Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2025;21(3):298-306
DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3150
ISSN 1819-6446 (Print)
ISSN 2225-3653 (Online)

Диабетическая кардиомиопатия: исключительно осложнение или отдельное малоизученное заболевание?

Марданов Б. У.*, Мамедов М. Н.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия

Начиная с 70-х годов прошлого столетия предметом изучения специалистов и ученых является специфическое нарушение структуры и функции миокарда при сахарном диабете (СД) — диабетическая кардиомиопатия (ДК), основным клиническим проявлением которой является сердечная недостаточность (СН). Многочисленные исследования демонстрируют высокий риск развития СН у больных сахарным диабетом 2 типа (СД2), а также ухудшение прогноза вышеуказанных заболеваний при сопряженном течении. Так, в популяционном исследовании Kaiser Permanente у пациентов с СД2 моложе 75 лет риск СН был в 3-4 раза выше, чем у пациентов без диабета. Несмотря на накопленный опыт в изучении патологии, ДК множеством специалистов рассматривается как осложнение СД, а не как отдельное состояние, и является предметом споров и дискуссий. В то же время, проводимые исследования все чаще выявляют характерные нарушения функции сердца с особенностями патофизиологии, что дает основание говорить о, возможно, отдельном состоянии, протекающем на фоне СД. К настоящему времени нет общепринятых клинических руководств по диагностике и лечению ДК, в связи с чем существует потребность определения четких и ясных диагностических критериев ДК, что жизненно важно для выявления групп высокого риска развития данной кардиомиопатии. В обзорной статье анализируются данные литературы по изучаемой проблеме, касающиеся терминологии, этиологии, патогенеза и лечения. Систематизация имеющихся знаний, четкая формулировка критериев постановки диагноза позволили бы больше сосредоточиться на поиске новых терапевтических методов.

Ключевые слова: диабетическая кардиомиопатия, сердечная недостаточность, автономная нейропатия, инсулинорезистентность, эндотелиальная дисфункция, сахароснижающая терапия, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа.

CC BY 4.0

Для цитирования: Марданов Б. У., Мамедов М. Н. Диабетическая кардиомиопатия: исключительно осложнение или отдельное малоизученное заболевание? *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2025;21(3):298-306. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3150. EDN: MITYPR

Diabetic cardiomyopathy: merely a complication or a distinct understudied disease?

Mardanov B. U.*, Mamedov M. N.
National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

Since the 1970s, researchers have investigated a specific disorder of myocardial structure and function in diabetes mellitus (DM) — diabetic cardiomyopathy (DC) – whose primary clinical manifestation is heart failure (HF). Numerous studies demonstrate a high risk of HF in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM), alongside worsened prognosis when these conditions coexist. For instance, the Kaiser Permanente population study demonstrated a 3- to 4-fold higher HF risk in T2DM patients under 75 years compared to non-diabetic individuals. Despite accumulated research, DCM remains classified by many experts as a complication of DM rather than a distinct entity, fueling ongoing discussion. At the same time, ongoing studies increasingly reveal characteristic disorders of heart function with pathophysiological features, suggesting that DCM may constitute a separate condition occurring within the diabetic context. To date, there are no generally accepted clinical guidelines for DCM diagnosis and management, and therefore there is a need for standardized diagnostic criteria to identify high-risk populations. The review analyzes current literature data on terminology, etiology, pathogenesis, and treatment. Systematisation of existing knowledge and clear diagnostic criteria would facilitate greater focus on novel treatment strategies.

Keywords: diabetic cardiomyopathy, heart failure, cardiac autonomic neuropathy, insulin resistance, endothelial dysfunction, hypoglycemic therapy, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors.

For citation: Mardanov B. U., Mamedov M. N. Diabetic cardiomyopathy: merely a complication or a distinct understudied disease? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2025;21(3):298-306. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3150. EDN: MITYPR

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): mb_sky@inbox.ru

Received/Поступила: 06.12.2024
Review received/Рецензия получена: 09.04.2025
Accepted/Принята в печать: 30.06.2025

Введение

Среди осложнений сахарного диабета (СД), затрагивающих сердечно-сосудистую систему, особое внимание заслуживает поражение структуры и функции сердечной мышцы — так называемая диабетическая кардиомиопатия (ДК). Согласно распространенному определению, ДК — патофизиологическое состояние у больных СД, при котором сердечная недостаточность (СН) возникает при отсутствии ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензии (АГ) и поражения клапанного аппарата сердца [1].

Взаимосвязь между СД и СН, которая является ведущим синдромом ДК, сложна и двунаправленна. Многочисленные исследования демонстрируют ухудшение прогноза вышеуказанных заболеваний при сопряженном течении [2, 3]. В популяционном исследовании Kaiser Permanente у пациентов с СД 2 типа (СД2) моложе 75 лет риск СН был в 3-4 раза выше, чем у пациентов без диабета. При этом риск увеличивался практически вдвое для лиц старше 75 лет. СД2, ухудшая прогноз больных с СН со сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (СНнФВ), оказался более опасен для пациентов с СН и сохраненной ФВ (СНсФВ), у которых значимо повышались как смертность, так и риск госпитализаций [4].

Тем не менее, несмотря на накопленный впечатляющий объем знаний в области изучения некоронарогенных заболеваний миокарда, существование кардиомиопатии, приписываемой исключительно СД, было и остается предметом споров, в том числе из-за отсутствия консенсусной формулировки и проблем терминологии. Также нет единого мнения относительно патофизиологических моментов, которые должны подразумеваться при определении ДК или ее классификации, что в сочетании с отсутствием общепринятых диагностических маркеров и методов лечения, специфичных для этого заболевания, ограничивает его общее понимание [1].

Однако исследования, проведенные по ДК, предполагают роль уникальных механизмов патогенеза, отличных от таковых при других заболеваниях сердечно-сосудистой системы, в том числе на фоне СД [4, 5]. С этих позиций поиск новых точек медикаментозного воздействия остается актуальным. В настоящем обзоре представлена обновленная систематизированная информация о проблеме ДК.

