

## ВЛИЯНИЕ ТИОКТОВОЙ КИСЛОТЫ НА РИСК КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ СОБЫТИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА

### THE EFFECT OF THIOCTIC ACID ON THE RISK OF CARDIOVASCULAR EVENTS IN PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED TYPE 2 DIABETES MELLITUS AFTER MYOCARDIAL INFARCTION

**K. Yanovsky**

*Summary.* Diabetes mellitus is one of the most common chronic diseases in the world, has a significant negative impact on the course of cardiovascular pathology and myocardial infarction, in particular. Thioctic acid, due to its effects, can have a positive effect on the risks of developing undesirable cardiovascular events (CVS) in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus after a myocardial infarction. Aim. The aim of the work is to study the effect of thioctic acid on the risk of developing undesirable CFS in patients with newly diagnosed diabetes mellitus in combination with diabetic polyneuropathy who have suffered a myocardial infarction. Materials and methods. The object of the study was 60 people with newly diagnosed diabetes mellitus, with an established diagnosis of myocardial infarction. Patients underwent a set of standard hospital studies according to the protocols for the management of these diseases. Evaluation of undesirable CV was carried out using electrocardiography and echocardiography. On the 3rd day from hospitalization, groups of patients were identified who were additionally prescribed thioctic acid at a dosage of 600 mg / day orally for three months. After 3 and 12 months from the beginning of the study, repeated control studies were conducted. The data obtained were processed using IBM® SPSS Statistics. The differences were recognized as statistically significant at  $p < 0.05$ . Results. By the time of the intermediate control, a statistically significant decrease in the level of glycosylated hemoglobin was obtained to 7.2% [95% CI 6.58–7.7,  $p = 0.001$ ], which is 0.25% lower than the values of the control group ( $p = 0.001$ ), the level of triglycerides to 1.61 mmol/l [95% CI 0.99–2.23,  $p = 0.0001$ ], which is 1.21 mmol/l lower than the control group ( $p = 0.003$ ), the HDL index at the final stage was 0.2 mmol/l ( $p = 0.001$ ). There was a decrease in the level of background troponin T to the level of 1.45 ng/l ( $p = 0.004$ ), which is 4.6 ng/l lower than the control group ( $p = 0.003$ ). The control group demonstrated a statistically significant increase in the prevalence of non-lethal arrhythmias by 20% ( $p = 0.013$ ), whereas in the experimental group it was absent. Conclusions. Thioctic acid showed a significant effect on low-density lipoproteins, glycosylated hemoglobin and triglycerides. Thioctic acid reduces the risk of nonlethal arrhythmias in patients with newly

**Яновский Константин Геннадьевич**  
Аспирант, ГБОУ ВО «Кубанский государственный  
медицинский университет» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации  
yanovsky.endokrd@yandex.ru

*Аннотация.* Сахарный диабет — одно из самых распространенных хронических заболеваний в мире, оказывает значительное отрицательное влияние на течение сердечно-сосудистой патологии и инфаркта миокарда, в частности. Тиоктовая кислота, благодаря своим эффектам может оказать положительное влияние на риски развития нежелательных сердечно-сосудистых событий (КВС) у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа после перенесенного инфаркта миокарда. Цель работы — изучение влияния тиоктовой кислоты на риск развития нежелательных КВС у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом в сочетании с диабетической полинейропатией, перенесших инфаркт миокарда. Материалы и методы. Объектом исследования послужили 60 человек с впервые выявленным сахарным диабетом, с установленным диагнозом инфаркта миокарда. Пациентам выполнялся набор стандартных госпитальных исследований согласно протоколам ведения данных заболеваний. Оценка нежелательных КВС проводилась при помощи электрокардиографии и эхокардиографии. На 3-й день от госпитализации были выделены группы пациентов, которым дополнительно была назначена тиоктовая кислота в дозировке 600 мг/сут перорально на три месяца. Через 3 и 12 месяцев от начала исследования проводились повторные контрольные исследования. Полученные данные обрабатывались при помощи IBM® SPSS Statistics. Различия признавались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Результаты. К моменту промежуточного контроля получено статистически значимое снижение уровня гликозилированного гемоглобина до 7,2% [95% ДИ 6,58–7,7,  $p = 0,001$ ], что на 0,25% ниже значений контрольной группы ( $p = 0,001$ ), уровня триглицеридов до 1,61 ммоль/л [95% ДИ 0,99–2,23,  $p = 0,0001$ ], что на 1,21 ммоль/л ниже показателей контрольной группы ( $p = 0,003$ ), показатель ЛПВП на завершающем этапе оказался выше на 0,2 ммоль/л ( $p = 0,001$ ). Отмечено снижение уровня фонового тропонина Т до уровня 1,45 нг/л ( $p = 0,004$ ), что на 4,6 нг/л ниже контрольной группы ( $p = 0,003$ ). Контрольная группа продемонстрировала статистически значимый рост распространенности нелетальных аритмий на 20% ( $p = 0,013$ ), тогда как в экспериментальной группе он отсутствовал.

Выводы. Тиоктовая кислота показала достоверный эффект на липопротеиды низкой плотности, уровень гликозилированного гемоглобина и триглицеридов. Тиоктовая кислота позволяет снизить риск развития нелетальных аритмий у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом и инфарктом миокарда в 12-ти месячный период.

diagnosed diabetes mellitus and myocardial infarction in a 12-month period.

