

ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ КОЭНЗИМОМ Q10 НА ПОКАЗАТЕЛИ ДИССИНХРОНИИ МИОКАРДА И УРОВНИ МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

И. Н. Асоян

Харьковская медицинская академия последипломного образования

В исследовании участвовали 61 пациент, которые получали стандартную терапию ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности и сахарного диабета 2 типа. Кроме того, 31 пациенту, отобранному случайным образом, в схему лечения был включен препарат коэнзим Q10 в дозе 60 мг/сут в течение 3 мес. Определение уровней сывороточных маркеров воспаления проводили с помощью иммуноферментного анализа. Для выявления диссинхронии использовали электрокардиографические и эхокардиографические методы. Исследование показало, что включение в стандартную схему лечения метаболического препарата коэнзим Q10 у больных ишемической болезнью сердца, сочетанной с хронической сердечной недостаточностью, сахарным диабетом 2 типа и диссинхронией миокарда, способствует улучшению синхронного сокращения камер и сегментов миокарда и снижению уровней воспалительных факторов.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, хроническая сердечная недостаточность, маркеры воспаления, диссинхрония миокарда, коэнзим Q10.

ВПЛИВ ТЕРАПІЇ КОЕНЗИМОМ Q10 НА ПОКАЗНИКИ ДИСИНХРОНІЇ МІОКАРДА І РІВНІ МАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ СЕРЦЕВУ НЕДОСТАТНІСТЬ У ПОЄДНАННІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

І. М. Асоян

У дослідженні брали участь 61 пацієнт, які отримували стандартну терапію ішемічної хвороби серця, хронічної серцевої недостатності і цукрового діабету 2 типу. Крім того, 31 пацієнту, відібраному випадковим чином, до схеми лікування було включено препарат коензим Q10 у дозі 60 мг/доб протягом 3 міс. Визначення рівнів сироваткових маркерів запалення проводили за допомогою імуноферментного аналізу. Для виявлення дисинхронії використовували електрокардіографічні та ехокардіографічні методи. Дослідження довело, що включення до стандартної схеми лікування метаболічного препарату коензим Q10 у хворих на ішемічну хворобу серця, поєднану з хронічною серцевою недостатністю, цукровим діабетом 2 типу і дисинхронією міокарда, сприяє поліпшенню синхронного скорочення камер і сегментів міокарда та зниженню рівнів запальних чинників.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, хронічна серцева недостатність, маркери запалення, дисинхронія міокарда, коензим Q10.

EFFECT OF THERAPY COENZYME Q10 ON INDICATORS OF MYOCARDIAL DYSSYNCHRONY AND LEVELS OF INFLAMMATORY MARKERS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE IN COMBINATION WITH TYPE 2 DIABETES

I. N. Asoyan

61 patients who participated in the study received standard therapy for coronary heart disease, chronic heart failure and type 2 diabetes. In addition, 31 randomly selected patients in the drug regimen of coenzyme Q10 was included in the dose of 60 mg per day for 3 months. Determination of serum levels of inflammatory markers was conducted by enzyme immunoassay. To identify dyssynchrony used electrocardiographic and echocardiographic methods. The study found that the inclusion of a standard treatment regimen of the metabolic drug coenzyme Q10 in patients with coronary heart disease combined with chronic heart failure, type 2 diabetes and myocardial dyssynchrony contributes to the improvement of the synchronous contraction of myocardial cameras and segments and lower levels of inflammatory factors.

Keywords: diabetes mellitus type 2, chronic heart failure, inflammatory markers, myocardial dyssynchrony, coenzyme Q10.

