© Коллектив авторов, 2007

И.А. Маркелова, Л.А. Балыкова, С.А. Ивянский, В.П. Балашов, Т.А. Зайнутдинов

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ДЛЯ ОПТИМИЗАЦИИ ТОЛЕРАНТНОСТИ ЮНЫХ СПОРТСМЕНОВ К ФИЗИЧЕСКИМ НАГРУЗКАМ

Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева, г. Саранск, РФ

Проведено исследование эффективности водорастворимой формы коэнзима Q_{10} – Кудесана (ЗАО «Аквион», Россия) в дозе 60–90 мг/сут внутрь в 3 приема) в сравнении с Неотоном (75–100 мг/кг внутривенно капельно) и Мексикором (10 мг/кг/сут внутрь в 3 приема) у 57 юных спортсменов. Кудесан при курсовом назначении сопоставимо с препаратами сравнения улучшал самочувствие детей, уменьшал представленность брадизависимых феноменов ЭКГ и выраженность электрической нестабильности миокарда, увеличивал его сократительную способность и уменьшал степень гипертрофии, а также повышал толерантность юных спортсменов к физическим нагрузкам при снижении уровня кортизола, тропонина I, активности симпатико-адреналовой системы и кардиоспецифических ферментов. Проведение исследования диктуют необходимость дальнейшего изучения эффективности препарата в профилактике и коррекции изменений у юных спортсменов.

Authors studied efficacy of water-soluble oral co-enzyme Q_{10} form – Qudesan (Akvion® company, Russia) in dose 60–90 mg/kg trice a day in comparison with Neotone (i/v infusion 75–100 mg/kg) and Mexicor (10 mg/kg orally trice a day) in 57 young sportsmen. Course of Qudesan leaded to improvement of children's state of health compatibly with control preparations, decreased rate of bradi-dependent ECG phenomenon and degree of myocardium electric instability, increased its contractile capacity and decreased degree of its hypertrophy, increased tolerance of young sportsmen to physical exercises in cases of decreased serum cortisol and troponin I level, decreases activity of sympathetic nervous system and decreased activity of cardio- specific enzymes. Results of study testify to necessity of next study of this preparation activity for prophylaxis and correction of cardiac changes in sportsmen.

В настоящее время в связи с возрождением детского и юношеского спорта в России, высокой интенсивностью тренировочных нагрузок в профессиональном спорте, накоплением знаний о влиянии генетических детерминант, спортивного стресса и физического перенапряжения на состояние здоровья спортсменов, проблемы спортивной патологии в детском возрасте приобретают особую актуальность [1, 2]. Одним из наиболее важных вопросов, стоящих перед специалистами в данной области, является обеспечение фармакологической коррекции тренировочного процесса [3, 4]. Соревновательный процесс можно рассматривать как мощный стрессорный фактор, сопровождающийся значительным повышением тонуса симпатико-адреналовой системы [5, 6], что, с одной стороны, способствует активизации психофизических ресурсов спортсмена, а с другой стороны, может явиться важнейшим фактором повреждения систем организма, обеспечивающих его адаптацию к физической нагрузке. Среди последних основное место, вне сомнения, занимает сердечно-сосудистая система (ССС) [1, 4].

Учитывая современные достижения мировой и отечественной фармакологии для коррекции кардиальных нарушений у спортсменов и повышения адаптации организма к интенсивным физическим нагрузкам, можно использовать многочисленную группу препаратов «метаболического типа действия» (ПМТД), которые не являются допинговыми средствами, обладают низкой токсичностью и являются высокоэффективными в коррекции сердечных аритмий, стрессорных и ишемических нарушений, хотя применительно к спортивной кардиологии данная проблема сегодня находится лишь в стадии разработки [7, 8]. В этой связи наше внимание привлек убихинон, проявляющий антиоксидантное и стресспротекторное действие, оказывающий благоприятный эффект при сердечной недостаточности, а также нарушениях сердечного ритма и проводимости, кардиомиопатиях и неспецифических нарушениях процессов реполяризации у детей [9–11]. Учитывая невысокую биодоступность жирорастворимого коэнзима Q_{10}, у пациентов с кардиоваскулярной патологией, несомненно, более перспективным представляется использование его водорастворимой формы, в частности в сочетании с витамином Е – Кудесана [12, 13]. В связи с этим целью настоящей работы явилось исследование эффективности Кудесана в сравнении с другими ПМТД при миокардиодистрофии стрессорного и физического перенапряжения у юных спортсменов.

