

7. Строков И. А., Яхно Н. Н., Аметов А. С. и др. // Новые лекарства и новости фармакотер. — 1999. — № 5. — С. 37–40.
8. Eason R. C., Archer H. E., Akhtar S., Bailey C. J. // Diabet. Obes. Metab. — 2002. — Vol. 4. — P. 29–35.
9. Haak E., Usadel K. H., Kusterer K. et al. // Exp. Clin. Endocrinol. Diabet. — 2000. — Vol. 108. — P. 168–174.
10. Han D., Handelman G., Marcocci L. et al. // Biofactors. — 1997. — Vol. 6. — P. 321–325.
11. Heitzer T., Finckh B., Albers S. et al. // Free Rad. Biol. Med. — 2001. — Vol. 31. — P. 53–61.
12. Henrikson E. J., Jacob S., Streeper R. S. et al. // Life Sci. — 1997. — Vol. 61. — P. 805–812.
13. Hermann R. // Münch. med. Wschr. — 1999. — Bd 141. — S. 1–5.
14. Hofmann M. A., Schiekofer S., Kanitz M. et al. // Diabetologia. — 1999. — Vol. 42. — P. 222–232.
15. Jacob S., Henriksen E. J., Schiemann A. L. et al. // Arzneimittelforschung. — 1995. — Bd 45. — S. 872–877.
16. Jacob S., Henriksen E. J., Tritschler H. J. et al. // Exp. Clin. Endocrinol. Diabet. — 1996. — Vol. 104. — P. 284–288.
17. Jacob S., Ruus P., Hermann R. et al. // Free Rad. Biol. Med. — 1999. — Vol. 27. — P. 309–314.
18. Konrad D., Somwar R., Sweeney G. et al. // Diabetes. — 2001. — Vol. 50. — P. 1464–1471.
19. Konrad T., Vicini P., Kusterer K. et al. // Diabetes Care. — 1999. — Vol. 22. — P. 280–285.
20. Kozlov A. V., Gille L., Stanick K., Nohl H. // Arch. Biochem. — 1999. — Vol. 363. — P. 148–153.
21. Low P. A., Dyck P. J., Ziegler D. et al. // Diabetologia. — 2002. — Vol. 45. — Suppl. 2. — P. 334.
22. Marangon K., Devaraj S., Tirosh O. et al. // Free Rad. Biol. Med. — 1999. — Vol. 27. — P. 1114–1121.
23. Midaoui A. E., Elimadi A., Wu L. et al. // Am. J. Hypertens. — 2003. — Vol. 16. — P. 173–179.
24. Morcos M., Borcea V., Isermann B. et al. // Diabet. Res. Clin. Pract. — 2001. — Vol. 52. — P. 175–183.
25. Nishikawa T., Edelstein D., Du X. L. et al. // Nature. — 2000. — Vol. 404. — P. 787–790.
26. Podda M., Tritschler H. J., Ulrich H., Packer L. // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1994. — Vol. 204. — P. 98–104.
27. Reljanovic M., Reichel G., Lobisch M. et al. // Free Rad. Res. — 1999. — Vol. 31. — P. 171–179.
28. Roy S., Sen C. K., Kobuchi H., Packer L. // Free Rad. Biol. Med. — 1998. — Vol. 25. — P. 229–233.
29. Roy S., Sen C. K., Tritschler H. J., Packer L. // Biochem. Pharmacol. — 1997. — Vol. 53. — P. 393–399.
30. Ruhnau K. J., Meissner H. P., Finn J. R. et al. // Diabet. Med. — 1999. — Vol. 16. — P. 1040–1043.
31. Saengsirisuwan V., Kinnick T. R., Schmit M. B., Henriksen E. J. // J. Appl. Physiol. — 2001. — Vol. 91. — P. 145–153.
32. Shigeta Y., Hiraizumi G., Wada M. et al. // J. Vitaminol. — 1961. — Vol. 7. — P. 47–52.
33. Streeper R. S., Henriksen E. J., Jacob S. et al. // Am. J. Physiol. — 1997. — Vol. 273. — P. D185–D194.
34. Weinstein R. B., Tritschler H. S., Henriksen E. J. // Free Rad. Biol. Med. — 2001. — Vol. 30. — P. 383–388.
35. Zhang W.-J., Frei B. // FASEB J. — 2001. — Vol. 15. — P. 2423–2432.
36. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K. J. et al. // Diabetologia. — 1995. — Vol. 38. — P. 1425–1433.
37. Ziegler D., Schatz H., Conrad F. et al. // Diabetes Care. — 1997. — Vol. 20. — P. 369–373.
38. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K. J. et al. // Diabetes Care. — 1999. — Vol. 22. — P. 1296–1301.
39. Ziegler D., Reljanovic M., Mehnert H., Gries F. A. // Exp. Clin. Endocrinol. Diabet. — 1999. — Vol. 107. — P. 421–430.

