
Вопросы общей патологии

ПАТОМОРФОЛОГИЯ МИОКАРДА У УМЕРШИХ ОТ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И САХАРНОГО ДИАБЕТА

Майорова М. В.,
Демидов В. И., кандидат медицинских наук,
Конкина Е. А., доктор медицинских наук

Кафедра патологической анатомии с секционным курсом ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, 153012, Иваново, просп. Ф. Энгельса, д. 8

РЕЗЮМЕ Изучены структурно-функциональные изменения сердца у 84 умерших от инфаркта миокарда, развившегося на фоне сахарного диабета. Выявлены признаки диабетической макро- и микроангиопатии в сосудистом русле миокарда, особенности очагов инфарктирования сердечной мышцы и повреждения миокарда в интактных зонах. Уточнены патоморфологические критерии диабетической кардиомиопатии, формирующейся в условиях ишемической болезни сердца.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, сахарный диабет, диабетическая кардиомиопатия.

Сахарный диабет (СД) характеризуется широкой распространенностью, ранней инвалидизацией и высокой смертностью [2, 3, 10, 14]. Одной из ключевых проблем являются органные осложнения СД, в частности, тяжёлые поражения сердца и сосудов, от которых погибает до 65–80% больных. По данным литературы, основной причиной смерти при СД 2 типа по-прежнему остаются ишемическая болезнь сердца (ИБС) и острые нарушения мозгового кровообращения [2, 3, 6, 12, 16].

Значительные успехи клинической диагностики ИБС, раскрытие многих ее патогенетических механизмов обусловили существенное расширение показаний к проведению оперативных вмешательств у больных с инфарктом миокарда (ИМ) и другими формами ИБС [2, 13]. Новые высокотехнологичные методы лечения острого коронарного синдрома в настоящее время используются и при СД [2]. При этом качественная и количественная оценка анатомических структур сердца, их функциональная характеристика являются обязательными при обследовании кардиологических больных.

Необходимо отметить, что риск неблагоприятных исходов существенно выше у лиц с ИБС, развившейся на фоне СД [3, 4, 10, 14]. Несмотря на обширные клинические исследования кардиальной патологии у больных СД, морфологические особенности поражения сердца при сочетании ИБС и СД не нашли должного отражения в литературе. Именно поэтому детальная патоморфологическая характеристика сердечной мышцы умерших от ИМ при СД с оценкой особенностей кровоснабжения различных отделов миокарда, состояния кардиомиоцитов в их взаимосвязи со стромальным компонентом приобретает особую значимость.

Целью исследования явилось изучение патоморфологии миокарда у лиц, страдавших СД и умерших от ИМ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Материалом послужили 84 секционных наблюдения лиц, скончавшихся от ИМ в МУЗ «Городская клиническая больница № 3» г. Иванова и ОГУЗ

Maiorova M. V., Demidov V. I., Konkina E. A.

MYOCARDIUM PATHOMORPHOLOGY IN DECEASED FROM ISCHEMIA AND DIABETES MELLITUS

ABSTRACT Heart structural functional alterations were studied in 84 deceased from myocardial infarction which was developed on the background of diabetes mellitus. Authors revealed the indications of diabetic macro- and microangiopathy in the myocardium vascular channel, the peculiarities of myocardium infarction foci and myocardium lesions in intacted zones. Pathomorphological criteria of diabetic cardiomyopathy which was formed in ischemia were specified.

Key words: myocardium infarction, diabetes mellitus, diabetic cardiomyopathy.

«Ивановская областная клиническая больница» в 2000–2008 гг. (возраст – 47–82 года, мужчин – 14, женщин – 70). Острый ИМ выявлен в 38 случаях, у 4 умерших он сочетался с морфологическими проявлениями диабетической кардиомиопатии. В 46 наблюдениях диагностирован повторный ИМ, развившийся в условиях хронической ИБС, в том числе у 11 умерших – в сочетании с диабетической кардиомиопатией. Клинически диагностированная гипертоническая болезнь не превышала II стадии, что подтверждалось и данными аутопсии.