*Keywords:* diabetes mellitus, myocardial infarction, thioctic acid, non-lethal arrhythmias.

## Обоснование

**С**ахарный диабет является одним из самых распространенных хронических неинфекционных заболеваний современности. Данные международной диабетической ассоциации показывают о наличии порядка 463 миллионов людей с сахарным диабетом, а в 2045 это значение может достигнуть 700 миллионов [1]. Широко известно отрицательное влияние сахарного диабета на сердечно-сосудистые заболевания. Это обусловлено отрицательным влиянием сахарного диабета на углеводный и липидный обмен, прямым влиянием некоторых осложнений сахарного диабета на риск развития нежелательных сердечно-сосудистых событий. Препарат, который может модифицировать данные риски, представляет особый интерес.

Основная роль тиоктовой кислоты — прямое участие в углеводном обмене, а именно, в аэробном метаболизме пирувата в цикле Кребса. Альфа-липоевая кислота является коферментом в окислительном декарбоксилировании пировиноградной кислоты до ацетил-КоА и альфа-кетоглутаровой кислоты до сукцинил-КоА [2]. Усиливая переход молочной кислоты в пировиноградную, с последующим декарбоксилированием последней, тиоктовая кислота способствует ликвидации метаболического ацидоза. Помимо снижения уровня лактата и пирувата, альфа-липоевая кислота также повышает чувствительность мышечной и жировой ткани к инсулину, что приводит к улучшению показателей гликемии, нормализации показателей углеводного гомеостаза [3]. Это особенно важно для пациентов с сахарным диабетом 2 типа, так как одним из основных его патогенетических механизмов является именно инсулинорезистентность. Также известно и о повышении поглощения глюкозы через влияние на транспортер глюкозы-4 в клеточных мембранах [4]. Данные, имеющиеся в современной научной литературе несколько противоречивы. Так, ряд исследований не показал влияния альфа-липоевой кислоты на уровень гликозилированного гемоглобина, при этом демонстрируя выраженное снижение уровня тощаковой гликемии (–0,95 ммоль/л, 95% ДИ: –1,39, —0,51) по сравнению с группой плацебо [5]. С другой стороны, более крупные исследования, к примеру проведенное Zhao с соавт., показывают статистически значимое и значи-

*Ключевые слова:* сахарный диабет, инфаркт миокарда, тиоктовая кислота, нелетальные аритмии.

тельное снижение гликозилированного гемоглобина (–1,43, 95% ДИ: –1,9, —0,97,  $p < 0,00001$ ) [6]. В целом, благоприятный эффект тиоктовой кислоты на углеводный обмен можно считать доказанным.

Не менее выраженным влиянием тиоктовая кислота обладает и на липидный обмен. Она способствует переносу жирных кислот из цитозоля в матрикс митохондрий для последующего окисления. Доказано, что АЛК сдвигает спектр липидов крови в сторону ненасыщенных жирных кислот, снижает количество холестерина и насыщенных жирных кислот в крови. Это способствует предотвращению развития атеросклероза. Огромное значение имеет активирующее воздействие тиоктовой кислоты на функциональную активность активируемых пролифератором пероксисом рецепторов альфа и гамма (PPAR $\alpha$  и PPAR $\gamma$ ) [7]. Активация данных рецепторов приводит к ряду эффектов, важнейшими из которых являются:

- ◆ снижение количества триглицеридов, липопротеинов очень низкой плотности в кровяном русле, за счет повышения окисления свободных жирных кислот в печени.
- ◆ снижение содержания свободных жирных кислот в крови за усиления их захвата и утилизации в адипоцитах.
- ◆ подавление эктопии жира в такие ткани и органы как: скелетная мускулатура, печень, сердце, поджелудочная железа.
- ◆ повышение уровня адипонектина, который обладает антиатерогенным эффектом.
- ◆ формирование адипоцитов обладающих склонностью к накоплению свободных жирных кислот.
- ◆ снижение концентрации провоспалительных цитокинов: ФНО- $\alpha$ , С-реактивный белок, интерлейкин-6 [8, 9].

Большинство клинических испытаний подтверждают на практике данные эффекты тиоктовой кислоты. В группах пациентов, получающих тиоктовую кислоту, отмечается выраженное снижение уровней ТГ (–29,185 мг/дл, 95% ДИ: –51,454, —6,916,  $p = 0,01$ ), ОХ (–10,683 мг/дл, 95% ДИ: –19,816, —1,550,  $p = 0,022$ ), ЛПНП (–12,906 мг/дл, 95% ДИ: –3,014, —2,831,  $p = 0,025$ ). Уровень выраженности эффектов был связан как с начальными показателями ИМТ, так и с дозировкой

Таблица 1. Контрольная подгруппа, без альфа-липовой кислоты. Динамика факторов риска нежелательных КВС.