Методология

В работе были использованы основные данные и выводы из отечественных и англоязычных статей, рекомендаций и исследований, посвященных диагностике и лечению СД, хронической сердечной недостаточности (ХСН), ДК за последние 10 лет. Использовались поисковые термины: «кардиомиопатии», «диабетическая кардиомиопатия», «сердечная автономная нейропатия», «хроническая сердечная недостаточность», «сахароснижающая терапия», «ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа», «diabetic cardiomyopathy», «cardiac autonomic neuropathy» (поиск на английском языке был сужен). Был собран материал из статей, размещенных в PubMed, eLIBRARY.RU, Cyberleninka. Исследования или статьи, которые не соответствовали теме обзора или не имели отношения к теме обзора, были исключены.

Историческая справка и определение ДК

Впервые структурное поражение миокарда почти у 2/3 больных СД пожилого возраста описал в 1954 г. K. Lundbeck [6]. Но сам термин «диабетическая кардиомиопатия» был предложен S. Rubler и соавт. в 1972 г. после посмертных исследований у больных СД с ХСН [5]. При этом ИБС, АГ, злоупотребление алкоголем и другие заболевания, сопровождающиеся структурными изменениями сердца были исключены как возможные причины. По представлению A. Aneja и соавт., ДК — это проявление СД, которое характеризуется миокардиальной дисфункцией, при отсутствии АГ и структурных изменений сердца, таких, как патология клапанного аппарата или ИБС [7]. A. Lorenzo-Almoros и соавт. дополнили определение ДК тем, что, по их мнению, данная патология характеризуется наличием в большей степени диастолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) [8]. A. Marcinkiewicz и соавт. считают, что ДК — это результат длительного влияния на миокард метаболических нарушений, в основном, связанных с инсулинорезистентностью и сверхэкспрессией резистина, которые развиваются еще на стадии предиабета и способствует формированию и прогрессированию ишемии миокарда [9].

В 2018 г. ассоциация по изучению СН Европейского общества кардиологов признала, что невозможно сформулировать четкое определение ДК [10]. Таким образом, наиболее распространенное определение ДК — «дисфункция миокарда у больных СД, которая возникает при отсутствии других сердечно-сосудистых заболеваний». Тем не менее, прикладное значение данного определения вызывает вопросы, учитывая тот факт, что сложно представить ситуации, при которых СД бы протекал без заболеваний сердечно-сосудистой системы, ИБС и АГ, в частности. По этой причине, некоторые эксперты предложили определять ДК как дисфункцию миокарда, которая не объясняется другими сердечно-сосудистыми или внесердечными заболеваниями, и может быть связана только с СД.

Распространенность и патогенез

На сегодняшний день отсутствует консенсус по определению и критериям диагноза ДК, поэтому сложно сформулировать точную распространенность или частоту возникновения синдрома. Поскольку основным клиническим проявлением ДК является СН, то представляется целесообразным проанализировать ее распространённость. Так, согласно клиническим исследованиям с участием пациентов с СД2 распространенность СН составляет 10-30% [11]. В то же время частота выявления СНнФВ диабетической этиологии (которую можно было бы интерпретировать как ДК) в клинических исследованиях составляла около 1% [12].

Существует двунаправленная взаимосвязь между СД и СН. Известно, что СН влечет за собой активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой, симпатического звена вегетативной нервной системы, а также системы натрийуретических пептидов. Первые две увеличивает задержку натрия и воды и активируют печеночный липолиз, липогенез и глюконеогенез, способствуя инсулинорезистентности и, следовательно, диабету. Гипергликемия при диабете, в свою очередь, ответственна за микрососудистые и макрососудистые осложнения. Для макрососудистых осложнений повышение уровня глюкозы в крови вызывает атеросклероз и гибель части кардиомиоцитов, что приводит к ИБС и СНнФВ, в то время как жесткость саркомера и фиброз ответственны за ограничение расслабления ЛЖ и развитие СНсФВ. Воспаление же оказывает заметное влияние на оба механизма [13].

Следовательно, СН при диабете может быть вызвана макроангиопатией с поражением коронарных артерий, вызывающим ишемию миокарда, или первичным поражением сердечной мышцы (кардиомиопатия) [5].

Было предложено множество механизмов для объяснения дисфункции миокарда при ДК, из которых в качестве основных можно выделить:

- нарушения энергетического обмена и кальций-натриевого гомеостаза;
- инсулинорезистентность;
- эндотелиальная дисфункция;
- кардиальная автономная нейропатия [13].

Нарушения энергетического обмена и кальций-натриевого гомеостаза

В нормальных условиях главным источником энергии для миокарда являются свободные жирные кислоты (70%) и глюкоза (30%). Однако, сердце является очень «гибким» метаболическим органом и может менять источники энергии в зависимости от их доступности, в том числе использовать лактат, пируват, глицерин и бета-гидроксибутират в условиях недостаточности кровоснабжения [14]. Данный процесс регулируется циклом Рэндла, в котором ключевым фактором для использования определенного субстрата в сердце является доступность глюкозы: высокий уровень глюкозы в крови снижает скорость окисления свободных жирных кислот, и наоборот. При СН возникают нарушения в выработке энергии на уровне митохондрий. Следовательно, несмотря на повышение уровня свободных жирных кислот и глюкозы (а также их поглощение кардиомиоцитами), они не могут метаболизироваться как свободные жирные кислоты и пируват соответственно, из-за блокирования комплекса пируватдегидрогеназы, что приводит к их накоплению в цитозоле клетки [7]. В результате описанных процессов активируется образование промежуточных метаболитов, которые вызывают нарушения клеточной сигнализации, липотоксичность и глюкозотоксичность. Изменение окисления энергетического субстрата влечет за собой снижение активности цикла Кребса, тем самым снижая соотношение фосфокреатин/аденозинтрифосфат (АТФ). Таким образом, можно представить, что миокард функционирует при СН как «двигатель без топлива», особенно в условиях повышенного спроса на энергетический субстрат [7]. В результате описанных развивается липотоксичность/глюкозотоксичность, которые способствуют дисбалансу кальция, апоптозу и воспалению, что приводит к прогрессированию дисфункции миокарда [15].

