

*На правах рукописи*

**ЯНОВСКИЙ**

**Константин Геннадьевич**

**ВЛИЯНИЕ ТИОКТОВОЙ КИСЛОТЫ НА ЧАСТОТУ ОСЛОЖНЕНИЙ И  
ПОСЛЕДСТВИЯ ИНФАРКТА МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНОЙ  
ДЛИТЕЛЬНОСТЬЮ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА И ДИАБЕТИЧЕСКОЙ  
ПОЛИНЕЙРОПАТИЕЙ**

3.1.19. Эндокринология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Краснодар - 2024

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный руководитель:**

**Иванова Людмила Александровна** – доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

**Ворохобина Наталья Владимировна** – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра эндокринологии им. акад. В.Г. Баранова, заведующий.

**Фадеев Валентин Викторович** – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), кафедра эндокринологии №1, заведующий.

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Приволжский исследовательский медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится 20 ноября 2024 года в 14:00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.028.01 (Д 208.054.03) на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2).

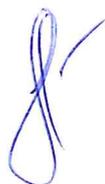
С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на официальном сайте федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2, [www.almazovcentre.ru](http://www.almazovcentre.ru)).

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 года

Ученый секретарь

диссертационного совета 21.1.028.01 (Д 208.054.03)

кандидат медицинских наук, доцент



Леонова Ирина Александровна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Сахарный диабет (СД) 2 типа является значимым отягощающим фактором кардиоваскулярной патологии, способствуя значительному повышению уровня смертности от данных заболеваний. По прогнозам Международной диабетической ассоциации, количество людей, страдающих от сахарного диабета, которое на данный момент достигает 537 миллионов, к 2045 году может вырасти до 783 миллионов. СД 2 типа стоит в числе наиболее часто встречающихся хронических заболеваний на сегодняшний день. Летальные исходы среди пациентов с СД 2 типа чаще фиксируют именно от сердечно-сосудистых событий. Именно поэтому некоторые исследователи считают, что к категории кардиоваскулярных заболеваний следует относить и СД 2 типа.

Патогенез СД 2 типа и его осложнений складывается из многих взаимосвязанных и отягощающих друг друга факторов. Одними из самых значительных факторов являются оксидативный стресс и инсулинорезистентность, ведущие к повышению глюкозы крови, а также изменениям липидного, белкового, углеводного обменов, что в свою очередь приводит к эндотелиальной дисфункции. Современное научное общество признает гипергликемию как обособленный риск, оказывающий вредное воздействие на развитие и исход любых сердечно-сосудистых недугов, включая инфаркт миокарда. Одно из наиболее опасных осложнений СД 2 типа - кардиальная автономная нейропатия (КАН), которая повышает риск смерти из-за сердечно-сосудистых заболеваний. Это состояние может вызывать аритмии, включая те, что потенциально могут привести к внезапной сердечной смерти, а также безболевою ишемию миокарда. Кроме того, КАН вызывает тахикардию покоя и дисрегуляцию артериального давления. В ряде исследований нейропатия была выявлена уже на стадии предиабета. Так, в некоторых исследованиях отмечают, что в зависимости от критериев диагностики и уровня гликемии через час в ходе перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ), распространенность нейропатии у пациентов с предиабетом достигала 49%. Необходимо отметить, что одночасовая гликемия в ходе ПГТТ является лучшим предиктором риска осложнений СД, нежели двухчасовая гликемия.

Препарат, позволяющий снизить частоту развития данных процессов, представляет особый интерес. Альфа-липоевая кислота (АЛК), известная своими антиоксидантными свойствами, играет ключевую роль в замедлении неоглюкогенеза и формирования кетоновых тел в организме. АЛК способствует снижению скорости, с которой клетки ассимилируют глюкозу, замедляет гликирование белков, а также способствует улучшению состояния липидного обмена и ведет к более стабильным уровням гликемии.

Согласно данным федерального регистра лекарственных препаратов, АЛК применяется для лечения диабетической и алкогольной нейропатии, в том числе и кардиальной автономной нейропатии (КАН). Однако широко влияние АЛК на КАН не изучалось. Такие исследования как DEKAN и ACCORD, изучавшие применение АЛК для лечения КАН, продемонстрировали безопасность её применения. Незначительность терапевтического эффекта была обусловлена объемом выборки (n=39, n=22 соответственно). Исследование, проведенное Красильниковым

Е.И. с коллегами, подтвердило положительный эффект АЛК на КАН, в том числе и субклиническую. Исследуемая группа также не была обширной (n=39).

Интересны и другие эффекты АЛК. Некоторые исследования, выполненные на лабораторных животных, показали возможность использования АЛК для сохранения функциональной активности кардиальных миоцитов. В проведенном эксперименте АЛК позволила снизить размер инфаркта миокарда на 41,5%, подавляла апоптоз и появление постинфарктной аритмии.

Общепринято, что высокий уровень общего холестерина (ОХ) и липопротеидов низкой и очень низкой плотности может негативно влиять на риск сердечно-сосудистых событий, как у пациентов как с СД 2 типа, так и без него. Свободные жирные кислоты (СЖК) снижают выраженность инсулин-опосредованной вазодилатации и продукции оксида азота (NO). АЛК положительно влияет на липидный обмен, сдвигая его в сторону ненасыщенных жирных кислот. В 2000 г., исследование G. Косак и его коллег., выявило, что АЛК способствует уменьшению концентрации триглицеридов и общего холестерина. В 2014 г., Stankovic M.N. представил научные результаты, подтверждающие эффективность АЛК в уменьшении СЖК.

Учитывая собранные данные, разумно утверждать, что включение АЛК в протокол лечения людей, перенесших острый инфаркт миокарда, может оказать положительный эффект в снижении уровня риска развития фибрилляции предсердий после инфаркта, а также способствовать уменьшению степени утолщения стенок сердца и его ремоделирования. В силу того, что исследования в данном направлении, с участием лиц, перенесших инфаркт миокарда при наличии СД 2 типа, носили ограниченный характер, данное научное изыскание выглядит крайне значимым и обоснованным

#### **Степень разработанности темы исследования**

СД 2 типа в настоящее время рассматривают как сердечно-сосудистое заболевание. Данное заключение основано на результатах эпидемиологических научных исследований, которые показали, что сахарный диабет не только в значительной степени усугубляет течение сердечно-сосудистых патологий, но и сам является их причиной. В настоящее время официальное использование АЛК ограничено диабетической и алкогольной нейропатией. Однако исследования последних лет выявили значимый эффект данного вещества на предотвращение ишемических последствий *in vivo* на лабораторных животных. Также имеется большое число исследований, показывающих эффективность АЛК в профилактике различных сердечно-сосудистых катастроф. Вместе с тем, остается малоизученным эффект АЛК в составе комплексной терапии при инфаркте миокарда у пациентов с СД 2 типа или впервые выявленным СД 2 типа в сочетании с диабетической полинейропатией.

Таким образом, изучение роли АЛК в снижении риска развития фибрилляции предсердий и предотвращении ремоделирования миокарда у пациентов с СД 2 типа и впервые выявленным СД 2 типа в сочетании с диабетической полинейропатией является актуальной задачей.

#### **Цель исследования**

Изучить влияние альфа-липоевой кислоты на диабетические осложнения и частоту развития фибрилляции предсердий у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, впервые

выявленным сахарным диабетом 2 типа в сочетании с диабетической полинейропатией после перенесенного инфаркта миокарда.