Показатель/этап	Стационарный этап	3 месяца	12 месяцев
HbA1c (%)	8,3 (7,73–8,75)	7,43 (6,77–7,99)	7,45 (6,7–8,1)
ТГ (ммоль/л)	2,45±1,51	2,42±0,85	2,48±0,98
ОХ (ммоль/л)	4,93±1,02	4,12±0,73	4,05±0,65
ЛПНП (ммоль/л)	2,78±0,6	2,93±0,52	2,78±0,45
ЛПВП (ммоль/л)	1,1 (0,9–1,3)	1,05 (0,89–1,14)	0,9 (0,8–1,0)
NSS (балл)	3 (2,0–5,00)	4,5 (3,0–5,0)	5 (3,0–6,0)
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	27,75±3,5		27,67±3,46

Примечание:

HbA1c — гликозилированный гемоглобин  
 ТГ — триглицериды ОХ — общий холестерин  
 ЛПНП — липопротеиды низкой плотности  
 ЛПВП — липопротеиды высокой плотности  
 NSS — шкала неврологических симптомов  
 ИМТ — индекс массы тела

тиоктовой кислоты. При этом улучшение липидного профиля оказалось лучшим при дозировке 600 мг/сут. Влияние АЛК на ЛПВП достоверно не подтверждено ни в одном исследовании [10]. Влияние тиоктовой кислоты на массу тела было доказано рядом исследований, однако статистически значимый эффект достигался при дозировках 1200 и 1800 мг/сут, что приводило к значимому росту нежелательных побочных реакций. В исследовании Koh E.H и соавт., при дозировке 1800 мг/сут было достигнуто значимое снижение массы тела на 2,1% (95% ДИ 1,4–2,8%,  $p < 0,05$ ), при этом нежелательные побочные реакции в виде крапивницы и зуда были в большинстве случаев легко-выраженными и преходящими [11].

## Материалы и методы

В исследуемую группу было включено 60 человек в возрасте от 60 до 75 лет, с имеющимся диагнозом сахарного диабета, установленным на основании имеющихся документов и инфарктом миокарда, передней, передне-перегородочной локализации установленным врачом-кардиологом на основании клинических проявлений, повышения уровня КФК, МВ фракции КФК, Тропонина-Т, наличия элевации сегмента ST и зубца Q на ЭКГ.

В качестве терапии инфаркта миокарда у всех пациентов использовались стрептокиназа, зофеноприл, метопролол XR, аторвастатин, клопидогрел, ацетилсалициловая кислота. В качестве терапии сахарного диабета применялись растворимый инсулин (Возулим), инсулин средней продолжительности действия (Ринсулин НПХ). Дозы вводимого инсулина определялись целевой гликемией 7–11 ммоль/л.

В качестве критериев исключения были выбраны следующие факторы: наличие наркотической, алкогольной или другой зависимости, клапанных пороков сердца, эндокардита, врожденных пороков, гемодинамически значимых аритмий, повторного инфаркта миокарда. Также в исследование не включались пациенты с абсолютными противопоказаниями к назначаемым препаратам, пациенты с диабетической нефропатией 4–5 ст., ретинопатией III стадии, с ампутированными конечностями. Пациенты с онкологическими заболеваниями, ХСН III стадии IV функционального класса, артериальной гипертензией 3 степени также были исключены. Исследование одобрено этическим комитетом ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России. Всем пациентам была разъяснена процедура участия в исследовании и было подписано добровольное информированное согласие.

В ходе исследования, у всех пациентов на основании шкалы NSS (Neural Symptom Score), были выявлены признаки диабетической полинейропатии. Далее, путем рандомизации методом квадратов, были выделены две группы. Пациентам в основной подгруппе (б) была дополнительно к получаемому лечению назначена тиоктовая кислота в дозировке 600 мг внутрь 1р/сут в течение 3-х месяцев. Всем пациентам помимо вышеуказанных обследований было проведено исследование липидного спектра, гликозилированного гемоглобина, выполнены ЭКГ, ЭХО-КГ, проведены пробы на наличие кардиальной автономной нейропатии. Данные исследования проводились исходно, через 3 и 12 месяцев лечения. Для оценки однородности групп использовался знако-ранговый критерий, для оценки изменений параметров после лечения использовался w-критерий Уилкоксона либо t-критерий Стьюдента, для оценки распространенности осложнений инфаркта

Таблица 2. Контрольная подгруппа, без тиоктовой кислоты. Динамика функциональных показателей миокарда.

	Стационарный этап	3 месяца	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:

ФВ — фракция выброса

К.В. — коэффициент вальсальвы 30:15 — показатель пробы 30 к 15 ΔДАД — показатель изометрической пробы

ΔСАД — показатель ортостатической пробы

сДАД — средний уровень систолического артериального давления

сСАД — средний уровень систолического артериального давления

миокарда до и после лечения использовался критерий Мак-Немара, для сравнения 1-й и 2-й групп использовался U-критерий Манна-Уитни.

## Результаты

На исходном этапе контрольная и основная подгруппы были практически однородны по исследуемым параметрам. Исключением стал показатель среднего систолического артериального давления, показав статистически достоверное различие ( $p=0,033$ ). Структура пациентов по ИМТ в подгруппе 1а была представлена: нормальной массой тела 30% (9 человек), избыточной массой тела 53,3% (16 человек), ожирением I ст. 16,7% (5 человека). Структура пациентов по ИМТ в подгруппе 1б была представлена: нормальной массой тела 26,7% (8 человек), избыточной массой тела 43,3% (13 человек), ожирением I ст 26,7% (8 человек), ожирением II ст 3,3% (1 человек). Статистически значимых различий в структуре выявлено не было.

