

Патогенетичне обґрунтування корекції дисфункції ендотелію кверцетином у комплексному лікуванні неалкогольного стеатогепатиту та діабетичної хвороби нирок у хворих на цукровий діабет 2 типу



**О. С. Хухліна,
А. А. Антонів,
З. Я. Коцюбійчук**

Буковинський державний медичний університет,
Чернівці

Мета — з'ясувати вплив комплексу засобів (метформіну, розувастатину, есенціальних фосфоліпідів і кверцетину) на стан ліпідного спектру крові, функціональний стан ендотелію, систему фібринолізу і тромбоцитарну ланку гемостазу, які є чинниками прогресування неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) та діабетичної хвороби нирок.

Матеріали та методи. Проведено дослідження в динаміці лікування у 60 (34 жінки та 26 чоловіків) хворих на НАСГ із цукровим діабетом (ЦД) 2 типу та діабетичною хворобою нирок I–IV стадії. Залежно від лікування за випадковою ознакою хворих розподілили на дві групи. Група (n = 28) порівняння отримувала гіпокалорійну дієту з урахуванням обмежень дієти № 9, для лікування НАСГ — есенціальні фосфоліпіди у дозі 300 мг по 2 капсули тричі на добу впродовж 30 днів, для лікування ЦД 2 типу та гіперліпідемії — метформіну гідрохлорид у дозі 1000 мг на добу, розувастатин у дозі 5 мг 1 раз на добу впродовж 30 днів. Основна група (n = 32), окрім аналогічних дієтичних рекомендацій, есенціальних фосфоліпідів, гіпоглікемізувальної та гіполіпідемічної терапії впродовж 30 днів, отримувала препарат кверцетину та повідону по 500 мг внутрішньовенно у 100 мл ізотонічного розчину натрію хлориду впродовж 10 днів. Середній вік пацієнтів становив $(53,8 \pm 3,52)$ року. Значення показників 30 практично здорових осіб використовували як референтні.

Результати. Для перевірки ступеня ендотеліопротекторного ефекту кверцетину на тлі рекомендованої протоколом терапії визначали маркери ендотеліальної дисфункції, фібринолізу та показники тромбоцитарного гемостазу. Значно знижений (в 1,7 разу) до лікування вміст монооксиду нітрогену у хворих групи порівняння збільшився статистично незначущо ($p > 0,05$), а в основній групі — в 1,5 разу ($p < 0,05$), що можна пояснити впливом кверцетину як ендотеліопротектора, а також впливом метформіну, який знижує ступінь інсулінорезистентності та сприяє зменшенню маси тіла, зниженню рівня гіперліпідемії та ризику відкладання проатерогенних фракцій субендотеліально.

Висновки. Комплексна терапія НАСГ та ЦД 2 типу із діабетичною хворобою нирок за допомогою есенціальних фосфоліпідів, статинів і метформіну з додаванням препарату кверцетину перевищує за ефективністю традиційну терапію, оскільки сприяє істотному зниженню маркерів загострення НАСГ, оптимізації ліпідного спектру крові, статистично значущому збільшенню вмісту ліпопротеїнів високої густини в крові, нормалізує функціональний стан ендотелію, усуває явища гіперкоагуляційного синдрому без додаткового призначення антиагрегантів.

Ключові слова:

неалкогольний стеатогепатит, цукровий діабет 2 типу, діабетична хвороба нирок, кверцетин.

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Антонів Альона Андріївна

д. мед. н., доцент кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб

E-mail: antonivalona@ukr.net

Стаття надійшла до редакції
22 січня 2021 р.