Группы наблюдения формировались путём случайного отбора секционного материала при исключении тяжёлой сопутствующей патологии – ревматических болезней, тиреотоксикоза, хронических обструктивных заболеваний лёгких. В качестве контроля исследованы сердца 30 умерших от острого и 30 – от повторного ИМ без клинических проявлений СД. Все наблюдения рандомизированы по возрасту и полу.

Умершие были разделены на 3 группы: 1-я – 34 умерших от острого ИМ, 2-я – 35 умерших от повторного ИМ, 3-я – 15 умерших от ИМ, развившегося в условиях диабетической кардиомиопатии. Средний возраст умерших в 1-й группе составил $69,7 \pm 1,3$, во 2-й – $67,5 \pm 1,5$, в 3-й – $68,1 \pm 1,7$ года (табл. 1). Патоморфологические проявления сердечной недостаточности (СН) у умерших от острого ИМ варьируют от I до III стадии: I стадия СН диагностирована у одного умершего, IIА стадия – у 16, IIБ – у 14, III – у 3. При повторном ИМ I стадия СН выявлена в 1 случае, IIА – в 16, IIБ – в 18. При ИМ, сочетающемся с диабетической кардиомиопатией, IIА стадия СН установлена в 10 наблюдениях, IIБ – в 10, III – в 3.

Непосредственной причиной смерти явились: кардиогенный шок – у 28 больных, острая левожелудочковая недостаточность – у 23, разрыв сердца с гемоперикардом и тампонадой – у 18, аритмии – у 8, прогрессирование СН – у 6, парietальный тромбоз левого желудочка с тромбоэмболией церебральных артерий – у 1.

Диагностика СД осуществлялась на основании клинико-анатомических сопоставлений в соответствии с классификационными принципами ВОЗ (1980). Длительность СД была различной, встречался как впервые выявленный СД, так и существующий несколько десятков лет. У 5 больных диагностирована легкая степень СД, у 30 – средняя, у 44 – тяжелая. Компенсированный диабет отмечался в 35 наблюдениях, стадия субкомпенсации – в 16, декомпенсация – в 28, впервые выявленный СД – в 5.

Вскрытие производилось через 4–24 часа после наступления смерти. Оценка патоморфологических изменений сердца и сосудов осуществлялась

по методу Г. Г. Автандилова [1]. С учетом выявленного типа кровоснабжения сердца проводили систематизированный забор материала с иссечением 2–3 фрагментов из каждого отдела сердца.

Патогистологическое исследование секционного материала выполнялось по специально разработанному алгоритму, включающему изучение коронарных артерий, фрагментов миокарда правого и левого желудочков. Материал фиксировался в 12%-ном растворе нейтрального формалина, абсолютном спирте и ацетоне, заливался в парафин. Патогистологическое исследование проводилось на сериальных парафиновых срезах с применением гистологических и гистохимических методик окраски – гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону, по Вейгерту, по Массону, конго красным, суданом III, PAS-реакция. Статистическую обработку морфометрических данных осуществляли с помощью пакета компьютерной программы «Statistica 6.0» с применением методов вариационной статистики и вычисления t-критерия Стьюдента. Различия между показателями считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Сопоставление данных медицинской документации, включающих результаты электрокардиографического исследования, с топографией очагов некроза в стенке левого желудочка в ходе аутопсии позволило установить точную локализацию острого ИМ. Одинаково часто как при остром, так и при повторном ИМ встречался некроз передне-септальной локализации – по 13 случаев соответственно. При ИМ с диабетической кардиомиопатией чаще диагностировался задний ИМ (табл. 1).

В 1-й группе наблюдений наиболее часто наблюдались обширные трансмуральные инфаркты, пронизывающие всю стенку левого желудочка, – в 29 случаях (34,5%). Острый ИМ с интрамуральной локализацией очагов некроза выявлен в 4 случаях (4,8%). Субэндокардиальная локализация острого ИМ отмечалась у 1 (1,2%). Во 2-й группе повторные обширные трансмуральные инфаркты встретились у 23 умерших (27,4%), интрамуральные инфаркты – у 11 (13,1%), субэндокардиальный ИМ – у 1 (1,2%). Обширный ИМ диагностирован у 12 больных с диабетической кардиомиопатией (14,3%), интрамуральный характер ИМ установлен в 2 случаях (2,4%); в 1 наблюдении ИМ имел субэндокардиальную локализацию (1,2%) (табл. 2).

