



Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка на фоне сахарного диабета: общие механизмы и возможная тактика терапии

В.Н. Ларина✉, И.К. Скиба, В.Г. Ларин, М.П. Михайлузова, А.С. Скиба

ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

В обзоре обсуждаются взаимосвязь хронической сердечной недостаточности (ХСН) и сахарного диабета 2-го типа, метаболические фенотипы пациентов с ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ХСНсФВЛЖ), особенности патофизиологического взаимодействия сахарного диабета и ХСНсФВЛЖ. Показано, что неинфекционное хроническое воспаление, метаболические нарушения и сопутствующие патологии являются патофизиологической основой ХСНсФВЛЖ. Рассмотрены понятие диабетической кардиомиопатии, ее молекулярно-биологический механизм, а также текущие возможности терапии данной патологии с учётом влияния на прогноз.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет, метаболический фенотип, прогноз, лечение, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа

Для цитирования: Ларина В.Н., Скиба И.К., Ларин В.Г., Михайлузова М.П., Скиба А.С. Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка на фоне сахарного диабета: общие механизмы и возможная тактика терапии. CardioСоматика. 2022;13(2):115–123. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS110912>

REVIEW

Heart failure with preserved left ventricular ejection fraction amidst diabetes mellitus: from general mechanisms to possible therapy tactics

Vera N. Larina✉, Ivan K. Skiba, Vladimir G. Larin, Marina P. Mikhailusova, Angelina S. Skiba

Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Moscow, Russia

ABSTRACT

The review discusses the relationship between chronic heart failure and diabetes mellitus type 2, metabolic phenotypes of patients with chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction (HFpEF), features of the pathophysiological interaction between diabetes mellitus and HFpEF. Chronic inflammatory condition, metabolic disorders and comorbidities are the pathophysiological basis of HFpEF. The review discusses the concept of diabetic cardiomyopathy, its molecular mechanism and current possibilities of treating this pathology, considering the impact on the prognosis.

Keywords: chronic heart failure, diabetes mellitus, metabolic phenotype, prognosis, treatment, sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors

For citation: Larina VN, Skiba IK, Larin VG, Mikhailusova MP, Skiba AS. Heart failure with preserved left ventricular ejection fraction amidst diabetes mellitus: from general mechanisms to possible therapy tactics. *Cardiosomatics*. 2022;13(2):115–123. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS110912>

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия
ДИ – доверительный интервал
НГЛТ-2 – натрий-глюкозный котранспортер 2-го типа
ОР – относительный риск
ОШ – отношение шансов
СД – сахарный диабет
СЖК – свободные жирные кислоты
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

ФВ – фракция выброса
ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка
ФК – функциональный класс
ХБП – хроническая болезнь почек
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ХСНсФВЛЖ – хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка
ХСНснФВЛЖ – хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка

ВВЕДЕНИЕ

Прогноз пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) часто неблагоприятен и зависит от множества факторов и условий, определяемых уровнем приверженности терапии; приемом лекарственных средств, противопоказанных при данной патологии; внезапно развившимися заболеваниями, такими как пневмония, тромбоэмболия легочной артерии, острый коронарный синдром и другими; тяжестью нарушений ритма сердца и проводимости, длительно существующими заболеваниями [1, 2].

Сахарный диабет (СД) – одно из наиболее частых сопутствующих заболеваний у больных ХСН, которое вносит определенный вклад в общую и сердечно-сосудистую смертность таких пациентов [3, 4].

Сахарный диабет 2-го типа ассоциирован с ухудшением состояния и неблагоприятным прогнозом у лиц с ХСН как со сниженной, так и с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ), по сравнению с пациентами, не страдающими СД. У пациентов с ХСН данное заболевание регистрируется в 26,1–40,0% случаев [5–8], в свою очередь, встречаемость ХСН у пациентов с СД колеблется от 10 до 22% и достигает 46–75% при ХСН с сохраненной ФВЛЖ (ХСНсФВЛЖ) [3, 9], что свидетельствует о тесной взаимосвязи между этими патологиями.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ФЕНОТИПЫ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

На долю ХСНсФВЛЖ приходится около 50% всех случаев сердечной недостаточности с максимальной встречаемостью в более старшем возрасте [10]. ХСНсФВЛЖ связана с высокой заболеваемостью и смертностью: 2-летний риск госпитализации достигает 35%, смертности – 14%, что практически аналогично или немного ниже последней при ХСН со сниженной ФВЛЖ (ХСнсФВЛЖ) [11]. Прогноз пациентов с ХСНсФВЛЖ сильно зависит от наличия и выраженности сопутствующих заболеваний: артериальной гипертензии (АГ), фибрилляции предсердий, хронической болезни почек (ХБП), ожирения и СД. Из-за нарастающей распространенности вследствие глобального старения населения, неблагоприятного прогноза и ограниченных терапевтических возможностей данный фенотип считается одним из наиболее уязвимых в области сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и внутренних болезней, требует изучения и решения ряда проблем.

Хроническую сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка изначально рассматривали исключительно в качестве патологии сердца, характеризующейся диастолической дисфункцией, гипертрофией кардиомиоцитов и фиброзом миокарда. Со временем было установлено, что экстракардиальные механизмы также играют немаловажную роль в патофизиологии данного фенотипа, что способствовало переименованию его в многофакторное мультисистемное заболевание [12–15].

Действительно, ХСНсФВЛЖ представляет собой полиорганный синдром со множественными гетерогенными фенотипами и патофизиологическими расстройствами, затрагивающими сердечно-сосудистую, бронхолегочную, скелетно-мышечную, выделительную, иммунную и эндокринную системы организма. В частности, изменения миокарда у пациентов с ХСНсФВЛЖ характеризуются структурным ремоделированием и аномалиями на клеточном уровне: гипертрофией кардиомиоцитов, фиброзом и воспалением, которые приводят к нарушению диастолической функции левого желудочка, что в свою очередь усугубляется на фоне сопутствующего СД [16–19].

