

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*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

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
Иванова Людмила Александровна  
доктор медицинских наук, профессор

Краснодар - 2024

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. ВЗАИМОСВЯЗЬ ОСЛОЖНЕНИЙ САХАРНОГО ДИАБЕТА И КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ. РОЛЬ АЛЬФА-ЛИПОЕВОЙ КИСЛОТЫ В СНИЖЕНИИ КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ РИСКОВ .....	13
1.1 Этиология и патогенез сахарного диабета и его осложнений .....	13
1.2 Взаимосвязь сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний .	15
1.2.1 Патогенез поражения сосудов при сахарном диабете 2 типа и его влияние на сердечно-сосудистые риски.....	15
1.2.2 Патогенез диабетической нейропатии и её влияние на сердечно- сосудистый риск.....	17
1.3 Альфа-липоевая кислота и её возможный эффект на снижение кардиоваскулярных рисков .....	20
1.3.1. Коррекция общих факторов риска для сердечно-сосудистых патологий и сахарного диабета 2-го типа.....	20
1.3.2 Влияние альфа-липоевой кислоты на микрососудистые осложнения сахарного диабета .....	23
1.3.3. Влияние альфа-липоевой кислоты на различные сердечно-сосудистые заболевания .....	24
1.3.4 Влияние альфа-липоевой кислоты на функциональное состояние почек	26
1.4 Заключение.....	27
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	28
2.1 Дизайн исследования .....	28
2.2 Методы исследования .....	32
2.2.1 Общеклинические методы .....	32
2.2.2 Лабораторные исследования .....	32
2.2.3 Инструментальные обследования .....	33
2.2.4 Опросники и шкалы .....	36
2.2.5 Статистические методы исследования.....	38
2.3 Клиническая характеристика больных .....	38

ГЛАВА 3. ДАННЫЕ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ .....	43
3.1 Динамика кардиальной автономной нейропатии на фоне терапии альфа-липоевой кислотой .....	43
3.2 Влияние кардиальной автономной нейропатии на риск развития нежелательных сердечно-сосудистых событий .....	44
3.3 Динамика изменений факторов риска и предикторов сердечно-сосудистых событий в группе с сахарным диабетом .....	54
3.4 Динамика изменений факторов риска и предикторов сердечно-сосудистых событий в группе с впервые выявленным сахарным диабетом .....	67
3.5 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.....	79
3.6 Структура и динамика нарушений функционального состояния почек .....	85
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ .....	89
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	101
ВЫВОДЫ .....	102
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	104
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ .....	105
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....	106
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	107

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **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 [33].

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 [4, 58]. Современное научное общество признает гипергликемию как обособленный риск, оказывающий вредное воздействие на развитие и исход любых сердечно-сосудистых недугов, включая инфаркт миокарда [65]. 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 [95, 16].

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% [54]. Необходимо отметить, что одночасовая гликемия в ходе ПГТТ является лучшим предиктором риска осложнений СД, нежели двухчасовая гликемия [47].

Препарат, позволяющий снизить частоту развития данных процессов, представляет особый интерес. Альфа-липоевая кислота (АЛК), известная своими антиоксидантными свойствами, играет ключевую роль в замедлении неогликогенеза 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 [10].

Согласно данным федерального регистра лекарственных препаратов, АЛК применяется для лечения диабетической и алкогольной нейропатии, в том числе и кардиальной автономной нейропатии (КАН) [12]. Однако широко влияние АЛК на КАН не изучалось. Такие исследования как DEKAN и ACCORD, изучавшие применение АЛК для лечения КАН, продемонстрировали безопасность её применения [14]. 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 [6]. 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 пост-инфарктной аритмии [102, 120, 42].

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 [88].

Свободные жирные кислоты (СЖК) снижают выраженность инсулин-опосредованной вазодилатации и продукции оксида азота (NO) [49]. АЛК положительно влияет на липидный обмен, сдвигая его в сторону ненасыщенных жирных кислот [10]. В 2000 г., исследование G. Косак и его коллег., выявило, что АЛК способствует уменьшению концентрации триглицеридов и общего холестерина [21]. В 2014 г., Stankovic M.N. представил научные результаты, подтверждающие эффективность АЛК в уменьшении СЖК [94].

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 кардиоваскулярное заболевание. Данное заключение основано на результатах эпидемиологических научных исследований, которые показали, что сахарный диабет не только в значительной степени усугубляет течение кардиоваскулярных 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-липоевой 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 кардиоваскулярных осложнений у пациентов с сахарным

диабетом 2 типа и инфарктом миокарда, эффектам альфа-липоевой 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-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-липоевой 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 период 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 период 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 науки и высшего образования 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.

# **ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. ВЗАИМОСВЯЗЬ ОСЛОЖНЕНИЙ САХАРНОГО ДИАБЕТА И КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ. РОЛЬ АЛЬФА-ЛИПОЕВОЙ КИСЛОТЫ В СНИЖЕНИИ КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ РИСКОВ**

## **1.1 Этиология и патогенез сахарного диабета и его осложнений**

Сахарный диабет (СД) 2 типа — форма метаболического расстройства, выражающегося в хроническом повышении уровня глюкозы в крови. Это состояние возникает из-за проблем с выработкой инсулина или его взаимодействием с клетками организма. Это состояние считается одним из самых часто встречающихся хронических болезней. Согласно отчетам Всемирной федерации диабета, сегодня в мире зарегистрировано около 537 миллионов человек, страдающих от диабета обеих форм [7]. В Российской Федерации, согласно данным федерального регистра больных СД, на середину 2022 года на диспансерном учете состояло более 4,5 млн. больных СД 2-го типа [11].

В развитии СД 2 типа принимают участие как наследственные, внутренние, так и внешние факторы. Предрасположенность к развитию СД 2 определяют различные группы генов, регулирующих углеводный обмен. Они подразделяются на гены, вовлеченные в секрецию инсулина (VNTR, Kir6, SUR1), гены, участвующие в секреции инсулина (GLP-1R, Ras), а также гены, регулирующие биологическое действие инсулина (CIP-1, CIP-2, PPAR) [31]. Также известны гены, модулирующие метаболизм жиров (FSADS1 и PPARG) и предопределяющие склонность к дислипидемии (IPF-1, IB1), ожирению и инсулинорезистентности (FTO) [32].

К внешним факторам следует отнести ожирение, подверженность стрессам и вирусным инфекциям, алкоголизм, различные эндокринные и не эндокринные

заболевания. Стоит заметить, что генетическая предрасположенность далеко не всегда трансформируется в СД или другие нарушения углеводного обмена. При благоприятном образе жизни, минимизации провоцирующих факторов СД может не проявиться даже при отягощенной наследственности.

Патогенез СД 2 типа — это достаточно сложный процесс, обусловленный взаимодействием множества различных факторов. По сути, основным пусковым фактором, реализующим генетическую предрасположенность, является неправильный образ жизни, приводящий к избыточному употреблению насыщенных жиров и ожирению. Среди всех звеньев патогенеза, особого внимания заслуживают следующие:

1. Избыточная секреция глюкозы в печени.
2. Дефект секреции инсулина
3. Формирующаяся инсулинорезистентность.
4. Нарушение липидного обмена: повышенный липолиз, увеличение уровня свободных жирных кислот, накопление промежуточных липидных метаболитов [90, 84].

Ожирение, характерное для пациентов с СД 2 типа, приводит к увеличению уровня свободных жирных кислот. Свободные жирные кислоты, попадая в печень, препятствуют связыванию инсулина с гепатоцитами, что способствует гиперинсулинемии и развитию инсулинорезистентности гепатоцитов, а также избыточному глюконеогенезу. Циркулируя в крови, свободные жирные кислоты (СЖК) повышают инсулинорезистентность скелетных мышц, что усугубляет гиперинсулинемию и гипергликемию [57]. Также, в патогенезе СД 2 типа важное значение имеют нарушения в процессах утилизации глюкозы. Среди этих нарушений наибольшее значение имеют: повышение уровня глюкагона и глюкозозависимого инсулиноподобного полипептида, недостаточная выработка глюкагоноподобного пептида - 1 в ответ на прием пищи.

Особого внимания заслуживают нарушения липидного обмена при СД 2 типа (дислипидемия). Основные его нарушения называют липидной триадой. К липидной триаде относят повышение уровня триглицеридов и общего холестерина,

преобладание в крови липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и одновременное снижение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [1].

## **1.2 Взаимосвязь сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний**

### **1.2.1 Патогенез поражения сосудов при сахарном диабете 2 типа и его влияние на сердечно-сосудистые риски**

СД 2 типа – одно из самых широко распространённых в мире заболеваний. При этом, основная причина смертности таких пациентов - это системные микро- и макрососудистые осложнения, такие как диабетические нефропатия и ретинопатия, патология магистральных сосудов сердца, головного мозга, что приводит к ишемии и инфарктам данных органов [1]. В развитии осложнений СД 2 типа задействовано множество факторов и механизмов. Среди них можно выделить гипергликемию, инсулинорезистентность, окислительный стресс. Гипергликемия подавляет регенерацию эндотелиальных клеток, что приводит к замедленному восстановлению эндотелия после повреждения, причем наибольшее повреждение наносит колебание гликемии крови от 5 ммоль/л до 20 ммоль/л, что наиболее характерно для декомпенсации СД [13, 32].

В эндотелии сосудов синтезируется основной фактор, определяющий тонус сосудистой стенки – оксид азота, который за счет воздействия на гуанилатциклазу, увеличения концентрации циклического гуанозинмонофосфата и снижения концентрации  $Ca^{2+}$  внутри клетки вызывает вазодилатацию [79]. Среди отрицательных воздействий гипергликемии также стоит выделить процесс взаимодействия глюкозы с аминокетонами с образованием необратимых соединений – гликирование белков. Следует отметить, что количество конечных продуктов гликирования (КПГ) находится в прямой зависимости от уровня глюкозы крови. КПГ обладают множеством негативных эффектов. К ним относят

снижение эластичности стенок сосудов, за счет связывания КППГ с белками базальной мембраны, а также образование большого количества свободных радикалов кислорода, формирующихся при накоплении КППГ в тканях [23].

Несомненно, что хроническая гипергликемия приводит к истощению антиоксидантной защиты организма, накоплению свободных радикалов и, как следствие, дополнительному повреждению сосудистой стенки. Данные процессы приводят к формированию макро- и микрососудистых осложнений СД 2 типа [4, 64]. Некоторые авторы даже рассматривают окислительный стресс как основной механизм повреждения  $\beta$  – клеток [75, 52]. Данные факторы приводят к развитию эндотелиальной дисфункции, разрушению оксида азота, нарушению реологических свойств крови и гемостаза [63, 67]. Повышение глюкозы крови, как основное проявление сахарного диабета, является независимым фактором риска. Гипергликемия значительно ухудшает прогноз пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, в том числе с такими как гипертоническая и ишемическая болезнь сердца. В одном из исследований было показано, гипергликемия, в зависимости от уровня повышения глюкозы крови, после перенесенного инфаркта миокарда может обуславливать увеличение смертности от 13 до 77% в течение первых 30 суток и до 46% в первый год. Причем это риск являлся независимым от того, был ли перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе, имелась ли сердечная недостаточности любого типа, от функционального состояния почек, уровня повышения креатинфосфокиназы, дислипидемии и других лабораторно-инструментальных показателей [65].

Особого внимания заслуживает нарушение липидного обмена при СД 2 типа. Основными характеристиками дислипидемии являются повышение уровня триглицеридов, снижение уровня липопротеинов высокой плотности, а также преобладание фракции мелких плотных липопротеинов низкой плотности, которые обладают высокой способностью к окислению и соответственно повышенной атерогенностью. Это обусловлено возможностью гликирования апопротеина В-100, который входит в состав ЛПНП. В свою очередь, ЛПНП, легко окисляясь, проникают в субэндотелий и приводят к появлению пенистых клеток внутри



артериальной стенки, что является одним из звеньев атерогенеза [92, 113]. Снижение чувствительности жировой ткани к антилиполитическому эффекту инсулина ведет к повышенному липолизу, что приводит к попаданию большого количества СЖК в портальный кровоток. Попадая в печень, СЖК вызывают рост инсулинорезистентности гепатоцитов с одной стороны, повышение синтеза триглицеридов и ЛПНП печенью с другой стороны [5, 15].

Роль ЛПНП в атерогенезе и повышении сердечно-сосудистых рисков подтверждена множеством исследований, тогда как роль триглицеридов до конца не исследована. Однако ряд исследований, проведенных на больших количествах пациентов, показывают рост сердечно-сосудистых рисков на фоне высоких уровней триглицеридов на 31-34,7% [110, 69]. Ряд отдельных исследований, приведенных в мета-анализах, показывают рост сердечно-сосудистых рисков при гипертриглицеридемии до 80% [29]. Повышенный уровень триглицеридов (ТГ) у пациентов с диабетом, метаболическим синдромом признается независимым предиктором риска ССЗ [99].

### **1.2.2 Патогенез диабетической нейропатии и её влияние на сердечно-сосудистый риск**

В настоящее время считается, что в патогенезе диабетической нейропатии лежат метаболические нарушения и провоцируемая ими микроангиопатия. Высокий уровень глюкозы оказывает токсическое действия на нейроны, значительно изменяя их метаболизм. Избыток глюкозы, не переработанный гексокиназой, ферментируется по полиоловому пути. Это приводит к превращению глюкозы в сорбитол и фруктозу., которые, в свою очередь, могут накапливаться в телах нейронов, шванновских клетках, аксонах, вызывая их повреждение путем нарушения осмотического градиента [90]. Вместе с тем, в присутствии фруктозы многократно усиливается процесс гликирования структурных белков нервного волокна. КПП ухудшают аксональный транспорт, нарушают проведение нервного

импульса, снижают регенеративные способности шванновских клеток, стимулируют выброс провоспалительных цитокинов [5]. Позднее присоединяется микрососудистый компонент. Так, эндотелиальная дисфункция при сахарном диабете приводит к множественным окклюзиям и микротромбозам капиллярного русла, что сопровождается гипоксией, ишемией и дальнейшей дегенерацией нервных волокон [8].

Среди микроангиопатий СД 2 типа одно из осложнений обладает прямым негативным влиянием на органы сердечно-сосудистой системы. Это диабетическая нейропатия, в том числе КАН.

Несмотря на то, что КАН является распространенным осложнением СД 2 типа, её диагностирование сопряжено с рядом трудностей. Во-первых, для проведения тестов, направленных на выявление КАН необходимо использование электрокардиографа, манометра. Во-вторых, зачастую КАН протекает бессимптомно, особенно на стадии преддиабета. Так, некоторые исследования показали, что распространенность КАН у пациентов с СД 2 типа может достигать 31-73% [2]. При этом, исследование KORA S4/F4/FF4, длившееся порядка 15 лет, включило в себя 9620 испытуемых и доказало, что КАН может появляться уже на стадии преддиабета. В исследовании указывается, что в группе с преддиабетом превалентность КАН может достигать 9%. Несколько меньших по масштабу исследований также показали подобные данные, с превалентностью КАН варьирующейся от 9% до 39%. Основные факторы, влияющие на такой широкий разброс значений, включают отсутствие единого стандарта для диагностики КАН и гетерогенность состава испытуемых групп. Общее мнение среди исследователей заключается в том, что для постановки диагноза КАН требуется положительный результат как минимум по двум тестам. Также отмечается, что КАН увеличивает риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. Аритмии, ишемия миокарда (в том числе и безболевого), нарушения регуляции АД, такие как гипертензия в покое и падение АД при ортостазе, а также наличие синусовой тахикардии в покое, являются факторами, обуславливающими негативное влияние КАН на сердечно-сосудистую систему [95, 72]. Ряд исследований продемонстрировали

статистически значимую связь между снижением изменчивости сердечного ритма при КАН, с риском развития инфаркта миокарда. КАН также ассоциировалась с ростом смертности от всех причин [72, 30]. Как показывают различные источники, включая значительное исследование ACCORD, общая смертность среди людей с КАН может быть на 55-114% выше по сравнению с теми, кто таковой не страдает [14]. Некоторые исследования продемонстрировали связь между увеличением интервала QT, возникающее при КАН, является предиктором роста смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, и, как следствие, общей смертности [30, 55].

Исследований, демонстрирующих связь диабетической периферической полинейропатии с кардиоваскулярными заболеваниями, не столь много. Однако имеющиеся исследования показывают ассоциацию риска сердечно-сосудистых катастроф с выраженностью периферической нейропатии. Исследование Browning и de Lusignan, в котором приняли участие 13043 человек, зафиксировало 407 смертей по всем причинам, а также 399 нелетальных сердечно-сосудистых событий. Была выполнена поправка на неоднородность групп (возраст, пол, статус курения, индекс массы тела (ИМТ), показатели биохимического анализа крови и т.д.). После введения поправки диабетическая периферическая нейропатия стойко ассоциировалась с ростом риска сердечно-сосудистых инцидентов [75]. Увеличение вероятности возникновения заболеваний сердца и сосудов при наличии СД 2 типа в сочетании с диабетической полинейропатией, связано не только с метаболическими особенностями и проблемами микроциркуляторного русла, послужившими причиной данного осложнения, но и с прямым воздействием нейропатии на организм.

Различные источники показывают, что диапазон выявления случаев диабетической полинейропатии, связанных с болевым синдромом, колеблется от 14 до 16% [110, 105]. Из результатов некоторых исследований также следует, что наличие болевого синдрома может негативно влиять на прогрессирование заболеваний сердца и сосудов. Механизм этого влияния до конца не изучен, однако имеются данные, свидетельствующие о наличии структур префронтальной коры,

которые способствуют гиперактивации симпатической нервной системы, а также участвуют в регуляции сердечно-сосудистой функции [101].

### **1.3 Альфа-липоевая кислота и её возможный эффект на снижение кардиоваскулярных рисков**

#### **1.3.1. Коррекция общих факторов риска для кардиоваскулярных патологий и сахарного диабета 2-го типа**

АЛК – это кислота жирного ряда, участвующая как кофактор во многих митохондриальных ферментах, задействованных в цикле Кребса и элиминации свободных радикалов. Одним из её самых важных свойств является выраженный антиоксидантный эффект [3]. Попадающая в организм кислота восстанавливается до дигидролиполиевой кислоты, которая и обладает антиоксидантной активностью [10]. Согласно государственному реестру лекарственных средств, показаниями к применению АЛК является диабетическая и алкогольная нейропатия [12]. Однако, множество проведенных исследований демонстрируют возможность её использования и при других хронических заболеваниях, сопровождающихся гипоксией, нарушениями обменных процессов, оксидативным стрессом и нарушениями кислотно-основного состояния [74, 115].

Основной функцией АЛК является участие окислении пирувата в цикле Кребса. АЛК, как кофермент, способствует элиминации молекулы диоксида углерода из пировиноградной кислоты, что превращает её в ацетил-КоА и из альфа-кетоглутаровой кислоты, что превращает её в сукцинил-КоА [9]. АЛК может способствовать снижению выраженности метаболического ацидоза, способствуя переходу лактата в пировиноградную кислоту, а затем преобразованию последней в ацетил-КоА путем декарбоксилирования.

АЛК активно способствует повышению чувствительности к инсулину мио- и адипоцитов, что значительно уменьшает инсулинорезистентность. Этот процесс помогает клеткам более эффективно усваивать глюкозу, в результате чего уровень глюкозы плазмы крови приходит в норму. Это крайне важный аспект для людей, СД 2 типа, поскольку снижение инсулинорезистентности напрямую влияет на механизмы развития этого заболевания [53, 71, 68]. Имеются данные о положительном влиянии АЛК на глюкозный транспортер типа 4 (ГЛЮТ-4) в клеточных мембранах, что ускоряет поглощение глюкозы клетками [81]. Данные клинических исследований, посвященных влиянию АЛК на уровень глюкозы крови противоречивы. Так, ряд небольших исследований продемонстрировал выраженное снижение гликемии натощак (-0,95 ммоль/л, 95% ДИ: от -1,39 до -0,51) по сравнению с плацебо, однако при этом данных о снижении уровня гликозилированного гемоглобина не было получено [74]. При этом, ряд крупных исследований, к примеру осуществленное Zhao с соавторами, демонстрируют значительное снижение уровня гликозилированного гемоглобина (-1,43, 95% ДИ:от -1,9 до -0,97,  $p < 0,00001$ ) [106].

АЛК играет ключевую роль в улучшении метаболизма жиров, изменяя их состав в пользу полиненасыщенных жирных кислот. Этот процесс значительно уменьшает наличие насыщенных жирных кислот и общий уровень холестерина в организме. Основа этого лежит в эффективном транспортировании жирных кислот внутрь митохондриального матрикса для их дальнейшей утилизации. Посредством активации чувствительных к пероксисомам рецепторов PPAR $\alpha$  и PPAR $\gamma$ , АЛК инициирует ряд благоприятных процессов, способствующих улучшению показателей липидного обмена в организме [104]. Среди них можно выделить ускорение окисления жирных кислот в печени, что приводит к уменьшению содержания триглицеридов и липопротеинов низкой плотности и, как следствие, уменьшает вероятность развития атеросклероза. Кроме того, она способствует более эффективному захвату и использованию жирных кислот адипоцитами, снижая их уровень в кровотоке, а также предотвращает нерациональное

распределение липидов в мышцах, печени, сердце и поджелудочной железе, способствуя нормализации липидного метаболизма.

Активация производства адипонектина белой жировой тканью, вещества с прямым антиатеросклеротическим эффектом, осуществляется параллельно со стимуляцией пула белых адипоцитов, которые активно абсорбируют СЖК. Важно упомянуть эффект активации данных рецепторов на эндотелиальную дисфункцию. Один из важнейших факторов развития эндотелиальной дисфункции это индукция провоспалительных цитокинов в процессе системного воспаления. Активация данных рецепторов, подавляет синтез С-реактивного белка, интерлейкина альфа и других профакторов воспаления [94, 99].

Ряд клинических исследований продемонстрировали эффективность АЛК. В группах пациентов, которым назначалась АЛК, отмечалось улучшение следующих показателей липидного обмена: ОХ (-10,683 мг/дл, 95% ДИ: от -19,816 до -1,550,  $p=0,022$ ), ТГ (-29,185 мг/дл, 95% ДИ: от -51,454 до -6,916,  $p=0,01$ ), ЛПНП (-12,906 мг/дл, 95% ДИ: от -3,014 до -2,831,  $p=0,025$ ). Выраженность изменений этих показателей был обусловлена как различиях в назначенной дозировке АЛК, так и стартовыми показателями ИМТ. Достоверных данных о влиянии АЛК на ЛПВП не было получено [37]. Влияние АЛК на ИМТ было отмечено в некоторых исследованиях. Только при увеличении дозы АЛК до 1200 и 1800 мг в сутки наблюдался статистически подтвержденный положительный эффект. Однако, это также приводило к значительному увеличению числа нежелательных эффектов. В исследовании, проведенном Koh E.H и его коллегами, при использовании дозы в 1800 мг в сутки было замечено статистически значимое уменьшение веса на 2,1% (доверительный интервал 95%: от 1,4% до 2,8%,  $p<0,05$ ). Все нежелательные побочные реакции, возникшие у пациентов в данном исследовании, в большинстве случаев были незначительно выражены и проходили после прекращения введения АЛК [39].

