

Е.В. Руденко

В.П. Захарова

Институт сердечно-
сосудистой хирургии
АМН Украины, Киев, Украина

Ключевые слова: миксома сердца,
морфология, морфометрия,
сосуды, гистогенез.

МОРФОЛОГИЯ И ГИСТОГЕНЕЗ МИКСОМ СЕРДЦА

Резюме. Проведено изучение 278 миксом сердца (МС) с использованием основных гистологических методик и морфометрии. Показаны морфологические особенности МС. Установлена частота встречаемости в их разных отделах различных клеточных структур и сосудов разных типов. Отмечена роль сосудов основания в развитии МС. Предполагается происхождение опухолей из эндотелиоцитов этих сосудов.

ВВЕДЕНИЕ

Миксома сердца (МС) является редко встречающейся опухолью. По данным медицинской статистики Великобритании, частота заболеваемости МС составляет 1 на 1 000 000 населения в год [1]. Однако несмотря на весьма незначительную долю этих опухолей в общей структуре заболеваемости, они доминируют среди опухолевых поражений сердца. По данным разных авторов, МС составляют от 66 до 91% всех первичных опухолей сердца [2, 3] и 75–92% доброкачественных опухолей этой локализации [4, 5]. Единственным методом лечения МС является их хирургическое удаление, поэтому большинство больных с МС попадают в поле зрения кардиохирургов. Тем не менее, МС составляют всего 0,1% всей кардиохирургической патологии [6]. Поэтому работы, посвященные изучению особенностей морфологического строения этих опухолей, базируются в основном на наблюдениях небольшого числа случаев МС [7, 8]. Вместе с тем, только большое количество данных позволяет адекватно оценить все разнообразие деталей строения данного вида опухоли и вплотную подойти к проблеме ее гистогенеза, которая до настоящего времени не решена.

Цель исследования состояла в анализе особенностей морфологического строения МС и их развития.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализировали 278 наблюдений МС, которые были удалены у пациентов, прооперированных в ИССХ АМНУ в 1986–2000 гг.

При поступлении материала регистрировали пол, возраст больного, отмечали локализацию новообразования. Опухоль фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина. В каждой МС условно выделяли основание (ножку), центральную и периферическую части тела опухоли с учетом особенностей ее выстилки. Гистологические препараты, полученные из всех частей опухоли, окрашивали гематоксилином и эозином для обзорной микроскопии. Коллагеновые и мышечные волокна изучали с помощью метода Ван-Гизона. Эластический каркас определяли путем окрашивания препаратов фукселином по Вейгерту. Ретикулиновые волокна импрегнировали серебром по Гомори. Фибрин и компоненты крови выявляли по методу MSB в модификации Зербино—Лукаевич. Для изучения углеводов применяли метод Риттера—Оллесона. С помощью судана III–IV определяли липиды.

Для достижения большей объективизации исследования описание материала проводили по специально разработанной схеме, включающей 47 морфологических признаков.

Сосудистый компонент опухоли изучали с помощью морфометрического исследования, которое заключалось в определении индекса васкуляризации (ИВ) (количество сосудистых петель в одном срезе основания). Степень гипертрофии сосудистой стенки оценивали с помощью сосудистого индекса (СИ) (отношение наружного диаметра сосуда к внутреннему).

В задачи исследования входил также поиск редких для МС структур (железистоподобной, хрящевой и костной тканей, а также очагов экстрамедуллярного кроветворения), описанных в литературе [9]. Полученные результаты обрабатывали с помощью статистического пакета «EXCEL».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Среди 278 пациентов, оперированных по поводу МС, были 204 женщины и 74 мужчины, средний возраст которых составлял $46,8 \pm 1,9$ и $44,4 \pm 3,5$ года соответственно ($p > 0,1$).

Преобладающее большинство исследованных опухолей (89,3%) локализовалось в левом предсердии (ЛП). Значительно меньше МС (7,5%) было обнаружено в правом предсердии (ПП). Очень редко эта патология наблюдалась в желудочках сердца: 1,4% — в правом желудочке (ПЖ) и столько же в левом желудочке (ЛЖ). У 1 (0,4%) пациента одновременно было обнаружено опухолевое поражение обоих предсердий. В 277 случаях операции были проведены по поводу первично диагностированных МС, в 1 случае была прооперирована женщина (в возрасте 30 лет) с рецидивом МЛП, возникшим через 2 года после операции по поводу мультицентрической МС с локализацией в обоих предсердиях и ЛЖ (первая операция проводилась в другом учреждении). По данным семейного анамнеза, такая же патология отмечена у сына этой пациентки.

