

## ОСОБЛИВОСТІ ВИКОРИСТАННЯ КВЕРЦЕТИНУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ НЕВІРУСНОГО ПОХОДЖЕННЯ

ОСОБЛИВОСТІ ВИКОРИСТАННЯ КВЕРЦЕТИНУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ НЕВІРУСНОГО ПОХОДЖЕННЯ – Вивчено вплив кверцетину на біохімічні та цитокінові показники крові хворих на цироз печінки невірусного походження. У пацієнтів, які додатково до основного лікування приймали кверцетин, водночас із нормалізацією функціональних показників печінки достовірно знижувалась концентрація фактора некрозу пухлин- $\alpha$ , спостерігалась тенденція до зниження рівня трансформуючого фактора росту- $\beta_1$  та передсердного натрійуретичного пропептиду. Встановлено, що для таких хворих було властивим зменшення необхідності в повторній госпіталізації у найближчі 6 та 12 місяців після проведеного лікування, довший період компенсації цирозу печінки, менша тривалість повторного стаціонарного лікування, що відбувалось на тлі зменшення активності цитолітичного, холестатичного, мезенхімально-запального синдромів, а також проявів ураження серцево-судинної системи.

ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ КВЕРЦЕТИНА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ НЕВІРУСНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ – Изучено влияние кверцетина на биохимические и цитокиновые показатели крови больных циррозом печени невірусного происхождения. У пациентов, которые дополнительно к основному лечению принимали кверцетин, одновременно с нормализацией функциональных показателей печени достоверно снижалась концентрация фактора некроза опухолей- $\alpha$ , наблюдалась тенденция к снижению уровня трансформирующего фактора роста- $\beta_1$  и предсердного натрийуретического пропептида. Установлено, что для таких больных было свойственно уменьшение необходимости в повторной госпитализации в ближайшие 6 и 12 месяцев после проведенного лечения, более длительный период компенсации цирроза печени, меньшая продолжительность повторного стационарного лечения.

PECULARITIES OF "QUERCETIN" PRESCRIPTION IN COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH NONVIRAL LIVER CIRRHOSIS – The influence of Quercetin on cytokine and biochemical parameters of the blood of patients with nonviral liver cirrhosis was investigated. In the patients, who additionally to basic treatment received Quercetin simultaneously with normalization of liver functional parameters, significantly decreased concentration of tumor necrosis factor- $\alpha$ , and a tendency to downward the level of transforming growth factor- $\beta_1$  and atrial natriuretic propeptide was observed. Also these patients were characterized by a tendency to reduce the need for re-hospitalization in the next 6 and 12 months after treatment, a longer compensation period of liver cirrhosis, shorter duration of repeat hospitalization.

**Ключові слова:** цирроз печінки, кверцетин, фактор некрозу пухлин- $\alpha$ , трансформуючий фактор росту- $\beta_1$ , передсердний натрійуретичний пептид.

**Ключевые слова:** цирроз печени, кверцетин, фактор некроза опухолей- $\alpha$ , трансформирующий фактор роста- $\beta_1$ , предсердный натрийуретический пропептид.

**Key words:** liver cirrhosis, Quercetin, tumor necrosis factor- $\alpha$ , transforming growth factor- $\beta_1$ , atrial natriuretic propeptide.

**ВСТУП** Останніми роками в Україні та світі зростає захворюваність на цироз печінки (ЦП) та, незважаючи на використання сучасних фармакологічних засобів і впровадження нових методів лікування, залишається

високою летальність внаслідок цього захворювання. Це пов'язано насамперед із ураженням у таких хворих різних органів та систем на тлі первинного пошкодження печінки, зокрема серцево-судинної системи [6]. Для корекції зазначених змін, у якості доповнення до основного лікування, ми обрали аглікон флавоноїдного глікозиду рутину – кверцетин, ефективність дії якого пов'язана з високою антиоксидантною активністю, стимуляцією біосинтезу білків, нормалізацією обміну фосfolіпідів і мембраностабілізуючими ефектами [1, 3]. Кверцетин має виражений протизапальний і протиалергічний ефекти, зумовлені блокуванням активності 5-ліпооксигенази, внаслідок чого знижується синтез лейкотрієнів з арахідонової кислоти [2, 7]. При застосуванні кверцетину досягнуто значного регресу цитолітичного і холестатичного синдромів при хронічних дифузних захворюваннях печінки [4, 5]. Не виключено, що подальше вивчення властивостей кверцетину, зокрема у хворих на ЦП, збільшить спектр показань для його використання.