Инсулинорезистентность

Миокард при СН даже в отсутствие СД проявляет инсулинорезистентность из-за повышения адренергического тонуса, наличия воспалительных молекул, окислительного стресса и гипоперфузии тканей [16]. Инсулинорезистентность патофизиологически связана с повышенным печеночным липолизом, липогенезом и глюконеогенезом, которые развиваются компенсаторно в кардиомиоцитах в условиях энергетического дефицита [17]. Фактически, инсулинорезистентность является независимым фактором риска смертности у стабильных пациентов с ХСН [16]. Однако неизвестно, улучшает ли снижение инсулинорезистентности прогноз за счет восстановления сократимости миокарда.

Эндотелиальная дисфункция

Патогенетически осложнения СД связаны с эндотелиальной дисфункцией, в первую очередь, через снижение синтеза оксида азота. Ряд сахароснижающих препаратов действуют путем активации фосфоинозитид-3-киназы, которая контролирует активность эндотелиальной синтазы оксида азота [18]. При рестриктивном фенотипе СНсФВ левый желудочек не расширен, а скорее гипертрофирован, и характеризуется повышенной жёсткостью. Кардиомиоциты также гипертрофированы, с нормальной саркомерной структурой, но высоким напряжением покоя и реактивным фиброзом (увеличением отложения коллагена среди кардиомиоцитов) [19]. При этом фенотипе в коронарном микрососудистом русле преобладает эндотелиальная дисфункция, вызван-

ная субклиническим воспалением, связанным с сопутствующими заболеваниями, и непосредственно гипергликемией, липотоксичностью и микрососудистым разрежением. Эта эндотелиальная дисфункция влияет на ремоделирование сердца и снижает доступность оксида азота, что, в свою очередь, снижает активность протеинкиназы-G, результатом чего является снижение растяжимости и повышение жесткости кардиомиоцитов за счет гиперфосфорилирования цитоскелетных белков [19].

Кардиоваскулярная автономная нейропатия

На сегодняшний доказано, что кардиоваскулярная автономная нейропатия (КАН) у больных СД приводит к дисбалансу между симпатическими и парасимпатическими нервными волокнами, которые иннервируют сердце и кровеносные сосуды, что приводит к нарушениям в регуляции сердечного ритма и сосудистой динамики. КАН характеризуется тахикардией покоя, постуральной гипотензией, ортостатической брадикардией и ортостатической тахикардией, непереносимостью физических нагрузок, явлениями дыхательной недостаточности, вызванных гипоксией, потерей чувствительности барорецепторов, увеличением частоты бессимптомной ишемии, инфаркта миокарда и снижением уровня выживаемости после инфаркта миокарда и при застойной СН [20].

Достижения в области технологий, основанные на десятилетиях исследований, позволяют объективно определять ранние стадии КАН с использованием тщательного измерения временных и частотных параметров вариабельности сердечного ритма. Ряд исследований с использованием различных методов оценки сообщают о показателях распространенности КАН от 1% до 90% больных СД. Доказано, что КАН может предшествовать развитию воспалительного каскада при СД2, приводя к потере дофаминергического сдерживания в симпатической гиперактивности. КАН играет роль в развитии и прогрессировании обоих фенотипов СН — СНнФВ, СНсФВ у больных СД [19].

Диагностика ДК

Знания о патофизиологии и молекулярно-гуморальных механизмах развития и прогрессирования ДК ограничены, в связи с чем не разработаны четкие диагностические критерии. Вместе с тем, выделены определённые факторы риска развития ДК. К ним относятся длительный СД, плохо контролируемый СД, микрососудистые осложнения СД, диабетическая нефропатия, ретинопатия и нейропатия [12].

В повседневной клинической практике для постановки диагноза ДК можно применять: электрокардиографию (ЭКГ), эхокардиографию, магнитно-резонансную томографию (МРТ) сердца, а также лабораторные исследования.

Электрокардиография

У пациентов с ДК можно выявить определенные изменения электрофизиологии миокарда при помощи стандартной ЭКГ и суточного мониторирования ЭКГ, к которым относятся: удлинение интервала QT, увеличение дисперсии QT и дисперсия интервала Tpeak-Tend. Данные аномалии реполяризации являются результатом асинхронного движения миокарда и, как сообщается, отражают диастолическую дисфункцию ЛЖ [21]. Однако, стоит отметить, что указанные изменения не являются специфичными, что затрудняет диагностику ДК исключительно на основании ЭКГ.

Эхокардиографическое исследование

Эхокардиография в В-режиме является наиболее часто применяемым методом диагностики ДК. Для оценки функции ЛЖ у больных СД часто используемым критерием является оценка показателя глобальной продольной деформации (global longitudinal strain, GLS). Изменение GLS, вероятно, является первым ультразвуковым признаком доклинической ДК, подтвержденным как при 1-м, так и 2-м типах СД. Теоретически, продольные волокна миокарда более склонны к ишемии и фиброзу, поскольку компенсаторное ремоделирование желудочков может увеличить функцию короткой оси. Метаанализ исследований показал, что трехмерная GLS была на 2,4% ниже у пациентов с диабетом, чем у здоровых лиц, и это наиболее очевидный индикатор трехмерной систолической деформации ЛЖ во всех направлениях. GLS также может использоваться для исключения ДК [22].

Оценка размеров и потока легочных вен, в том числе во взаимосвязи с определением галектина-3 позволяет выявить наличие деформации левого предсердия (ЛП), в то время как характерное для ДК ремоделирование ЛП развивается задолго до изменений ЛЖ.