© Український терапевтичний журнал, 2021
© О. С. Хухліна, А. А. Антонів,
З. Я. Коцюбійчук, 2021

Проблему ведення пацієнтів з цукровим діабетом (ЦД) 2 типу, який супроводжується численними ускладненнями та коморбідними станами, остаточно не вирішено. Розробка методів підвищення ефективності лікування ЦД 2 типу та його ускладнень є пріоритетним завданням. У структурі ендокринних захворювань ЦД 2 типу посідає одне з провідних місць. Його поширення становить 60–70% [19]. У світі на ЦД 2 типу страждають близько 150 млн осіб, в Україні — близько 1 млн [19]. Тяжким ускладненням ЦД 2 типу є діабетична хвороба нирок (ДХН), яка при прогресуванні до 4–5-ї стадій є патологією, що призводить до інвалідизації, потребує постійної нирково-замісної терапії та скорочує тривалість життя [6, 10, 13, 15, 24, 27, 30].

Частою коморбідною патологією, яка причинно-наслідково пов'язана із ЦД 2 типу, є неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), захворюваність на який значно зросла останніми роками [13, 15, 16, 20]. У світовій популяції поширеність неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) становить 30%, однак частота цієї патології істотно зростає серед хворих на ЦД 2 типу та ожиріння з гіперліпідемією (75–90%) [13, 15, 16, 18, 19].

У патогенетичних механізмах прогресування як НАСГ, так і ДХН на тлі ЦД 2 типу, важливу роль відіграє ендотеліальна дисфункція (ЕД), зумовлена низкою взаємообтяжливих чинників (тривала гіперглікемія, гіперліпідемія зі зниженням фракції ліпопротеїнів високої густини (ЛПВГ), ранній розвиток атеросклерозу судин, діабетична мікрота макроангіопатія із пошкодженням, апоптозом та підсиленням злуцненням ендотелію внаслідок впливу глюкозо- та ліпотоксичності, активації оксидантного і нітрозитивного стресу, що призводить до оголення базальної мембрани, індукція АДФ та колагеном агрегаційної здатності тромбоцитів, зниження синтезу ендотелієм чинників протизсідальної системи крові та фібринолізу, пристінкове тромбоутворення, а також істотний дефіцит монооксиду нітрогену (NO) із розвитком ангіоспазмів, порушенням мікроциркуляції та кисневого забезпечення периферичних тканин і паренхіми печінки та нирок) [1, 5, 7, 19, 22].

Результати проведених останніми роками досліджень доводять важливу патогенетичну роль корекції ЕД у комплексному лікуванні гострого інфаркту міокарда, хронічних форм ішемічної хвороби серця, гострої та хронічної серцевої недостатності, гострих порушень мозкового кровообігу, реперфузійного синдрому після хірургічного втручання з приводу облітеруючого атеросклерозу черевної аорти і периферичних артерій, макроангіопатій при ЦД 2 типу за допомогою препарату кверцетину [2, 21, 22, 27].

Кверцетин — флавоноїд рослинного походження, який регулює активність ліпопротеїніпази, фосфоліпаз, фосфогеназ, які беруть участь у деградації фосфоліпідів, проатерогенних ліпопротеїнів, має гіполіпідемічну властивість [23, 26, 28]. Препарат є антиоксидантом, гальмує інтенсивність процесів пероксидного окиснення ліпідів та білків мембран, стимулює активність каталази і супероксиддисмутази в клітинах [22, 23, 28, 30]. Кверцетин відновлює здатність ендотелію синтезувати NO, що пояснює його кардіопротекторну дію при ішемічному і реперфузійному ураженні серця [22, 23, 30, 31]. Механізм дії кверцетину також пов'язаний зі зниженням концентрації кальцію у тромбоцитах, гальмуванням їх агрегації та тромбогенезу шляхом зниження синтезу тромбоксану В2 [22]. Доведено, що кверцетин відновлює регіональний кровообіг і мікроциркуляцію, збільшуючи реактивність мікросудин без особливих змін тонуусу макросудин, м'яко знижує рівень артеріального тиску [22, 23, 30, 31]. Є низка повідомлень про гіпохолестеролемічні, жовчогінні, антихолестатичні, гепатопротекторні властивості кверцетину при НАСГ на тлі ЦД 2 типу та ожиріння [21, 25, 29, 30, 31]. Нами встановлено статистично значущий позитивний вплив кверцетину на клінічний перебіг НАСГ і ДХН, функціональний стан печінки та нирок, маркери їх пошкодження за умов НАСГ і дисциркуляторних змін нирок при ДХН, значний коригувальний вплив на синдроми гіперглікемії та гіперліпідемії на тлі базисної терапії ЦД 2 типу [18, 20]. Однак вплив кверцетину на функціональний стан ендотелію, агрегаційну здатність тромбоцитів, активність фібринолізу вивчали на обмежених контингентах пацієнтів з ЦД 2 типу і НАСГ або без цієї коморбідності, а також на тваринах в експерименті.