На момент трехмесячного контроля в группе пациентов, не получающих альфа-липоевую кислоту, было отмечено статистически значимое снижение показателя гликозилированного гемоглобина, разница составила 0,87% ( $p=0,01$ ). Через 12 месяцев данный показатель увеличился на 0,02%, данное изменение не являлось статистически значимым ( $p=0,077$ ). Разница на 0,85% между начальным и конечным уровнем была статистически значима ( $p=0,002$ ). Средний уровень триглицеридов показал тенденцию к снижению в течение трехмесячного периода, данное изменение не было статистически значимым ( $p=0,933$ ). На момент окончания исследования, данный показатель значимо

не изменился ( $p=0,886$ ). Уровень общего холестерина на момент промежуточного контроля уменьшился на 0,81 ммоль/л ( $p=0,0001$ ), а к окончанию исследования показал тенденцию к снижению, которая не являлась статистически значимой ( $-0,06$ ,  $p=0,577$ ). Уровень липопротеидов низкой плотности показал статистически незначимую тенденцию к росту на 0,15 ммоль/л к промежуточному контролю ( $p=0,202$ ), однако к моменту окончательного контроля изменений в данном показателе не было. Уровень липопротеидов высокой плотности показывал тенденцию к снижению на всех этапах исследования, к моменту окончательного контроля, уровень ЛПВП оказался статистически значимо ниже исходного уровня на 0,2 ммоль/л ( $p=0,002$ ). Статистически значимых изменений ИМТ выявлено не было, он уменьшился на 0,07 кг/м<sup>2</sup> ( $p=0,417$ ), статистически значимых изменений в структуре распределения нарушений ИМТ также не было выявлено.

К моменту промежуточного контроля уровень фонового тропонина Т показал статистически значимое снижение ( $-5,51$  нг/мл,  $p=0,0001$ ), данная тенденция сохранилась, окончательный уровень тропонина Т оказался на 6,75 нг/мл ниже исходного, данное изменение также было статистически значимо ( $p=0,028$ ). Через 3 месяца от начала исследования отмечается статистически значимое снижение фракции выброса на 1,0% ( $p=0,025$ ), которое сохранилось к окончанию исследования, показав статистически незначимую тенденцию к росту ( $p=0,26$ ). Была проанализирована структура фракции выброса для данной подгруппы.

Таким образом структура фракции выброса на начальном этапе в группе пациентов с впервые выяв-

Таблица 3. Экспериментальная подгруппа. Динамика факторов риска нежелательных КВС.

Группа 2а	Стационарный этап	3 месяца	12 месяцев
HbA1c (%)	8,45 (7,68–9,13)	7,2 (6,58–7,7)	7,34 (6,6–7,83)
ТГ (ммоль/л)	2,82±1,39	1,61±0,62	1,63±0,73
ОХ (ммоль/л)	4,95±0,89	3,99±0,68	4,11±0,65
ЛПНП (ммоль/л)	2,81±0,62	2,86±0,48	2,48±0,62
ЛПВП (ммоль/л)	1,1 (1,0–1,23)	0,98 (0,91–1,16)	1,1 (0,9–1,2)
NSS (балл)	2,5 (1–5)	2,0 (1,0–3,0)	3 (1,0–4,0)
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	26,6±2,9		26,5±2,94

Примечание:

HbA1c — гликозилированный гемоглобин  
 ТГ — триглицериды ОХ — общий холестерин  
 ЛПНП — липопротеиды низкой плотности  
 ЛПВП — липопротеиды высокой плотности  
 NSS — шкала неврологических симптомов  
 ИМТ — индекс массы тела