### 1.3.2 Влияние альфа-липоевой кислоты на микрососудистые осложнения сахарного диабета

Широко влияние АЛК на КАН не изучалось. В исследованиях DEKAN и Ziegler, Gries F.A., изучающих влияние АЛК на КАН, был подтвержден высокий профиль безопасности данного препарата. Исследование изучало дозировки АЛК, от 600 до 800 мг/сут. Ограниченная эффективность, наблюдаемая в исследовании, может объясняться малым числом участников, всего 39 и 22 в каждой группе соответственно [49, 118]. При этом введение АЛК на протяжении 4-х месяцев, позволило достичь достоверного улучшения по двум из четырех параметров variability сердечного ритма. Тенденция к положительному эффекту имела и в двух оставшихся параметрах. Назначение АЛК в дозировке 600-800 мг / день за 4 месяца терапии позволило снизить выраженность вегетативной дисфункции сердца при СД 2 типа. Исследование, проведенное Красильниковым Е.И. и др., на пациентах с СД 1 типа также демонстрирует положительный эффект АЛК на КАН без выраженных клинических проявлений. В ходе исследования, КАН была выявлена при помощи нагрузочных тестов. В ходе исследования АЛК продемонстрировала положительный эффект относительно общей variability сердечного ритма в покое и при проведении ортостатической пробы. Был отмечен положительный эффект на регуляцию артериального давления (АД) (13,4 мм рт.ст. после 3-х месяцев лечения против 19,4 мм рт.ст.). Применение АЛК позволило улучшить ответную реакцию сердца на ортостаз, что проявилось в изменении коэффициента ортостатической пробы: изначально ( $0,095 \pm 0,057 \text{ мс}^2$ ), через 1 месяц от начала исследования ( $0,11 \pm 0,061 \text{ мс}^2$ ) и 3 месяца от начала исследования ( $0,118 \pm 0,047 \text{ мс}^2$ ). Применение АЛК также способствовало улучшению показателей холодной вазоконстрикции сосудов предплечья и уменьшению выраженности тахикардии покоя. В результате проведенного лечения также отмечено статистически значимое увеличение индекса пробы 30к15.

### **1.3.3. Влияние альфа-липоевой кислоты на различные кардиоваскулярные заболевания**

Высокая значимость оксидативного стресса в патогенезе дисфункции эндотелия при гипертонической болезни у пациентов как с сопутствующими коморбидными метаболическими состояниями (СД 2 типа, метаболический синдром), так и без них, на современном этапе не вызывает сомнений [71]. АЛК обладает вазопротективной активностью, особенно актуальной при АГ. Эта активность тесно связана со снижением накопления в сосудистой стенке активированных макрофагов и скорости аккумуляции недоокисленных липидов, а также подавлением синтеза некоторых провоспалительных цитокинов. Результатом этих процессов является реверсия функциональных нарушений эндотелия и тенденция к нормализации уровня системного АД [52]. В клинических исследованиях, добавление препарата АЛК к ингибитору ангиотензинпревращающего фермента потенцировало антигипертензивный, антипротеинурический и вазопротекторный эффекты последнего у пациентов с диабетической нефропатией [21]. Особо интересно, что способность АЛК к улучшению механических свойства эндотелия и реверсии функциональных нарушений эндотелия является независимой от своего антигипертензивного эффекта [36]. Предполагается, что данный эффект обуславливается возможностью АЛК предотвращать повреждение митохондрий и восстанавливать эффективность продукции аденозинтрифосфата (АТФ) за счет участия в качестве молекулярного модулятора миокардиальной функции [83, 77]. В целом, терапевтический потенциал АЛК при артериальной гипертензии выглядит значительным, хотя на современном этапе выполнено еще недостаточно рандомизированных клинических исследований, поэтому потенциал АЛК в данном направлении раскрыт еще недостаточно.



Одним из центральных молекулярных механизмов, определяющих фенотипическую особенность хронической сердечной недостаточности (ХСН), является митохондриальная дисфункция [83]. При различных формах (ишемических и неишемических) сердечной недостаточности уровень экспрессии микро-РНК различных антиоксидантов, таких как токоферол, глутатион, обычно повышен. Во многочисленных исследованиях отмечают существенную разницу между активностью генов, кодирующих экспрессию антиоксидантных факторов по сравнению с оксидантными [96, 70]. В некоторых экспериментальных моделях СН продемонстрирована тесная связь между митохондриальной дисфункцией, снижением сократимости и фиброзом миокарда [25, 87]. Попытки раскрыть механизм снижения систолической функции левого желудочка на фоне применения АЛК привел к интересным результатам [20]. Так, ряд исследований показал, что АЛК эффективно повышает работоспособность сердечной мышцы за счет нескольких механизмов: активация защитных генов, предотвращающих повреждение клеток, ограничение процесса апоптоза в кардиомиоцитах и уменьшение кислотности среды в клетках [23, 120]. В последние несколько лет, было выполнено несколько исследований, которые показывают потенциал АЛК в борьбе с ремоделированием сердца, вызванным сердечной недостаточностью. Исследование под руководством Рор.С и его коллег выявило, что введение АЛК животным, страдающим от сердечной недостаточности из-за лишнего веса, ведет к уменьшению толщины задней стенки и межжелудочковой перегородки левого желудочка. Отмеченное воздействие способствовало тому, что у получавших АЛК животных масса левого желудочка и конечный систолический объем не возрастали [78]. В целом, положительный эффект АЛК для защиты кардиомиоцитов при ХСН различной этиологии известен, однако требуется проведение большого количества рандомизированных исследований для расширения информации по вопросу.

Использование АЛК в качестве цитопротектора при острой ишемии миокарда изучено недостаточно, однако в некоторых экспериментальных исследованиях, выполненных на лабораторных крысах и мышах, получены доказательства повышения выживаемости клеток ишемизированного миокарда

[103, 107, 17]. Кроме того, АЛК проявляла достаточно высокий антиаритмический и антиишемический потенциал, предотвращая ранний внутриклеточный кальциевый ток после восстановления кровотока в инфарктзависимой артерии [29, 121]. Ряд исследований показал, что АЛК способствует предотвращению наступления феномена невосстановленного коронарного кровотока [110]. Это возможно за счет стимуляции фосфоинозитид-3-киназозависимых сигнальных систем внутри клетки, подавления экспрессии провоспалительных цитокинов и стимуляции экспрессии специфических цитопротекторных генов, а также предотвращения снижения продукции АТФ [41]. На моделях лабораторных животных с искусственно индуцированным состоянием ишемии миокарда, применение АЛК способствовало сокращению области повреждения сердечной ткани. Этот положительный эффект был достигнут за счет активации производства в организме таких защитных антиоксидантных веществ, как глутатион и супероксиддисмутаза, что в итоге помогло поддержанию функциональности сердца [110]. Последние, в свою очередь, имеют огромное значение в энзиматической защите ионных насосов и стабильности клеточных мембран [58]. Таким образом, АЛК обладает благоприятными протекторными эффектами в отношении сосудистого эндотелия и способствует защите, а также более быстрому восстановлению миокарда после ишемии.

#### **1.3.4 Влияние альфа-липоевой кислоты на функциональное состояние почек**

СД 2 типа – заболевание, вызывающее оксидативный стресс и повышенное образование свободных радикалов. В свою очередь, данные процессы приводят не только к диабетической нейропатии, но и участвуют в патогенезе диабетической нефропатии. Сахарный диабет индуцирует окислительный стресс через различные сигнальные пути, а также образование активных форм кислорода (АФК), что связано с активацией различных нижестоящих сигнальных каскадов, ведущих к структурным и функциональным изменениям в почках [68]. Это состояние

частично связано с дисфункцией митохондрий, которая вызывает повышенную «утечку» электронов из дыхательной цепи во время окислительного фосфорилирования с последующим образованием АФК [77]. Чтобы смягчить это функциональное нарушение, связанное с митохондриями, можно использовать различные агенты, являющиеся антиоксидантами, в сочетании с традиционными методами лечения. Одним из самых известных антиоксидантов является АЛК. Но несмотря на то, что антиоксидантные свойства данного вещества хорошо известны, его применение в клинической практике изучено лишь частично. Так, экспериментальная модель на животных показала, что АЛК защищает от ишемической острой почечной недостаточности, о чем свидетельствует снижение показателей мочевины и креатинина в плазме крови, восстановление уровня клиренса креатинина и скорости клубочковой фильтрации. Получены также данные о снижении уровня осмоляльности мочи и фракционной экскреции  $\text{Na}^+$ . На морфологическом уровне были получены данные об ослаблении тубулярного некроза, снижения застоя крови в мозговом веществе почечной ткани [91]. Так, мета-анализ, проведенный Sun F. и др. среди 11 исследований с 1294 участниками, продемонстрировал положительный эффект АЛК на уровень экскреции альбумина с мочой. Также отмечено влияние АЛК на уровень антиоксидантной защиты в виде увеличения уровней супероксиддисмутазы и малондиальдегида [72].

#### **1.4 Заключение**

Таким образом АЛК продемонстрировала благоприятный эффект в отношении как метаболических факторов сердечно-сосудистого риска, так и в непосредственном влиянии на течение сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и инфаркт миокарда. Таким образом, при применении альфа-липоевой кислоты у пациентов с инфарктом миокарда следует ожидать снижение частоты появления фибрилляции предсердий, уменьшение выраженности гипертрофии левого желудочка и ремоделирования миокарда.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 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. До начала исследования получено письменное согласие от всех участников, подтверждающее их информированность и добровольное участие. Этический комитет КубГМУ Минздрава России ознакомился с протоколом исследования и утвердил его, выдав заключение под номером 82 от 18 октября 2019 года.

Исследование включило в себя 120 больных, из них 59 мужчин и 61 женщина. Кардиологом выставлен диагноз острого, первичного инфаркт миокарда с Q-зубцом, в области передней и передне-перегородочной области сердца. В рамках проводимого исследования, определенные категории пациентов были преднамеренно исключены из числа участников. Исключение коснулось лиц в возрасте до 60 и старше 75 лет, а также тех, кто страдает от серьезных хронических заболеваний, способных оказать влияние на общие результаты исследования. Среди заболеваний, исключающих участие в исследовании, были значимые ампутации, важные патологии сердца, серьезные аритмии, нарушающие гемодинамику, ранее пережитые инфаркты миокарда, почечная недостаточность на поздних стадиях (4-5), прогрессирующая ретинопатия, онкологические заболевания, серьезная гипертензия (3 степень) и хроническая недостаточность сердца, относящаяся к высокому функциональному классу согласно NYHA (III

степень и выше). Всем пациентам в качестве тактики ведения врачом кардиологом была выбрана консервативное ведение без выполнения чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики (ЧТКА).

Согласно данным анамнеза и лабораторных показателей всех пациентов разделили на 2 группы: имеющих сахарный диабет (СД) 2 типа согласно предоставленной медицинской документации (Группа 1) и пациенты с впервые выявленным СД 2 типа (Группа 2). Пациенты с подтвержденной вторичной гипергликемией из исследования исключались. В ходе последующего клинического исследования, пациенты были оценены на основе шкалы оценки неврологических симптомов (Neural Symptom Score, NSS) для выявления случаев диабетической полинейропатии. Индивидуумы без указанных симптомов не включались в дальнейший анализ. Из оставшихся участников с диагнозом диабетической полинейропатии, благодаря процедуре блочной рандомизации, было образовано две группы: экспериментальную, состоящую из 30 человек, которым было предписано лечение альфа-липоевой кислотой (АЛК) с дозой 600 мг в день на протяжении трёх месяцев, и контрольную группу того же размера, участникам которой лечение не назначалось.

У всех участников первой группы был диагностирован диабет второго типа, продолжительностью от двух до десяти лет. При их госпитализации производился отказ от прежней медикаментозной терапии при помощи пероральных антидиабетических средств, переводя их на лечение инсулином. Дозировка инсулина начиналась с 0,5 единицы на каждые 2.2 ммоль/л уровня глюкозы в крови выше 10 ммоль/л, с дальнейшей коррекцией дозы для достижения оптимального контроля. Уровень глюкозы в крови старались поддерживать в пределах от 4,4 до 10 ммоль/л в течение дня, выбирая наиболее подходящий тип и схему введения инсулина (базис-болюсная инсулинотерапия, базал +, комбинированный инсулин), исходя из индивидуальных потребностей контроля 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. Первый этап проводился в условиях госпиталя. Всем пациентам проводилось общетерапевтическое биохимическое исследование крови, контролировался уровень общей и МВ фракций креатинфосфокиназы, уровень тропонина-Т, исследовался липидный спектр и уровень гликозилированного гемоглобина. Всем пациентам выполнялась электрокардиографическое (в том числе и суточное) и эхокардиографическое исследование сердца для дальнейшей оценки явлений ремоделирования миокарда, мониторинга фракции выброса, развития фибрилляции предсердий. Всем пациентам, согласно клиническим рекомендациям «Сахарный диабет 2 типа у взрослых», были выполнены тесты, направленные на выявление КАН.

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.

В результате образовалось 4 группы пациентов.

1. Пациенты с острым инфарктом миокарда и уже имеющимся СД 2 типа (n=60, группа 1):
  - а. Получающие альфа-липоевую кислоту (n=30) – основная подгруппа 1а;
  - б. Не получающие альфа-липоевую кислоту (n=30) – контрольная подгруппа 1б.
2. Пациенты с острым инфарктом миокарда и впервые выявленным СД 2 типа (n=60, группа 2):
  - а. Получающие альфа-липоевую кислоту (n=30) – основная подгруппа 2а;
  - б. Не получающие альфа-липоевую кислоту (n=30) – контрольная подгруппа 2б.

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 гликированного гемоглобина.

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

На всем протяжении исследования с каждым больным регулярно проводилась беседа о необходимости тщательного соблюдения врачебных рекомендации по стандартной терапии артериальной гипертензии, дислипидемии, хронической сердечной недостаточности. Также каждые 2 месяца оценивался уровень приверженности терапии при помощи опросника Мориски-Грин. Дизайн исследования отображен в Рисунке 1.



Рисунок 1 – Дизайн исследования

## **2.2 Методы исследования**

### **2.2.1 Общеклинические методы**

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. Измерение проводилось при помощи автоматического тонометра Omron M2 Classic. Контроль артериального давления осуществлялся дважды в течение суток на 3-й день поступления в стационар и в день выписки, также проводилось не менее 3-х случайных измерений. В исследование включалось среднее значение.

### **2.2.2 Лабораторные исследования**

Все пациенты проходили комплекс стандартных терапевтических обследований, которые включали измерение основных показателей: анализы крови и мочи, проверка уровня сахара в крови на голодный желудок (ортотолуидиновым методом лабораторией ГБУЗ ККБ 2) и после приема пищи (глюкометром Accu-Chek Performa), а также анализы на гликированный гемоглобин и микроальбуминурию (в лаборатории ГБУЗ ККБ 2 аппаратом Siemens DCA Vantage. В биохимическое исследование крови были включены кардиальный тропонин-Т (0-0,5 нг/мл) методом иммуноферментного анализа, общая и МВ фракции креатинфосфокиназы (0-25 Ед/л) методом иммунохемилюминесцентного анализа. Аланинаминотрансфераза (0-50 Ед/л), аспартатаминотрансфераза (0-55 Ед/л), лактатдегидрогеназа (225–550 Ед/л) методом ультрафиолет-кинетического



теста, С-реактивный белок (0-5 нг/мл) методом иммунотурбидиметрии. В ходе исследования использовали колориметрический метод для измерения таких параметров как липопротеиды низкой (в диапазоне до 3,0 ммоль/л) и высокой (в диапазоне 1,03 до 1,55 ммоль/л) плотности, а также уровни общего холестерина, белка, билирубина, альбумина и креатинина (в пределах 74-110 мкмоль/л). Для анализа использовался прибор «Konelab», а реактивы предоставила компания «Sentinel Diagnostics». Данные исследования повторялись через 3 месяца и через 12 месяцев от включения в исследование.

### 2.2.3 Инструментальные обследования

В данном исследовании использовались электрофизиологические, нейрофизиологические, ультразвуковые методы.

Стандартная электрокардиография (ЭКГ) выполнялась в 12 стационарных отделениях при помощи электрокардиографа ЭК12Т-01-«Р-Д». При этом оценивались следующие параметры ЭКГ: вольтаж, форма комплексов, зубцов и интервалов ЭКГ, положение электрической оси сердца, частота и ритм сокращений сердца, наличие дополнительных изменений, данные суточного мониторирования. Также для выявления кардиальной автономной нейропатии использовался ряд тестов, выполняемых с помощью электрокардиографа, автоматического тонометра:

1. Проба 30:15. На фоне выполнения ортопробы проводилось ЭКГ мониторирование. Затем выполнялась оценка интервалов R-R через 15 и 30 ударов. Коэффициент считался нормальным при значении более 1,2.
2. Проба Вальсальвы. Методика оценки включала вычисление соотношения между наиболее продолжительным RR интервалом, обнаруженным в промежутке от первого до двадцатого интервала после завершения теста, и наиболее коротким RR интервалом, зарегистрированным во время проведения теста. Для проведения теста участнику требовалось удерживать давление воздуха на уровне 40 мм

ртутного столба в медицинском манометре модели ММ2 Тривес ПЧ-3М в течение 15 секунд, выполняя выдох. Нормальными показателями считались показатели коэффициента Вальсальвы более 1,4.

3. Изометрическая проба. Выполнялся начальный контроль АД. В качестве нагрузки использовался трехминутный жим динамометра с силой 30% от максимальной, которая оценивалась до начала исследования. Оценивалось изменение уровня диастолического АД после пробы. Результат теста определялся как положительный, если показатель диастолического артериального давления увеличивался на величину меньше 10 мм ртутного столба. В случае увеличения давления на 11-15 мм ртутного столба, результат считался неопределенным. При росте указанного давления более чем на 16 мм ртутного столба, испытание оценивалось как неудовлетворительное.

4. Ортостатическая проба. Выполнялся изначальный контроль АД после отдыха пациента в положении лежа не менее 15 минут. Затем пациент принимал вертикальное положение и проводился повторный контроль АД. Если значение сАД упало меньше, чем на 10 мм ртутного столба, результаты теста интерпретировались как негативные. В случаях, когда показатель снижался на 10-29 мм рт.ст., тест считался сомнительным, тогда как падение выше 30 мм рт.ст. указывало на положительный результат.

Два и более положительных результатов тестов позволяло считать диагноз КАН подтвержденным.

Суточное мониторирование по Холтеру выполнялось в течение 24 часов аппаратом Холтеровского мониторирования ЭКГ КРН-01 в 12 канальном режиме. Фибрилляция предсердий считалась выявленной при наличии хотя бы одного эпизода по данным ежемесячного выполняемого ЭКГ и/или данным суточного мониторирования на 3-й день, 3-й и 12-й месяц от начала исследования вне зависимости от наличия и результатов кардиоверсии.

Эхокардиография (ЭХО-КГ) выполнялась на аппарате Samsung Medison Accuvix V10 согласно стандартам Американского эхокардиографического

общества (ASE) – при помощи датчиков 1,5-5 мГц в М-, В-, ЦДК режимах в стандартных эхокардиографических позициях. Для определения объема миокарда левого желудочка применяли формулу, разработанную R. Devereux.

$$\text{Масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ)} = 0,8 \times 1,04 \times [(МЖП_{д} + КДР + ТЗСЛЖ_{д})^3 - КДР^3] + 0,6, \quad (1)$$

где МЖП<sub>д</sub> — ширина межжелудочковой перегородки в конце диастолы;

КДР — конечно-диастолический размер левого желудочка;

ТЗСЛЖ<sub>д</sub> — толщина задней стенки ЛЖ в конце диастолы.

Выраженность гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) оценивалась по индексу массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ, г/м<sup>2</sup>), рассчитанному, как отношение массы миокарда ЛЖ к площади поверхности тела. Площадь поверхности тела определяли по формуле DeBois:

$$\text{ППТ} = 0,007184 * \text{Рост (см)}^{0,725} * \text{Вес (кг)}^{0,425}, \quad (2)$$

где ППТ – площадь поверхности тела.

Для женщин и мужчин считались стандартными значениями индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) соответственно менее 110 г/м<sup>2</sup> и менее 125 г/м<sup>2</sup>. Исследование включало классификацию четырех типов ремоделирования левого желудочка:

1. Нормальная конфигурация миокарда: Толщина стенок (ОТС) меньше 0,42, нормальные показатели ИММЛЖ

2. Концентрическая форма ремоделирования миокарда: ОТС превышает 0,42, но измерения индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) остаются в пределах нормы.

3. Концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ: ОТС 0,42 в сочетании с повышенным показателем ИММЛЖ.

4. Эксцентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ: Показатели толщины стенок меньше 0,42 при одновременном увеличении ИММЛЖ.

В анализе применялись измерения таких параметров левого желудочка, как конечно-систолический размер (КСР) и конечно-диастолический размер (КДР) в сантиметрах, конечно-систолический (КСО) и конечно-диастолический объемы (КДО) в миллилитрах, а также фракция выброса (ФВ) и ударный объем (УО) в миллилитрах. Показатели фракции выброса левого желудочка свыше 50% (по Simpson) интерпретировались как сохраненная систолической функции ЛЖ.

Нейрофизиологические методы диагностики применялись для качественной оценки наличия признаков полинейропатии при помощи неврологического набора. Оценивались следующие виды чувствительности: вибрационная, при помощи касания градуированным камертоном, вибрирующим с частотой 128 Гц; температурная, при помощи касания теплой пластиковой и холодной металлической частью неврологического молоточка; тактильная, при помощи касания монофиламентом массой 10 г.; болевая, при помощи покалывания неврологической иглой; проприоцептивная, путем пассивного сгибания конечностей в суставах без возможности визуального контроля со стороны пациента; моторная, при помощи оценки выраженности сухожильных рефлексов.

Считалось, что чувствительность не нарушена, если пациент различает 2 из 3-х прикосновений. Помимо этого, в диагностике полинейропатии использовалась шкала NSS.

#### **2.2.4 Опросники и шкалы**

Оценка выраженности симптомов диабетической дистальной нейропатии выполнялось согласно шкале неврологических симптомов Neuropathy Symptomatic Score (NSS), представленной в Таблице 1.

Таблица 1 – Шкала оценки выраженности неврологических симптомов

Симптомы		Локализация		Результаты
Жжение, парестезии	2 б.	Стопы	2 б.	Норма 0-2 б.
Утомляемость, спазмы, боль	1 б.	Голени	1 б.	
		Другое	0 б.	Умеренная 3-4 б.
Ухудшение симптомов		Ослабление симптомов		-
В ночное время	2 б.	При ходьбе	2 б.	Выраженная 5-6 б.
Днем и ночью	1 б.	Стоя	1 б.	
Только днем	0 б.	Сидя/Лежа	0 б.	Тяжелая 7-9 б.

Оценка приверженности к терапии проводилась согласно шкале комплаентности Мориски-Грин. В данный опросник были включены следующие вопросы:

1. Вы когда-нибудь забывали принять препараты?
2. Не относитесь ли Вы иногда невнимательно к часам приема лекарственного средства (ЛС)?
3. Не пропускаете ли Вы прием препаратов, если чувствуете себя хорошо?
4. Если Вы чувствуете себя плохо после приема ЛС, не пропускаете ли Вы следующий прием?

Каждый пункт опроса подвергался в дальнейшем оценке, где за ответ "Да" начислялся 1 балл, в то время как за "Нет" - 0. Те участники, что достигали порога в 4 балла, признавались придерживающимися предписанного лечения; в случае, если набиралось 2 балла или меньше, такие пациенты определялись как имеющие недостаточную приверженность и были исключены из дальнейшего участия в исследовании. Участники с 3 баллами оставались в исследовании, однако с ними проводилась дополнительная беседа.

### **2.2.5 Статистические методы исследования**

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.

### **2.3 Клиническая характеристика больных**

Из пациентов, имеющих в анамнезе СД 2 типа и признаки диабетической полинейропатии, была сформирована группа 1.

Из группы 1 путем рандомизации методом квадратов было выделено две подгруппы - 1а и 1б.

Сравнительные характеристики группы представлены в Таблице 2.

