, з якими вона стикається, розкидані рівномірно по всій сітці. Окремі волокна колагену щільно взаємопов'язані, не ковзають, а також всі витягаються, коли одне волокно зсувається. При СМ еластична тканина аорти стає жорсткою, а окремі колагенові волокна розсуваються. Перенавантажені фібрили не в змозі витримати напруження і деформацію сусідніх волокон. У сітці колагену та ділянках навантаження утворюються малі порожнини. Такі порожнини можуть сприяти РА або розриву стінки аорти [11].

Патогенетичні механізми формування аневризми аорти включають генетичні фактори, запалення, протеоліз, порушення терміну життя і функції ГМК у стінці аорти. У хворих на СМ при патогістологічному дослідженні спостерігають псевдокісти в середньому шарі аорти з відкладенням базofilної речовини, розширення і втрата еластичних волокон, тобто у стінці аорти формується кістозна медіадегенерація (КМД) [3,5,10]. Патогенетично РА має вигляд: розрив інтими (первинний розрив) сприяє току крові під тиском в одну з інтрамедіальних лакун, розшаровує стінку аорти і поширюється дистально по всій медії за рахунок створення псевдопросвіту. Іншим можливим запропонованим механізмом є розрив *vasa vasorum* з утворенням інтрамуральної гематоми, що є результатом зростання напруження всередині стінки лівого шлуночка і порушення інтими. Кістозна медіадегенерація аорти – це неспецифічний процес, що може перебігати при колагенових судинних синдромах (СМ, Елерса-Данло, ДАК), наслідках гіпертонічної хвороби або при процесі старіння. Хоча для виникнення КМД потрібні, можливо, десятиліття, РА настає миттєво [9,12]. Прогресуюча КМД та атрофія у людей похилого віку вважається причиною аневризми висхідного відділу аорти. Широкий апоптоз ГМК спостерігають у медії аорти. Встановлено, що атрофія медії є наслідком втрати ГМК на початку формування аневризми висхідного відділу аорти. Гіперпластичне клітинне ремоделювання медії в аневризмі висхідного відділу аорти у хворих на СМ може бути початковою адаптивною відповіддю для мінімізації зростання напруження стінки аорти в результаті її екстазії [8,15].

Мета роботи

Вивчити патоморфологічні зміни стінки аорти у хворих на СМ, оперованих з приводу розшаровуючої аневризми висхідної аорти.

Пацієнти і методи дослідження

Обстежено трьох хворих на СМ чоловіків віком 25, 27 і 35 років, прооперованих з приводу РА висхідного відділу аорти з заміною висхідної аорти й аортального клапана (операція Бенгалла) в 2011–2012 рр. у кардіохірургічному відділенні Львівської обласної клінічної

лікарні. Діагноз СМ встановлювали за критеріями 2010 Revised Ghent Nosology. Аорту, видалену під час операції, фіксували у 10% розчині нейтрального формаліну. Гістологічні препарати виготовляли шляхом стандартної гістологічної обробки із заливкою шматочків стінки аорти у парафін. Зрізи забарвлювали еозином і гематоксиліном, а також методами спеціальних фарбувань (пікрофусцин за Вейгертом, комбінований метод за Вейгертом-ван Гізоном, візуалізація еластичних волокон за Хартом). Вивчали зміни всіх трьох оболонок стінки аорти при СМ. Світлову мікроскопію проводили на мікроскопі Leika. Мікрофотографування здійснювали за допомогою цифрової фотокамери Leika. Статистичну обробку отриманих даних проводили із застосуванням пакету статистичних програм «STATISTICA for Windows», версія 7,0.

Результати та їх обговорення

При макроскопічному дослідженні інтима аорти була гладенька, блискуча, світло-жовта. Під час світлової мікроскопії виявлено такі патоморфологічні зміни: потовщення, формування двошарової структури (неоінтими) та власне інтими, що відрізнялись за кількістю ГМК і неоднорідним накопиченням компонентів екстрацелюлярного матриксу.