#### **Задачи исследования**

1. Оценить влияние кардиальной автономной нейропатии на частоту развития фибрилляции предсердий после острого инфаркта миокарда у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа в сочетании с диабетической полинейропатией.
2. Определить возможность использования методов диагностики кардиальной автономной нейропатии для определения рисков развития фибрилляции предсердий у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа в сочетании с диабетической полинейропатией.
3. Оценить возможность использования альфа-липоевой кислоты для коррекции традиционных сердечно-сосудистых факторов риска у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа в сочетании с диабетической полинейропатией.
4. Оценить влияние альфа-липоевой кислоты в отношении структурных показателей ремоделирования миокарда у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа в сочетании с диабетической полинейропатией.
5. Оценить возможность использования альфа-липоевой кислоты для снижения частоты развития фибрилляции предсердий и предотвращения ремоделирования миокарда у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа в сочетании с диабетической полинейропатией после перенесенного острого инфаркта миокарда.
6. Оценить влияние альфа-липоевой кислоты на функциональное состояние почек у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа в сочетании с диабетической полинейропатией после перенесенного острого инфаркта миокарда.

#### **Научная новизна**

1. Впервые изучена возможность использования методов диагностики кардиальной автономной нейропатии в качестве предикторов развития фибрилляции предсердий у пациентов с впервые выявленным и уже имеющимся сахарным диабетом 2 типа в сочетании с диабетической полинейропатией.
2. Впервые изучена эффективность альфа-липоевой кислоты как меры снижения частоты развития фибрилляции предсердий у пациентов с впервые выявленным и уже имеющимся сахарным диабетом 2 типа в сочетании с диабетической полинейропатией.
3. Впервые изучена эффективность альфа-липоевой кислоты как меры профилактики структурного ремоделирования миокарда после перенесенного инфаркта миокарда у пациентов с впервые выявленным и уже имеющимся сахарным диабетом 2 типа в сочетании с диабетической полинейропатией

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Теоретическая значимость заключается в изучении влияния кардиальной автономной нейропатии на частоту развития фибрилляции предсердий после перенесенного инфаркта миокарда у пациентов с впервые выявленным и уже имеющимся сахарным диабетом 2 типа в сочетании с диабетической полинейропатией; определении вклада альфа-липовой кислоты в профилактику риска развития фибрилляции предсердий и развития гипертрофии и ремоделирования миокарда после перенесенного инфаркта у данных пациентов.

Практическая значимость заключается в том, что в результате исследования будут выявлены риски развития постинфарктных осложнений и меры их профилактики у пациентов с впервые выявленным и уже имеющимся сахарным диабетом 2 типа в сочетании с диабетической полинейропатией. Будут разработаны методы для выявления высокого риска развития фибрилляции предсердий у пациентов с впервые выявленным и уже имеющимся сахарным диабетом 2 типа в сочетании с диабетической полинейропатией. Будет создана электронная программа для автоматического расчета риска развития фибрилляции предсердий у пациентов с впервые выявленным и уже имеющимся сахарным диабетом 2 типа в сочетании с диабетической полинейропатией.

### **Методология и методы исследования**

В научное обоснование данной диссертационной работы легли исследования отечественных и зарубежных авторов, посвящённых вопросам патогенеза и частоты развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и инфарктом миокарда, эффектам альфа-липовой кислоты как на различные сердечно-сосудистые риски, так и на осложнения сахарного диабета 2 типа. Объектом исследования стали стационарные пациенты с впервые выявленным и уже имеющимся сахарным диабетом 2 типа в сочетании с диабетической полинейропатией, имеющие установленный диагноз Q-позитивного инфаркта миокарда передней, передне-перегородочной локализации. Предмет исследования – сердечно-сосудистые осложнения перенесенного инфаркта миокарда у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа в сочетании с диабетической полинейропатией.

Гипотеза исследования: добавление альфа-липовой кислоты к стандартной терапии при инфаркте миокарда в сочетании с поддержанием рекомендованных уровней глюкозы крови снижает частоту развития фибрилляции предсердий, предотвращает структурное ремоделирование миокарда.

Использовались следующие методы исследования: общеклинические, специальные: сбор анамнеза, анкетирование, лабораторные и инструментальные методы, статистические (SPSS Statistics Standart v.28 for Windows, Microsoft Excel 2019).

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Кардиальная автономная нейропатия является предиктором развития фибрилляции предсердий после перенесенного инфаркта миокарда у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа в сочетании с диабетической полинейропатией.

2. Коэффициент Вальсальвы  $\leq 1,420$  мм рт.ст., параметр ортостатической пробы  $\geq 25,5$  мм рт.ст., параметр изометрической пробы  $\leq 12,5$  мм рт.ст. у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в сочетании с диабетической полинейропатией после перенесенного инфаркта миокарда является предиктором высокого риска развития фибрилляции предсердий в двенадцатимесячный период.

3. Коэффициент Вальсальвы  $\leq 1,425$ , параметр ортостатической пробы  $\geq 18,5$  мм.рт.ст., параметр изометрической пробы  $\leq 13,5$  мм рт.ст. у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа в сочетании с диабетической полинейропатией после перенесенного инфаркта миокарда является предиктором высокого риска развития фибрилляции предсердий в двенадцатимесячный период.

4. Назначение альфа-липоевой кислоты в остром периоде инфаркта миокарда позволяет предотвратить структурное ремоделирование миокарда в двенадцатимесячный у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа в сочетании с диабетической полинейропатией.

5. Назначение альфа-липоевой кислоты в остром периоде инфаркта миокарда позволяет снизить частоту развития фибрилляции предсердий в двенадцатимесячный у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа в сочетании с диабетической полинейропатией.

#### **Степень достоверности и апробация результатов**

О достоверности результатов данного диссертационного исследования свидетельствует база исходных данных: первичная документация (информированное добровольное согласие, карта проведенных обследований (общеклинических, инструментальных, лабораторных), основанная на карте стационарного больного. Также, о достоверности свидетельствуют имеющиеся базы компьютерных данных, включая базу данных статистической обработки, список литературных источников.

Основные результаты исследования представлены в рамках II Южно-Российского медицинского конгресса (Краснодар, 2022 г.). Апробация диссертации проведена на расширенном заседании кафедры эндокринологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

#### **Личный вклад автора**

Личное участие автора состояло в постановке проблемы, анализе литературных источников, обследовании и динамическом наблюдении за пациентами, составлении базы данных, анализе, обобщении и статистической обработке полученных данных, написании текста диссертации, формулировке выводов и положений выносимых на защиту.

#### **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 5 научных работ, в том числе, 3 в изданиях, включенных в «Перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий» Высшей Аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации, подходящих для публикации основных результатов научных исследований на соискание ученой степени кандидата наук, из них 2 статьи в журналах, входящих в базу данных Scopus. Разработана программа для ЭВМ «Система определения рисков развития фибрилляции предсердий».

## **Объем и структура**

Диссертация изложена на 119 страницах печатного текста, состоит из введения, четырех глав, обсуждения результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. В список литературных источников включено 110 наименований, из которых 12 работ отечественных авторов, 98 работ иностранных авторов. Работа иллюстрирована 30 таблицами, 2 формулами и 10 рисунками.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Дизайн исследования**

Диссертация выполнена во время обучения в аспирантуре на кафедре эндокринологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России в 2019-2022 годах на клинических базах кардиологического отделения ГБУЗ «ККБ №2» г. Краснодара и кардиологического отделения №1 ККБСМП г. Краснодара. Всеми пациентами подписано письменное информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования был одобрен заключением локального этического комитета ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России №82 от 18 октября 2019 года.

В исследование было включено 120 больных (59 мужчин и 61 женщина) с острым первичным инфарктом миокарда с зубцом Q передней, передне-перегородочной локализации. В исследование не включали больных в возрасте старше 75 и младше 60 лет, имеющих тяжелые хронические заболевания, которые могли повлиять на результаты исследования (клапанные пороки сердца, эндокардит, гемодинамически значимые аритмии, повторный инфаркт миокарда, тяжелая нефропатия, ретинопатия III стадии, ампутации конечностей, онкологические заболеваниями, артериальная гипертензия 3 степени, хроническая сердечная недостаточность III ФК по NYHA и выше). Из анализа исключали больных, подвергавшихся реваскуляризации миокарда, а также получавших на момент обследования в качестве терапии инфаркта миокарда, отличное от антикоагулянтной терапии, зофеноприла, метопролола XR, аторвастатина, клопидогрела, ацетилсалициловой кислоты. Все пациенты имели срок поступления в стационар до 24 часов от момента выявления симптомов. Всем пациентам в качестве тактики ведения врачом кардиологом была выбрана консервативное ведение без выполнения чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластики.