Таблица 2 – Характеристики подгрупп 1а и 1б на стационарном этапе

	Группа 1а (n=30)	Группа 1б (n=30)
Возраст (лет)	64,6±3,11	64,5±2,85
Мужчины	12	16
Женщины	18	14
HbA1c (%)	8,45 (7,05-8,85)	8,65 (7,68-9,35)
ОХ (ммоль/л)	4,62±1,12	5,18±1,097
ТГ (ммоль/л)	3,0±1,7	2,88±1,41
ЛПНП (ммоль/л)	2,58±0,72	3,05±0,79
ЛПВП (ммоль/л)	1,1 (0,8-1,3)	1,2 (0,9-1,43)
NSS (балла)	6,0 (3,0-7,25)	6,0 (4,0-7,0)
Тропонин Т (нг/мл)	13,1 (5,25-17,53)	10,9 (5,3-17,83)
К. В.	1,49±0,13	1,488±0,107
30:15	1,07 (1,03-1,14)	1,04 (1,0-1,14)
ФВ (%)	54 (46,25-55)	55 (44,25-55)
ΔДАД (мм рт.ст.)	15,1±2,62	13,77±3,04
ΔСАД (мм рт.ст.)	20,2±6,34	22,47±7,02
сДАД (мм рт.ст.)	82,17±4,19	81,4±4,89
сСАД (мм рт.ст.)	141,77±8,72	141,67±8,87
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	26,57±3,09	26,35±3,76

Примечание – HbA1c – гликозилированный гемоглобин; ОХ – общий холестерин; ТГ – триглицериды; ЛПНП – липопротеины низкой плотности ЛПВП - липопротеины высокой плотности; NSS – шкала неврологических симптомов; К.В. – коэффициент Вальсальвы; 30:15 – отношение 30 интервала R к 15; ФВ – фракция выброса; ΔДАД – изометрическая проба ΔСАД – ортостатическая проба; сДАД – среднее диастолическое артериальное давление; САД – среднее систолическое артериальное давление; ИМТ – индекс массы тела.

Применив t-критерий Стьюдента для ИМТ, коэффициента Вальсальвы, показателям ортостатической и изометрической проб, уровню триглицеридов, общего холестерина, ЛПНП, а критерий U Манна-Уитни для уровня гликозилированного гемоглобина, ЛПВП, тропонина Т, количеству баллов NSS, коэффициенту пробы 30 к 15, мы получили, что сформированные группы практически однородны исследуемым признакам. Статистически значимое различие было выявлено по показателю ЛПНП( $p=0,02$ ). Статистически значимого различия в структуре и распределении пациентов по ИМТ выявлено не было. Подгруппа 1а была представлена: ожирение I ст. (13,3%,  $n=4$ ), избыточная массой тела (53,3%,  $n=16$ ), нормальная масса тела (33,3%,  $n=10$ ). Подгруппа 1б по ИМТ была представлена: ожирение I ст. (26,7%,  $n=8$ ), избыточная масса тела (33,3%,  $n=10$ ), нормальная масса тела (40%,  $n=12$ ).

Из пациентов с впервые выявленным СД 2 типа и признаками диабетической полинейропатии была сформирована группа 2. Из группы 2 путем рандомизации методом квадратов выделено две подгруппы - 2а и 2б. Оценка однородности была выполнена при помощи t-критерий Стьюдента для коэффициента Вальсальвы, показателям ортостатической и изометрической проб, ИМТ, уровню ТГ, ОХ, ЛПНП. При помощи критерия U Манна-Уитни оценивалось распределение показателей гликозилированного гемоглобина, тропонина Т, ЛПВП, выраженность симптомов нейропатии по шкале NSS, коэффициент пробы 30 к 15. Выполнив оценку, мы установили, что за исключением показателя среднего систолического артериального давления ( $p=0,033$ ), сравниваемые подгруппы 2а и 2б однородны по исследуемым параметрам. Сравнительные характеристики подгрупп представлены в Таблице 3.



Таблица 3 – Характеристики подгрупп 2а и 2б на стационарном этапе

Признак	Группа 2а (n=30)	Группа 2б (n=30)
Возраст (лет)	64,1±3,47	65,2±3,51
Мужчины	19	12
Женщины	11	18
НbA1c (%)	8,45 (7,68-9,13)	8,3 (7,73-8,75)
ОХ (ммоль/л)	4,95±0,88	4,93±1,02
ТГ (ммоль/л)	2,82±1,39	2,45±1,51
ЛПНП (ммоль/л)	2,81±0,62	2,78±0,6
ЛПВП (ммоль/л)	1,1 (1,0-1,23)	1,1 (0,9-1,3)
NSS (балла)	2,5 (1-5)	3 (2,0-5,00)
Тропонин Т (нг/мл)	12,8 (9,15-17,63)	12,8 (9,15-17,63)
К. В.	1,449±0,14	1,488±0,13
30:15	1,09 (1,01-1,15)	1,05 (1,0-1,13)
ФВ (%)	55 (46,75-55)	54,5 (45,7-55)
ΔДАД (мм рт.ст.)	14±2,81	13,57±3,18
ΔСАД (мм рт.ст.)	20,07±7,05	22,77±7,55
сДАД (мм рт.ст.)	82,4±3,56	82,57±4,08
сСАД (мм рт.ст.)	136,93±8,01	141,97±9,76
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	26,6±2,9	27,75±3,51

Примечание – НbA1c – гликозилированный гемоглобин; ОХ – общий холестерин; ТГ – триглицериды; ЛПНП – липопротеины низкой плотности ЛПВП - липопротеины высокой плотности; NSS – шкала неврологических симптомов; К.В. – коэффициент Вальсальвы; 30:15 – отношение 30 интервала R к 15; ФВ – фракция выброса; ΔДАД – изометрическая проба ΔСАД – ортостатическая проба; сДАД – среднее диастолическое артериальное давление; САД – среднее систолическое артериальное давление; ИМТ – индекс массы тела.

Статистически значимого различия в структуре и распределении пациентов по ИМТ в группе 2 выявлено не было. Структура пациентов по ИМТ в подгруппе 2а была распределена следующим образом: ожирение I степени (16,7%, n=5), избыточная масса тела (53,3%, n=16), нормальная масса тела (30%, n=9). Подгруппа 2б по ИМТ была распределена следующим образом: ожирение II степени (3,3%, n=1), ожирение I степени (26,7%, n=8), избыточная масса тела (43,3%, n=13), нормальной массой тела (26,7%, n=8).

Таким образом, все сформированные группы на начальном этапе оказались сопоставимы по всем сравниваемым параметрам.

### ГЛАВА 3. ДАННЫЕ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

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

Была выполнена перекрестная оценка распространенности КАН во всех сформированных подгруппах при помощи точного критерия Фишера. Статистически значимой разницы в распространенности КАН выявлено не было ( $F=0,785$ ,  $p>0,05$ ). Изменение доли КАН на фоне проводимого лечения в изучаемых группах представлено в Таблице 4.

Таблица 4 – Динамика доли кардиальной автономной нейропатии в исследуемых группах

Группа \ КАН	Группа 1а исходно, n (%)	Группа 1а после лечения, n (%)	Контроль исходно, n (%)	Контроль после лечения, n (%)	p ( $\chi^2$ ), до/после лечения
ВВСД	11 (36,7)	4 (13,3)	11 (36,7)	12 (40)	0,009/0,318
СД	9 (30)	3 (10)	9 (30)	9 (30)	0,015/1,0

Примечание – ВВСД – впервые выявленный сахарный диабет 2 типа; СД – сахарный диабет 2 типа; КАН – кардиальная автономная нейропатия.

У пациентов в подгруппах 1а и 2а, получающих АЛК выявлено статистически значимое снижение распространенности КАН после лечения. Так, в подгруппе 1а число исследуемых с диагнозом КАН уменьшилось на 6 человек (20%), а в подгруппе 2а - на 7 человек (23,4%). Контрольные

подгруппы 1б и 2б не продемонстрировали статистически значимой динамики.

Был выполнен перекрестный многофакторный и логистический регрессионный анализа для оценки возможности использования результатов тестов, направленных на выявление КАН для постановки диагноза. Была подтверждена диагностическая значимость тестов для выявления КАН, при этом была установлена роль КАН как независимого фактора. В процессе нашего исследования обнаружилось, что развитие фибрилляции предсердий тесно связано с наличием кардиальной автономной нейропатии, причём эта связь оказалась значимой вне зависимости от исследуемой группы. Отмечено, что присутствие кардиальной автономной нейропатии не коррелировало с величиной баллов NSS, уровнем HbA1c, или любыми другими обычно учитываемыми кардиоваскулярными рисками.

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

Первоначально была проанализирована структура форм фибрилляции предсердий на момент окончания исследования. Структура форм фибрилляции предсердий в группах 1а и 1б представлены в Таблице 5.

Таблица 5 - Структура форм фибрилляции предсердий в группах 1а и 1б

Форма	Группа 1а	Группа 1б	Всего
Пароксизмальная	6 (10%)	11 (18,3%)	17 (28%)
Персистирующая	1 (1,66%)	0	1 (1,66%)
Постоянная	0	2 (3,33%)	2 (3,33%)

Таким образом нами было отмечено наличие КАН у 11 человек (68,75%) из всех пациентов с выявленной фибрилляцией предсердий.

Аналогичный анализ мы провели и для группы ВВСД. Структура форм фибрилляции предсердий в группах 2а и 2б представлены в Таблице 6.

Таблица 6 - Структура форм фибрилляции предсердий в группах 2а и 2б

	Группа 2а	Группа 2б	Всего
Пароксизмальная	5 (8,3%)	11 (18,3%)	16 (26,67%)
Персистирующая	0	0	0
Постоянная	0	0	0

В данной группе КАН было выявлено у 10 человек (58,8%) из всех пациентов с выявленной фибрилляцией предсердий.

С целью установления факторов, влияющих на частоту развития фибрилляции предсердий, был выполнен многофакторный анализ, в ходе которого было установлено 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 ( $p=0,02$ ). Также высокую значимость продемонстрировали такие параметры как уровень общего холестерина более 5,2 ммоль/л ( $p=0,098$ ), уровень ЛПНП более 2,25 ммоль/л ( $p=0,16$ ). Учитывая однородность групп по исследуемым параметрам, высокую статистическую значимость влияния КАН на развитие фибрилляции предсердий, а также отсутствие в научной литературе данных о степени влияния КАН на развития ФП у данных групп пациентов нами было принято решение, проанализировать влияние КАН на развитие ФП и формирование гипертрофии левого желудочка. С целью определения степени влияния КАН на развитие ФП и гипертрофии миокарда, для дальнейшего формирования прогностической модели был выполнен логистический и ROC-анализ во всех группах исследуемых.

Достоверно влияние КАН на формирование гипертрофии миокарда подтверждено не было, однако были получены статистически значимые данные о влиянии КАН на риск развития фибрилляции предсердий. Это

позволило использовать полученные данные для создания предиктивной модели развития фибрилляции предсердий. Модель использования КАН как предиктора развития фибрилляции предсердий продемонстрировала довольно высокие показатели чувствительности и специфичности. Показатели чувствительности и специфичности КАН в качестве предиктора фибрилляции предсердий и развития гипертрофии миокарда представлены в Таблице 7.

Таблица 7 - 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
95% ДИ	0,62-0,9	0,46-0,78	0,55-0,86	0,38-0,71
Значение p	0,001	0,127	0,012	0,084
Примечание – ФП – фибрилляция предсердий; ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка; КАН – кардиальная автономная нейропатия.				

Исходя из проанализированных данных, были созданы ROC кривые. Анализ модели показал, что КАН может использоваться как предиктор для определения риска возникновения фибрилляции предсердий согласно статистическим данным. Тем не менее, в обеих группах, которые были изучены, предсказательные модели демонстрировали невысокую чувствительность, при этом отличаясь относительно большой специфичностью, но при этом обладая небольшой площадью под кривой.

ROC кривая модели для пациентов с СД 2 типа и впервые выявленном СД 2 типа представлены на Рисунках 2, 3.

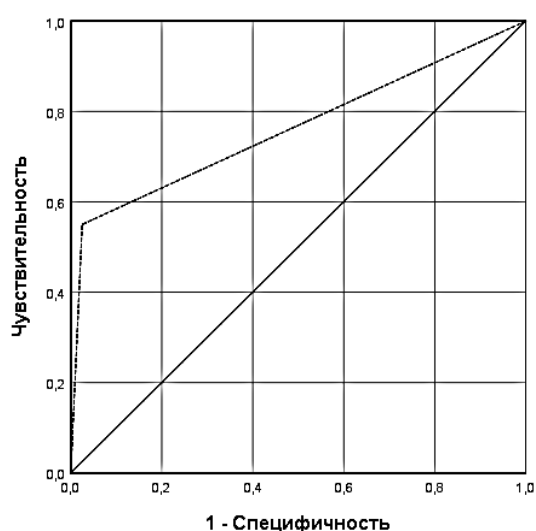


Рисунок 2 – ROC-кривая для пациентов с сахарным диабетом 2 типа

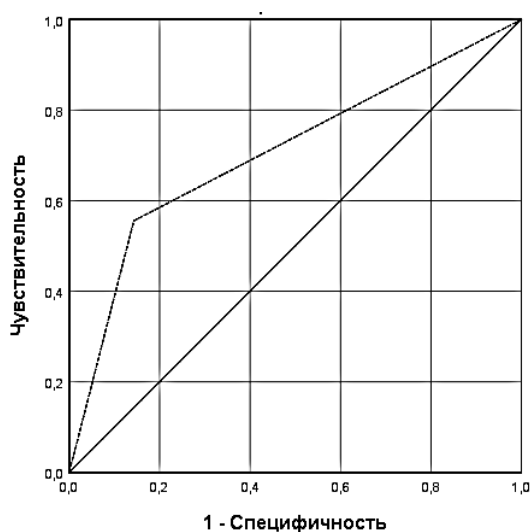


Рисунок 3 – ROC-кривая для пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа

Из-за плохих значений в чувствительности и специфичности, применение разработанных моделей на практике оказалось неосуществимым. В связи с этим, чтобы улучшить точность в предсказании фибрилляции предсердий, основываясь на тестах для выявления кардиальной автономной нейропатии (КАН), было принято решение о выполнении логистического регрессионного анализа. Это решение было мотивировано тем, что диагностика КАН осуществлялась на основе проведения данных тестирований. Результаты регрессионного анализа для группы пациентов с СД 2 типа представлены в Таблице 8.

Таблица 8 – Результаты регрессионного анализа группы 1

Факторы кардиоваскулярного риска	$\beta$	Отношение шансов (95% доверительный интервал)	Тест Вальда	Значение p
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

Так как коэффициент пробы 30 к 15 продемонстрировал достоверность равную 0,484, мы исключили его из предиктивной модели.

Результаты исследования продемонстрировали, что коэффициент Вальсальвы вместе с данными изометрических и ортостатических проб могут быть основой для создания прогностической модели, которая будет предсказывать риск развития атриальной фибрилляции. Эффективность применения модели для оценки риска подтверждается не только значительным уровнем детерминации ( $R^2=0,7$ ), но также и другими показателями, включая высокую оценку по критерию Хосмера-Лемешова (0,83) и значимую площадь под ROC-кривой (0,93), что подчёркивает их



надёжность и эффективность в прогнозировании фибрилляции предсердий. Данные показатели подтверждают высокую предиктивную возможность модели и свидетельствуют о высокой достоверности результатов, полученных с её помощью. Было решено улучшить уже сформированную модель путем формирования новых точек, свидетельствующих о высоком риске развития ФП у данных групп пациентов. С целью выявления порогов отсечения проведен ROC-анализ переменных, результаты представлены в Таблице 9.

Таблица 9 – Чувствительность и специфичность предикторов фибрилляции предсердий у пациентов в группе 1

Предиктор фибрилляции предсердий	Коэффициент Вальсальвы	Показатель ортостатической пробы	Показатель изометрической пробы
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

Исследование выявило, что у пациентов с СД 2 типа, перенесших инфаркт миокарда, риск развития фибрилляции предсердий определяют следующие факторы: показатель ортостатической пробы  $\leq 12,5$  мм рт.ст, коэффициент Вальсальвы  $\leq 1,420$ , показатель ортостатической пробы  $\geq 25,5\%$ .

На основании полученных данных была сформирована бинарная база данных, где параметру с показателем выше точки отсечения присваивалось значение 1. Методом логистического регрессионного анализа была установлена значимость каждого фактора как предиктора развития ФП. Результаты регрессионного анализа на основании новых точек отсечения представлены в Таблице 10.

Таблица 10 – 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 изопробы	1,296	3,66	0,7-18,8
Данные ортопробы	0,986	2,68	0,57-12,6

Для оценки каждого фактора мы разработали систему баллов, используя пропорциональный метод. Так, коэффициент Вальсальвы, не превышающий 1,420 мм ртутного столба, оценивается в 3 балла. В то время как значение, полученное в ходе ортостатической пробы, если оно равно или больше 25,5 мм рт.ст., приносит 1 балл, аналогично, за параметр изометрической пробы, не превосходящий 12,5 мм рт.ст., также начисляется 1 балл.

В данной группе пациентов была проведена ROC-оценка с целью определения точки, которая связана с повышенным риском развития фибрилляции предсердий. Новая модель, учитывающая результаты тестов на выявление концентрации амилоидного бета-пептида, была разработана. Пороговое значение составило более 3 баллов. На Рисунке 4 изображена ROC-кривая для данной модели с новыми точками отсечения.

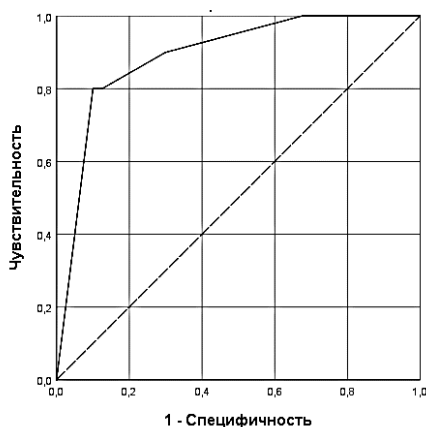


Рисунок 4 – ROC – кривая для разработанной модели с учетом точек отсечения

Специфичность полученной модели составила 87,5% ( $p=0,0009$ ), а чувствительность 80%. 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 ортопробы  $\geq 25,5$  мм рт.ст. и/или показатель изопробы  $\leq 12,5$  мм рт.ст., либо изолированное значение коэффициента Вальсальвы  $\leq 1,420$  позволяло отнести пациента к группе с низким риском развития ФП. Коэффициент Вальсальвы  $\leq 1,420$  в сочетании с любым другим фактором позволял отнести пациента к группе с высоким риском развития фибрилляции предсердий.

В группе 2 были выполнены аналогичные преобразования для формирования модели для пациентов с впервые выявленным СД 2.

Сформированная модель также показала хорошие предиктивные свойства: коэффициент  $R^2$  составил 0,72, критерий согласия Хосмера-Лемешова - 0,85, площадь под кривой составила 0,95.

Данные регрессионного анализа, выполнено аналогично группе 1 представлены в Таблице 11.

Таблица 11 – Данные регрессионного анализа для пациентов в группе 2

Факторы риска	$\beta$	ОШ (95% ДИ)	Тест Вальда	Значение, р
КВС				
Коэффициент Вальсальвы	-14,05	0,00079 (0,00078-0,0081)	8,92	0,003
Показатель изометрической пробы	-0,66	0,51 (0,32-0,81)	8,07	0,004
Показатель ортостатической пробы	0,142	1,2 (0,93-1,46)	1,42	0,023

Аналогично группе 1 были определены новые точки пороги отсечения. Результаты определения новых точек отсечения представлены в Таблице 12.

Таблица 12 – Чувствительность и специфичность предикторов фибрилляции предсердий у пациентов в группе 2

Предиктор фибрилляции предсердий	Коэффициент Вальсальвы	Показатель ортостатической пробы	Показатель изометрической пробы
Точка отсечения	$\leq 1,425$	$\leq 13,5$ мм рт.ст.	$\geq 18,5$ мм рт.ст.
Чувствительность, %	88,9	77,8	55,6
Специфичность, %	76,2	85,7	57,1
Площадь под кривой	0,89	0,87	0,67
95% ДИ	0,82-0,97	0,77-0,97	0,53-0,81
Значение p	0,0001	0,0006	0,04

Затем полученные данные также были переведены в бинарную базу данных, где фактору с показателем выше порога присваивалось значение 1. Статистическая значимость каждого фактора была определена помощью логистического регрессионного анализа. Результаты регрессионного анализа при переводе новых точек отсечения в бинарную систему представлены в Таблице 13.

Таблица 13 – Данные регрессионного анализа в группе 2

Факторы	$\beta$	Отношение шансов	95% доверительный интервал
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

Для оценки каждого фактора применялась балльная система, основанная на пропорциональном методе. Так, коэффициент Вальсальвы, не превышающий 1,420 мм ртутного столба и параметр изопробы не превосходящий 13,5 мм рт.ст. оценивались в 1 балла. В то время как значение, полученное в ходе ортостатической пробы, если оно равно или больше 18,5 мм рт.ст., приносит 5 баллов. Количество баллов более 3, позволяло отнести пациента к группе с высоким риском развития фибрилляции предсердий.

Специфичность сформированной модели составила 82,3%, а чувствительность 66,7%, ( $p=0,0001$ ), 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.

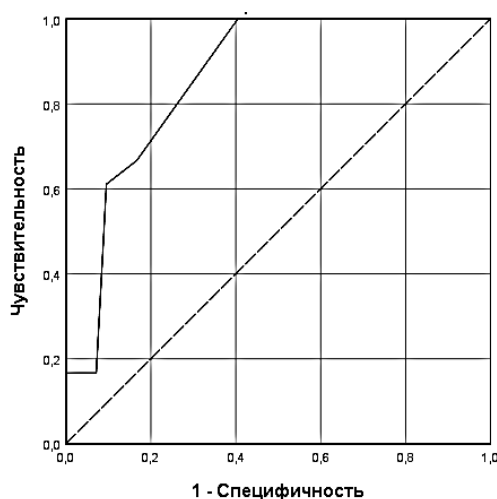


Рисунок 4 – ROC-кривая для разработанной модели с учетом новых точек отсечения для группы 2

Далее были выделены сочетания факторов, позволяющие отнести пациента к высокому или низкому риску развития фибрилляции предсердий. Так, к низкому риску развития ФП позволяло отнести изолированное снижение показателя изопробы  $\leq 13,5$  мм рт.ст., либо снижение коэффициента Вальсальвы  $\leq 1,420$ . Показатель ортостатической пробы  $\geq 18,5$  мм рт.ст. либо сочетание двух и более этих факторов позволяло отнести пациента к группе с высоким риском развития ФП. На основании полученных данных была разработана программа для ИВМ «КРНА», представленная на Рисунке 5.

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

Функционал данной программы в автоматическом режиме относит пациента к группе высокого либо низкого риска развития фибрилляции предсердий после занесения результатов изопробы, ортопробы, коэффициента Вальсальвы. Данная программа применима только к группе пациентов перенесших инфаркт миокарда и имеющих диагноз СД 2 типа.

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

Динамика факторов риска кардиоваскулярных событий в подгруппе 1б, представленная в Таблице 14, в большинстве случаев не являлась статистически значимой.

