

© Коллектив авторов, 2020

## ДИАБЕТИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ: ОПРЕДЕЛЕНИЕ, КРИТЕРИИ ДИАГНОЗА, НАПРАВЛЕНИЯ ТЕРАПИИ И ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Н.А. Козиолова, П.Г. Караваев, А.С. Веклич

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия

В тематическом обзоре обсуждены различные точки зрения, касающиеся терминологии, диагностических критериев, трудностей оценки распространенности и стадий течения диабетической кардиомиопатии, представлены используемые в клинической практике и потенциальные инструментальные, лабораторные методы диагностики, приведены лечебные методики и стратегические направления терапии данного состояния и профилактики хронической сердечной недостаточности.

**Ключевые слова:** обзор, диабетическая кардиомиопатия, диагностические критерии, лечение, профилактика сердечной недостаточности

**Для цитирования:** Козиолова Н.А., Караваев П.Г., Веклич А.С. Диабетическая кардиомиопатия: определение, критерии диагноза, направления терапии и предупреждения сердечной недостаточности. *Южно-Российский журнал терапевтической практики.* 2020;1(2):93-101.

**Контактное лицо:** Наталья Андреевна Козиолова, [nakoziolova@mail.ru](mailto:nakoziolova@mail.ru)

## DIABETIC CARDIOMYOPATHY: DEFINITION, DIAGNOSIS CRITERIA, TREATMENT DIRECTIONS AND PREVENTION OF HEART FAILURE

N.A. Koziołova, P.G. Karavaev, A.S. Veklich

Academician Ye.A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia

The topical review discusses various points of view related to terminology, diagnostic criteria, difficulties in assessing the prevalence and stages of diabetic cardiomyopathy, presents used in clinical practice and potential instrumental and laboratory diagnostic methods, provides therapeutic methods and strategic directions for the treatment of this condition and the prevention of chronic heart failure.

**Keywords:** review, diabetic cardiomyopathy, diagnostic criteria, treatment, prevention of heart failure

**For citation:** Koziołova N.A., Karavaev P.G., Veklich A.S. Diabetic cardiomyopathy: definition, diagnosis criteria, treatment directions and prevention of heart failure. *South Russia Journal of Therapeutic Practices.* 2020;1(2):93-101.

**Corresponding author:** Natalya A. Koziołova; [nakoziolova@mail.ru](mailto:nakoziolova@mail.ru).

### Терминология диабетической кардиомиопатии

Определение «диабетическая кардиомиопатия (ДКМ)» — один из самых дискуссионных и нерешенных вопросов.

Эволюция определения ДКМ прослеживается с конца XIX в. Впервые понятие ДКМ было введено в 1881 г., когда E.V. Leyden впервые сообщил, что поражение миокарда является типичным осложнением сахарного диабета (СД) и может быть представлено как ДКМ. В 1888 г. J.R. Мауер подтвердил, что СД, являясь метаболическим расстройством, может вызывать сердечные ос-

ложнения [1]. В 1954 г. K. Lundbaek отметил, что дисфункция миокарда является распространенным осложнением, связанным с СД, присутствующим у двух третей пожилых пациентов [2].

Термин ДКМ с диагностическими критериями был впервые предложен S. Rubler и соавт. в 1972 г. после посмертных исследований больных с СД и симптомами сердечной недостаточности (СН), у которых ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертония (АГ), злоупотребление алкоголем и другие структурные сердечные заболевания, как возможные причины поражения миокарда, были исключены [3]. Авторы предположили, что поражение миокарда у

таких больных развивается вследствие фиброза, гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) и диабетической микроангиопатии.

Роль СД в формировании СН была определена еще во Фременгемском исследовании, и с того времени ДКМ стала рассматриваться как подтвержденное состояние [4]. В дальнейшем в экспериментальных исследованиях на животных при СД 1 и 2 типов было отмечено снижение как систолической, так и диастолической функций ЛЖ, сопровождающееся ограничением контрактильности кардиомиоцитов и изменениями их специфических белков [5, 6]. Результаты этих исследований привели к тому, что нарушение контрактильной функции кардиомиоцита предлагалось включить в определение ДКМ, чтобы сделать его более интегрированным и убедительным.

А. Logenzo-Almgoros и соавт. дополнили определение ДКМ тем, что данная патология характеризуется наличием в большей степени диастолической дисфункции левого желудочка (ДД ЛЖ) [7].

А. Marcinkiewicz и соавт. считают, что ДКМ — это результат длительного влияния на миокард метаболических нарушений, в основном, связанных с инсулинорезистентностью и сверхэкспрессией резистина, которая развивается еще на стадии предиабета, и способствует формированию и прогрессированию ишемии миокарда [8]. Поэтому они предполагают, что диагноз «чистой» ДКМ почти невозможен, так как эндотелиальная дисфункция развивается еще при предиабете, которая приводит как к ишемии миокарда, так и (в ряде случаев) к ДКМ. Нарушения коронарной микроциркуляции могут наблюдаться при микроваскулярной стенокардии и при ДКМ у больных с хронической гипергликемией.

Следовательно, в настоящее время отсутствует общепризнанное определение ДКМ, более того, подвергается сомнению наличие самой ДКМ ввиду отсутствия строго определенных диагностических критериев.