Большинство МС (62,9%) на всем протяжении или частично имели дольчатое или гроздьевидное строение, слизистую консистенцию и многочисленные ворсиноподобные выросты на поверхности. Остальные (37,1%) представляли собой компактные опухоли овоидной или шаровидной формы, плотностуденистой консистенции с гладкой, иногда бугристой, блестящей поверхностью. На разрезе новооб-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

разования, как правило, имели пестрый вид благодаря наличию большего или меньшего количества красно-бурых участков кровоизлияний и тусклых зон некроза, расположенных на фоне полупрозрачной желтоватой ткани опухоли. Периферический слой в 30,4% наблюдений имел более светлый, белесый цвет и был похож на капсулу. Он всегда так же, как и ворсины, располагался над некротизированными участками центральной части опухоли.

МС прикреплялись к структурам сердца с помощью основания (ножки), которое представляло собой плотную блюдцеподобную площадку диаметром 0,7–2,0 см, окаймленную фиброзированным валиком высотой 0,1–0,3 см.

При микроскопическом изучении МС было обнаружено, что клеточная популяция этих опухолей неоднородна. Постоянным компонентом их являются одиночные, отличающиеся значительной вариабельностью формы клетки: от округлой и полигональной до сигаровидной и звездчатой. Эти клетки снабжены одним или несколькими центрально расположенными ядрами чаще всего овальной формы с нежно-сетчатой структурой хроматина и едва заметными ядрышками. Окраска цитоплазмы колеблется от эозинофильной (разной степени насыщенности) до слабобазофильной в более редких случаях. Характерной особенностью МС является просветление перичеселлюлярного матрикса, имеющее вид своеобразных ячеек с четко определяемыми контурами. Многие одиночные клетки приобретают вид ветвящихся ростковых капилляров, которые постепенно трансформируются в многоядерные синцитии, являющиеся одной из наиболее характерных особенностей МС. Синцитии значительно варьируют по размерам и форме. Они могут быть компактными и ячеистыми (благодаря слиянию перичеселлюлярных зон внутри синцития) (рис.1), а также иметь характерный вид полосы скошенной травы (рис.2). Часто в центре синцития формируется канал, который может заполняться кровью или плазмой, превращая синцитий в перфузируемую структуру.

Частота выявления клеточных структур в МС представлена в табл.1.

Одиночные клетки отмечались во всех частях подавляющего большинства МС. В периферическом капсулоподобном слое, обнаруженном в одной

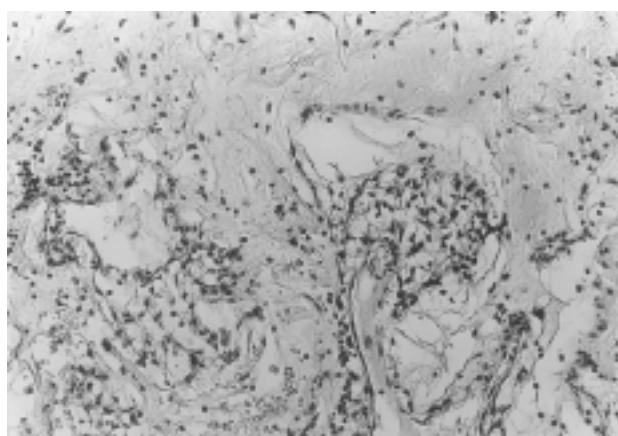


Рис. 1. Ячеистые синцитии в теле МС. Окраска гематоксилином и эозином × 400



Рис. 2. Синцитии, имеющие вид полосы скошенной травы. Окраска гематоксилином и эозином × 320

Таблица 1
Частота выявления клеточных форм в различных частях МС
(% от общего количества наблюдений)

Клеточные формы	Часть опухоли		
	Основание (n = 111)	Центральная часть (n = 278)	Поверхность (n = 73)
Одиночные одноядерные клетки	91,9	95,8	100,0
Одиночные многоядерные клетки	29,7	86,6	35,6
Неперфузируемые компактные синцитии	16,2	73,7	8,2
Неперфузируемые ячеистые синцитии	2,7	45,4	1,3
Перфузируемые синцитии	0,0	37,5	0,0

трети опухолей, а также в ворсинах клеточный компонент опухоли был представлен только одиночными элементами. В центральных частях тела опухоли, кроме одиночных клеток, практически во всех наблюдениях отмечались те или иные разновидности синцитиальных структур. В основании МС синцитии являются довольно редкой находкой. Общей чертой для всех частей МС является уменьшение частоты клеточных структур по мере повышения уровня их организации (см. табл. 1).