Все пациенты на основании данных анамнеза, исследования гликозилированного гемоглобина и результатов гликемического профиля разделялись на 2 группы: имеющих СД 2 типа в анамнезе (Группа 1) и пациенты с впервые выявленным СД 2 типа (Группа 2). На основании клинического обследования, согласно критериям шкалы Neural Symptom Score (NSS), выявлялись пациенты, имеющие диабетическую полинейропатию. Среди пациентов, имеющих диабетическую полинейропатию, при помощи ограниченной рандомизации методом блоков выделялась экспериментальная подгруппа (Подгруппа «а», n=30) больных, которым назначалась АЛК в дозировке 600 мг/сут на протяжении 3 месяцев и контрольная подгруппа (Подгруппа «б», n=30), которым данная терапия не назначалась.

Все пациенты из группы 1 имели СД 2 типа от 2 до 10 лет. При поступлении в стационар больным с сахарным диабетом отменяли лечение пероральными сахароснижающими препаратами. Переводили на введение инсулина из расчета 0,5 Ед на каждые 2,2 ммоль/л гликемии свыше 10 ммоль/л с последующей титрацией. Гликемию поддерживали в уровнях от 4,4 ммоль/л натощак до 10 ммоль/л в течение дня. Схему введения инсулина (базис-болюсное введение, базисный инсулин, инсулин комбинированного действия) подбирали исходя из целевых уровней гликемии.

Пациентам с впервые выявленным СД 2 типа назначали инсулинотерапию по аналогичной схеме, обеспечивающей поддержание целевых уровней гликемии с учетом индивидуальных потребностей контроля гликемии.

Исследование включало 3 этапа. На первом этапе, госпитальном, пациентам проводилось исследование тропонина-Т, МВ фракции КФК, липидного спектра, гликозилированного гемоглобина. Проводились ЭКГ (суточное мониторирование ритма) и ЭхоКГ с целью выявления ремоделирования миокарда, снижения фракции выброса, фибрилляции предсердий. Всем пациентам, согласно клиническим рекомендациям по ведению пациентов с сахарным диабетом, проводился ряд тестов, на выявление кардиальной автономной нейропатии. Всем пациентам, принявшим участие в исследовании, ежедневно проводился контроль глюкозы крови с целью поддержания гликемии в целевых значениях. При выписке пациентам замерялся уровень тропонина-Т. Часть пациентов, отобранных с помощью рандомизации, на 4 день течения инфаркта миокарда начинала получать альфа-липоевую кислоту в дозировке 600 мг ежедневно. Данная терапия назначалась на 3 месяца.

Второй этап исследования проводился спустя 3 месяца после выписки из стационара. В течение всего времени проводилась контролируемая терапия СД 2 типа. Пациенты продолжали прием препаратов, рекомендованных врачом-кардиологом стационара и подходящих под критерии исследования. На этом этапе регистрировались параметры ЭХО-КГ, ЭКГ (суточное мониторирование), фоновый уровень тропонинов Т. Проводился контроль гликозилированного гемоглобина.

Третий этап исследования проводился спустя 12 месяцев после выписки из стационара. На этом этапе регистрировались параметры ЭХО-КГ, ЭКГ (суточное мониторирование), фоновый уровень тропонинов, исследовался гликозилированный гемоглобин.

На всем протяжении исследования с каждым больным регулярно проводилась беседа о необходимости тщательного соблюдения врачебных рекомендаций по стандартной терапии артериальной гипертензии, дислипидемии, хронической сердечной недостаточности. Каждые 2 месяца оценивался уровень приверженности терапии при помощи опросника Мориски-Грин.

#### **Методы исследования**

В обследование больных входили общий осмотр, сбор анамнестических данных жизни и заболевания, сбор и оценка жалоб. Всем пациентам проводился контроль уровня артериального давления согласно Российским рекомендациям по диагностике и лечению артериальной гипертензии.

Всем пациентам проводился стандартный госпитальный набор общеклинических исследований, включающий в себя общий анализ крови, общий анализ мочи, исследование глюкозы плазмы крови (тощачовая гликемия исследовалась ортотолуидиновым методом в лаборатории ГБУЗ ККБ 2 МЗ КК, а перед обедом и ужином гликемия исследовалась при помощи глюкометра Accu-Chek Performa), исследование гликированного гемоглобина (HbA1c) и микроальбумина мочи при помощи анализатора Siemens DCA Vantage. В биохимическое исследование крови были включены кардиальный тропонин-Т (0-0,5 нг/мл) методом иммуноферментного анализа, МВ фракция креатинфосфокиназы (0-25 Ед/л) методом иммунохемилюминесцентного анализа. АЛТ (0-50 Ед/л), АСТ (0-55 Ед/л), ЛДГ (225–550 Ед/л) методом УФ-кинетического теста, С-реактивный белок (0-5 нг/мл) методом иммунотурбидиметрии. Методом колориметрического анализа оценивались показатели ЛПНП (<3,0 ммоль/л), ЛПВП (1,03 - 1,55 ммоль/л), общего холестерина, общего белка, общего билирубина (0-21 мкмоль/л), альбумина, креатинина (74-110 мкмоль/л). Исследования выполнялись на анализаторе «Konelab» с использованием реагентов «Sentinel Diagnostics». Данные исследования повторялись через 3 месяца и через 12 месяцев от включения в исследование. В инструментальной диагностике использовались электрофизиологические, нейрофизиологические, ультразвуковые методы, ряд опросников и шкал. Для количественной оценки симптомов нейропатии использовалась шкала неврологических симптомов (Neuropathy Symptomatic Score, NSS). Оценка приверженности к терапии проводилась согласно шкале комплаентности Мориски-Грин.

Для анализа собранных данных в исследовании использовались программы IBM SPSS Statistics Desktop 28.0 и Microsoft Office Excel-2019. При выборе методов статистического анализа учитывали распределение данных, применяя критерий Колмогорова-Смирнова для его оценки. Результаты были представлены разными способами в зависимости от типа данных: для непараметрических данных использовали медианы с межквартильными интервалами, а для параметрических - среднее значение с обозначением стандартного отклонения. Сравнение парных и непарных групп данных проводили с помощью теста Уилкоксона и критерия Манна-Уитни соответственно. Для анализа различий в непараметрических группах использовался ранговый метод Краскела-Уоллиса, в то время как в случае параметрическими группами, применялся критерий Стьюдента для выполнения множественного сравнения. Сравнение значимости различия долей проводилась до и после лечения при помощи критерия хи-квадрат Макнемара. Корреляция оценивалась методом Спирмена. Для построения статистической модели с целью определения вероятности события использовалась логистическая регрессия. Соотношение специфичности и чувствительности прогностической модели оценивалось при помощи ROC-анализа. Различия считались достоверными при уровне  $p$  менее 0,05.

#### **Клиническая характеристика больных**

Было проведено сравнение сформированных групп по всем исследуемым параметрам с применением  $t$ -критерий Стьюдента для нормального распределения и критерий  $U$  Манна-Уитни для выборок с ненормальным распределением. Все сформированные группы на начальном этапе оказались сопоставимы по всем сравниваемым параметрам

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Динамика кардиальной автономной нейропатии на фоне терапии альфа-липоевой кислотой

У пациентов с впервые выявленным СД 2 типа и пациентов с уже имеющимся СД 2 типа в основных подгруппах отмечается статистически значимое снижение распространенности КАН после лечения. В группе СД 2 типа число пациентов, которым согласно критериям можно выставить диагноз КАН, снизилось на 6 человек (20%), а в группе впервые выявленного СД 2 типа - на 7 человек (23,4%). В контрольных подгруппах значимой динамики отмечено не было.