#### **Возможные патогенетические механизмы возникновения ДКМ**

Кроме дисфункции и гипертрофии кардиомиоцитов, диабетической микроангиопатии, W.S. Lee и соавт. на основании преимущественно экспериментальных исследований предполагают, что в формировании ДКМ значительную роль могут играть такие факторы, как инсулинорезистентность, аномалии формирования некоторых клеточных структур, в частности митохондрий, метаболические нарушения, кардиальная автономная нейропатия, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и иммунные нарушения [9].

W.H. Dillmann считает, что в основе формирования ДКМ лежит воздействие на сердце не только гипергликемии, но и увеличение свободных жирных кислот и цитокинов [10]. Влияние повы-

шенных уровней липидов, включая свободные жирные кислоты и триглицериды, вызывает повышенное накопление жировых «капель» в кардиомиоцитах, опосредующих липотоксичность сердца. Это ведет к снижению активности функционирования сигнальных путей, связанных с инсулином, что является отличительной чертой СД 1 и 2 типа, которое взаимосвязано с изменениями в других сигнальных каскадах, включая снижение передачи аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы и увеличение протеинкиназы С и митоген-активируемой протеинкиназы с дезадаптивными последствиями.

Ряд ученых считает, что в основе возникновения ДКМ лежит аномальная цитозольная регуляции транспорта  $Ca^{2+}$  в кардиомиоциты [11]. Данные, полученные в экспериментальных исследованиях на животных при СД 1 и 2 типов, позволяют предполагать, что белками, связанными с изменением транспорта  $Ca^{2+}$  в кардиомиоциты при развитии ДКМ, являются  $Ca^{2+}$ -атфаза саркоплазматического ретикулума и белки, связанные с высвобождением  $Ca^{2+}$  из саркоплазматического ретикулума с помощью связывания с рецептором рианодина и его регуляторными белками.

Окислительный стресс, который сопровождает аномальный транспорт  $Ca^{2+}$  в кардиомиоциты, взаимосвязан с активацией провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли-альфа, которые индуцируют сердечную инсулинорезистентность через активацию ядерного фактора Карра — усилителя легкой цепи активированных В-клеток и c-Jun N-терминальной киназы, которые индуцируют фосфорилирование субстрата инсулинового рецептора 1 типа [12].

В патогенезе ДКМ также описывает роль фруктозы, избыточное потребление которой приводит к аутофагии кардиомиоцитов, оксидативному стрессу, ухудшению передачи сигнального пути инсулина и интерстициальному фиброзу [13].

Кроме вышеперечисленных механизмов развития ДКМ, гипергликемия, инсулинорезистентность и окислительный стресс могут способствовать экспрессии ряда гипертрофических генов кардиомиоцитов, таких как тяжелая цепь  $\beta$ -миозина, инсулиноподобный фактора роста 1 типа и натрийуретический пептид В-типа [14].

На рис. 1 обобщены патогенетические механизмы развития ДКМ (адаптировано из G. Borghetti и соавт. [15]).

#### **Распространенность ДКМ**

Отсутствие диагностических критериев значительно затрудняет определение и распространение данной патологии. Информация по этому вопросу крайне ограничена. Распространенность ДД ЛЖ, как основного критерия ДКМ, у пациентов с СД 2 типа в некоторых исследованиях составляла до 30 % [9]. Однако есть сведения, что частота

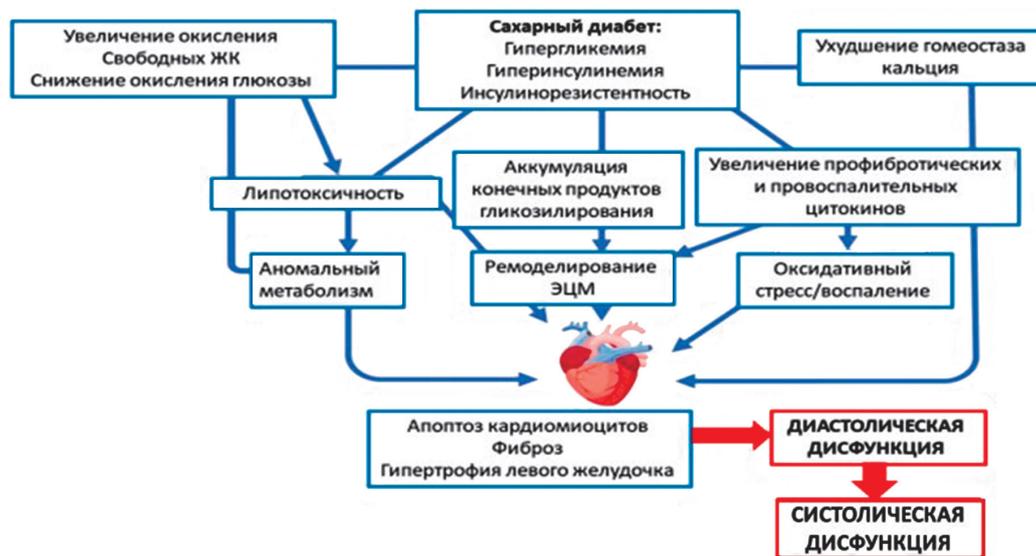


Рисунок 1. Патогенетические механизмы развития ДЖМ.

встречаемости ДД ЛЖ у больных СД может достигать 60 %.