У медії виявлено вогнищевий мононуклеарний інфільтрат (лімфоцити, макрофаги), множинна КМД, гіпертрофія ГМК, ділянки розриву та розшарування у всіх шарах аорти, фрагментовані еластичні волокна, некротичний детрит з кістами і крововиливами, гіаліноз, базofilні маси, склероз ваза вазорум. У ГМК визначено вакуолізацію цитоплазми та периферичне розміщення ядер клітин.

У всіх хворих виявлено зони з різким порушенням цілісності та орієнтації основних компонентів середньої оболонки – ділянки КМД, що розташовувались у різних частинах медії й у більшості випадків мали неправильну форму. У цих ділянках спостережено лізис еластичних волокон, поля множинних кістоподібних порожнин. У ділянці розриву на межі зовнішньої третини медії спостерігали фокальну запальну й геморагічну інфільтрацію з поширенням на адвентицію (рис. 1–5).



Рис. 1. Хворий В.С.С., 25 р., СМ: розриви і розшарування медії аорти, множинна КМД. Забарвлення гематоксилін-еозином. 36.: ок. 10, об. 10.

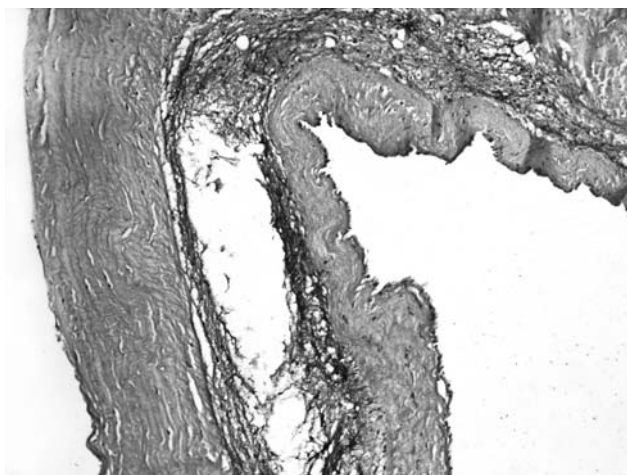


Рис. 2. Хворий В.С.С., 25 р., СМ: розриви і розшарування в 3 шарах аорти, множинна КМД, накопичення міжволокнистими структурами базофільної речовини (мукополісахариду). Забарвлення гематоксилін-еозином. Зб.: ок. 10, об. 10.

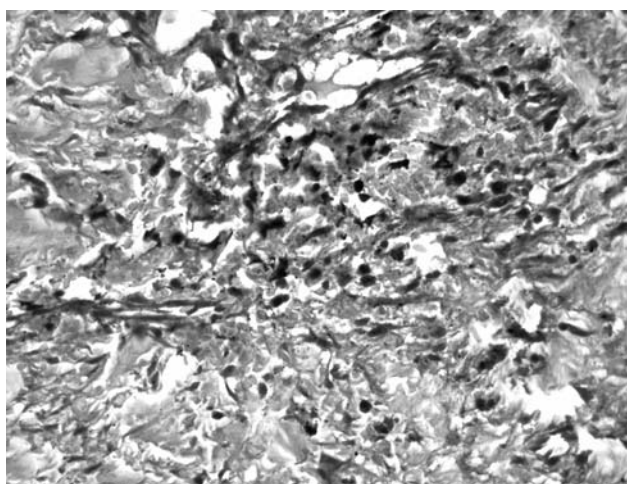


Рис. 3. Хворий П.М.М., 27 р., СМ: формування множинних кіст у медії. Забарвлення гематоксилін-еозином. Зб.: ок. 10, об. 40.

