

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ («ДИАБЕТИЧЕСКОГО» СЕРДЦА)

В. М. Яковлев, А. В. Ягода, П. В. Яковлев
Ставропольская государственная медицинская академия

В пространстве клинических дисциплин эндокринологической кардиологии отведено довольно скромное место. Само понятие «эндокринологическая кардиология», ее структуризация, цели и задачи находятся в «аморфном» состоянии, хотя достижения современной кардиологии и эндокринологии позволяют консолидировать и конкретизировать структурную и проблемную сущность, перспективы развития, научную и практическую независимость. Очевидно, в XXI веке эндокринологическая кардиология обретет свое место и значимость в пространстве практической кардиологии.

К настоящему времени одной из ведущих проблем практической эндокринологии и кардиологии является диабетическая кардиомиопатия («диабетическое» сердце), патогенез, особенности клиники и течения, профилактика и лечение которой до сих пор остаются весьма далеким от своего решения [5].

Сахарный диабет является одним из основных факторов риска развития и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Специфичность патогенетического процесса поражения сердца и сосудов при сахарном диабете 2 типа является парадигмой конца XX столетия, которая не обрела своего научного взгляда и фундаментальных теорий, получивших всеобщее признание и способных сформировать вектор научных исследований.

Диабетическая кардиомиопатия не имеет общепризнанного определения, смысловая суть которого способствовала бы решению вопросов диагностики, лечения и профилактики. В структуре МКБ-10 она не определена как нозология или синдром. Так что же такое диабетическая кардиомиопатия («диабетическое» сердце) – осложнение, состояние, синдром сахарного диабета или самостоятельная кардиальная патология (нозология)? Существует и по сей день двойственная терминология – «диабетическое» сердце и диабетическая кардиомиопатия – которая вносит неопределенность в восприятие этой нейроэндокринно-метаболической патологии.

С клинко-патофизиологических позиций диабетическая кардиомиопатия – это сложный патогенетический континуум нейроэндокринно-метаболических нарушений в сердце и сосудах, ведущий к структурно-функциональным изменениям миокарда, проводящей

системы, венечных артерий и микроциркуляторного русла, клинически проявляющихся коронарной и сердечной недостаточностью. Суть высказанной мысли – это попытка охарактеризовать патофизиологический процесс, обуславливающий основные детерминанты формирования структурно-функциональных и клинических проявлений диабетической кардиомиопатии.

Теоретическое обоснование и современные подходы решения проблемы «диабетическая кардиомиопатия»

Жизнедеятельность организма, адекватная проявлениям внешней среды, формируется сложной иерархией регуляторных механизмов, среди которых основная роль принадлежит нейроэндокринно-метаболической системе (НЭМС), определяющей и поддерживающей в онтогенезе процессы воспроизводства, дифференциации, роста, развития, созревания, старения, психические, физические и метаболические функции приспособительного и адаптационного гомеостаза.

Взаимосвязь и взаимодействие нервной и эндокринной систем обуславливают двойную защиту многочисленных функций организма. Эндокринные железы по мере их созревания «застают» нервную систему в сформированном виде, в результате чего возникает неразрывная структурно-функциональная связь, т.е. система метаболической регуляции, создающая физиологическое направление жизнедеятельности организма человека [1].

А.Р.Савадис [6] рассматривал нейроэндокринную регуляцию обмена веществ организма человека как нейроэндокринно-метаболическую систему. В дальнейшем эти термины в связи с накоплением знаний претерпели изменения, и в современном понимании – это *нейроэндокринно-метаболическая система, регулирующая и определяющая вектор обменных процессов здорового и больного человека.*

Интеграция метаболизма у здорового и больного человека осуществляется за счет четырех регулирующих систем: нервной, эндокринной, иммунной и сердечно-сосудистой, которая служит для переноса всех химических соединений в организме. Сосудистая система, ее эндотелий, интима и медиа выполняют ведущую роль во взаимосвязи и взаимодействии интегрирующих систем. В норме эти интегрирующие системы взаимодействуют бесперебойно, дополняя друг друга и поддерживая гомеостаз на уровне соответствия запросам организма.

Биохимические и патофизиологические механизмы нейроэндокринно-метаболической системы и эндотелия сосудов являются основой инициальных структурно-функциональных изменений артериальной стенки при болезнях цивилизации современного человека – атеросклерозе, ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензии и сахарном диабете 2 типа [5].

Для объективной оценки существующих ныне концептуальных моделей патогенеза диабетической кардиомиопатии необходимо рассмотреть их научно-

Яковлев Виктор Максимович, Заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической физиологии, кардиологии с курсом интроскопии ИПДО СтГМА, тел.: (8652)359662; e-mail: skkdc@skkdc.ru.

