

СПЕЦИФІЧНІСТЬ ДІАБЕТИЧНОЇ КАРДІОМІОПАТІЇ ЗА НАЯВНОСТІ КОМОРБІДНИХ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ: КЛІНІКО-УЛЬТРАСТРУКТУРНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Резюме. Актуальність. Концепція про діабетичну кардіоміопатію вперше була запропонована С. Рублер та співавт. понад 100 років тому, але цей діагноз рідко використовується клініцистами через існування, переважно в пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД), таких коморбідних захворювань, як ішемічна хвороба серця (ІХС) і гіпертонічна хвороба. Різноманітні механізми спричинюють патогенез діабетичної кардіоміопатії, але її специфічні ознаки досі остаточно не встановлені. **Мета дослідження** — з'ясувати ультраструктурні особливості ремоделювання кардіоміоцитів, характерні для діабетичної кардіоміопатії, за наявності коморбідної ІХС та артеріальної гіпертензії (АГ). **Матеріали і методи.** Були порівняні результати клінічного обстеження та ультраструктурного дослідження експрес-некропсій та періопераційних біопсій міокарда в 25 пацієнтів із ЦД 2-го типу за наявності супутньої АГ та ІХС. **Результати.** Виявлені ультраструктурні особливості гібернації кардіоміоцитів, характерні для ЦД 2-го типу, відмінні від їх гібернації за наявності ІХС та АГ. З'ясовано, що гібернація кардіоміоцитів за ЦД виникає вже на ранніх стадіях захворювання, ще до розвитку АГ та ІХС, тобто за відсутності гіпертрофії кардіоміоцитів та їх оглушеності, характерних для серцево-судинних захворювань. **Висновки.** Діабетична кардіоміопатія виникає в результаті дисметаболических і мікроциркуляторних розладів, що призводить до гібернації кардіоміоцитів. Тригерами розвитку діабетичної кардіоміопатії є декомпенсація ЦД і серцево-судинні захворювання. Гіберновані кардіоміоцити гинуть шляхом апоптозу або вторинного некрозу, що обумовлює трансформацію діастолічної дисфункції лівого шлуночка в систолічну. **Ключові слова:** діабетична кардіоміопатія, ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, гібернація кардіоміоцитів.

Стаття містить результати фундаментального дослідження кафедри сімейної медицини ФПДО ЛНМУ імені Данила Галицького, фінансованого з держбюджету МОЗ України, «Вплив гострого інфаркту міокарда, артеріальної гіпертензії і цукрового діабету на ультраструктурне ремоделювання міокарда і розвиток серцевої недостатності (2011–2013 рр.)».

Вступ

Термін «діабетична кардіоміопатія» (ДКМП) уперше застосував S. Rubler і співавт. [13] на основі досліджень міокарда чотирьох пацієнтів, померлих унаслідок цукрового діабету (ЦД) 2-го типу, які мали ознаки серцевої недостатності (СН) на тлі діабетичного гломерулосклерозу за відсутності артеріальної гіпертензії (АГ), ішемічної хвороби серця (ІХС) та інших серцевих захворювань. Асоціація між ЦД і СН була відомою впродовж багатьох років, починаючи з 1881 р., коли спочатку Leyden [11], а пізніше Mayer [12] повідомили, що ЦД призводить до ураження серця.

Зв'язок між СН і ДКМП добре документований, але наявність останньої як окремої нозологічної фор-

ми залишається дискусійною. Згідно з визначенням, ДКМП — це окрема первинна хвороба, яка виникає у відповідь на метаболічні розлади, що призводять до структурних і функціональних змін міокарда, зумовлюючи СН [6]. Поширеність СН серед населення перебуває в межах від 1 до 4 %, але в пацієнтів із ЦД вона становить від 12 % в осіб молодого віку до 22 % в осіб віком понад 64 роки [9]. Майже третина від усіх госпіталізованих пацієнтів із СН хворіють на ЦД, який є важливим передвісником захворюваності й смертності від серцево-судинних захворювань незалежно від віку, АГ, дисліпідемії, ожиріння, а також ІХС [5].

До специфічних уражень міокарда при ЦД зачисляють гіпертрофію кардіоміоцитів (КМЦ) і стінок лівого шлуночка (ЛШ) [1], безболіову ішемію міокарда

Адреса для листування з авторами:

Кияк Ю.Г.