Таблица 14 – Динамика факторов риска сердечно-сосудистых событий в подгруппе 1б исходно, через 3 и 12 месяцев

Группа 1б	Стационарный этап	3 месяца	12 месяцев
НbA1c	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	н/д	26,41±3,76
<p>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; * - <math>p &lt; 0,05</math> по сравнению с предыдущим этапом; н/д – нет данных.</p>			

В ходе исследования, было зафиксировано, что у группы пациентов 1б, которые не принимали АЛК, наблюдалось заметное уменьшение уровня гликозилированного гемоглобина на 1,1% при промежуточной проверке ( $p=0.01$ ). Ближе к завершению эксперимента, этот показатель увеличился на 0.15%, однако этот рост не имел статистической значимости, показатель достоверности составил 0.065. Но общее снижение показателя на 0.95% за весь

период исследования оказался значимым ( $p=0.05$ ) Уровень ТГ демонстрировал тенденцию к снижению на протяжении всего исследования, уменьшившись на 0,29 ммоль/л к промежуточному контролю и на 0,43 ммоль/л к моменту окончания исследования, однако статистическая значимость изменений не была подтверждена ( $p=0,351$  и  $p=0,224$  соответственно). Уровень ОХ через 3 месяца от начала исследований статистически значимо уменьшился на 0,59 ммоль/л ( $p=0,023$ ), а через 12 месяцев от начала исследования показал статистически незначимую тенденцию к росту (+0,11 ммоль/л,  $p=0,081$ ). При этом изменение показателя при сравнении момента начала и окончания исследования на 0,95 ммоль/л не являлось статистически значимым ( $p=0,056$ ). Уровни ЛПНП и ЛПВП не продемонстрировали статистически значимых изменений (-0,27,  $p=0,109$  и  $p=0,645$ ). По результатам оценки на основе шкалы NSS, замечено статистически подтвержденное снижение выраженности симптомов диабетической полинейропатии на 1,5 балла, что доказано значением  $p=0,039$ . В финальной стадии проверки наблюдалось увеличение показателя на 0,5, однако это изменение не имело статистической достоверности, о чем свидетельствует значение  $p=0,655$ . Тем не менее, окончательные результаты показали, что общий уровень симптомов значительно снизился по сравнению с начальным уровнем ( $p=0,019$ ). Индекс массы тела не продемонстрировал существенных изменений, увеличившись на 0,06 кг/м<sup>2</sup> ( $p=0,461$ ). Анализ структуры распределения ИМТ также не продемонстрировал динамики.

Далее нами была проанализирована динамика показателей функционального состояния миокарда. Через 3 месяца от начала исследования фоновый уровень тропонина Т статистически значимо снизился (-4,93,  $p=0,001$ ), при этом, к моменту окончания исследования статистически значимая динамика зафиксировано не было ( $p=0,258$ ). Фракция выброса к моменту промежуточного контроля показал снижение на 3,5% ( $p=0,03$ ), при этом к моменту контроля через 12 месяцев, динамика оказалась статистически не значимой (-3%,  $p=0,242$ ). Полученные данные представлены в Таблице 15.



Таблица 15 – Динамика показателей функционального состояния миокарда в подгруппе 1б исходно, через 3 и 12 месяцев.

Параметры	Группа 1б, исходно	Группа 1б, через 3 месяца	Группа 1б, через 12 месяцев
ФВ	55 (44,25-55)	51,5 (42-54,5)	52 (42-55)
Тропонин Т	10,9 (5,3-17,83)	5,97 (1,88-9,93)*	6,1 (1,88-9,1)
К. В.	1,488±0,107	1,47±0,11	1,45±0,07
30:15	1,04 (1,0-1,14)	1,1 (1,0-1,21)	1,09 (1,02-1,15)
ΔДАД	13,77±3,04	12,1±1,45	11,93±1,7
ΔСАД	22,47±7,02	24,47±2,9	25,83±3,19*
сДАД	81,4±4,89	78,8±4,56*	79,8±4,12
сСАД	141,67±8,87	124,53±6,19*	125,5±6,09
Примечание – К.В. – коэффициент Вальсальвы; 30:15 – отношение 30 интервала R к 15; ФВ – фракция выброса; ΔДАД – изометрическая проба ΔСАД – ортостатическая проба; сДАД – среднее диастолическое артериальное давление; сСАД – среднее систолическое артериальное давление; * - $p < 0,05$ по сравнению с предыдущим этапом.			

В связи с отсутствием статистически значимых изменений в медиане фракции выброса, для дальнейшего анализа динамики на фоне применения АЛК, был проанализирована структура фракции выброса, при этом была выделена: значительно сниженная (менее 45%), сниженная (от 45 до 55%) и нормальная (более 55%) фракция выброса. Структура фракции выброса в подгруппе 1б в динамике представлена на Рисунке 7.



Рисунок 7 – Динамика структуры фракции выброса в подгруппе 1б

В начале исследования, данные показали, что 64% исследуемых (19 человек) имели нормальные показатели ФВ. Меньшая доля, 13% (4 человека), демонстрировала умеренное снижение этих показателей, тогда как у 23% (7 человек) наблюдалось значительное снижение ФВ. Когда исследование подошло к концу, произошли изменения в распределении этих показателей. Количество людей с нормальными показателями ФВ уменьшилось на 21% (n=13). В то же время, количество пациентов с умеренно сниженными показателями увеличилось на 14% (n=8), а группа с значительным снижением увеличилась на 7% (n=9). Коэффициент Вальсальвы в течение всего времени исследования показывал отрицательную динамику, снизившись на 0,038, однако данное изменение не было статистически достоверным (p=0,073). Изменения коэффициента пробы 30 к 15 не были статистически значимыми как в 3-х месячном периоде (+0,06, p=0,265), так и к моменту окончания

исследования (+0,05,  $p=0,721$ ). В показателях ортостатической пробы к моменту промежуточного контроля отмечалась отрицательная динамика (+2 мм рт.ст.,  $p=0,18$ ), но к моменту окончания исследования данная динамика становилась статистически значимой (+3,36 мм рт.ст.,  $p=0,03$ ). Изменения показателя изопробы через 3 месяца от начала исследования продемонстрировали статистически значимую отрицательную динамику, сохранившуюся и через 12 месяцев (-1,67 мм рт.ст.,  $p=0,003$  и -1,83 мм рт.ст.,  $p=0,001$  соответственно). В группе 1а, изменение среднего уровня диастолического давления не являлось статистически значимым (-1,6 мм рт.ст.,  $p=0,216$ ), а уровень среднего систолического артериального показал значимое снижение на 16,16 мм рт.ст ( $p=0,003$ ).

Обнаружены следующие взаимосвязи: между уровнем HbA1c и фракцией выброса установлена отрицательная корреляция средней силы ( $r=-0,627$ ,  $p=0,001$ ); уровень HbA1c коррелирует положительно и со средней силой с уровнем тропонина Т ( $r=0,751$ ,  $p=0,001$ ); также выявлена положительная, хоть и слабая, связь между коэффициентом Вальсальвы и уровнем фракции выброса ( $r=0,428$ ,  $p=0,018$ ).

При сравнении выраженности изменений показателей в подгруппах 1а и 1б, в подгруппе 1а было отмечено более выраженное ( $pU=0,01$ ) снижение показателя гликозилированного гемоглобина, разница составила 1,5% ( $p=0,003$ ). К моменту окончания исследования, в подгруппе 1а данный параметр увеличился на 0,4%, однако он был статистически значимо ниже, чем на начальном этапе ( $p=0,008$ ), а также существенно ниже аналогичного показателя в контрольной группе ( $p=0,012$ ). Уровень триглицеридов статистически значимо снизился на 0,93 ммоль/л ( $p=0,017$ ) к моменту промежуточного контроля и остался ниже исходных значений к моменту окончания исследования ( $p=0,01$ ). Динамика факторов риска КВС в подгруппе СД 2 типа с применением АЛК представлена в Таблице 16.

Таблица 16 – Динамика факторов риска сердечно-сосудистых событий в подгруппе 1а исходно и после лечения альфа-липоевой кислотой в течение 3 и 12 месяцев.

Параметры	Группа 1а, исходно	Группа 1а, через 3 месяца	Группа 1а, через 12 месяцев
НbA1c	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
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
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.			

В ходе исследования было зафиксировано значительное снижение уровня триглицеридов в подгруппе 1а, превышающее результаты контрольной группы на всех этапах исследования ( $p=0,028$  и  $p=0,038$ ). Общий холестерин уменьшился на 0,78 ммоль/л к моменту промежуточного контроля ( $p=0,001$ ) и продолжал оставаться статистически значимо ниже к окончанию исследования (-0,57 ммоль/л,  $p=0,014$ ). Заметные изменения также наблюдались в сравнении с контрольной группой на всех этапах исследования ( $p=0,002$  и  $p=0,001$ ). Данные изменения были значительно отличны от результатов, полученных в контрольной группе, на протяжении всего

исследования, что подтверждалось  $p=0,002$  и  $p=0,001$  соответственно. Показатель ЛПНП не показал статистически значимых изменений через 3 месяца от начала исследования ( $p=0,253$ ), при этом через 12 месяцев от начала исследования зафиксировано снижение на  $0,29$  ммоль/л ( $p=0,024$ ). Уровень ЛПВП к моменту окончания исследования продемонстрировал положительную тенденцию, увеличившись на  $0,05$  ммоль/л. Выраженность проявлений симптомов диабетической нейропатии, оцениваемых по шкале NSS, статистически значимо снизилась на 5 баллов ( $p=0,0015$ ), показав статистически недостоверную тенденцию к росту через 12 месяцев от начала исследования ( $+0,52$  балла,  $p=0,05$ ). Данный показатель остался статистически значимо ниже, при сравнении с началом исследования ( $p=0,0014$ ). Перечисленные изменения, на всех этапах исследования были статистически значимо более выражены в экспериментальной группе ( $p=0,008$  и  $p=0,003$  соответственно). Средний показатель ИМТ снизился  $0,51$  кг/м<sup>2</sup> ( $p=0,367$ ), что было статистически незначимо. При этом проведенный анализ структуры распределения ИМТ продемонстрировал статистически значимое увеличение числа пациентов с нормальной массой тела (на  $16,7\%$ ,  $n=5$ ), ( $\chi^2=5,0$ ,  $p=0,026$ ) с одновременным снижением распространённости избыточной массы тела. Не было выявлено других статистически значимых изменений структуры ИМТ.

Фоновый уровень Тропонина Т через 3 месяца от начала исследования статистически значимо снизился на  $9,85$  нг/мл ( $p=0,004$ ), при этом через 12 месяцев от начала исследования статистически значимая динамика отсутствовала ( $p=0,979$ ). В экспериментальной подгруппе, снижение фонового уровня тропонина Т было более выражено, на всех этапах исследования ( $p=0,014$  и  $p=0,025$  соответственно).

К моменту промежуточного контроля фракция выброса показала статистически значимое снижение на  $0,5\%$  ( $p=0,022$ ), которое сохранялось к моменту окончательного контроля ( $p=0,012$ ). Динамика параметров функционального состояния миокарда в подгруппе 1a представлена в Таблице 17.

Таблица 17 – Динамика параметров функционального состояния миокарда в подгруппе 1а исходно и после лечения альфа-липоевой кислотой в течение 3 и 12 месяцев.

Группа 1а	Стационарный этап	3 месяца	12 месяцев
ФВ	54 (46,25-55)	53,5 (48-55)	53,5 (48-55)
Тропонин Т	13,1 (5,25-17,53)	3,25 (1,59-5,07)*	3,4 (2,45-4,78)
К. В.	1,49±0,13	1,513±0,14*	1,47±0,07
30:15	1,07 (1,03-1,14)	1,17 (1,09-1,2)	1,15 (1,06-1,2)*
ΔДАД	15,1±2,62	13,97±1,77*	12,9±1,3
ΔСАД	20,2±6,34	20,8±5,67	24,27±3,8*
сДАД	82,17±4,19	77,9±3,55*	78,5±3,54
сСАД	141,77±8,72	121,3±6,64*	121,77±7,46
Примечание – К.В. – коэффициент Вальсальвы; 30:15 – отношение 30 интервала R к 15; ФВ – фракция выброса; ΔДАД – изометрическая проба; ΔСАД – ортостатическая проба; сДАД – среднее диастолическое артериальное давление; сСАД – среднее систолическое артериальное давление; * - p <0,05, по сравнению с предыдущим этапом.			

Как и в подгруппе 1б, была проанализирована структура фракции выброса в подгруппе 1а. В экспериментальной подгруппе распределение фракции выброса было сходно с подгруппой 1б на стационарном этапе. Динамика структуры фракции выброса в подгруппе 1а представлена на Рисунке 8.

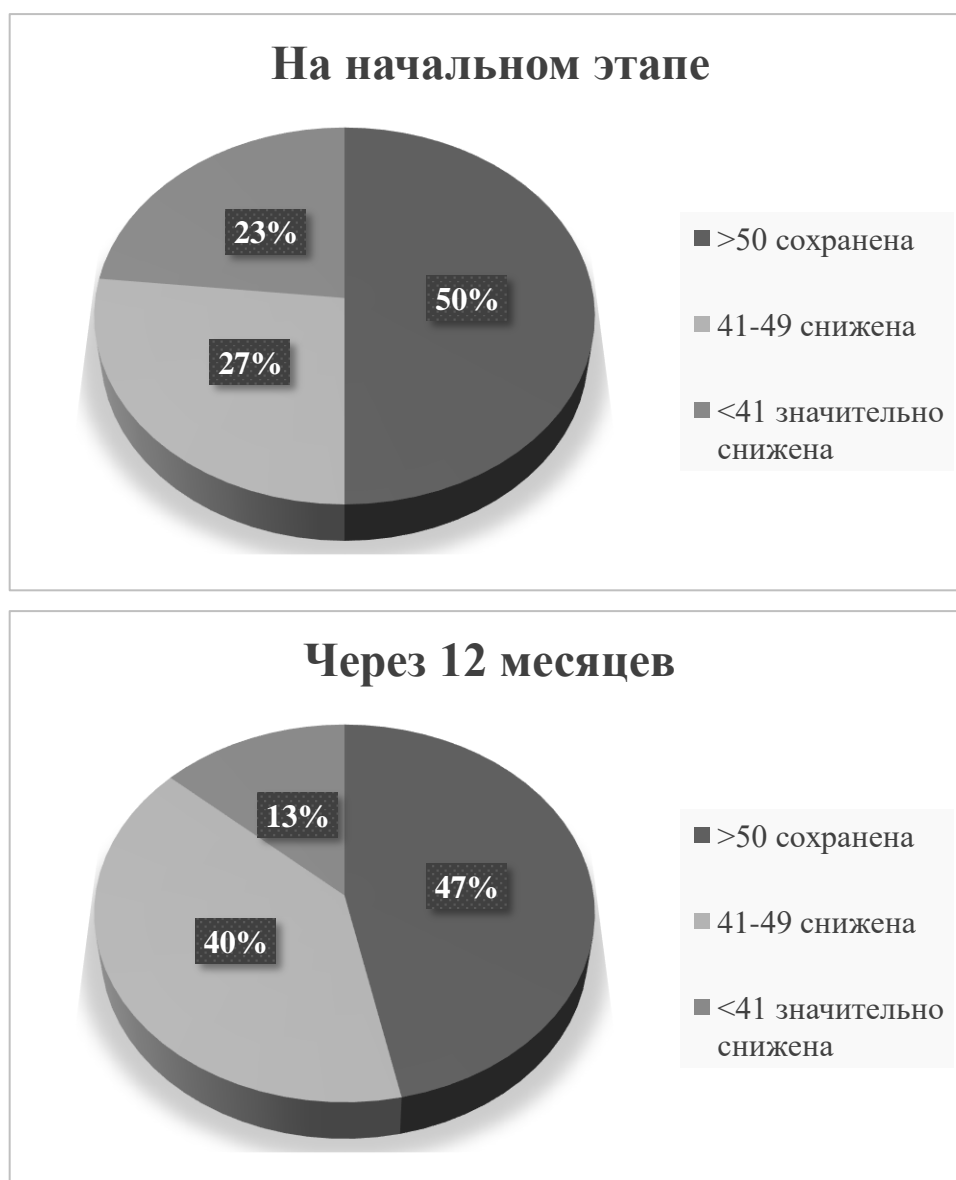


Рисунок 8 – Динамика структуры фракции выброса в подгруппе 1а

Через три месяца после начала исследования, в группе 1а наблюдались следующие результаты структуре ФВ: 23% участников (7 человек) показали значительное снижение этого показателя, 27% (8 человек) демонстрировали незначительное снижение, а у 50% (15 человек) уровень оставался без изменений. По завершении исследования, в группе 1а были отмечены интересные тенденции: уровень сниженной фракции выброса уменьшился на 10% (n=4), количество пациентов с сохраненной фракцией выброса сократилось на 3% (n=14), тем временем, умеренно сниженная фракция выброса увеличилась на 13% (n=12). Сравнив структуру ФВ до и после терапии, было выявлено, что снижение уровня сниженной фракции выброса

произошло за счет уменьшения количества пациентов с значительно сниженной фракцией выброса. Коэффициент Вальсальвы через 3 месяца от начала исследования продемонстрировал статистически незначимую тенденцию к росту (+0,023,  $p=0,473$ ), которая сохранилась и через 12 месяцев ( $p=0,521$ ). Через 3 месяца от начала исследования зафиксировано увеличение коэффициента пробы 30 к 15 на 0,05, которое являлось статистически достоверным ( $p=0,013$ ). При этом через 12 месяцев от начала исследования хотя и была продемонстрирована тенденция к снижению (+0,035,  $p=0,019$ ), прирост остался статистически значимым. Прирост данного коэффициента к 3х месячному этапу был достоверно выше, чем в контрольной группе ( $p=0,02$ ). Параметры изометрической и ортостатической проб не продемонстрировали ни отрицательной, ни положительной динамики к моменту промежуточного контроля. Показатель изометрической пробы снизился на 1,13 мм рт.ст., однако данное изменение не являлось статистически достоверным ( $p=0,064$ ). Показатель ортопробы статистически незначимо вырос на 0,6 мм рт.ст. ( $p=0,625$ ). К моменту окончания исследования данные показатели продемонстрировали отрицательную динамику, снизившись на 2,2 мм рт.ст. ( $p=0,001$ ) и увеличившись на 4,07 мм рт.ст. соответственно ( $p=0,006$ ). В сравнении с группой контроля показатель ортостатической пробы оказался статистически значимо ниже ( $p=0,042$ ), а показатель изометрической пробы выше ( $p=0,006$ ), чем в группе контроля. Данное различие наблюдалась на обоих этапах исследования. В подгруппе 1а, как и в подгруппе 1б было отмечено снижение среднего уровня сАД на 20,4 мм рт.ст. через 3 месяца от начала исследования и на 20,0 мм рт.ст. через 12 месяцев. При этом сравнение показателя в подгруппах 1а и 1б продемонстрировало более выраженное снижение именно в экспериментальной подгруппе на всех этапах исследования ( $p=0,046$  и  $0,023$  соответственно). При анализе показателя дАД было зафиксировано снижение на промежуточном и окончательном этапах исследования. Оно являлось статистически значимым ( $p=0,0001$  и  $p=0,001$



соответственно). Статистически значимой разницы между подгруппами 1а и 1б не зафиксировано.

Обнаружены следующие взаимосвязи: уровень фракции выброса и уровень HbA1c имеют отрицательную слабую корреляцию ( $r=-0,461$ ,  $p=0,01$ ); уровень тропонина Т и уровень HbA1c демонстрируют положительную слабую связь ( $r=0,371$ ,  $p=0,044$ ); уровень общего холестерина связан с уровнем HbA1c положительной, средней силы связью ( $r=0,5$ ,  $p=0,07$ ); уровень HbA1c и коэффициент Вальсальвы имеют отрицательную среднюю корреляцию; коэффициент Вальсальвы и уровень тропонина Т обнаружили отрицательную слабую связь ( $r=-0,438$ ,  $p=0,015$ ).

В результате анализа было обнаружено, что имеют место слабые корреляционные связи: между средним показателем систолического артериального давления и фракцией выброса с негативным коэффициентом ( $r=-0,384$ ,  $p=0,036$ ); а также между уровнем общего холестерина и средним показателем систолического артериального давления с положительной корреляцией ( $r=0,484$ ,  $p=0,007$ ).

Далее нами были проанализированы изменения доли пациентов с фибрилляцией предсердий и гипертрофией миокарда через 3 месяца. Полученные данные представлены в Таблице 18.

Таблица 18 – Динамика доли пациентов с фибрилляцией предсердий и гипертрофией миокарда в группе сахарного диабета 2 типа через 3 месяца

3 месяца	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%)	6 (20%)	8 (26,7%)	12 (40%)	1,0/0,046
Гипертрофия миокарда	6 (20%)	7 (23,3%)	6 (20%)	8 (26,7%)	0,318/0,158

В течение трехмесячного периода отмечено достоверно значимое увеличение эпизодов фибрилляции предсердий в контрольной группе с 8 (26,7%) до 12 (40%) ( $p=0,046$ ). В экспериментальной группе количество выявленных случаев фибрилляции предсердий не изменилось. В числе выявленных случаев гипертрофических изменений миокарда не было выявлено статистически значимых изменений ни в контрольной группе ( $p=0,158$ ), ни в экспериментальной ( $p=0,318$ ). Однако тенденция к росту распространенности данного осложнения была более выраженной в контрольной группе.

Изменения доли пациентов с фибрилляцией предсердий и гипертрофией миокарда были проанализированы также и через 12 месяцев лечения альфа-липоевой кислоты. Полученные данные представлены в Таблице 19.

Таблица 19 – 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

К моменту окончательного контроля в экспериментальной группе выросла статистически незначимо ( $p=0,318$ ) выросла распространенность фибрилляции предсердий на 3,3% ( $n=1$ ). В подгруппе 1б отмечался статистически значимый рост распространенности данного осложнения на 16,6% ( $n=5$ ) ( $p=0,026$ ), также отмечен рост частоты гипертрофических изменений миокарда, однако в экспериментальной группе прирост на 6,7%

(n=2) не был статистически значимым (p=0,158), а в контрольной группе прирост на 16,7% (n=5) оказался достоверным (p=0,026).

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

Динамика большинства факторов риска кардиоваскулярных событий в подгруппе 2б, представленная в Таблице 20, не являлась статистически значимой.

Таблица 20 – Динамика факторов риска кардиоваскулярных событий в подгруппе 2б исходно, через 3 и 12 месяцев

Параметры	Группа 2б, исходно	Группа 2б, через 3 месяца	Группа 2б, через 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.

В ходе проведения исследования было обнаружено, что к промежуточному контролю, уровень гликозилированного гемоглобина снизился на 0,87%, что имело статистическую значимость с показателем  $p=0,01$ . Однако, к завершению исследования, наблюдался незначительный рост этого показателя на 0,02%, который статистически не подтвердил свою значимость ( $p=0,077$ ). Анализ данных с начала и окончания эксперимента выявил статистически подтвержденное уменьшение на 0,85% в уровне HbA1c, что указывает на значимые изменения ( $p=0,002$ ) между исходным и конечным значениями. На этапе промежуточной проверки также было выявлено, что изменение уровня ТГ не имеет статистически подтвержденной тенденции к уменьшению, согласно полученному значению  $p=0,933$ . В ходе анализа данных, проведенного спустя 12 месяцев после начала наблюдений, не отмечено значительных отклонений в показателях ТГ ( $p=0,886$ ). Уровень ОХ через 3 месяца от начала исследования показал статистически значимое снижение на 0,81 ммоль/л ( $p=0,0001$ ), а к через 12 месяцев от начала была отмечена незначительная ( $p=0,577$ ) тенденция к снижению на 0,06 ммоль/л. Снижение ЛПНП на 0,15 ммоль/л через 3 месяца от начала исследования оказалось статистически незначимым ( $p=0,202$ ). При этом через 12 месяцев от начала исследования значимых изменений в данном параметре также не было зафиксировано. Показатель ЛПВП демонстрировал статистически незначимую тенденцию к снижению через 3 месяца от начала исследования, однако через 12 месяцев от начала исследования уровень ЛПВП оказался статистически значимо ниже исходного уровня на 0,2 ммоль/л ( $p=0,002$ ). Не было зафиксировано достоверных изменений как показателя ИМТ (уменьшение на 0,07 кг/м<sup>2</sup>,  $p=0,417$ ), так и значимых изменений в структуре распределения её нарушений.