В настоящее время предложено выделять несколько фенотипов ХСНсФВЛЖ, ассоциированных с СД. S.J. Shah и соавт. [20] предложили подтип «разновидность патологий», определяемый наличием комбинации АГ, СД/метаболического синдрома, ожирения и/или ХБП. Авторы призвали научное медицинское сообщество к дискуссии для определения верного названия данной патологии: «болезнь воспаления», «болезнь кардиомиоцитов» или «болезнь митохондрий»? M. Obokata и соавт. [21] описали подтип «ожирение», включающий в себя концентрическую гипертрофию левого желудочка, дилатацию и дисфункцию правого желудочка, увеличение эпикардального жира. Данное предложение M. Obokata и соавт. не случайно, поскольку ожирение (лат. *adipositas, obesitas*) и СД 2-го типа в последние годы становятся актуальнейшими медицинскими и социальными проблемами в рамках нарастающей неинфекционной эпидемии, названной термином *globesity* (глобальность + ожирение), в связи с тем, что третья часть населения планеты (38%) имеет избыточную массу тела или ожирение и к 2030 году ожидается увеличение этого количества до ~1,1 млрд человек [22, 23].

Поскольку ХСНсФВЛЖ является действительно прогрессирующей гетерогенной комплексной патологией, вероятно, в основе патогенеза лежат субклиническое неинфекционное хроническое воспаление и метаболические нарушения, обусловленные кластером факторов риска и заболеваний [24–26].

Накопление чрезмерного количества эпикардальной адипозной ткани, продуцирующей медиаторы воспаления с высокой активностью, с последующим развитием микрососудистой и эндотелиальной дисфункции, формированием фиброза в прилегающем миокарде на фоне сохраненной ФВЛЖ, позволило выделить «воспалительно-метаболический» фенотип ХСНсФВЛЖ, который в большинстве случаев регистрируется у лиц женского пола в более старшем возрасте, с сопутствующими АГ, СД и метаболическими расстройствами [27]. Нарушение диастолической функции, повышенная миокардиальная жесткость и фиброз, увеличение давления наполнения левого желудочка и конечно-диастолического размера левого желудочка по результатам эхокардиографического исследования независимо от атеросклеротического вовлечения коронарных артерий, визуальные и лабораторные признаки системного неинфекционного воспаления на фоне экспансии и изменения активности адипозной ткани разной локализации, повышенная активность нейрогуморальных систем, микрососудистая эндотелиальная дисфункция – все это является неотъемлемыми характеристиками данного фенотипа сердечной недостаточности, особенно протекающей на фоне СД [28, 29].

ПОНЯТИЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

В основе связи между СД и сердечной недостаточностью находятся не только процессы, обусловленные нарушением кровоснабжения на фоне ишемической болезни сердца, но и метаболические нарушения, такие как глюкозотоксичность и липотоксичность, которые развиваются вследствие изменения микроциркуляции и капиллярной недостаточности, дисфункции эндотелия и инсулинорезистентности [30].

Эндотелий сосудистого русла не зависит от инсулина, но является первичной мишенью для последнего. При длительно существующей гипергликемии химически высокоактивная глюкоза и продукты ее распада повреждают белки клеток крови и эндотелия сосудов. При инсулинорезистентности, гиперинсулинемии и нарушенной функции эндотелия нарушаются эффекты инсулина, снижается вазодилатирующая активность оксида азота, усиливается опосредованная эндотелином-1 вазоконстрикция

и повышается проницаемость эндотелия. Нарушенная функция эндотелия усугубляет гипергликемию и провоцирует развитие сердечно-сосудистых осложнений [31, 32].

В качестве ведущих факторов риска развития инсулинорезистентности рассматривают ожирение, нарушение липидного обмена, оксидативный стресс, воспаление, стресс эндоплазматического ретикулума, а также в последние годы изучается вклад липодистрофии, ассоциированной с инсулинорезистентностью и СД. Вышеперечисленные процессы инициируются вялотекущим воспалением адипозной ткани за счёт ее гипоксии, гипертрофии, инфильтрации макрофагами; секрецией цитокинов, запускающих в жировых клетках воспалительные сигнальные каскады с участием киназ [33].

В работе [34] при изучении маркеров инсулинорезистентности и адипокинового статуса в динамике через год после острого инфаркта миокарда у 94 пациентов в возрасте от 50 до 80 лет [58,7 (52,2; 69,9) года] было подтверждено, что висцеральная жировая ткань наиболее тесно ассоциирована с риском развития СД 2-го типа (отношение шансов (ОШ) – 3,6, 95% доверительный интервал (ДИ): 2,2–4,2, площадь под кривой – 0,91, $p=0001$).

Предложено называть патологию сердца при отсутствии значимого поражения коронарных артерий, АГ и клапанных пороков сердца «диабетической кардиомиопатией» [35]. Существование этой патологии обсуждается на протяжении ряда лет, а отсутствие ее однозначных диагностических критериев не позволяет оценить точную встречаемость [36–38]. К примеру, у пациентов с ожирением, резистентностью к инсулину и дислипидемией из-за схожей дисфункции сердца, при отсутствии СД, данное состояние описывают как «липотоксическая кардиомиопатия» или «кардиомиопатия, ассоциированная с ожирением» [39]. В связи с этим на сегодняшний день диабетическая кардиомиопатия не рассматривается как уникальная клиническая единица и требует дальнейшего изучения (рис. 1) [5].

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Механизм развития сердечной недостаточности, ассоциированной с СД, комплексный и не ограничивается развитием диабетической кардиомиопатии. Диабет-индуцированная гипергликемия и гиперинсулинемия приводят к повреждению капилляров, фиброзу и гипертрофии миокарда с митохондриальной дисфункцией. В кардиомиоцитах наблюдаются явления липотоксичности, а повышенный оксидативный стресс и воспаление приводят к фиброзу и гипертрофии миокарда. Свободные жирные кислоты (СЖК) и инсулин, стимулируя выработку воспалительных цитокинов, способствуют активации матриксных металлопротеиназ, участвующих в деградации протеинов внеклеточного матрикса и обуславливающих процессы ремоделирования сердца [40]. Нельзя исключить и ишемический генез сердечной недостаточности, ассоциированной с СД [41]. Выделяют следующие патогенетические механизмы сердечной недостаточности, ассоциированной с диабетом:

- ишемическая болезнь сердца;
- ишемия вследствие нарушения микроциркуляции;
- миокардиальный фиброз и гипертрофия миокарда левого желудочка;
- повышенная активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС);
- нарушение энергетического метаболизма миокарда и липотоксичность:
 - а) снижение утилизации глюкозы миокардом вследствие абсолютного и относительного дефицита инсулина;



Рис. 1. Изменения в сердце при диабетической кардиомиопатии. КМЦ – кардиомиоциты; РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система; АГ II – артериальная гипертензия II степени; мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота.

