

**ГОО ВПО ДОННМУ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО**  
**кафедра терапии ФИПО имени проф. А.И. Дядыка**  
**кафедра внутренних болезней №1**

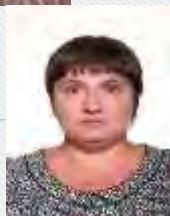
# Диабетическая кардиомиопатия — очевидно не вымысел!



доцент, к.мед.н. **Ракитская И.В.**



зав. кафедрой, доцент, к.мед.н. **Тарадин Г.Г.**



зав. кафедрой, доцент, д.мед.н. **Щукина Е.В.**

*«Сахарный диабет в практике врача-интерниста»*

*г. Донецк, 13 мая 2022 г.*

# История вопроса

В 1972 г. Rubler S. et al. сообщили, что в ходе аутопсии, у четырех пациентов с диабетическим гломерулосклерозом и сердечной недостаточностью (СН) отсутствовали признаки заболевания коронарных артерий. Гипертрофия миокарда и фиброз позволяли предположить связь выявленных изменений с нарушением метаболизма.

Аналогичные результаты в 1977 г. представили Regan T.J. et al. При вскрытии 11 пациентов с неосложненным диабетом, умерших от СН, у 9 не было ишемической болезни сердца (ИБС). Накопление коллагена происходило периваскулярно или между волокнами. В последующем описанная особенность локализации фиброзных изменений стала характерной для диабетической кардиомиопатии.

## Определение понятия

Эксперты Европейского общества кардиологов в рекомендациях по лечению сахарного диабета (СД) и СН считают, что к диабетической кардиомиопатии относится нарушение функции сердца, наблюдаемое у больных СД, развившееся в отсутствие всех других сердечно-сосудистых заболеваний, таких как ИБС, неконтролируемая артериальная гипертензия, клапанные пороки сердца и врожденные пороки сердца.

**Таблица 1.** Сводная информация метаболических процессов, вовлеченных в патофизиологию диабетической кардиомиопатии  
(Murtaza G et al. Prog Cardiovasc Dis. 2019 Jul-Aug;62(4):315-326)

Патологические механизмы	Каскад патофизиологических реакций	Структурные изменения	Функциональные нарушения
<b>Нарушение гомеостаз Ca<sup>2+</sup></b>	Потеря Ca <sup>2+</sup> в рианодиновых рецепторах Снижение сарколеммальной элиминации Ca <sup>2+</sup> Пролонгация переходных процессов Ca <sup>2+</sup>	Утечка токсичных белков в митохондриях, миокардиальная цитотоксичность	Удлинение диастолического расслабления Жесткость миокарда Нарушение релаксации
<b>Нарушение метаболизма жирных кислот</b>	Повышение системного липолиза Потеря метаболической гибкости Увеличение использования свободных жирных кислот	Кардиальный стеатоз Липотоксичность Апоптоз миоцитов	Повышенное потребление O <sub>2</sub> Ремоделирование сердца Систолическая дисфункция
<b>Гипергликемия</b>	Активация путей протеинкиназы С Высвобождение свободных радикалов	Некроз миокарда Дистрофическая кальцификация	Миокардиальный фиброз Гипертрофия ЛЖ Диастолическая дисфункция

► Примечание: ЛЖ – левый желудочек.

**Таблица 1 (продолжение).** Сводная информация метаболических процессов, вовлеченных в патофизиологию диабетической кардиомиопатии