Мета роботи — з'ясувати вплив комплексу засобів (метформіну, розувастатину, «Ессенціале форте Н» і кверцетину) на стан ліпідного спектру крові, функціональний стан ендотелію, систему фібринолізу і тромбоцитарну ланку гемостазу, які є чинниками прогресування неалкогольного стеатогепатиту та діабетичної хвороби нирок.

Матеріали та методи

Обстежено в динаміці лікування 60 пацієнтів (34 жінки та 26 чоловіків) з НАСГ, з них у 48 (80,0%) НАСГ мав м'яку активність, у 12 (20,0%) — помірну. Середній вік пацієнтів становив $(53,8 \pm 3,52)$ року. В усіх хворих коморбідними захворюваннями були ЦД 2 типу середнього ступеня тяжкості (у 15 (25,0%) — компенсований, у 45 (75,0%) — субкомпенсований)

і ДХН (у 21 (35,0 %) – I–II стадії, у 20 (33,3 %) – III стадії, у 19 (31,7 %) – IV стадії. У 15 (25,0 %) пацієнтів діагностовано вторинну артеріальну гіпертензію (АГ) ниркового генезу I–II ступеня, в 11 (18,3 %) – есенціальну АГ I–II стадії, I–II ступеня. На момент залучення в дослідження не виявлено іншої гострої або хронічної загальносоматичної патології у фазі загострення чи декомпенсації, а також вагітності.

Залежно від лікування за випадковою ознакою хворих розподілили на дві групи. Група (n = 28) порівняння отримувала гіпокалорійну дієту з урахуванням обмежень дієти № 9, для лікування НАСГ – есенціальні фосфоліпіди у дозі 300 мг по 2 капсули тричі на добу впродовж 30 днів, для лікування ЦД 2 типу та гіперліпідемії – метформіну гідрохлорид у дозі 1000 мг на добу, розувастатин у дозі 5 мг 1 раз на добу впродовж 30 днів. Основна група (n = 32), окрім аналогічних дієтичних рекомендацій, есенціальних фосфоліпідів, гіпоглікемізуювальної та гіполіпідемічної терапії впродовж 30 днів, отримувала препарат кверцетину та повідону («Корвітин», Борщагівський ХФЗ, Україна) по 500 мг внутрішньовенно у 100 мл ізотонічного розчину натрію хлориду впродовж 10 днів. Значення показників 30 практично здорових осіб використовували як референтні.

Діагноз НАСГ установлювали згідно з уніфікованим клінічним протоколом, затвердженим наказом МОЗ України № 826 від 06.11.2014 р., за наявності критеріїв заперечення хронічних дифузних захворювань печінки вірусної, аутоімунної, медикаментозної і токсичної етіології, спадкової патології як причини розвитку цитолізу, холестази, мезенхімального запалення, а також на підставі даних ультрасонографії з використанням ультразвукового сканера Ultima PA («Радмир» ДП АТ НДІРВ, Харків, Україна) та біохімічного стеатотесту (SteatoTest, ASH та NASH-Test, BioPredictive, Франція) – для визначення ступеня стеатозу печінки та його природи (алкогольної чи неалкогольної).