В ходе многофакторного и логистического регрессионного анализа данных было получено подтверждение возможности использования соответствующих тестов для выявления КАН. Не было выявлено статистически значимой зависимости наличия КАН от количества баллов NSS, уровня HbA1c, а также других факторов риска нежелательных КВС. Также была выявлена статистически значимая зависимость развития эпизодов фибрилляции предсердий от наличия кардиальной автономной нейропатии, которая была подтверждена как в группе пациентов с СД 2 типа, так и в группе уже имеющегося СД 2 типа.

### Влияние кардиальной автономной нейропатии на риск развития нежелательных кардиоваскулярных событий

Нами был проведен многофакторный анализ, с целью выявления факторов, влияющих на частоту развития фибрилляции предсердий. В ходе многофакторного анализа, было выявлено, что статистически значимо чаще ФП регистрировалось у пациентов мужского пола ( $p=0,06$ ), с уровнем ТГ выше 2,25 ммоль/л ( $p=0,05$ ), ЛПВП менее 1 ммоль/л ( $p=0,048$ ), а также имеющим установленный диагноз КАН ( $p=0,02$ ). Учитывая однородность групп по исследуемым параметрам, а также высокую статистическую значимость влияния КАН на развитие фибрилляции предсердий, нами было принято решение, проанализировать влияние КАН на развитие ФП и формирование гипертрофии левого желудочка. С целью определения степени влияния КАН на нежелательные КВС и формирования прогностической модели был проведен логистический и ROC-анализ в группе впервые выявленного и уже имеющегося СД 2 типа. Были получены статистически значимые данные о возможности использования кардиальной автономной нейропатии как предиктора развития фибрилляции предсердий. Показатели чувствительности и специфичности КАН в качестве предиктора фибрилляции предсердий и развития гипертрофии миокарда представлены в Таблице 1.

Таблица 1 - Чувствительность и специфичность кардиальной автономной нейропатии в качестве предиктора фибрилляции предсердий и гипертрофии миокарда левого желудочка у пациентов разных групп

Группа сравнения	Сахарный диабет		Впервые выявленный сахарный диабет	
	КАН/ФП	КАН/ГЛЖ	КАН/ФП	КАН/ГЛЖ
Чувствительность, %	55	36,8	55,6	80%
Специфичность, %	97,5	87,8	85,7	29,9%
Площадь под кривой	0,76	0,62	0,7	0,54

Продолжение таблицы 1

95% ДИ	0,62-0,9	0,46-0,78	0,55-0,86	0,38-0,71
Значение р	0,001	0,127	0,012	0,084
Примечание – КАН – кардиальная автономная нейропатия; ФП – фибрилляция предсердий; ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка.				

Согласно полученным данным были сформированы ROC кривые. ROC кривая модели для пациентов с СД 2 типа и впервые выявленном СД 2 типа представлены на Рисунках 1, 2.

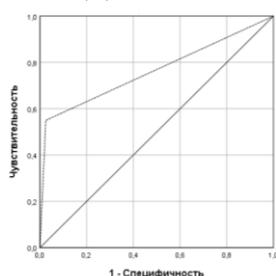


Рисунок 1 – ROC-кривая для пациентов с сахарным диабетом 2 типа

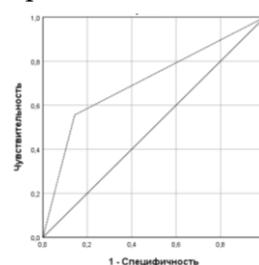


Рисунок 2 – ROC-кривая для пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа

Полученные модели подтверждают статистическую значимость КАН в качестве предиктора развития фибрилляции предсердий, однако модели имели низкую чувствительность, относительно высокую специфичность, малую площадь под кривой. Диагноз кардиальной автономной нейропатии выставлялся на основании данных по 4-м тестам. Было решено провести логистический регрессионный анализ данных, с целью построения более точной модели, предсказывающей появление фибрилляции предсердий. Результаты регрессионного анализа для группы пациентов с СД 2 типа представлены в Таблице 2.

Таблица 2 – Результаты регрессионного анализа группы 1

Факторы риска КВС	$\beta$	ОШ (95% ДИ)	Тест	Значение
Коэффициент Вальсальвы	-31,5	0,00217 (0,00199-0,00235)	14,78	0,0001
Показатель изометрической пробы	-0,66	0,52 (0,28-0,9)	4,53	0,033
Показатель ортостатической пробы	0,2	1,2 (0,91-1,6)	1,79	0,018
Примечание – КВС – сердечно-сосудистые события; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.				

Коэффициент пробы 30 к 15 был исключен из предиктивной модели, так как его достоверность составила 0,484. Полученная модель подтвердила статистическую значимость коэффициента Вальсальвы, показателей изометрической и ортостатической проб в качестве предикторов фибрилляции предсердий, подтвердила возможность использования тестов, направленных на выявление кардиальной автономной нейропатии, для прогнозирования рисков КВС. С целью выявления порогов отсечения проведен ROC-анализ переменных, результаты представлены в Таблице 3.

Таблица 3 – Чувствительность и специфичность предикторов фибрилляции предсердий у пациентов в группе 1

Предиктор	Коэффициент	Показатель	Показатель изопробы
Точка отсечения	$\leq 1,420$	$\leq 12,5$ мм рт.ст	$\geq 25,5$ мм рт.ст
Чувствительность, %	80	80	70
Специфичность, %	95	55	57,5
Площадь под кривой	0,89	0,7	0,67
95% ДИ	0,8-0,99	0,54-0,85	0,51-0,83
Значение p	0,0006	0,014	0,032

По результатам проведенного исследования были установлены новые предикторы развития фибрилляции предсердий. Затем, полученные факторы были переведены в бинарную базу данных, согласно новому порогу отсечения. Методом логистического регрессионного анализа была установлена статистическая значимость каждого фактора. Результаты регрессионного анализа на основании новых точек отсечения представлены в Таблице 4.

Таблица 4 – Данные регрессионного анализа группы 1 на основании новых точек отсечения

Факторы	$\beta$	Отношение шансов (ОШ)	95% доверительный интервал
Коэффициент Вальсальвы	3,104	22,29	4,96-100,1
Данные изометрической пробы	1,296	3,66	0,7-18,8
Данные ортостатической пробы	0,986	2,68	0,57-12,6

Далее, путем формирования пропорции, мы установили балльную ценность для каждого из факторов: коэффициент Вальсальвы  $\leq 1,420$  мм рт.ст. – 3 балла, параметр ортостатической пробы  $\geq 25,5$  мм рт.ст. – 1 балл, параметр изометрической пробы  $\leq 12,5$  мм рт.ст. – 1 балл.

Был проведен ROC-анализ для установления точки отсечения для разработанной шкалы. Порог отсечения составил  $>3$  баллов, что соответствовало высокому риску развития фибрилляции предсердий. Была сформирована новая модель зависимости риска развития фибрилляции предсердий от результатов тестов на выявление КАН. ROC кривая для модели, сформированной с учетом новых точек отсечения, представлена в Рисунке 3.