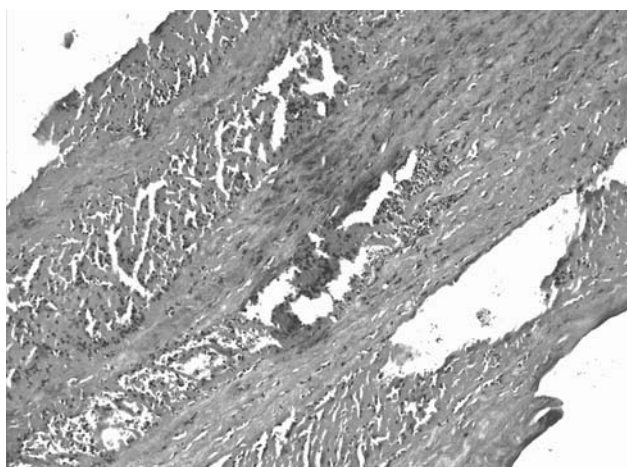


Рис. 4. Хворий П.М.М., 27 р., СМ: розриви і розшарування в 3 шарах аорти, множинна КМД. Забарвлення гематоксилін-еозином. Зб.: ок. 10, об. 10.

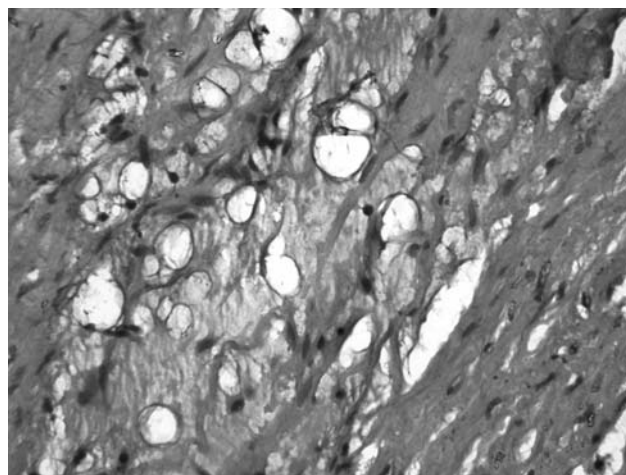


Рис. 5. Хворий Т.М.В., 35 р., СМ: формування множинних кістозних порожнин у медії, накопичення кислих глікозаміногліканів, розрив стінки аорти. Забарвлення гематоксилін-еозином. Зб.: ок. 10, об. 40.

У ділянках розшарування виявлено наступні зміни еластичних волокон: ділянки гіпереластозу, фрагментації, мультиплікації волокон, вогнищевий еластолізис. Також виявлено фрагментацію, зміни тинкторіальних властивостей, набухання і розволокнення колагенових волокон медії.

В адвентиції виявлено геморагічну і фокальну змішано-клітинну запальну інфільтрацію та дилатацію судин мікроциркуляторного русла.

Отже, у хворих на СМ виявлено наступні патоморфологічні зміни: 1) КМД з руйнуванням еластичного каркасу, некрозом і фрагментацією еластичних волокон; 2) порушення орієнтації і розщеплення колагенових волокон; 3) дистрофія ГМК; 4) накопичення міжволокнистими структурами базофільної речовини (мукополісахариду) з формуванням кістоподібних порожнин.

Висновки

Патоморфологічні зміни в стінці аорти у хворих на СМ і РА характеризуються вираженою перебудовою і призводять до глибоких незворотних альтеративних змін усіх її компонентів.

Більш виражені патологічні процеси захоплювали медію усієї аорти, а не тільки ділянки розриву і розшарування.

Основними патоморфологічними ознаками при СМ є вогнищеві накопичення мукоїдних речовин, стрічкоподібні без'ядерні зони, дистрофічні зміни гладком'язових клітин, формування кістоподібних порожнин, зміни еластичних волокон: фрагментація, гіпереластоз, мультиплікація, витончення і розпрямлення, ділянки значного еластолізису.

Множинну КМД виявлено у всіх хворих на СМ. Визначені зміни однотипні, але на різних стадіях процесу.