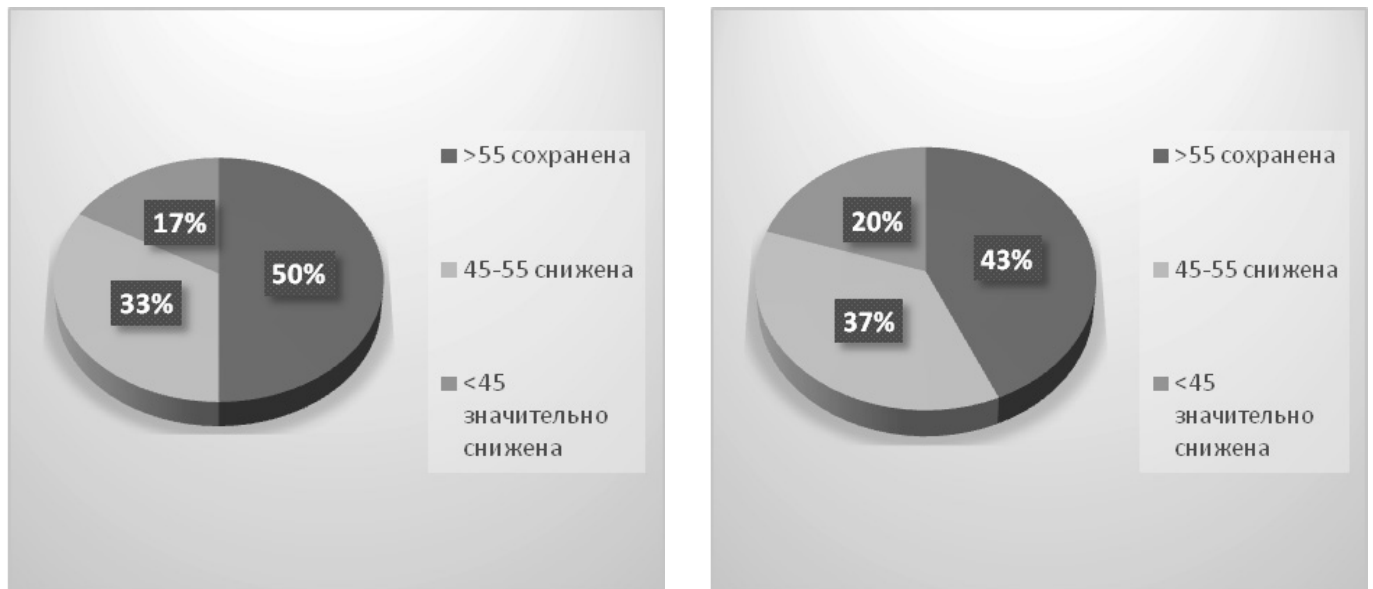


Рис. 1. Динамика структуры фракции выброса в контрольной подгруппе

ленным сахарным диабетом представлена пациентами с сохраненной фракцией выброса — 50% (15 человек), сниженной фракцией выброса 33% (10 человек), значительно сниженной фракцией выброса 17% (10 человек). После лечения отмечается незначительное снижение распространенности нормальной фракции выброса до 43% (13 человек), при этом отмечается рост сниженной фракции выброса до 37% (11 человек) и значительно сниженной фракции выброса до 20% (6 человек). Структура фракции выброса в контрольной группе пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом имеет такую же отрицательную тенденцию, как и в группе 1б.

Коэффициент Вальсальвы статистически значимо снизился к моменту промежуточного контроля на 0,073 ( $p=0,088$ ), дальнейшая статистически значимая динамика отсутствовала, однако имелась отрицательная тенденция ( $-0,016$ ,  $p=0,3$ ). Статистически достоверные изменения коэффициента пробы 30 к 15 отсутствовали на обоих этапах ( $p=0,793$  и  $p=0,452$  соответственно). Показатель изометрической пробы не продемонстрировал статистически значимых изменений ни на одном из этапов ( $p=0,946$  и  $p=0,857$ ) соответственно, хотя и показал тенденцию к снижению, уменьшившись на 0,1 мм.рт.ст на первом этапе и на 0,17 мм.рт.ст на втором, по сравнению с исходными данными. Изменение по-

Таблица 4. Экспериментальная подгруппа. Динамика функциональных показателей миокарда.

Параметр/этап	Стационарный этап	3 месяца	12 месяцев
ФВ (%)	55 (46,75–55)	54 (51–55)	55 (50–55)
Тропонин Т (нг/л)	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 (мм.рт.ст.)	14±2,81	15,8±1,9	15,63±2,82
ΔСАД (мм.рт.ст.)	20,07±7,05	15,9±4,8	16,5±5,58
сДАД (мм.рт.ст.)	82,4±3,56	78,73±3,93	78,83±3,88
сСАД (мм.рт.ст.)	136,93±8,01	123,93±10,48	124,97±7,08

Примечание:

ФВ — фракция выброса

К.В. — коэффициент вальсальвы 30:15 — показатель пробы 30 к 15 ΔДАД — показатель изометрической пробы

ΔСАД — показатель ортостатической пробы

сДАД — средний уровень систолического артериального давления

сСАД — средний уровень систолического артериального давления

казателей ортостатической пробы на промежуточном этапе не были статистически достоверными (–2,94 мм.рт.ст,  $p=0,102$ ). На момент окончания исследования также не было зафиксировано статистически значимых изменений в данном показателе (–3,3 мм.рт.ст,  $p=0,07$ ). Средний уровень систолического артериального давления снизился на 14,56 мм.рт.ст к моменту промежуточного контроля, данное изменение было статистически значимым ( $p=0,0001$ ). Дальнейшая статистическая динамика данного показателя зафиксирована не была, хотя и отмечен рост на 0,6 мм.рт.ст ( $p=0,805$ ). Снижение уровней диастолического артериального давления на 2,7 мм.рт.ст на начальном этапе и на 2,71 на окончательном этапе были статистически достоверными ( $p=0,042$  и  $p=0,019$  соответственно).

Выявлены следующие корреляционные связи: положительная, слабой силы, между уровнем триглицеридов и уровнем HbA1c ( $r=0,394$ ,  $p=0,031$ ); положительная, слабой силы, между коэффициентом Вальсальвы и уровнем среднего систолического артериального давления; отрицательная, средней силы между уровнем HbA1c и показателем коэффициента Вальсальвы.