Основной причиной развития и прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН) является ишемическая болезнь сердца (ИБС). Наибольшее поражение сердце испытывает при остром инфаркте миокарда, при котором происходит гибель клеток миокарда, в результате некроза и апоптоза, причем происходит высвобождение внутриклеточных белков кардиомиоцитов в кровотоки, что запускает воспалительную реакцию. Влияние цитокинов на фенотип клеток миокарда начинается во время острой фазы ремоделирования и продолжается в течение хронической фазы. Они участвуют в процессах гипертрофии и апоптоза миоцитов, запускают дополнительную сигнализацию воспалительных клеток и способствуют усилению интерстициального фиброза [3]. Риск развития ИБС у больных сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа) выше в 3–5 раз. Увеличение жировой массы, которое часто наблюдается при СД 2 типа, связано с повышенным уровнем ряда адипокинов (цитокинов, освобожденных из жировой ткани), в том числе ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 [9].

Во время процесса постинфарктного ремоделирования миокарда происходит структурно-функциональная перестройка левого желудочка и возникают изменения механической активности сердца, это способствует нарушению сократительной способности и удлинению миокардиоцитов в инфарктной зоне, что приводит к кинетической асинхронности и регионарной механической неоднородности в данных отделах сердца, т. е. диссинхронии сердца (ДС) [8].

Коэнзим Q10 (кофермент Q10, убихинон, CoQ10) — витаминоподобное соединение, максимальное содержание которого отмечается в органах с крупнейшими энергетическими потребностями (сердце, печень). Кофермент Q10 участвует в процессе окислительного фосфорилирования в митохондриях и синтеза аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ), кроме того, имеет прямые антиоксидантные свойства, предотвращает окисление мембраны и перекисное окисление липидов, стабилизирует частицы липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), а также способствует утилизации

α -токоферола, что улучшает деятельность сердца [5].

Данные исследований показали, что снижение уровня CoQ10 в митохондриях миокарда участвует в механизмах развития и прогрессировании сердечной недостаточности [4]. Применение статинов и β -адреноблокаторов у пациентов с ХСН подавляет эндогенный синтез CoQ10 за счет нарушения биосинтеза холестерина и сердечных ферментов [6]. Использование коэнзима Q10 у больных СД 2 типа оправдано из-за его мощных антиоксидантных свойств. Также в исследовании было выявлено, что лечение больных ИБС препаратами CoQ10 привело к снижению ФНО- α и ИЛ-6 [7].

Снижение уровня активации воспалительных факторов у пациентов с диссинхронией миокарда является весьма актуальной проблемой, решение которой может открыть новые направления в понимании механизмов развития ДС и в разработке новых подходов к лечению ХСН у больных СД 2 типа, а также включение в схему стандартной терапии метаболического препарата коэнзим Q10.

Цель работы — выявить динамику изменения показателей ДС и уровней воспалительных факторов при включении в схему лечения метаболического препарата коэнзим Q10 у больных ИБС, сочетанной с ХСН, СД 2 типа и диссинхронией миокарда.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами был обследован 61 пациент с ИБС, коморбидной с ХСН II–III функционального класса по классификации NYHA, СД 2 типа и ДС. Из общего количества больных мужчин было 24 (39,34 %), женщин — 37 (60,66 %). Возраст больных колебался в пределах от 61 до 78 лет и в среднем равен $71,39 \pm 0,69$ года. У всех больных (100 %) в анамнезе был перенесен более чем 6 мес. назад острый инфаркт миокарда. Все пациенты дали согласие на участие в протоколе исследования.

Все больные получали стандартную терапию ХСН, в соответствии с рекомендациями по диагностике и лечению ХСН [1].

Поскольку у всех больных в анамнезе был перенесен острый инфаркт миокарда, то они дополнительно получали ацетилсалициловую кислоту в дозе 0,75 г/сут и аторвастатин — 10 мг/сут. Терапия СД 2 типа проводилась в соответствии с рекомендациями: инсулин в дозе 0,6–0,8 ЕД/кг массы тела в сутки и метформин в дозе 850–2550 мг/сут [2].

Кроме стандартной терапии, 31 случайно отобранному больному в схему лечения был включен препарат коэнзим Q10 в дозе 60 мг в день в течение 3 мес.