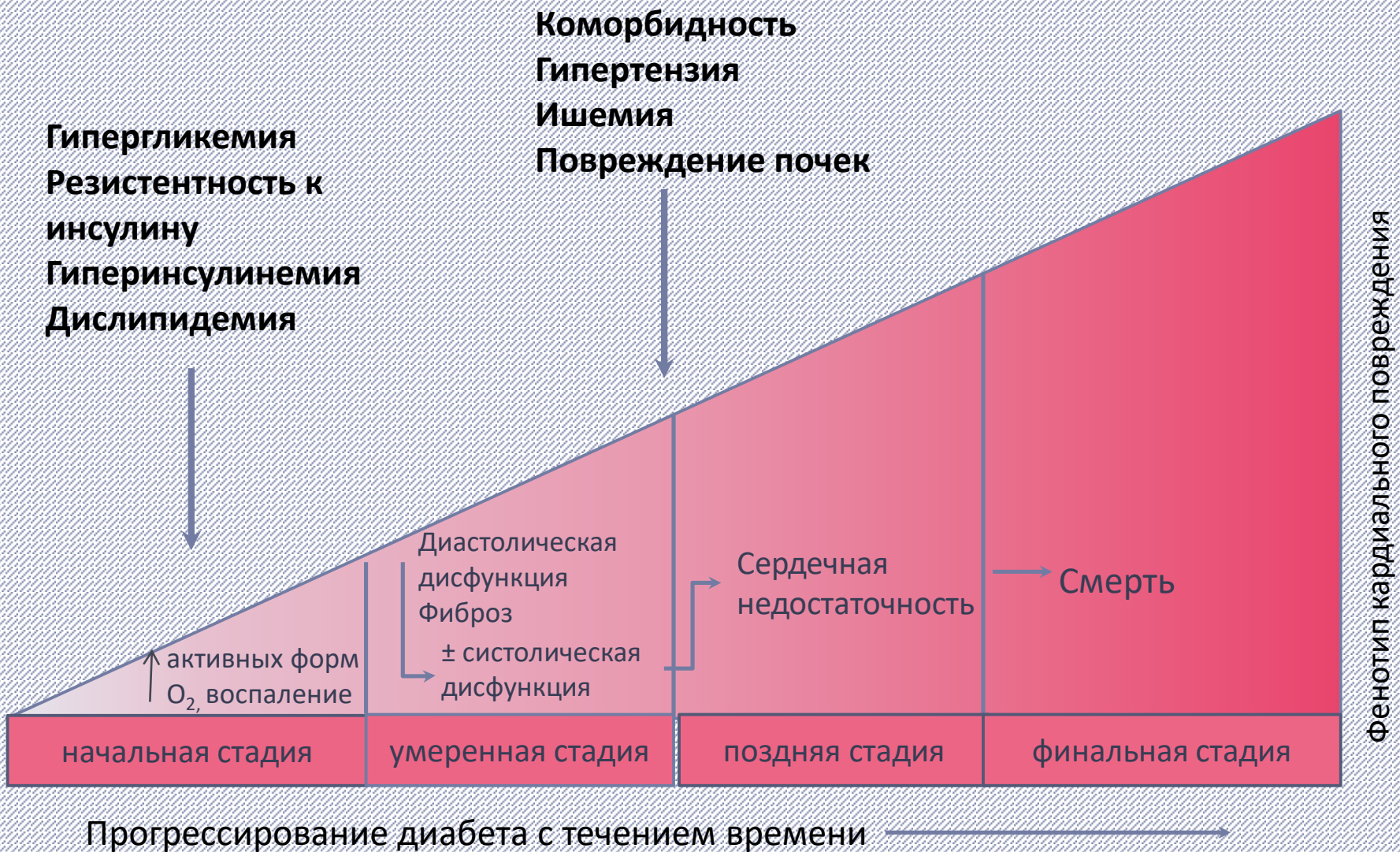
Патологические механизмы	Каскад патофизиологических реакций	Структурные изменения	Функциональные нарушения
<b>Миокардиальный фиброз</b>	Преобразование фактора роста- $\beta$ Матриксная металлопротеиназа-2 Актин гладкой мускулатуры	Интерстициальный фиброз Гипертрофия ЛЖ Утолщение интимы микроциркуляторного русла	Диастолическая дисфункция Систолическая дисфункция
<b>Ускорение финальной стадии гликилирования/ РААС</b>	Каскада реакций янус-киназы Митоген-активируемая протеинкиназа Активация каскада реакций	Кросс-линкинг внеклеточного матрикса Снижение податливости миокарда Миокардиальный фиброз	Удлинение времени изоволюметрической релаксации Несколько увеличенный диаметр ЛЖ в конце диастолы
<b>Активные формы <math>O_2</math></b>	Диацилглицерин Протеинкиназа C Каскад реакций никотинамидадениндинуклеотидфосфат оксидазной системы	Окисление миокарда Митохондриальное повреждение Фиброз миокарда	Нарастание жесткости миокарда Диастолическая дисфункция

**Таблица 1 (продолжение).** Сводная информация метаболических процессов, вовлеченных в патофизиологию диабетической кардиомиопатии