В 2021 г. A.M. Stanton и соавт. предложили эхокардиографический диагностический критерий ДК, основанный на методе четырех делений. Признавая существование только одного фенотипа (СНсФВ), исследователи считают, что доклиническая стадия дисфункции миокарда (стадия В согласно классификации American College of Cardiology (ACC) и American Heart Association (AHA)) является лучшим временем для диагностики ДК. Для установления диагноза у пациенты должна быть по крайней мере одна из следующих эхокардиографических аномалий: гипертрофия миокарда ЛЖ, определяемая как индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) >115 г/м^2 у мужчин и >95 г/м^2 у женщин; индекс объема ЛП ≥34 мл/м^2; аномальное соотношение пиковой ранней диастолической скорости притока митрального клапана (E) к ранней диастолической скорости митрального кольца по данным тканевой допплерографии (e'), определяемое как E/e' ≥13; нарушение GLS (<18%) [23].

Исходя из точки зрения, что интерпретировать результаты эхокардиографии нужно в комплексе с другими клиническими показателями, в 2015 г. исследователи предложили собственные диагностические критерии ДК. Вначале устанавливается один из двух фенотипов ДК, которые должны соответствовать следующим условиям: наличие СД; исключение ИБС, клапанного или врожденного порока сердца; исключение гипертонической болезни. Исходя из этого, диагностический критерий дилатационного/СНнФВ фенотипа должен исключать: миокардиты с помощью эндомиокардиальной биопсии; ФВ ЛЖ <50%, индекс конечно-диастолического объема ЛЖ >97 мл/м^2. Критерии рестриктивного/СНсФВ фенотипа должны исключать: инфильтративные заболевания сердца с помощью эндомиокардиальной биопсии; ФВ ЛЖ <50%, индекс конечно-диастолического объема ЛЖ (ИКДОЛЖ) <97 мл/м^2; отношение E/e' >15 или 8< E/e <15 + ИКДОЛЖ >40 мл/м^2, либо 8< E/e' <15 + мозговой натрийуретический пептид (BNP) >200 пг/мл, или 8< E/e <15 + фибрилляция предсердий, либо 8< E/e' <15 + гипертрофия ЛЖ (ИММЛЖ у женщин >122 г/м^2; ИММЛЖ у мужчин >149 г/м^2) [24].

Магнитно-резонансная томография

МРТ сердца позволяет более детально и точно визуализировать миокард. Перспективными выглядят попытки комплексной оценки и диагностики ДК при помощи МРТ благодаря его превосходной способности дифференциальной диагностики ишемической атеросклеротической болезни сердца и отсутствию необходимости контрастирования [25].

МРТ-критерием диагноза ДК может рассматриваться выявление микрососудистой дисфункции миокарда при исследовании [10]. Проведение МРТ сердца позволяет выявить изменения подъема максимальной интенсивности сигнала (Max SI) и время до максимальной интенсивности сигнала (TTM), которые являются индикаторами нарушения коронарной микроциркуляции при СД2. Многофакторный регрессионный анализ показывает, что время до максимальной интенсивности сигнала и подъем максимальной интенсивности сигнала независимо связаны с продольной пиковой систолической скоростью деформации (PSSR), что предполагает наличие механической связи между нарушением перфузии миокарда и субклинической дисфункцией миокарда у пациентов с СД2 [10, 25].

Что касается случаев СД 1 типа (СД1), то исследователи предлагают при проведении МРТ сердца оценивать индекс резерва миокардиальной перфузии, который может определять диастолическую функцию желудочков и динамические изменения в сердце при СД у лиц в возрасте от 16 до 21 года, поэтому он может быть чувствительным маркером сердечной дисфункции даже у подростков. Однако стоит признать, что крупные исследования с проведением МРТ сердца среди больных с СД1 все еще отсутствуют [26].