Определение в сыворотке крови концентрации маркеров воспаления проводилось методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью коммерческих наборов ЗАО «Вектор-Бест» (Россия), в диапазоне: для ИЛ-1 β — 5–250 пг/мл, ФНО- α — 0–250 пг/мл, ИЛ-6 — 5,6–300 пг/мл, С-реактивный белок (СРБ) — 0–10 мг/л. Кровь для анализов брали в утренние часы (с 8:00 до 10:00).

ЭКГ критерием наличия электрической диссинхронии миокарда было расширение интервала QRS более 120 мс. Механические типы ДС определялись с помощью эхокардиографии, с использованием в M-Mode-режима, импульсной волновой доплерографии, спектральной тканевой доплерографии. Показатели диссинхронии: внутрижелудочковая — Ts \geq 100 мс (время от начала QRS до пика систолической скорости), Ts-SD \geq 33 мс (среднее значение времени от начала QRS до пика систолической скорости), APEI \geq 120 мс (время предизгнания в аорту) и PPEI \leq 110 мс (время предизгнания в легочную артерию); межжелудочковая механическая задержка — IVMD $>$ 40 мс (разница между APEI и PPEI); атриовентрикулярная ДС-LVFT \leq 40 % (время наполнения левого желудочка).

Статистическая обработка выполнена с помощью программы Statistika 6.0 (StatSoftInc, США) и Microsoft Excel с вычислением средней величины M, среднеквадратического отклонения, погрешности средней величины m. Различие между сравнительным показателем считается достоверным, если значение вероятности будет больше или равно 95 % ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Все пациенты ($n = 61$) были разделены на две группы: I группа — с применением стандартной терапии ($n = 30$), II группа — с включением в схему лечения коэнзима Q10 ($n = 31$). Все больные были обследованы до и после 3-месячного приема препаратов.

При анализе показателей диссинхронии миокарда до и после лечения стандартной терапией у больных ИБС, ХСН и СД 2 типа достоверных отличий выявлено не было (табл. 1), но наблюдалось небольшое уменьшение по таким параметрам: QRS — на 3,92 % ($p > 0,05$), Ts — на 6,85 % ($p > 0,05$), Ts-SD — на 7,45 % ($p > 0,05$), APEI — на 6,87 % ($p > 0,05$), IVMD — на 30,68 % ($p > 0,05$). Также определялось незначительное увеличение LVFT — на 4,53 % ($p > 0,05$) и PPEI — на 2,93 % ($p > 0,05$).

В группе больных, которые вместе со стандартным лечением получали препарат коэнзим Q10, достоверные ($p < 0,05$) отличия наблюдались по следующим показателям механической диссинхронии миокарда, а именно: Ts-SD и IVMD уменьшились на 23,77 % ($p = 0,021$) и на 153,01 % ($p = 0,39$), а LVFT и PPEI увеличились на 23,08 % ($p = 0,029$) и 11,33 % ($p = 0,43$), соответственно. Достоверных различий по таким индикаторам механической ДС, как время от начала QRS до пика систолической скорости и время предизгнания в аорту выявлено не было, но наблюдалось существенное уменьшение значений Ts на 15,99 % ($p > 0,05$), а APEI — на 11,44 % ($p > 0,05$). Среднее значение показателя наличия электрической диссинхронии миокарда (расширение интервала QRS более 120 мс) уменьшилось наименее, а именно на 4,42 % ($p > 0,05$).

У пациентов, которые принимали дополнительно к стандартной терапии препарат коэнзим Q10, отмечалось уменьшение QRS на 0,5 %, Ts — на 9,14 %, Ts-SD — на 16,32 %, APEI — на 4,27 %, IVMD — на 123,33 %, а также увеличение LVFT — на 18,55 % и PPEI — на 8,40 % по сравнению с больными, у которых использовалось стандартное лечение. Данные изменения свидетельствуют о том, что дополнительная терапия препаратом коэнзим Q10 в суточной дозе 60 мг в течение 3 мес.