Ягода Александр Валентинович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней №1 с курсом физиотерапии СтГМА, тел.: (8652)295309, 89064907330; e-mail: alexander.yagoda@gmail.com.

Яковлев Павел Викторович, доктор медицинских наук, профессор, тел.: 89034979860.

практическую достоверность и значимость с позиций общей и клинической патофизиологии и патофизиологии обмена веществ и современного взгляда на реальность решения данной проблемы в ближайшей перспективе. История вопроса учения о диабетической кардиомиопатии изобилует противоречивыми суждениями, исследованиями, понятиями, гипотезами и научными концепциями. Проблема концептуальной переориентации патогенетических парадигм, характеризующих этиологию, патогенез и клинические проявления диабетической кардиомиопатии, находится в стадии изучения. До сих пор не существует единого научного мнения в вопросе нейроэндокринно-метаболического континуума, определяющего и формирующего структурно-функциональные поражения сердца и сосудов при сахарном диабете 2 типа [5,7].

Отсутствие в клинической медицине общего научного восприятия и знания причин и патогенеза диабетической кардиомиопатии обусловлено рядом причин. В целях адекватного восприятия и объективной оценки ситуации, сложившейся в учении о патогенезе диабетической кардиомиопатии, необходимо рассматривать этот вопрос с позиций общей патофизиологии, которая является современным направлением в медико-биологической науке. Общая патофизиология определяет перспективу дальнейших исследований, поиск новых общих закономерностей и базовых механизмов развития патологических процессов [2].

Идеологией теоретического обоснования концептуальной модели патогенеза диабетической кардиомиопатии явились основные парадигмы общей патофизиологии – *теория патологической системы Г.Н.Крыжановского [2] и всеохватывающая теория изменения и развития И.Пригожина [4].*

Несомненно, в настоящее время в медицине эпоха бездоказательных утверждений и взаимоисключающих позиций миновала. Медицина, основанная на доказательствах, определяет научную и практическую деятельность врача-исследователя. Мы достигли ситуации, близкой к той, которая давно осознана в социологии. Видный французский социолог М. Merleau-Ponty обосновал значимость и доказательность «истины в данной ситуации» в изучении любой научно-практической проблемы.

Учитывая, что обоснование концептуальной модели патогенеза диабетической кардиомиопатии базируется на принципах теории всеобщего развития и изменения и эндогенной патологической системы, находящейся в неравновесном состоянии, определялся вектор направленности патодинамического процесса.

Основные патофизиологические и патофизиологические парадигмы концептуальной модели патогенеза диабетической кардиомиопатии

Пытаясь охарактеризовать особенности патологического обмена веществ у человека, мы часто вынуждены существующие пробелы в знаниях восполнять путем экстраполяции, используя при этом результаты изучения других, более доступных живых существ, клеточных и тканевых препаратов, позволяющих в минимальном приближении познать метаболические реакции *in vitro*. Поэтому наши понятия о механизмах регуляции обмена веществ человека представляют собой лишь сведения от «существующего к возникающему», т.е. характеризуют патофизиологическую ситуацию нейроэндокринно-метаболического континуума, не раскрывая предполагаемой сущности структурно-функциональных отношений и взаимодействий на клеточном, тканевом, органом и системном уровне.

Регуляция нейроэндокринно-метаболической системы осуществляется через непрерывное, взаимосвязан-

ное и сбалансированное взаимодействие физиологических регуляторных механизмов, несущих ту или иную функцию. В норме этот сбалансированный процесс обеспечивает выполнение физиологических функций в пределах физиологической меры, которая отвечает потребностям организма. Если возникает дисбаланс в регуляции нейроэндокринного континуума, не соответствующий мере физиологической реакции, то формируется патологическое состояние, которое проявляется на всех структурно-функциональных уровнях [8].

Патологические процессы, обусловленные нарушениями регуляции, являются ведущими патогенетическими механизмами и представляют собой дизрегуляторную патологию [2]. Если дизрегуляторный процесс приобретает синдромное или нозологическое проявление, то клинически они реализуются в виде болезни регуляции на клеточном, органом и системном уровне. В зависимости от того, какие структурно-функциональные составляющие организма вовлекаются в процесс, различают болезни дизрегуляции сердечно-сосудистой, нервной, эндокринной и иммунной системы.