Среди неопухолевых клеточных элементов следует отметить наличие практически во всех МС клеток лимфоидного ряда. Для тела опухоли характерно их диффузное расположение, тогда как в области основания, обычно на границе опухоли и межпредсердной перегородки, часто можно было обнаружить очаговое скопление лимфоцитов в виде лимфонодулей. Почти во всех случаях в теле опухоли, особенно вблизи от гематом, можно наблюдать макрофаги с включениями гемосидерина. В единичных случаях мы наблюдали липофаги, а также липиды в виде капель рядом с этими макрофагами.

Клеточные структуры МС обычно бывают негусто рассеяны в эозинофильном, ШИК-положительном матриксе. Волокнистый каркас МС развит слабо и состоит в основном из равномерной нежной сети ретикулиновых волокон, которые иногда формируют тонкие циркулярные фигуры по контуру перичеселлюлярных зон просветления матрикса. Коллагеновый компонент стромы значительно выражен в основании опухоли, откуда фуксифильные волокна постепенно истончающимися тяжами распространяются в близлежащие участки

тела МС. Однако на большем протяжении центральной и особенно апикальной частей тела опухоли коллагеновые волокна практически отсутствуют. Еще более беден эластический каркас МС.

При изучении васкуляризации МС обнаружено, что в основании всех исследованных опухолей локализовались довольно крупные артерии мышечного типа (табл. 2). В центральной части такие артерии обнаружены только в 2% исследованных опухолей, причем здесь они были значительно более мелкими и малочисленными и локализовались ближе к основанию, а не к верхушке опухоли. Сосуды, которые однозначно можно было отнести к венам, выявлены

Таблица 2
Частота обнаружения разных типов сосудов в различных частях МС
(% от общего количества наблюдений)

Сосуды	Часть опухоли		
	Основание (n = 111)	Тело	
		Центральная часть (n = 278)	Поверхность (n = 73)
Артерии	100,0	2,0	0,0
Вены	18,0	0,0	0,0
Лимфатические сосуды	3,6	0,8	0,0
Синусоидные (мелкие)	3,6	25,8	0,0
Синусоидные (крупные)	1,8	42,1	0,0

лишь в 18% наблюдений. Лимфатические сосуды также были очень редкой гистологической находкой. Гораздо более типичными для МС являлись сосуды синусоидного типа разных размеров, часто связанные с перфузируемыми синцитиями. В основном они локализовались в теле опухоли. Стенки таких синусоидов, как правило, образованы одним, реже двумя слоями опухолевых клеток при отсутствии волокнистого компонента. И лишь в единичных синусоидах снаружи от опухолевых клеток удавалось отдифференцировать очень тонкую мембрану из эластических или ретикулиновых волокон. В 67% наблюдений отмечается наличие дефектов стенок синусоидных сосудов с образованием гематом. Ни в одном из наблюдений не обнаружены сосудистые структуры в поверхностных слоях опухоли (рис. 3).

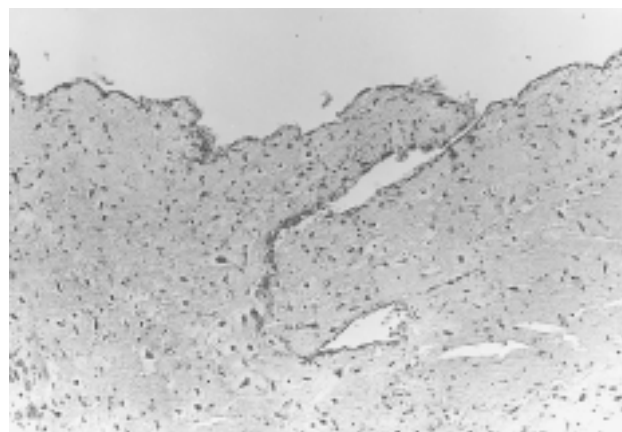


Рис. 3. Поверхностный слой МС с ворсинками. Окраска гематоксилином и эозином $\times 320$

В 111 наблюдениях была возможность провести морфометрическое исследование сосудов основания опухоли. В этом материале было обнаружено 1007 артерий, ИВ составлял $8,64 \pm 2,8$. Изучение серийных срезов показало, что в большинстве случаев много-

численные сосуды являются разными петлями одной и той же артерии. Всего было обнаружено 20 вен (ИВ — 0,18), лимфатических сосудов — 4 (ИВ — 0,03). Артерии основания были довольно крупными. Наружный диаметр их составлял $380 \pm 51,6$ мкм. При этом отмечалось значительное утолщение стенок (СИ = $5,8 \pm 1,3$), которое в 74,8% случаев было связано с подушкообразной гиперплазией интимы и в 81% — с гипертрофией гладкомышечных волокон меди. Часто гипертрофия сопровождалась вакуолизацией гладкомышечных клеток с нарастающими признаками их дистрофии. При этом отмечали фрагментацию и лизис эластических мембран меди, что часто сопровождалось своеобразным нарушением архитектоники сосуда с декомпозицией структур: компоненты стенки приобретали не характерное для них линейное строение со свободным веерообразным размещением мышечных и коллагеновых волокон в матриксе опухоли, где часто обнаруживали грубые резко-базофильные коллагеновые пучки.