При макроскопическом исследовании у умерших 1-й и 2-й групп сердце характеризовалось увеличением размеров и массы, дряблостью сердечной мышцы и расширением полостей. У части умерших миокард находился в состоянии тонического сокращения. Масса сердца во всех группах наблюдений достоверно превышала контроль-

Таблица 1. Клинико-морфологическая характеристика ИМ у больных СД

Локализация наблюдения	Острый ИМ	Повторный ИМ	ИМ с диабетической кардиомиопатией	Всего
Передний	1	4	1	6
Переднебоковой	5	2	—	7
Переднесептальный	13	13	5	31
Передневерхушечный	1	2	1	4
Заднесептальный	5	3	1	9
Задний	4	10	6	20
Заднебоковой	4	—	1	5
Боковой	1	1	—	2
Всего	34	35	15	84

Таблица 2. Характеристика ИМ с учетом топографии процесса

Группа наблюдения	Трансмуральный ИМ		Интрамуральный ИМ		Субэндокардиальный ИМ		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ОИМ	29	34,5	4	4,8	1	1,2	34	40,5
Повторный ИМ	23	27,4	11	13,1	1	1,2	35	41,7
ИМ с диабетической кардиомиопатии	12	14,3	2	2,4	1	1,2	15	17,9
Всего	64	76,2	17	20,2	3	3,6	84	100

ные параметры, особенно при диагностике диабетической кардиомиопатии. Так, у умерших 1-й группы она составляла $481,5 \pm 13,2$ г ($p < 0,01$), 2-й — $466,0 \pm 14,2$ г ($p < 0,01$), 3-й — $664 \pm 17,4$ г ($p < 0,01$). Гипертрофия миокарда левого желудочка в среднем достигала $1,8 \pm 0,3$ см ($p < 0,05$). Увеличение размеров и массы сердца при микроскопическом исследовании сопровождалось утолщением кардиомиоцитов, сохраняющих овально-вытянутую форму вне зон очаговых изменений. При массивном разрастании соединительнотканной стромы количество кардиомиоцитов в поле зрения визуально уменьшалось.

В цитоплазме клеток появляются скопления липофусцина, преимущественно в перинуклеарных зонах, как у лиц среднего, так и пожилого возраста. При диффузном кардиосклерозе за счёт расширения межмышечных пространств кардиомиоциты деформируются, ядра клеток становятся более крупными, округлыми, гиперхромными или, наоборот, приобретают чрезмерно вытянутую форму. Нередко встречаются расщепляющиеся и расщеплённые ядра, число которых нарастает при массе сердца свыше 500 г. При микроскопическом исследовании зоны инфаркта в ишемическую стадию обращает на себя внимание сочетание истонченных с гипертрофированными ядрами и резко гипертрофированных кардиомио-

цитов. Клеточные элементы миокарда располагаются разобщенно на фоне интерстициального и периваскулярного склероза. Очаги ишемического повреждения миокарда с повышенной эозинофилией, волнообразной деформацией и фрагментацией цитоплазмы кардиомиоцитов сочетаются с участками выраженной вакуольной дистрофии миокарда. Участки некроза представлены крупными полями, реже — мелкими фокусами, сопровождающимися явлениями миоцитолита с обнажением стромы. Строма интактных отделов миокарда независимо от стадии ИМ разрыхлена, в состоянии выраженного отёка, с многочисленными очагами липосклероза. Отмечается обильная васкуляризация зон постинфарктного кардиосклероза с расширением и полнокровием сосудов, скоплением в их просветах и выходом за пределы сосудистого русла единичных лимфоцитов и плазмочитов.