Fig. 1. Changes in the heart in diabetic cardiomyopathy.

- б) повышенное поглощение свободных жирных кислот, увеличение количества промежуточных продуктов липидного обмена и липотоксичность;
- оксидативный стресс в результате накопления конечных продуктов гликирования, повышенной активности РААС и митохондриальной дисфункции;
 - митохондриальная дисфункция;
 - воспаление;
 - нарушение обмена кальция в миокарде;
 - нарушения вегетативной регуляции сердца;
 - задержка натрия вследствие гиперинсулинемии.

Избыток циркулирующих СЖК (преимущественно пальмитиновой, линоленовой и стеариновой кислот), количество которых увеличивается на фоне СД и ожирения, накапливается в жировой ткани в основном в виде триглицеридов, подавляет глюкозостимулирующую секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы с последующим их апоптозом, приводя к развитию инсулинорезистентности в печени и мышцах. Эктопический жир, кроме адипоцитов висцерального жира и подкожно-жировой клетчатки, вызывает нарушение функции печени, поджелудочной железы, скелетных мышц и миокарда за счёт ухудшения функции митохондрий и окислительного стресса, приводя к липотоксичности, усугубляющей инсулинорезистентность и недостаточность β -клеток поджелудочной железы [42, 43].

Избыток СЖК в крови приводит к увеличению последних в кардиомиоцитах в виде липидных включений и триглицеридов, одновременно накапливаются диацилглицерол и церамид, разновидность сфинголипидов [39] – группы липидов, содержащих в своем составе молекулу алифатического спирта сфингозина. Церамиды рассматриваются в качестве медиаторов апоптоза клеток сердца и сосудов, провоцируют развитие атеросклероза, а их концентрация увеличивается при ишемии и АГ [44].

Диацилглицерол вызывает усиление оксидативного стресса и резистентности к инсулину посредством активации протеинкиназы С. Концентрация диацилглицерола повышается, что сопрово-

ждается увеличением количества протеинкиназы С на мембране и снижением активности в поврежденном миокарде протеинкиназы Akt, которая является ключевой мишенью PI3-киназного каскада, фосфорилирует белок AS160 (Akt substrate of 160 kDa), регулирующий выход Glut-4 на клеточную мембрану и транспорт глюкозы в клетку [45, 46].

Эти наблюдения позволяют предположить, что диацилглицерол является посредником для токсичных липидов в сердце, а церамид вызывает дисфункцию митохондрий и оксидативный стресс, увеличивает экспрессию мРНК мозгового натрийуретического пептида в кардиомиоцитах, способствует развитию гипертрофии и нарушению диастолической функции левого желудочка [47].

Механизмы, усиливающие оксидативный стресс на фоне СД, включают нарушение регуляции переноса электронов в митохондриях, повышение активности ренин-ангиотензивной системы и никотинамидадениндинуклеотидфосфат-оксидазы, накопление конечных продуктов гликирования, усиливающих в свою очередь продукцию активных форм кислорода, активирующих никотинамидадениндинуклеотидфосфат-оксидазу, воспаление, миокардиальный фиброз и гипертрофию миокарда левого желудочка [48].

Резистентность к инсулину способствует снижению утилизации глюкозы и нарушению окисления липидов, что приводит к дисбалансу в поглощении и окислении жирных кислот с последующим развитием митохондриальной дисфункции в кардиомиоцитах с накоплением липидов и образованием большого количества активных форм кислорода, усиливающих оксидативный стресс. Хроническое воспаление на фоне СД опосредовано увеличением количества инфламасом – высокомолекулярных комплексов, активирующих воспалительные каспазы и интерлейкин-1 β [49].

Другие патогенетические механизмы развития сердечной недостаточности, ассоциированной с СД, включают в себя задержку натрия из-за гиперинсулинемии и дисфункции эндотелия сосудов, сердечную вегетативную дисрегуляцию или нейропатию с последующим нарушением контроля частоты сердечных сокращений и гемодинамики, повышение внутриклеточного Ca²⁺, замедление его перемещения, снижение насосной функции Ca²⁺ саркоплазматического ретикулума и нарушение обратного захвата Ca²⁺ саркоплазматическим ретикуломом с развитием нарушения сократимости и релаксации миокарда при СД [50].

ЭФФЕКТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ: СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ

Лечение пациентов с ХСН любого фенотипа и СД 2-го типа направлено на достижение целевого уровня гликемии, липидов сыворотки крови, снижение артериального давления и уменьшение сердечно-сосудистого риска. Терапия идентична независимо от наличия или отсутствия СД. Антидиабетические препараты действуют по-разному у пациентов с ХСН, в связи с чем необходимо отдавать предпочтение наиболее безопасным лекарственным средствам, которые снижают риск неблагоприятных событий, ассоциированных с сердечной недостаточностью.

В связи с этим с 2008 года принята позиция в отношении разработки и назначения новых «многоцелевых» гипогликемических препаратов, которые не повышают риск развития ССЗ, включая сердечно-сосудистую смертность, инфаркт миокарда и инсульт; дополнительно снижают массу тела, артериальное давление; улучшают липидный профиль; являются безопасными и высокоэффективными. Длительность исследований с участием

пациентов высокого сердечно-сосудистого риска должна быть не менее 2 лет [51].

Из-за существующей U-кривой между уровнем гликированного гемоглобина и смертностью у лиц с СД и ХСН сложно улучшить прогноз, используя только гипогликемические препараты. Кроме того, гипогликемия оказывает неблагоприятное воздействие на сердечно-сосудистую систему посредством активации симпатической нервной системы и системного неинфекционного воспаления, в связи с чем важно избегать развития гипогликемии у этой категории пациентов. Метаанализ 13 крупных контролируемых исследований с участием 34 533 пациентов с СД 2-го типа показал, что интенсивное сахароснижающее лечение не привело к уменьшению риска развития сердечно-сосудистых событий, но, напротив, способствовало повышению риска развития сердечной недостаточности на 47% [52].

До 2021 года тактика ведения пациентов с ХСНсФВЛЖ в основном ограничивалась назначением диуретиков при застойных явлениях (IВ – 2016 год, IС – 2021 год) и лечением сопутствующей патологии с целью улучшения клинических симптомов, качества жизни и прогноза (IС), поскольку не существовало групп препаратов, благоприятно влияющих на прогноз при данной патологии.