Таблица 1

Динамика значений показателей диссинхронии миокарда в группах больных ИБС, ХСН, СД 2 типа и ДС (n = 61), в зависимости от выбора терапии (M ± m)

Показатели	Стандартная терапия (n = 30)		Стандартная терапия + коэнзим Q10 (n = 31)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
QRS, мс	0,106 ± 0,004	0,102 ± 0,004	0,118 ± 0,005	0,113 ± 0,004
Ts, мс	115,13 ± 6,87	107,75 ± 5,67	121,91 ± 8,66	105,10 ± 6,55
Ts-SD, мс	39,08 ± 2,52	36,37 ± 2,21	42,86 ± 3,01	34,63 ± 2,20
LVFT, %	49,43 ± 1,62	51,67 ± 1,44	45,42 ± 1,59	50,39 ± 1,74
АРЕІ, мс	141,47 ± 8,28	132,37 ± 5,98	126,84 ± 9,18	114,13 ± 5,17
РРЕІ, мс	94,70 ± 4,30	97,47 ± 3,46	88,52 ± 3,33	98,55 ± 2,74
IVMD, мс	46,30 ± 9,53	35,43 ± 7,25	38,61 ± 9,47	15,26 ± 4,85

Таблица 2

Изменение концентраций маркеров воспаления в группах пациентов с ИБС, совмещенной с ХСН, СД 2 типа и диссинхронией миокарда (n = 61) под влиянием терапии (M ± m)

Показатели	Стандартная терапия (n = 30)		Стандартная терапия + коэнзим Q10 (n = 31)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
СРБ, мг/л	5,73 ± 0,35	4,92 ± 0,32	5,75 ± 0,41	4,60 ± 0,34
ФНО-α, пг/мл	160,72 ± 10,72	122,63 ± 8,48	156,60 ± 8,96	108,62 ± 7,38
ИЛ-1β, пг/мл	147,40 ± 12,74	119,17 ± 10,05	135,83 ± 9,90	101,83 ± 7,72
ИЛ-6, пг/мл	164,59 ± 12,99	134,17 ± 9,87	165,62 ± 10,99	124,10 ± 8,42

способствует улучшению синхронного сокращения камер и сегментов миокарда, то есть уменьшению явления ДС.

При изучении содержания индикаторов воспалительного процесса в периферической венозной крови у больных ИБС, ХСН, СД 2 типа и ДС до и после 3-месячной терапии было выявлено, что при включении в схему лечения коэнзима Q10 наблюдается существенное снижение уровней концентрации провоспалительных цитокинов (ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6) и СРБ (табл. 2).

Так, оценка уровней маркеров воспаления у больных, которые получали стандартную терапию (n = 30), показала достоверное снижение средних концентраций ФНО-α — на 31,06 % (p₁ = 0,0034), ИЛ-6 — на 22,67 % (p₁ = 0,048) по сравнению с показателями до лечения. Также после лечения стандартным курсом терапии отмечалось значительное, но не достоверное (p > 0,05) уменьшение средних значений СРБ — на 16,46 % (p > 0,05), ИЛ-1β — на 23,69 % (p > 0,05).

В группе больных, которые получали дополнительно к стандартной терапии препарат коэнзим Q10 (n = 31), после лечения отмечалось достоверное (p < 0,05) уменьшение концентрации всех исследуемых показателей

воспаления, а именно: СРБ — на 25,00 % (p = 0,026), ФНО-α — на 44,47 % (p = 0,00021), ИЛ-1β — на 33,39 % (p = 0,019), а ИЛ-6 — на 33,46 % (p = 0,0064).

Анализируя вышеописанные изменения, можно сказать, что включение в стандартную терапию препарата коэнзим Q10 в дозе 60 мг/сут в течение 3 мес. у больных ИБС, ХСН, СД 2 типа и ДС способствует дополнительному снижению СРБ — на 8,54 %, ФНО-α — на 13,41 %, ИЛ-1β — на 9,70 %, ИЛ-6 — на 10,79 % по сравнению с больными, которые принимали стандартное лечение без коэнзима Q10.