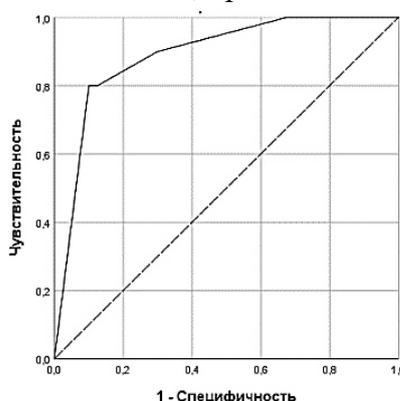


Рисунок 3 – ROC – кривая для разработанной модели с учетом точек отсечения

Чувствительность данной модели составила 80%, специфичность - 87,5% ( $p=0,0009$ ), площадь под кривой для данной модели составила 0,89 (0,8-0,97).

Далее были выделены сочетания факторов, определяющих высокий и низкий риск развития фибрилляции предсердий: показатель ортостатической пробы  $\geq 25,5$  мм рт.ст. и/или

показатель изометрической пробы  $\leq 12,5$  мм рт.ст., либо изолированное значение коэффициента Вальсальвы  $\leq 1,420$ , что позволяет отнести такого пациент к группе низкого риска. Коэффициент Вальсальвы  $\leq 1,420$  в сочетании с любым другим фактором соответствует высокому риску развития фибрилляции предсердий. Аналогичные преобразования были выполнены для пациентов группы впервые выявленного СД 2 типа, а также для группы впервые выявленного сахарного диабета. Результаты регрессионного анализа при переводе новых точек отсечения в бинарную систему представлены в Таблице 4.

Таблица 4 – Данные регрессионного анализа в группе 2

Факторы	$\beta$	Отношение шансов	95% ДИ
Коэффициент Вальсальвы	0,62	22,29	0,6-5,8
Данные изометрической пробы	0,182	3,66	0,34-4,28
Данные ортостатической пробы	0,864	2,68	0,42-13,5

Далее, путем формирования пропорции, мы установили балльную ценность для каждого из факторов: коэффициент Вальсальвы  $\leq 1,425$  – 1 балл, параметр ортостатической пробы  $\geq 18,5$  мм рт.ст. – 5 баллов, параметр изометрической пробы  $\leq 13,5$  мм рт.ст. – 3 балла. Был проведен ROC-анализ для установления точки отсечения для разработанной шкалы. Порог отсечения составил  $>3$  баллов, что соответствовало высокому риску развития фибрилляции предсердий. Чувствительность данной модели составила 66,7%, специфичность - 82,3% ( $p=0,0001$ ), площадь под кривой для данной модели составила 0,86 (0,77-0,95).

ROC кривая для модели с учетом новых точек отсечения представлена на Рисунке 4.

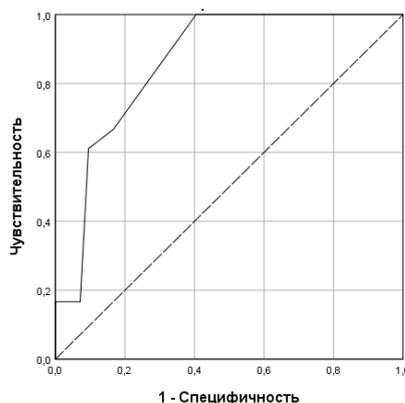


Рисунок 4 – ROC-кривая для разработанной модели с учетом новых точек отсечения для группы 2

Далее были выделены сочетания факторов, определяющих высокий и низкий риск развития фибрилляции предсердий: низкому риску соответствовало изолированное снижение показателя изометрической пробы  $\leq 13,5$  мм рт.ст., либо значение коэффициента Вальсальвы  $\leq 1,420$ , показатель ортостатической пробы  $\geq 18,5$  мм рт.ст. либо сочетание любого из этих факторов, что позволяло отнести такого пациент к группе высокого риска. На основании полученных данных была разработана программа для ИВМ «КРНА», представленная на Рисунке 5.

КРНА

Данные о пациенте:

Ф.И.О. пациента: Иванов Иван Иванович

Дата рождения: 1 июля 1949 г.

Сахарный диабет:

Впервые выявлен  Имеется в анамнезе

Результаты тестов:

Коэффициент Вальсальвы: 1,25

Результат изометрической пробы: 17

Результат ортостатической пробы: 31

Коэффициент пробы "30x15": 1,1

Результат исследования:

Высокий риск развития нелегальных ритмов - КАН  
Необходимо назначение триктовой кислоты 600мг/сут. в  
течении 3 месяцев

ЗаклЮчение врача:

Новый пациент Сохранить Печать Открыть БД Параметры Выход

Рисунок 5 – Окно разработанной программы оценки рисков фибрилляции предсердий «КРНА»

### Динамика изменений факторов риска и предикторов кардиоваскулярных событий в группе с сахарным диабетом

Динамика большинства факторов риска кардиоваскулярных событий в группе 2, представленная в Таблице 5, не являлась статистически значимой.

Таблица 5 – Динамика факторов риска кардиоваскулярных событий в группе 2 исходно, через 3 и 12 месяцев

Параметр	Группа 2а, исходно	Группа 2а, 3 месяца	Группа 2а, 12 месяцев
НbA1c	8,45 (7,68-9,13)	7,2 (6,58-7,7)*	7,34 (6,6-7,83)
ТГ	2,82±1,39	1,61±0,62*	1,63±0,73
ОХ	4,95±0,89	3,99±0,68*	4,11±0,65
ЛПНП	2,81±0,62	2,86±0,48	2,48±0,62*
ЛПВП	1,1 (1,0-1,23)	0,98 (0,91-1,16)	1,1 (0,9-1,2)
NSS	2,5 (1-5)	2,0 (1,0-3,0)	3 (1,0-4,0)
ИМТ	26,6±2,9	–	26,5±2,94
Параметр	Группа 2б, исходно	Группа 2б, 3 месяца	Группа 2б, 12 месяцев
НbA1c	8,3 (7,73-8,75)	7,43 (6,77-7,99)*	7,45 (6,7-8,1)
ТГ	2,45±1,51	2,42±0,85	2,48±0,98
ОХ	4,93±1,02	4,12±0,73*	4,05±0,65
ЛПНП	2,78±0,6	2,93±0,52	2,78±0,45
ЛПВП	1,1 (0,9-1,3)	1,05 (0,89-1,14)	0,9 (0,8-1,0)*
NSS	3 (2,0-5,00)	4,5 (3,0-5,0)*	5 (3,0-6,0)
ИМТ	27,75±3,5	–	27,67±3,46
Примечание – НbA1c – гликозилированный гемоглобин; ОХ – общий холестерин; ТГ – триглицериды; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ЛПВП - липопротеины высокой плотности; NSS – шкала неврологических симптомов; ИМТ – индекс массы тела; * - p<0,05 по сравнению с предыдущим этапом.			

Таким образом, на момент трехмесячного контроля в группе пациентов, не получающих альфа-липоевую кислоту, было отмечено статистически значимое снижение показателя гликозилированного гемоглобина, разница составила 1,25% (p=0,0003). Через 12 месяцев

данный показатель увеличился на 0,14%, что являлось статистически значимым ( $p=0,001$ ), а также разница на 1,12% между начальным и конечным уровнем ( $p=0,0007$ ). Сравнение динамики данного показателя в контрольной и экспериментальной группе показало, что на время промежуточного контроля HbA1c показал более выраженное статистически значимое снижение в экспериментальной группе на 0,25% ( $p=0,011$ ). Средний уровень триглицеридов в группе 2а показал выраженное снижение в течение трехмесячного периода, разница составила 1,21 ммоль/л ( $p=0,0001$ ). Дальнейшая статистически значимая динамика данного показателя отсутствовала ( $p=0,894$ ). Уровень триглицеридов в экспериментальной группе оказался статистически значимо ниже, чем в контрольной ( $p=0,003$ ). Уровень липопротеидов высокой плотности не показал статистически значимых изменений ни на промежуточном этапе ( $p=0,237$ ), ни на момент окончания исследования ( $p=0,336$ ). Сравнение контрольной и экспериментальной групп показало, что к моменту окончания исследования уровень ЛПВП в экспериментальной группе был статистически значимо выше, чем в контрольной на 0,2 ммоль/л ( $p=0,001$ ).