Динамика показателей функционального состояния миокарда в подгруппе впервые выявленного СД 2 типа без применения АЛК представлена в Таблице 21.

Таблица 21 – Динамика показателей функционального состояния миокарда в подгруппе 2б исходно, через 3 и 12 месяцев

Параметр	Группа 2б, исходно	Группа 2б, через 3 месяца	Группа 2б, через 12 месяцев
ФВ	54,5 (45,7-55)	53,5 (45-55)*	54 (46-55)
Тропонин Т	12,8 (9,15-17,63)	7,29 (3,71-9,07)*	6,05 (1,88-9,05)
К. В.	1,488±0,13	1,415±0,19	1,399±0,09
30:15	1,05 (1,0-1,13)	1,06 (1,0-1,11)	1,04 (0,98-1,11)
ΔДАД	13,57±3,18	13,5±3,49	13,4±3,2
ΔСАД	22,77±7,55	19,83±6,38	19,47±6,6
сДАД	82,57±4,08	79,87±5,53	79,97±4,09
сСАД	141,97±9,76	127,4±13,27	128±6,86
Примечание – К.В. – коэффициент Вальсальвы; 30:15 – отношение 30 интервала R к 15; ФВ – фракция выброса; ΔДАД – изометрическая проба ΔСАД – ортостатическая проба; сДАД – среднее диастолическое артериальное давление; сСАД – среднее систолическое артериальное давление; * - $p < 0,05$ по сравнению с предыдущим этапом исследования.			

Через 3 месяца от начала исследований, фоновый уровень тропонина Т продемонстрировал снижение на 5,51 нг/мл, которое являлось статистически значимым ( $p=0,0001$ ). Этот результат сохранился и к моменту окончательного контроля через 12 месяцев от начала исследования. Уровень тропонина Т оказался на 6,75 нг/мл ниже исходного ( $p=0,028$ ).

Фракция выброса продемонстрировала статистически значимое на 1,0% ( $p=0,025$ ) через 3 месяца от начала исследования. Данный результат

сохранился к моменту окончательного контроля, продемонстрировав незначительный рост ( $p=0,26$ ).

Структура фракции выброса данных подгрупп также была проанализирована. Динамика структуры фракции выброса в подгруппе 2б представлена на Рисунке 9.

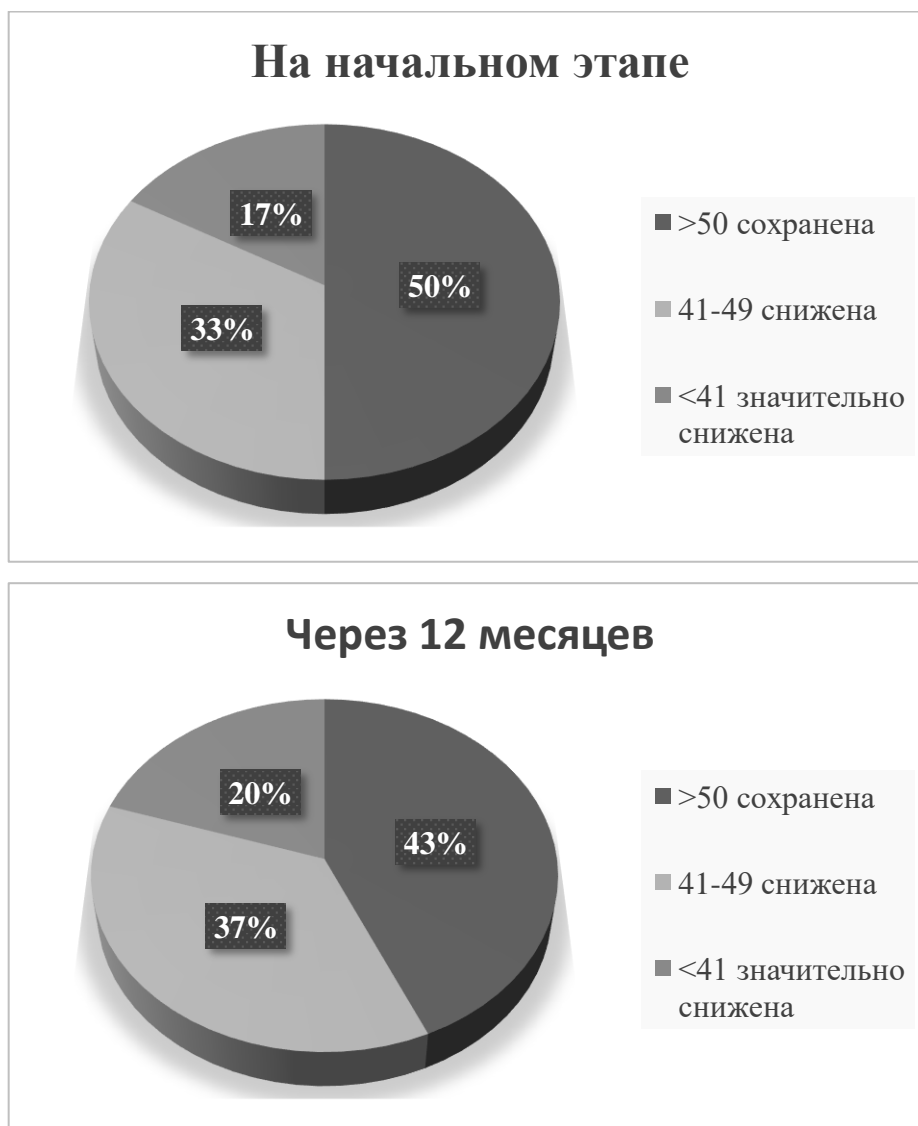


Рисунок 9 – Динамика структуры фракции выброса в подгруппе 2б

Анализ структуры ФВ в подгруппе 2б выявил следующую картину. Изначально было зарегистрировано, что 50% участников (15 человек) имели нормальные значения фракции выброса, 33% (10 человек) демонстрировали сниженные показатели, а у 17% (5 человек) значения были значительно снижены. В ходе исследования обнаружилось снижение числа пациентов с нормальными показателями ФВ на 7% до 13 человек. В то же время,

количество участников с сниженными показателями ФВ, увеличилось на 4% до 11 человек, а с значительно сниженными – на 3% до 6 человек. Наблюдаемые тенденции в изменении фракций выброса в подгруппе 2б оказались аналогичными тем, что были зафиксированы в подгруппе 1б.

Через три месяца после старта исследования наблюдалось уменьшение величины коэффициента Вальсальвы, снижение составило 0,073, при этом р составило 0,088. В последующем периоде никаких значительных изменений зафиксировать не удалось, однако было замечено небольшое снижение на 0,016, с  $p=0,3$ , указывающее на дальнейшую тенденцию к снижению. При анализе коэффициента пробы 30 к 15 значительных статистических отличий не было обнаружено на обоих этапах ( $p=0,793$  и  $p=0,452$  соответственно). Статистически значимых изменений не продемонстрировал также и коэффициент изопробы ( $p=0,946$  и  $p=0,857$ ). Однако при этом была зафиксирована тенденция к снижению. Показатель изопробы снизился через 3 месяца от начала исследования на 0,1 мм рт.ст., а к моменту окончания исследования на 0,17 мм рт.ст., по сравнению с исходными данными. Показатели ортопробы также не продемонстрировали статистически значимых изменений ни на промежуточном этапе (-2,94 мм рт.ст.,  $p=0,102$ ), ни через 12 месяцев от начала исследования (-3,3 мм рт.ст.,  $p=0,07$ ). Статистически значимое снижение на 14,56 мм рт.ст. через 3 месяца от начала исследования было зафиксировано в показатель среднего уровня сАД ( $p=0,0001$ ). Дальнейших изменений данного показателя не было зафиксировано, однако отмечена тенденция к росту (+0,6 мм рт.ст.,  $p=0,805$ ). Средний уровень дАД снизился на 2,7 мм рт.ст. через 3 месяца от начала исследования и на 2,71 к моменту окончательного контроля. Данные изменения являлись статистически значимыми ( $p=0,042$  и  $p=0,019$  соответственно).

Были обнаружены следующие взаимосвязи: между уровнем триглицеридов и уровнем HbA1c существует положительная связь слабой силы ( $r=0,394$ ,  $p=0,031$ ); между коэффициентом Вальсальвы и уровнем

среднего систолического артериального давления существует положительная связь слабой силы; между уровнем HbA1c и показателем коэффициента Вальсальвы существует отрицательная связь средней силы.

Динамика факторов риска КВС в группе СД 2 типа без применения АЛК представлена в Таблице 22.

Таблица 22 – Динамика факторов риска кардиоваскулярных событий в подгруппе 2а исходно и после лечения альфа-липоевой кислотой в течение 3 и 12 месяцев.

Параметры	Группа 2а, исходно	Группа 2а, через 3 месяца	Группа 2а, через 12 месяцев
HbA1c	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

Примечание – HbA1c – гликозилированный гемоглобин; ОХ – общий холестерин; ТГ – триглицериды; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ЛПВП - липопротеины высокой плотности; NSS – шкала неврологических симптомов; ИМТ – индекс массы тел; \* -  $p < 0,05$  по сравнению с предыдущим этапом исследования.

В ходе промежуточного этапа исследования выявлено снижение уровня гликозилированного гемоглобина на 1,25% у пациентов из группы 2б, которые не применяли АЛК, с подтверждением статистической значимости



результатов ( $p=0,0003$ ). Через год, данные анализа указали на повышение этого же показателя на 0,14%, что также обладало статистической значимостью ( $p=0,001$ ). Сравнение данных на начало и конец исследования показало статистически значимое снижение на 1,12% ( $p=0,0007$ ). Анализ динамических изменений уровня HbA1c через три месяца после начала исследования выявил, что у пациентов подгруппы 2а, которые принимали АЛК, снижение этого показателя было статистически значимо более заметным, чем у участников подгруппы 2б (-0,25%, ( $p=0,011$ )). При этом уровень через 12 месяцев от начала исследования не зафиксировано статистически значимой разницы между подгруппами 2а и 2б ( $p=0,354$ ). В ходе анализа на промежуточном этапе исследования отмечено существенное снижение ТГ, дошедшее до отметки в 1,21 ммоль/л. Эти данные обоснованы статистически с высокой уверенностью, показатель достоверности составил 0,0001. Однако спустя год после старта исследования никаких весомых изменений зарегистрировано не было ( $p=0,894$ ). В то же время, сравнение данных между подгруппами 2а и 2б выявило, что уровень ТГ был заметно ниже в подгруппе 2а, что подкреплено статистически ( $p=0,003$ ). Три месяца спустя с момента старта исследования было зафиксировано заметное уменьшение уровня ОХ на 0,96 ммоль/л, что получило статистическое подтверждение ( $p=0,0003$ ). Через 12 месяцев от начала исследования, уровень ОХ показал тенденцию к росту, увеличившись на 0,12 ммоль/л ( $p=0,126$ ). Статистически значимой разницы между подгруппами 2а и 2б не было зафиксировано ни на одном из этапов исследования (0,23 ммоль/л,  $p=0,446$  и 0,06 ммоль/л  $p=0,745$  соответственно). Зафиксировать изменение уровня ЛПВП не удалось на обоих этапах ( $p=0,237$  и  $p=0,336$  соответственно). В то же время, анализ данных показал, что спустя год после начала исследования, уровень ЛПНП уменьшилась на 0,4 ммоль/л ( $p=0,025$ ), несмотря на то что на промежуточном этапе ( $p=0,710$ ) существенных изменений выявлено не было. В дополнение к этому, сравнительный анализ двух подгрупп, 2а и 2б, выявил, что в первой подгруппе наблюдался статистически значимо больший уровень

ЛПВП (+0,2 ммоль/л, (p=0,001)). Не наблюдалось статистически подтвержденных изменений в показателе индекса массы тела, который остался почти неизменным, сократившись всего на 0,07 кг/м<sup>2</sup> (p=0,352). Так число пациентов с нормальной массой тела выросло на 16,7% (n=5) ( $\chi^2 = 5,0$ , p=0,026), при этом рост был опосредован снижением распространенности избыточной массы тела и снижением распространенности ожирения I степени. Динамика показателей функционального состояния миокарда для пациентов с впервые выявленным СД 2 типа с применением АЛК представлена в Таблице 23.

Таблица 23 – Динамика показателей функционального состояния миокарда в подгруппе 2а исходно и после лечения альфа-липоевой кислотой в течение 3 и 12 месяцев.

Параметры	Группа 2а, исходно	Группа 2а, через 3 месяца	Группа 2а, через 12 месяцев
ФВ	55 (46,75-55)	54 (51-55)	55 (50-55)
Тропонин Т	11,05 (5,75-16,08)	2,15 (1,38-3,6)*	1,45 (0-2,58)
К. В.	1,449±0,14	1,515±0,11	1,500±0,11
30:15	1,09 (1,01-1,15)	1,14 (1,07-1,25)*	1,125 (1,1-1,16)*
ΔДАД	14±2,81	15,8±1,9	15,63±2,82*
ΔСАД	20,07±7,05	15,9±4,8*	16,5±5,58
сДАД	82,4±3,56	78,73±3,93*	78,83±3,88
сСАД	136,93±8,01	123,93±10,48*	124,97±7,08

Примечание – К.В. – коэффициент Вальсальвы; 30:15 – отношение 30 интервала R к 15; ФВ – фракция выброса; ΔДАД – изометрическая проба  
ΔСАД – ортостатическая проба; сДАД – среднее диастолическое артериальное давление; сСАД – среднее систолическое артериальное давление; \* - p < 0,05 по сравнению с предыдущим этапом исследования.

Через 3 месяца от начала исследования, фоновый уровень тропонина Т статистически значимо снизился на 8,9 нг/мл (p=0,004). Эта динамика сохранилась и через 12 месяцев от начала исследования (-0,7 нг/мл, p=0,0004).

Снижение фонового уровня тропонина Т было более выражено в подгруппе 2а на всех этапах исследования ( $p=0,001$  и  $p=0,003$  соответственно).

На Рисунке 10 представлена динамика структуры фракции выброса у пациентов с впервые выявленным СД 2 типа, получавших АЛК. В результате анализа не было зафиксировано статистически значимых изменений фракции выброса через 12 месяцев от начала исследования ( $p=0,075$ ). Снижение медианы фракции выброса на 1% к моменту промежуточного контроля не имело статистически значимой разницы ( $p=0,24$ ) между моментом начала и окончания исследования, поэтому анализ структуры фракции выброса был проведен аналогично подгруппе 2б.

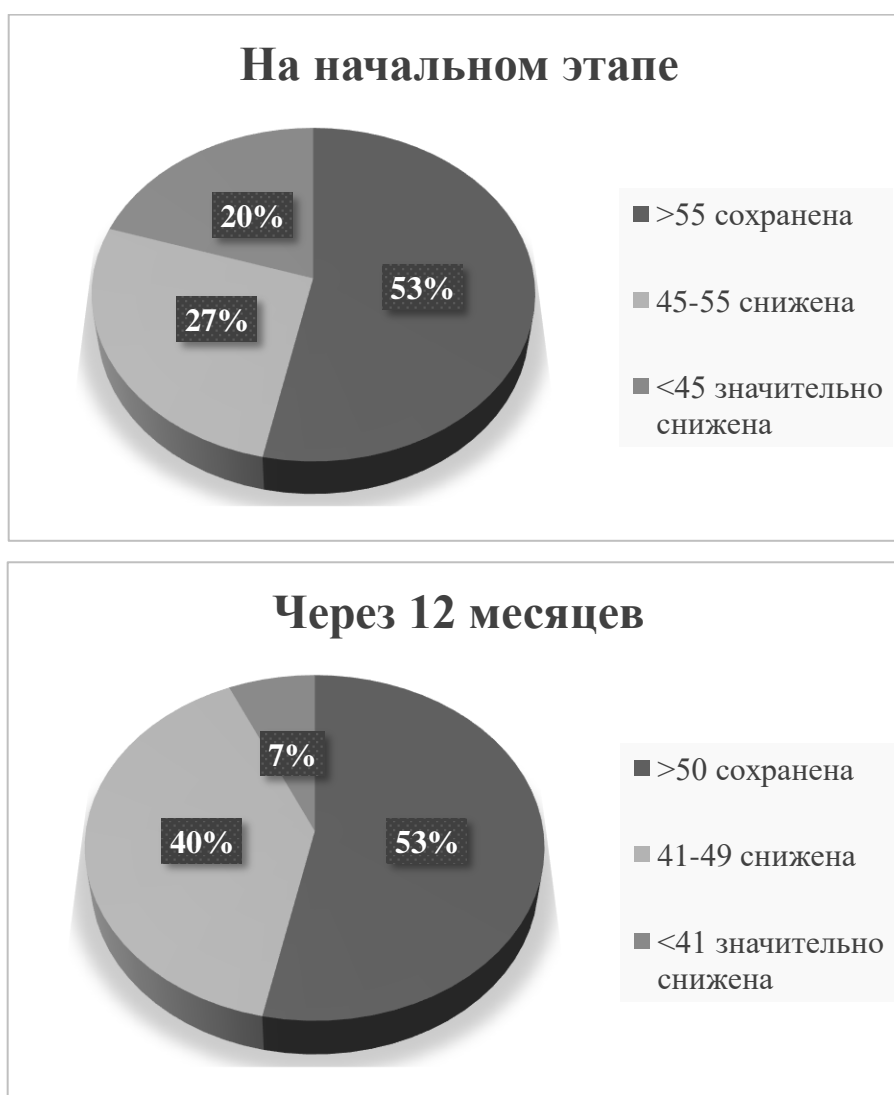


Рисунок 10 – Динамика структуры фракции выброса в подгруппе 2а

На момент начала исследования, структура ФВ была представлена сохраненной ФВ (53%, n=16), сниженной ФВ (27%, n=8), значительно сниженной ФВ (20%, n=6).

К моменту завершения исследования, были получены данные, что число пациентов с нормальной ФВ остался неизменным. В то же время, был отмечен рост на 13% (n=12) в группе людей, имеющих умеренное снижение ФВ, что стало возможным благодаря одновременному уменьшению на 13% (n=2) количества пациентов с значительным снижением ФВ. Изменения структуры фракции выброса в данной подгруппе аналогичны таковым в подгруппе 1а.

Через 3 месяца от начала исследование был зафиксирован статистически незначимый рост показателя коэффициента Вальсальвы на 0,066 (p=0,063). Через 12 месяцев от начала исследования также не было зафиксировано статистически значимых изменений (p=0,126). Через три месяца после старта исследования наблюдалось статистически подтвержденное увеличение коэффициента пробы 30 к 15 (p=0,015), что сохранилось на протяжении всего исследования (p=0,361). Анализ данных выявил, что в подгруппе 2а параметр, пробы 30 до 15, значительно превосходил аналогичный показатель в подгруппе 2б на каждом этапе исследования, что подтверждается статистическими данными (p=0,002 и p=0,003 соответственно). Были зафиксированы положительные изменения в параметрах изо- и ортопробы. Так, был зафиксирован статистически значимый прирост показателя изопробы на 1,8 мм рт.ст. через 3 месяца от начала исследования (p=0,005), при этом данный результат сохранился и к моменту окончательного контроля. Между исходным и окончательным уровнем данного показателя была зафиксирована статистически значимая разница на 1,63 мм рт.ст. (p=0,026). Аналогичные результаты были зафиксированы и у показателя ортопробы, здесь рост составил 4,16 мм рт.ст. (p=0,005) на момент контроля через 3 месяца от начала исследования. Данные показатели сохранились и через 12 месяцев от начала исследования (p=0,018). Анализ результатов этих проб в группах 2а и 2б выявил интересные различия. В группе 2а наблюдались значительно лучшие

показатели изопробы во всех фазах исследования, подтверждённые статистической значимостью ( $p=0,006$  на каждом из исследованных этапов). Схожая тенденция, но с разными уровнями значимости ( $p=0,014$  и  $p=0,049$ ) также прослеживалась при анализе результатов ортопробы. Было зафиксировано статистически значимое снижение среднего уровня сАД на 13 мм рт.ст. через 3 месяца от начала исследования ( $p=0,0002$ ), однако статистически значимой последующей динамики не было отмечено ( $p=0,66$ ). Снижение среднего уровня сАД на 3,66 мм рт.ст. было зафиксировано через 3 месяца от начала исследования, при это статистически значимой дальнейшей динамики также не было отмечено ( $p=0,698$ ). Сравнение показателей среднего уровня сАД ( $p=0,399$  и  $p=0,125$  соответственно) и дАД ( $p=0,491$  и  $p=0,338$  соответственно) в подгруппах 2а и 2б на всех этапах исследования продемонстрировало отсутствие статистически значимой разницы.

Обнаружены следующие взаимосвязи: между уровнем тропонина Т и результатом ортостатической пробы была выявлена положительная корреляция слабой силы ( $r=0,447$ ,  $p=0,013$ ); между уровнем тропонина Т и ЛПВП была обнаружена отрицательная корреляция слабой силы ( $r=-0,380$ ,  $p=0,038$ ); между коэффициентом Вальсальвы и средним ДАД была выявлена отрицательная корреляция ( $r=-0,465$ ,  $p=0,01$ ); также были обнаружены отрицательные взаимосвязи средней и слабой силы между результатом изометрической пробы и средним САД и ДАД ( $r=-0,406$ ,  $p=0,026$  и  $r=-0,530$ ,  $p=0,003$  соответственно). Также была выявлена положительная связь слабой силы между результатом ортостатической пробы и уровнем тропонина Т ( $r=0,447$ ,  $p=0,013$ ).

Нами была проанализирована динамика изменения числа пациентов с фибрилляцией предсердий и гипертрофией миокарда в группе впервые выявленного СД 2 через 3 месяца от начала исследования. Результаты представлены в Таблице 24.

Таблица 24 – Динамика доли пациентов с фибрилляцией предсердий и гипертрофией миокарда в группе впервые выявленного сахарного диабета через 3 месяца

Осложнение \ Группа	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%)	5 (16,7%)	5 (16,7%)	7 (23,3%)	0,318/0,158
Гипертрофия миокарда	5 (16,7%)	6 (20%)	6 (20%)	7 (23,3%)	0,318/0,318

На момент контроля через 3 месяца от начала исследования в группе пациентов с впервые выявленным СД 2 типа не было зафиксировано значимых изменений распространенности гипертрофических изменений и фибрилляции предсердий ни в подгруппе 2а, ни в подгруппе 2б. Также была проанализирована динамика данных показателей через 12 месяцев от начала исследования.

Через 12 месяцев от начала исследования, число пациентов с фибрилляцией предсердий в подгруппе 2б выросло до 23.3% (n=6), данное изменение было статистически значимым (p=0,013). В подгруппе 2а статистически значимых изменений не зафиксировано (p=0,084). Также, не было отмечено достоверных изменений в распространённости гипертрофии гипертрофии левого желудочка в подгруппах 2б и 2а (p=0,084 и p=0,318 соответственно). Однако тенденция к росту данного осложнения в подгруппе 2 б была более выражена, чем в подгруппе 2а. Так число пациентов гипертрофией левого желудочка в подгруппе 2 б выросло на 10% (n=3), тогда как в подгруппе 2а это число рост составил 3,3% (n=1) Полученные результаты представлены в Таблице 25.

Таблица 25 – Динамика доли пациентов с фибрилляцией предсердий и гипертрофией миокарда в группе впервые выявленного сахарного диабета через 12 месяцев

Группа Осложнение	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

### 3.5 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

Параметры структурного ремоделирования были проанализированы на госпитальном этапе, и, согласно полученным данным ЭХО-КГ, не было получено статистически значимых различий между подгруппами 1а и 1б и подгруппами 2а и 2б.