Діагностику ЦД 2 типу здійснювали згідно з уніфікованим клінічним протоколом, затвердженим наказом МОЗ України № 1118 від 21.12.2012 р., діагностику та лікування хронічної хвороби нирок – за рекомендаціями клінічних настанов Інституту нефрології НАМН України (2012). Обчислення показника швидкості клубочкової фільтрації – за допомогою калькулятора Інституту нефрології НАМН України за середньою величиною трьох обчислених величин: кліренсом креатиніну за формулою Кокрофта – Голта, та за формулами MDRD і СКД ЕРІ. Визначення стадій ДХН проводили за класифікацією С. Е. Mogensen (1983).

Досліджували в динаміці лікування ліпідний спектр крові за вмістом у крові загальних ліпідів, загального холестеролу (ХС), тригліцеридів (ТГ), ХС ліпопротеїнів низької густини (ЛПНГ) і ЛПВГ за допомогою діагностичних наборів фірми «Simko Ltd» (Україна). Оцінку функцій ендотелію проводили неінвазивним методом шляхом визначення ендотелійзалежної вазодилатації (ЕЗВД) плечової артерії (ПА) за допомогою проби з реактивною гіперемією на апараті Aloka-4000 (Японія). Виміри проводили триразово за стандартною методикою D. S. Celermajer і співавт. у модифікації П. Г. Кравчун і співавт. Також досліджували вміст у крові стабільних метаболітів NO (нітритів, нітратів) за методикою L. C. Green і співавт. методом імуноферментного аналізу, кількістю десквамованих (злущених) ендотеліоцитів (КДЕ) [4, 11]. Стан сумарної фібринолітичної активності плазми крові (СФА), ферментативного (ФФА) і неферментативного фібринолізу (НФА) у плазмі крові вивчали за Н. Тіцом за допомогою наборів реактивів фірми «Simko Ltd» (Україна) [14].

Агрегаційну здатність тромбоцитів визначали на аналізаторі агрегації тромбоцитів AP 2110 (СОЛАР, Білорусь) турбідиметричним методом. Вивчали ступінь спонтанної (САТ) та індукованої (ІАТ) агрегації тромбоцитів (АТ) з використанням як індуктора агрегації АДФ (у концентрації $1,0 \cdot 10^{-6}$ моль) час розвитку повної агрегації, швидкість АТ, кількість тромбоцитів, поріг чутливості тромбоцитів до індуктора та частоту випадків дезагрегації при експозиції з індуктором агрегації.

Дослідження проведено з дотриманням основних положень GCP (1996), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2013), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. і № 616 від 03.08.2012 р.

Перед перевіркою статистичних гіпотез проведено аналіз нормальності розподілу величин у рандомізованих вибірках шляхом визначення коефіцієнтів асиметрії та ексцесу за допомогою критерію Хана – Шапіро – Уїлкі. Статистичну значущість різниці за середньою арифметичною та її похибкою між групами дослідження визначали за допомогою двостороннього непарного t-критерію Стьюдента. Різницю вважали вірогідною при рівні значущості $p < 0,05$. Критерій Стьюдента застосовували лише в разі нормального розподілу за однаковості генеральних дисперсій вибірок, які порівнювали. Це перевіряли за допомогою F-критерію Фішера. В інших

випадках для порівняння отриманих результатів використовували непараметричний ранговий критерій Манна – Уїтні. Вірогідність змін варіацій у динаміці лікування в разі нормального розподілу у вибірках визначали за парним критерієм Стюдента, в інших випадках – за непараметричним парним Т-критерієм Вілкоксона. Для оцінки ефективності застосування лікувальних програм використовували методику розрахунку показника відношення шансів та його 95% довірчого інтервалу за допомогою програмного забезпечення Past3. Для проведення статистичного аналізу отриманих результатів використовували програмні пакети Statistica for Windows версії 8.0 (Stat Soft inc., США), Microsoft Excel 2007 (Microsoft, США).