Материалы и методы исследования

В клиническое исследование, проведенное с одобрения Локального этического комитета при Мордовском госуниверситете (протокол №16 от 23.03.2006), было включено 2 группы юных атлетов. 1-я группа включала 27 мальчиков – членов юношеской сборной Мордовии по футболу. 2-я группа состояла из 30 девочек, занимающихся художественной гимнастикой не менее 3 лет. Средний возраст детей-футболистов составил 11,8±1,22 лет, а детей, занимающихся гимнастикой – 10,5±0,94 лет. Контрольную группу составили 20 детей (10 мальчиков и 10 девочек) со средним возрастом 11,7±0,68 лет, не занимающихся спортом.

Обследование включало физикальный осмотр, электрокардиографию (ЭКГ), эхокардиографию (ЭХОКГ) в двухмерном и допплеровском режимах (Aloka ProSound SSD-5500), холтеровское мониторирование (ХМ) ЭКГ (система «Кардиотехника-4000»), велоэргометрию (ВЭМ) (диагностическая система «Валента») по стандартной методике (ступенчатая проба с шагом в 25 Вт по 3 мин без отдыха), общеклинические, лабораторные исследования с определением уровня кортизола, тропонина I (набор реактивов «DRG Diagnostics», Германия), β-адренорецепторов мембран (β-АРМ) (набор реактивов ООО «Агат», Москва), креатинфосфокиназы (КФК), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) (набор реактивов ООО «Витал Диагностикс», С. Петербург).

Статистическую обработку результатов исследования проводили методами χ^2 и t-критерий Стьюдента для зависимых и независимых выборок.

Все атлеты обследовались до начала терапии и через 1 мес лечения. Дети были рандомизированы на 3 равные группы. Детям 1-й группы (9 футболистов и 10 гимнасток) назначали Неотон в дозе 75–100 мг/кг внутривенно капельно в течение 14 дней с последующим переходом на пероральный прием Рибоксина в дозе 15 мг/кг/сут до 1 мес. Спортсмены 2-й группы получали Кудесан (ЗАО «Аквион», Россия) внутрь в течение 4 нед в дозе 60–90 мг/сут (использование этой дозы было обосновано нами в предварительных исследованиях и согласуется с мнением [11]). Спортсмены 3-й группы получали Мексикор (ОАО «Экофарминвест», Россия) внутрь в течение 1 мес в дозе 10 мг/кг/сут в 3 приема.

Результаты и их обсуждение

Ранее нами было показано, что регулярные физические нагрузки у экспериментальных животных сопровождались характерной динамикой работоспособности, соответствующей классическим фазам стресса по Г. Селье. По данным электронной микроскопии и гистохимических исследований, интенсивная нагрузка вызывала изменения, качественно подобные таковым при стрессе, способствуя развитию гипертрофии и дистрофии миокарда со значительным повреждением его ультраструктуры и повышению содержания свободного адреналина в миокарде [14]. Неотон увеличивал физическую работоспособность экспериментальных животных, уменьшая при этом степень повреждения ультраструктуры кардиомиоцитов и не влияя на содержание катехоламинов, а Кудесан, не оказав существенного влияния на толерантность животных к физической нагрузке, ограничивал содержание свободного адреналина и повышал запасы норадреналина в миокарде. Последнее обстоятельство мы рассматриваем как протекторный эффект, хотя для подтверждения данного предположения требуется проведение целенаправленных морфологических исследований. Для проверки данной гипотезы, учитывая положительные результаты исследования Кудесана у спортсменов в стендовом эксперименте, а также положительный опыт применения препарата у детей с неспецифическими изменениями ST–T и сердечной недостаточностью [10, 15, 16], мы предприняли попытку целенаправленного изучения эффективности Кудесана в сравнении с другими ПМТД в предупреждении и лечении клинико-электрокардиографических проявлений «спортивного сердца» у детей.

Проведенное комплексное обследование состояния здоровья детей-спортсменов позволило установить у 37% обследованных под влиянием интенсивных физических нагрузок формирование патологических изменений ССС в виде выраженного вегетативного дисбаланса с преобладанием ваготонии и высокой представленностью брадизависимых ЭКГ-феноменов в покое, аритмогенной готовности и нарушений обменных процессов в миокарде, изменения показателей центральной гемодинамики, напряжения адаптационных резервов (в виде повышения уровня катехоламинов и активности β-адренорецепторов относительно здоровых детей, не занимающихся спортом). Кроме того, у детей, подвергнутых интенсивным физическим нагрузкам, отмечалось увеличение среднего уровня тропонина I, активности КФК и ЛДГ, свидетельствующее о повреждении миокарда [1]. Необходимо отметить, что уровень кортизола (определяющего уровень стрессовой нагрузки) хотя в среднем по группе спортсменов и находился в пределах допустимой нормы, у 22% гимнасток и 44% футболистов превышал пороговую величину, что, по мнению Э.В. Земцовского [17], может являться маркером формирования стрессорной кардиопатии.