Далее нами были проанализированы изменения доли пациентов с фибрилляцией предсердий и гипертрофией миокарда к моменту окончания исследования. Полученные данные представлены в Таблице 6.

Таблица 6 – Динамика доли пациентов с фибрилляцией предсердий и гипертрофией миокарда в группе впервые выявленного сахарного диабета через 12 месяцев

Группа Фактор	Группа 2а исходно, n (%)	Группа 2а после лечения, n (%)	Контроль исходно, n (%)	Контроль после лечения, n (%)	p ( $\chi^2$ ), до/после лечения
Фибрилляция предсердий	4 (13,3%)	7 (23,3%)	5 (16,7%)	11 (36,7%)	0,084/0,013
Гипертрофия миокарда	5 (16,7%)	6 (20%)	6 (20%)	9 (30%)	0,318/0,084

Отмечается статистически значимый рост доли пациентов с фибрилляцией предсердий на 20% ( $n=6$ ).

#### **Динамика изменений факторов риска и предикторов сердечно-сосудистых событий в группе с сахарным диабетом**

Динамика факторов риска сердечно-сосудистых событий в подгруппе 1б, представленная в Таблице 7, в большинстве случаев не являлась статистически значимой.

Таблица 7 – Динамика факторов риска сердечно-сосудистых событий в группе 1 исходно, через 3 и 12 месяцев

Параметр	Группа 1а, исходно	Группа 1а, 3 месяца	Группа 1а, 12 месяцев
HbA1c	8,45 (7,05-8,85)	6,95 (6,68-7,6)*	7,35 (7,0-7,73)*
ТГ	3,0±1,7	2,07±0,85*	1,86±0,9
ОХ	4,62±1,16	3,84±0,56*	4,04±0,65

Продолжение Таблицы 7

ЛПНП	2,58±0,72	2,7±0,39	2,29±0,41*
ЛПВП	1,1 (0,8-1,3)	0,97 (0,82-1,1)	1,15 (0,9-1,3)
NSS	6,0 (3,0-7,25)	1,0 (1,0-3,0)*	1,52 (1,0-4,0)
ИМТ	26,57±3,09	–	26,05±3,33
Параметр	Группа 1б, исходно	Группа 1б, 3 месяца	Группа 1б, 12 месяцев
HbA1c	8,65 (7,68-9,35)	7,55 (6,9-8,33)*	7,7 (7,4-8,2)
ТГ	2,88±1,41	2,59±0,91	2,45±1,01
ОХ	5,18±1,097	4,59±0,78*	4,7±0,69
ЛПНП	3,05±0,79	3,1±0,62	2,78±0,44
ЛПВП	1,2 (0,9-1,43)	1,19 (0,98-1,31)	1,2 (1,08-1,4)
NSS	6,0 (4,0-7,0)	4,5 (3,0-6,0)*	5 (3,0-6,0)
ИМТ	26,35±3,76	–	26,41±3,76
Примечание – HbA1c – гликозилированный гемоглобин; ОХ – общий холестерин; ТГ – триглицериды; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; NSS – шкала неврологических симптомов; ИМТ – индекс массы тела; * - p<0,05 по сравнению с предыдущим этапом.			

Таким образом, на момент промежуточного контроля в группах 1а и 1б было отмечено статистически значимое снижение уровней HbA1c, ОХ, ТГ, снижение выраженности симптомов диабетической нейропатии. На момент трехмесячного контроля в группе пациентов, получающих АЛК, было отмечено более выраженное, чем в подгруппе 1б (pU=0,01), снижение показателя гликозилированного гемоглобина, при этом разница составила 1,5% (p=0,003). Снижение уровня триглицеридов в группе 1а, было достоверно большим, чем в контрольной группе на всех этапах (p=0,028 и p=0,038 соответственно). Уровень общего холестерина на момент промежуточного контроля уменьшился на 0,78 ммоль/л (p=0,001) и остался значимо ниже к моменту окончания исследования (-0,57 ммоль/л, p=0,014). Данные изменения также были более выражены, чем в контрольной группе на всех этапах исследования (p=0,002 и p=0,001 соответственно). Количество баллов по шкале NSS статистически значимо уменьшилось на 5 баллов (p=0,0015), а к окончанию исследования показало статистически недостоверную тенденцию к росту (+0,52 балла, p=0,05), оставшись значимо ниже, чем на момент начала исследования (p=0,0014). Данные изменения на всех этапах исследования были более выражены, чем в контрольной группе (p=0,008 и p=0,003 соответственно). Далее нами были проанализированы изменения доли пациентов с фибрилляцией предсердий и гипертрофией миокарда к моменту окончания исследования. Полученные данные представлены в Таблице 8.

Таблица 8 – Динамика доли пациентов с фибрилляцией предсердий и гипертрофией миокарда в группе сахарного диабета через 12 месяцев лечения альфа-липоевой кислотой

12 месяцев	Группа 1а исходно, n (%)	Группа 1а после лечения, n (%)	Контроль, исходно n (%)	Контроль, после лечения, n (%)	p ( $\chi^2$ ), до/после лечения
Фибрилляция предсердий	6 (20%)	7 (23,3%)	8 (26,7%)	13 (43,3%)	0,318/0,026
Гипертрофия миокарда	6 (20%)	8 (26,7%)	6 (20%)	11 (36,7%)	0,158/0,026

В контрольной группе отмечался статистически значимый рост распространенности ФП на 16,6% (n=5).

**Оценка динамики морфометрических показателей ремоделирования миокарда у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа после перенесенного инфаркта миокарда на фоне терапии альфа-липоевой кислотой**

Выраженность структурного ремоделирования была проанализирована на исходном этапе. Согласно данным ЭХО-КГ при анализе структурных параметров ремоделирования миокарда левого желудочка не было получено статистически значимых различий между контрольной и основной группами. Точный критерий Фишера не показал статистически значимой разницы в частоте той или иной формы ремоделирования миокарда на начальном этапе. Оцениваемые группы были однородны по исследуемым показателям стенок левого желудочка. На момент окончания исследования, показатели основных подгрупп имели тенденцию к уменьшению выраженности гипертрофии ЛЖ, причем в группе СД 2 типа уменьшение толщины стенки ЛЖ было более выраженным. Динамика показателей в контрольной подгруппе была отрицательной как в группе СД 2 типа, так и в группе впервые выявленного СД 2 типа. Разница в показателях основной и контрольной подгруппах была более выраженной в группе СД 2 типа. В группе пациентов с СД 2 типа, получающих АЛК, было отмечено статистически значимое снижение таких показателей как КДР (p=0,002), КСР (p=0,002), КДО (p=0,002), КСО (p=0,005).

Динамика структурных показателей левого желудочка, представлена в Таблице 9.

Таблица 9 – Динамика эхокардиографических структурных показателей миокарда

Группа	Группа 1а, n=30	Группа 1б, n=30	Группа 2а, n=30	Группа 2б, n=30
<b>Показатель</b>				
$\Delta$ МЖПд (мм)	+0,2±0,21	+0,67±0,27*	-0,17±0,47	+0,83±0,4*
$\Delta$ ТЗСЛЖ (мм)	-0,13±0,1	+0,8±0,37*	+0,03±0,38	+0,7±0,36
$\Delta$ КДР ЛЖ, мм	-1,8±0,34*	+0,63±0,62	-0,1±0,66	-0,03±0,69
$\Delta$ КДО ЛЖ, мл	-4,8±0,94*	+1,75±1,7	-0,32±1,76	-0,02±1,93
$\Delta$ КСР ЛЖ, мм	-1,32±0,31*	-1,74±0,51*	-0,01±0,49	+0,21±0,57
$\Delta$ КСО ЛЖ, мл	-3,46±0,61*	-0,9±0,93	-0,97±0,92	+0,7±1,03

## Продолжение Таблицы 9

$\Delta$ ФВ ЛЖ, % <sup>1</sup>	0	-0,5	-0,5*	-3
$\Delta$ УО, %	+0,76±0,97	+0,84±1,06	+0,65±1,1	-0,73±0,94

Примечание – МЖПд – межжелудочковая перегородка в диастолу; ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка; КДР ЛЖ – конечный; диастолический размер левого желудочка; КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка; КСР ЛЖ – конечный систолический размер левого желудочка; КСО ЛЖ – конечный систолический объем левого желудочка; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; УО – ударный объем; <sup>1</sup> – Данный показатель имел ненормальное распределение, сравнивались медианы, с применением U-критерия Уилкоксона; \* – p<0,05.