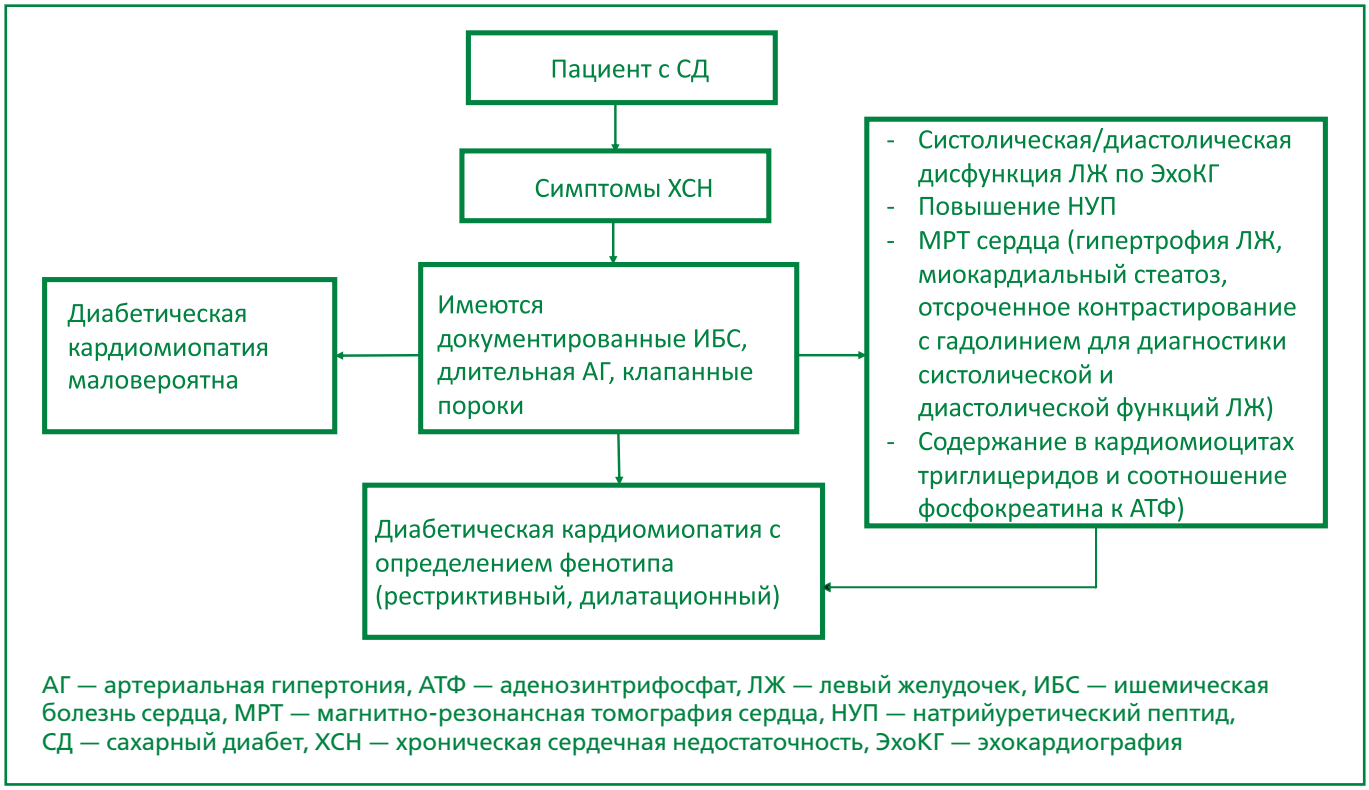
Лабораторные маркеры

Учитывая, что основным морфологическим субстратом ДК является дисфункция ЛЖ, в лабораторном скрининге можно использовать общепринятые биомаркеры.

BNP является более чувствительным индикатором диастолической дисфункции, чем высокочувствительный С-реактивный белок, поэтому он (или N-концевой промозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP)) тесно связаны с наличием СН и рекомендуются в качестве раннего скрининга на ДК. Этот тезис подтверждают два проспективных рандомизированных контролируемых исследования: новый стандарт (BNP ≥50 пг/мл или NT-proBNP >125 пг/мл) может надлежащим образом способствовать скринингу популяции пациентов с СД высокого риска, чтобы снизить частоту госпитализаций/смерти по сердечно-сосудистым причинам или ХСН. Однако, результаты оценки этих показателей не могут напрямую подтвердить изменения миокарда, поэтому их необходимо оценивать во взаимосвязи с инструментальными методами [27].

Осуществляются попытки поиска новых биомаркеров ДК, в том числе в ходе экспериментальных исследований, например:

- Кардиотрофин 1 — член семейства цитокинов гликопротеина 130, который высвобождается в ответ на окислительный стресс для модуляции гипертрофии, сократимости, фиброза и ишемии, а также сердечного ремоделирования при ДК [28];
- Активин А — член семейства трансформирующего фактора роста бета, высвобождается эпикардиальным жиром для содействия поступлению глюкозы в клетку через фосфорилирование активина;
- Сердечный белок, связывающий жирные кислоты, сердечный цитозольный белок, который транспортирует жирные кислоты в митохондрии для деградации и генерации АТФ;
- N-концевой пропептид проколлагена типа I и матриксная металлопротеиназа-7 (MMP-7): белки, связанные с накоплением и деградацией внеклеточного матрикса.
- Инсулиноподобный фактор роста, связывающий белок-7, модулятор активности рецептора инсулина.
- Некодирующие РНК в последние годы все чаще используются в диагностике различных процессов при СД. Уровни микроРНК lncRNA NKILA повышались в плазме за 6 мес. до установления диагноза ДК у пациентов с СД. LncRNA NKILA — это молекула, способствующая апоптозу кардиомиоцитов и может играть роль в возникновении и развитии ДК, а также рассматриваться в качестве перспективной в диагностике или лечении [29].



АГ — артериальная гипертония, АТФ — аденозинтрифосфат, ЛЖ — левый желудочек, ИБС — ишемическая болезнь сердца, МРТ — магнитно-резонансная томография сердца, НУП — натрийуретический пептид, СД — сахарный диабет, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография

Рисунок. Алгоритм диагностики ДК.

Однако необходимы дальнейшие исследования с когортами пациентов с возможной ДК, чтобы оценить не только диагностическую и прогностическую ценность этих и других биомаркеров, определить референсные значения и, таким образом, установить ранние терапевтические стратегии для предотвращения прогрессирования заболевания.

Анализ ранее опубликованных исследований позволил авторам настоящего обзора разработать и предложить алгоритм диагностики ДК (рисунок).

Лечение ДК

На сегодняшний день не существует специфических методов и схем лечения ДК. В идеале лечение ДК должно привести к регрессу патофизиологических нарушений, развивающиеся при этом заболевании. Исходя из этого, методы лечения, обычно используемые у больных с диабетом, могут иметь потенциальную положительную роль при ДК. Однако, стоит помнить, что большинство исследований по изучению эффективности препаратов пока были экспериментальными. Что касается основного синдрома — СН, то после уточнения фенотипов (СНнФВ или СНсФВ) терапия должна осуществляться согласно утвержденным клиническим рекомендациям по лечению ХСН [30].

Ниже рассмотрены основные методы лечения СД2, доступные в настоящее время и их потенциальную роль при ДК.

Метформин

Метформин действует путем ингибирования ферментов митохондриальной дыхательной цепи (комплекс I), снижая выработку АТФ и увеличивая выработку аденозинмонофосфата (АМФ). Таким образом, препарат играет потенциальную роль в увеличении выработки митохондриями энергии. Более того, АМФ активирует АМФ-активируемую протеинкиназу, ингибируя синтез холестерина и липидов и снижая печеночный глюконеогенез [31]. Через АМФ-активируемую протеинкиназу метформин также увеличивает доступность оксида азота, тем самым улучшая эндотелиальную функцию, которая является одним из патогенетических механизмов кардиомиопатии [32].

В настоящее время метформин рассматривается в качестве одного из препаратов первой линии в терапии пациентов с СД2 и СН [31].

Глитазоны и тиазолидиндионы

Росиглитазон, как и другие инсулин-сенсибилизирующие агенты активирует ядерный рецептор PPAR-ɣ, который оказывает благотворное влияние на локализацию свободных жирных кислот в жировой ткани для восстановления глюкозы как источника энергии клеток. Препараты данного класса способствуют вазодилатации, зависящей от оксида азота, и оказывают положительное влияние на воспаление и ремоделирование сосудов [33].