Одно из крупных проспективных исследований, посвящённых изучению распространённости ХСН и ДЖМ у пациентов СД 1 типа с длительностью более 10 лет, показало, что распространённость ХСН составила 3,7 %, ДЖМ — 14,5 % в конце семилетнего наблюдения [16]. Ежегодная заболеваемость ХСН и ДЖМ у больных данной категории составила 0,02 % и 0,1 % соответственно. ХСН с ДД ЛЖ у больных СД 1 типа составила 85 % случаев ХСН.

В другое популяционное кросс-секционное исследование, которое проводилось в округе Олмстед, штат Миннесота, в США, было включено 2042 случайно выбранных жителей в возрасте 45 лет и старше [17]. Всем участникам исследования, помимо клинической оценки, проводилась доплер-эхокардиография (ЭхоКГ) с определением параметров состояния систолической и диастолической функций сердца. ДЖМ определялась у больных с СД 1 и 2 типов при наличии любой дисфункции ЛЖ при отсутствии в анамнезе ИБС, АГ, поражения клапанов или врожденного порока сердца. Распространённость ДЖМ среди всех участников исследования составила 1,1 %, среди больных СД — 16,9 %. ДД ЛЖ была выявлена у 54,4 % участников исследования. Относительный риск любой дисфункции ЛЖ увеличивался при наличии СД в 1,9 раза, ДД ЛЖ — в 1,7 раза, систолической дисфункции — в 2,2 раза.

Также с целью выявления частота встречаемости ДЖМ было проведено одномоментное клиническое исследование, в которое было включено 123 больных с впервые выявленным СД 2 типа до начала терапии [18]. Диагностическими критериями ДЖМ считали наличие ДД ЛЖ по данным ЭхоКГ,

нормальные значения N-терминального фрагмента натрийуретического пептида (Nt-proBNP) при отсутствии АГ, ИБС и структурных изменений сердца, таких как патология клапанного аппарата. Согласно предложенным в настоящем исследовании критериям, частота встречаемости ДЖМ у больных с вновь выявленным СД 2 типа составила 18,7 %. Но наличие ДД ЛЖ была взаимосвязана не только с СД 2 типа, но и ожирением ( $r=0,48$ ;  $p=0,029$ ), уровнем АД даже в диапазоне нормальных значений ( $r = 0,42$ ;  $p = 0,031$ ) для систолического АД; ( $r = 0,39$ ;  $p = 0,042$ ) для диастолического АД). Концентрация Nt-proBNP в диапазоне нормальных значений и тканевый ингибитор матриксных металлопротеиназ 1 типа (TIMP-1) были выше в группе с ДЖМ в сравнении с группой здоровых лиц ( $p < 0,001$  и  $p < 0,001$ , соответственно). На основании этих данных сделано предположение, что ДД ЛЖ не может рассматриваться как основной патогномоничный критерий ДЖМ. Концентрация Nt-proBNP в диапазоне нормальных значений  $76,23 \pm 14,47$  пг/мл, не достигающих диагностических критериев ХСН, увеличение в TIMP-1 выше референсных значений могут быть рассмотрены как дополнительные маркеры ДЖМ.

### Прогноз больных с ДЖМ

Хорошо известны данные о том, что 10 – 15 % с СД имеют ХСН, но 44 % пациентов, госпитализированных по поводу ХСН, имеют СД [19,20]. Наличие СД увеличивает риск развития ХСН в 2 – 4 раза. У больных СД и ХСН связь между смертностью и гликированным гемоглобином HbA1c представляется U-образной, с самым низким риском смерти у пациентов с уровнем HbA1c ~ 7,1 %.

Наблюдательные исследования показывают, что СД независимо связан с большим риском смерти и повторной госпитализации по сравнению с больными ХСН без СД.

Сведения о взаимосвязи ДКМ с риском развития ХСН и неблагоприятным прогнозом имеют лишь теоретическое подтверждение. Клинические исследования по данной проблеме крайне ограничены.

Есть данные одного из наблюдательных исследований, в котором был оценен риск смертельных исходов и развития ХСН, а также их совокупный показатель у больных ДКМ с СД 1 и 2 типов в течение 9 лет наблюдения [17]. Исходы данного исследования представлены в табл. 1 (Адаптировано из S. Dandamudi и соавт. [17]).

В целом, по данным исследования среди пациентов с ДКМ, через 9 лет наблюдения кумулятивная вероятность смерти составила 18 %, развитие ХСН — 22 %, а развитие смерти или ХСН — 31 %. Но уже через 6 лет наблюдения у каждого пятого больного ДКМ были зарегистрированы либо смертельные случаи, либо установлен диагноз ХСН.

### Потенциальные методы диагностики ДКМ

В зависимости от того, как влияет СД при отсутствии АГ и ИБС на функции левого желудочка определяется и выбор диагностических методик для подтверждения ДКМ [21].

Р.М. Seferović и соавт. указывают на основании ряда обзоров, что ДКМ регистрируется в двух фенотипах: рестриктивный с сохраненной фракцией выброса (ФВ), который может предшество-

вать дилатационному фенотипу со сниженной ФВ ЛЖ и рассматриваться как первая бессимптомная стадия ДКМ [22]. Однако в популяции пациентов с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ частота прогрессирования до ХСН со сниженной ФВ ЛЖ ограничена и связана с перенесенным инфарктом миокарда или возрастом старше 80 лет, но не с СД. Поэтому авторы предполагают, что при СД ремоделирование сердца характеризуется прогрессирующим уменьшением размеров ЛЖ и увеличением его фракционного укорочения, но не дилатацией ЛЖ. Следовательно, рестриктивный фенотип ремоделирования сердца при ДКМ является преобладающим.