Метою роботи було оптимізувати шляхи корекції уражень серцево-судинної системи у хворих на ЦП невірусного походження шляхом включення до комплексного лікування таких пацієнтів кверцетину.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** В основу клінічних досліджень лягли спостереження за 43 хворими на ЦП, середній вік склав (54,2 $\pm$ 8,3) року. Серед обстежених хворих переважали чоловіки – 54 (67,5 %). Переважним етіологічним чинником розвитку ЦП в обстежених пацієнтів було довготривале зловживання спиртними напоями, поряд періодичним клінічно визначеним впливом побутових та промислових токсинів (лакофарбні речовини, пестициди тощо). Ступінь тяжкості ЦП оцінювали за критеріями С. G. Child у модифікації К. N. H. Pugh. Хворі обстежених груп були співставимі між собою за ступенем активності та тяжкості ЦП.

У групу порівняння увійшло 20 хворих, яким призначали загальноприйнятну базисну терапію згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України № 1051 від 28.12.2009 "Про надання медичної допомоги хворим гастроентерологічного профілю". Основну групу склали 23 пацієнти із ЦП, яким разом з основним лікуванням призначали гранули кверцетину в дозі 0,04 г двічі на день після прийому їжі впродовж 14–16 днів. Ефективність лікування у всіх хворих оцінювали на 14–16 добу. Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб репрезентативних за віком та статтю до обстежених груп.

Біохімічні дослідження крові проводились на біохімічному аналізаторі "Accent-200" фірми "Cormay S.A." (Польща). Спектр показників, які вивчали, включав: загальний білірубін та його фракції, холестерин, тригліцериди, загальний білок та альбумін, сечовину та креатинін, активність ферментів крові (аспартатаміно-трансферази (АсАТ), аланінаміно-трансферази (АлАТ),

лактатдегідрогенази (ЛДГ), гаммаглутамілтранспептидази (ГГТП), лужної фосфатази (ЛФ)). Методом імуноферментного аналізу в плазмі крові визначали фактор некрозу пухлин- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) із використанням набору реактивів ("Diaclone", Франція), трансформуючий фактор росту- $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ ) ("Bender MedSystems GmbH", Австрія), інтерлейкін-4 (IL-4) ("Diaclone", Франція), передсердний натрійуретичний пропептид (proANP) ("Biomedica", Австрія) за допомогою імуноферментного аналізатора "Statfax 303+" (США).

Тип розподілу даних визначали за порівнянням середньої арифметичної, моди та медіани і за допомогою тесту Шапіро-Уїлка. Для оцінювання статистичних відмінностей між двома незалежними групами використовували критерій Манна-Уїтні. Достовірність змін показників у динаміці лікування визначали за критерієм Вілкоксона.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Достовірне зниження концентрації загального білірубину та його фракцій впродовж лікування спостерігали у хворих обох обстежених груп, що клінічно супроводжувалось зменшенням проявів жовтяниці (табл. 1). Для хворих, які додатково до основного лікування отримували кверцетин, характерним було зниження концентрації тригліцеридів на 19,7 % ( $p < 0,05$ ) та тенденція до зниження рівня холестерину в крові (табл. 1), що підтверджує гіпохолестеринемічні та антиатерогенні властивості препарату [4, 5].

Упродовж лікування активність АсАТ та АлАТ достовірно знижувалась у пацієнтів основної групи на 27,6 % ( $p < 0,05$ ) та 21,2 % ( $p < 0,05$ ) відповідно. В групі порівняння достовірного зменшення активності цих ферментів не спостерігали (табл. 1).

Зазначене свідчить про більш ефективне зниження активності цитолізу у хворих, які додатково до основного лікування приймали кверцетин. Після проведеного лікування у пацієнтів, які додатково до комплексної терапії приймали кверцетин, зменшувалась активність загальної ЛДГ на 13,6 % ( $p < 0,05$ ), що вказує на зниження інтенсивності окисно-відновних процесів у таких хворих (табл. 1). Упродовж лікування достовірно зменшувалась активність ГГТП у обох групах (табл. 1), що відображає зменшення проявів інтоксикаційного синдрому та холестази, а також зниження алкогольного та іншої етіології токсичного навантаження у частини обстежених пацієнтів.