В связи с отсутствием статистически значимых изменений в медиане фракции выброса, было решено проанализировать структуру фракции выброса, выделив нормальную (более 55%), сниженную (от 45 до 55%) и значительно сниженную (менее 45%). Структура фракции выброса в подгруппе 1б в динамике представлена на Рисунке 6.



Рисунок 6 – Динамика структуры фракции выброса в подгруппе 1б

Через 12 месяцев от начала исследования распространенность нормальной фракции выброса снизилась до 43% (13 человек), при этом увеличилась распространенность сниженной фракции выброса до 27% (8 человек) и значительно сниженной фракции выброса до 30% (9 человек). Аналогично подгруппе 1б, была проанализирована структура фракции выброса в экспериментальной группе. Распределение фракции выброса в подгруппе 1а имело сходство с таковым в подгруппе 1б на стационарном этапе. Структура фракции выброса в динамике в подгруппе 1а представлена на Рисунке 7.



Рисунок 7 – Динамика структуры фракции выброса в подгруппе 1а

Через 12 месяцев от начала исследования в экспериментальной группе распространенность значительно сниженной фракции выброса снизилась до 13% (n=4), при этом незначительно снизилась распространенность сохраненной фракции выброса до 47%

(n=14), а группа пациентов с умеренно сниженной фракцией выброса выросла до 40% (12 человек).

Аналогичный анализ был проведен и в группе ВВСД. Динамика структуры фракции выброса в подгруппе 2б представлена на Рисунке 8.



Рисунок 8 – Динамика структуры фракции выброса в подгруппе 2б

Структура фракции выброса в контрольной группе пациентов с впервые выявленным СД 2 типа имеет такую же отрицательную тенденцию, как и в группе 1б. Структура фракции выброса в динамике у пациентов с впервые выявленным СД 2 типа с применением АЛК представлена на Рисунке 9.



Рисунок 9 – Динамика структуры фракции выброса в подгруппе 2а

Изменения структуры фракции выброса в данной подгруппе аналогичны таковым в подгруппе 1а.

Далее нами была проанализирована динамика изменения эхокардиографических показателей структурной перестройки миокарда, представленная в Таблице 10.

Таблица 10 - Динамика эхокардиографических показателей структурной перестройки миокарда

Показатели \ Группа	Группа 1а, n=30	Группа 1б, n=30	Группа 2а, n=30	Группа 2б, n=30
ДИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	-4,19±2,01*	+9,2±3,04	+0,61±3,85	+7,9±3,53*
ΔММЛЖ, г	-3,33±1,39*	+17,8±6,5*	+1,32±8,07	+16,7±6,95*
ΔОТС ЛЖ, мм	-0,003±0,01	+0,03±0,02	+0,02±0,18	+0,029±0,15
ΔМЖПд, мм	+0,2±0,21	+0,67±0,27*	-0,17±0,47	+0,83±0,4*
Конц. рем. ЛЖ,	-3/10	+5/16,7*	+3/10	+5/16,7*
Конц. ГЛЖ, абс/%	0	+1/3,3	-1/3,3	+1/3,3
Эксц. ГЛЖ, абс/%	0	0	0	0
Норм. геом. ЛЖ,	+3/10	-7/23,3*	-2/6,7	-6/20*

Примечание – МЖПд – межжелудочковая перегородка в диастолу; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка; ОТС ЛЖ – относительная толщина стенки левого желудочка; ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, \* – p<0,05.

Анализ параметров ремоделирования миокарда показал статистически значимую отрицательную динамику в контрольных подгруппах, где было выявлено увеличение ММЛЖ и ИММЛЖ. В группе впервые выявленного СД 2 типа не было выявлено статистически значимой динамики показателей ремоделирования, тогда как в группе СД 2 типа было замечено существенное снижение ММЛЖ ( $p=0,024$ ) и ИММЛЖ ( $p=0,047$ ). В контрольных подгруппах было получено существенное снижение распространенности нормальной геометрии ЛЖ и рост распространенности концентрического ремоделирования миокарда.

### Влияние альфа-липоевой кислоты на функциональное состояния почек

Динамика показателей СКФ через 3 и 12 месяцев от начала исследования в подгруппах с СД 2 представлена в Таблице 11.

Таблица 11 – Динамика скорости клубочковой фильтрации в подгруппах 1а и 1б исходно, через 3 и 12 месяцев лечения альфа-липоевой кислотой.

Группа	Подгруппа 1а			Подгруппа 1б		
	Исходно	3 месяца	12 месяцев	Исходно	3 месяца	12 месяцев
СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	76,8±3,71	78,36±3,76*	77,79±3,64	72,88±3,0	70,9±3,11*	70,0±3,21*
Примечание – СКФ – скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ; * - $p<0,05$ по сравнению с предыдущим этапом исследования.						

На фоне приема АЛК пациенты в группе с СД 2 типа продемонстрировали к моменту промежуточного контроля рост среднего уровня СКФ на 1,49 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> ( $\pm 0,49$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup>,  $p=0,005$ ). У пациентов с СД 2 типа без приема АЛК было отмечено на момент промежуточного контроля статистически значимое снижение уровня СКФ на 1,94 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> ( $\pm 0,6$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup>,  $p=0,00034$ ) и на 2,88 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> ( $\pm 0,6$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup>,  $p=0,00044$ ) к моменту окончания исследования. Динамика показателей СКФ через 3 и 12 месяцев от начала исследования в подгруппах с впервые выявленным СД 2 представлена в Таблице 12.

Таблица 12 – Динамика скорости клубочковой фильтрации в подгруппах 2а и 2б исходно, через 3 и 12 месяцев лечения альфа-липоевой кислотой

Группа	Подгруппа 1а			Подгруппа 1б		
	Исходно	3 месяца	12 месяцев	Исходно	3 месяца	12 месяцев
СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	89,2±3,2	90,44±3,26*	89,57±3,32	91,12±2,7	89,09±2,56*	86,08±2,4*
Примечание – СКФ – скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ; * - $p<0,05$ по сравнению с предыдущим этапом исследования.						

На фоне приема АЛК, у пациентов в группе с впервые выявленным СД 2 типа к моменту промежуточного контроля зафиксирован рост среднего уровня СКФ на 1,23 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> ( $\pm 0,48$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup>,  $p=0,017$ ). У пациентов с ВВСД 2 типа без приема АЛК было отмечено существенное снижение уровня СКФ на 2,02 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> ( $\pm 0,79$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup>,  $p=0,016$ ) на

момент промежуточного контроля и на 5,04 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> ( $\pm 1,49$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup>,  $p=0,002$ ) к моменту окончания исследования.

Медианы альбуминурии в динамике в группах 1а и 1б представлены в Таблице 13.