Патологические механизмы	Каскад патофизиологических реакций	Структурные изменения	Функциональные нарушения
<b>Воспаление</b>	Ядерный фактор легкой цепи- каппа-энхансер активированных В-клеток Интерлейкин-6	Воспалительное поражение миокарда за счет воспаления	Систолическая дисфункция
<b>Сердечная вегетативная нейропатия</b>	Гиперадренергическое состояние Повышенная активация $\beta$ -рецепторов и активация РААС	Интерстициальный фиброз	Диастолическая дисфункция
<b>Нарушенный белковый гомеостаз</b>	Нарушение убиквитиновой протеасомной системы	Протеотоксичность Повреждение клеток миокарда	Патологическое ремоделирование при диабете сердца животных
<b>Микрососудистая дисфункция</b>	Активация каскада реакций сосудистого эндотелиального фактора роста	Фиброз капилляров	Нарушение функционального резерва миокарда

► Примечание: РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

**Рисунок 1.** Динамика прогрессирования диабета от начала гипергликемии до средних и поздних стадий заболевания и их последствия для фенотипа диабетической кардиомиопатии.



Адаптировано из Ritchie RH, Abel ED. Circ Res. 2020 May 22;126(11):1501-1525.

# Клинические аспекты диабетической кардиомиопатии

Связанные с диабетом анатомические и функциональные изменения сердца, включая фиброз, ремоделирование ЛЖ и нарушение сократимости, независимо от традиционных факторов риска, приводят к четырем стадиям или подгруппам диабетической кардиомиопатии (таблица 2).

Диабетическая кардиомиопатия **на начальных стадиях** рассматривается как **рестриктивный фенотип** с гипертрофией ЛЖ и диастолической дисфункцией. На более **поздних стадиях** – **дилатационный фенотип** со сниженной фракцией выброса ЛЖ (рис. 2).





**Таблица 2.** Стадии диабетической кардиомиопатии(адаптировано из Maisch B, Alter P, Pankuweit S. Herz. **2011** Mar;36(2):102-115)

Характеристики	стадия 1	стадия 2	стадия 3	стадия 4
<b>развитие</b>	ранняя фаза	средняя фаза	средняя/поздняя фаза	поздняя фаза
<b>функция</b>	диастолическая дисфункция	диастолическая и систолическая дисфункция	диастолическая и систолическая дисфункция	диастолическая и систолическая дисфункция
<b>анатомия</b>	гипертрофия, ↑ массы ЛЖ	гипертрофия, ↑ массы и толщины стенок ЛЖ; дилатация; фиброз	дилатация; фиброз; микроангиопатия	дилатация; фиброз; микро- и макроангиопатия
<b>симптомы СН</b>	NYHA I	NYHA II	NYHA II-III	NYHA II-IV
<b>тропонины</b>	—	—	+ при наличии воспаления или ишемии	+ при инфаркте или тяжелой СН

Примечания: ЛЖ – левый желудочек, СН – сердечная недостаточность.

# Клинические аспекты диабетической кардиомиопатии

При наличии симптомов **рестриктивный фенотип** характеризуется клиническими признаками СН с сохраненной фракцией выброса ЛЖ. **Дилатационный фенотип** представлен клиническими признаками СН со сниженной фракцией выброса ЛЖ.

Терапевтическая стратегия отличается в обоих фенотипах диабетической кардиомиопатии, так как эффективность применяемых препаратов (ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента,  $\beta$ -блокаторов, блокаторов рецепторов ангиотензина II и антагонистов минералокортикоидных рецепторов) различается в зависимости от варианта СН.



## Рисунок 2. Диагностические критерии диабетической кардиомиопатии

### Диабетическая кардиомиопатия Рестриктивный фенотип /СН с сохранной ФВЛЖ

1. Наличие СД
2. Исключено наличие ИБС, клапанных поражений или врожденных пороков сердца
3. Исключено повреждение сердца на фоне артериальной гипертензии (диастолическое АД < 90 мм рт ст)
4. Исключено инфильтративное заболевание сердца с помощью эндомикардиальной биопсии
5. ФВЛЖ > 50%; КДО ЛЖ < 97 мл/м<sup>2</sup>
6. E/E' > 15 или
  - 8 < E/E' < 15 + индекс объема ЛП > 40 мл/м<sup>2</sup> или
  - 8 < E/E' < 15 + МНП > 200 pg/ml или
  - 8 < E/E' < 15 + ФП или
  - 8 < E/E' < 15 + ГЛЖ (ИММЛЖ ♀ > 122 г/м<sup>2</sup>;
  - ИММЛЖ ♂ 149 г/м<sup>2</sup>)