В большинстве артерий основания МС эндотелиоциты были отечны. В декомплексированных сосудах, утративших замкнутое циркулярное строение, они часто прорастали через резко измененную стенку и выходили за ее пределы, приобретая постепенно характер опухолевых клеток (рис. 4).

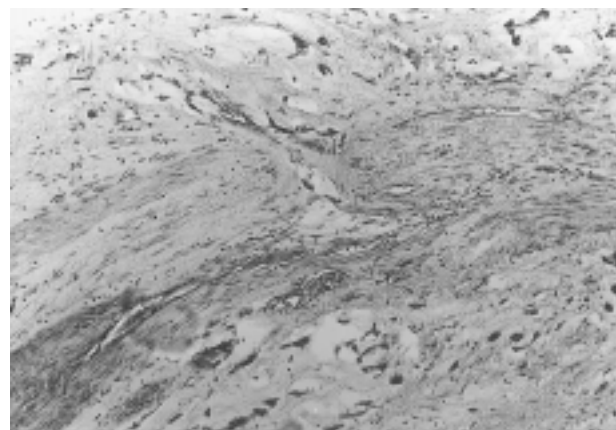


Рис. 4. Трансформация эндотелиоцитов артерий основания МС в опухолевые миксомные клетки. Окраска гематоксилином и эозином $\times 400$

Поверхность большинства гладких МС была выстлана едва заметным слоем эндотелиоцитов (табл. 3). И только в 14,1% наблюдений она местами была образована клеточными элементами опухоли. Ворсинчатые МС всегда были покрыты одним или несколькими слоями опухолевых клеток, и лишь очень небольшой гладкий участок в области основания был иногда выстлан эндотелием. Поверхностные опухолевые клетки практически не отличались от клеток тела опухоли, однако иногда ядра их были более гиперхромными. Плотные расположенные ворсины и соприкосновение выстилающих их клеток могут создавать картину щелевидных инвагинаций и септального строения поверхностного слоя опухоли.

В одном случае (0,36%) МЛП в теле опухоли недалеко от основания мы наблюдали железистоподобные структуры. Они были образованы одним слоем эпителиоподобных клеток с более крупным, чем у осталь-

Таблица 3

Распределение МС в зависимости от характера выстилки поверхности (% от общего количества наблюдений)

Выстилка поверхности опухоли	Тип поверхности	
	гладкая (n = 148)	ворсинчатая (n = 130)
Эндотелий	85,9	нет
Опухолевые клетки:		
один слой	14,1	32,6
несколько слоев	Нет	67,4

ных клеток, ядром и интенсивно-эозинофильной, ШИК-положительной цитоплазмой. В основании 3 (1,08%) МС были обнаружены элементы костной ткани. В таком же количестве опухолей определены и очаги экстрамедуллярного кроветворения с клеточными элементами различной степени зрелости.

В 5 (1,79%) наблюдениях обнаружены 8 (от 1 до 3 клеток в одной опухоли) клеток с фигурами митоза; из них 4 были поверхностными, 2 — одиночными клетками тела и 2 — входили в состав перфузируемых синцитиев.

В одном наблюдении МЛП была признана злокачественной. Клетки ее характеризовались выраженной гиперхромностью и полиморфизмом ядер, часто с фигурами митоза. Однако, несмотря на эти признаки, они развивались в типичном для МС матриксе и даже формировали структуры, подобные тем, которые наблюдаются в доброкачественных МС.

Миксомы являются наиболее часто встречающейся опухолевой патологией сердца с преимущественным расположением в ЛП. Во всех работах отмечается, что у женщин МС обнаруживают почти в 3 раза чаще, чем у мужчин. Общепринятым считается мнение о доброкачественной природе МС. Однако выявленный нами один случай злокачественной миксомы, а также единичные аналогичные находки других авторов [10] ставят под сомнение безоговорочность тезиса о доброкачественности МС.