Таким образом, на момент трехмесячного контроля в группе пациентов, не получающих альфа-липоевую кислоту, было отмечено статистически значимое снижение показателя гликозилированного гемоглобина, разница составила 1,25% ( $p=0,0003$ ). Через 12 месяцев данный показатель увеличился на 0,14%, данное изменение являлось статистически значимым ( $p=0,001$ ). Разница на 1,12% между начальным и конечным уровнем была статистически значима ( $p=0,0007$ ). Сравнение динамики данного показателя в контрольной и экспериментальной группе показало, что на время проме-

жуточного контроля HbA1c показал более выраженной снижение в экспериментальной группе, разница составила 0,25% и была статистически значима ( $p=0,011$ ). Уровень гликозилированного гемоглобина на момент окончания исследования не показал достоверных различий ( $p=0,354$ ) между контрольной и экспериментальной группой. Средний уровень триглицеридов показал выраженное снижение в течение трехмесячного периода, разница составила 1,21 ммоль/л ( $p=0,0001$ ). Дальнейшая статистически значимая динамика данного показателя отсутствовала ( $p=0,894$ ). Уровень триглицеридов в экспериментальной группе оказался статистически значимо ниже, чем в контрольной ( $p=0,003$ ). Уровень общего холестерина на момент промежуточного контроля уменьшился на 0,96 ммоль/л ( $p=0,0003$ ), а к окончанию исследования показал тенденцию к росту, увеличившись на 0,12 ммоль/л, которая не являлась статистически значимой ( $p=0,126$ ). При промежуточном контроле разница между экспериментальной и контрольной группами составила 0,23 ммоль/л, при окончательном — 0,06 ммоль/л, данные различия не являлись статистически значимыми ( $p=0,446$  и  $p=0,745$  соответственно). Уровень липопротеидов низкой плотности статистически значимо не изменился к моменту промежуточному контролю ( $p=0,710$ ), однако к моменту окончательного контроля было получено статистически значимое снижение на 0,4 ммоль/л ( $p=0,025$ ). Уровень липопротеидов высокой плотности не показал статистически значимых изменений ни на промежуточном этапе ( $p=0,237$ ), ни на момент окончания исследования ( $p=0,336$ ). Сравнение контрольной и экспериментальной группы показало, что к моменту окончания исследования, уровень ЛПВП в экспериментальной группе был статистически значимо выше, чем в контрольной на 0,2 ммоль/л ( $p=0,001$ ). Статистического измене-



Рис. 2. Динамика фракции выброса в экспериментальной подгруппе

ния среднего ИМТ выявлено не было, он уменьшился на  $0,07 \text{ кг/м}^2$  ( $p=0,352$ ), однако в данной подгруппе также отмечались изменения структуры ИМТ, как и в подгруппе 1а. Распространенность нормального ИМТ выросла на  $16,7\%$  (5 человек) ( $\chi^2 = 5,0$ ,  $p=0,026$ ), однако данный рост отмечался за счет снижения в большей степени избыточной массы тела, в меньшей степени за счет снижения распространенности ожирение I степени.

К моменту промежуточного контроля уровень фонового тропонина Т показал статистически значимое снижение на  $8,9 \text{ нг/мл}$  ( $p=0,004$ ), к моменту окончательного данная динамика сохраняется, уровень тропонина Т уменьшился на  $0,7 \text{ нг/мл}$ , данное изменение было статистически значимым ( $p=0,0004$ ). На всех этапах исследования снижение уровня тропонина Т было более выражено, чем в контрольной группе ( $p=0,001$  и  $p=0,003$  соответственно). Через 3 месяца от начала исследования отмечается снижение медианы фракции выброса на  $1\%$ , однако данное изменение не являлось статистически значимым ( $p=0,24$ ). К моменту окончания исследования, статистически изменения медианы фракции выброса отсутствовали ( $p=0,075$ ). Различия между контрольной и экспериментальной группой по данному параметру выявлено не было, поэтому, аналогично подгруппе 2 «б», была проанализирована структура фракции выброса в экспериментальной группе.

Таким образом структура фракции выброса на начальном этапе в группе пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом представлена пациентами с сохраненной фракцией выброса —  $53\%$  (16 пациентов), сниженной фракцией выброса  $27\%$  (8 человек), значительно сниженной фракцией выброса

$20\%$  (6 человек). После лечения распространенность сохраненной фракции выброса не изменилась, составив  $53\%$  (16 человек). А распространенность сниженной фракции выброса, также, как и в случае группы пациентов с сахарным диабетом выросла до  $40\%$  (12 человек) за счет снижения распространенности значительно сниженной фракции выброса до  $7\%$  (2 человека). Изменения структуры фракции выброса в данной подгруппе аналогичны таковым в подгруппе 1 «а». Коэффициент Вальсальвы на момент промежуточного контроля показал тенденцию к росту, увеличившись на  $0,066$ , однако данное изменение не было статистически значимым ( $p=0,063$ ). На момент окончания исследования, статистически достоверные изменения также отсутствовали ( $p=0,126$ ). К моменту промежуточного контроля отмечена статистически значимое увеличение коэффициента пробы 30 к 15, он увеличился на  $0,15$  ( $p=0,015$ ), к моменту окончания исследования данные изменения сохраняются, между промежуточным и окончательным результатом статистически значимого различия не выявлено ( $p=0,361$ ). Сравнение показателей данного коэффициента в контрольной и экспериментальной подгруппах показало, что в экспериментальной группе данный показатель был статистически значимо выше на всех этапах исследования ( $p=0,002$  и  $p=0,003$  соответственно). Параметры изометрической и ортостатической пробы продемонстрировали статистически значимую положительную динамику. Показатель изометрической пробы повысился на  $1,8 \text{ мм.рт.ст.}$  к моменту промежуточного контроля ( $p=0,005$ ), данный результат сохранился к моменту окончания исследования, разница между исходным и окончательным уровнем данного показателя составила  $1,63 \text{ мм.рт.ст}$  и была статисти-

Таблица 5. Динамика КВС на промежуточном этапе исследования.