При рестриктивном типе ДКМ течение заболевания длительное время остается бессимптомным [9]. Поэтому диагностика ДКМ основывается на активном обследовании больных СД без ИБС, АГ, поражений клапанного аппарата с целью выявления ранних нарушений метаболизма кардиомиоцитов, изменений функций и геометрии сердца.

Fang Z.Y. и соавт. в зависимости от времени появления и выраженности метаболических нарушений в кардиомиоцитах, структурно-функционального ремоделирования ЛЖ предложили разделить течение ДКМ на 3 стадии, каждая из которых может иметь свои специфические характеристики [23]. В табл. 2 представлена характеристика стадий ДКМ по Fang Z.Y. и соавт [23].

Предполагается, что на ранних стадиях ДКМ наблюдаются только субструктурные изменения кардиомиоцитов, и что обнаружить их можно только с помощью очень чувствительных методов, таких как скорость деформации, деформация и скорость миокардиальной ткани.

Таблица 1

**Частота смертельных исходов и возникновения ХСН в течение 9 лет наблюдения у больных ДКМ с СД 1 и 2 типов (кросс-секционное популяционное исследование)**

Параметр	ДКМ (n=23)	95%ДИ
Смертельные исходы		
• 3 года	0%	(0%, 0%)
• 6 лет	4%	(0%, 12,3%)
• 9 лет	18%	(0,3%, 32,7%)
Развитие ХСН		
• 3 года	9%	(0%, 1,5%)
• 6 лет	17%	(0,4%, 31,5%)
• 9 лет	22%	(2,9%, 37,3%)
Смерть или развитие ХСН		
• 3 года	9%	(0%, 19,5%)
• 6 лет	17%	(0,4%, 31,5%)
• 9 лет	31%	(8,9%, 47,3%)

**Примечание:** ДКМ — диабетическая кардиомиопатия; ДИ — доверительный интервал; ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Впоследствии развиваются фиброз и гипертрофия миокарда ЛЖ, которые могут быть связаны со структурными изменениями, такими как

увеличение массы миокарда и гипертрофия ЛЖ. Традиционные методы диагностики, такие как эхокардиография, могут выявить систоли-

Таблица 2

## Характеристика стадий ДКМ по Fang Z.Y. и соавт.

Стадии	Метаболические нарушения	Изменение функций ЛЖ	Нарушения структуры ЛЖ	Методы оценки нарушений
Ранняя стадия	Увеличение свободных ЖК, дефицит карнитина, изменения Ca <sup>2+</sup> гомеостаза, ИР	Нет изменений или возможно ДД ЛЖ при нормальной ФВ ЛЖ	Норма	Тканевая доплерЭхоКГ
Стадия развернутых проявлений	Апоптоз и некроз, увеличение АТ II, снижение IGF-1, увеличение TGF-β1, легкой степени кардиальная автономная нейропатия	ДД ЛЖ и нормальная или слегка сниженная ФВ ЛЖ	Слегка увеличенная ММЛЖ, толщина стенок или размер ЛЖ	ЭхоКГ
Поздняя стадия	Микрососудистые нарушения, АГ, ИБС, тяжелый атеросклероз, тяжелая кардиальная автономная нейропатия	ДД ЛЖ и снижение ФВ ЛЖ	Значительное увеличение размера ЛЖ, толщины стенок и ММЛЖ	ЭхоКГ

**Примечание:** АГ — артериальная гипертония; АТ — ангиотензин; ДД — диастолическая дисфункция; ЖК — жирные кислоты; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ИР — инсулинорезистентность; ЛЖ — левый желудочек; ММЛЖ — масса миокарда ЛЖ; ЭхоКГ — эхокардиография; IGF-1 — инсулиноподобный фактор роста 1 типа; TGF-β1 — фактор некроза опухоли β1.

Таблица 3

## Потенциальные методы диагностики ДКМ

Методы	Оценка параметров	Параметр
Эхокардиография	Структурные изменения	ГЛЖ
	Функциональные изменения	ДД с помощью ТМК
		ДД с помощью тканевой доплерометрии
Магнитно-резонансная томография сердца с контрастированием	Структурные изменения	ГЛЖ, миокардиальный стеатоз
	Функциональные изменения	Отсроченное контрастирование с гадолинием для диагностики диастолической и систолической функций ЛЖ
	Метаболические изменения	Содержание в кардиомиоцитах триглицеридов и соотношение фосфокреатина к аденозинтрифосфату
Позитронно-эмиссионная томография	Метаболические и гемодинамические изменения	Метаболические нарушения в кардиомиоцитах и оценка кровотока
Коронароангиография	Функциональные и гемодинамические изменения	Среднее давление заклинивания в капиллярах ЛА, конечное диастолическое давление в ЛЖ для оценки ДД, микроваскулярная ИБС
Эндомиокардиальная биопсия	Структурные, метаболические изменения	Дифференциальная диагностика поражения миокарда с дилатационным фенотипом
Серология	Структурные изменения	Матриксные металлопротеиназы, тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ для оценки фиброза миокарда
	Функциональные изменения	Микро-РНК для оценки контрактильной функции миокарда
		N-терминальный пептид проколлагена 3 типа для оценки дисфункции ЛЖ
		Мозговой натрийуретический пептид для оценки диастолической и систолической функций ЛЖ
		Тропонины для оценки дисфункции ЛЖ

**Примечание:** ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка; ДД ЛЖ — диастолическая дисфункция ЛЖ; ЛА — легочная артерия; РНК — рибонуклеиновая кислота; ТМК — трансмитральный кровоток.