Таблица 13 – Динамика медианы альбуминурии в подгруппах 1а и 1б исходно, через 3 и 12 месяцев лечения альфа-липоевой кислотой

Группа	Подгруппа 1а			Подгруппа 1б		
	Исходно	3 месяца	12 месяцев	Исходно	3 месяца	12 месяцев
Альбуминурия, мг/г	10,16 (1,14-30,47)	7,3 (0-23,15)	4,9 (0-24,53)	11,37 (0-32,14)	9,0 (0-18,46)	5,37 (0-25,68)
Примечание – * - $p < 0,05$ по сравнению с предыдущим этапом исследования.						

Статистически значимых изменений структуры альбуминурии не было выявлено. В группе пациентов с впервые выявленным СД 2 типа не было получено достаточное количество данных для проведения анализа, так как из 60 человек только у 5 была выявлена микроальбуминурия.

### Заключение

Полученные в ходе исследования результаты подтверждают негативное влияние кардиальной автономной нейропатии на риск развития постинфарктной фибрилляции предсердий. В процессе исследования, альфа-липоевая кислота продемонстрировала положительный эффект на общепринятые биохимические кардиоваскулярные факторы риска, на выраженность симптомов полинейропатии, в том числе и кардиоваскулярной автономной нейропатии. Полученный при применении альфа-липоевой кислоты эффект позволил снизить риск развития фибрилляции предсердий, уменьшить выраженность ремоделирования миокарда. Не было получено убедительных данных о влиянии на функциональное состояние почек и появление постинфарктной гипертрофии миокарда, что в свою очередь требует проведения дополнительных исследований, учитывая дозозависимый характер воздействия альфа-липоевой кислоты.

### Выводы

1. Кардиальная автономная нейропатия является независимым предиктором риска развития фибрилляции предсердий у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа после перенесенного инфаркта миокарда.
2. Выявлены предикторы высокого риска развития фибрилляции предсердий в двенадцатимесячный период после перенесенного инфаркта миокарда у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом и диабетической полинейропатией: коэффициент Вальсальвы  $\leq 1,420$  мм рт.ст., параметр ортостатической пробы  $\geq 25,5$  мм рт.ст., параметр изометрической пробы  $\leq 12,5$  мм рт.ст. Для пациентов с имеющимся сахарным диабетом 2 типа данные показатели составили: коэффициент Вальсальвы  $\leq 1,425$ , параметр ортостатической пробы  $\geq 18,5$  мм рт.ст., параметр изометрической пробы  $\leq 13,5$  мм рт.ст.
3. Выявлены предикторы высокого риска развития фибрилляции предсердий в двенадцатимесячный период после перенесенного инфаркта миокарда у пациентов с

имеющимся сахарным диабетом 2 типа: коэффициент Вальсальвы  $\leq 1,425$ , параметр ортостатической пробы  $\geq 18,5$  мм рт.ст., параметр изометрической пробы  $\leq 13,5$  мм рт.ст.

4. Обнаружено, что пероральный прием альфа-липоевой кислоты в дозировке 600 мг/сут в остром периоде инфаркта миокарда положительно влияет на ряд факторов риска кардиоваскулярной патологии (показатели липидного спектра, уровень артериального давления, средний уровень гликемии (гликозилированный гемоглобин)).
5. Получено положительное влияние перорального приема альфа-липоевой кислоты в дозировке 600 мг/сут в остром периоде инфаркта миокарда на риск структурного ремоделирования миокарда в двенадцатимесячный период у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа и диабетической полинейропатией.
6. Выявлено, что пероральный прием альфа-липоевой кислоты в дозировке 600 мг/сут в течение 3-х месяцев после перенесенного инфаркта миокарда предотвращает развитие фибрилляции предсердий в двенадцатимесячный период у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа и диабетической полинейропатией.
7. Назначение альфа-липоевой кислоты в дополнение к основному лечению после перенесенного инфаркта миокарда у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа может способствовать сохранению или росту скорости клубочковой фильтрации.

### **Практические рекомендации**

1. Всем пациентам с сахарным диабетом 2 типа и впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа в сочетании с диабетической полинейропатией после перенесенного инфаркта миокарда рекомендовано к основной терапии пероральное назначение альфа-липоевой кислоты в дозировке 600 мг/сут в течение минимум 3-х месяцев для снижения риска развития фибрилляции предсердий и профилактики ремоделирования миокарда.
2. Пациентам с сахарным диабетом 2 типа и впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа в сочетании с диабетической полинейропатией после перенесенного инфаркта миокарда рекомендовано проведение тестов с целью диагностики кардиальной автономной нейропатии и оценки риска развития фибрилляции предсердий с помощью разработанного калькулятора.

### **Перспективы дальнейшей разработки темы**

Проведенное диссертационное исследование не исчерпывает всего потенциала применения альфа-липоевой кислоты у данной когорты пациентов. Перспективными являются исследования, направленные на изучения дозировок 300, 800 мг/сут перорально, а также перекрестное сравнение с внутривенным путем введения. Необходимо также провести сравнение эффекта от курсов приема альфа-липоевой кислоты различной длительности. Перспективами дальнейшей разработки темы является также изучение влияния альфа-липоевой кислоты на эндотелиальную дисфункцию, динамику структурных изменений других отделов сердца. Также представляется возможным изучение влияния данного вещества как кардиопротектора и у пациентов с инфарктом миокарда.

### Список основных работ, опубликованных по теме диссертации

1. Яновский, К. Г. Влияние тиоктовой кислоты на течение острого инфаркта миокарда у больных СД 2 типа и диабетической полинейропатией / К. Г. Яновский, Л. А. Иванова // Chronos. – 2020. – № 2(41). – С. 12-15.
2. Яновский, К. Г. Влияние тиоктовой кислоты у пациентов с сахарным диабетом или впервые выявленным сахарным диабетом в сочетании с диабетической полинейропатией, перенесших передне-перегородочный инфаркт миокарда с зубцом Q, на предотвращение гипертрофии и структурного ремоделирования миокарда / К. Г. Яновский, Л. А. Иванова // Ожирение и метаболизм. – 2023. – Т. 20, № 2. – С. 115-123. – DOI 10.14341/omet12821.
3. Яновский, К. Г. Кардиальная автономная нейропатия как предиктор развития фибрилляции предсердий у пациентов с сахарным диабетом 2 типа после инфаркта миокарда / К. Г. Яновский, Л. А. Иванова // Наука молодых (EruditioJuvenium). – 2022. – Т. 10, № 3. – С. 265-276. – DOI 10.23888/HMJ2022103265-276.
4. Яновский, К. Г. Влияние альфа-липоевой кислоты на частоту осложнений и последствия инфаркта миокарда у пациентов с сахарным диабетом II типа и диабетической полинейропатией / К. Г. Яновский // Вестник современной клинической медицины. – 2021. – Т. 14, № 4. – С. 42-47. – DOI 10.20969/VSKM.2021.14(4).42-47.
5. Яновский, К. Г. Влияние тиоктовой кислоты на риск кардиоваскулярных событий у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа после перенесенного инфаркта миокарда / К. Г. Яновский // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2022. – № 1. – С. 229-237. – DOI 10.37882/2223-2966.2022.01.40.

### Список сокращений

НbA1c	– Гликированный гемоглобин
АЛК	– Альфа-липоевая (тиоктовая) кислота
ИММЛЖ	– Индекс массы миокарда левого желудочка
КДО	– Конечный диастолический объем
КСО	– Конечный систолический объем
КСР	– Конечный систолический размер
ЛПВП	– Липопротеины высокой плотности
ЛПНП	– Липопротеины низкой плотности
ЛПОНП	– Липопротеины очень высокой плотности
ММЛЖ	– Масса миокарда левого желудочка
ОТСЛЖ	– Относительная толщина стенки левого желудочка
ОХ	– Общий холестерин
СД	– Сахарный диабет
ТГ	– Триглицериды
ТЗСЛЖ	– Толщина задней стенки левого желудочка
ТМЖПд	– Толщина межжелудочковой перегородки в диастолу
УО	– Ударный объем
ФВ	– Фракция выброса