Поступила 04.10.04

© А. Л. ДАВИДОВ, Л. Ю. БАРАНОВА, 2005

УДК 616.379-008.64-07:616.127-076.4-091.8

А. Л. Давыдов, Л. Ю. Баранова

ОСОБЕННОСТИ ГИСТО- И УЛЬТРАСТРУКТУРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ МИОКАРДА И СТЕНКИ СОСУДОВ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2

Московский государственный медико-стоматологический университет

Изучены гисто- и ультраструктурные особенности поражения миокарда и сосудов у 27 больных (15 мужчин и 12 женщин), страдающих СД типа 2, ИБС и облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей. Исследовали прижизненные эндомикардиальные биоптаты, интраоперационные биоптаты артерий голени, взятые в пределах здоровых тканей во время операции ампутации конечности, и участки неинфарктных зон миокарда левого желудочка, полученные на аутопсии у 32 умерших от осложнений атеросклероза.

Было установлено, что нарушение ультраструктурной организации миокарда при СД типа 2 в первую очередь касается структур, ответственных за энергетический и пластический обмен в кардиомиоцитах. При этом наиболее выраженные функциональные изменения связаны с диастолической функцией сердца. Морфологическая картина повреждения эндотелиоцитов, рабочих клеток миокарда и ультраструктурная организация микрососудов у больных СД типа 2 имела прямую зависимость от выраженности гормонально-метаболических нарушений, особенно гиперинсулинемии и гипергликемии. Выявленные нами изменения в системе микроциркуляции при СД типа 2 были настолько значительными, что наличие стенозов коронарных артерий уже не усугубляло характерных изменений архитектоники и функции кардиомиоцитов.

Ключевые слова: диабетическое сердце, диабетическая кардиомиопатия, морфология миокарда, эндокардиальные биоптаты, биоптаты артерий голени, гипергликемия, гиперинсулинемия, кардиомиоцит, апоптоз, фенестрированные капилляры.

The histo- and ultrastructural characteristics of myocardial and vascular lesions were studied in 27 patients (15 males and 12 females) with type 2 diabetes mellitus (DM), coronary heart disease (CHD), and atherosclerosis obliterans of lower extremity vessels. The life-time endomyocardial biopsy specimens, intraoperative leg arterial biopsy specimens taken from intact tissues during leg amputation and non-infarction areas of the left ventricular myocardium, autopsically taken from 32 patients who had died from complications due to atherosclerosis were examined. Myocardial ultrastructural derangement in type 2 DM was found to primarily affect the structures responsible for the energy and plastic metabolism in the cardiomyocytes. Moreover, the most pronounced functional changes were associated with cardiac diastolic function. The morphological pattern of damage to endotheliocytes, working cells of the myocardium and the ultrastructural organization of microvessels in patients with type 2 DM are directly related to the severity of hormone metabolic disorders, hyperinsulinemia and hyperglycemia in particular. The changes found in the microcirculatory system in type 2 DM were pronounced to the extent that the presence of coronary artery stenoses aggravated the typical changes in the architectonics and cardiomyocyte functions no longer.

Key words: diabetic heart, diabetic cardiomyopathy, myocardial morphology, endocardial biopsy specimens, leg arterial biopsy specimens, hyperglycemia, hyperinsulinemia, cardiomyocyte, apoptosis, fenestrated capillaries.

В настоящее время известно, что поражение миокарда при сахарном диабете (СД) типа 2 определяется не только атеросклеротическим поражением коронарных артерий, но и наличием специфических изменений, свойственных "поздним" осложнениям диабета (микроангиопатия, нейропатия) [5, 6]. Однако имеются данные о том, что при отсутствии коронарного атеросклероза у больных СД типа 2 также могут отмечаться серьезные повреждения сердечной мышцы, вплоть до возникновения сердечной недостаточности [1, 4]; их происхождение до конца не изучено.

Показано, что атеросклеротические изменения у больных СД типа 2 встречаются довольно часто, наблюдаются у 60—100% больных СД этого типа на разных стадиях заболевания и в различных возрастных группах, поражают большое количество артерий и являются основной причиной инвалидизации и смертности больных [2, 13]. Отмечено, что при ишемической/коронарной болезни сердца (ИБС/КБС) наличие СД не только отягощает общее течение заболевания, но и способствует возникновению угрожающих жизни состояний, таких как сердечные аритмии и инфаркт миокарда [3, 14].

В последние годы многие исследователи указывают на то, что атеросклероз не имеет однозначного патогенеза, вернее, его проявления являются результатом многоуровневых каскадных взаимодействий, в которых участвуют эндотелиальные клетки артериальной стенки, гемодинамическая среда, компоненты крови, медиаторы воспаления, локальные факторы защиты и агрессии [1, 12]. Некоторые из этих факторов открыты совсем недавно (адипонектин, резистин, гомотеин) и их атерогенный потенциал активно изучается, другие генетически детерминированы [4, 6, 9].