ческую и / или диастолическую дисфункции на этой стадии. Значительные фиброзные и микроциркуляторные изменения происходят в миокарде на поздних стадиях ДКМ. Эта стадия обычно ассоциируется с явной ХСН, ИБС и АГ.

Для диагностики ДКМ на доклинических стадиях ряд авторов предлагают использовать не только инструментальные методы диагностики структурных нарушений кардиомиоцитов, но и некоторые биомаркеры, отражающие

метаболические нарушения, дисбаланс цитокинов, коллагенообразования, экспрессии аномальных генов и другие [9,24]. В табл. 3 представлены потенциальные методы диагностики ДКМ с выделением определенных параметров, позволяющих обнаружить изменения метаболизма, структуры и функций кардиомиоцитов (Адаптировано из W.S. Lee и соавт., N. Alonso и соавт., K.E. Gil и соавт., R. Guo и соавт., N. Ghosh и соавт. [9, 25-28]).

Таблица 4

**Стратегические направления и механизмы действия препаратов для лечения и профилактики ДКМ**

Стратегии	Класс препаратов / препарат, механизмы действия
Модификация образа жизни (увеличение физической активности, низкокалорийная диета) [29, 30]	Уменьшение инсулинорезистентности, снижение риска ССЗ и общей смертности
Сахароснижающие препараты	Метформин [31]: регуляция апоптоза кардиомиоцитов, снижение смертности
	Тиазолидиндионы [32]: улучшают дисфункцию сердца, усвоение глюкозы кардиомиоцитами
	Агонисты ГПП-1 [33]: подавляют апоптоз кардиомиоцитов, улучшают вазодилатацию
	Ингибиторы ДПП-4 [34]: профилактика диастолической дисфункции за счет подавления формирования фиброза в миокарде и оксидативного стресса
	Ингибиторы SGLT2 [34, 35]: контроль висцерального жира, АД, артериальной жесткости, альбуминурии, веса, оксидативного стресса, гиперинсулинемии, уровня мочевой кислоты в крови
Вазоактивные препараты	ИАПФ/АРА/АМКР [36, 37]: улучшают симптомы ХСН, снижают смертность
	ББ [37, 38]: снижают госпитализации и смертность, улучшают симптомы ХСН
	Ингибиторы 5ФД [39]: улучшают функции миокарда и ремоделирование сердца
Липидкорректирующая терапия	Статины [40]: уменьшают фиброз миокарда и воспаление, улучшают функции миокарда
	Синтетические олигонуклеотиды [28]: модулируют микроРНК
	Фактор роста фибробластов-21 [41]: подавляет оксидативный стресс, липидмодулирующий эффект
Метаболические модуляторы	Триметазидин [42]: подавляет свободнорадикальное окисление, улучшает эндотелиальную функцию, подавляет апоптоз, ослабляет липотоксичность
	Ранолазин [43]: нормализует концентрацию внутриклеточного кальция в кардиомиоцитах
Травы [44]	Ресвератрол [45]: снижает триглицериды, снижает ЧСС, уменьшает гликемию
	Экстракт трехкрыльника Регеля [46], шалфей красный, полисахариды астрагала, корень куркумы, экстракт цветка пуэрария: подавление воспаления, предотвращение развития оксидативного стресса, торможение неблагоприятного ремоделирования сердца, замедление коллагенообразования

**Примечание:** АД — артериальное давление; АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов; АРА — антагонисты рецепторов ангиотензина II; ББ — бета-адреноблокаторы; ГПП-1 — глюкагонподобный пептид 1 типа; ДПП-4 — дипептидилпептидаза-4; ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; РНК — рибонуклеиновая кислота; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; 5-ФД — 5-фосфодиэстераза; ЧСС — частота сердечных сокращений; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; SGLT-2 — натрий-глюкозный ко-транспортер 2 типа.

Профилактика и терапевтические стратегии при ДКМ

В последнее время более глубокое понимание патофизиологии и патогенеза ДКМ позволило улучшить варианты ведения больных СД в целях профилактики развития и лечения ДКМ на доклинической стадии [9]. Они включают в себя изменения образа жизни, улучшение контроля диабета, управление сосуществующей АГ и ИБС, если таковые имеются, липидкорректирующую терапию и лечение ХСН. В табл. 4 представлены основные используемые в клинической практике и потенциальные стратегические направления в лечении и профилактике ДКМ.

Кроме вышеперечисленных стратегических направлений терапии ДКМ, в последние годы также развивается клеточная терапия и генетическая коррекция аномалий энергетического метаболизма кардиомиоцитов и фибробластов [47, 48]. Например, ген доставки фактора роста нерва сохраняет плотность микрососудов, сердечную перфузию, диастолическую и систолическую функцию ЛЖ. Системное введение гена *Pim-1* улучшает диастолическую функцию ЛЖ и предотвращает сердечный апоптоз, фиброз и развитие ХСН.