Дизрегуляторная патология органов и систем лишь по своему конечному эффекту имеет функциональный характер, формируется же она механизмами, связанными со структурными изменениями в нейроэндокринно-метаболическом аппарате регуляции. Дизрегуляция является универсальной патологической и общепатологической категорией, она присуща патологии различных органов и структур, патодинамический процесс которых формируется эндогенной патологической системой. Генетически детерминированное или приобретенное нарушение регуляторного баланса в нейроэндокринно-метаболической системе является ведущим инициальным механизмом дисфункции сосудистого эндотелия и связанного с ним атеросклеротического поражения стенок артериальных сосудов.

В свое время Р.Вирхов пришел к логическому заключению, что все болезни начинаются с расстройства регуляции. Несомненно, это утверждение, сделанное основоположником клеточной патологии, слишком объемное и для того периода развития науки явилось скорее идеей будущего, чем обоснованным доказательством.

Для инициального периода нейроэндокринно-метаболического континуума характерно: возникновение под действием внешних или внутренних факторов (причин) дизрегуляторного патологического процесса, который на патофизиологической стадии своего развития проявляется нарушениями углеводного, липидного, белкового, гомоцистеинового обмена и клеточно-структурной дисфункцией органов и систем. Дизрегуляция начинается с повреждения нейроэндокринных регуляторов (рецепторов клеток). При этом само повреждение не представляет собой развитие патологического процесса, оно играет роль причины и обязательного условия развития. Само же развитие осуществляется эндогенными механизмами поврежденных структур, являющихся основой эндогенеза патологического процесса. Эндогенез представляет собой существенную общепатологическую категорию. Сформированная эндогенными механизмами патологическая система определяет степень выраженности гомеостатических и клинических проявлений нейроэндокринно-метаболического континуума. «Патологическая система – это совокупность взаимосвязанных образований и процессов, деятельность которой имеет биологическое отрицательное значение для организма. Она может возникнуть эндогенно на различ-

ных структурно-функциональных уровнях организма и в различных системах в связи с их дисрегуляцией» [2].

К настоящему времени наиболее признанной является патогенетическая модель, принятая в 1999 году на симпозиуме, посвященном метаболическому синдрому, которая в своей содержательной структуре учитывает влияние генетических (олиго- и полигенных) факторов и средовых воздействий. Комплекс генетических и средовых причин реализуется в возникновении и развитии ключевого звена патогенеза метаболического синдрома – инсулинорезистентности. На I международном конгрессе по преддиабету и метаболическому синдрому в Берлине и на 75 конгрессе Европейского общества по атеросклерозу в Праге (2005) была представлена новая редакция *метаболического синдрома*: основными составляющими метаболического синдрома являются абдоминально-висцеральное ожирение, инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, дислипидемия, артериальная гипертензия, нарушение толерантности к глюкозе, микроальбуминурия, нарушения гомеостаза, ранний атеросклероз.

Какова причина диабетической кардиомиопатии?

В основе диабетической кардиомиопатии лежат специфические нарушения энергетического обмена, которые являются пусковым механизмом функциональных и структурных изменений миокарда. Известно, что аденозинтрифосфорная кислота (АТФ) синтезируется в митохондриях кардиомиоцитов при окислении специфических энергетических субстратов – глюкозы и жирных кислот. Часть молекул АТФ образуется при расщеплении глюкозы (или гликогена) до пировиноградной кислоты в процессе гликолиза. Однако основной энергетический выход дает последующее внутримитохондриальное окисление пировиноградной кислоты до ацетил-коэнзима А в цикле Кребса. Альтернативным источником ацетил-коэнзима А является бета-окисление жирных кислот в митохондриях кардиомиоцитов. Клетки миокарда практически не синтезируют жирные кислоты.

При сахарном диабете в связи с нарушением поглощения и окисления глюкозы компенсаторно активируется катаболизм жирных кислот. В результате основным источником энергии в клетках миокарда становится бета-окисление жирных кислот – процесс, приводящий к повреждению клеток. В итоге нарушения углеводного и жирового обмена возникают нейроэндокринно-метаболическая дистрофия миокарда и различные нарушения функции сердца.