Результати та обговорення

Аналіз показників, які вказують на динаміку біохімічних синдромів НАСГ і ліпидограми, виявив більшу ефективність додаткового призначення кверцетину до традиційної терапії у пацієнтів з ЦД 2 типу із ДХП. Так, підвищений до лікування вміст у крові загального білірубину (у 1,8 разу, $p < 0,05$) в обох групах статистично значущо зменшився: в основній групі в 1,4 разу ($p < 0,05$) за рахунок його як некон'югованої фракції і кон'югованої фракції (табл. 1). У групі порівняння рівень загального білірубину знизився в 1,2 разу ($p < 0,05$) за рахунок зниження некон'югованої фракції, тоді як вміст прямого білірубину мав лише тенденцію до зниження ($p > 0,05$). Під впливом лікування у хворих обох груп активність аланінамінотрансферази, підвищена до лікування в 3,6 разу ($p < 0,05$), знизилася відповідно в 1,3 та 1,7 разу ($p < 0,05$).

Нами встановлено значний вплив терапії із додаванням кверцетину на маркери холестазу. Так, підвищена до лікування в 1,9 разу ($p < 0,05$) активність лужної фосфатази і в 1,4 разу ($p < 0,05$) – γ -глутамілтрансспептидази знизилася лише в основній групі в 1,2 разу ($p < 0,05$), але не досягли норми, а у хворих групи порівняння мали тенденцію до підвищення (див. табл. 1).

Аналіз впливу комплексної терапії на вміст загальних ліпідів крові, підвищений до лікування в 1,5 разу ($p < 0,05$), виявив, що у хворих основної групи він знизився в 1,4 разу ($p < 0,05$), а у пацієнтів групи порівняння – в 1,2 разу ($p < 0,05$) із наявністю статистично значущої різниці між показниками після лікування ($p < 0,05$). Рівень загального ХС у крові, підвищений до лікування в 1,7 разу ($p < 0,05$), в основній групі знизився на 27,6% щодо вихідного показника ($p < 0,05$), а у групі порівняння – на 10,5% ($p < 0,05$) із наявністю статистично значущої різниці між показниками після лікування ($p < 0,05$). Вміст у крові ТГ, які до лікування перевищували референтні значення в 1,9 разу, після лікування знизився у хворих основної групи на 43,6% і досяг норми, тоді як у групі порівняння – на 11,3% ($p < 0,05$). Позитивний вплив кверцетину відзначено також і щодо підвищеного в 1,8 разу ($p < 0,05$) до лікування рівня в крові ХС ЛПНГ (після лікування в основній групі він знизився в 1,7 разу ($p < 0,05$), у групі порівняння – в 1,3 разу ($p < 0,05$)) і в 1,3 разу ($p < 0,05$) вмісту ХС ЛПВГ (нормалізація показника в основній групі та відсутність статистично значущих змін у групі порівняння). Проведена терапія сприяла істотному зниженню

Таблиця 1. Вміст маркерів пошкодження печінки та показників ліпідного спектру крові у хворих із поєднаним перебігом неалкогольного стеатогепатиту, діабетичної хвороби нирок та цукрового діабету 2 типу (M \pm m)