Вместе с тем, несмотря на большое количество исследований в этом направлении, пато- и морфогенез диабетического поражения сердца и сосудов остается недостаточно изученным. Мало данных о влиянии гормонально-метаболических нарушений на характер морфологических изменений миокарда, структуру и функцию эндотелия.

Целью настоящего исследования явилось изучение клинко-морфологического состояния и особенностей ультраструктурной организации миокарда и стенки артерий крупного и среднего калибра у больных СД типа 2 при наличии стенозирующего коронарного атеросклероза и без него.

Материалы и методы

Гисто- и ультраструктурные особенности поражения миокарда и сосудов изучены у 27 больных, имеющих клинические признаки СД типа 2 и ИБС (18 мужчин и 9 женщин; средний возраст $52,0 \pm 2,5$ года).

У 7 больных СД типа 2 (2 мужчин и 5 женщин; средний возраст $52,0 \pm 1,3$ года; средняя продолжительность СД $3,6 \pm 0,8$ года) исследованы эндомиокардиальные биоптаты. Биоптаты были получены с дифференциально-диагностической целью во время коронаро- и вентрикулографии. 3 больных имели значимые стенозы 1 и 2 ветвей коронарных артерий до 50—75% от их просвета; у 4 больных

стенозы коронарных артерий не превышали 30—40% и не относились к числу значимых.

У всех пациентов наблюдалась легкая или среднетяжелая форма СД типа 2. Течение диабета было компенсировано пероральным приемом препаратов группы сульфонилмочевины в дозе 0,01—0,015 г/сут. Содержание гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) составляло $7,29 \pm 0,21\%$, гликемия натощак не выше 9 ммоль/л, гликемия в течение дня не выше 10 ммоль/л, глюкозурия $28,62 \pm 3,12$ г/сут, явления кетоза отсутствовали.

У 20 больных (13 мужчин и 7 женщин), страдающих облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей, исследованы интраоперационные биоптаты артерий голени, взятые в пределах здоровых тканей во время выполнения операций ампутации конечности. Из них 13 пациентам (7 мужчинам и 6 женщинам) был поставлен диагноз атеросклероза сосудов нижних конечностей с нарушением магистрального кровотока III степени в сочетании с СД типа 2 и поздними осложнениями диабета, а 7 пациентов (6 мужчин и 1 женщина) не имели клинических признаков патологии углеводного обмена. Средний возраст больных в данной группе составил $50,0 \pm 4,5$ года, длительность СД типа 2 — $4,9 \pm 1,8$ года.

Также были изучены участки неинфарктных зон миокарда левого желудочка, полученные на аутопсии у 32 умерших от разных причин (20 мужчин и 12 женщин), в основном связанных с осложнениями атеросклеротического поражения коронарных и мозговых артерий (инфаркт миокарда, постинфарктный кардиосклероз, тромбоз коронарных артерий, ишемический инсульт). 20 умерших (13 мужчин и 7 женщин) имели в анамнезе данные о наличии СД типа 2, а 12 (7 мужчин и 5 женщин) никогда не страдали диабетом. Средний возраст умерших составил $71,5 \pm 2,4$ года, средняя длительность СД (по катамнезу) — $7,2 \pm 2,4$ года.

Биоптаты эндомиокарда и интраоперационные биоптаты артерий голени после их получения фиксировали в забуференном глутаровом альдегиде или параформальдегиде, постфиксировали в осмиевой кислоте и заливали в эпоксидные смолы [7]. Полутонкие срезы толщиной 1 мкм окрашивали толудиновым синим или гематоксилином и эозином, просматривали и фотографировали в световом микроскопе фирмы "Opton" с объективами от 20 до 60 (водная иммерсия); ультратонкие срезы (50—70 нм) контрастировали уранилацетатом, цитратом свинца [7, 11], просматривали и фотографировали в электронном микроскопе JEM-100 с-х при ускоряющем напряжении 80 кВ и увеличении от 5000 до 30 000. Аутопсийный материал фиксировали в 4% нейтральном формалине, заливали в парафин, готовили срезы толщиной от 5 до 8 мкм, окрашивали гематоксилином и эозином, железным гематоксилином и по Массону, срезы просматривали и фотографировали в световом микроскопе фирмы "Opton".

В ходе клинко-биохимического обследования у всех больных, страдающих СД типа 2 и атеросклерозом, определяли содержание глюкозы в крови глюкозооксидазным методом [7], концентрацию иммунореактивного инсулина в плазме крови с по-

мощью реактивов фирмы "Dako" (Дания). Содержание HbA_{1c} определяли методом колоночной хроматографии с использованием наборов "Bio-Rad" (Германия).