Однако стоит помнить, что препараты данного класса вызывают задержку натрия и воды, и некото-

рые исследования показали повышение риска развития СН, в частности, с росиглитазоном и пиоглитазоном [34]. Ввиду сказанного, глитазоны в настоящее время противопоказаны при СН.

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида–1

Данные препараты снижают уровень глюкозы в крови за счет увеличения секреции инсулина, снижения глюкагона и снижения массы тела. В клинических исследованиях лираглутид и семаглутид снижали риск комбинированных сердечно-сосудистых событий и смертности, нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта у пациентов с высоким риском СД2 и анамнезом сердечно-сосудистых событий как средство вторичной профилактики [35].

Ингибиторы дипептидилпептидазы 4

Ингибиторы дипептидилпептидазы 4 оказывают свое гипогликемическое действие за счет увеличения секреции инсулина и снижения секреции глюкагона, как и агонисты глюкагоноподобного пептида-1. Эти агенты продемонстрировали нейтральные сердечно-сосудистые эффекты, за исключением саксаглиптина, который в исследовании SAVOR-TIMI показал 27%-ное увеличение риска госпитализации из-за СН и, следовательно, противопоказан этим пациентам [36]. В то же время последующие исследования не воспроизвели результаты SAVOR-TIMI. Так, по результатам исследования EXAMINE был сформулирован вывод о том, что у пациентов с СД2 и перенесённым острым коронарным синдромом алоглиптин не увеличивал риск СН. У включенных в исследование, в том числе с анамнезом ХСН, не выявлено увеличения риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций по причине декомпенсации СН [10]. В последующем исследовании TECOS (оценка сердечно-сосудистых исходов на фоне терапии ситаглиптином) сообщалось об отсутствии влияния ситаглиптина на сердечно-сосудистые исходы, включая СН [10].

Ингибиторы натрий–глюкозного котранспортера 2 (иНГЛТ–2)

Данный класс препаратов вызывает ингибирование натрий-глюкозного котранспортера 2 проксимального извитого почечного канальца, тем самым способствуя почечной элиминации глюкозы (глюкозурии) и натрия независимо от секреции инсулина. Эти агенты также отвечают за другие полезные гемодинамические эффекты, такие как увеличение диуреза (диуретический эффект), снижение систолического артериального давления и снижение внутрисосудистого объема, а также снижение преднагрузки и постнагрузки сердца, тем самым улучшая перфузию миокарда кислородом [37]. иНГЛТ-2 также оказывают метаболические эффекты на кардиомиоциты, о которых сообщалось в основном в экспериментальных исследованиях, такие как увеличение кетоновых тел, жирных кислот и глюкагона и снижение внутриклеточного натрия посредством ингибирования натрий-водородного обменника, что может опосредовать противовоспалительный и антиоксидантный эффект [37].

В исследовании EMPA-REG OUTCOME, эмпаглифлозин продемонстрировал снижение первичной комбинированной конечной точки — сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта на 38%, и риска госпитализации по поводу СН на 35% [38]. В недавно завершившемся исследовании EMPA-HEART при помощи МРТ сердца была доказана потенциальная позитивная роль эмпаглифлозина в отношении ремоделировании ЛЖ у 97 пациентов с СД2 и стабильной ИБС. Эмпаглифлозин способствовал уменьшению ИММ ЛЖ, особенно у пациентов с более высокой степенью исходной гипертрофии [39].

В исследовании DAPA-HF изучался эффект дапаглифлозина, добавленного к стандартной терапии для пациентов с СНнФВ (с СД2 или без него). Результаты показали снижение сердечно-сосудистой смертности и госпитализаций по поводу СН, а также улучшение качества жизни в группе активного лечения как при наличии, так и при отсутствии диабета. Отмечено, что дапаглифлозин хорошо переносился, без увеличения частоты отмены лечения. Кроме этого, дапаглифлозин, как и канаглифлозин показали значительные преимущества в отношении функции почек, что особенно важно в связи с высокой частотой сочетания ДК и диабетической нефропатии [40]. Процитированные исследования предопределяют дальнейшее изучение эффектов данных препаратов и, возможно, открывает дверь к потенциальным методам лечения СН и ДК у больных диабетом.

Инсулин

Интенсивное использование инсулина не продемонстрировало улучшения диастолической функции при ДК с фенотипом СНсФВ. Лечение инсулином, далекое от устранения метаболических нарушений диабета, связано с увеличением веса и задержкой натрия и воды [10].

Статины

Принимая во внимание влияние эпикардиального жира, тесно прилегающего к миокарду, на функцию последнего, путем синтеза жирных кислот и провоспалительных цитокинов (лептина, фактора некроза опухоли-альфа, интерлейкина-1-бета и интерлейкина-6), статины могут быть рассмотрены в качестве препаратов для лечения ДК. Как известно, уменьшение эпикардиального жира является одним из плейотропных эффектов статинов [41].

Нейрогуморальные модуляторы

Несмотря на то, что на протяжении длительного времени нейрогуморальные модуляторы (ингибито-

ры ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II, антагонисты альдостерона и β-блокаторы) широко используются в популяции больных СД, нет доказательств о клинической эффективности данных классов препаратов именно у больных с ДК, то однако, новые препараты для лечения СН — ингибиторы альдостероновых рецепторов, ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор, вероятно, будут играть важную роль при терапии ДК с фенотипом СНнФВ в ближайшем будущем [10].

Заключение

Несмотря на многолетнее изучение проблемы, ДК множеством специалистов рассматривается как осложнение СД, а не как отдельное состояние, и является предметом споров и продолжающихся исследований. В то же время проводимые исследования все чаще выявляют характерные нарушения функции сердца с особенностями патофизиологии, что дает основание говорить о, возможном отдельном заболевании, протекающем на фоне СД.