Показник	Референтні значення (n = 30)	Група порівняння (n = 28)		Основна група (n = 32)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Білірубін загальний, мкмоль/л	19,12 \pm 1,27	34,25 \pm 1,21*	29,03 \pm 1,19**	34,30 \pm 1,27*	22,11 \pm 1,24** [§]
Аланінамінотрансфераза, ммоль/(л · год)	0,42 \pm 0,05	1,51 \pm 0,16*	1,13 \pm 0,08**	1,52 \pm 0,17*	0,89 \pm 0,06** [§]
γ -Глутамілтрансспептидаза, ммоль/(л · год)	5,06 \pm 0,17	7,22 \pm 0,14*	7,63 \pm 0,15*	7,25 \pm 0,16*	6,08 \pm 0,13** [§]
Загальні ліпіди, ммоль/л	5,87 \pm 0,11	8,85 \pm 0,43*	7,43 \pm 0,25**	8,86 \pm 0,22*	6,35 \pm 0,14** [§]
ХС, ммоль/л	4,38 \pm 0,10	7,26 \pm 0,21*	6,50 \pm 0,10**	7,28 \pm 0,16*	5,27 \pm 0,13** [§]
ТГ, ммоль/л	1,47 \pm 0,03	2,75 \pm 0,07*	2,44 \pm 0,05**	2,73 \pm 0,06*	1,54 \pm 0,03** [§]
ЛПВГ, ммоль/л	1,29 \pm 0,04	0,92 \pm 0,03*	0,98 \pm 0,02*	0,92 \pm 0,02*	1,23 \pm 0,01** [§]
ЛПНГ, ммоль/л	2,43 \pm 0,02	4,42 \pm 0,33*	3,53 \pm 0,21**	4,41 \pm 0,34*	2,59 \pm 0,19** [§]
Індекс атерогенності	2,39 \pm 0,05	6,89 \pm 0,15*	5,63 \pm 0,13**	6,91 \pm 0,14*	3,28 \pm 0,12** [§]

Примітка. * Різниця щодо референтних значень статистично значуща ($p < 0,05$).

** Різниця щодо показників до лікування статистично значуща ($p < 0,05$).

§ Різниця щодо показників контрольної групи після лікування статистично значуща ($p < 0,05$).

індексу атерогенності: в 2,1 разу в основній групі ($p < 0,05$) та в 1,2 разу у групі порівняння ($p < 0,05$).

Отже, кверцетин у комбінації з розувастатином, метформіном та есенціальними фосфоліпідами, кожен з яких має гіполіпідемічні властивості, потенціє їх дію і за сукупністю впливу максимально знижує вміст загальних ліпідів, ХС, ТГ, ХС ЛПНГ у сироватці крові, відновлює пул ЛПВГ та перевищує за інтенсивністю впливу традиційну комбінацію гіполіпідемічних засобів без кверцетину.

Для перевірки ступеня ендотеліпротекторного ефекту кверцетину на тлі рекомендованої протоколом терапії визначали маркери ЕД, фібринолізу та показники тромбоцитарного гемостазу (табл. 2). Значно знижений (в 1,7 разу) до лікування вміст NO у групі порівняння збільшився статистично незначущо ($p > 0,05$), тоді як в основній групі — в 1,5 рази ($p < 0,05$), що можна пояснити впливом кверцетину як ендотеліпротектора, а також впливом метформіну, який знижує ступінь інсулінорезистентності і сприяє зменшенню маси тіла, рівня гіперліпідемії та ризику відкладання проатерогенних фракцій субендотеліально.

Значно знижена у хворих обох груп до лікування ЕЗВД ПА (в 1,7 разу) після лікування зросла в 1,8 разу ($p < 0,05$) лише у хворих основної групи і досягла нормативних значень (див. табл. 2), що є свідченням відновлення судинного тону. До лікування КДЕ у хворих обох груп перевищувала нормативні показники в 1,9 разу ($p < 0,05$). У відповідь на проведене лікування

цей показник статистично значущо знизився: у групі порівняння — на 14,4%, в основній групі — на 38,2% ($p < 0,05$) і досяг норми із наявністю статистично значущої міжгрупової різниці ($p < 0,05$) (див. табл. 2). Отримані результати свідчать, що як статини, так і есенціальні фосфоліпіди та кверцетин володіють статистично значущим ендотеліпротекторним ефектом, однак вплив кверцетину — вирішальний, а ефект досягається за відносно короткий період застосування.