### Диабетическая кардиомиопатия Дилатационный фенотип/СН со сниженной ФВЛЖ

1. Наличие СД
2. Исключено наличие ИБС, клапанных поражений или врожденных пороков сердца
3. Исключено повреждение сердца на фоне артериальной гипертензии (диастолическое АД < 90 мм рт ст)
4. Исключен миокардит методом эндомикардиальной биопсии
5. ФВЛЖ < 50%; КДО ЛЖ > 97 мл/м<sup>2</sup>

Примечание: СД – сахарный диабет; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка; КДО – конечно-диастолический объем; МНП – мозговой натрийуретический пептид; ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка.

# Методы диагностики диабетической кардиомиопатии

## Кардиальные биомаркеры

- **мозговой натрийуретический пептид (МНП)** – обнаружены положительные корреляции между ↑ уровнем МНП и дисфункцией ЛЖ. У асимптомных пациентов МНП может использоваться для скрининга пациентов с СД на наличие субклинической дисфункции ЛЖ.
- **кардиальные тропонины (Т, N и I)** – незначительно ↑ уровни высокочувствительных циркулирующих сердечных тропонинов были обнаружены у пациентов с СД 2 типа без лечения независимо от традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). До конца их роль в оценке состояния взрослых пациентов с диабетической кардиомиопатией неясна.
- **матриксные металлопротеиназы-2 (ММП)** (ферменты, участвующие в метаболизме внеклеточных матриц). ↑ уровни ММП, особенно ММП-9, и ↓ уровни тканевых ингибиторов ММП наблюдаются при миокардиальном фиброзе. Прогностическая роль этих биомаркеров у пациентов с ССЗ и СД до сих пор не ясна.

# Методы диагностики диабетической кардиомиопатии

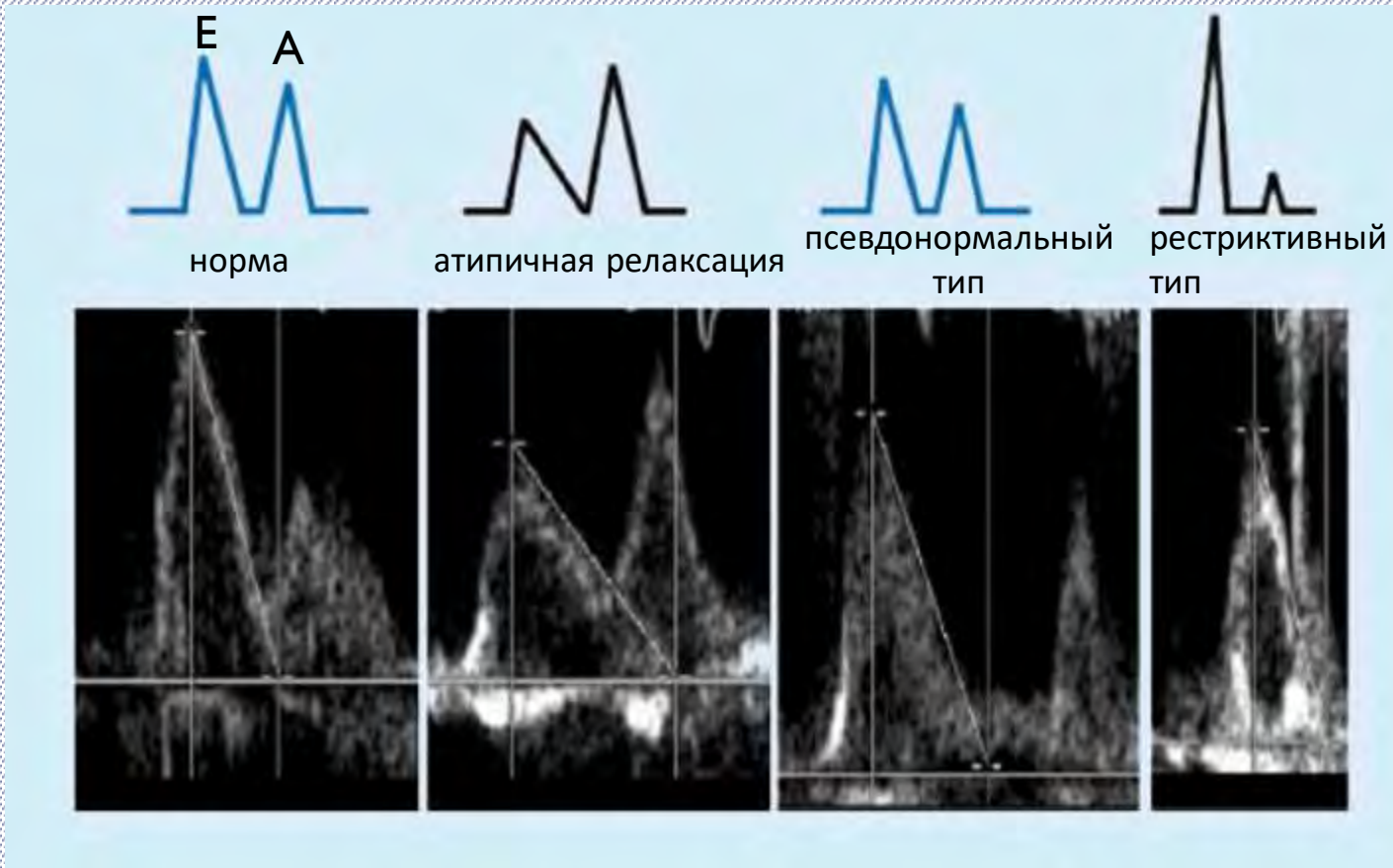
## Эхокардиография (ЭхоКГ)