Существует потребность определения четких и ясных диагностических критериев ДК, что жизненно важно для выявления групп высокого риска развития ДК. В свою очередь, осуществляемые попытки систематизации и формулировки критериев постановки диагноза позволят больше сосредоточиться на продолжении поиска новых терапевтических методов. Так, исследования, проведенные с использованием класса препаратов иНГЛТ-2 дают основания рассматривать их в качестве перспективных препаратов в лечении ДК.

Отношения и Деятельность. Нет.
Relationships and Activities. None.

Финансирование: нет.
Funding: none.

References / Литература

1. Karavaev PG, Veklich AS, Koziolova NA. Diabetic cardiomyopathy: features of cardiovascular remodeling. Russian Journal of Cardiology. 2019;24(11):42-7. (In Russ.) [Караваев П.Г., Веклич А.С., Козиолова Н.А. Диабетическая кардиомиопатия: особенности сердечно-сосудистого ремоделирования. Российский кардиологический журнал. 2019;24(11):42-7]. DOI:10.15829/1560-4071-2019-11-42-47.
2. MacDonald MR, Petrie MC, Varyani F, et al. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. Eur Heart J. 2008;29(11):1377-85. DOI:10.1093/eurheartj/ehn153.
3. Khan H, Anker SD, Januzzi JL Jr, et al. Heart Failure Epidemiology in Patients With Diabetes Mellitus Without Coronary Heart Disease. J Card Fail. 2019;25(2):78-86. DOI:10.1016/j.cardfail.2018.10.015.
4. Nichols GA, Hillier TA, Erbey JR, Brown JB. Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence, and risk factors. Diabetes Care. 2001;24(9):1614-9. DOI:10.2337/diacare.24.9.1614.
5. 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):142-7 (In Russ.) [Сорокина А.Г., Орлова Я.А. Современный взгляд на механизмы развития диабетической кардиомиопатии и возможности их коррекции. Российский кардиологический журнал. 2019;24(11):142-7]. DOI:10.15829/1560-4071-2019-11-142-147.
6. Kobalava ZhD. Eshniyazov NB, Medovshchikov VV, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: innovative possibilities for prognosis management. Kardiologiia. 2019;59(4):76-87. (In Russ.) [Кобалава Ж.Д., Ешниязов Н.Б., Медовщиков В.В. и др. Сахарный диабет 2-го типа и сердечная недостаточность: инновационные возможности управления прогнозом. Кардиология. 2019;59(4):76-87]. DOI:10.18087/cardio.2019.4.10253.
7. Aneja A, Tang WH, Bansilal S, et al. Diabetic cardiomyopathy: insights into pathogenesis, diagnostic challenges, and therapeutic options. Am J Med. 2008;121(9):748-57. DOI: 10.1016/j.amjmed.2008.03.046.
8. Lorenzo-Almorós A, Cepeda-Rodrigo JM, Lorenzo Ó. Diabetic cardiomyopathy. Rev Clin Esp. 2020:S0014-2565(20)30025-4. DOI:10.1016/j.rce.2019.10.013.
9. Marcinkiewicz A, Ostrowski S, Drzewoski J, et al. Can the onset of heart failure be delayed by treating diabetic cardiomyopathy? Diabetol Metab Syndr. 2017;9:21. DOI:10.1186/s13098-017-0219-z.
10. Bagriy AE, Suprun YV, Mykhailichenko IS, et al. Chronic heart failure and type 2 diabetes: state of the problem. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(4):3858. (In Russ.) [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):3858]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-3858.
11. Park JJ. Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis and Treatment of Heart Failure in Diabetes. Diabetes Metab J. 2021;45(2):146-57. DOI:10.4093/dmj.2020.0282.
12. Bertoni AG, Tsai A, Kasper EK, Brancati FL. Diabetes and idiopathic cardiomyopathy: a nationwide case-control study. Diabetes Care. 2003;26(10):2791-5. DOI:10.2337/diacare.26.10.2791.
13. Maack C, Lehrke M, Backs J, et al. Heart failure and diabetes: metabolic alterations and therapeutic interventions: a state-of-the-art review from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association-European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2018;39(48):4243-54. DOI:10.1093/eurheartj/ehy596.
14. Li X, Wu F, Günther S, Looso M, et al. Inhibition of fatty acid oxidation enables heart regeneration in adult mice. Nature. 2023;622(7983):619-26. DOI:10.1038/s41586-023-06585-5.
15. Lambert R, Srodulski S, Peng X, et al. Intracellular Na+ Concentration ([Na+]i) Is Elevated in Diabetic Hearts Due to Enhanced Na+-Glucose Cotransport. J Am Heart Assoc. 2015;4(9):e002183. DOI:10.1161/JAHA.115.002183.
16. Nielsen R, Jorsal A, Iversen P, et al. Heart failure patients with prediabetes and newly diagnosed diabetes display abnormalities in myocardial metabolism. J Nucl Cardiol. 2018;25(1):169-76. DOI:10.1007/s12350-016-0622-0.
17. 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.
18. Kaur R, Kaur M, Singh J. Endothelial dysfunction and platelet hyperactivity in type 2 diabetes mellitus: molecular insights and therapeutic strategies. Cardiovasc Diabetol. 2018;17(1):121. DOI:10.1186/s12933-018-0763-3.
19. De Keulenaer GW, Brutsaert DL. Systolic and diastolic heart failure are overlapping phenotypes within the heart failure spectrum. Circulation. 2011;123(18):1996-2004; discussion 2005. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.981431.
20. Nuzhdina EV, Davydova EV. Cardiac autonomic neuropathy and left ventricular myocardial remodeling in patients with diabetes mellitus and concomitant diseases of the circulatory system and kidneys. Russian Journal of Preventive Medicine. 2020;23(1):127-34. (In Russ.) [Нуждина Е.В., Давыдова Е.В. Автономная кардиальная нейропатия и ремоделирование миокарда левого желудочка у пациентов с сахарным диабетом и сопутствующими болезнями системы кровообращения и почек. Профилактическая медицина. 2020;23(1):127-34]. DOI:10.17116/profmed202023011127.
21. Jani Y, Kamberi A, Xhunga S, et al. The influence of type 2 diabetes and gender on ventricular repolarization dispersion in patients with sub-clinic left ventricular diastolic dysfunction. Am J Cardiovasc Dis. 2015;5(4):155-66.
22. Silverii GA, Toncelli L, Casatori L, et al. Assessment of left ventricular global longitudinal strain in patients with type 2 diabetes: Relationship with microvascular damage and glycemic control. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2022;32(4):994-1000. DOI:10.1016/j.numecd.2022.01.014.
23. Stanton AM, Vaduganathan M, Chang LS, et al. Asymptomatic diabetic cardiomyopathy: An underrecognized entity in type 2 diabetes. Curr Diabetes Rep. 2021;21(10):41. DOI:10.1007/s11892-021-01407-2.
24. Seferovic PM, Paulus WJ. Clinical diabetic cardiomyopathy: A two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes. Eur Heart J. 2015;36(27):1718-27, 1727a-1727c. DOI:10.1093/eurheartj/ehv134.
25. Liu X, Yang ZG, Gao Y, et al. Left ventricular subclinical myocardial dysfunction in uncomplicated type 2 diabetes mellitus is associated with impaired myocardial perfusion: a contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance study. Cardiovasc Diabetol. 2018;17(1):139. DOI:10.1186/s12933-018-0782-0.