В подгруппах 2а и 2б, такие параметры как ИММЛЖ ( $p=0,976$ ), МЖПд ( $p=0,994$ ), ТЗСЛЖ ( $p=0,747$ ), КДР ( $p=0,430$ ), ММЛЖ ( $p=0,813$ ), ОТСЛЖ ( $p=0,473$ ) не показали статистически значимых различий. Подгруппы 1а и 1б, в параметрах ОТСЛЖ ( $p=0,9$ ), МЖПд ( $p=0,132$ ), ММЛЖ ( $p=0,554$ ), КДР ( $p=0,106$ ), ТЗСЛЖ ( $p=0,673$ ) ИММЛЖ ( $p=0,668$ ) также не продемонстрировала статистически значимой разницы. На госпитальном этапе, при помощи точного критерия Фишера была проанализирована частота встречаемости различных форм ремоделирования миокарда. Статистически значимой

разницы выявлено не было. В группе СД 2 типа были выявлены следующие корреляционные связи: прямая, слабой силы, между уровнем триглицеридов и ТЗСЛЖ, ОТСЛЖ ( $r=0,3$ ,  $p=0,032$  и  $r=0,28$ ,  $p=0,03$ ); прямая, слабой силы, между уровнем НbА1с и КДР ( $p=0,265$ ,  $p=0,04$ ); уровень ЛПНП имел положительную корреляцию слабой силы с КДР ( $r=0,271$ ,  $p=0,036$ ).

В группе впервые выявленного СД 2 типа были обнаружены следующие корреляционные связи: прямая и слабой силы между уровнем ОХ и КДР ( $r=0,3$ ,  $p=0,02$ ).

В группе 2, различий в частоте встречаемости гипертрофии таких параметров как МЖПд, КДР, ТЗСЛЖ зафиксировано не было. Так, число пациентов с гипертрофией МЖП в подгруппе 2б оказалось 23,3%, а в подгруппе 2а составило 33,3% ( $F=0,57$ ,  $p>0,05$ ). Число пациентов с гипертрофией КДР в подгруппе 2б составило 10%, а подгруппе 2а – 26,7% ( $F=0,11$ ,  $p>0,05$ ). Число пациентов с гипертрофией ТЗСЛЖ в подгруппе 2б составило 23,3%, а в подгруппе 2а – 26,7% ( $F=0,776$ ,  $p>0,05$ ).

Статистически значимых различий между подгруппами 1а и 1б также не было зафиксировано. Так, число пациентов с гипертрофией МЖП составил 20% в подгруппе 1б, а в подгруппе 1а – 30% ( $F=0,39$ ,  $p>0,05$ ). Число пациентов с гипертрофией КДР в подгруппе 1б 23,3%, в подгруппе 1а – 13,3% ( $F=0,34$ ,  $p>0,05$ ). Число пациентов с гипертрофией ТЗСЛЖ в подгруппе 1б составило 13,3% в подгруппе 1а – 23,3% ( $F=0,34$ ,  $p>0,05$ ). По исследуемым показателям, все исследуемые подгруппы оказались однородны.

Все показатели гипертрофии ЛЖ в подгруппах 1а и 2а имели тенденцию к снижению выраженности. При этом в подгруппе 2а снижение выраженности гипертрофии стенки ЛЖ было более выраженным. Контрольные подгруппы 1б и 2б продемонстрировали отрицательную динамику исследуемых показателей гипертрофии ЛЖ. Разница в показателях гипертрофии ЛЖ был более значима в подгруппах 2а и 2б.

В группе 1а, у пациентов с впервые выявленным СД 2 типа, получающих АЛЖ, статистически значимого изменения в исследуемых параметрах



гипертрофии ЛЖ не было зафиксировано, несмотря на то что определенные измерения, включая МЖПд, КДР, КСР и КСО, имели положительную тенденцию, не показав при этом статистической значимости. В группе 1б наблюдалось увеличение показателей толщины стенок ЛЖ. В частности, произошло заметное увеличение в средней толщине МЖПд, достигшее уровня статистической значимости ( $p=0,047$ ), а средний размер ТЗСЛЖ имел тенденцию к росту, приближающуюся к границам статистической значимости ( $p=0,059$ ). В группе 2а, у пациентов с СД 2 типа, получающих АЛК, было отмечено статистически значимое снижение таких показателей как КДР ( $p=0,002$ ), КСР ( $p=0,002$ ) и соответствующих им показателей КДО ( $p=0,002$ ), КСО ( $p=0,005$ ). Статистически значимый рост таких показателей как МЖПд ( $p=0,021$ ) и ТЗСЛЖ ( $p=0,043$ ) был зафиксирован в подгруппе 2б. Эти изменения, в свою очередь, согласуются с тенденциями данных показателей в подгруппе 1б и обуславливают превалирование определенного типа ремоделирования миокарда в дальнейшем.

В подгруппе пациентов с СД 2 типа, получающим АЛК было отмечено статически значимое снижение фракции выброса на 0,5%, однако дальнейший анализ не показал статистически значимых изменений в других подгруппах. С учетом анализа структуры фракции выброса, проведенным ранее, такие изменения, вероятно, обусловлены ненормальным распределением данного показателя.

Динамика структурных показателей левого желудочка, представлена в Таблице 26.

Таблица 26 – Динамика эхокардиографических структурных показателей миокарда

Показатель \ Группа	Группа 1а, n=30	Группа 1б, n=30	Группа 2а, n=30	Группа 2б, n=30	P <sub>1а</sub>	P <sub>1б</sub>	P <sub>2а</sub>	P <sub>2б</sub>
ΔМЖПд (мм)	+0,2±0,21	+0,67±0,27*	-0,17±0,47	+0,83±0,4*	0,363	0,021	0,725	0,047
ΔТЗСЛЖ (мм)	-0,13±0,1	+0,8±0,37*	+0,03±0,38	+0,7±0,36	0,211	0,043	0,881	0,059
ΔКДР ЛЖ, мм	-1,8±0,34*	+0,63±0,62	-0,1±0,66	-0,03±0,69	0,002	0,317	0,931	0,962
ΔКДО ЛЖ, мл	-4,8±0,94*	+1,75±1,7	-0,32±1,76	-0,02±1,93	0,002	0,388	0,885	0,993
ΔКСР ЛЖ, мм	-1,32±0,31*	-1,74±0,51*	-0,01±0,49	+0,21±0,57	0,002	0,002	0,982	0,721
ΔКСО ЛЖ, мл	-3,46±0,61*	-0,9±0,93	-0,97±0,92	+0,7±1,03	0,005	0,345	0,3	0,493
ΔФВ ЛЖ, % <sup>1</sup>	0	-0,5	-0,5*	-3	1,0	0,26	0,012	0,242
ΔУО, %	+0,76±0,97	+0,84±1,06	+0,65±1,1	-0,73±0,94	0,444	0,433	0,561	0,445

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.

Динамика показателей ремоделирования миокарда после перенесенного инфаркта миокарда во всех основных и контрольных группах представлена в Таблице 27.

Таблица 27 - Динамика эхокардиографических показателей структурной перестройки миокарда

Показатели	Группа 1а n=30	Группа 1б n=30	Группа 2а n=30	Группа 2б n=30	P <sub>1а</sub>	P <sub>1б</sub>	P <sub>2а</sub>	P <sub>2б</sub>
ДИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	-4,19±2,01*	+9,2±3,0 4	+0,61±3, 85	+7,9±3,5 3*	0,04 7	0,05	0,875	0,033
ΔММЛЖ, г	-3,33±1,39*	+17,8±6, 5*	+1,32±8, 07	+16,7±6, 95*	0,02 4	0,011	0,871	0,023
ΔОТС ЛЖ, мм	-0,003±0,01	+0,03±0, 02	+0,02±0, 18	+0,029±0 ,15	0,81 8	0,095	0,313	0,058
ΔМЖПд, мм	+0,2±0,21	+0,67±0, 27*	- 0,17±0,4 7	+0,83±0, 4*	0,36 3	0,021	0,725	0,047
Конц. рем. ЛЖ, абс/%	-3/10	+5/16,7*	+3/10	+5/16,7*	0,08 4	0,026	0,084	0,026
Конц. ГЛЖ, абс/%	0	+1/3,3	-1/3,3	+1/3,3	1	0,318	0,318	0,318
Эксц. ГЛЖ, абс/%	0	0	0	0	1	1	1	1
Норм. геом. ЛЖ, абс/%	+3/10	-7/23,3*	-2/6,7	-6/20*	0,08 4	0,009	0,158	0,015

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.

Проведенный анализ в подгруппах 1б и 2б, показал отрицательную динамику показателей ремоделирования миокарда. В результате анализа подгрупп выявлено, что показатели ММЛЖ и ИММЛЖ существенно увеличились. В то же время, показатель ОТСЛЖ также показал тенденцию к увеличению, но не достиг статистической значимости. Влияние АЛК на подгруппы 1а и 2а было различным: в подгруппе 1а не было обнаружено заметных изменений в показателях ремоделирования, тогда как в подгруппе 2а отмечалось значительное сокращение таких параметров, как ММЛЖ и ИММЛЖ, подтвержденное статистически (со значениями  $p=0,024$  и  $p=0,047$  соответственно). При анализе динамики распространенности форм ремоделирования миокарда, в подгруппе 2а, у пациентов, получающих АЛК, была получена статистически незначимая тенденция к нормализации геометрии миокарда, которая отсутствовала в подгруппе 1а. Интересно, что в подгруппах 1б и 2б, у пациентов, которые не получали АЛК было зафиксировано статистически значимое и значительное снижение распространенности нормальной геометрии левого желудочка за счет роста числа пациентов с концентрической формой ремоделирования миокарда. Проведенный анализ не продемонстрировал влияния АЛК на эксцентрическую и концентрическую гипертрофическую форму ремоделирования миокарда.

Использование препарата АЛК в дозировке 600 мг в день на протяжении 90 дней, начиная с третьего дня после поступления в стационар, позволило добиться у пациентов, с уже имеющимся в анамнезе СД 2 типа в сочетании с диабетической полинейропатией, статистически значимого регресса гипертрофии левого желудочка, что сопровождалось тенденцией к нормализации геометрии левого желудочка. У пациентов с впервые выявленным СД 2 типа и диабетической полинейропатией в подгруппе 1а, применение АЛК по аналогичной схеме, позволило предотвратить ишемическое ремоделирование миокарда. Также у данных пациентов была зафиксирована тенденция к снижению выраженности гипертрофии ЛЖ.

### 3.6 Структура и динамика нарушений функционального состояния почек

Структура хронической болезни почек на начальном этапе исследования среди пациентов с СД 2 типа была представлена сохраненной функцией почек – 26,7% (n=16), ХБП С2 – 61,7% (n=37), ХБП С3б – 11,7% (n=7). Пациенты с терминальными стадиями хронической болезни почек (ХБП С4 и С5) не включались в исследование. Среди пациентов с впервые выявленным СД 2 типа нормальная функция почек составила 46,7% (n=28), ХБП С2 - 53,3% (n=32). Динамика показателей СКФ через 3 и 12 месяцев от начала исследования в подгруппах с СД 2 представлена в Таблице 28.

Таблица 28 – 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±3,6 4	72,88±3,09	70,9±3, 11*	70,0±3,21 *
Примечание – СКФ – скорость клубочковой фильтрации по формуле «Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration»; * - 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> (±0,49 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, p=0,005). Не было выявлено статистически значимой динамики на фоне прекращения приема АЛК, уровень СКФ снизился на 0,56 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> (±0,6 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, p=0,362). Таким образом, к моменту

окончания исследования изменения СКФ не являлись статистически значимыми, однако имели тенденцию к росту на  $0,93 \text{ мл/мин/1,73м}^2$  ( $\pm 0,53 \text{ мл/мин/1,73м}^2$ ,  $p=0,095$ ). У пациентов с СД 2 типа без приема АЛК было отмечено на момент промежуточного контроля статистически значимое снижение уровня СКФ на  $1,94 \text{ мл/мин/1,73м}^2$  ( $\pm 0,6 \text{ мл/мин/1,73м}^2$ ,  $p=0,00034$ ) и на  $2,88 \text{ мл/мин/1,73м}^2$  ( $\pm 0,6 \text{ мл/мин/1,73м}^2$ ,  $p=0,00044$ ) к моменту окончания исследования.

В структуре стадий ХБП при приеме АЛК к моменту окончания исследования не было зафиксировано изменений. Однако в группе без приема АЛК выявлено снижение числа пациентов с сохраненной функцией почек до 13,3% ( $n=4$ ) ( $\chi^2=1,0$ ,  $p=0,318$ ) и отмечен рост числа пациентов с ХБП С3а до 6,6% ( $n=2$ ) ( $\chi^2=1,0$ ,  $p=0,318$ ).

Динамика показателей СКФ через 3 и 12 месяцев от начала исследования в подгруппах с впервые выявленным СД 2 представлена в Таблице 29.

Таблица 29 – 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±3,21	90,44± 3,26*	89,57±3,3 2	91,12±2, 74	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  $1,23 \text{ мл/мин/1,73м}^2$  ( $\pm 0,48 \text{ мл/мин/1,73м}^2$ ,  $p=0,017$ ). Однако к моменту окончательного контроля статистически значимой динамики не было выявлено, уровень СКФ повысился на  $0,34 \text{ мл/мин/1,73м}^2$  ( $\pm 0,6 \text{ мл/мин/1,73м}^2$ ,  $p=0,362$ ) в сравнении с начальным уровнем. 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.

В структуре стадий ХБП в группе впервые выявленного СД 2 типа статистически значимых изменений зафиксировано не было.

Структура альбуминурии у пациентов в группе 1а была представлена нормоальбуминурией (А1) – 76% (n=23), микроальбуминурией (А2) – 23,3% (n=7). В группе 1б А1 составила 83,3% (n=25), А2 – 16,7% (n=5). Структура альбуминурии у пациентов в группе 2а была представлена нормоальбуминурией – 93,3% (n=28), микроальбуминурией – 6,7% (n=2). В группе 2б А1 составила 93,3% (n=28), А2 – 6,7% (n=2). Медианы альбуминурии в динамике в группах 1а и 1б представлены в Таблице 30.

Таблица 30 – 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.						

В подгруппе пациентов с СД 2 типа при приеме АЛК не было зафиксировано статистически значимых изменений медианы альбуминурии ни на промежуточном этапе (-2,86 мг/г,  $p=0,171$ ), ни на конечном этапе исследования (-5,26 мг/г,  $p=0,141$ ). В подгруппе 1б также не было зафиксировано существенных изменений медианы альбуминурии ни на промежуточном этапе (-2,37 мг/г,  $p=0,719$ ), ни на конечном этапе исследования (-6 мг/г,  $p=0,732$ ). 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.



## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проведенное исследование посвящено актуальной в современном мире проблеме – предотвращению развития фибрилляции предсердий и ремоделирования миокарда у пациентов с инфарктом миокарда, СД 2 типа и впервые выявленным СД 2 типа в сочетании с диабетической полинейропатией путем назначения АЛК.

К моменту окончания исследования нами было получено статистически значимое снижение уровня триглицеридов на 1,12 ммоль/л [95% ДИ: 0,29-1,94,  $p=0,10$ ], общего холестерина на 0,57 ммоль/л [95% ДИ: 0,12-1,02,  $p=0,14$ ], липопротеидов низкой плотности на 0,28 ммоль/л [95% ДИ: 0,04-0,53,  $p=0,24$ ] в группе СД 2 типа. Триглицеридов на 1,18 ммоль/л [95% ДИ: 0,49-1,89,  $p=0,002$ ], общего холестерина на 0,84 ммоль/л [95% ДИ: 0,46-1,22,  $p=0,008$ ], ЛПНП на 0,32 ммоль/л [95% ДИ: 0,04-0,61,  $p=0,25$ ] в группе впервые выявленного СД 2 типа при применении АЛК. Данные изменения были достоверно более выражены, чем в контрольных группах. Это согласуется с результатами большинства исследований, посвященных влиянию альфа-липоевой кислоты на липидный обмен. Мета-анализ, проведенный Mousavi S. M. и соавторами на основании 11 исследований в системах PubMed и Scopus, опубликованных до 2018 года, показал значительное влияние добавления АЛК к терапии на уровень триглицеридов: взвешенная средняя разница между основной и плацебо группами составила -29,185 мг/дл (95% ДИ: от -51,45 до -6,916,  $p=0,01$ ). Также было обнаружено значительное влияние на уровень общего холестерина в сыворотке (взвешенная средняя разница -10,683 мг/дл; 95% ДИ: от -19,82 до -1,55;  $p=0,022$ ) и уровня липопротеидов низкой плотности (взвешенная средняя разница -12,96 мг/дл; 95% ДИ: от -22,13 до -3,68;  $p=0,006$ ). Статистически значимого влияния АЛК на уровень липопротеидов высокой плотности выявлено не было [37]. Другой мета-анализ, проведенный Naghghatdoost F. с соавторами,

аналогичным образом показал значительный положительный эффект АЛК относительно ЛПНП и ОХ [53]. Потенциально источником неоднородности выступали уровень ИМТ и дозировка препарата, однако пациенты, получавшие АЛК в дозировке 600 мг/сут показали лучшее улучшение липидного профиля.

Нами получено статистически значимое большее снижение уровня HbA1c в основных подгруппах как у пациентов с СД 2 типа, так и впервые выявленным СД 2 типа. Так средневзвешенная разница на момент промежуточного контроля во второй группе составила -1,22% [95% ДИ: 0,88-1,56,  $p=0,003$ ], а в первой группе - 0,98% [95% ДИ: 0,52-1,44,  $p=0,0015$ ]. Стоит отметить, что статистически значимо большее снижение данного показателя наблюдалось в экспериментальных группах в момент промежуточного контроля, то есть после трех месяцев приема АЛК. Спустя 12 месяцев от начала исследования, значимой разницы между подгруппами не было. При этом тенденция к росту, выявленная при сравнении промежуточных показателей с окончательными в группе СД 2 типа, косвенно подтверждают эффект АЛК на уровень HbA1c. Литературные данные относительно эффекта АЛК на уровень гликозилированного гемоглобина противоречивы. Так в мета-анализе, проведенном Mahmoud Ahmed Ebada и соавторами на основании исследований, проведенных в 2011-2016 годах не было выявлено разницы между основной и плацебо группами при неосложненном СД 2 типа (средневзвешенное 0,01, 95% ДИ: от -0,32 до -0,35,  $p=0,94$ ), однако в случае осложненного СД 2 типа эффект АЛК превосходил плацебо (средневзвешенное -1,43, 95% ДИ: от -1,90 до -0,97,  $p<0,00001$ ) [43]. Это может быть связано с недостаточной выборкой в данных исследованиях ( $n$  от 16 до 50), т.к. исследования Huang и соавторов, проведенное на пациентах с неосложненным СД 2 типа ( $n=80$ ), а также Zhao и соавторов, проведенное на пациентах с осложненным СД 2 типа ( $n=90$ ), показало преимущество применения альфа-липоевой кислоты [97, 117]. Также имеется исследование Ауман М. Elbadawy с соавторами, проведенное на 90 пациентах, которое показало достоверное снижение гликозилированного гемоглобина у пациентов с диабетической полинейропатией (-0,4%,  $p<0,001$ ) [44].

Нами не было зафиксировано статистически значимых изменений массы тела. Однако, стоит отметить, что анализ структуры распределения ИМТ показал рост числа пациентов с нормальной массой тела на 16,7% ( $n=5$ ,  $p=0,026$ ) с одновременным сокращением избыточной массы тела в экспериментальных подгруппах. Эти данные согласуются с данными, имеющимися в литературных источниках. Так, мета-анализ, Namazi N. с соавторами, показал, что применение альфа-липоевой кислоты статистически значимо, но незначительно снижает массу тела ( $-0,69$  kg; 95% ДИ:  $-1,27$ ,  $-0,10$ ;  $I^2 = 0\%$ ) и ИМТ ( $-0,38$  кг/м<sup>2</sup>; 95% ДИ:  $-0,53$ ,  $-0,24$ ;  $I^2 = 0\%$ ) [69]. Стоит отметить, что АЛК в исследованиях, включенных в данный мета-анализ, применялась в дозировка 1200 мг и 1800 мг, что в 2 и 3 раза превышает дозу, используемую нами. К примеру, в одном из данных исследований, проведенных Eun Hae Koh с соавторами, проводилось сравнение группы плацебо и групп с назначением 1200 и 1800 мг АЛК. Статистически значимую разницу с группой плацебо показала только группа с максимальной дозировкой АЛК, разница между экспериментальными группами составила 2,1% (95% ДИ: 1,4-2,8,  $p<0,05$ ) [39]. Такой эффект АЛК возможен благодаря положительным эффектам как на жировой, так и на углеводный обмена. АЛК способствует снижению уровня синтеза ОХ, подавлению высвобождения СЖК и ускорением их окисления, усилением захвата и утилизации глюкозы, снижению уровня инсулинорезистентности. Таким образом, АЛК может приводить к снижению ИМТ и массы тела, однако для достижения этого эффекта необходимы дозировки 1200-1800 мг/сут. При дозировке 600 мг/сут статистически значимый эффект не достигим, однако при этом достаточен для выявления изменений в структуре показателей ИМТ.

Нами было получено статистически значимое снижение выраженности симптомов диабетической полинейропатии на фоне применения АЛК в группе СД 2 типа. Медиана среднего балла по шкале NSS снизилась на 5 баллов к моменту промежуточного контроля. Интересным является снижение выраженности симптомов полинейропатии в контрольной группе пациентов с СД 2 типа на момент промежуточного контроля. Это может быть обусловлено коррекцией

терапии СД 2 типа на стационарном этапе и более строгим контролем за показателями гликемии, благодаря постоянному врачебному теле-сопровождению пациентов на всем протяжении данного исследования. Медиана среднего балла по шкале NSS в группе впервые выявленного СД 2 типа выраженных изменений не продемонстрировала. Однако в подгруппе 1б имелась тенденция к росту, тогда как в группе 1а данной тенденции не было. Это может быть обусловлено прогрессированием диабетической дистальной сенсорной полинейропатии в 1б группе с одной стороны и протективным эффектом АЛК в 1а группе с другой. Полученные нами данные коррелируют с данными таких известных плацебо-контролируемых исследований как Sydney и Sydney-2, ALADIN 1,2,3, в которых использовалась балльная оценка неврологической симптоматики Total Neuropathy Symptom Score (TNSS), схожая с используемой нами. В каждом из данных исследований было получено статистически значимое снижение выраженности симптомов полинейропатии при применении альфа-липоевой кислоты в дозировке 600 мг/сут [106, 108]. Эффективность перорального введения АЛК показало такое исследование как ORPIL (-3,75 балла,  $p=0,021$ ). В дальнейшем его результаты подтвердило исследование SYDNEY-2, в котором также было достигнуто уменьшение среднего балла по шкале TNSS [45, 80].