E-mail: ykuyak@gmail.com

© Кияк Ю.Г., Кияк Г.Ю., Барнетт О.Ю., 2016

© «Міжнародний ендокринологічний журнал», 2016

© Заславський О.Ю., 2016

та його фіброз, а також розлади внутрішньоклітинного транспорту Ca^{2+} , дефекти скоротливої здатності міофібрил, дилатацію ЛШ і гіпокінезію міокарда [7]. Але вказані ушкодження міокарда не є специфічними для ДКМП, оскільки більшість із них присутні при серцево-судинних і некоронарогенних захворюваннях міокарда. Наявність специфічності ДКМП досі є дискусійною й остаточно не доведена, оскільки безпосередні механізми СН в осіб із ЦД залишаються не до кінця з'ясованими, хоча неішемічні системні метаболічні розлади, а також функціональні та структурні зміни в міокарді не викликають сумніву. Вони були виявлені клініцистами вже понад століття тому [11, 12], але досі відсутні ультраструктурні дослідження мікросудинного русла й КМЦ у людей із ЦД, а роботи виконані на світлооптичному рівні малопереконливі [8].

Мета дослідження — з'ясувати ультраструктурні особливості ремоделювання кардіоміоцитів, характерні для діабетичної кардіоміопатії, за наявності коморбідної ІХС та артеріальної гіпертензії.

Матеріал і методи

Для виконання поставленого завдання провели комплексне клінічне обстеження й електронно-мікроскопічні дослідження біопсій і експрес-некропсій міокарда 25 пацієнтів із ЦД, ІХС та АГ (у переважній більшості пацієнтів). До основної групи ввійшли 3 чоловіки, оперовані з приводу хронічних післяінфарктних аневризм ЛШ, віком 48–62 роки, і 22 померлих від інфаркту міокарда (ІМ), із коморбідним ЦД. Серед них було 16 чоловіків і 6 жінок віком 52–76 років. Безпосередньою причиною смерті пацієнтів були такі ускладнення, як набряк легень, кардіогенний шок, розрив міокарда, а також фібриляція шлуночків. Повторний ІМ діагностували в 9 померлих.

Контролем служив міокард 5 осіб, які померли від екстракардіальних причин у віці 52 ± 8 років, а також 5 білих лабораторних шурів. Група порівняння представлена 18 особами подібного віку (але без ЦД), які померли від ІМ і переважно теж хворіли на АГ, а також періопераційними біопсіями міокарда лівого шлуночка 5 пацієнтів із некоронарогенними захворюваннями міокарда (ревматичні вади серця ($n = 3$), інфекційний міокардит із недостатністю аортального клапана, гіпертрофічна кардіоміопатія) і 3 особами з хронічними післяінфарктними аневризмами ЛШ, які були оперовані в кардіохірургічних відділах м. Львова. Біопсійний матеріал в об'ємі 2–3 мм³ отримували під час операцій на серці та висічені частини хронічних післяінфарктних аневризм лівого шлуночка, за інформованої згоди пацієнтів і з дозволу етичної комісії університету, складеного відповідно до Гельсінської декларації. У випадках смерті хворих від ІМ трансторакальну пункційну некропсію міокарда проводили в лікарні впродовж 10–15 хвилин безпосередньо після констатації смерті. Правова підстава для некропсії серця, яка прирівнюється за термінами до раннього посмертного розтину, — наказ МОЗ України № 81 від 12 травня 1992 р.

Зразки міокарда, отримані під час біопсії або експрес-некропсії, промивали у фізіологічному розчині й фіксували в 1% розчині OsO_4 на 0,1 М какодилатному буфері (рН 7,4) та підготовлювали їх для електронно-мікроскопічного дослідження за методикою В. Weakley (1972).

Префіксацію періопераційних біоптатів міокарда здійснювали 10% розчином нейтрального формаліну. Контрастовані зрізи досліджували та фотографували в електронних мікроскопах ЛКВ-100К, а також JEM-100В і JEM-100С–Х при збільшенні від 2000 до 20 000 разів.

Статистична обробка результатів. Підрахунок гібернованих КМЦ проводили за допомогою напівкількісного методу, запропонованого S.F. Nagueh і співавт. [15]. Ступінь гібернації міокарда класифікували за принципом: 0 — відсутність гібернованих клітин, 1 — їх локальна наявність у досліджуваних полях зору (низький ступінь гібернації міокарда), 2 — наявність до 50 % гібернованих клітин (помірний ступінь гібернації), 3 — наявність понад 50 % гібернованих клітин у полях зору (високий ступінь) і, за нашим доповненням, — 4-й (дуже високий ступінь), при якому виявляли понад 75 % гібернованих КМЦ у досліджених ділянках.