Все инвазивные вмешательства и процедуры являлись плановыми лечебно-диагностическими и/или лечебными манипуляциями, были одобрены Комитетом по этике при МГМСУ МЗ и СР РФ, выполнялись в строгом соответствии с требованиями качественной клинической практики в Российской Федерации (приказ Минздрава РФ № 266 от 19.06.03) и положениями Хельсинкской декларации ВМА (1975 г., в редакции 1983 г.).

В работе был использован описательный метод индивидуального анализа полученных результатов.

Статистический анализ проводили с использованием стандартного пакета статистических программ Stat View, критический уровень значений при проверке анализируемых статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение

У всех обследованных пациентов, страдающих СД типа 2, ИБС и атеросклерозом, отмечались жалобы на слабость, одышку и боли в области сердца при физической нагрузке, быструю утомляемость, учащенное сердцебиение, приступы слабости в конечностях, отеки. У всех больных были выявлены нарушения ритма сердца: мерцательная аритмия, желудочковая и наджелудочковая экстрасистолия, пароксизмальная желудочковая и синусовая тахикардия. При клинко-морфологическом сопоставлении результатов исследования прижизненных биоптатов миокарда с результатами аутопсий умерших от нефатальных атеросклеротических причин были установлены некоторые закономерности развития эндотелиальной и гемодинамической дисфункции, которые определялись у пациентов как с выраженными стенозами коронарных артерий, так и без них.

Морфологические изменения миокарда. Изучение аутопсий миокарда умерших, страдавших при жизни СД типа 2, показало наличие в миокарде фиброзных рубцов, замещавших значительные участки мышечной ткани. Если у умерших, не страдавших при жизни диабетом, вне этих рубцов миокард выглядел малоизмененным, то при СД типа 2 обнаруживалась выраженная неравномерная гипертрофия кардиомиоцитов. Встречались отдельные фокусы из нескольких атрофичных, истонченных мышечных волокон, которые окружала фиброзная ткань. Количество капиллярных сосудов в миокарде было резко снижено, микроскопически хроническая ишемия миокарда характеризовалась атрофическими, дистрофическими и некробиотическими изменениями кардиомиоцитов с диффузным и очаговым интерстициальным склерозом; отмечались вакуолизация саркоплазмы кардиомиоцитов, жировая дистрофия. Определялись обширные поля жировой дегенерации миокарда.

Исследование полутонких срезов эндомикардиальных биоптатов больных СД типа 2 показало наличие жировой ткани в миокарде левого желу-

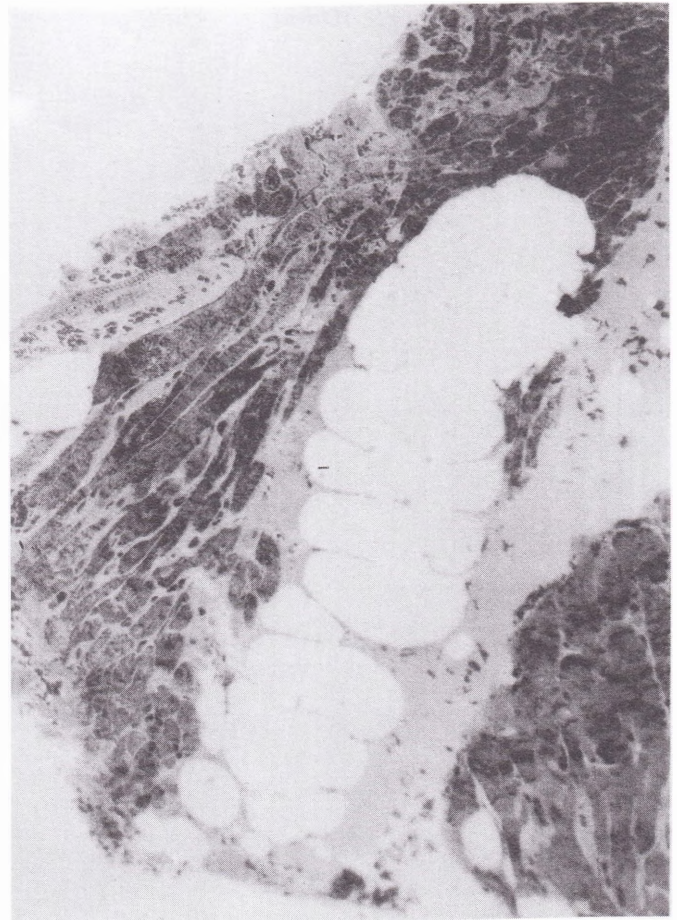


Рис. 1. Эндомикардиальный биоптат больного 50 лет с СД типа 2.

Жировая ткань занимает значительную часть биоптата. Полутонкий срез, окраска гематоксилином и эозином. Ув. 20.

дочка у пациентов как со значимыми стенозами коронарных артерий, так и без них. Участки жировой ткани были значительными, занимали иногда до 30% площади среза биоптата. Кардиомиоциты выглядели неравномерно гипертрофированными, разобщенными, изолированными друг от друга прослойками интерстиция, характерными клеточными элементами которого были макрофаги и фибробласты. Отмечались липидная инфильтрация кардиомиоцитов и накопление в них α - и β -гликогена (рис. 1).