Во всех наблюдениях 3-й группы сердце дряблое, по форме приближается к шаровидному, полости резко расширены. Стенки левого и правого желудочков утолщены по сравнению с контролем. Независимо от возраста в наблюдениях этой группы определяется гипертрофия кардиомиоцитов под эндокардом, эпикардом, в папиллярных и трабекулярных мышцах аналогично регенерационной гипертрофии миоцитов по периферии оча-

гов кардиосклероза. В глубоких слоях миокарда среди пластов гипертрофированных кардиомиоцитов можно наблюдать клетки обычных размеров, уменьшенные и даже безъядерные миоциты. В ряде наблюдений очаги миоцитолиза возникают на фоне дистрофии с ячеистой или вакуолизированной цитоплазмой и некробиоза кардиомиоцитов. Чередование очагов миоцитолиза, мелких фокусов кардиосклероза встречается с наибольшей частотой в 3-й группе наблюдений, что позволяет расценивать их не только как результат нарушения паренхиматозно-стромальных взаимоотношений в гипертрофированном миокарде, но и как метаболические повреждения миокарда в условиях декомпенсированного СД [4, 8, 10, 11]. Дисметаболические повреждения коллагеновых и эластических волокон отчетливо проявляются в их дистрофических изменениях. Строма миокарда как в области инфаркта, так в интактной зоне разрыхлена, коллагеновые волокна истончены, в то время как при атеросклеротическом кардиосклерозе коллагеновые волокна приобретают особую компактность и более интенсивно окрашиваются в красный цвет при окраске по Ван-Гизону. В эластических волокнах определяются признаки фрагментации, атрофии, очагового распада на фоне их фокального набухания.

Углублённый патогистологический анализ позволяет выявить характерные признаки диабетической кардиомиопатии, при которой в строме миокарда отмечается диффузный мелкоочаговый склероз. Зоны склероза состоят из разнонаправленных пучков тонких незрелых коллагеновых волокон. Обнаруживается очаговая, преимущественно субэпикардальная жировая инфильтрация стромы в сочетании с утолщением и склерозом эндокарда (рис. 1, 2). Кардиомиоциты неравномерно гипертрофированы, вакуолизированы, с преобладанием околядерных вакуолей (рис. 3). Наблюдаются локальный миоцитолиз, изменения вставочных дисков вплоть до полного исчезновения поперечной исчерченности сократительных волокон (рис. 4). Кардиомиоциты выглядят разобщенными, изолированными друг от друга прослойками интерстиция, характерными клеточными элементами которого являются макрофаги и фибробласты (рис. 5). Обнаруживаются истонченные, ветвящиеся клетки с гиперхромными крупными ядрами уродливой лопастной формы (рис. 6). Диагностика диабетической кардиомиопатии у умерших от инфаркта миокарда в ишемической и некротической стадиях диктует необходимость разработки новых патоморфологических критериев этой сочетанной патологии.

Нами установлены общие закономерности атеросклеротического поражения венечных артерий

у умерших от ИМ на фоне СД [7]. Они характеризуются прогрессирующим увеличением общей площади атеросклеротических поражений, коррелирующим с возрастом умерших, достоверным преобладанием язвенного атероматоза во всех отделах артериального русла сердца независимо от возраста умерших. В 4 наблюдениях имеет место умеренный стеноз венечных артерий, субкритический – в 7 случаях, в 4 случаях – критический, причем стенозирование носит распространенный характер с появлением бляшек в дистальных отделах артерий.

При патогистологическом исследовании миокарда во всех случаях отмечаются типичные для диабетической микроангиопатии изменения, которые характеризовались плазматическим пропитыванием, гиалинозом стенок интрамуральных артерий с резким сужением просвета сосудов вплоть до облитерации, утолщением базальных мембран капилляров, пролиферацией эндотелиоцитов, перicyтов. В микроциркуляторном русле наблюдаются фокальное искривление, спирализация, необычное выпрямление капилляров, местами обнаруживаются мешотчатые расширения их просветов с формированием микроаневризм. Венулы паретически расширены, местами имеют веретенообразную форму. Расстройства микроциркуляции выражаются в агрегации эритроцитов, формировании гиалиновых микротромбов, отдельные капилляры оказываются запустевшими [5, 15].