Упродовж проведеного лікування концентрація TNF- $\alpha$  достовірно знижувалась у крові хворих основної групи на 70,7 % ( $p < 0,05$ ). Достовірного зниження рівня цитокіну в пацієнтів групи порівняння не виявлено (табл. 2). Аналізуючи вміст IL-4 у крові пацієнтів до та після лікування, не виявлено яких-небудь статистично підтверджених змін у його концентрації (табл. 2). Для хворих на ЦП основної групи була властива тенденція ( $p = 0,12$ ) до зниження TGF- $\beta_1$  впродовж лікування. Зазначене поєднувалось із достовірним зниженням концентрації загального білірубину та його фракцій, зменшенні активності АсАТ, АлАТ, ЛДГ (заг.), ГГТП, що може вказувати на більш ефективне зменшення активності процесів цитолізу та холестази.

Упродовж лікування тенденцію до зниження на 37,0 % ( $p = 0,11$ ) концентрації proANP спостерігали у пацієнтів, які додатково отримували кверцетин (табл. 2). Клінічно у цих пацієнтів констатовано зменшенням задишки, збільшенням толерантності до фізичного навантаження, ефективне зменшення набряків на

**Таблиця 1. Вміст показників біохімічного аналізу крові у хворих на цироз печінки в динаміці лікування (M $\pm$ m, n, p)**

Показник	Контрольна група (n=30)	Група порівняння (n=20)		Основна група (n=23)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Білірубін загальний, мкмоль/л	12,08 $\pm$ 1,44	47,87 $\pm$ 6,51*	33,88 $\pm$ 4,01*/**	47,47 $\pm$ 8,38*	39,50 $\pm$ 5,29*/**
Білірубін прямий, мкмоль/л	3,77 $\pm$ 0,38	12,28 $\pm$ 1,74**	9,35 $\pm$ 0,88*/**	14,56 $\pm$ 2,15*	10,09 $\pm$ 1,40*/**
Холестерин, ммоль/л	4,75 $\pm$ 0,16	4,18 $\pm$ 0,42*	4,36 $\pm$ 0,50	4,04 $\pm$ 0,40*	3,76 $\pm$ 0,35*
Тригліцериди, ммоль/л	1,27 $\pm$ 0,10	1,26 $\pm$ 0,15	1,50 $\pm$ 0,25	1,40 $\pm$ 0,19	1,17 $\pm$ 0,14**
АсАТ, Од/л	23,07 $\pm$ 1,79	70,35 $\pm$ 7,32*	64,33 $\pm$ 9,01*	68,11 $\pm$ 9,36*	53,39 $\pm$ 6,78*/**
АлАТ, Од/л	21,59 $\pm$ 2,43	45,17 $\pm$ 5,80*	38,50 $\pm$ 4,13*	46,77 $\pm$ 4,88*	38,60 $\pm$ 3,65*/**
ЛДГ (заг.), Од/л	335,37 $\pm$ 19,64	411,30 $\pm$ 29,78	401,64 $\pm$ 42,80	430,50 $\pm$ 31,64*	378,82 $\pm$ 29,44**
ЛФ, Од/л	68,25 $\pm$ 2,97	117,88 $\pm$ 19,04*	114,08 $\pm$ 22,16*	138,41 $\pm$ 19,68*	126,38 $\pm$ 18,93*
ГГТП, Од/л	25,11 $\pm$ 2,62	113,11 $\pm$ 17,87*	70,64 $\pm$ 12,78*/**	123,42 $\pm$ 17,65*	98,94 $\pm$ 13,13*/**

Примітки: 1) \* – достовірність відмінностей ( $p < 0,05$ ) порівняно з показниками у контрольній групі;

2) \*\* – достовірність відмінностей ( $p < 0,05$ ) між показниками до і після лікування.

**Таблиця 2. Показники цитокинового профілю у крові хворих на цироз печінки в динаміці лікування (M $\pm$ m, n, p)**

Показник	Контрольна група (n=8)	Група порівняння (n=12)		Основна група (n=12)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
TNF- $\alpha$ , пг/мл	33,7 $\pm$ 2,2	56,3 $\pm$ 10,7*	44,5 $\pm$ 11,2*	57,7 $\pm$ 10,5*	33,8 $\pm$ 8,8**
IL 4, пг/мл	2,1 $\pm$ 0,16	0,77 $\pm$ 0,41	1,21 $\pm$ 0,32	1,69 $\pm$ 0,66	1,50 $\pm$ 0,54
TGF- $\beta_1$ , пг/мл	309,2 $\pm$ 74,6	477,5 $\pm$ 91,0*	455,0 $\pm$ 130,1	430,6 $\pm$ 88,0*	288,3 $\pm$ 84,0
proANP, нмоль/л	0,31 $\pm$ 0,04	1,77 $\pm$ 0,28*	1,50 $\pm$ 0,09*	2,11 $\pm$ 0,34*	1,54 $\pm$ 0,09*

Примітки: 1) \* – достовірність відмінностей ( $p < 0,05$ ) порівняно з показниками у контрольній групі;

2) \*\* – достовірність відмінностей ( $p < 0,05$ ) між показниками до і після лікування.