В исследовании PARAGON-HF [53] с участием 4822 пациентов, имеющих ХСН II–IV ФК и ФВЛЖ $\geq 45\%$, показана тенденция к лучшим результатам у пациентов с ХСНсФВЛЖ, получавших сакубитрил/валсартан по сравнению с валсартаном, особенно у женщин с более низким значением ФВЛЖ, недавно госпитализированных по поводу ХСН. Дополнительно показан нефропротективный эффект сакубитрила/валсартана по результатам ретроспективного исследования у 274 пациентов в возрасте 72,7 года с ХБП I–II стадии и ХСНсФВЛЖ (в среднем – 54%), $p < 0,01$ [54].

В 2016 году впервые предложено рекомендовать эмпаглифлозин для лечения пациентов с СД 2-го типа в целях предупреждения развития сердечной недостаточности или продления жизни (класс рекомендаций – IIa, уровень доказательности – B) [55, 56] по результатам исследования EMPA-REG OUTCOME, где эмпаглифлозин продемонстрировал снижение риска смерти от сердечно-сосудистых событий на 38% ($p < 0,0001$), общей смертности – на 32% ($p < 0,0001$) и риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности – на 35% ($p = 0,0017$) по сравнению с плацебо [57].

В 2021 году дапаглифлозин и эмпаглифлозин рекомендованы к назначению всем пациентам с ХСНсФВЛЖ, которые получают терапию нейрогуморальными блокаторами независимо от наличия или отсутствия сопутствующего СД [19, 58, 59]. На сегодняшний день активно изучаются возможности ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (НГЛТ-2) у группы лиц с ХСНсФВЛЖ (табл. 1 [57, 60–63]).

В многоцентровом рандомизированном исследовании PRESERVED-HF сравнивали эффекты эмпаглифлозина и плацебо у 324 пациентов в возрасте 70,0 (63,0; 77,0) года, среди которых было 57% женщин с ХСНсФВЛЖ. Достигнуто улучшение клинического состояния (величина эффекта – 5,8 балла; 95% ДИ: 2,0–9,6; $p = 0,003$) и физической активности (величина эффекта – 5,3 балла; 95% ДИ: 0,7–10,0; $p = 0,026$). В группе приема дапаглифлозина также отмечено увеличение пройденной дистанции по результатам теста 6-минутной ходьбы (средняя величина эффекта – 20,1 м; 95% ДИ: 5,6–34,7; $p = 0,007$) и снижение массы тела (в среднем на 0,72 кг; 95% ДИ: 0,01–1,42; $p = 0,046$). Частота нежелательных эффектов была сопоставима в двух группах: 44 (27,2%) против 38 (23,5%) соответственно [64]. Авторы подчеркивают, что полученные результаты, свидетельствующие об улучшении клинического состояния и физической активности при ХСНсФВЛЖ, являются ключевыми

Таблица 1. Исследования, изучавшие эффекты ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка

Table 2. Studies of the effects of sodium-glucose cotransport type 2 inhibitors in patients with chronic heart failure with retained fraction of the left ventricle ejection

Исследование	Исследуемые группы	Диабет/СН в анамнезе, %	Среднее время наблюдения	Смерть от ССЗ/от всех причин	Смерть от ССЗ + госпитализации, ассоциированные с СН	Другие эффекты
IDDDIA [60]	Дапаглифлозин (n=30) против плацебо (n=30)	100/0	24 нед	НЗ/НЗ	Не зарегистрировано	Увеличение диастолического резерва левого желудочка
EMPA-REG OUTCOME [57]	Эмпаглифлозин (n=4687) против плацебо (n=2333)	100/10	3,1 года	5,7% против 8,3% в группе плацебо; ↓ОР: 32%/3,7% против 5,9% в группе плацебо	↓ОР – 34%	Смерть от ССЗ + госпитализации, ассоциированные с СН, у пациентов с анамнезом СН: незначительно
CANVAS Program [61]	Канаглифлозин (n=5795) против плацебо (n=4347)	100/14	2,4 года	Незначительно/незначительно	↓ОР – 22%	Смерть от ССЗ + госпитализации, ассоциированные с СН, у пациентов с анамнезом СН – 39% Госпитализации, ассоциированные с СН, у пациентов с анамнезом СН – 49% Госпитализация или смерть, ассоциированная с СН, – 30% Смерть от всех причин у пациентов с анамнезом СН – 30%
DECLARE-TIMI 58 [62]	Дапаглифлозин (n=8,582) против плацебо (n=8,578)	100/10	4,2 года	Незначительно/незначительно	↓ОР – 17%	Смерть от ССЗ + госпитализации, ассоциированные с СН, у пациентов с анамнезом СН – 21% (преимущественно ХСНсФВЛЖ – 38%) Госпитализации, ассоциированные с СН, у пациентов с ХСНсФВЛЖ – 36% Смерть от ССЗ у пациентов с ХСНсФВЛЖ – 45% Смерть от всех причин у пациентов с ХСНсФВЛЖ – 41%
SOLOIST-WHF [63]	Сотаглифлозин (n=608) против плацебо (n=614)	100/100	9 мес	Незначительно/незначительно	↓ОР – 29%	Смерть от ССЗ + госпитализации, ассоциированные с СН + неотложные обращения по поводу СН – 33%

Примечание: ↓ОР – снижение относительного риска; НЗ – не зарегистрировано, СН – сердечная недостаточность; ХСНсФВЛЖ – сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания.

целями лечения, с учётом того, что данная когорта людей имеет особенно серьезные проблемы со здоровьем.

Целью многоцентрового открытого рандомизированного контролируемого исследования MUSCAT-HF было сравнение лозеоглифлозина, ингибитора НГЛТ-2, в дозе 2,5 мг 1 раз в сутки и воглибозы, ингибитора альфа-глюкозидазы, в дозе 0,2 мг 3 раза в сутки у пациентов с СД 2-го типа и ХСНсФВЛЖ (ФВЛЖ >45% и концентрация В-концевого натрийуретического пептида ≥35 пг/мл) по достижению разницы концентрации этого пептида по сравнению с исходным уровнем через 12 нед лечения двумя препаратами [65]. Изучаемая конечная точка не достигнута в данном исследовании (ОШ – 0,93; 95% ДИ: 0,78–1,10; $p=0,26$). Результаты свидетельствуют об отсутствии явных доказательств влияния ингибитора НГЛТ-2 на снижение концентрации натрийуретического пептида у пациентов с СД 2-го типа и ХСНсФВЛЖ, что требует проведения дальнейших исследований.