Результати дослідження

При ультраструктурному дослідженні експрес-некропсій міокарда померлих від екстракардіальних причин і періопераційних біопсій, а також міокарда білих шурів (рис. 1) виявлено, що КМЦ мають видовжену, циліндроподібну форму, яка визначається пучками паралельно розташованих міофібрил, обмежених сарколемою. Вони складаються з низки саркомерів, обмежених Z-лініями. Довжина міофібрил залежить від кількості саркомерів. У більшості контрольних досліджень на поздовжніх зрізах міофібрили склалися з 5–20 саркомерів і мали переважно однакову висоту, але в межах як однієї, так і декількох сусідніх клітин саркомери значно відрізнялися між собою за шириною, а інколи набували клиноподібної форми в результаті деструктивних змін. У центральній частині КМЦ знаходяться ядра видовженої форми, розташовані паралельно до поздовжньої осі міофібрил. У приядерній ділянці й між саркомерами розміщена значна кількість мітохондрій, переважно оточених поодинокими гранулами бета-глікогену. Між Z-лініями саркомерів знаходяться канали поперечної системи ендоплазматичної сітки (рис. 1).

Кількість цитогранул-рибосом і гранул глікогену, розташованих навколо ядра й у проміжках саркоплазми між саркомерами та в субсарколемальних ділянках, переважно незначна. Гранули глікогену (β -частинки) в КМЦ розташовані поодинокі, на деякій відстані одна від одної (рис. 1), на відміну від агрегованих α -частинок глікогену (зібраних у розетки й ланцюжки), характерних для гепатоцитів.

Щодо ультраструктури КМЦ в осіб із групи порівняння (пацієнти з ІМ та АГ, але без ЦД), то в інтак-

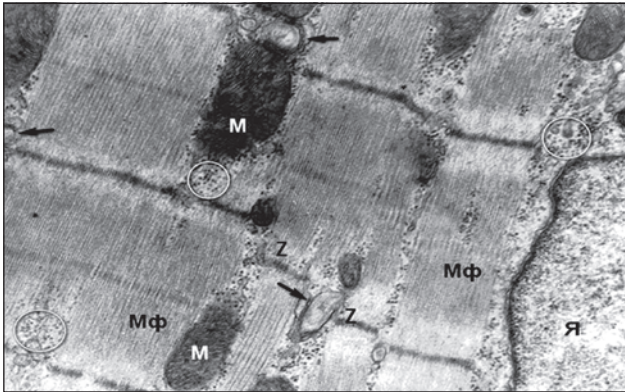


Рисунок 1. Електронна мікрофотографія КМЦ білого щура з добре структурованим ядром (Я), міофібрилами (Мф) і мітохондріями (М). Останні розташовані між саркомерами й навколо ядра та оточені поодинокими гранулами глікогену (О). Між Z-лініями сусідніх саркомерів видно канали поперечної системи ендоплазматичної сітки (→). Збільш. x 16 000

тних ділянках ЛШ домінували гіпертрофовані, перескорочені й деформовані міоцити з нерівномірно перерозподіленими мітохондріями, а також поодинокі гіберновані клітини, що свідчило про низький ступінь гібернації міокарда (рис. 2).

Щодо специфічних змін КМЦ при ЦД, то характерною ультраструктурною ознакою діабетичної КМП при середній тяжкості захворювання є значне і досить рівномірне накопичення гранул глікогену навколо мітохондрій як у субсарколемальному просторі (рис. 3), між мітохондріями і міофібрилами, так і поблизу ядра (рис. 4), а також в апоптичних тільцях на місці зруйнованих мітохондрій і міофібрил (рис. 5). Збільшення кількості гранул глікогену в КМЦ є ознакою їх вуглеводної дистрофії та дисфункції КМЦ, яка, за сучасним визначенням, трак-

тується як їх гібернація і належить до нових ішемічних синдромів. У більшості випадків смерті хворих на ЦД від ІМ з коморбідною АГ в інтактних ділянках ЛШ кількість гібернованих КМЦ становила від 30 до 50 % (помірний ступінь гібернації міокарда).

Вартий уваги високий ступінь ремоделювання КМЦ в інтактних ділянках міокарда ЛШ за наявності АГ, ІМ та ЦД середньої тяжкості, з електрокардіографічними ознаками гіпертензивного серця (рис. 6). У вказаному випадку пацієнт надійшов до кардіологічного відділення з приводу стенокардії, з помірними ЕКГ-ознаками ішемії міокарда, але вночі раптово помер з приводу фібриляції шлуночків. В отриманих некропатах виявлено понад 50 % гібернованих КМЦ (високий ступінь гібернації міокарда). Деякі з них втратили типову циліндроподібну форму через фрагментацію й лізис міофібрил та набули округло-овальної конфігурації. Саркоплазма повністю заміщена гранулами глікогену, серед яких персистують лише острівки міофібрил і залишки мітохондрій, при збереженій сарколемі. Ядра в таких персистуючих КМЦ містять конденсований гетерохроматин і зазнають каріорексису, як класичної ознаки апоптозу КМЦ.