нижніх кінцівках, що є клінічними свідченнями зменшення проявів серцевої недостатності. В групі порівняння достовірного зниження цього показника не спостерігали.

Контроль результатів лікування проводили через 6 та 12 місяців. На амбулаторно-поліклінічному етапі хворі при виникненні ознак погіршення стану здоров'я у зв'язку з ЦП за принципом "за потребою" вживали кверцетин тривалістю 12–16 днів на тлі прийому гепатопротекторів. З-поміж 20 пацієнтів групи порівняння у перші 6 місяців після проведеного лікування 9 хворих (45,0 %) потребували повторної госпіталізації, до 12 місяців їх кількість становила 14 осіб (70,0 %). Середня тривалість ремісії у пацієнтів цієї групи становила  $(6,95 \pm 1,12)$  місяця.

Серед 23 хворих, які додатково до основного лікування приймали кверцетин, повторну госпіталізацію впродовж 6 місяців після лікування зареєстровано у 7 пацієнтів (30,4 %), до 12 місяців після лікування 10 хворих (43,5 %) потребували госпіталізації. Усередньому період компенсації в таких хворих тривав  $(9,32 \pm 1,02)$  місяця. Тривалість повторної госпіталізації у пацієнтів основної групи складала  $(13,8 \pm 0,53)$  ліжко-дня, а у пацієнтів групи порівняння –  $(14,75 \pm 0,71)$  ліжко-дня.

**ВИСНОВОК** Додаткове застосування кверцетину в комплексному лікуванні хворих на цироз печінки невірусного походження покращує ближні та віддалені результати лікування, що вказує на те, що кверцетин може розглядатись як один з ефективних засобів оптимізації лікування таких пацієнтів, у тому числі з ураженнями серцево-судинної системи.

**Перспектива подальших досліджень** полягає у поглибленні вивчення механізмів позитивного впливу кверцетину на корекцію ускладнень серцево-судинної системи у хворих на цироз печінки та дослідження його ефективності при інших захворюваннях печінки.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Андреева О. О. Вивчення гастропротекторної дії комбінації кверцетину та похідних глюкозаміну на моделі етанол-преднізолонного ураження шлунка у щурів / О. О. Андреева, І. А. Зупанець, А. С. Шаламай // Клінічна фармація. – 2009. – № 3. – С. 32–34.
2. Стефанов О. В. Ліпосомальний кверцетин при експериментальному променевоу ураженні у мишей – радіопротекторна дія / О. В. Стефанов, Л. М. Шеремета, Я. С. Гудивок // Ліки. – 2006. – № 1–2. – С. 48–51.
3. Флавоноїд кверцетин: фармакологічні властивості та клінічне використання / М. Т. Ватулін, Т. С. Гончаренко, О. В. Склянна [та ін.] // Ліки. – 2005. – № 3–4. – С. 19–27.
4. Швед М. І. Ефективність корекції кверцетином порушень ліпідного обміну і перекисного окиснення ліпідів у хворих на цукровий діабет в поєднанні з гепатозом / М. І. Швед, Л. П. Мазур // Галицький лікарський вісник. – 2003. – Т. 13, № 2. – С. 65–68.
5. Шеремета Л. М. Дослідження гепатопротекторної дії ліпосомального кверцетину при експериментальному гепатиті / Л. М. Шеремета // Галицький лікарський вісник. – 2005. – № 1. – С. 68–69.
6. Kuntz E. Hepatology, Principles and practice: history, morphology, biochemistry, diagnostics, clinic, therapy / E. Kuntz, H. D. Kuntz – Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 2000. – 825 p.
7. Poly (beta-amino ester) and cationic phospholipid-based lipopolyplexes for gene delivery and transfection in human aortic endothelial and smooth muscle cells / L. Brito, S. Little, R. Langer [et. al] // Biomacromolecules. – 2008. – № 9. – P. 1179–1187.

Отримано 28.02.13