3 месяца	Группа 1а, исходно, n (%)	Группа 1а, после лечения, n (%)	Контроль, исходно, n (%)	Контроль, после лечения, n (%)	p (χ <sup>2</sup> ), до/после лечения
Нелетальные аритмии.	4 (13,3%)	5 (16,7%)	5 (16,7%)	7 (23,3%)	0,318/0,158
Гипертрофические изменения миокарда	5 (16,7%)	6 (20%)	6 (20%)	7 (23,3%)	0,318/0,318

Таблица 6. Динамика КВС на момент окончания исследования.

12 месяцев	Группа 1а, исходно, n (%)	Группа 1а, после лечения, n (%)	Контроль, исходно, n (%)	Контроль, после лечения, n (%)	p (χ <sup>2</sup> ), до/после лечения
Нелетальные аритмии.	4 (13,3%)	7 (23,3%)	5 (16,7%)	11 (36,7%)	0,084/0,013
Гипертрофические изменения миокарда	5 (16,7%)	6 (20%)	6 (20%)	9 (30%)	0,318/0,084

чески значима ( $p=0,026$ ). Показатель ортостатической пробы показал аналогичный результат, повысившись на 4.16 мм.рт.ст ( $p=0,005$ ) к промежуточному контролю и сохранившись до окончания исследования ( $p=0,018$ ). На всех этапах исследования показатели изометрической пробы были значимо выше в экспериментальной группе ( $p=0,006$  для обеих этапов). Показатели ортостатической пробы на всех этапах были статистически значимо выше в экспериментальной группе ( $p=0,014$  и  $p=0,049$  соответственно). Средний уровень систолического артериального давления показал статистически значимое снижение на 13 мм.рт.ст к промежуточному этапу ( $p=0,0002$ ), дальнейшая значимая динамика отсутствовала ( $p=0,66$ ). Средний уровень диастолического артериального давления аналогично показал статистически значимое снижение на 3,66 мм.рт.ст к промежуточному этапу, однако дальнейшая динамика была незначима ( $p=0,698$ ). Сравнение среднего уровня САД не показало достоверных различий между контрольной и экспериментальными группами на всех этапах исследования ( $p=0,399$  и  $p=0,125$  соответственно). Сравнение среднего уровня ДАД не показало достоверных различий между контрольной и экспериментальными группами на всех этапах исследования ( $p=0,491$  и  $p=0,338$  соответственно).

Выявлены следующие корреляционные связи: положительная, слабой силы, между уровнем Тропонина Т и показателем ортостатической пробы ( $r=0,447$ ,  $p=0,013$ ); отрицательная, слабой силы, между уровнем тропонина Т и ЛПВП ( $r=-0,380$ ,  $p=0,038$ ); отрицательная, слабой силы между коэффициентом Вальсальвы и средним ДАД ( $r=-0,465$ ,  $p=0,01$ ); отрицательные, средней и слабой силы, между показателем изометрической пробы и средним САД и ДАД ( $r=-0,406$ ,  $p=0,026$  и  $r=-0,530$ ,  $p=0,003$  соответственно). Также выявлен-

ная положительная, слабой силы связь между показателем ортостатической пробы и уровнем тропонина Т ( $r=0,447$ ,  $p=0,013$  соответственно).

В группе впервые выявленного сахарного диабета, на момент промежуточного контроля не отмечено статистически значимых изменений распространенности гипертрофических изменений и нелетальных аритмий ни в контрольной, ни в экспериментальной группе.

На момент окончания исследования распространенность нелетальных аритмий в контрольной группе выросло на 20% (6 пациентов), данное изменение было статистически значимым ( $p=0,013$ ). В экспериментальной группе не отмечено значимых изменений ( $p=0,084$ ).

Распространенность гипертрофических изменений миокарда в контрольной и экспериментальной группах не показала статистически значимых изменений ( $p=0,084$  и  $p=0,318$  соответственно). Однако рост распространенности данного осложнения в контрольной группе был более выраженным, распространенность гипертрофических изменений в контрольной группе выросла на 10% (3 пациента), против 3,3% (1 пациент) в экспериментальной группе.

### Заключение

Таким образом были получены данные, свидетельствующие о положительном влиянии тиоктовой кислоты на такие факторы рисков нежелательных КВС, как уровень триглицеридов, общего холестерина, липопротеидов низкой плотности, что согласуется с данными большого количества исследований [10]. Нами получено статистически значимо более выраженное снижение уровня HbA1c в основной подгруппе. Данный эффект наблюдался на момент промежуточного



контроля (спустя 3 месяца приема тиоктовой кислоты), однако, к моменту окончания данного исследования, статистически значимой разницы между основной и контрольной подгруппами выявлено не было.