Ехокардіографічно гібернований міокард переважно проявляється гіпокінезією і діастолічною дисфункцією лівого шлуночка. Розвиток ІМ призводить до масової загибелі гібернованих КМЦ у приінфарктних та інтактних ділянках лівого шлуночка в результаті їх апоптозу й некрозу, що зумовлює перехід діастолічної дисфункції ЛШ у систолічну. Відсутність скоротливої здатності гібернованих КМЦ і різниця біоелектричних потенціалів між ними та життєздатними кардіальними міоцитами породжує аритмії з фібриляцією шлуночків, яка була причиною смерті пацієнта (рис. 6).

У хворих із тяжкою формою ЦД, із тривалістю захворювання понад 10 років виявлено значне ура-

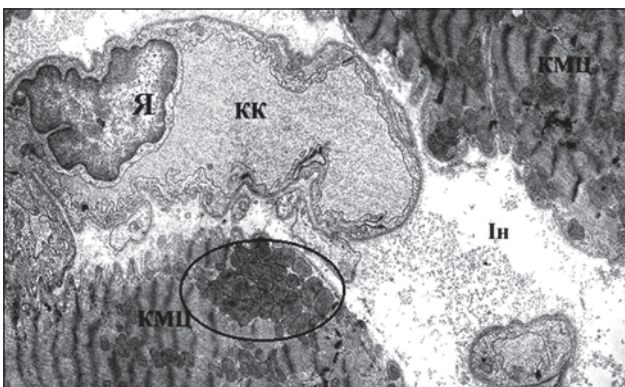


Рисунок 2. Електронна мікрофотографія експрес-некропсії міокарда ЛШ. Два кардіоміоцити (КМЦ) з ознаками гіпертрофії і перескорочення міофібрил, що призвело до нерівномірного перерозподілу мітохондрій (О). Набряк інтерстицію (Ін). Кровоносний капіляр (КК) з помірно деформованим просвітом і гіпертрофованим ядром (Я). Жінка, 60 р. АГ помірної тяжкості. ІМ, ускладнений набряком легень. 14-та доба захворювання. Інтактна ділянка. Збільш. x 2500

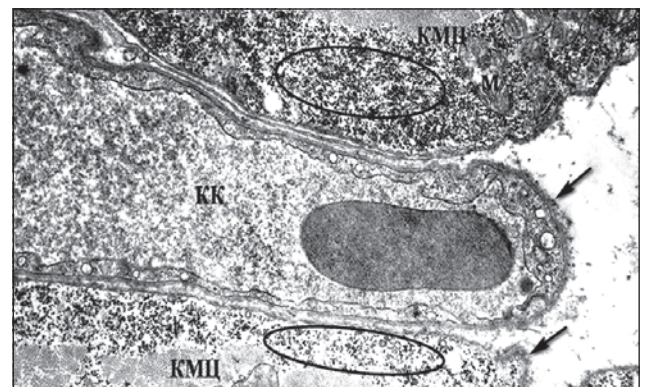


Рисунок 3. Електронна мікрофотографія експрес-некропсії міокарда ЛШ. Кровоносний капіляр (КК) в оточенні двох кардіоміоцитів (КМЦ). Помірне потовщення базального шару КК і КМЦ (→). Накопичення гранул глікогену (О) в субсарколемальному просторі обох КМЦ як ознака ДКМП. Деструкція мітохондрій (М). Чоловік, 56 р. ЦД середньої тяжкості. ІМ, 7-ма доба захворювання. Інтактна ділянка. Набряк легень. Збільш. x 6000