При электронно-микроскопическом прижизненном изучении миокарда у больных СД типа 2 были обнаружены специфические морфофункциональные деструктивные изменения, не зависящие от выраженности и распространенности коронарного атеросклероза.

У пациентов с выраженными (гемодинамически значимыми) стенозами коронарных артерий отмечались расширение I-дисков миофибрилл, извилистость Z-дисков и их несовпадение в соседних миофибриллах. Определялась резкая гипертрофия мышечных клеток, однако большую часть площади среза занимали не сократительные элементы, а свободная саркоплазма, мелкие митохондрии, цитогранулы, липофусцин. Атрофия и лизис миофибрилярного аппарата были наиболее выражены по

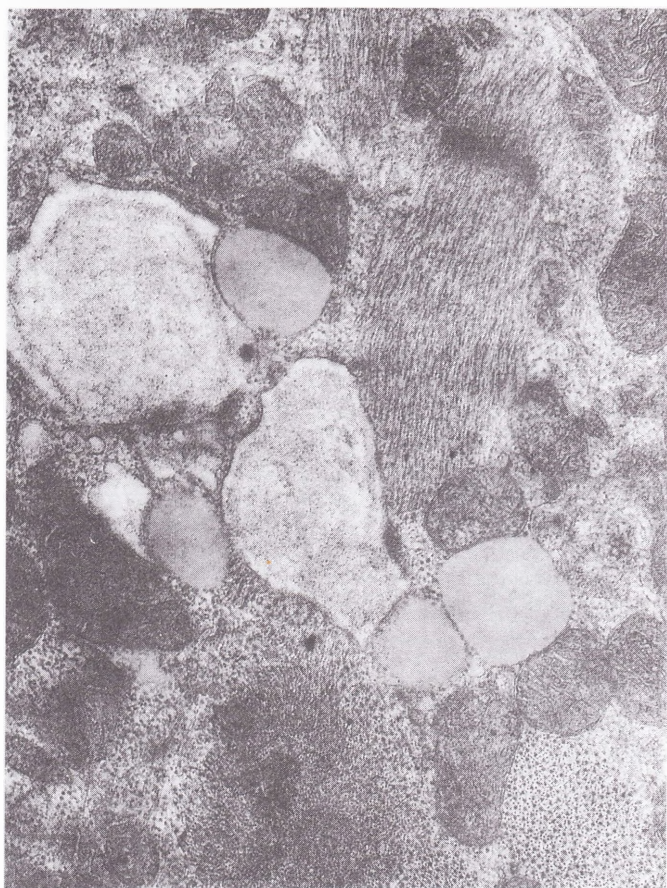


Рис. 2. Кардиомиоцит больного 49 лет без стенозов коронарных артерий. Резко расширенные профили Т-системы окружены липидными включениями. Ув. 26 000.

периферии кардиомиоцитов, одновременно отмечались отек саркоплазмы, скопление макрофагов, фибробластов, спавшиеся капиллярные сосуды. Такая картина была характерна для миокарда всех больных СД типа 2, как со стенозами коронарных артерий, так и без значимых стенозов.

Особого внимания заслуживает состояние энергетического аппарата кардиомиоцитов при СД типа 2. В большинстве кардиомиоцитов митохондрии были измельчены, разобщены, не имели характерных контактов; их ультраструктура соответствовала деэнергизированной форме. В отдельных митохондриях отмечались ранее не описанные для миокарда "пустоты". В части митохондрий было выявлено полное разрушение крист, "обводнение" матрикса, а их остатки выглядели как крупные вакуоли. Часто можно было видеть вакуоли с крошечным содержанием и несколькими мелкими митохондриями внутри. По соседству с такими структурами обнаруживались липофусциновые гранулы. Кроме крупных вакуолей, являющихся производными митохондрий, часто можно было видеть расширенные профили саркоплазматического ретикулума и скопления гликогена. Состояние сарколеммы и Т-системы также имело некоторые отличия. Мукополисахаридный слой сарколеммы как бы "отслаивался" от собственно мембраны кардиомиоцита. Это можно было наблюдать на расширенных и глубоко проникающих в клетку (до ядра) профилях Т-

системы. Рядом с расширенными профилями Т-системы отмечались липидные включения (рис. 2).

Общеизвестно, что, являясь высокоспециализированной тканью, миокард практически все субстраты получает из крови; синтетические способности этих клеток минимальны. Нарушение доставки субстратов и кислорода неминуемо отражается на состоянии кардиомиоцитов, их сократительной способности. Нами обнаружены ультраструктурные признаки нарушения всех видов обмена веществ в кардиомиоцитах.