После проведенного курса метаболической терапии все дети отмечали улучшение самочувствия, повышение эмоционального тонуса, проявляли более выраженную физическую активность во время упражнений и уменьшение чувства усталости после тренировок.

По результатам ХМ, после терапии Неотоном у юных гимнасток отмечалось увеличение показателей средненочной частоты сердечных сокращений (ЧСС) с 63,9±1,8 до 68,3±1,2 уд/мин, а в группе футболистов – уменьшение максимальной дли-

Таблица 1

Некоторые показатели холтеровского мониторирования у детей-спортсменов

Препараты	Показатели	Футболисты (n=27)		Гимнасты (n=30)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Неотон	ЦИ, %	126±3,5	126±3,2	136±3,9	132±2,2*
	Макс. паузы, мс	1624,2±94,8	1305,5±56,1*	1470,6±51,4	1453,3±73,1
Кудесан	ЦИ, %	140±3,6	135±4,5	135±2,1	133±1,7
	Макс. паузы, мс	1549,1±98,4	1292,8±95,1*	1424,6±67,7	1193,4±36,8*
Мексикор	ЦИ, %	141±3,2	130±3,8*	139±2,5	132±2,0*
	Макс. паузы, мс	1586,7±99,7	1304,6±67,3*	1453,7±81,4	1230,5±41,2*

Здесь и в табл. 2 и 3: * $p < 0,05$ при сравнении показателей до и после соответствующего лечения.

тельности пауз ритма на 20% (табл. 1). В динамике у обследуемых спортсменов снизились частота регистрации эпизодов нарушения проводимости (СА- и АВ-блокады) с 35,5% до 14,3%, а также процент выявления выраженной синусовой брадиаритмии по данным стандартной ЭКГ ($p<0,05$).

В группе атлетов, получавших Кудесан, не наблюдалось изменений ЧСС, но отмечалось снижение продолжительности асистолии ($p<0,05$) на 17–20% и уменьшение представленности эпизодов несинусового ритма на 42,9% в группе футболистов и на 28,3% в группе гимнастов ($p<0,05$).

У гимнасток, получавших Мексикор, также не отмечалось статистически значимой динамики ЧСС, но, как и в группе футболистов, регистрировалось уменьшение циркадного индекса (ЦИ), отражающее нормализацию чувствительности синусового узла к действию катехоламинов, и уменьшалась длительность асистолии ($p<0,05$). Данные изменения были более значительны в группе

Кудесан®

КУДЕСАН ДЛЯ ДЕТЕЙ
Серия препаратов коэнзима Q_{10} для детей

- Являются эффективным источником коэнзима Q_{10}, который участвует в синтезе АТФ, улучшает процесс энергообмена в клетках.
- Применяются в составе комплексной энерготропной терапии, а также терапии:
  – заболеваний сердечно-сосудистой системы;
  – нарушений иммунной реактивности у часто болеющих детей;
  – синдрома вегетативной дисфункции;
  – нарушений речевого развития;
  – гастродуоденита, панкреатита.
- Содержат коэнзим Q_{10} в водорастворимой форме, что повышает биодоступность препаратов более чем вдвое*.
- Не содержат красителей.
- Удобны в применении: выпускаются в форме раствора и таблеток.

* Медведев О.С. Определение биодоступности коэнзима Q_{10}: препарат Кудесан. Отчет. – МГУ, факультет фундаментальной медицины, кафедра фармакологии.

Телефон горячей линии: 8-800-200-86-86
(звонок по РФ бесплатный)
www.qudesan.ru
АКВИОН

Таблица 2

Показатели физической работоспособности по данным пробы с дозированной нагрузкой

Препараты	Показатели	Футболисты (n=27)		Гимнасты (n=30)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Неотон	Индекс двойного произведения	249,8±5,30	298,1±6,33*	233,6±4,50	254,5±4,52*
	МПК, л/мин	2,48±0,006	2,57±0,029*	1,68±0,009	1,91±0,028*
Кудесан	Индекс двойного произведения	258,3±10,37	276,6±9,84	238,3±3,62	242,5±6,74
	МПК, л/мин	2,16±0,042	2,31±0,042*	1,78±0,005	1,93±0,047*
Мексикор	Индекс двойного произведения	255,9±2,11	273,4±2,74*	231,1±2,43	240,3±8,69
	МПК, л/мин	2,32±0,022	2,41±0,032*	1,70±0,011	1,92±0,035*

юных футболистов. Кроме того, по данным ХМ, на фоне терапии Мексикором отмечалось значительное (на 34,5–40,2%) уменьшение представленности несинусового ритма в общем объеме кардиоциклов, выраженности метаболических нарушений и исчезновение признаков ишемии миокарда, которые исходно имели место у 5 детей ($p<0,05$).