В исследовании EMPEROR-Preserved [66] приняли участие 5988 пациентов с ХСН II–IV ФК и ФВЛЖ более 40%, которых на-

блюдали на протяжении 26,2 мес. В группе приема эмпаглифлозина в дозе 10 мг дополнительно к основному лечению наблюдалось улучшение прогноза (ОШ – 0,79; 95% ДИ: 0,61–0,88, $p<0,001$) и уменьшение частоты госпитализаций по поводу сердечной недостаточности (ОШ – 0,73; 95% ДИ: 0,69–0,90, $p<0,001$) у пациентов с ФВЛЖ 50–59% по сравнению с плацебо. Комментируя результаты исследования EMPEROR-Preserved, E. Braunwald [67] отметил, что «плотина прорвана» и ХСНсФВЛЖ больше не является «приемным ребенком (пасынком)». Этот энтузиазм объясняется значительным снижением комбинированного исхода, сочетающего сердечно-сосудистую смертность и госпитализации в связи с ХСН у пациентов, принимавших эмпаглифлозин, что рассматривается как долгожданное событие в истории данной патологии.

Механизмы действия этой группы препаратов многообразны и не ограничиваются только гипогликемическим эффектом. Выделяют метаболические и гемодинамические механизмы, благодаря которым ингибиторы НГЛТ-2 предупреждают развитие и улучшают течение сердечной недостаточности. В качестве

дополнительного механизма предложено снижение активности симпатической нервной системы, высокая активность которой имеет место при СД (рис. 2) [68–70].

Предположительно улучшение прогноза пациентов с ХСН на фоне приема ингибиторов НГЛТ-2 связано с повышением концентрации гематокрита и гемоглобина, что, вероятно, отражает уменьшение объёма циркулирующей крови, в частности внутрисосудистого объёма, хотя нельзя исключить и значимость других механизмов: снижения концентрации мочевой кислоты; воздействия на воспаление, жировую ткань; экскреции жидкости; стабилизации канальцево-гломерулярной обратной связи и нефропротекции [57]. Диуретический эффект ингибиторов НГЛТ-2 заслуживает особого внимания, особенно при сопутствующей объёмной перегрузке, поскольку результаты исследования EMPEROR-Preserved подтвердили его вспомогательную роль: наблюдалось снижение риска на 21% в первичной комбинированной конечной точке за счёт снижения числа госпитализаций по поводу СН, поскольку не было зарегистрировано значимой разницы в смертности от ССЗ. Таким образом, группу ингибиторов НГЛТ-2 можно рассматривать в качестве болезнь-модифицирующих сердечно-сосудистых лекарственных препаратов при лечении пациентов с ХСНсФВЛЖ независимо от наличия СД [71–73].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гипергликемия, инсулинорезистентность, гиперлипидемия, нарушение функции эндотелия и экспрессии генов, кардиальная автономная нейропатия, окислительный стресс и непосредственное влияние гипергликемии на кардиомиоциты вносят вклад в развитие сердечной недостаточности при сахарном диабете, что обуславливает общие патогенетические механизмы, способствующие прогрессированию этих двух патологий. Кроме того, сахарный диабет наряду с более старшим возрастом и артериальной гипертензией предопределяет нарастающее число пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. Неблагоприятный прогноз пациентов с такой патологией находится в тесной зависимости от сопутствующего сахарного диабета, в связи с чем необходимо безопасное, эффективное и мультифакторное лечение с учётом метаболических изменений и достижений медицины в снижении риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Учитывая представленные выше результаты контролируемых клинических исследований, наибольшую пользу в плане благоприятного прогноза пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса ле-

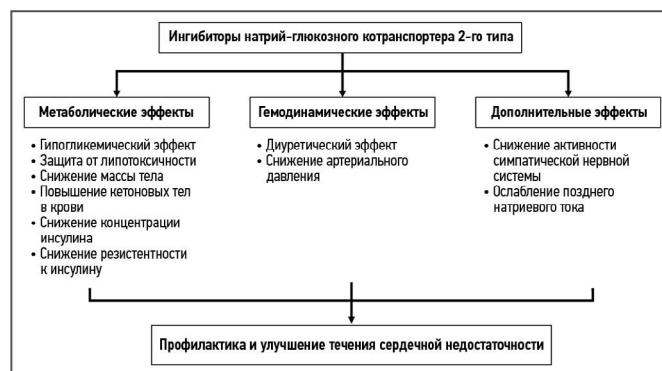


Рис. 2. Механизмы, при помощи которых ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа предупреждают развитие и улучшают течение сердечной недостаточности.

Fig. 2. Mechanisms by which sodium-glucose cotransport type 2 inhibitors prevent the development and improve the flow of heart failure.

вого желудочка и сахарного диабета 2-го типа можно ожидать от ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, изучение которых продолжается в наши дни.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Ларина Вера Николаевна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. поликлинической терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова. E-mail: larinav@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7825-5597

Скиба Иван Константинович – ординатор каф. поликлинической терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова. ORCID: 0000-0001-7825-5597

Ларин Владимир Геннадьевич – к.м.н., доц. каф. поликлинической терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова. ORCID: 0000-0002-3177-3407

Михайлуова Марина Петровна – к.м.н., доц. каф. поликлинической терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова. ORCID: 0000-0003-0271-6726

Скиба Ангелина Сергеевна – ординатор каф. поликлинической терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова. ORCID: 0000-0001-8250-4939

✉ **Vera N. Larina** – MD, D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: larinav@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7825-5597

Ivan K. Skiba – resident, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0002-0852-4349

Vladimir G. Larin – MD, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0002-3177-3407

Marina P. Mikhailusova – MD, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0003-0271-6726

Angelina S. Skiba – resident, Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0001-8250-4939