### Заключение

ДКМ является важным, но недостаточно изученным осложнением СД как 1, так и 2 типов, характеризующимся высоким риском развития ХСН и смертельных исходов. Распространенность ДКМ варьирует в широких пределах, что может быть связано с различиями диагностических критериев, используемых в исследованиях. Патофизиология и патогенез ДКМ до сих пор до конца не изучены. Предлагаемые механизмы

включают инсулинорезистентность, микроангиопатию, липотоксичность, хронический метаболический и окислительный стресс, кардиальную автономную нейропатию, воспаление, иммунные нарушения, генетическую детерминированность и другие. До развития ХСН ДКМ протекает бессимптомно с возможной дисфункцией ЛЖ при выполнении ЭхоКГ. В качестве потенциальных диагностических инструментальных методов предлагается использовать магнитно-резонансную и позитронно-эмиссионную томографию сердца, различные сывороточные / плазменные биомаркеры, в экспериментальных исследованиях — эндомикардиальную биопсию. Используемыми в клинической практике и потенциальными стратегическими направлениями в тактике ведения больных ДКМ считают изменение образа жизни, оптимальный контроль АД за счет блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadреналовой систем, гликемический контроль с применением метформина, ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа и дипептидилпептидазы-4, агонистов глюкагон-подобного пептида 1 типа, тиазолидиндионов, липидкорректирующую терапию, модуляторы энергетического обмена, некоторые препараты трав. В настоящее время изучаются новые терапевтические подходы, включающие клеточную или генную терапию. Для определения клинически эффективных мишеней в целях предотвращения ДКМ и развития ХСН необходимы дальнейшие исследования, позволяющие понять точные патогенетические механизмы ее возникновения.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Trachanas K., Sideris S., Aggeli C., Poulidakis E., Gatzoulis K., Tousoulis D., et al. Diabetic cardiomyopathy: from pathophysiology to treatment. *Hellenic J Cardiol.* 2014;55:411–421. PMID: 25243440
2. Lundbaek K. Diabetic angiopathy. A specific vascular disease. *Lancet.* 1954;263:377–379. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(54\)90924-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(54)90924-1)
3. Rubler S., Dlugash J., Yuceoglu Y.Z., Kumral T., Branwood A.W., Grishman A., et al. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol.* 1972;30:595–602. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(72\)90595-4](https://doi.org/10.1016/0002-9149(72)90595-4)
4. Kannel W.B., Hjortland M., Castelli W.P. Role of diabetes in congestive heart failure; the Framingham study. *Am J Cardiol.* 1974;34:29–34. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(74\)90089-7](https://doi.org/10.1016/0002-9149(74)90089-7)
5. Penpargkul S., Fein F., Sonnenblick E.H., Scheuer J. Depressed cardiac sarcoplasmic reticular function from diabetic rats. *J Mol Cell Cardiol.* 1981;13:303–9. [https://doi.org/10.1016/0022-2828\(81\)90318-7](https://doi.org/10.1016/0022-2828(81)90318-7)
6. Trost S.U., Belke D.D., Bluhm W.F., Meyer M., Swanson E., Dillmann W.H. Overexpression of the sarcoplasmic reticulum Ca(2+)-ATPase improves myocardial contractility in diabetic cardiomyopathy. *Diabetes.* 2002;51:1166–71. <https://doi.org/10.2337/diabetes.51.4.1166>
7. Lorenzo-Almorós A., Tuñón J., Orejas M., Cortés M., Egido J., Lorenzo Ó. Diagnostic approaches for diabetic cardiomyopathy. *Cardiovasc Diabetol.* 2017;16(1):28. <https://doi.org/10.1186/s12933-017-0506-x>
8. Marcinkiewicz A., Ostrowski S., Drzewoski J. Can the onset of heart failure be delayed by treating diabetic cardiomyopathy? *Diabetol Metab Syndr.* 2017;9:21. <https://doi.org/10.1186/s13098-017-0219-z>
9. Lee W.S., Kim J. Diabetic cardiomyopathy: where we are and where we are going. *Korean J Intern Med.* 2017;32(3):404–421. <https://doi.org/10.3904/kjim.2016.208>
10. Dillmann W.H. Diabetic Cardiomyopathy. *Circ Res.* 2019;124(8):1160–1162. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.314665>
11. Jia G., Hill M.A., Sowers J.R. Diabetic Cardiomyopathy: An Update of Mechanisms Contributing to This Clinical Entity. *Circ Res.* 2018;122(4):624–638. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.311586>