Нами были получены данные об антиаритмическом действии АЛК. У пациентов, перенесших инфаркт миокарда, как с СД 2 типа, так и с впервые выявленным СД 2 типа, в контрольных группах существенно чаще развивалась фибрилляция предсердий. Так, в группе 2б частота фибрилляции предсердий выросла на 20% ( $n=6$ ,  $p=0,013$ ), а в подгруппе 1б на 16,6% ( $n=5$ ,  $p=0,026$ ). Достоверных изменений в основных подгруппах зафиксировано не было. Полученные результаты обусловлены положительным воздействием АЛК на ряд факторов. Острая ишемия миокарда сопровождается нарушением водно-электролитного баланса в клетках, компенсаторным нарушением геометрии миокарда и изменениями в проводящей системе сердца [112, 86]. Довольно высока распространенность нарушений ритма после перенесенной острой ишемии. По данным некоторых авторов, к примеру G. Zuanetti с соавторами нарушения ритма

можно встретить у до 64,1% пациентов, перенесших инфаркт миокарда левого желудочка [108]. Данное исследование проводилось на большом количестве пациентов (n=8676) и учитывало гораздо больше вариантов нарушений ритма сердца, чем в нашем. Однако полученные нами данные согласуются с результатами G. Zuanetti. Масштабных клинических испытаний антиаритмических свойств АЛК относительно развития фибрилляции предсердий после инфаркта миокарда на людях не проводилось. При этом, существует довольно большое число исследований, выполненных на лабораторных животных и раскрывающих влияние АЛК на последствия хронической и острой ишемии. Так, в своем исследовании, Dudek M. с соавторами показали, что АЛК может способствовать открытию АТФ-чувствительных каналов, содействовать повышению уровня сернистого водорода и других сероорганических соединений. Эти факторы позволяют АЛК ограничивать проявления постреперфузионной аритмии. Не менее значимым, является участие АЛК как кофактора в процессе аэробного окисления в митохондриях. АЛК способствует активному отщеплению диоксида углерода от пировиноградной кислоты пируватдегидрогеназой, а от  $\alpha$ -кетоглутарата  $\alpha$ -кетоглутаратдегидрогеназой [17, 59].

КАН значительно повышает риск развития нарушений ритма сердца. АЛК, за счет влияния на диабетическую полинейропатию, в том числе и КАН, также снижает и риск развития нарушений ритма сердца. В нашем исследовании была установлена прямая связь КАН с частотой развития фибрилляции предсердий у пациентов с СД 2 типа и впервые выявленным СД 2 типа, причем КАН являлась независимым фактором риска [26, 41].

В нашем исследовании КАН в группах с СД 2 типа и впервые выявленным СД 2 типа в сочетании с диабетической полинейропатией была выявлена у 30% и 36,7% пациентов соответственно. Эти данные согласуются с данными большинства исследований, посвященных выявлению КАН. Так, в мета-анализе Victoria L. Fisher и соавторов было изучено 8 исследований, проведенных с 2003 по 2017 год. Распространенность КАН составила от 31 до 73% в зависимости от методов диагностики. При этом, хотя и число пациентов с КАН ассоциировалось с

длительностью течения СД 2 типа, среди пациентов с впервые выявленным СД было выявлено 32,2 % пациентов с КАН [48].

КАН значительно отягощает течение сердечно-сосудистых заболеваний. Имеются данные об аритмогенном влиянии этого осложнения СД 2 типа. Исследований, анализирующих влияние КАН на возникновение ФП у людей после инфаркта миокарда, не было проведено в достаточном количестве. Однако, наши наблюдения указывают на то, что КАН может усиливать риск развития фибрилляции предсердий у пациентов, переживших инфаркт, что пересекается с выводами некоторых других исследований. В частности, исследование, выполненное Agarwal S. и его командой, подчеркивает вредное воздействие КАН на автономную нервную систему сердца. В исследовании приняло участие 11715 человек, которых наблюдали практически 20 лет, при этом у 13,5% (n=1580) был зафиксирован тот или иной вид фибрилляции предсердий. В результате проведенного исследования, признаки КАН стойко ассоциировались с риском развития ФП [26]. Аритмогенный эффект КАН можно объяснить несколькими факторами. КАН делает миокард менее устойчивым к ишемии, за счет нарушения электрофизиологических процессов миокарда, вследствие чего восстановление кровотока и функции миоцитов происходит гораздо медленнее. В результате этих процессов, объем миокарда, затронутого ишемией, становится гораздо больше. Немаловажно то, что тяжесть протекания СД 2 типа, а соответственно выраженность и скорость развития диабетических осложнений обусловлено факторами, являющимися общими и для сердечно-сосудистых заболеваний. К таким факторам можно отнести липидные нарушения, включая уровень ОХ, ЛПНП, ТГ, а также уровень гликированного гемоглобина.

В результате проведенной работы, мы установили значимость влияния КАН на риск развития фибрилляции предсердий, однако первоначально сформированная модель обладала низкой предиктивной значимостью. Нами было принято решение сформировать новые точки отсечения, позволяющие по результатам тестов, направленных на выявление КАН, определить риск развития ФП. В ходе исследования, используя методы ROC анализа и логистической

регрессии, мы разработали промежуточную двоичную форму, которую в дальнейшем преобразовали в удобную на практике модель для оценки вероятности возникновения атриальной фибрилляции у пациентов с инфарктом миокарда и впервые выявленным либо уже имеющимся СД 2 типа в сочетании с диабетической полинейропатией. Однако следует отметить, что разработанная модель эффективна для применения только в течение первых 12 месяцев после инфаркта миокарда из-за временных ограничений исследования. Тем не менее, результаты продемонстрировали, что эти модели обладают значительной статистической значимостью. Аналогов нашей модели в современной научной литературе найдено не было. АЛК продемонстрировала эффективность в снижении распространенности КАН в основных подгруппах у пациентов с СД 2 типа и впервые выявленным СД 2 типа, при этом было получено значительное статистически значимое снижение числа пациентов с клиническими проявлениями КАН на 23,3% ( $p=0,009$ ) и 20% ( $p=0,015$ ) соответственно. В контрольных подгруппах статистически значимых изменений получено не было. Данная динамика была достигнута за счет положительных изменений параметров variability сердечного ритма в основных подгруппах в следующих пробах: проба «30 к 15», изометрическая и ортостатическая. АЛК не показала статистически значимого влияния на показатель коэффициента Вальсальвы, однако была отмечена положительная динамика данного показателя на момент промежуточного контроля в экспериментальных группах. Также было получено существенное снижение уровней систолического и диастолического артериального давления в основной подгруппе пациентов с СД 2 типа. Так, средневзвешенная разница среднего систолического артериального давления составила 20,0 мм рт.ст. [95% ДИ: 15,75-24,25,  $p=0,0002$ ], а диастолического -3,67 мм рт.ст. [95% ДИ: 1,67-5,66,  $p=0,001$ ]. Полученные нами данные согласуются с результатами одиночных клинических исследований. Так, в исследовании Е.И. Красильникова с соавторами, проведенных на пациентах с сахарным диабетом 1-го типа, был отмечен прирост показателей пробы «30 к 15», достоверное снижение систолического артериального давления, положительная динамика ортостатической пробы, а у

17,96% пациентов произошла полная нормализация исследуемых параметров. Полученные результаты обусловлены улучшением реакции симпатического компонента спектра ВСР и восстановление физиологической реакции миокарда на нагрузочные пробы [6]. Однако полученные данные являются лишь поводом для дальнейших исследований влияния АЛК на уровень АД, так как не проводилось формирование однородных групп по получаемым дозам гипотензивных препаратов.

Данных, подтверждающих негативное влияние КАН на формирование гипертрофии ЛЖ получено не было. Также не было получено данных, свидетельствующих о возможности АЛК предотвращать развитие гипертрофии ЛЖ у пациентов с впервые выявленным и уже имеющимся в анамнезе СД 2 типа в сочетании с диабетической нейропатией после перенесенного инфаркта миокарда. Динамика распространенности гипертрофии в обеих группах не являлась статистически значимой, однако тенденция к росту данных изменений в контрольных подгруппах была более выражена, а в контрольной подгруппе пациентов с СД 2 типа получен статистически значимый прирост доли пациентов с гипертрофией миокарда на 16,7% ( $n=5$ ,  $p=0,016$ ). Учитывая данную тенденцию, вероятно, что двенадцатимесячный период, охваченный исследованием недостаточен, для изучения влияния АЛК на гипертрофию ЛЖ. По результатам проведенного научного поиска, нами не было найдено достаточного количества исследований на людях, посвященных влиянию АЛК на гипертрофию ЛЖ. Однако, результаты, полученные в исследованиях последних лет, выполненных *in vivo* на лабораторных животных, позволяют предположить возможный положительный эффект АЛК на формирование гипертрофических изменений миокарда. К примеру, АЛК, в исследования Wang X. и соавторов, а также Cho S. и соавторов, продемонстрировала возможность эффективно уменьшать объем ишемизированного миокарда, подавляя апоптоза поврежденных миоцитов. Также было зафиксировано подавление выработки некоторых провоспалительных цитокинов [16, 18]. В миокард, с индуцированной острой ишемией вводилась АЛК в различной концентрации. В результате, было зафиксировано уменьшение объема



ишемизированного миокарда. Для дозировки 25 мг/кг снижение объема составило 29,1% ( $p=0,0001$ ), для дозировки 50 мг/кг – 41,5% ( $p=0,05$ ), а для дозировки 100 мг/кг – 41,4% ( $p=0,05$ ). Было также исследовано наличие апоптотических ядер в ишемизированных тканях. Они были найдены только в контрольной группе и группе с наименьшей концентрацией введенной АЛК (25 мг/кг) [27].

Проведенный нами анализ эхокардиографических параметров сердца показал следующие изменения. Нами не было получено статистически значимых изменений ФВ в экспериментальной и контрольной подгруппах. Вероятно, это обусловлено несовершенством измерительной аппаратуры – ФВ имела верхнее пороговое значение в 55%, а также недостаточностью изучаемой выборки. Эти факторы привели к непараметрическому распределению данного показателя. При этом, несмотря на отсутствие значимых изменений медианы ФВ, проведенный нами анализ структуры распределения показал наличие идентичных тенденций в экспериментальных подгруппах 1а и 2а и контрольных подгруппах 1б и 2б. Так, в подгруппах 1б и 2б был зафиксирован рост числа пациентов с значительно сниженной фракцией выброса при одновременном снижении числа пациентов с сохраненной фракцией выброса. В подгруппах 1а и 2а, где пациенты получали АЛК, было зафиксировано снижение числа пациентов с значительно сниженной фракцией выброса за счет роста числа пациентов с сохраненной фракцией выброса. При этом, количество исследуемых с нормальной фракцией выброса статистически значимо не изменилось. Это позволило предположить, что применение АЛК у пациентов с впервые выявленным и уже имеющимся в анамнезе СД 2 типа в сочетании с диабетической полинейропатией после перенесенного инфаркта миокарда может способствовать сохранению систолической функции ЛЖ. Несмотря на отсутствие значимых изменений размеров стенок ЛЖ на фоне применения АЛК, нами было получено уменьшения ТЗСЛЖ в диастолу в группе пациентов с впервые выявленным СД2 типа. При этом КДР уменьшился на  $1,8\pm 0,34$  мм, а КСР на  $1,32\pm 0,31$  мм. Эти изменения были статистически значимы ( $p=0,002$  и  $p=0,002$  соответственно). В подгруппе пациентов с уже имеющимся СД 2 типа статистически значимых изменений не было зафиксировано, однако имелись

аналогичные тенденции. В подгруппах 1б и 2б имелись идентичные тенденции к преимущественному увеличению ТЗСЛЖ в диастолу. Прочие показатели продемонстрировала менее выраженную динамику.

Учитывая неоднозначный результат изменения непосредственно эхокардиографических показателей миокарда, нами было принято решение проанализировать структуру ремоделирования миокарда после перенесенной острой ишемии. Так, статистически значимое увеличение ММЛЖ и ИММЛЖ было зафиксировано в подгруппах 1б и 2б, что обусловило рост числа пациентов с концентрической формой ремоделирования миокарда на 16,7% ( $p=0,026$ ). При этом число пациентов с нормальной геометрией аналогично сократилось. Результаты анализа в основных подгруппах различались. В подгруппе 2а было зафиксировано ММЛЖ и ИММЛЖ, которое являлось статистически значимым. При этом изменений структуры распределения форм ремоделирования миокарда обнаружено не было. В ходе анализа данных, собранных из подгруппы 1а, не наблюдалось никаких статистически подтвержденных изменений, касающихся структуры распределения ремоделирования миокарда или размеров толщины стенки ЛЖ. В процессе научного поиска не было найдено схожих исследований, проведенных с участием человека. Тем не менее, есть несколько исследований на животных, результаты которых могут косвенно подтверждать наши выводы. В исследовании Yang.Z и соавторов, АЛК, применяемая на фоне индуцированной острой ишемии миокарда, позволила достичь снижения объема ишемизированного миокарда на 18%. При этом оценка соотношения массы ЛЖ к массе тела ( $0,361 \pm 0,008\%$  в контрольной группе vs  $0,325 \pm 0,001\%$  в основной группе) показало положительное влияние АЛК на формирование гипертрофии ЛЖ. Помимо этого, в контрольной группе было отмечено снижение ФВ на 22%, тогда как на фоне применения АЛК не было зафиксировано статистически значимых изменений данного параметра. Исследование, выполненное Pop.C и соавторами отмечает эффективность АЛК в предотвращении концентрической формы ремоделирования миокарда. Так, на фоне применения АЛК у лабораторных животных отсутствовало статистически значимое изменение ИММЛЖ и ОТСЛЖ. Тогда как в контрольной

группе было зафиксировано значительное увеличение ТЗСЛЖд, отмечалось значимое увеличение КДО и КСО. Помимо этого, масса миокарда у животных, получающих АЛК была статистически значимо ниже, чем в контрольной группе [78]. Такие эффекты АЛК объясняются рядом факторов. С одной стороны, АЛК модифицирует ряд факторов, таких как показатели липидного спектра, уровень глюкозы плазмы крови (в том числе и уровень гликированного гемоглобина), масса тела. Эти факторы общепринято обладают негативным влиянием на течение кардиоваскулярной патологии, и их модификация может оказать положительный эффект и на течение заболеваний сердечно-сосудистой системы. С другой стороны, АЛК обладает непосредственным эффектом в момент острой ишемии. АЛК снижает число апоптозов, активирует фосфоинозитид-3-киназозависимые сигнальные пути, супрессирует выработку таких провоспалительных факторов как интерлейкин-6, ФНО- $\alpha$  [19, [22]. Известно, что патофизиологическим звеном в формировании хронической сердечной недостаточности является ремоделирование левого желудочка. Поэтому описанные эффекты позволяют использовать АЛК в составе комплексной терапии для сохранения эффективной ФВ и предотвращения гипертрофии и концентрического ремоделирования миокарда, тем самым улучшая дальнейший прогноз для данной когорты пациентов.

В ходе исследования были получены данные, свидетельствующие о положительном эффекте АЛК на СКФ у пациентов с СД 2 типа и впервые выявленным СД 2 типа. Так, при приеме АЛК в течение трех месяцев был отмечен рост СКФ на  $1,49 \text{ мл/мин/1,73м}^2$  ( $\pm 0,49 \text{ мл/мин/1,73м}^2$ ,  $p=0,005$ ) в группе пациентов с СД 2 типа и на  $1,23 \text{ мл/мин/1,73м}^2$  ( $\pm 0,48 \text{ мл/мин/1,73м}^2$ ,  $p=0,017$ ) в группе впервые выявленного СД 2 типа. Однако данные изменения были нестойкими и к моменту окончания исследования не было выявлено статистически значимой динамики СКФ. При этом в подгруппах без приема АЛК было отмечено статистически значимое снижение данного показателя к моменту окончания исследования. Уровень СКФ снизился на  $2,88 \text{ мл/мин/1,73м}^2$  ( $\pm 0,6 \text{ мл/мин/1,73м}^2$ ,  $p=0,00044$ ) для пациентов с имеющимся СД 2 типа и на  $5,04 \text{ мл/мин/1,73м}^2$  ( $\pm 1,49 \text{ мл/мин/1,73м}^2$ ,  $p=0,002$ ) для пациентов с впервые выявленным СД 2 типа. В

имеющихся литературных данных не было найдено аналогичных исследований, однако полученные данные согласуются с некоторыми экспериментальными моделями [91]. Полученный нами результат обусловлен тем, что альфа-липоевая и дигидролипоевая кислоты являются мощными поглотителями свободных радикалов, которые также участвуют в регенерации витаминов С и Е и окисленного глутатиона в клетках. Кроме того, АЛК является кофактором для ряда митохондриальных ферментов, которые могут снижать перекисное окисление липидов, уменьшать окислительный стресс и улучшать кровоток в почках. Некоторые исследования показали, что АЛК снижает окислительный стресс, ингибируя пути гексозамина и КППГ [82, 47]. Несмотря на имеющиеся в литературных источниках данные о положительном действии АЛК на уровень альбуминурии, нам не удалось продемонстрировать статистически значимого снижения уровня экскреции альбумина с мочой в исследовании [36]. Такие результаты могут быть обусловлены недостаточным сроком приема препаратов АЛК и требуют дальнейших изысканий с увеличением времени исследования.

В ходе исследования использовалась доза АЛК, составляющая 600 мг в сутки, которая показала высокую степень безопасности. Из наблюдаемой группы пациентов лишь небольшое число столкнулось с побочными эффектами. У 5 участников были выявлены легкие побочные явления. У двух из них (3,07% от общего числа) наблюдалась аллергическая реакция в форме крапивницы, которая была успешно устранена при помощи однократного приема антигистаминных средств. У трех других участников (4,6%) были зафиксированы случаи диспепсии, проявляющиеся изжогой, но симптомы были устранены после использования ингибиторов протонной помпы. Эти пациенты были исключены из дальнейшего участия в исследовании. Не было найдено крупных исследований, посвященных длительности сохранения эффектов применения АЛК после проведения трехмесячного курса, однако, по данным некоторых одиночных исследований, эффект сохранялся в течение трех- и шестимесячного периода. Однако основные конечные точки нашего исследования показали значимое отличие в основных группах на момент окончания исследования в 12-ти месячный период.

## 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 сердечно-сосудистой 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 СОКРАЩЕНИЙ

НbA1c	Гликированный гемоглобин
АД	Артериальное давление
АЛК	Альфа-липоевая (тиоктовая) кислота
ИБС	Ишемическая болезнь сердца
ИМ	Инфаркт миокарда
ИММЛЖ	Индекс массы миокарда левого желудочка
ИР	Инсулинорезистентность
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
МННЖК	Мононенасыщенные жирные кислоты
НЖК	Насыщенные жирные кислоты
ННЖК	Ненасыщенные жирные кислоты
ОКС	Острый коронарный синдром
ОС	Оксидативный стресс
ОТСЛЖ	Относительная толщина стенки левого желудочка
ОХ	Общий холестерин
СД	Сахарный диабет
СЖК	Свободные жирные кислоты
ТГ	Триглицериды
ТЗСЛЖ	Толщина задней стенки левого желудочка
ТМЖПд	Толщина межжелудочковой перегородки в диастолу
УО	Ударный объем
ФВ	Фракция выброса

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аметов, А.С. Нарушения липидного обмена при сахарном диабете 2-го типа и их коррекция/ А.С. Аметов, Е.В. Сокарева // Российский медицинский журнал. - 2009. - Т. 3, №24. - С. 1586.
2. Беляев, А. А. Кардиальная автономная невропатия у больных сахарным диабетом. / А. А. Беляев, О. В. Котова, Е. С. Акарачкова // Медицинский Совет. - 2019. - Т. 1. - С. 52-56.
3. Березов, Т. Т. Биологическая химия : учебник / Т. Т. Березов, Б. Ф. Коровкин. - 3-е изд. , стереотипное. - Москва : Медицина, 2008. - 528 с. (Учеб. лит. Для студентов мед. Вузов) - ISBN 5-225-04685-1.
4. Балаболкин М. И. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний : (руководство) : учебное пособие / М. И. Балаболкин, Е. М. Клебанова, В. М. Креминская. - Москва : Медицина, 2002. - (Учебная литература для слушателей системы последиplomного образования). - 248 с.
5. Иванова, Л. А. Лечение сахарного диабета 2 типа: методическое пособие для врачей / Л.А. Иванова, И.В. Король. - М.: Краснодар. КубГМУ. - 2015 г. - С.32.
6. Красильников, Е. И. Влияние терапии препаратом альфа-липоевой кислоты на показатели вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы у больных сахарным диабетом 1 типа / Е. И. Красильников, О. К. Хмельницкий, О. В. Мамонтов [и др.] // Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. - 2012. - Т.3. - С. 48-52.
7. Международный диабетический атлас. Десятое издание : электронный журнал. - URL: [https:// https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition](https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition) (дата обращения 08.12.2021). - Текст : электронный.

8. Мкртумян, А. М. Уровень гликемии как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний / А.М. Мкртумян // Сахарный диабет. - 2010. - Т. 13, № 3. - С. 80-82.
9. Молчанова, О. В. Фармакологические эффекты альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты / О. В. Молчанова, В. И. Кочкаров, М. В. Покровский [и др.] // Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация. - 2012. - №22. - С. 141.
10. Мохорт, Т. В. Альфа-липоевая кислота: полифакторное влияние и обоснование возможностей использования при сахарном диабете. / Т.В. Мохорт // Медицинские новости. - 2011. - №3. - С. 67-71.
11. Федеральный Регистр сахарного диабета : официальный сайт. - 2022. - URL: <https://sd.diaregistry.ru> (Дата обращения: 15.02.2022).
12. Государственный реестр лекарственных средств : официальный сайт. - 2022. - URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=d90e960e-030c-45f6-85c0-5ff7af877356&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=d90e960e-030c-45f6-85c0-5ff7af877356&t=) (Дата обращения: 18.02.2022).
13. Шепелев, А.П. Перекисное окисление липидов и система антиоксидантов в норме и при патологии : монография / А.П. Шепелев, Л.А. Шовкун ; ГБОУ ВПО РостГМУ Минздравсоцразвития России. - Ростов-на-Дону, 2012. - 364с. - ISBN 978-5-7453-0373-9.
14. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial / R. Pop-Busui, G.W. Evans, H.C. Gerstein [et al] // Diabetes Care. - 2010. - Vol. 33. - P. 1578-1584.
15. Adilson, G. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes / G. Adilson, V. Joseph // Nat. Rev. Mol. Cell. Biol. - 2008. Vol. 9, №5. - P. 367-377.
16. Alpha lipoic acid combined with epalrestat: a therapeutic option for patients with diabetic peripheral neuropathy/ X. Wang, H. Lin, S. Xu [et al] //Drug Des Devel Ther. - 2018. - Vol. 12. - P. 2827-2840.

17. Alpha lipoic acid protects the heart against myocardial post ischemia-reperfusion arrhythmias via KATP channel activation in isolated rat hearts / M. Dudek, J. Knutelska, M. Bednarski [et al] // *Pharmacol Rep.* - 2014. - Vol.66, №3. - P. 499-504. - doi:10.1016/j.pharep.2013.11.001.
18. Alpha-Lipoic Acid Attenuates Apoptosis and Ferroptosis in Cisplatin-Induced Ototoxicity via the Reduction of Intracellular Lipid Droplets / S. Cho, S.J. Hong, S.H. Kang [et al] // *International Journal of Molecular Sciences.* - 2022. - Vol. 23, №18. - P.10-38. - doi.org/10.3390/ijms231810981.
19. Alpha-lipoic acid impedes myocardial ischemia-reperfusion injury, myocardial apoptosis, and oxidative stress by regulating HMGB1 expression / B. Qi, Y. Zheng, W. Gao [et al] // *European Journal of Pharmacology.* - 2022. - Vol. 933. - P. 175-295.
20. Alpha-lipoic acid improves subclinical left ventricular dysfunction in asymptomatic patients with type 1 diabetes/ S.K. Hegazy, O.A. Tolba, T.M. Mostafa [et al] // *Rev Diabet Stud.* - 2013. - Vol. 10, №1. - P. 58-67.
21. Alpha-lipoic acid treatment ameliorates metabolic parameters, blood pressure, vascular reactivity and morphology of vessels already damaged by streptozotocin-diabetes / G. Koçak, F. Aktan, O. Canbolat [et al] // *Diabetes Nutr Metab.* - 2000. - Vol. 13, №6. - P. 308-318.
22. Attenuation of myocardial apoptosis by alpha-lipoic acid through suppression of mitochondrial oxidative stress to reduce diabetic cardiomyopathy / C.J. Li, Q.M. Zhang, M.Z. Li [et al] // *Chin Med J (Engl).* - 2009. Vol. 122, №21. - P. 2580-2586.
23. Augustyniak A. Natural and synthetic antioxidants: an updated overview/ A. Augustyniak, G. Bartosz, A. Cipak // *Free Radic Res.* - 2010. - Vol. 44, №10. - P. 1216-1262.
24. Bayeva M. Mitochondria as a therapeutic target in heart failure/ M. Bayeva, M. Gheorghiade, H. Ardehali // *J Am Coll Cardiol.* - 2013. - Vol. 61, №6. - P. 599-610.