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Козиолова Н.А., Веклич А.С., Караваев П.Г. Факторы риска развития острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(4):19–26. [Koziolova NA, Veklich AS, Karavaev PG. Risk factors for acute decompensated heart failure in type 2 diabetes patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(4):19–26 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4-3717
2. Мамедов М.Н., Марданов Б.У., Попрыго М.В. Изучение особенностей течения декомпенсированной хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом. *Российский кардиологический журнал*. 2017;22(8):36–41. [Mamedov MN, Mardanov BU, Poprygo MV. Decompensated chronic heart failure course in diabetes patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;22(8):36–41 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2017-8-36-41
3. Bozkurt B, Aguilar D, Deswal A, et al. Contributory risk and management of comorbidities of hypertension, obesity, diabetes mellitus, hyperlipidemia, and metabolic syndrome in chronic heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134(23):e535–e578. DOI:10.1161/CIR.0000000000000450
4. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995–2008. DOI:10.1056/NEJMoa1911303
5. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41(2):255–323. DOI:10.1093/eurheartj/ehz486
6. Гиляревский С.Р., Гаврилов Д.В., Гусев А.В. Результаты ретроспективного анализа записей электронных амбулаторных медицинских карт пациентов с хронической сердечной недостаточностью: первый российский опыт. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(5):147–155 [Gilyarevsky SR, Gavrilov DV, Gusev AV. Retrospective analysis of electronic health records of patients with heart failure: the first Russian experience. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(5):147–155 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4502
7. Seferović PM, Petrie MC, Filippatos GS, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(5):853–872. DOI:10.1002/ejhf.1170
8. Radhoe SP, Veenis JF, Linssen GCM, et al. Diabetes and treatment of chronic heart failure in a large real-world heart failure population. *ESC Heart Fail*. 2022;9(1):353–362. DOI:10.1002/ehf2.13743
9. Cavender MA, Steg PG, Smith SC Jr, et al. Impact of diabetes mellitus on hospitalization for heart failure, cardiovascular events, and death: outcomes at 4 years from the reduction of atherosclerosis for continued health (REACH) registry. *Circulation*. 2015;132(10):923–31. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014796
10. Dunlay SM, Roger VL, Redfield MM. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14(10):591–602. DOI:10.1038/nrcardio.2017.65
11. Lam CSP, Gamble GD, Ling LH, et al. Mortality associated with heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a prospective international multi-ethnic cohort study. *Eur Heart J*. 2018;39(20):1770–1780. DOI:10.1093/eurheartj/ehy005
12. Агеев Ф.Т. Диастолическая сердечная недостаточность: 10 лет знакомства. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2010;11(1):69–76 [Ageev FT. Diastolicheskaja serdechnaja nedostatochnost': 10 let znakomstva. *Russian Heart Failure Journal*. 2010;11(1):69–76 (in Russian)].
13. van Heerebeek L, Borbély A, Niessen HW, et al. Myocardial structure and function differ in systolic and diastolic heart failure. *Circulation*. 2006;113(16):1966–1973. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.587519
14. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I: diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function. *Circulation*. 2002;105(11):1387–1393. DOI:10.1161/hc1102.105289
15. Youn JC, Ahn Y, Jung HO. Pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Heart Fail Clin*. 2021;17(3):327–335. DOI:10.1016/j.hfc.2021.02.001
16. Mishra S, Kass DA. Cellular and molecular pathobiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18(6):400–423. DOI:10.1038/s41569-020-00480-6
17. Манукян М.А., Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., и др. Особенности хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у больных резистентной артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа. *Сахарный диабет*. 2021;24(4):304–314 [Manukyan MA, Falkovskaya AY, Mordovin VF, et al. Features of heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) in diabetic patients with resistant hypertension. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(4):304–314 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM12732
18. Терещенко С.Н., Галявич А.С., Ускач Т.М., и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):311–374 [Tereshchenko SN, Galyavich AS, Uskach TM. 2020 Clinical practice guidelines for chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11): 311–374 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4083
19. Душина А.Г., Лопина Е.А., Либис Р.А. Особенности хронической сердечной недостаточности в зависимости от фракции выброса левого желудочка. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(2):7–11 [Dushina AG, Lopina EA, Libis RA. Features of chronic heart failure depending on the left ventricular ejection fraction. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(2):7–11 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2019-2-7-11
20. Shah SJ, Kitzman DW, Borlaug BA, et al. *Circulation*. 2016;134(1):73–90. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021884
21. Obokata M, Reddy YNV, Pislaru SV, et al. Evidence supporting the existence of a distinct obese phenotype of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2017;136(1):6–19. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026807
22. Chooi YC, Ding C, Magkos F. The epidemiology of obesity. *Metabolism*. 2019;92:6–10. DOI:10.1016/j.metabol.2018.09.005
23. Kotseva K; EUROASPIRE Investigators. The EUROASPIRE surveys: lessons learned in cardiovascular disease prevention. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2017;7(6):633–639. DOI:10.21037/cdt.2017.04.06
24. Upadhyay B, Kitzman DW. Heart failure with preserved ejection fraction: new approaches to diagnosis and management. *Clin Cardiol*. 2020;43(2):145–155. DOI:10.1002/clc.23321
25. Ларина В.Н. Нежелательная встреча с непредсказуемыми последствиями: сердечная недостаточность и сахарный диабет. *FOCUS Эндокринология*. 2020;1(2):15–21 [Larina VN. An unwelcome meeting with unpredictable consequences: heart failure and diabetes mellitus. *FOCUS. Endocrinology*. 2020;1(2):15–21 (in Russian)]. DOI:10.47407/ef2020.1.2.0011
26. Коротаева А.А., Самойлова Е.В., Миндзаев Д.Р., и др. Провоспалительное состояние при хронической сердечной недостаточности: состояние проблемы. *Терапевтический архив*. 2021;93(11):1389–1394 [Korotaeva AA, Samoilova EV, Mindzaev DR, et al. Pro-inflammatory cytokines in chronic cardiac failure: state of problem. *Terapevticheskii arkhiv*. 2021;93(11):1389–1394 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.11.201170
27. Packer M, Lam CSP, Lund LH, et al. Characterization of the inflammatory-metabolic phenotype of heart failure with a preserved ejection fraction: a hypothesis to explain influence of sex on the evolution and potential treatment of the disease. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(9):1551–1567. DOI:10.1002/ejhf.1902
28. van Woerden G, Gorter TM, Westenbrink BD, et al. Epicardial fat in heart failure patients with mid-range and preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(11):1559–1566. DOI:10.1002/ejhf.1283
29. Багрий А.Э., Супрун Е.В., Михайличенко Е.С., Голодников И.А. Хроническая сердечная недостаточность и сахарный диабет 2 типа: состояние проблемы. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(4): 79–85 [Bagriy AE, Suprun EV, Mikhaylichenko ES, Golodnikov IA. Heart failure and type 2 diabetes: current state of the problem. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(4):79–85 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-3858
30. Петунина Н.А., Трухин И.В., Трухина Л.В., и др. Сердечная недостаточность и сахарный диабет: взгляд на коморбидность. *Сахарный диабет*. 2019;22(1):79–87 [Petunina NA, Trukhin IV, Trukhina LV, et al. Heart