В первую очередь это снижение эффективности энергетических, пластических процессов в миокарде и изменение ионного метаболизма. Повреждение структур, ответственных за основную функцию кардиомиоцита — сокращение, наиболее типично для больных СД типа 2. При проведении ультраструктурного анализа в 23% кардиомиоцитов отмечался лизис миофибрилл, а в 62% — дефект саркоплазматического ретикулума. Накопление триглицеридов в клетках свидетельствовало о митохондриальной несостоятельности, в частности о нарушении β -окисления жирных кислот. Практически все митохондрии находились в деэнергизированной форме, были разобщены, чрезвычайно полиморфны, характерных межмитохондриальных контактов не выявлено. У части митохондрий (70—85%) выявлялась серьезная деструкция внутреннего строения, вплоть до полной утраты крист (рис. 3), что, скорее всего, оказывало неблагоприятное влияние на диастолическую функцию сердца.

На светооптическом и электронно-микроскопическом уровнях исследования миокарда нами были зарегистрированы признаки апоптоза. На месте погибшей клетки развивался заместительный склероз. Известно, что механизм апоптоза (программированной клеточной смерти) тесно связан с митохондриями [11, 15]. Возникновение митохондриоза предшествует развернутой стадии апоптоза и может рассматриваться как его латентная фаза.

Изменения сократительного аппарата кардиомиоцитов — атрофия и лизис миофибрилл — были наиболее выражены на периферии кардиомиоцитов, вблизи капилляров, что свидетельствует о прямом токсическом действии гиперинсулинемии и гипергликемии на кардиомиоциты [8, 12, 15]. Видоизмененный поверхностный слой сарколеммы, иногда его отсутствие с обнажением собственно клеточной оболочки, обнаруженные в том числе и в профилях расширенной Т-системы, приводят к снижению защитных свойств сарколеммы, замедлению скорости проведения импульса по Т-системе, сопровождаются нарушением сопряжения сокращения и расслабления кардиомиоцитов.

Снижение функции саркоплазматического ретикулума у больных СД типа 2 сочетается с дефектом Ca^{2+} -аккумулирующей способности митохондрий и приводит к нарушению освобождения и обратного захвата ионов Ca^{2+} , накоплению Ca^{2+} в саркоплазме и соответствующим патохимическим изменениям, именуемым кальциевыми [10]. Кальциевые нарушения в свою очередь повышают риск возникновения сердечных аритмий и способствуют развитию патологии проводящей системы сердца.

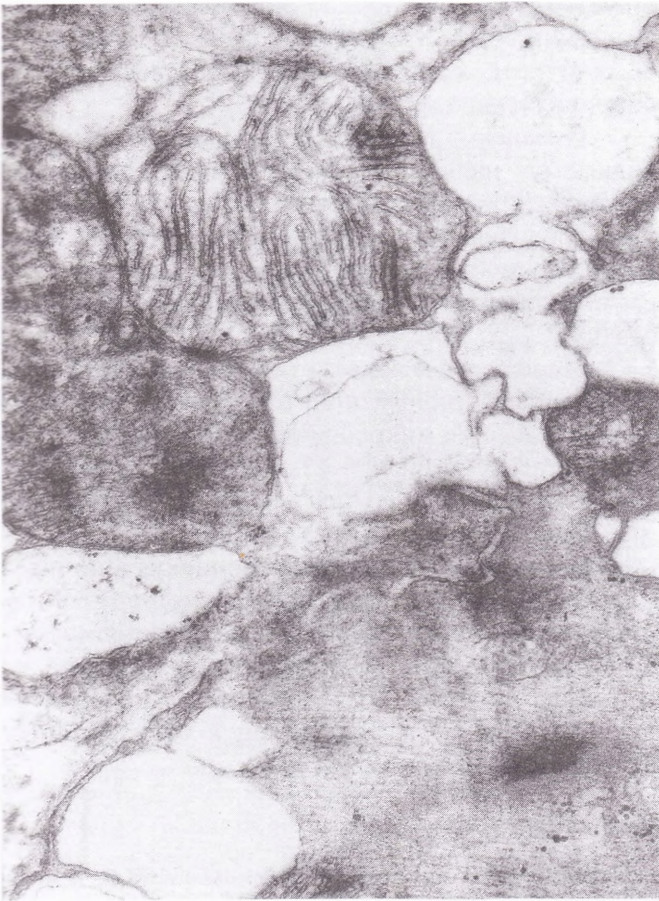


Рис. 3. Миокард больной 47 лет без стенозов коронарных артерий. Разрушение крист митохондрий кардиомиоцита с образованием вакуолей. Ув. 40 000.

Показано, что повреждение сарколеммы кардиомиоцитов и снижение процессов энергообразования изменяют трансмембранный ток ионов Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , приводят к серьезному нарушению водно-электролитного баланса кардиомиоцитов и в подавляющем большинстве случаев заканчивается гибелью клетки [2, 11, 14].