Распространенное поражение магистральных артерий сердца приводит к возникновению тяжелой атеросклеротической ангиопатии в мельчайших разветвлениях интрамуральных артерий. Структурные изменения интрамурального артериального русла независимо от характера ИБС отражают не только длительную перестройку сосудистой стенки в условиях коронарного атеросклероза, но и «новую волну» дисметаболических нарушений в сосудах, являющихся ярким выражением острых функциональных расстройств венечного кровообращения у больных СД. Изменения артериолярного звена как в очагах, так и вне зон очаговых изменений при ИБС тесно коррелируют с деструктивными изменениями мелких разветвлений интрамуральных артерий.

Выявленные особенности поражения интрамуральных артерий и микроциркуляторного русла миокарда у больных СД независимо от возраста свидетельствуют о значительной распространенности и тяжести диабетической микроангиопатии в миокарде умерших. Вокруг зон инфаркта миокарда выявляются сосуды, просветы которых обтурированы фибриново-эритроцитарными тромботическими массами, а также нарастают деструктивные изменения мелких вен и венул

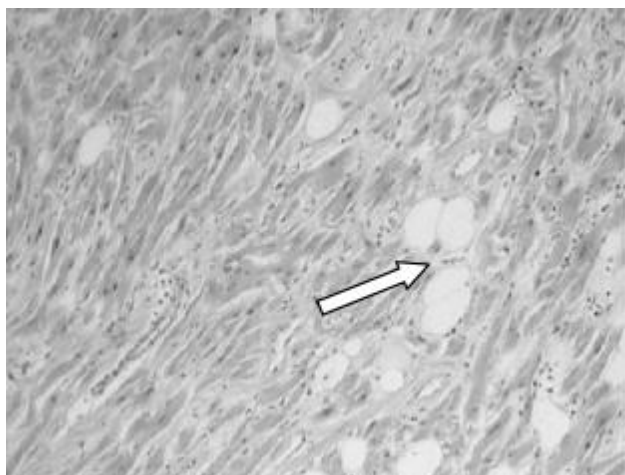


Рис. 1. Липоматоз стромы миокарда на фоне диффузного кардиосклероза. Окр. гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 60$

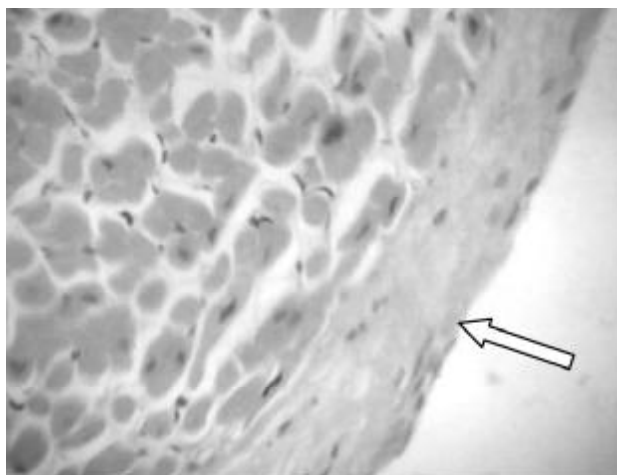


Рис. 2. Выраженный склероз эндокарда, неравномерная гипертрофия кардиомиоцитов субэндокардиальной зоны. Окр. гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 150$

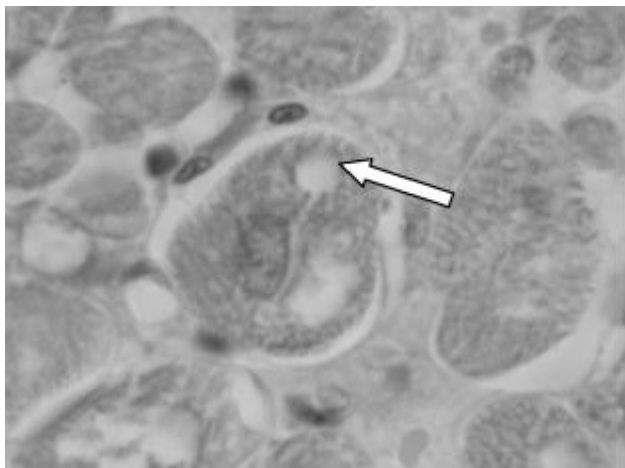


Рис. 3. Вакуолизация цитоплазмы кардиомиоцитов. Окр. гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 600$