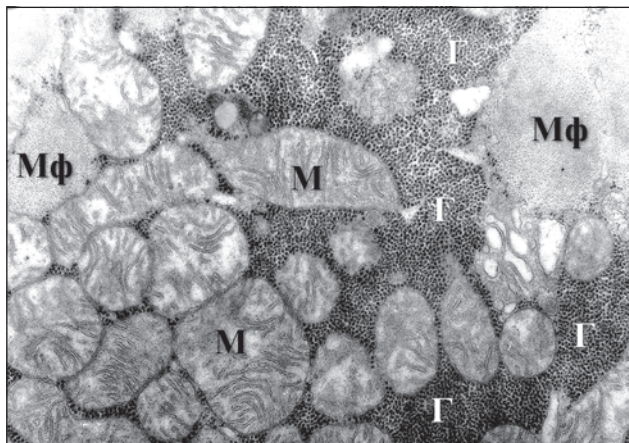


Рисунок 4. Електронна мікрофотографія експрес-некропсії ЛШ. Фрагмент гіпертрофованого кардіоміоцита, що містить депозити гранул глікогену (Г) між деструктивно зміненими мітохондріями (М) і міофібрилами (Мф). Попередній випадок. Збільш. x 16000

ження практично всіх кровоносних капілярів і артеріол міокарда, хоча інколи потовщення базального шару деяких капілярів було меншим, ніж у хворих на ЦД середньої тяжкості. Отже, наявність діабетичної мікроангіопатії та ступінь потовщення базального шару мікроциркуляційного русла не може бути критерієм для діагностики та визначення тяжкості ДКМП. Важливе значення для цього має стан КМЦ. Вирішальною ознакою діабетичної КМП є значна поширеність гіпертрофованих, апоптично й некротично змінених КМЦ за наявності специфічної мікроангіопатії [19].

Розлади гемодинаміки при ЦД викликають ішемію та гіперперфузію КМЦ, що зумовлює їх гібер-

націю та діастолічну дисфункцію лівого шлуночка, а також хронічну серцеву недостатність. Приєднання АГ та ІХС сприяють апоптозу й некрозу гіпертрофованих КМЦ та переходу діастолічної дисфункції ЛШ, характерної для ЦД, у систолічну. Виникнення гострого ІМ супроводжується прогресуючим апоптозом і вторинним некрозом гіпертрофованих клітин поза зоною інфаркту, що сприяє появі гострої серцевої недостатності (набряк легень, кардіогенний шок), а також виникненню підвищеної схильності до розриву міокарда, аритмій та фібриляції шлуночків.

Обговорення отриманих результатів

Подібно до атеросклеротичного континууму, запропонованого Dzaui та Braunvald у 1993 році [16], ми вперше пропонуємо діабетичний континуум, що призводить до виникнення діабетичної кардіоміопатії. Суть його полягає в каскаді вже відомих метаболічних і структурних змін [2, 3], що виникають у результаті глюко- і ліпотоксичності [17] та інсулінорезистентності, а також наявності генералізованої діабетичної мікроангіопатії, які в сукупності призводять до ураження мітохондрій [10] і гібернації КМЦ як специфічної ознаки ДКМП, а також частішої смерті клітин міокарда шляхом некрозу й апоптозу, особливо в ділянці хронічних післяінфарктних аневризм лівого шлуночка з високим ступенем гібернації КМЦ (> 70 %).

Згідно з нашою концепцією, специфічним морфологічним проявом ДКМП є гібернація КМЦ, яка виникає за наявності діабетичної мікроангіопатії та гіперперфузії кардіоміоцитів й ушкодження мітохондрій, відповідальних за енергетичне забезпечення і відтак скоротливість КМЦ. За цих умов вони переходять в стан гібернації, класичним проявом якої є накопичення гранул глікогену в саркоплазмі клітин,

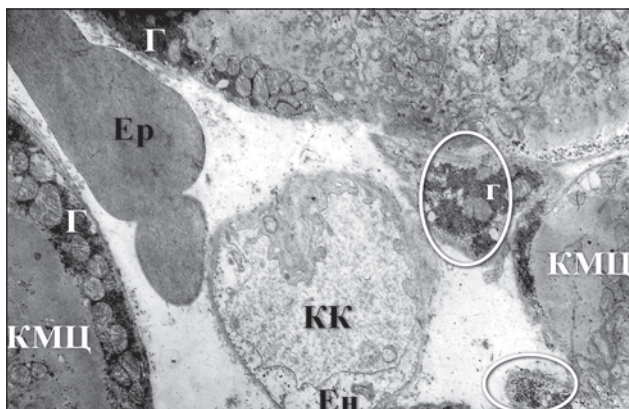


Рисунок 5. Електронна мікрофотографія експрес-некропсії ЛШ. Накопичення маси глікогену (Г) в саркоплазмі кардіоміоцитів (КМЦ) як ознака ДКМП. Апоптичне тільце заповнене глікогеном (О). Залишки капіляра (КК), зруйнованого внаслідок апоптозу одного (електронно-оптичного темного) та некрозу іншого (електронно-оптичного світлого) ендотеліоцита (Ен). Мікрокрововилив. Ер — еритроцит. Чоловік, 58 р. ЦД середньої тяжкості. ІМ, 8-ма доба захворювання. Розрив міокарда. Збільш. x 3000