Особенностью метаболизма при сахарном диабете являются интенсивное поступление свободных жирных кислот в миокард и ускоренное окисление в митохондриях кардиомиоцитов. Избыток свободных жирных кислот в миокарде приводит к развитию нежелательных биохимических, электрофизиологических и механических эффектов. К основному числу патофизиологических механизмов относят [7,9]:

- повышение проницаемости эндотелия;
- структурные изменения сарколеммы и других мембранных образований клетки, изменение жидкостных и динамических свойств мембран;
- изменение работы потенциалзависимых натрий – калий – и кальциевых каналов;
- возникновение биоэлектрической нестабильности миокарда;
- угнетение базального и стимулированного инсулином поглощения и окисления глюкозы;
- усиление синтеза триглицеридов тканями;
- повышение потребности миокарда в кислороде;
- ингибирование активности важнейших ферментов систем: Ca^{2+} -АТФазы саркоплазматического

ретикулума, Na- и K-АТФазы, натрий-кальциевого обмена и кальциевого насоса сарколеммы;

- ингибирование активного переноса аденина в митохондрии и снижение концентрации АТФ в миокарде;
- усиление симпатической иннервации, повышение чувствительности -рецепторов и выброс ионов кальция из внутриклеточного депо.

Многочисленные экспериментальные и клинические исследования выявили целый ряд специфических метаболических нарушений в миокарде при сахарном диабете 2 типа: нарушение поглощения и окисления глюкозы и молочной кислоты в клетках, а также распада жирных кислот и/или кетоновых тел.

Установлено изменение метаболизма за счет гликоокислации липопротеидов низкой плотности:

- усиление гликозирования аполипротеина В, что уменьшает способность к распознаванию липопротеидов низкой плотности (ЛНП) классическими рецепторами;
- повышенный захват и ослабление распада ЛНП в макрофагах, что способствует образованию пенных клеток;
- повышенное накопление/ковалентное связывание ЛНП в стенках сосудов, что сопровождается цитотоксичностью;
- стимуляция образования иммунных комплексов.

Окислительный стресс (гликоокислация) приводит к дисфункции сосудистого эндотелия, патологии тромбоцитов и нарушению коагуляции. В связи с этим выделяют три основных гистопатогенетических типа повреждения сердца при сахарном диабете:

1. *Диабетическая вегетативная сердечная нейропатия*, которая проявляется в уменьшении количества нервных волокон, их демиелинизации и дегенеративных изменениях в аксонах.
2. *Миокардиодистрофия* характеризуется дистрофическими изменениями миокардиальных волокон и постепенным нарастанием сердечной недостаточности.
3. *Диабетическая ангиопатия с поражением микроциркуляторного звена и артерий (коронарных, церебральных и др.) аорты*. Преимущественное поражение крупных коронарных артерий проявляется в виде атеросклеротических бляшек, атеротромбозов и является гистоморфологическим признаком различных вариантов ИБС.

Клинико-патогенетические проявления этого периода развития диабетической кардиомиопатии характеризуются:

- вегетативно-эндокринной, энергетической и метаболической дисрегуляцией и дисфункцией миокарда – метаболической дистрофией и недостаточностью;
- микроангиопатией – X-синдром, безболевого форма ишемии миокарда;
- инсулинозависимым фиброзом сердечной мышцы в рамках метаболического синдрома;
- манифестными формами диабетической макроангиопатии: атеросклерозом и атеротромбозом аорты, коронарных, церебральных и периферических артерий;

К ведущим клиническим синдромам относятся: кардиалгический, коронарной ишемии, аритмический, вегетативно-сосудистой дисфункции, метаболической недостаточности или миокардиодистрофии, астено-невротический и общий синдромы.

Диабетическая макроангиопатия наиболее часто клинически проявляется ишемической болезнью сердца в виде стенокардии, инфаркта миокарда, безболевой ишемии, внезапной сердечной смерти, кардиосклероза смешанного генеза, аритмий сердца, сердечной недостаточности [3].

Особенностью коронарной и миокардиальной недостаточности при сахарном диабете 2 типа является их сочетание с артериальной гипертензией и ожирением, что характеризует своеобразие клинических проявлений, тяжесть течения и неблагоприятные исходы.

Конечной точкой патофизиологического процесса формирования «диабетического» сердца является сердечная и сосудистая недостаточность, обусловленная дегенеративными изменениями сердечной мышцы и проводящей системы, атеросклеротической макро- и микроангиопатией, вегетативно-эндокринной и энергетически-метаболической дисфункцией, нарушениями функции сосудистого эндотелия, внутрисосудистого гемостаза, коагулопатией.

Клинико-патофизиологическими синдромами заключительного этапа развития и течения «диабетического» сердца являются: сердечная недостаточность – диастолическая и систолическая дисфункция миокарда, гипертрофия и дилатация левых отделов сердца – ремоделирование левого желудочка со снижением сократительной активности миокарда и насосной функции сердца, падением сердечного выброса, активацией нейро-гормональной системы (САС, РАС, натрийуретического пептида и др.). Клинически это проявляется одышкой, сердцебиением, отеками, удушьем, кашлем, утомляемостью, общей слабостью и др. Развивается коронарно-церебральная недостаточность, обусловленная атеротромботическим процессом, который формирует острые коронарные и церебральные синдромы: нестабильную стенокардию, инфаркт миокарда, внезапную коронарную смерть; дисциркуляторные церебральные состояния, цереброваскулярные переходящие нарушения мозгового кровообращения, инсульт, атеросклеротическую энцефалопатию.