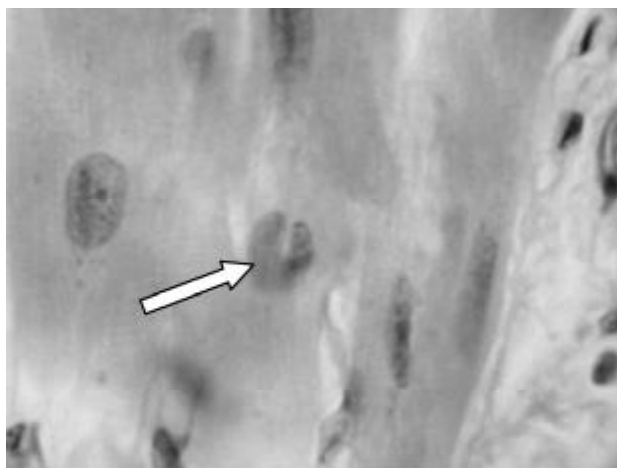


Рис. 4. Изменение формы ядра кардиомиоцита (двулопастное ядро). Окр. гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 600$

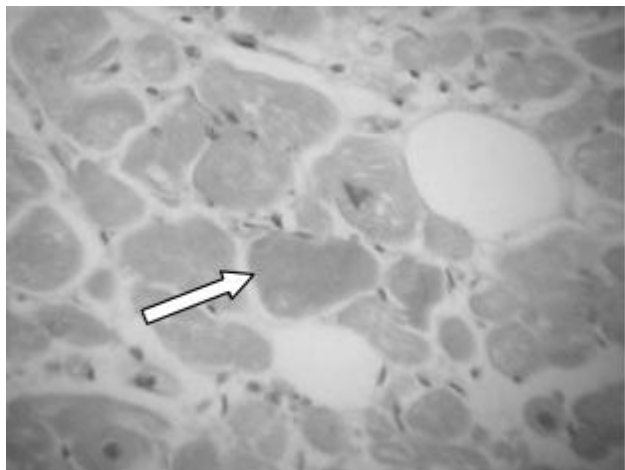


Рис. 5. Фокальный некроз отдельных гипертрофированных кардиомиоцитов. Окр. гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 300$

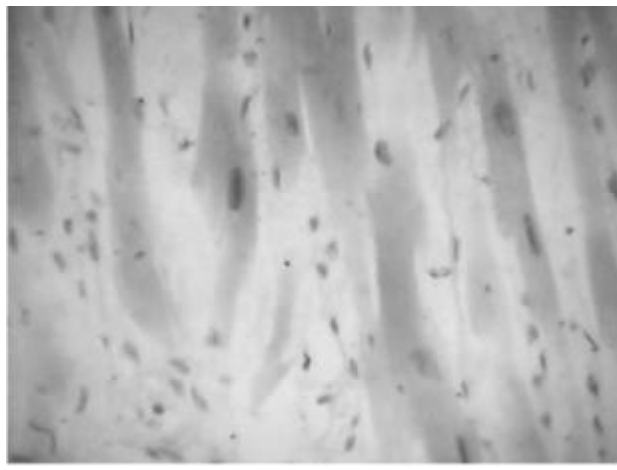


Рис. 6. Разобщенность кардиомиоцитов на фоне гиперплазии стромальных элементов. Окр. гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 300$

с формированием вторичных кровоизлияний в виде геморрагической инфильтрации, что отражает картину локального ДВС-синдрома.

Диабетическая микроангиопатия с нарушением паренхиматозно-стромальных взаимоотношений в миокарде при ИБС способствует прогрессированию сердечной недостаточности, определяющей основные звенья танатогенеза в наших наблюдениях.

Полученные данные во многом объясняют особенности пато- и морфогенеза ИБС у больных СД в связи с обилием генетически детерминированных факторов риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний и нарушений углеводного обмена [3, 9, 12].