12. Jia G., DeMarco V.G., Sowers J.R. Insulin resistance and hyperinsulinaemia in diabetic cardiomyopathy. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12(3):144-153. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.216>
13. Mellor K.M., Bell J.R., Ritchie R.H., Delbridge L.M. Myocardial insulin resistance, metabolic stress and autophagy in diabetes. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2013;40(1):56-61. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2012.05738.x>
14. Guo R., Nair S. Role of microRNA in diabetic cardiomyopathy: From mechanism to intervention. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2017;1863(8):2070-2077. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2017.03.013>
15. Borghetti G., von Lewinski D., Eaton D.M., Sourij H., Houser S.R., Wallner M. Diabetic Cardiomyopathy: Current and Future Therapies. Beyond Glycemic Control. *Front Physiol.* 2018;9:1514. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01514>
16. Konduracka E., Cieslik G., Galicka-Latala D., Rostoff P., Pietrucha A., Latacz P., et al. Myocardial dysfunction and chronic heart failure in patients with long-lasting type 1 diabetes: a 7-year prospective cohort study. *Acta Diabetol.* 2013;50(4):597-606. <https://doi.org/10.1007/s00592-013-0455-0>
17. Dandamudi S., Slusser J., Mahoney D.W., Redfield M.M., Rodeheffer R.J., Chen H.H. The prevalence of diabetic cardiomyopathy: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *J Card Fail.* 2014;20(5):304-9. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2014.02.007>
18. Караваев П. Г., Веклич А. С., Козиолова Н. А. Диабетическая кардиомиопатия: особенности сердечно-сосудистого моделирования. *Российский кардиологический журнал.* 2019;24(11):42-47. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-11-42-47>
19. Kenny H.C., Abel E.D. Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circ Res.* 2019;124(1):121-141. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.311371>
20. Echouffo-Tcheugui J.B., Xu H., DeVore A.D., Schulte P.J., Butler J., Yancy C.W., et al. Temporal trends and factors associated with diabetes mellitus among patients hospitalized with heart failure: Findings from Get With The Guidelines-Heart Failure registry. *Am Heart J.* 2016;182:9-20. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2016.07.025>
21. Loncarevic B., Trifunovic D., Soldatovic I., Vujisic-Tesic B. Silent diabetic cardiomyopathy in everyday practice: a clinical and echocardiographic study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2016;16(1):242. <https://doi.org/10.1186/s12872-016-0395-z>
22. Seferović P.M., Paulus W.J. Clinical diabetic cardiomyopathy: a two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes. *Eur Heart J.* 2015;36(27):1718-1727c. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv134/>
23. Fang Z.Y., Prins J.B., Marwick T.H. Diabetic cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic implications. *Endocr Rev.* 2004;25(4):543-567. <https://doi.org/10.1210/er.2003-0012>
24. Negishi K. Echocardiographic feature of diabetic cardiomyopathy: where are we now? *Cardiovasc Diagn Ther.* 2018;8(1):47-56. <https://doi.org/10.21037/cdt.2018.01.03>
25. Alonso N., Moliner P., Mauricio D. Pathogenesis, Clinical Features and Treatment of Diabetic Cardiomyopathy. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1067:197-217. [https://doi.org/10.1007/5584\\_2017\\_105](https://doi.org/10.1007/5584_2017_105)
26. Gil K.E., Pawlak A., Gil R.J., Frontczak-Baniewicz M., Bil J. The role of invasive diagnostics and its impact on the treatment of dilated cardiomyopathy: A systematic review. *Adv Med Sci.* 2016;61(2):331-343. <https://doi.org/10.1016/j.advms.2016.07.001>
27. Guo R., Nair S. Role of microRNA in diabetic cardiomyopathy: From mechanism to intervention. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2017;1863(8):2070-2077. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2017.03.013>
28. Ghosh N., Katare R. Molecular mechanism of diabetic cardiomyopathy and modulation of microRNA function by synthetic oligonucleotides. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):43. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0684-1>
29. Hafstad A.D., Boardman N., Aasum E. How exercise may amend metabolic disturbances in diabetic cardiomyopathy. *Antioxid Redox Signal.* 2015;22(17):1587-1605. <https://doi.org/10.1089/ars.2015.6304>
30. Waldman M., Cohen K., Yadin D., Nudelman V., Gorfil D., Laniado-Schwartzman M., et al. Regulation of diabetic cardiomyopathy by caloric restriction is mediated by intracellular signaling pathways involving 'SIRT1 and PGC-1α'. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):111. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0754-4>
31. Chen Q., Thompson J., Hu Y., Das A., Lesnefsky E.J. Metformin attenuates ER stress-induced mitochondrial dysfunction. *Transl Res.* 2017;190:40-50. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2017.09.003>
32. Borghetti G., von Lewinski D., Eaton D.M., Sourij H., Houser S.R., Wallner M. Diabetic Cardiomyopathy: Current and Future Therapies. *Beyond Glycemic Control. Front Physiol.* 2018;9:1514. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01514>
33. Wu L., Wang K., Wang W., Wen Z., Wang P., Liu L., Wang D.W. Glucagon-like peptide-1 ameliorates cardiac lipotoxicity in diabetic cardiomyopathy via the PPARα pathway. *Aging Cell.* 2018;17(4):e12763. <https://doi.org/10.1111/acer.12763>
34. Levelt E., Gulsin G., Neubauer S., McCann G.P. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Diabetic cardiomyopathy: pathophysiology and potential metabolic interventions state of the art review. *Eur J Endocrinol.* 2018;178(4):R127-R139. <https://doi.org/10.1530/EJE-17-0724>
35. Pan G., Deshpande M., Pang H., Palaniyandi S.S. Precision medicine approach: Empagliflozin for diabetic cardiomyopathy in mice with aldehyde dehydrogenase (ALDH) 2 \* 2 mutation, a specific genetic mutation in millions of East Asians. *Eur J Pharmacol.* 2018;839:76-81. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.09.021>
36. Liu W., Gong W., He M., Liu Y., Yang Y., Wang M., et al. Spirolactone Protects against Diabetic Cardiomyopathy in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *J Diabetes Res.* 2018;2018:9232065. <https://doi.org/10.1155/2018/9232065>
37. Sivasankar D., George M., Sriram D.K. Novel approaches in the treatment of diabetic cardiomyopathy. *Biomed Pharmacother.* 2018;106:1039-1045. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.07.051>
38. Yilmaz S., Canpolat U., Aydogdu S., Abboud H.E. Diabetic Cardiomyopathy; Summary of 41 Years. *Korean Circ J.* 2015;45(4):266-272. <https://doi.org/10.4070/kcj.2015.45.4.266>
39. Di Luigi L., Corinaldesi C., Colletti M., Scolletta S., Antinozzi C., Vannelli G.B., et al. Phosphodiesterase Type 5 Inhibitor Sildenafil Decreases the Proinflammatory Chemokine CXCL10 in Human Cardiomyocytes and in Subjects with Diabetic Cardiomyopathy. *Inflammation.* 2016;39(3):1238-52. <https://doi.org/10.1007/s10753-016-0359-6>
40. Carillion A., Feldman S., Na N., Biais M., Carpentier W., Birrenbaum A., et al. Atorvastatin reduces β-Adrenergic dysfunction in rats with diabetic cardiomyopathy. *PLoS One.* 2017;12(7):e0180103. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180103>
41. Yang H., Feng A., Lin S., Yu L., Lin X., Yan X., et al. Fibroblast growth factor-21 prevents diabetic cardiomyopathy via AMPK-mediated antioxidation and lipid-lowering effects in the heart. *Cell Death Dis.* 2018;9(2):227. <https://doi.org/10.1038/s41419-018-0307-5>
42. Zhang L., Ding W.Y., Wang Z.H., Tang M.X., Wang F., Li Y., et al. Early administration of trimetazidine attenuates