Рисунок 6. Електронна мікрофотографія експрес-некропсії ЛШ. Персистуючий гіпертрований кардіоміоцит (КМЦ), заповнений гранулами глікогену (Г). Він містить залишки міофібрил (*) та мітохондрій (М). Поряд з КМЦ знаходиться прекапілярна артеріола, а її просвіт (→) отурований набряклим ендотеліоцитом (Ен). Чоловік, 65 р. ЦД середньої тяжкості. ДКМП, АГ, гіпертензивне серце. Гострий інфаркт міокарда (перша година захворювання). Фібриляція шлуночків. Збільш. x 2500

поступове руйнування органел КМЦ (мітохондрій, ендоплазматичної сітки, комплексу Гольджі) і спеціалізованих структур — міофібрил. У кінцевому результаті саркоплазма КМЦ майже повністю заміщається гранулами глікогену, серед якого знаходяться лише залишки міофібрил і мітохондрій. У ядрах з'являється гетерохроматин як маркер апоптозу КМЦ, і вони зазнають каріорексису. Гіберновані КМЦ фрагментуються або гинуть шляхом вторинного некрозу. Помірно гібернований міокард зберігає здатність до скорочення, але страждає його релаксація, що ехокардіографічно проявляється діастолічною жорсткістю міокарда, класичною для неускладнених випадків ЦД. Поява ІМ призводить до масової загибелі гібернованих КМЦ поза зоною некрозу й діастолічний фенотип СН трансформується в систолічний варіант.

Наше дослідження відрізняється від раніше проведених робіт із вивчення діабетичної КМП методичним підходом — електронно-мікроскопічним дослідженням періопераційних біопсій, а також експрес-некропсії міокарда померлих у стаціонарі від ускладнень ІХС за наявності коморбідного ЦД.

Нами вперше виявлено й наведено ультраструктурні особливості гібернованих КМЦ за наявності ЦД, які свідчать про специфічність (первинність) діабетичної КМП на відміну від тих змін, які виникають за наявності ІХС, АГ і хронічної СН [4, 18–20]. Гібернація виникає в пацієнтів із ЦД на ранніх стадіях захворювання, починаючи з порушеної толерантності до вуглеводів. Класичною ознакою гібернації КМЦ є кумуляція в саркоплазмі КМЦ бета-гранул глікогену, розташованих переважно навколо помірно ушкоджених мітохондрій, під сарколемою або в приядерній ділянці за відсутності ознак оглушеності й гіпертрофії цих клітин, характерних для ІХС та АГ.

Гібернація міокарда при ІХС, на відміну від діабетичної КМП, виникає переважно при критичному звуженні вінцевих артерій серця за наявності низької фракції викиду ЛШ ($\leq 30\%$) [14].

Доцільно зауважити, що гібернацію КМЦ проблематично діагностувати під світловим мікроскопом, оскільки гранули глікогену доступні для візуалізації лише при електронно-мікроскопічному збільшенні понад 2000 разів. Але їх можна виявити за допомогою гістохімічної методики — Schiff, при якій глікоген забарвлюється в яскраво-червоний колір [18]. Необхідно зауважити, що глікоген зникає з саркоплазми КМЦ не тільки за умови гострої ішемії міокарда, але й під впливом автолізу. У зв'язку з цим патологоанатоми позбавлені можливості діагностувати гібернацію КМЦ під час автопсії, а експериментально змоделювати її методично досить важко, через те що вона виникає лише за умови хронічної гіперперфузії міокарда.

Висновки

1. Причиною розвитку діабетичної кардіоміопатії є дисметаболичні зміни й розлади мікроциркуляції міокарда, зумовлені діабетичною мікроангіопатією.

2. Специфічним проявом діабетичної кардіоміопатії є гібернація кардіоміоцитів, яка виникає вже на ранніх стадіях захворювання і за відсутності ультраструктурних змін, характерних для ішемічної хвороби серця та артеріальної гіпертензії.

3. Найчастішими тригерами розвитку діабетичної кардіоміопатії є декомпенсація цукрового діабету 2-го типу, наявність коморбідної ішемічної хвороби серця та артеріальної гіпертензії.

4. Гіберновані кардіоміоцити гинуть шляхом апоптозу або вторинного некрозу. За цих умов діастолічний тип серцевої недостатності трансформується в систолічну дисфункцію лівого шлуночка.