В нашем исследовании было выявлено, что дополнительная терапия коэнзимом Q10 у больных ИБС, ХСН, СД 2 типа и ДС положительно влияет на синхронность сокращения камер и сегментов миокарда, а также уменьшает воспалительный ответ, тем самым замедляет процессы ремоделирования сердца и прогрессирования ХСН.

ВЫВОДЫ

1. Включение в стандартную терапию препарата коэнзим Q10 в дозе 60 мг/сут в течение 3 мес. привело к достоверному

сниженню показателів диссинхронії міокарда Ts-SD ($p = 0,021$) і IVMD ($p = 0,39$), а також к збільшенню LVFT ($p = 0,029$) і RPEI ($p = 0,43$).

2. Застосування коензіма Q10 викликало достовірне зменшення всіх досліджуваних нами маркерів запалення: СРБ ($p = 0,026$),

ФНО- α ($p = 0,00021$), ІЛ-1 β ($p = 0,019$), ІЛ-6 ($p = 0,0064$).

Перспективність даної роботи заключається в дослідженні впливу терапії коензімом Q10 на патогенетичні шляхи ХСН у хворих ІБС і СД 2 типу. Робота продовжується.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Діагностика і лікування метаболічного синдрому, цукрового діабету, предіабету і серцево-судинних захворювань : методичні рекомендації Робочої групи з проблем метаболічного синдрому, цукрового діабету, предіабету та серцево-судинних захворювань Української асоціації кардіологів і Української асоціації ендокринологів. — К., 2009. — 40 с.
2. Рекомендації з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності Асоціації кардіологів України та Української Асоціації фахівців з серцевої недостатності / За ред. Л. Г. Воронкова. — К., 2012. — 52 с.
3. *Burchfield J. S.* Basic Science for Clinicians Pathological Ventricular Remodeling Mechanisms : Part 1 of 2 / J. S. Burchfield, X. Min, J. A. Hill // *Circulation*. — 2013. — Vol. 128. — P. 388–400.
4. Coenzyme Q10: an independent predictor of mortality in chronic heart failure / S. L. Molyneux, C. M. Florkowski, P. M. George [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2008. — Vol. 52. — P. 1435–1441.
5. Coenzyme Q10 for the treatment of heart failure: a review of the literature / J. J. DiNicolantonio, J. Bhutani, M. F. McCarty [et al.] // *Open Heart*. — 2015. — Vol. 2 (1). — P. 1–5.
6. Effect of ezetimibe and / or simvastatin on coenzyme Q10 levels in plasma: a randomised trial / H. K. Berthold, A. Naini, S. DiMauro [et al.] // *Drug Saf.* — 2006. — Vol. 29. — P. 703–712.
7. Markers of innate immune activity in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus and the effect of the anti-oxidant coenzyme Q10 on inflammatory activity / H. Brauner, P. Lüthje, J. Grünler [et al.] // *Clin Exp Immunol.* — 2014. — Vol. 177 (2). — P. 478–482.
8. *Vanderheyden M.* Cardiac resynchronization therapy in dyssynchronous heart failure zooming in on cellular and molecular mechanisms / M. Vanderheyden, J. Bartunek // *Circulation*. — 2009. — Vol. 119. — P. 1192–1194.
9. *Zeigler D.* Type 2 diabetes as an inflammatory cardiovascular disorder / D. Zeigler // *Curr. Mol. Med.* — 2005. — Vol. 5. — P. 309–322.

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН ХМАПО ПЛАТНИХ ЦИКЛІВ СПЕЦІАЛІЗАЦІЇ Й УДОСКОНАЛЕННЯ ЛІКАРІВ НА 2016 РІК

КАФЕДРА ТЕРАПІЇ ТА НЕФРОЛОГІЇ

зав. кафедри проф. О. В. Більченко

тел. 343-12-98

Нефрологія (для лікарів-терапевтів)

01.09.2016–

04.03.2017

Внутрішні хвороби. Випуск 2016 р.

01.09–30.12