26. Shivu GN, Phan TT, Abozguia K, et al. Relationship between coronary microvascular dysfunction and cardiac energetics impairment in type 1 diabetes mellitus. Circulation. 2010;121(10):1209-15. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.873273.
27. Ledwidge MT, O'Connell E, Gallagher J, et al. Cost-effectiveness of natriuretic peptide-based screening and collaborative care: a report from the STOP-HF (St Vincent's Screening TO Prevent Heart Failure) study. Eur J Heart Fail. 2015;17(7):672-9. DOI:10.1002/ejhf.286.
28. Ihm SH, Youn HJ, Shin DI, et al. Serum carboxy-terminal propeptide of type I procollagen (Pip) is a marker of diastolic dysfunction in patients with early type 2 diabetes mellitus. Int J Cardiol. 2007;122(3):e36-e8. DOI:10.1016/j.ijcard.2007.07.057.
29. Li Q, Li P, Su J, et al. LncRNA NKILAwas upregulated in diabetic cardiomyopathy with early prediction values. Exp Ther Med. 2019;18(2):1221-5. DOI:10.3892/etm.2019.7671.
30. Galyavich AS, Tereshchenko SN, Uskach TM, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2024;29(11):6162. (In Russ.) [Галявич А.С., Терещенко С.Н., Ускач Т.М. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024;29(11):6162]. DOI:10.15829/1560-4071-2024-6162. EDN: WKIDLJ
31. Ruyatkina LA, Ruyatkin DS. Multidimensional effects of metformin in patients with type 2 diabetes. Diabetes mellitus. 2017;20(3):210-9. (In Russ.) [Руяткина Л.А., Руяткин Д.С. Многоплановые эффекты метформина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Сахарный диабет. 2017;20(3):210-9]. DOI:10.14341/DM2003458-64.
32. Eurich DT, Weir DL, Majumdar SR, et al. Comparative safety and effectiveness of metformin in patients with diabetes mellitus and heart failure: systematic review of observational studies involving 34,000 patients. Circ Heart Fail. 2013;6(3):395-402. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000162.
33. Morris A. Diabetes: A new hope for insulin-sensitizing drugs. Nat Rev Endocrinol. 2017;13(12):687. DOI:10.1038/nrendo.2017.150.
34. Mamedov MN, Mardanov BU, Dudinskaya EN. Heart failure patients with diabetes: diagnosis, treatment, prevention. Moscow: Fond "Kardioprogress", 2015 (In Russ.) [Мамедов М.Н., Марданов Б.У., Дудинская Е. Н. Сердечная недостаточность у больных сахарным диабетом: диагностика, лечение, профилактика. М.: Фонд «Кардиопрогресс», 2015].
35. Ussher JR, Baggio LL, Campbell JE, et al. Inactivation of the cardiomyocyte glucagonlike peptide-1 receptor (GLP-1R) unmasks cardiomyocyteindependent GLP-1R-mediated cardioprotection. Mol Metab. 2014;3(5):507-17. DOI:10.1016/j.molmet.2014.04.009.
36. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016;375(4):311-22. DOI:10.1056/NEJMoa1603827.
37. Cowie MR, Fisher M. SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycaemic control. Nat Rev Cardiol. 2020;17(12):761-72. DOI:10.1038/s41569-020-0406-8.
38. Sattar N, McLaren J, Kristensen SL, et al. SGLT2 inhibition and cardiovascular events: why did EMPA-REG outcomes surprise and what were the likely mechanisms? Diabetologia. 2016;59(7):1333-9. DOI:10.1007/s00125-016-3987-3.
39. Connelly KA, Mazer CD, Puar P, et al. Empagliflozin and Left Ventricular Remodeling in People Without Diabetes: Primary Results of the EMPA-HEART 2 CardioLink-7 Randomized Clinical Trial. Circulation. 2023;147(4):284-95. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062769.
40. Sato T, Aizawa Y, Yuasa S, et al. The effect of dapagliflozin treatment on epicardial adipose tissue volume. Cardiovasc Diabetol. 2018;17(1):6. DOI:10.1186/s12933-017-0658-8.
41. Soucek F, Covassin N, Singh P, et al. Effects of atorvastatin (80 mg) therapy on quantity of epicardial adipose tissue in patients undergoing pulmonary vein isolation for atrial fibrillation. Am J Cardiol. 2015;116(9):1443-6. DOI:10.1016/j.amjcard.2015.07.067.

Сведения об Авторах/About the Authors
Марданов Баходир Умаркулович [Bakhodir U. Mardanov]
eLibrary SPIN 9235-5391, ORCID 0000-0002-8820-9436
Мамедов Мехман Ниязи оглы [Mehman N. Mamedov]
eLibrary SPIN 6631-9718, ORCID 0000-0001-7131-8049