25. Bissinger A. Cardiac Autonomic Neuropathy: Why Should Cardiologists Care about That?/A. Bissinger //J. Diabetes Res. 2017. - Vol. 3 - P. 1-9. - doi:10.1155/2017/5374176. T. 2017. - Hindawi, 2017.
26. Cardiac Autonomic Dysfunction and Incidence of Atrial Fibrillation: Results From 20 Years Follow-Up / S.K. Agarwal , F.L. Norby, E.A. Whitsel [et al] // J Am Coll Cardiol. - 2017. - Vol. 69, №3. - P. 291-299. - doi:10.1016/j.jacc.2016.10.059.
27. Cardioprotective effects of alpha-lipoic Acid on myocardial reperfusion injury: suppression of reactive oxygen species generation and activation of mitogen-activated protein kinase / S.K. Oh, K.H. Yun, N.J. Yoo [et al] // Korean Circ J. - 2009. - Vol. 39, №9. - P.359-366. - doi:10.4070/kcj.2009.39.9.359.
28. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management/ V. Spallone, D. Ziegler, R. Freeman [et al] // Diabetes Metab Res Rev. - 2011. - Vol. 27. - P. 639-653.
29. Cardiovascular risk factors associated with the metabolic syndrome are more prevalent in people reporting chronic pain: Results from a cross-sectional general population study / N. J. Goodson, B. H. Smith, L. J. Hocking [et al] // PAIN. - 2013. - Vol. 154. - P. 1595-1602.
30. Ceriello, A. Oxidative stress and glycemc regulation/ A. Ceriello // Metabolism. - 2000. - Vol 49. - P. 27-29.
31. Cole, J.B. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications /J.B. Cole, J.C. Florez // Nat Rev Nephrol. - 2020. - Vol. 16. - P. 377-390. - doi.org/10.1038/s41581-020-0278-5.
32. Defective mutations in the insulin promoter factor-1 (IPF-1) gene in late-onset type 2 diabetes mellitus / E.H. Hani,D.A. Stoffers, J.C. Chèvre [et al] // J Clin Invest. - 1999. Vol. 104, №9. - P.41-48. - doi:10.1172/JCI7469.
33. Diabetes Mellitus-Related All-Cause and Cardiovascular Mortality in a National Cohort of Adults / S. Raghavan, J.L. Vassy, Y.L. Ho [et al] // J Am Heart Assoc. - 2019. - Vol.8, №4. - e011295. - doi:10.1161/JAHA.118.011295.

34. Diabetes-Induced Cardiac Autonomic Neuropathy: Impact on Heart Function and Prognosis / S.Z. Sudo, T.L. Montagnoli, B.S. Rocha [et al] // *Biomedicines*. - 2022. - Vol. 10, №12. - P. 32-58. - doi:10.3390/biomedicines10123258.
35. Dudek M. Hypotensive effect of alpha-lipoic acid after a single administration in rats/ M. Dudek, K. Razny, A. Bilska-Wilkosz // *Anatol J Cardiol*. - 2016. - Vol. 16, №5. - P. 306-309.
36. Effect of alpha-lipoic acid on the progression of endothelial cell damage and albuminuria in patients with diabetes mellitus: an exploratory study / M. Morcos, V. Borcea, B. Isermann [et al] // *Diabetes Res Clin Pract*. - 2001. - Vol.52, №3. - P.175-183. - doi:10.1016/s0168-8227(01)00223-6.
37. Effect of alpha-lipoic acid supplementation on lipid profile: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials/ S.M. Mousavi, S. Shab-Bidar, H. Kord-Varkaneh [et al] // *Biofactors*. - 1997. - Vol. 6. - P. 321-338.
38. Effects of 3-week oral treatment with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid) in symptomatic diabetic polyneuropathy / K.J. Ruhnau, H.P. Meissner, J.R Finn [et al] // *Diabet Med*. - 1999. - Vol. 16, №12. - P.1040-1043. - doi:10.1046/j.1464-5491.1999.00190.x.
39. Effects of alpha-lipoic Acid on body weight in obese subjects/ E.H. Koh, W.J. Lee, S.A. Lee [et al] // *Am J Med*. - 2011. - Vol.124, №1. - P. 85-89.
40. Effects of antioxidants on diabetic kidney diseases: mechanistic interpretations and clinical assessment / Y. Sun, D. Jin, Z. Zhang [et al] // *Chin Med*. - 2023. - Vol. 18, №1. - P. 3. - doi:10.1186/s13020-022-00700-w.
41. Effects of Lipoic Acid on Ischemia-Reperfusion Injury / Y. Ding , Y. Zhang, W. Zhang [et al] // *Oxid Med Cell Longev*. - 2021. - 2021:5093216. Published 2021 Oct 5. - doi:10.1155/2021/5093216.
42. Effects of treatment with the antioxidant alpha-lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients. A 4-month randomized controlled multicenter trial (DEKAN Study). *Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie* / D. Ziegler, H. Schatz, F. Conrad [et al] // *Diabetes Care*. - 1997. - Vol. 20, №3. - P. 369 - 373.

43. Efficacy of Alpha-lipoic Acid in The Management of Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-analysis / M.A. Ebada, N. Fayed, L. Fayed [et al] // Iran J Pharm Res. - 2019. - Vol.18, №4. - P. 2144-2156. - doi:10.22037/ijpr.2019.1100842.
44. Elbadawy, A. M. Alpha lipoic acid and diabetes mellitus: potential effects on peripheral neuropathy and different metabolic parameters/ A. M. Elbadawy, R. O. Elmoniem, A. M. Elsayed // Alexandria Journal of Medicine. - 2021. - Vol.57, №1. - P. 113-120.
45. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease / T. Heitzer, T. Schlinzig, K. Krohn [et al] // Circulation. - 2001. - Vol. 104, №22. - P. 2673-2678.
46. Engagement of the insulin-sensitive pathway in the stimulation of glucose transport by lipoic acid in 3T3-L1 adipocytes / K. Yaworsky, R. Somwar, T. Ramlal [et al] // Diabetologia. - 2000. - Vol. 43. - P. 294-303.
47. Enhanced Predictive Capability of a 1-Hour Oral Glucose Tolerance Test: A Prospective Population-Based Cohort Study / M. Pareek, D.L. Bhatt, M.L. Nielsen [et al] // Diabetes Care. - 2018. - Vol. 41, №1. - P. 171-177. - doi:10.2337/dc17-1351.
48. Fisher V.L. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus: current perspectives/ V.L. Fisher, A.A. Tahrani // Diabetes Metab Syndr Obes. - 2017. - Vol. 10. - P. 419-434.
49. Free fatty acid elevation impairs insulin-mediated vasodilation and nitric oxide production / H.O. Steinberg, G. Paradisi, G. Hook [et al] // Diabetes. - 2000. - Vol. 49, №7. - P.1231-1238. - doi:10.2337/diabetes.49.7.1231.
50. Gao, L. Vascular NAD(P)H oxidase activation in diabetes: a double-edged sword in redox signaling / L. Gao, G.E. Mann // Cardiovasc Res. - 2009. - Vol. 82. - P. 9-20.
51. Gholami, S. Alpha-lipoic acid potentiates the anti-arrhythmic effects of ischemic postconditioning in the setting of cardiac ischemia/reperfusion injury in



- diabetic rats / S. Gholami, B. Mokhtari, R. Badalzadeh // *J Diabetes Metab Disord.* - 2022. - Vol.21, №1. - P. 707-716. - doi:10.1007/s40200-022-01034-y.
52. Gomes, M.B. Alpha-lipoic acid as a pleiotropic compound with potential therapeutic use in diabetes and other chronic diseases / M.B. Gomes, C.A. Negrato// *Diabetol Metab Syndr.* - 2014. - Vol.6, №1. - P. 80.
53. Haghghatdoost, F. Does alpha-lipoic acid affect lipid profile? A meta-analysis and systematic review on randomized controlled trials / F. Haghghatdoost, M. Hariri // *Eur J Pharmacol.* - 2019. - Vol. 847. - P. 1-10. - doi:10.1016/j.ejphar.2019.01.001.
54. Hicks, C.W. Epidemiology of Peripheral Neuropathy and Lower Extremity Disease in Diabetes / C.W. Hicks , E. Selvin // *Curr Diab Rep.* - 2019. - Vol. 19, №10. P. 86. - doi:10.1007/s11892-019-1212-8.
55. Hsu, W.T. Effects of diabetes duration and glycemic control on free radicals in children with type 1 diabetes mellitus / W.T. Hsu, L.Y. Tsai, S.K. Lin // *Ann. Clin. Lab. Sci.* - 2006. - Vol. 36. - P. 174-178.
56. Hyperglycemia-induced oxidative stress and its role in diabetes mellitus related cardiovascular diseases / T.V. Fiorentino, A. Prioletta, P. Zuo [et al] // *Curr Pharm Des.* - 2013. - Vol.19, №32. - P. 5695-5703.
57. Hyperinsulinemia and insulin resistance in the obese may develop as part of a homeostatic response to elevated free fatty acids: A mechanistic case-control and a population-based cohort study / E. Fryk, J. Olausson, K. Mossberg [et al] // *EBioMedicine.* - 2021. - 65:103264. - doi:10.1016/j.ebiom.2021.103264.
58. Ighodaro, O.M. First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid / O.M. Ighodaro, O.A. Akinloye // *Alexandria Journal of Medicine.* - 2018. - Vol. 54, №4. - P. 287-293. - doi.org/10.1016/j.ajme.2017.09.001.
59. Kahn, S.E. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathology of Type 2 diabetes / S.E. Kahn // *Diabetologia.* - 2003. - Vol. 46. - P. 3-19.

60. Kamenova P. Improvement of insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes mellitus after oral administration of alpha-lipoic acid / P. Kamenova // *Hormones (Athens)*. - 2006. - Vol. 5, №4. - P. 251-258.
61. Kim, E. H. Serum Triglyceride level and cardiovascular disease events in Koreans / E. H Kim, J. B. Lee // *Cardiology*. - 2015. - Vol. 131. - P. 228-235.
62. Kizhakekuttu, T.J. Natural Antioxidants and Hypertension: Promise and Challenges/ T.J. Kizhakekuttu, M.E. Widlansky // *Cardiovascular Therapeutics*. - 2010. - Vol. 28. - P. 20-32.
63. Konrad, T. Alpha-Lipoic acid treatment decreases serum lactate and pyruvate concentrations and improves glucose effectiveness in lean and obese patients with type 2 diabetes// T. Konrad, P. Vicini, K. Kusterer // *Diabetes Care*. - 1999. - Vol. 22, №2. - P. 280-287.
64. KORA Study Group. Prediction of mortality using measures of cardiac autonomic dysfunction in the diabetic and nondiabetic population: the MONICA/ D. Ziegler, C. P. Zentai, S. Perz [et al] // *KORA Augsburg Cohort Study. Diabetes Care*. - 2008. - Vol. 31. - P. 556-561.
65. Kosiborod, M. Admission glucose and mortality in elderly patients hospitalized with acute myocardial infarction: implications for patients with and without recognized diabetes / M. Kosiborod, S.S. Rathore, S.E. Inzucchi // *Circulation*. - 2005. Vol. 111, №23. - P. 3078-3086.
66. Lipoic acid as a potential therapy for chronic diseases associated with oxidative stress/ A.R. Smith, S.V. Shenvi, M. Widlansky [et al] // *Curr Med Chem*. - 2004. - Vol. 11, №9. - P. 1135-1146.
67. Mechanisms of pancreatic beta-cell death in type 1 and type 2 diabetes: many differences, few similarities / M. Cnop, N. Welsh, J.C. Jonas [et al] // *Diabetes*. - 2005. - Vol 54. - P. 97-107.
68. Mitochondria: a new therapeutic target in chronic kidney disease / S. Granata, A. Dalla Gassa, P. Tomei [et al] // *Nutr Metab (Lond)*. - 2015. - Vol. 12, № 49. - P. 1-21. - doi.org/10.1186/s12986-015-0044-z.

69. Namazi, N. Alpha-lipoic acid supplement in obesity treatment: A systematic review and meta-analysis of clinical trials / N. Namazi, B. Larijani, L. Azadbakht // *Clin Nutr.* - 2018. - Vol. 37, №2. - P. 419-428.
70. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial / D. Ziegler, A. Ametov, A. Barinov, [et al] // *Diabetes Care.* - 2006. - Vol. 29, №11. - P. 2365-2370. - doi:10.2337/dc06-1216.
71. Oxidative stress and adhesion molecules in children with type 1 diabetes mellitus: a possible link/ C. Mylona-Karayanni, D. Gourgiotis, A. Bossios [et al] // *Pediatr Diabetes.* - 2006. - Vol. 7, №1. - P. 51-59.
72. Packer, L. Alpha-lipoic acid as a biological antioxidant / L. Packer, E.H. Witt, H.J. Tritschler // *Free Radic Biol Med.* - 1995. - Vol.19. - P. 227-250.
73. Padmalayam, I. Targeting mitochondrial oxidative stress through lipoic acid synthase: a novel strategy to manage diabetic cardiovascular disease/ I. Padmalayam // *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem.* - 2012. - Vol.10, №3. - P. 223-233.
74. Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus / C. Solis-Herrera, C. Triplitt, E. Cersosimo [et al] // *Endotext.* - 2021. - Vol. 1. - P. 12-16.
75. Peripheral neuropathy and the risk of cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus / J. R.W. Browning, S. de Lusignan, A. McGovern // *Heart.* - 2014. - Vol. 100. - P. 1837-1843.
76. Post-infarction ventricular fibrillation mechanisms: Insights from combined body surface potential mapping and late gadolinium-enhanced / H. Cochet, S. Clement-Guinaudeau, M. Salel [et al] // *CMR. J Cardiovasc Magn Reson.* - 2016. - Vol.18, №1. - P. 198 - doi.org/10.1186/1532-429X-18-S1-P198.
77. Protective effect of alpha-lipoic acid against ischaemic acute renal failure in rats / M. Takaoka, M. Ohkita, Y. Kobayashi [et al] // *Clin Exp Pharmacol Physiol.* - 2002. - Vol. 29. - P. 189-194.
78. Protective Effects of a Discontinuous Treatment with Alpha-Lipoic Acid in Obesity-Related Heart Failure with Preserved Ejection Fraction, in Rats / C. Pop, M. G. Ștefan, D.M. Muntean [et al] // *Antioxidants.* - 2020. - Vol. 9. - P. 1073.

79. Requirement of aldose reductase for the hyperglycemic activation of protein kinase C and formation of diacylglycerol in vascular smooth muscle cells / K.V. Ramana, B. Friedrich, R. Tammali [et al] // *Diabetes*. - 2005. - Vol. 54, №3. - P. 818-829.
80. Robertson R.P. Assessment of  $\beta$ -cell mass and  $\alpha$ - and  $\beta$ -cell survival and function by arginine stimulation in human autologous islet recipients / R.P. Robertson, L.D. Bogachus, E. Oseid // *Diabetes*. - 2015. - Vol. 64, №2. - P. 565-572.
81. Roger R. Use of Antioxidant Nutrients in the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes / R. Roger, R. Roger, M. Roger // *Journal of the American College of Nutrition*. - 2001. - Vol. 20. - P. 363-369.
82. Ryle, C. Non-enzymatic glycation of peripheral nerve proteins in human diabetics / C. Ryle, M. Donaghy // *J. Neurol.Sci.* - 1995. - Vol. 129. - P. 62.
83. Sawyer, D.B. Oxidative stress in heart failure: what are we missing? / D.B. Sawyer // *Am J Med Sci.* - 2011. - Vol. 342, №2. - P. 120-124.
84. Scaramuzza, A. Alpha-Lipoic Acid and Antioxidant Diet Help to Improve Endothelial Dysfunction in Adolescents with Type 1 Diabetes: A Pilot Trial / A. Scaramuzza, E. Giani, F. Redaelli // *J Diabetes Res.* - 2015. - Vol. 8. - P. 3580-3594.
85. Serhienko, V. Diabetic Cardiac Autonomic Neuropathy: Do We Have Any Treatment Perspectives? / V. Serhienko, O. Serhienko // *World J Diabetes*. 2015. - Vol. 6, №2. - P.245-258. - doi:10.4239/wjd.v6.i2.245.
86. Shepherd D.L. Exploring the mitochondrial microRNA import pathway through Polynucleotide Phosphorylase (PNPase) / D.L. Shepherd, Q.A .Hathaway, M.V. Pinti // *J Mol Cell Cardiol.* - 2017. - Vol. 110. - P. 15-25.
87. Short-term continuous subcutaneous insulin infusion combined with insulin sensitizers rosiglitazone, metformin, or antioxidant  $\alpha$ -lipoic acid in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus / Z. Huang, X. Wan, J. Liu [et al] // *Diabetes Technol Ther.* - 2013. - Vol. 15, №10. - P.859-869. - doi:10.1089/dia.2013.0013.

88. Singh, A. K. Triglyceride and cardiovascular risk: A critical appraisal / A.K. Singh, R. Singh // *Indian J Endocrinol Metab.* - 2016. - Vol. 20, №4. - P. 418-428. - doi:10.4103/2230-8210.183460.
89. Subramanian C. Novel C-Terminal Heat Shock Protein 90 Inhibitors (KU711 and Ku757) Are Effective in Targeting Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Cancer Stem cells / C. Subramanian, K.J. Kovatch, M.W. Sim // *Neoplasia.* - 2017. - Vol. 19, №12. - P. 1003-1011.
90. Sugimoto, K. Role of advanced glycation end products in diabetic neuropathy / K. Sugimoto, M. Yasujima, S. Yagihashi // *Curr Pharm Des.* - 2008. Vol. 14. - P. 953-961.
91. Sun, F. Effects of valsartan combined with  $\alpha$ -lipoic acid on renal function in patients with diabetic nephropathy: a systematic review and meta-analysis / F. Sun, D. Jiang, J. Cai // *BMC Endocr Disord.* - 2021. - Vol. 178. - <https://doi.org/10.1186/s12902-021-00844-0>.
92. The association between Diabetes mellitus and Depression/ S. V. Bădescu, C. Tătaru, L. Kobylinska [et al] // *Journal of medicine and life.* - 2016. - Vol. 9, №2. - P. 120-125.
93. The effect of lipoic acid in the prevention of myocardial infarction in diabetic rats / E. Ozgun, G.S. Ozgun, U. Usta, [et al] // *Bratisl Lek Listy.* - 2018. Vol. 119, №10. - P. 664-669. - doi:10.4149/BLL\_2018\_119.
94. The effects of  $\alpha$ -lipoic acid on liver oxidative stress and free fatty acid composition in methionine-choline deficient diet-induced NAFLD / M.N. Stanković, D. Mladenović, M. Ninković [et al] // *J Med Food.* - 2014. - Vol. 17, №2. P. 254-261. - doi:10.1089/jmf.2013.0111.
95. The prevalence of probable neuropathic pain in the US: results from a multimodal general-population health survey/ DiBonaventura, D. Marco // *Journal of pain research.* - 2017. - Vol. 10. - P. 2525-2538.
96. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid: the SYDNEY trial / A.S. Ametov, A. Barinov, P.J. Dyck [et al] // *Diabetes Care.* - 2003. - Vol.26, №7. - P. 770-776. - doi:10.2337/diacare.26.3.770.

97. Therapeutic Efficacy of Alpha-Lipoic Acid against Acute Myocardial Infarction and Chronic Left Ventricular Remodeling in Mice / Z. Yang, Y. Tian, S.S. Berr [et al] // *Cardiol Res Pract.* - 2020. - 2020:6759808. - doi:10.1155/2020/6759808.
98. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study) / D. Ziegler, M. Hanefeld, K.J. Ruhnau [et al] // *Diabetologia.* - 1995. - Vol. 38, №12. - P. 1425-1433. - doi:10.1007/BF00400603.
99. Triglycerides and risk of atherosclerotic cardiovascular disease: An update / M. Farnier, M. Zeller, D. Masson [et al] // *Arch Cardiovasc Dis.* - 2021. - Vol. 114, №2. - P.132-139. - doi:10.1016/j.acvd.2020.11.006. T. 114. - 2021.
100. TURNEP Study Group. Prevalence of peripheral neuropathy and painful peripheral neuropathy in Turkish diabetic patients / T. Erbas, M. Ertas, A. Yucel [et al] // *J Clin Neurophysiol.* - 2011. - Vol.1. - P. 5-51.
101. van Hecke, Oliver. Chronic pain, depression and cardiovascular disease linked through a shared genetic predisposition: Analysis of a family-based cohort and twin study/ O. van Hecke // *PloS.* - 2017. - Vol. 12. - P. 170 -653.
102. Ventricular Arrhythmia after Acute Myocardial Infarction: «The Perfect Storm» / J. Bhar-Amato, W. Davies, S. Agarwal // *Arrhythm Electrophysiol Rev.* - 2017. - Vol.6, №3. - P. 134-139. - doi:10.15420/aer.2017.24.1.
103. Walczak R. Paradigms and paradoxes: expanding roles for pargamma in the control of lipid metabolism / R. Walczak, P. Tontonoz // *J.Lipid. Res.* - 2002. - Vol. 43. - P. 177 - 186.
104. Wilson, T.M. Peroisome proliferator-activated receptor gamma and metabolic disease/ T.M. Wilson, M.H. Lambert, S.A. Kliiewer // *Annu. Rev. Biochem.* - 2001. - Vol. 70. - P. 341-367.
105. Wollin, S. D. Alpha-lipoic acid and cardiovascular disease/ S. D. Wollin, P. J. Jones // *J Nutr.* - 2003. - Vol. 133, №11. - P. 3327-3330.

106. Zhao, L.  $\alpha$ -Lipoic acid treatment of aged type 2 diabetes mellitus complicated with acute cerebral infarction/ L. Zhao, F.X. Hu // *Eur. Rev. Med. Pharmacol.* - 2014. - Vol. 18. - P. 3715-3719.
107. Ziegler, D. Alpha-lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral and cardiac autonomic neuropathy/ D. Ziegler, F.A. Gries // *Diabetes.* - 1997. - Vol. 46. - P. 62 - 66.
108. Zuanetti, G. Relevance of heart rate as a prognostic factor in patients with acute myocardial infarction: insights from the GISSI-2 study/ G. Zuanetti, L. Mantini, F. Hernández-Bernal // *Eur Heart J.* - 1998. - Vol. 19. - P. 19-26.
109.  $\alpha$  lipoic acid protects against cerebral ischemia/reperfusion induced injury in rats/ H. Deng, X. Zuo, J. Zhang [et al] // *Molecular Medicine Reports.* - 2015. - Vol 11. - P. 3659-3665.
110.  $\alpha$ -Lipoic acid reduces infarct size and preserves cardiac function in rat myocardial ischemia/reperfusion injury through activation of PI3K/Akt/Nrf2 pathway / C. Deng, Z. Sun, G. Tong [et al] // *PLoS One.* - 2013. - Vol. 8, №3. - e58371. - doi:10.1371/journal.pone.0058371.