Ендотеліпротекторний вплив статинів є доведеним плейотропним ефектом для всіх представників цієї групи так само, як і стимулювальний вплив статинів на фібриноліз, однак порівняльне вивчення впливу комплексної терапії на фібринолітичну активність вказує на істотні переваги додавання кверцетину над традиційною терапією в цілому (див. табл. 2). Так, істотно загальмована до лікування СФА (в 1,2 разу) в основній групі зросла після лікування в 1,2 разу ($p < 0,05$), тоді як у групі порівняння не змінилась. Знижена до лікування ФФА (в 1,9 разу) після лікування зросла відповідно в 1,7 та 1,2 разу ($p < 0,05$). Компенсаторно активована до лікування НФА (в 1,5 разу) після лікування в основній групі статистично значущо ($p < 0,05$) знизилася в 1,3 разу, що дало позитивний сумарний ефект щодо оптимізації текучості крові у хворих на НАСГ на тлі ЦД 2 типу та ДХН (див. табл. 2).

Позитивний плейотропний ефект встановлено щодо впливу кверцетину на показники тромбоцитарного гемостазу, який взаємозв'язаний із функціональним станом ендотелію. Істотно

Таблиця 2. Показники функціонального стану ендотелію, фібринолізу та тромбоцитарного гемостазу у хворих із поєднаним перебігом неалкогольного стеатогепатиту, діабетичної хвороби нирок та цукрового діабету 2 типу (M ± m)

Показник	Референтні значення (n = 30)	Група порівняння (n = 28)		Основна група (n = 32)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
NO в крові, мкмоль/л	21,29 ± 1,25	12,63 ± 1,45*	13,47 ± 1,21*	12,62 ± 1,64*	18,38 ± 1,13 ^а
ЕЗВД ПА, %	14,15 ± 1,03	8,34 ± 1,32*	10,12 ± 1,15*	8,36 ± 1,31*	15,08 ± 0,74 ^а
КДЕ, 10 ⁹ /л	3,03 ± 0,17	5,71 ± 0,14*	4,89 ± 0,12 ^а	5,70 ± 0,13*	3,52 ± 0,10 ^а
СФА, Е440/(мл · год)	1,68 ± 0,03	1,35 ± 0,03*	1,42 ± 0,02*	1,36 ± 0,03*	1,63 ± 0,01 ^а
НФА, Е440/(мл · год)	0,48 ± 0,02	0,72 ± 0,03*	0,67 ± 0,02*	0,74 ± 0,02*	0,56 ± 0,01 ^а
ФФА, Е440/(мл · год)	1,20 ± 0,02	0,63 ± 0,02*	0,75 ± 0,02 ^а	0,62 ± 0,02*	1,07 ± 0,01 ^а
Ступінь САТ, %	2,10 ± 0,13	6,52 ± 0,15*	5,81 ± 0,13 ^а	6,51 ± 0,17*	3,57 ± 0,12 ^а
Ступінь ІАТ, %	21,32 ± 1,13	54,51 ± 2,72*	43,27 ± 2,41 ^а	54,57 ± 2,75*	29,18 ± 2,15 ^а
Швидкість АТ, %/хв	25,47 ± 1,34	61,27 ± 2,23*	56,53 ± 2,15*	61,28 ± 2,21*	28,39 ± 2,11 ^а
Час АТ, с	135,0 ± 6,50	58,63 ± 5,84*	71,92 ± 4,83 ^а	58,3 ± 5,88*	119,67 ± 3,37 ^а

Примітка. * Різниця щодо референтних значень статистично значуща ($p < 0,05$).

^а Різниця щодо показників до лікування статистично значуща ($p < 0,05$).

^б Різниця щодо показників контрольної групи після лікування статистично значуща ($p < 0,05$).