Гистологические особенности миокарда в условиях коронарного атеросклероза и эндокринной патологии являются отражением субклеточных и молекулярных нарушений, которые могут быть весьма переменными и зависят от индивидуальных особенностей нарушения обменных процессов. Они характеризуются качественными и количественными изменениями обмена нуклеиновых кислот, синтеза белков, в том числе и ферментов [11].

Таким образом, приведённые данные показывают, что у больных СД при прогрессировании обменных нарушений развиваются тяжёлые формы коронарного атеросклероза, являющегося структурной основой различных форм ИБС. Дисметаболические повреждения кардиомиоцитов с дис-

трофией, очагами миоцитолиза, дисбалансом в паренхиматозно-стромальных взаимоотношениях гипертрофированного миокарда и прогрессированием кардиосклероза приводят к нарушению сократительной функции миокарда и развитию сердечной недостаточности. Выявленные структурные особенности поражения миокарда играют важную роль в морфогенезе сердечной декомпенсации у больных ИМ и СД.

ВЫВОДЫ

1. У больных СД ишемическая болезнь сердца в виде ИМ (острого, повторного), постинфарктного и диффузного мелкоочагового кардиосклероза, развивающихся в условиях выраженного атеросклероза венечных артерий, сопровождается дисметаболическими повреждениями миокарда с формированием диабетической кардиомиопатии в 17,9% наблюдений.
2. Патоморфологическими критериями диабетической кардиомиопатии являются увеличение массы сердца при резкой дилатации полостей сердца в сочетании с выраженными признаками макро- и микроангиопатии, дисметаболическими повреждениями кардиомиоцитов и стромы миокарда.
3. В танатогенетическом анализе летальных исходов при остром коронарном синдроме, развившемся на фоне СД, следует учитывать морфологические проявления диабетической кардиомиопатии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Автандилов Г. Г. Основы патологоанатомической практики: рук-во для врачей. – М.: Медицина, 1994.
2. Араблинский А. В., Овесян З. Р., Куликов А. В. Результаты эндоваскулярной и хирургической реваскуляризации миокарда у больных сахарным диабетом II типа // Клиническая медицина. – 2005. – № 5. – С. 14–17.
3. Балаболкин М. И. Диабетология. – М.: Медицина, 2000.
4. Вайль С. С. Функциональная морфология нарушений деятельности сердца. – М.: Медгиз, 1960.
5. Ефимов А. С. Диабетические ангиопатии. – М.: Медицина, 1989.
6. Левкова Н. А. Морфологические основы сердечной недостаточности в пожилом и старческом возрасте. – М.: Медицина, 1974.
7. Майорова М. В., Конкина Е. А. Морфометрическая оценка коронарного атеросклероза у умерших от инфаркта миокарда и сахарного диабета // Вестн. Ивановской медицинской академии. – 2009. – Т. 14, прилож. – С. 20.
8. Непомнящих Л. М., Лушникова Е. Л., Непомнящих Г. И. Морфометрия и стереология гипертрофии сердца. – Новосибирск: Наука, 1986.
9. Пауков В. С., Фролов В. А. Элементы теории патологии сердца. – М.: Медицина, 1982.
10. Соколов Е. И. Диабетическое сердце. – М.: Медицина, 2002.
11. Цыпленкова В. Г. Дифференцировка, «гибернация» и апоптоз кардиомиоцитов – возможные факторы прогрессирования диабетической кардиомиопатии // Арх. патологии. – 2009. – № 4. – С. 33–37.
12. Durrenckton P. N. New concepts of the pathogenesis of atherosclerosis in diabetes // Medicographia. – Vol. 13 (3) – P. 46–48.
13. Influence of diabetes mellitus on clinical outcome in the thrombolytic era of acute myocardial infarction / K. N. Mac [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 1997. – Vol. 30. – P. 171–179.
14. Mortality among type 2 diabetic individuals and associated risk factors: the three city study / J. M. Sprafka [et al.] // Diabetic Med. – 1993. – Vol. 10. – P. 627–632.
15. Neovascularization in Human Atherosclerosis / P. R. Monero [et al.] // Circulation. – 2006. – Vol. 113. – P. 2245–2252.
16. Slivka A. P. Hypertension and hyperglycemia in experimental stroke // Brain Res. – 1991. – № 10. – P. 189–194.