Конфлікт інтересів. Автори констатують відсутність конфлікту інтересів при підготовці статті.

Список літератури

1. *Adverse effects of left ventricular hypertrophy in the reduction of endpoints in NIDDM with the angiotensin II antagonist losartan (RENAAL) study* / G. Boner, M.E. Cooper, K. McCarroll et al. // *Diabetologia*. — 2005. — Vol. 48. — P. 1980-1987.
2. *Boudina S. Diabetic cardiomyopathy, causes and effects* / S. Boudina., E. Abel // *Rew. Endocr. Metab. Disord.* — 2010. — Vol. 11, № 1. — P. 31-39.
3. *Bugger H. Molecular mechanisms of diabetic cardiomyopathy* / H. Bugger, E. Dale // *Diabetologia*. — 2014. — Vol. 57, № 4. — P. 660-671.
4. *Cardiomyocyte and microvascular endothelial cell remodeling and hibernation in hypertension as risk factor for heart failure* / Y. Kyyak, O. Barnett, V. Kovalyshyn, D. Besh // *Medimond Medical Publication*. — 2009. — P. 147-150.
5. *Diabetes and idiopathic cardiomyopathy: a nationwide case-control study* / A.G. Bertoni, A. Tsai, E.K. Kasper, F.L. Brancati // *Diabetes Care*. — 2003. — Vol. 26. — P. 2791-2795.
6. *Diabetic cardiomyopathy* / O. Asghar, A. Al-Sunni, K. Khavandi et al. // *Clinical Science*. — 2009. — Vol. 116. — P. 741-760.
7. *Evidence for a Specific Diabetic Cardiomyopathy: An Observational Retrospective Echocardiography Study in 656 Asymptomatic Type 2 Diabetic Patients* / I. Pham, E. Cosson, M. Nguyen et al. // *Internat. Journal of Endocrinology*. — 2015. — Vol. 2015. — P. 1-8.
8. *Guha A. Nonischemic heart failure in diabetes mellitus* / A. Guha, R. Harmancey, H. Taegtmeier // *Curr. Opin. Cardiol*. — 2008. — Vol. 23, № 3. — P. 241-248.
9. *Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes* / A.G. Bertoni, W.G. Hundley, M.W. Massing et al. // *Diabetes Care*. — 2004. — Vol. 27. — P. 699-703.
10. *Increased propensity for cell death in diabetic human heart is mediated by mitochondrial-dependent pathways* / E. Anderson, E. Rodriguez, C. Anderson et al. // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2011. — Vol. 300. — P. 118-124.
11. *Leyden E. Asthma and diabetes mellitus* / E. Leyden // *Zeitschr. Klin. Med.* — 1881. — Vol. 3. — P. 358-364.
12. *Mayer J. Ueber den zusammenhang des diabetes mellitus miterkrankungen des herzens* / J. Mayer // *Zeitschr. Klin. Med.* — 1888. — Vol. 14. — P. 212-239.

13. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis / S. Rubler, J. Dlugash, Y.Z. Yuceoglu et al. // *Am. J. Cardiol.* — 1972. — Vol. 30. — P. 595-602.

14. Prevalence of hibernating myocardium in patients with severely impaired ischaemic left ventricles / A. Mohammad, I. Mahy, M. Norton, G. Hillis // *Heart.* — 1998. — Vol. 80. — P. 559-564.

15. Relation of the contractile reserve of hibernating myocardial structure in humans / S.F. Nagueh, I. Mikati, D. Weilbaeher [et al.] // *Circulation.* — 1999. — Vol. 98. — Suppl. — P. 490-496.

16. The Cardiovascular Disease Continuum Validated: Clinical Evidence of Improved Patient Outcomes / V. Dzau, E. Antman, H. Black et al. // *Circulation.* — 2006. — Vol. 114. — P. 2850-2870.

17. Wende A. Lipotoxicity in the heart / A. Wende, E. Abel // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2010. — Vol. 1801, № 3. — P. 311-319.

18. Гістохімічна діагностика гібернації і некрозу кардіоміоцитів при ішемічній хворобі серця / В.І. Ковалишин, О.Д. Луцик, Ю.Г. Кияк, О.Ю. Барнетт // *Львівський медичний часопис.* — 2013. — Т. 9, № 4. — С. 8-11.

19. Кияк Ю.Г. і співавт. Кореляції між клінічною і клітинною кардіологією. — Львів: КВАРТ, 2012. — 160 с.