Исходно при проведении ВЭМ у 25% детей на III–IV ступенях нагрузки и в восстановительном периоде регистрировались желудочковые экстрасистолы III функционального класса, отмечались альтернация зубца Т и смещение сегмента ST. При повторном проведении ВЭМ подобных эпизодов не отмечалось ни у одного ребенка. Более того, на фоне метаболической коррекции во всех исследуемых группах уменьшалась дисперсия реполяризации – QTd (которая у детей-спортсменов исходно и на высоте физической нагрузки статистически значимо превышала показатели детей контрольной группы: 24,6±0,6 против 22,5±0,4 мс и 11,9±0,1 против 10,3±0,2 мс соответственно). После проведения терапевтических мероприятий во всех группах было отмечено возрастание индекса двойного произведения (табл. 2) и уровня максимального потребления кислорода (МПК), что свидетельствует о повышении толерантности к физическим нагрузкам и хорошо согласуется с положительной динамикой физической работоспособности по тесту PWC170 (на 12% от исходного уровня) после 10-дневного курса терапии Неотоном у детей-футболистов.

После проведенного курса лечения в 1-й группе юных спортсменов отмечалось статистически значимое снижение уровня кортизола, тропонина I, КФК и активности β-АРМ (табл. 3). Среди атлетов, получавших Кудесан и Мексикор, статистически значимое снижение регистрируемых показателей (за исключением активности β-АРМ) было зафиксировано в основном у детей, занимающихся футболом. β-адренореактивность клеточных мембран, отражающая уровень активации симпатико-адреналовой системы, уменьшалась во всех исследуемых группах, что подтверждает наличие у исследуемых препаратов сопоставимых стресспротекторных свойств.

Исходно по результатам ЭХОКГ у всех обследуемых детей, занимающихся спортом, выявлены различные гемодинамические нарушения. Причем в отличие от спортсменов более старших возрастных групп у детей чаще встречалась дилатация полостей сердца, преимущественно левого желудочка (ЛЖ). Конечный диастолический размер ЛЖ превышал допустимые возрастные значения у 85% детей. У 22% обследованных детей-футболистов была выявлена гипертрофия миокарда ЛЖ, а среднее значение индекса массы миокарда было статистически значимо выше в группе детей-футболистов по сравнению с мальчиками аналогичного возраста, не занимающимися спортом (79,7±4,3 против 64,7±1,6 г/м^2; $p<0,05$).

На фоне проводимой терапии во всех обследованных группах отмечалась тенденция к сокращению размеров полостей сердца, более выраженная у детей, получавших Неотон. Фракция выброса ЛЖ сопоставимо и статистически значимо возрастала в пределах нормальных значений во всех исследуемых группах ($p<0,05$). Индекс массы миокарда уменьшался у детей, получавших Неотон, с 81,5±3,3 до 66,4±3,7 г/м^2, у получавших Кудесан – с 72,8±2,6 до 65,2±1,5 г/м^2 и у получавших Мексикор – с 74,7±2,0 до 66,3±2,5 г/м^2 ($p<0,05$).

Таким образом, проведенные клинические исследования продемонстрировали достаточно высокую эффективность Кудесана, сопоставимую с таковой для Неотона и Мексикора, в профилактике и коррекции миокардиодистрофии стрессорного и физического перенапряжения у юных спортсменов. Несомненным преимуществом Кудесана и Мексикора следует считать удобство приема. Безусловно,