- diabetic cardiomyopathy in rats by alleviating fibrosis, reducing apoptosis and enhancing autophagy. *J Transl Med.* 2016;14(1):109. <https://doi.org/10.1186/s12967-016-0849-1>
43. Gollmer J., Zirlik A., Bugger H. Mitochondrial Mechanisms in Diabetic Cardiomyopathy. *Diabetes Metab J.* 2020;44(1):33-53. <https://doi.org/10.4093/dmj.2019.0185>
44. Tian J., Zhao Y., Liu Y., Liu Y., Chen K., Lyu S. Roles and Mechanisms of Herbal Medicine for Diabetic Cardiomyopathy: Current Status and Perspective. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:8214541. <https://doi.org/10.1155/2017/8214541>
45. Fang W.J., Wang C.J., He Y., Zhou Y.L., Peng X.D., Liu S.K. Resveratrol alleviates diabetic cardiomyopathy in rats by improving mitochondrial function through PGC-1 $\alpha$  deacetylation. *Acta Pharmacol Sin.* 2018;39(1):59-73. <https://doi.org/10.1038/aps.2017.50>
46. Wen H.L., Liang Z.S., Zhang R., Yang K. Anti-inflammatory effects of triptolide improve left ventricular function in a rat model of diabetic cardiomyopathy. *Cardiovasc Diabetol.* 2013;12:50. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-12-50>
47. Huynh K., Bernardo B.C., McMullen J.R., Ritchie R.H. Diabetic cardiomyopathy: mechanisms and new treatment strategies targeting antioxidant signaling pathways. *Pharmacol Ther.* 2014;142(3):375-415. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2014.01.003>
48. Park I.H., Song Y.S., Joo H.W., Shen G.Y., Seong J.H., Shin N.K., et al. Role of MicroRNA-34a in Anti-Apoptotic Effects of Granulocyte-Colony Stimulating Factor in Diabetic Cardiomyopathy. *Diabetes Metab J.* 2020;44(1):173-185. <https://doi.org/10.4093/dmj.2018.0211>

## Информация об авторах

**Козиолова Наталья Андреевна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней №2, ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия. ORCID: 0000-0001-7003-5186. E-mail: [nakoziolova@mail.ru](mailto:nakoziolova@mail.ru).

**Караваев Павел Георгиевич**, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней №2, ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия. ORCID: 0000-0003-1103-3812. E-mail: [pakarawaew@mail.ru](mailto:pakarawaew@mail.ru).

**Веклич Андрей Станиславович**, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней №2, ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия. ORCID: 0000-0002-8769-7335. E-mail: [andrei\\_veklich@mail.ru](mailto:andrei_veklich@mail.ru).

## Information about the authors

**Natalya A. Koziołova**, Dr. Ci. (Med.), Prof., Academician Ye.A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia. ORCID: 0000-0001-7003-5186. E-mail: [nakoziolova@mail.ru](mailto:nakoziolova@mail.ru).

**Pavel G. Karavaev**, Academician Ye.A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia. ORCID: 0000-0003-1103-3812. E-mail: [pakarawaew@mail.ru](mailto:pakarawaew@mail.ru).

**Andrey S. Veklich**, Academician Ye.A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia. ORCID: 0000-0002-8769-7335. E-mail: [andrei\\_veklich@mail.ru](mailto:andrei_veklich@mail.ru).