В результате описанных изменений значительно страдает функция миокарда, компенсация сердечной деятельности происходит в основном за счет увеличения его массы. Подтверждением этого является выраженная гипертрофия кардиомиоцитов, которая наблюдается у больных СД. Гипертрофированные рабочие клетки в данном случае встречаются в большем количестве и характеризуются многократно увеличенными размерами, что принципиально отличает их от аналогичных кардиомиоцитов у больных коронарным атеросклерозом без диабета.

Наличие большого числа резко гипертрофированных кардиомиоцитов, поля заместительного склероза, жировое перерождение миокарда, апоптотическая дегенерация нервных стволов и рабочих клеток значительно углубляют трофические изменения миокарда и приводят к нарушению как систолической, так и диастолической функции сердца. При этом диастолическая дисфункция по времени предшествует систолической, так как обусловлена

в отличие от последней не апоптотическими изменениями, а нарушением пластических процессов в кардиомиоцитах.

Следует подчеркнуть, что при наличии значимых стенозов коронарных артерий морфологическая картина поврежденного миокарда качественно не отличалась от той картины, которую мы наблюдали у больных без стенотического поражения артерий, хотя изменения кардиомиоцитов были более распространенными.

Изменения в микроциркуляторном русле и интестинции стенки сосудов у больных СД типа 2. Особое внимание обращало на себя изменение состояния микроциркуляторного русла. Эндотелиальные клетки были резко осmioфильны, что свидетельствовало об их плазматическом пропитывании. Уровень микропиноцитоза был высоким, люминальная поверхность капилляров чаще была изрезанной, содержала большое количество выростов, наблюдалось явление микроклазматоза. Базальная мембрана капилляров выглядела расширенной, многослойной, расстояние между кардиомиоцитами было значительным, что, естественно, затрудняло транспорт субстратов и кислорода из кровяного русла непосредственно к рабочим клеткам. Кроме того, практически все капилляры были окутаны волокнами коллагена, незрелой эластикой.

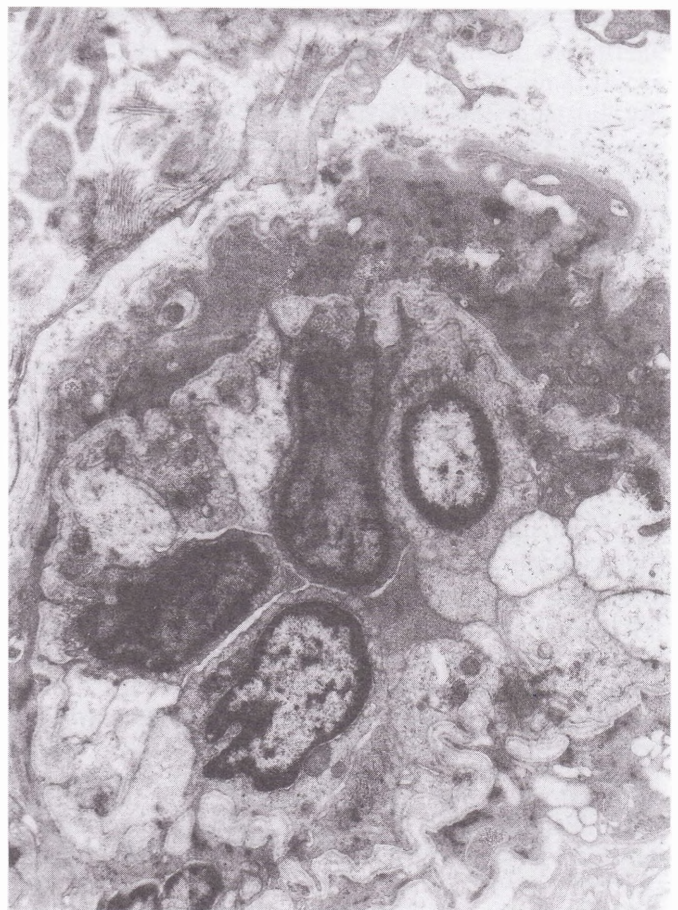


Рис. 4. Артериола из миокарда больного 49 лет без значимых стенозов коронарных артерий. Эндотелиоциты просветлены, отечны, некоторые из них практически не содержат органелл, просвет артериолы неразличим. Ув. 9000.

На некоторых срезах определялись не свойственные для миокарда фенестрированные капилляры, что косвенно свидетельствовало о нарушении процессов тканевого дыхания.

Менялись адгезионные свойства эндотелиоцитов. Часто можно было наблюдать прилипание форменных элементов крови к люминальной поверхности капилляра. Артериолы и мелкие интрамуральные артерии на полутонких срезах выглядели значительно измененными: стенки их были утолщены, гомогенизированы, просвет практически не определялся. Электронно-микроскопически в таких артериолах и мелких артериях гладкомышечные клетки выглядели электронно-плотными, одновременно отмечались отек и деструктивные изменения эндотелиоцитов, базальные мембраны были расширены (рис. 4). Просвет в таких сосудах был щелевидным или не определялся, по-видимому, из-за спазма и отека эндотелиоцитов.