- failure and diabetes mellitus: insight into comorbidity. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(1):79–87 (in Russian). DOI:10.14341/DM9784
31. Toth AE, Toth A, Walter FR, et al. Compounds blocking methylglyoxal-induced protein modifier cation and brain endothelial injury. *Arch Med Res*. 2014;45(8):753–764. DOI:10.1016/j.arcmed.2014.10.009
 32. Кобалава Ж.Д., Киякбаев Г.К. Сахарный диабет 2 типа и сердечно-сосудистые осложнения: можно ли улучшить прогноз назначением сахароснижающих препаратов? *Российский кардиологический журнал*. 2018;(8):79–91 [Kobalava ZhD, Kiyakbaev GK. Type 2 diabetes and cardiovascular complications: is it possible to improve prognosis by glucose lowering therapy? *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(8):79–91 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2018-8-79-91
 33. Акашева Д.У., Покшубина И.А., Плохова Е.В., Ткачева О.Н. Роль нарушений углеводного обмена в старении сердца. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16(3):81–86 [Akasheva DU, Pokshubina IA, Plokhova EA, Tkacheva ON. Carbohydrate metabolism disorders in the heart ageing. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(3):81–86 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2017-3-81-86
 34. Груздева О.В., Акбашева О.Е., Бородкина Д.А., и др. Взаимосвязь показателей ожирения и адипокинов с риском развития сахарного диабета 2 типа через год после перенесенного инфаркта миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2015;20(4):59–67 [Gruzdeva OV, Akbasheva OE, Borodkina DA, et al. Relationship of obesity parameters and adipokines with the risk of 2nd type diabetes development in a year after myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2015;20(4):59–67 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2015-4-59-67
 35. Wang ZV, Hill JA. Diabetic cardiomyopathy: catabolism driving metabolism. *Circulation*. 2015;131(9):771–773. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015357
 36. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(16):e147–e239. DOI:10.1016/j.jacc.2013.05.019
 37. Сорокина А.Г., Орлова Я.А. Современный взгляд на механизмы развития диабетической кардиомиопатии и возможности их коррекции. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(11):142–147 [Sorokina AG, Orlova YaA. A modern view on the mechanisms of diabetic cardiomyopathy development and the its modification options. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(11):142–147 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2019-11-142-147
 38. Караваев П.Г., Веклич А.С., Козиолова Н.А. Диабетическая кардиомиопатия: особенности сердечно-сосудистого ремоделирования. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(11):42–47 [Karavaev PG, Veklich AS, Koziołova NA. Cardiovascular remodeling in patients with diabetic cardiomyopathy. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(11):42–47 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2019-11-42-47
 39. Nakamura M, Sadoshima J. Cardiomyopathy in obesity, insulin resistance and diabetes. *J Physiol*. 2020;598(14):2977–2993. DOI:10.1113/JP276747
 40. Лебедев Д.А., Лясникова Е.А., Васильева А.А., и др. Молекулярный биомаркерный профиль хронической сердечной недостаточности с промежуточной и сохраненной фракцией выброса левого желудочка на фоне сахарного диабета 2 типа. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(10):70–78 [Lebedev DA, Liasnikova EA, Vasilyeva AA, et al. Molecular biomarker profile of heart failure with mid-range and preserved ejection fraction in patients with type 2 diabetes. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(10):70–78 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-3967
 41. Вайсберг А.Р., Тарловская Е.И., Фомин И.В., и др. Нарушения углеводного обмена у пациентов с хронической сердечной недостаточностью по данным локального регистра. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(3):22–28 [Vaisberg AR, Tarlovskaya EI, Fomin IV, et al. Carbohydrate metabolism disorders in patients with heart failure: data from the local registry. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(3):22–28 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4330
 42. Аметов А.С., Тertychnaya Е.А. Инсулинорезистентность и липотоксичность – две грани одной проблемы при сахарном диабете типа 2 и ожирении. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2019;8(2):25–34 [Ametov AS, Tertychnaya EA. Insulin resistance and lipotoxicity-2 facets of one problem. *Endocrinology. News. Opinions. Training*. 2019;8(2):25–34 (in Russian)]. DOI:10.24411/2304-9529-2019-12003
 43. Сваровская А.В., Гарганеева А.А. Сахарный диабет 2 типа и сердечная недостаточность – современный взгляд на механизмы развития. *Сахарный диабет*. 2022;25(3):267–274 [Svarovskaya AV, Garganeeva AA. Diabetes mellitus and heart failure – a modern look at the mechanisms of development. *Diabetes Mellitus*. 2022;25(3):267–274 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM12648
 44. Алесенко А.В., Затеищников Д.А., Лебедев А.Т., Курочкин И.Н. Участие сфинголипидов в патогенезе атеросклероза. *Кардиология*. 2019;59(8):77–87 [Alessenko AV, Zateyshchikov DA, Lebedev AT, Kurochkin IN. Participation of sphingolipids in the pathogenesis of atherosclerosis. *Kardiologiya*. 2019;59(8):77–87 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2019.8.10270
 45. Лавренова Е.А., Драпкина О.М. Инсулинорезистентность при ожирении: причины и последствия. *Ожирение и метаболизм*. 2020;17(1):48–55 [Lavrenova EA, Drapkina OM. Insulin resistance in obesity: pathogenesis and effects. *Obesity and metabolism*. 2020;17(1):48–55 (in Russian)]. DOI:10.14341/omet9759
 46. Дедов И.И., Ткачук В.А., Гусев Н.Б., и др. Сахарный диабет 2 типа и метаболический синдром: молекулярные механизмы, ключевые сигнальные пути и определение биомаркеров для новых лекарственных средств. *Сахарный диабет*. 2018;21(5):364–375 [Dedov II, Tkachuk VA, Gusev NB, et al. Type 2 diabetes and metabolic syndrome: identification of the molecular mechanisms, key signaling pathways and transcription factors aimed to reveal new therapeutic targets. *Diabetes Mellitus*. 2018;21(5):364–375 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM9730
 47. Park TS, Hu Y, Noh HL, et al. Ceramide is a cardiotoxin in lipotoxic cardiomyopathy. *J Lipid Res*. 2008;49(10):2101–2112. DOI:10.1194/jlr.M800147-JLR200
 48. Tuleta I, Frangogiannis NG. Diabetic fibrosis. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2021;1867(4):166044. DOI:10.1016/j.bbdis.2020.166044
 49. Martinon F, Burns K, Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta. *Mol Cell*. 2002;10(2):417–426. DOI:10.1016/s1097-2765(02)00599-3
 50. Van den Bergh A, Vanderper A, Vangheluwe P, et al. Dyslipidaemia in type II diabetic mice does not aggravate contractile impairment but increases ventricular stiffness. *Cardiovasc Res*. 2008;77(2):371–379. DOI:10.1093/cvr/cvm001
 51. Шляхто Е.В., Шестакова М.В., Арутюнов Г.П., и др. Снижение риска сердечно-сосудистой смерти у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и подтвержденными сердечнососудистыми заболеваниями. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(9):58–64 [Shlyakhto EV, Shestakova MV, Arutyunov GP, et al. Cardiovascular death risk reduction in type 2 diabetes patients with confirmed cardiovascular diseases. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(9):58–64 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2018-9-58-64
 52. Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, et al. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2011;343:d4169. DOI:10.1136/bmj.d4169
 53. Solomon SD, McMurray JVV, Anand IS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(17):1609–1620. DOI:10.1056/NEJMoa1908655
 54. Hsieh HL, Chen CY, Chen CH, et al. Renal protective effect of sacubitril/valsartan in patients with heart failure. *Sci Rep*. 2021;11(1):4593. DOI:10.1038/s41598-021-84118-8
 55. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129–2200. DOI:10.1093/eurheartj/ehw128

56. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., и др. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2017;18(1):3–40 [Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, et al. Chronic heart failure (CHF). *Russian Heart Failure Journal*. 2017;18(1):3–40. (in Russian)]. DOI:10.18087/rhfj.2017.1.2346
57. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117–2128. DOI:10.1056/NEJMoa1504720
58. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599–3726. DOI:10.1093/eurheartj/ehab368
59. Виллевалде С.В., Галявич А.С., Виноградова Н.Г., и др. Резолюция онлайн-совещания экспертов Приволжского федерального округа по результатам исследования EMPEROR-Reduced «Новая эра в лечении пациентов с ХСН. От исследования EMPA-REG OUTCOME к исследованию EMPEROR-Reduced». *Российский кардиологический журнал* 2021;26(S2):4562 [Villevalde SV, Galyavich AS, Vinogradova NG, et al. Resolution of an online meeting of the Volga Federal District experts on the EMPEROR-Reduced trial “A new era in the treatment of patients with HF. From EMPA-REG OUTCOME to EMPEROR-Reduced trial”. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(S2):4562 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4562
60. Shim CY, Seo J, Cho I, et al. Randomized, controlled trial to evaluate the effect of dapagliflozin on left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes mellitus: the IDDI trial. *Circulation*. 2021;143(5):510–512. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051992
61. Rådholm K, Figtree G, Perkovic V, et al. Canagliflozin and heart failure in type 2 diabetes mellitus: results from the CANVAS program. *Circulation*. 2018;138(5):458–468. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034222
62. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380(4):347–357. DOI:10.1056/NEJMoa1812389
63. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure. *N Engl J Med*. 2021;384(2):117–128. DOI:10.1056/NEJMoa2030183
64. Nassif ME, Windsor SL, Borlaug BA, et al. The SGLT2 inhibitor dapagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: a multicenter randomized trial. *Nat Med*. 27(11):1954–1960. DOI:10.1038/s41591-021-01536-x
65. Ejiri K, Miyoshi T, Kihara H, et al. Effect of luseogliflozin on heart failure with preserved ejection fraction in patients with diabetes mellitus. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(16):e015103. DOI:10.1161/JAHA.119.015103
66. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2021;385(16):1451–1461. DOI:10.1056/NEJMoa2107038
67. Braunwald E. Heart failure with preserved ejection fraction: a step child no more! *Eur Heart J*. 2021;42(38):3900–3901. DOI:10.1093/eurheartj/ehab601
68. Matthews VB, Elliot RH, Rudnicka C, et al. Role of the sympathetic nervous system in regulation of the sodium glucose cotransporter 2. *J Hypertens*. 2017;35(10):2059–2068. DOI:10.1097/HJH.0000000000001434
69. Драпкина О.М., Дуболазова Ю.В., Бойцов С.А. Борьба с ожирением: «золотой стандарт» и новые горизонты. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2016;12(4):450–458 [Drapkina OM, Dubolazova YuV, Boytsov SA. Fighting with obesity: the “gold standard” and new horizons. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(4):450–458 (in Russian)]. DOI:10.20996/1819-6446-2016-12-4-450-458
70. Перепеч Н.Б., Михайлова И.Е. Ингибиторы натрийглюкозного котранспортера 2 типа: успешная погоня за двумя зайцами. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(S2):4534 [Perepetch NB, Mikhailova IE. Sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors: successful running after two hares. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(S2):4534 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4534
71. Арутюнов Г.П., Лопатин Ю.М., Аметов А.С., и др. Эмпаглифлозин и сердечная недостаточность: согласованное мнение экспертов по результатам онлайн-совещания и обсуждения исследования EMPEROR-Preserved. *Терапевтический архив*. 2021;93(12):1491–1497 [Arutyunov GP, Lopatin YM, Ametov AS, et al. Empagliflozin and heart failure: position paper of the experts on the results of the online meeting and discussion of the EMPEROR-Preserved Trial. *Terapevticheskii arkhiv*. 2021;93(12):1491–1497 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.12.201281
72. Обрезан А.Г., Куликов Н.В. Хроническая сердечная недостаточность и сахарный диабет: патогенез и возможности лечения. *Кардиология*. 2018;58(7):85–94 [Obrezan AG, Kulikov NV. Chronic heart failure and diabetes mellitus: pathogenesis and possibilities of treatment. *Kardiologiya*. 2018;58(7):85–94 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2018.7.10156
73. Кобалава Ж.Д., Ешниязов Н.Б., Медовщиков В.В., Хасанова Э.Р. Сахарный диабет 2-го типа и сердечная недостаточность: инновационные возможности управления прогнозом. *Кардиология*. 2019;59(4):76–87 [Kobalava ZD, Yeshniyazov NV, Medovchshikov VV, Khasanova ER. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: innovative possibilities for management of prognosis. *Kardiologiya*. 2019;59(4):76–87 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2019.4.10253

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.08.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.09.2022

Статья опубликована / Article published: 25.11.2022