Таблица 3

Некоторые биохимические показатели у детей-спортсменов

Препараты	Показатели	Футболисты (n=18)		Гимнасты (n=20)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Неотон	Кортизол, нмоль/л	453,0±33,94	351,6±13,06*	377,4±33,01	328,4±31,35*
	Тропонин I, нг/мл	0,64±0,149	0,26±0,049*	0,46±0,099	0,17±0,056*
	β-АРМ, %	41,6±3,27	23,8±1,54*	24,4±5,33	8,2±1,41*
	КФК, u/л	138,5±6,66	109,3±5,24*	86,9±11,07	60,6±3,98*
	ЛДГ, u/л	407,2±24,00	361,7±20,73*	428,3±58,53	397,0±63,02
Кудесан	Кортизол, нмоль/л	403,6±72,25	319,3±43,91*	501,1±27,53	476,2±70,08
	Тропонин I, нг/мл	0,44±0,117	0,29±0,102*	0,28±0,042	0,16±0,016*
	β-АРМ, %	29,5±4,14	22,9±2,61*	23,1±3,39	14,9±1,50*
	КФК, u/л	122,5±8,30	103,7±8,91*	104,0±4,40	102,4±2,56
	ЛДГ, u/л	368,5±30,84	327,7±29,47*	239,1±14,92	220,3±10,17
Мексикор	Кортизол, нмоль/л	433,5±52,31	328,0±24,61*	482,6±47,53	434,1±50,12
	Тропонин I, нг/мл	0,56±0,121	0,28±0,054*	0,34±0,025	0,18±0,010*
	β-АРМ, %	37,6±3,18	20,5±2,91*	25,5±3,71	12,9±2,35*
	КФК, u/л	129,7±7,21	106,7±10,94*	98,2±5,08	102,4±2,56
	ЛДГ, u/л	388,3±20,75	358,2±19,37*	309,1±14,92	262,3±13,25*

пероральный способ введения является предпочтительным при проведении фармакологического обеспечения тренировочного процесса у детей-спортсменов (особенно на выездных базах, в соревновательный период и др.). Мы считаем актуальным дальнейшее изучение перспектив использования Кудесана для повышения толерантности организма детей и подростков к интенсивным физическим нагрузкам при различном режиме дозирования и в различные фазы тренировочного процесса (соревновательный, межсоревновательный период), а также оценку эффективности препарата у детей-спортсменов, исходно имеющих и не имеющих признаки патологического ремоделирования ССС.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Жданова О.И., Дегтярева Е.А., Муханов О.А.* Новые подходы к обследованию для дифференцированной кардиопротекции в детском и юношеском спорте. 5-й Рос. конгресс «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». М.: Оверлей, 2006: 146.

2. *Смоленский А.В., Андриянова Е.Ю., Михайлова А.В.* Состояния повышенного риска сердечно-сосудистой патологии в практике спортивной медицины. М.:Физическая культура, 2005.

3. *Сейфулла Р.Д.* Фармакологическая коррекция факторов, лимитирующих работоспособность человека. Эксп. и клин. фармакология. 1998;1: 3–9.

4. *Земцовский Э.В.* Спортивная кардиология. СПб: Гиппократ, 1995.

5. *Гаврилова Е.А.* Патогенетические механизмы нарушения адаптации сердечно-сосудистой системы к физическим нагрузкам. Вестн. аритмологии. 2002; 25: 141–142.

6. *Виру А.А, Кырге П.К.* Гормоны и спортивная работоспособность. М.: Физкультура и спорт, 1983.

7. *Сейфулла Н.Р.* Влияние карнозина и его комбинации с антиоксидантами на физическую работоспособность. Автореф. дисс. канд. мед. наук. М., 2005.

8. *Волкова Н.Г.* Кардиопротекторное действие мексидола и димефосфона в условиях экспериментальной миокардиодистрофии. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Саранск, 2000.

9. *Балыкова Л.А., Солдатов О.М., Корнилова Т.И.* Эффективность «Кудесана» при нарушениях сердечного ритма и проводимости у детей. Детские болезни сердца и сосудов. 2006; 3: 21–24.

10. *Кравцова Л.А., Верченко Е.Г., Калинин Л.А.* Применение кудесана (коэнзима Q_{10}) в клинической практике. Пособие для врачей. М.: Медпрактика, 2004.

11. *Аронов Д.М.* Применение коэнзима Q_{10} в кардиологической практике. РМЖ. 2004; 12 (15): 905–909.

12. *Шилов А.М., Воеводина Е.С., Исаков Д.В., Грязнов Д.А.* Кудесан – комплексный антиоксидант в практике лечения сердечно-сосудистых заболеваний. РМЖ. 2006; 14 (20); 272.

13. *Chopra PK, Gjldman R, Sinatra ST., Bhagavan HN.* Relative bioabaliability of coenzyme Q_{10} formulation in human subjects. Int. J. Vitam. Nutr. Res. 1998; 68(2): 109–113.

14. *Герасимова Н.Г., Кругляков П.П., Альмяшева М.И. и др.* Исследование влияния хронического стресса и неотона на ультраструктуру миокарда мышей. Морфологические ведомости. 2006; 1–2: 15–16.