Изучение артерий голени при сочетании облитерирующего атеросклероза с СД типа 2 и при наличии изолированного атеросклеротического поражения показало, что морфологическая картина как на световом, так и на электронно-микроскопическом уровне в этих биоптатах не различалась. Характерными как для одной, так и для другой группы больных было наложение тромботических масс на поврежденный эндотелий, иногда полное его отсутствие, разрастание стромы и пролиферация гладкомышечных клеток. Отдельные гладкомышечные клетки имели вид активированных, т. е. содержали развитые аппараты синтеза: расширенные цистерны шероховатого эндоплазматического ретикулума, рибосомы, множество вакуолей.

Таким образом, проведенные нами исследования показали, что пато- и морфогенез диабетического сердца, по-видимому, обусловлен токсико-метаболическим повреждением кардиомиоцитов, эндотелия сосудов и напрямую не зависит от выраженности и распространенности коронарного атеросклероза.

На примере изучения эндомиокардиальных биопсий мы показали четкое неблагоприятное влияние гормонально-метаболических нарушений на процессы тканевого дыхания и ремоделирование сердечной мышцы. Было установлено, что структурные изменения эндомиокарда, выраженные микроциркуляторные изменения приводят к значительному ограничению функциональных и компенсаторных возможностей кардиореспираторной системы, нарушают диастолическую и систолическую функцию, снижают полезную работу сердца и толерантность сердечно-сосудистой системы к нагрузкам.

Выводы

1. Нарушение ультраструктурной организации миокарда при СД типа 2 в первую очередь касается

структур, ответственных за энергетический и пластический обмен в кардиомиоцитах. Эти процессы обычно предшествуют атеросклеротическому поражению сердца.

2. Изменения в энергообразующей системе, по-видимому, являются первичными и запускают "каскадный механизм" миокардиальной дисфункции, приводящей к развитию и прогрессированию недостаточности кровообращения. При этом на ранней стадии страдает диастолическая функция сердца.

3. Морфологическая картина повреждения кардиомиоцитов, эндотелиоцитов и ультраструктурная организация микрососудов у больных СД типа 2 имеет прямую зависимость от выраженности гормонально-метаболических нарушений, особенно от гипергликемии и гиперинсулинемии.

4. Изменения в системе микроциркуляции и ремоделирование миокарда при СД могут быть настолько значительными, что наличие гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий не оказывает существенного влияния на поврежденную структуру, функцию и общую архитектуру рабочих клеток и микрососудов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гуревич В. С., Кулешова Э. В., Михайлова И. А. и др. // Кардиология. — 1997. — № 3. — С. 8—12.
2. Давыдов А. Л. Гемодинамические и метаболические нарушения у больных сахарным диабетом типа 2 в сочетании с ишемической болезнью сердца: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2000.
3. Давыдов А. Л., Кулешов Е. В., Королева А. В. // Материалы науч.-практ. конференции "Диагностика, лечение и реабилитация больных в геронтологической клинике": Сборник научных трудов. — М., 2001. — Вып. 2. — С. 38—40.
4. Дворяшина И. В., Антонов А. Б. // Пробл. эндокринологии. — 2004. — № 4. — С. 19—22.
5. Дедов И. И., Шестакова М. В. Диабетическая нефропатия. — М., 2000.
6. Дедов И. И., Сунцов Ю. И., Кудрякова С. В. // Сахарный диабет: Руководство для врачей. — М., 2003. — С. 75—79.
7. Меньшиков В. В., Делекторская Л. Н., Золотницкая Р. П. Лабораторные методы исследования в клинике. — М., 1987.
8. Соколов Е. И., Старкова Н. Т., Давыдов А. Л. // Диабетология. — 2003. — № 18. — С. 5—8.
9. Старкова Н. Т., Бирюкова Е. В., Давыдов А. Л. и др. // Пробл. эндокринологии. — 2004. — № 4. — С. 16—18.
10. Теппермен Д., Теппермен Х. Физиология обмена веществ и эндокринной системы: Пер. с англ. — М., 1989.
11. Цыпенкова В. Г., Бескровнова Н. Н. // Арх. пат. — 1996. — № 5. — С. 71—74.
12. Ceriello A., Pirisi M. // Diabetologia. — 1995. — Vol. 38. — P. 1484—1485.
13. Coppock S. W. // Diabet. Med. — 1997. — Vol. 14. — Suppl. 3. — P. 67—74.
14. Sokolov E. I., Davydov A. L., Tsyplenkova V. G. // Microcirculation. — 2001. — P. 565—568.
15. Yamamoto Sh., Tsyplenkova V. G., James T. N. // Am. J. Med. Sci. — 2000. — Vol. 320, N 5. — P. 310—319.

Поступила 30.08.04