20. Кияк Ю.Г. Ремодельовання, гібернація і апоптоз кардіоміоцитів при артеріальній гіпертензії та інфаркті як предиктор серцевої недостатності / Ю.Г. Кияк, О.Ю. Барнетт // *Ліки України.* — 2011. — Т. 2, № 6. — С. 27-34.

Отримано 14.08.16 ■

Кияк Ю.Г., Кияк Г.Ю., Барнетт О.Ю.

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, г. Львов, Украина

СПЕЦИФИЧНОСТЬ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ ПРИ НАЛИЧИИ КОМОРБИДНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: КЛИНИКО-УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Резюме. Актуальность. Концепция о диабетической кардиомиопатии впервые была предложена С. Рублер и соавт. более 100 лет назад, но этот диагноз редко применяется клиницистами из-за существования, преимущественно у пациентов с сахарным диабетом (СД), таких коморбидных заболеваний, как ишемическая болезнь сердца (ИБС) и гипертоническая болезнь. Различные механизмы влияют на патогенез диабетической кардиомиопатии, но ее специфические признаки до сих пор не установлены. **Цель исследования** — выявить ультраструктурные особенности ремоделирования кардиомиоцитов, типичные для диабетической кардиомиопатии, при наличии коморбидной ИБС и артериальной гипертензии (АГ). **Материал и методы.** Были сопоставлены результаты клинического обследования и ультраструктурного исследования экспресс-некропсий и периоперационных биопсий миокарда 25 пациентов с СД 2-го типа, сопутствующей АГ, а также ИБС. **Результаты.** Выявлены ультраструктурные осо-

бенности гибернации кардиомиоцитов, характерные для СД, отличные от их гибернации при ИБС и АГ. Установлено, что гибернация кардиомиоцитов при СД возникает уже на ранних стадиях заболевания, еще до развития АГ и ИБС, то есть при отсутствии гипертрофии кардиомиоцитов и их оглушенности, характерных для сердечно-сосудистых заболеваний. **Выводы.** Диабетическая кардиомиопатия является результатом дисметаболических и микроциркуляторных расстройств, которые приводят к гибернации кардиомиоцитов. Триггерами развития диабетической кардиомиопатии является декомпенсация СД и сердечно-сосудистые заболевания. Гибернированные кардиомиоциты погибают путем апоптоза или вторичного некроза, что способствует трансформации диастолической дисфункции левого желудочка в систолическую.

Ключевые слова: диабетическая кардиомиопатия, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, сахарный диабет, гибернация кардиомиоцитов.

Кyyak Yu.H., Кyyak H.Yu., Barnett O.Yu.

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

SPECIFICS OF DIABETIC CARDIOMYOPATHY IN THE CASES OF CONCOMITANT CARDIOVASCULAR DISEASES: CLINICAL AND ULTRASTRUCTURAL EXAMINATIONS

Summary. Introduction. The concept of diabetic cardiomyopathy was first proposed by S. Rubler et al. more than 100 years ago, but this diagnosis is rarely used by clinicians because of the existence of such co-morbidities as ischemic heart disease and arterial hypertension in those patients. Different mechanisms have been implicated in the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy, however its specific features are not revealed till now. The aim of the investigation was to reveal the ultrastructural features of cardiomyocyte remodeling, typical for diabetic cardiomyopathy in the cases of concomitant ischemic heart disease and arterial hypertension. **Material and methods.** Ultrastructure of express-necropsies and intraoperative myocardial biopsies of 25 patients suffering from diabetes mellitus, arterial hypertension and different forms of ischemic heart disease were examined. **Results.** The ultrastructural mechanisms of cardiomyocyte hibernation, specific for diabetic cardiomyopathy, in com-

parison with changes characteristic for ischemic heart disease and arterial hypertension, were revealed. Cardiomyocyte hibernation in the cases of diabetes mellitus emerges on the early stages of the illness, prior the appearance of arterial hypertension and ischemic heart disease which cause predominantly their hypertrophy and stunning. **Conclusions.** Diabetic cardiomyopathy is a consequence of dysmetabolic and microcirculatory disorders causing cardiomyocyte hibernation. Decompensation of diabetes mellitus and the presence of ischemic heart disease or arterial hypertension are the main triggers of diabetic cardiomyopathy development. Hibernated cardiomyocytes die due to apoptosis or secondary necrosis transforming diastolic dysfunction of the left ventricle, typical for diabetes mellitus, into systolic type.

Key words: diabetic cardiomyopathy, ischemic heart disease, arterial hypertension, diabetes mellitus, cardiomyocyte hibernation.