Заклячая конспективное изложение основных клинико-патогенетических аспектов диабетической кардиомиопатии («диабетического» сердца), следует отметить, что оно является авторским поиском систе-

матизации и реструктуризации накопленных собственных исследований и литературных данных последнего десятилетия прошлого и настоящего столетий. Логико-аналитический подход с использованием таких философских категорий, как структура-функция, причина-следствие, позволил нам изложить свою концептуальную модель – клинико-патофизиологические механизмы развития диабетической кардиомиопатии, которые, возможно, явятся стимулом для дальнейших исследований рассматриваемого вопроса.

Литература

1. Дедов, И.И. Диабетическое сердце: Causa Magna / И.И. Дедов, А.А. Александров // Сердце. – 2004. – Т.3, №1. – С. 5-8.
2. Крыжановский, Г.Н. Введение в общую патофизиологию / Г.Н. Крыжановский. – М.: РГМУ, 2000. – 71 с.
3. Орезан, А.Г. Структура сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом 2 типа, диабетическая кардиомиопатия как особое состояние миокарда / А.Г. Орезан, Р.М. Бицадзе // Вестник Санкт-Петербургского ун-та. – 2008. – Вып.2. – С. 47-53.
4. Пригожин, И.Р. От существующего к возникающему: время и сложность в физических науках / И.Р. Пригожин // Пер. с англ. / ред. Ю.Л. Климонтович. – М.: Едиториал УРСС, 2002. – 288 с.
5. Яковлев, В.М. Метаболический синдром и сосудистый эндотелий / В.М. Яковлев, А.В. Ягода. – Ставрополь, 2008. – 208 с.
6. Cawadis, A.P. – цит. У.Мак-Мюррей. Обмен веществ у человека. Основы учения о взаимосвязи биохимии с физиологией / Пер. с англ. – М.: Мир, 1980. – 368 с.
7. Оpie, Н. «Диабетическое» сердце: взгляд в будущее / Н. Оpie // Сердце и метаболизм. – 1999. – № 1. – С. 1-3.
8. Rodrigus, В. Метаболические причины развития сердечной недостаточности при сахарном диабете / В. Rodrigus // Сердце и метаболизм. – 1999. – № 1. – С. 8-10.
9. Stanley, W.C. Нарушения метаболизма миокарда при сахарном диабете: способы терапии / W.C. Stanley // Сердце и метаболизм. – 1999. – № 1. – С. 4-7.

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ («ДИАБЕТИЧЕСКОГО» СЕРДЦА)

В. М. ЯКОВЛЕВ, А. В. ЯГОДА, П. В. ЯКОВЛЕВ

В работе дана характеристика диабетической кардиомиопатии, характеризующейся как осложнение, состояние или синдром сахарного диабета. Представлены теоретическое обоснование и современные подходы к решению проблемы диабетической кардиомиопатии, основные патобиохимические и патофизиологические парадигмы концептуальной модели патогенеза с позиций теории патологической системы Г.Н. Крыжановского и теории изменения и развития И. Пригожина.

Представлены причины развития и основные патофизиологические механизмы диабетической кардиомиопатии. Рассмотрены три основных гистопатогенетических типа повреждения сердца при сахарном диабете и соответствующие им клинико-патогенетические проявления.

Ключевые слова: диабетическая кардиомиопатия, патогенез

CLINICAL AND PATHOGENETIC ASPECTS OF DIABETIC CARDIOMYOPATHY («DIABETIC» HEART)

YAKOVLEV V. M., YAGODA A. V., YAKOVLEV P. V.

In this work the characteristics of diabetic cardiomyopathy, characterized as a complication, condition or syndrome of diabetes mellitus are given. There is presented a theoretical basis and modern approaches to diabetic cardiomyopathy, the main pathobiochemical and pathophysiological paradigms of the conceptual model of pathogenesis from the position of the theory of pathological systems of G.N. Kryzhanovsky and the theory of change and development of I. Prigozhin.

The causes of the development and the basic pathophysiological mechanisms of diabetic cardiomyopathy are presented. We considered three basic histopathogenetic types of heart damage at diabetes and their corresponding clinical and pathogenetic manifestations.

Key words: diabetic cardiomyopathy, pathogenesis