**ЭхоКГ** – стандартный метод диагностики диабетической кардиомиопатии. Позволяет выявить структурно-функциональные изменения в ЛЖ и исключить другие ССЗ, которые могут быть потенциальной причиной этих изменений у больного СД. Комплексная оценка пациента с диабетической кардиомиопатией с применением трансторакальной доплер-ЭхоКГ включает оценку диастолической функции, давления наполнения ЛЖ и перфузионного резерва миокарда. Нарушение релаксации ЛЖ приводит к уменьшению раннего и удлинению позднего диастолического кровотока.

У пациентов с нормальным соотношением E/A (псевдонормальный паттерн) тканевая доплеровская визуализация является надежным методом выявления диастолической дисфункции.

**Рисунок 3.** Эхокардиография и доплер-эхокардиография при диабетической кардиомиопатии (адаптировано из Maisch B, Alter P, Pankuweit S. Herz. 2011 Mar;36(2):102-15)

### Варианты митрального кровотока



Картина митрального кровотока при диабетической кардиомиопатии может демонстрировать патологический или реверсивный E/A, или псевдонормальный, или рестриктивный паттерн.

# Методы диагностики диабетической кардиомиопатии

## МРТ

**Магнитно-резонансная томография (МРТ)** демонстрирует превосходство над другими методами в визуализации и идентификации кардиальных рубцов или локального фиброза. Расширение внеклеточного матрикса и интерстициальный фиброз являются одними из важных патологических особенностей у пациентов с диабетической кардиомиопатией. Также МРТ позволяет оценить перфузию миокарда, при этом добутамин используется для выявления аномалий движения стенок, вызванных гипоперфузией. Необходимо учитывать особенности геометрии ЛЖ, в частности гипертрофию.



# Лечение диабетической кардиомиопатии

Для сохранения насосной функции у пациентов с СД необходим многофакторный подход, включающий модификацию образа жизни и соответствующее медикаментозное лечение СД (контроль гликемии, воздействие на оксидативный стресс), гипертонии и дислипидемии.

Некоторые новые классы сахароснижающих препаратов помимо их способности контролировать гипергликемию продемонстрировали ряд кардиопротекторных эффектов, со способностью предотвращать смертность от ССЗ и госпитализаций из-за СН (табл. 3).





# Новые методы лечения диабетической кардиомиопатии (1)

**Роль антиоксидантов** (витамин E, металлотioneин, синтетическая глутатионпероксидаза и др.). Истинная эффективность дополнительной терапии витамином E у пациентов с СД из группы риска не была продемонстрирована большинством плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследований.