Были получены статистически значимые данные о протективном воздействии тиоктовой кислоты на миокард в отношении развития нелетальных аритмий. Пациенты, перенесшие инфаркт миокарда с впервые выявленным сахарным диабетом, в контрольных группах продемонстрировали значительный и статистически значимый рост распространенности нелетальных аритмий на 20% за 12-ти месячный период. В основной подгруппе распространенность нарушений ритма выросла на 10% и не была статистически значима. Полученные результаты обусловлены несколькими факторами, такими как постинфарктное изменение геометрии миокарда и его гипертрофия, электрофизиологические изменения, связанные с ремоделированием, нарушение ионных обменных процессов, протекающих в клетке. Распространенность постинфарктных нарушений ритма значительна, так некоторые исследования показывают, что при поражении левого желудочка распространенность различных видов нарушений ритма колеблется от 6,8% до 64,1% [12]. Стоит отметить, что данное исследование проводилось на большом количестве пациентов (8676 человек) путем проведения Холтеровского мониторирования ритма в течение 24 часов, тогда как в нашем исследовании выявление

аритмий проводилось при помощи периодически повторяемой процедурой ЭКГ, некоторые из преходящих нарушений ритма могли быть пропущены. Достоверного роста числа нелетальных аритмий в основных подгруппах получено не было. Широкоформатных клинических испытаний протективных свойств тиоктовой кислоты относительно нелетальных аритмий после инфаркта миокарда на людях не проводилось, однако существует ряд исследований косвенно согласующихся с полученными нами данными. Так, исследование Magdalena D. и соавт, проведенное *in vivo* на лабораторных животных продемонстрировало, что альфа-липоевая кислота ограничивает постреперфузионную аритмию, через ряд механизмов, среди которых открытие K(ATP) каналов, увеличение уровня сульфановой серы и сульфида водорода. Не менее важным представляется участие альфа-липоевой кислоты как кофактора некоторых веществ, необходимых для аэробного метаболизма в митохондриях, таких как пируватдегидрогеназы,  $\alpha$ -кетоглутаратдегидрогеназы, комплекса  $\alpha$ -кетокислоты с разветвленной цепью и других. Еще одним фактором, объясняющим антиаритмический эффект тиоктовой кислоты у данной когорты пациентов может служить её положительный эффект на кардиальную автономную нейропатию.

Статистически значимых данных о положительном влиянии тиоктовой кислоты в отношении гипертрофических изменений получено не было.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2020. <http://www.diabetesatlas.org>
2. Березов Т.Т., Биологическая химия / Т.Т. Березов, Б.Ф. Коровкин.-М.: Медицина, 1990—528 с.
3. Ramrath S., Tritchler H.J., Eckel J. Stimulation of cardiac glucose transport by thioctic acid and insulin // *Horm Metab Res* — 1999 — Vol.31 — P. 632–635
4. Ruhe R.C., McDonald R.B. Use of antioxidant nutrients in the prevention and treatment of type 2 diabetes // *J. Am. Coll. Nutr.* 2001. -V.20.
5. Ebada MA, Fayed N, Fayed L, et al. Efficacy of Alpha-lipoic Acid in The Management of Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-analysis. *Iran J Pharm Res.* 2019;18(4):2144–2156. doi:10.22037/ijpr.2019.1100842
6. Zhao L, Hu FX.  $\alpha$ -Lipoic acid treatment of aged type 2 diabetes mellitus complicated with acute cerebral infarction. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2014;18:3715–9
7. Pershadsingh H.A. Alpha-lipoic acid: physiologic mechanisms and indications for the treatment of metabolic syndrome. *Expert Opin. Investig. Drugs.* 2007, 16(3), 291–302.
8. Wilson T.M., Lambert M.H., Kliiewer S.A., Peroxisome proliferator-activated receptor gamma and metabolic disease// *Annu. Rev. Biochem.* 2001;70: 341–67.
9. Walczak R., Tontoz P. Pparadigms and pparadoxes: expanding roles for ppargamma in the control of lipid metabolism.//*J.Lipid. Res.* — 2002; 43:177–86.
10. Mousavi SM, Shab-Bidar S, Kord-Varkaneh H, Khorshidi M, Djafarian K. Effect of alpha-lipoic acid supplementation on lipid profile: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Nutrition.* 2019;59:121–130. doi:10.1016/j.nut.2018.08.004
11. Koh EH, Lee WJ, Lee SA, Kim EH, Cho EH, Jeong E, Kim DW, Kim MS, Park JY, Park KG, Lee HJ, Lee IK, Lim S, Jang HC, Lee KH, Lee KU. Effects of alpha-lipoic Acid on body weight in obese subjects. *Am J Med.* 2011 Jan;124(1):85.e1–8. doi: 10.1016/j.amjmed.2010.08.005.
12. Maggioni AP, Zuanetti G, Franzosi MG, et al. Prevalence and prognostic significance of ventricular arrhythmias after acute myocardial infarction in the fibrinolytic era. GISSI-2 results. *Circulation.* 1993;87(2):312–322. doi:10.1161/01.cir.87.2.312

© Яновский Константин Геннадьевич (yanovsky.endokrd@yandex.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»