Тщательное изучение основания опухоли показало наличие в этой части деформированных артерий, претерпевающих очень своеобразную трансформацию с дисконформацией структурных элементов стенки. При этом достаточно часто на серийных срезах удается проследить распространение эндотелиоцитов за пределы сосудов с постепенным превращением их в опухолевые клетки. Это заставляет думать об эндотелиальном генезе МС. В пользу такого предположения свидетельствует также сосудистоподобное строение многих клеточных образований МС. Большинство этих клеточных структур, видимо, сохраняют связь с приносящей артерией, в результате чего заполняются кровью. Резкий дефицит венозного русла, а также присасывающий эффект, возникающий в результате постоянного систолодиастолического движения опухоли, приводят к перерастяжению перфузируемых синцитиев, формированию сосудов синусоидного типа и возникновению гематом. Неадекватность кровоснабжения опухоли способствует развитию столь характерных для центральной части очагов некроза.

Однако благодаря тому, что миксомы окружены кровью предсердий или других камер сердца, над некротизированными участками опухоли продолжается пролиферация клеток МС, создавая или капсулообразный поверхностный слой, или ворсинчатые

выросты. Это подтверждается тем, что опухоль в этих зонах выстлана не тонким слоем эндотелия, как в гладких миксомах, а несколькими слоями опухолевых клеток. Кроме того, в этих зонах никогда не встречаются сосудистые структуры, и клетки, обнаруживаемые здесь, относятся к наиболее молодым одиночным клеточным формам МС.

О возможности эндотелиальной природы МС свидетельствуют данные ряда исследований, проведенных с использованием иммуногистохимических маркеров, специфичных к эндотелиоцитам [11]. Однако эти результаты нуждаются в дальнейшем изучении, потому что в научной литературе до сих пор нет данных об эндотелиальной или сосудистой принадлежности эндотелиоцитов, «заинтересованных» в развитии МС.

Обнаруженные нами в нескольких случаях железистоподобные структуры, костная ткань и очаги экстрамедуллярного кроветворения не противоречат результатам зарубежных исследователей и также подтверждают необходимость дальнейшего изучения гистогенеза МС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Alkhulaifi AM, Horner S, Pugsley WB, et al. Recurrent left atrial myxoma. *Cardiovasc Surg* 1994; 2 (2): 232–6.
2. Van de Wal HJ, Ftitschy WM, Skotnicki SH, et al. Primary cardiac tumors. *Acta Chir Belg* 1988; 88 (2): 74–8.
3. Centofanti P, Di Rosa E, Deorsola L, et al. Primary cardiac tumors: early and late results of surgical treatment in 91 patients. *Ann Thorac Surg* 1999; 68 (4): 1236–41.
4. Wiatrowska BA, Walley VM, Masters RG, et al. Surgery for cardiac tumours: the University of Ottawa Heart Institute experience (1980–91). *Can J Cardiol* 1993; 9 (1): 65–72.
5. Blondeau P. Primary cardiac tumors French studies of 533 cases. *Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 38 (2): 192–5.
6. Бабляк ДЕ, Иванов ЮА, Аверчук ВИ и др. Диагностика і хірургічне лікування міксом лівого передсердя. *Укр кардіол журн* 1996; (1): 48–51.
7. Nkere UU, Pugsley WB. Time relationships in the diagnosis and treatment of left-atrial myxoma. *Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 41 (5): 301–3.
8. Okada K, Eishi K, Kosakai Y, et al. Surgical treatment and long-terms results of cardiac myxoma in 38 patients. *Nippon Kyobu Geka Gakkai Zasshi* 1995; 43 (6): 693–6.
9. Abenoza P, Sibley RK. Cardiac myxoma with glandlike structures. An immunohistochemical study. *Arch Pathol Lab Med* 1986; 110 (8): 736–9.
10. Huang S. Pathological study of 51 cases of cardiac tumors. *Chung Hua Ihsueh Tsa Chih Taipei* 1990; 70 (2): 85–8.
11. Boxer M.E. Cardiac myxoma: an immunoperoxidase study of histogenesis. *Histopathology* 1984; 8 (5): 861–72.

MORPHOLOGY AND HISTOGENESIS OF CARDIAC MYXOMAS

E. V. Rudenko, V. P. Zakharova

Summary. 278 cardiac myxomas were studied with the use of basic histologic techniques and morphometry. As a result, morphological peculiarities are established. The rates of various tumor structures are studied in different parts of cardiac myxomas. The role of vessels of the base of the heart in the cardiac myxoma's development is manifested. The tumor is supposed to originate with endotheliocytes of these vessels.

Key Words: cardiac myxoma, morphology, morphometry, vessels, histogenesis.