Список літератури

1. Зербіно Д.Д. Синдром Марфана: історичний ракурс і сучасний погляд на етіологію, патогенез, діагностику,

- клініку та лікування / Зербіно Д.Д., Ольхова О.В., Жураєв Р.К. // Український медичний часопис. – 2010. – №6. – С. 97–100.
2. Жураєв Р.К. Розриви і розшарування стінки аорти у хворих на синдром Марфана / Жураєв Р.К. // Мистецтво лікування. – 2011. – №7. – С. 124–128.
 3. Кузик Ю.І. Розшаровуючі аневризми аорти: клініко-морфологічні особливості / Кузик Ю.І. // Буковинський медичний вісник. – 2001. – №4. – С. 73–76.
 4. Ситар Л.Л. Расслаивающая аневризма аорты / Ситар Л.Л., Слета А.А. // Medicus Amicus. – 2003. – №5–6. – С. 1–4.
 5. Albornoz G. Familial thoracic aortic aneurysms and dissections – Incidence, modes of inheritance, and phenotypic patterns/ Albornoz G., Coady M.A., Roberts M., et al. // Ann. Thorac. Surg. – 2006. – №82(4). – P. 1400–1405.
 6. Carta L. Discrete contributions of elastic fiber components to arterial development and mechanical compliance / Carta L., Wagenseil J.E., Knutsen R.H., et al. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2009. – №29 (12). – P. 2083–2089.
 7. Chung A.W. Loss of elastic fiber integrity and reduction of vascular smooth muscle contraction resulting from the upregulated activities of matrix metalloproteinase-2 and -9 in the thoracic aortic aneurysm in Marfan syndrome / Chung A.W., Au Yeung K., Sandor G.G., et al. // Circ Res. – 2007. – №101 (5). – P. 512–522.
 8. Gao Guo Induction of Macrophage Chemotaxis by Aortic Extracts from Patients with Marfan Syndrome Is Related to Elastin Binding Protein / Gao Guo, Petra Gehle, Sandra Doelken, Jose. Luis Martin-Ventura, Yskert von Kodolitsch, Roland Hetzer, Peter N. Robinson // PLoS ONE. – 2011. – №6 (5). – P. 1–7.
 9. John A. Elefteriades Thoracic Aortic Aneurysm: Reading the Enemy's Playbook / John A. Elefteriades. (2008) // Yale journal of biology and medicine. – 2008. – №81. – P. 175–186.
 10. Klintschar M. Marfan syndrome: clinical consequences resulting from a medicolegal autopsy of a case of sudden death due to aortic rupture / Klintschar M., Bilkenroth U., Arslan-Kirchner M. et al. // Int. J. Legal Med. – 2009. – №123. – P. 55–58.
 11. Lindeman J.H. Distinct defects in collagen microarchitecture underlie vessel-wall failure in advanced abdominal aneurysms and aneurysms in Marfan syndrome / Lindeman J.H., Ashcroft B.A., Beenakker J.W., et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2010. – №107 (2). – P. 862–865.
 12. Panagiotis Hountis Acute aortic dissection in a young patient without Marfan fibrillinopathy: a case report / Panagiotis Hountis, Panagiotis Dedeilias, Konstadinos Bolos // Cases Journal. – 2002. – №2. – P. 70–76.
 13. Pratt B. Arterial elastic fiber structure. Function and potential roles in acute aortic dissection / Pratt B, Curci J. // J. Cardiovasc. Surg. – 2010. – №51 (5). – P. 647–656.
 14. Sy Yong H.T. Dysfunction of endothelial and smooth muscle cells in small arteries of a mouse model of Marfan syndrome / Sy Yong H.T., Chung A.W.Y., Yang H.H.C., van Breemen C. // Br. J. Pharmacol. – 2009. – №158(6). – P. 1597–1608.
 15. Tang P.C. Hyperplastic cellular remodeling of the media in ascending thoracic aortic aneurysms / Tang P.C., Coady M.A., Lovoulos C. et al. // Circulation. – 2005. – №112 (8). – P. 1082–1084.

Відомості про авторів:

Жураєв Р.К., к. мед. н., Інститут клінічної патології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького.
Кузик П.В., к. мед. н., Інститут клінічної патології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького.

Надійшла в редакцію 19.06.2012 р.