**Роль добавок Коэнзима 10.** Длительное лечение пациентов с хронической СН с применением добавок Коэнзима 10 в качестве дополнительной терапии снижает основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события и продемонстрировало улучшение смертности. Однако необходимы дальнейшие исследования, чтобы поддержать его широкое использование и обеспечить безопасность этого препарата.

**Ингибитор гамма-фосфоинозитид-3-киназы.** Фармакологическое ингибирование гамма-фосфоинозитид-3-киназы способно реверсировать сердечную дисфункцию, вызванную СД. Для установления потенциальной возможности использования этой группы препаратов в лечении пациентов с диабетической кардиомиопатией требуется проведение большего количества исследований.



# Новые методы лечения диабетической кардиомиопатии (2)

**Роль микро-РНК.** Чтобы использовать микро-РНК в качестве новых терапевтических мишеней при диабетической кардиомиопатии необходимы дальнейшие исследования, которые позволят лучше понять механизмы, участвующих в перекрестных взаимодействиях между микро-РНК и экспрессией генов.

**Ингибитор сериновой протеазы, полученный из висцеральной жировой ткани** – адипоцитокин, может предотвращать ассоциированное с фактором некроза опухоли-альфа (ФНО- $\alpha$ ) повреждение миокарда путем ингибирования апоптоза у пациентов с диабетической кардиомиопатией.

**Терапия стволовыми клетками** – перспективный подход для лечения диабетической кардиомиопатии. Однако его роль пока продемонстрирована только на моделях у животных.

**Таблица 3.** Основные эффекты сахароснижающих препаратов при диабетической кардиомиопатии и сердечной недостаточности. (Longo M. et al. Biomolecules. 2022 Feb 8;12(2):272. doi: 10.3390/biom12020272.)

Препарат	Механизм действия	Влияние на насосную функцию
<b>Метформин</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↓ инсулинорезистентность и продукция ФНО-α</li> <li>↓ ремоделирование ЛЖ</li> <li>↑ производство NO</li> <li>↑ систолическая и диастолическая функция</li> </ul>	нет существенного влияния на показатель госпитализации, связанной с СН
<b>SGLT-2i</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↓ вес и артериальное давление</li> <li>↑ осмотический диурез и натрийурез</li> <li>↓ натрий-водородного обмена</li> <li>↓ повреждение миокарда</li> <li>↑ функции ЛЖ</li> </ul>	на 33% снижается риск госпитализации по поводу СН
<b>GLP-1RAs</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↓ воспалительное ремоделирование миокарда</li> <li>↓ пути воспаления в кардиомиоцитах</li> <li>↑ поглощение глюкозы и коронарный кровоток</li> </ul>	на 10% снижается риск госпитализации по поводу СН

▶ Примечание: SGLT-2i – ингибиторы котранспортера натрий-глюкозы-2; GLP-1RAs – агонист рецептора глюкагоноподобного пептида-1; ФНО-α – фактор некроза опухоли-альфа.

**Таблица 3 (продолжение).** Основные эффекты сахароснижающих препаратов при диабетической кардиомиопатии и сердечной недостаточности.

Препарат	Механизм действия	Влияние на насосную функцию
<b>DPP-4i</b>	=/↑ диастолическая функция	не оказывает существенного влияния на госпитализации по поводу СН (↑ риск только при применении саксаглиптина)
<b>препараты сульфонилмочевины</b>	↑ риск гипогликемии ↑ вес	не оказывают существенного влияния на госпитализации по поводу СН
<b>Тиазолидиндионы</b>	↑ вес ↑ отек ↓ воспаление, липидный и белковый обмен ↑ функция эндотелия сосудов	↑ риск госпитализации по поводу СН

Примечание: DPP-4i – ингибитор дипептидилпептидазы-4; СН – сердечная недостаточность.



# Традиционные методы лечения диабетической кардиомиопатии

Традиционное лечение (согласно рекомендациям) проявлений СН применимо у пациентов с дилатационным фенотипом диабетической кардиомиопатии в отличие от рестриктивного, при котором большую эффективность демонстрируют подходы, направленные на изменение образа жизни.



**Благодарим за  
внимание!**