підвищений (у 3,1 разу) до лікування ступінь САТ у хворих обох груп після лікування знизився в групі порівняння на 10,6 %, в основній групі — на 45,1 % ($p < 0,05$), що вказує на потужний антиагрегаційний ефект кверцетину. Ступінь ІАТ за допомогою АДФ до лікування був підвищений у 2,6 разу ($p < 0,05$). При індукції агрегації АДФ після лікування в обох групах показники ІАТ знизилися відповідно в 1,3 та 1,9 разу ($p < 0,05$), час АТ — в 1,2 та 2,1 разу ($p < 0,05$), швидкість АТ — лише в основній групі в 2,2 разу ($p < 0,05$). Отримані дані свідчать, що вплив кверцетину на агрегаційну здатність тромбоцитів статистично значущо перевищує вплив комплексної терапії без прямих антиагрегантів, що забезпечує оптимальну плинність крові та кровопостачання як печінки, так і нирок.

Висновки

Комплексна терапія НАСГ та ЦД 2 типу із ДХН за допомогою есенціальних фосфоліпідів, статинів та метформіну з додаванням препарату кверцетину перевищує ефективність традиційної

терапії, оскільки сприяє значному зниженню маркерів загострення НАСГ (маркерів цитолізу, холестази), оптимізації ліпідного спектру крові зі зменшенням вмісту холестеролу ліпопротеїнів низької густини, загального холестеролу та тригліцеридів у крові, статистично значущому зростанню вмісту ліпопротеїнів високої густини в крові, відновлює функціональний стан ендотелію (сприяє зниженню кількості десквамованих ендотеліоцитів, зростанню показника ендотеліоцитів, зростанню показника ендотеліоцитів залежної вазодилатації плечової артерії, вмісту в крові монооксиду нітрогену), усуває явища гіперкоагуляційного синдрому без додаткового призначення антиагрегантів унаслідок стимулювання сумарної та ферментативної фібринолітичної активності плазми крові, гальмування спонтанної та індукованої агрегації тромбоцитів.

Перспективою подальших досліджень у цьому напрямі є встановлення інших плейотропних ефектів кверцетину в умовах комплексного лікування пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу із різною коморбідною патологією.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція та дизайн дослідження — О.Х., А.А., К.З.; обстеження хворих, редагування тексту — А.А., К.З.; статистичне опрацювання, написання тексту статті — О.Х., К.З.

Список літератури

1. Антонів А. А., Мандрик О. Є., Доголіч О. І. та ін. Функціональний стан ендотелію у хворих на неалкогольний стеатогепатит на тлі ожиріння та хронічної хвороби нирок // *BIMCO Journal*. — 2018. — С. 72.
2. Білай М. І., Демченко В. О., Білай А. І. та ін. Вплив антиатеросклеротичних засобів природного походження на показники ліпідного обміну при гіперліпідемії в експерименті // *Науковий огляд*. — 2018. — 1(44). — С. 52—59.
3. Гоженко А. І., Сусла О. Б., Клим А. А. та ін. Вплив сеансу гемодіалізу на структурно-функціональний стан ендотелію у хворих із термінальною нирковою недостатністю // *Укр. журн. нефрології та діалізу*. — 2013. — 3(39). — С. 102—107.
4. Григорова І. А., Гелетка О. О., Степаненко О. Ю. Винахідники: Харківський національний медичний університет, патентовласник. Спосіб визначення десквамованих циркулюючих ендотеліоцитів крові. Патент України на корисну модель № 66974. 2012 січня 25.
5. Ждан В. М., Катеренчук І. П. Оптимізація корекції ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з метаболічним синдромом у практиці сімейного лікаря // *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. — 2014. — № 1. — С. 39—43.
6. Іванов Д. Д. Хронічна хвороба нирок: диференційна тактика ренопротекції // *Укр. мед. часопис*. — 2018. — № 2. — С. 63—67.
7. Іваночко Р. Б. Стан системи NO-синтаза/аргіназа і оксидативних процесів у лімфоцитах крові хворих з діабетичною нефропатією до та після сеансу гемодіалізу // *Укр. журн. нефрології та діалізу*. — 2015. — № 3. — С. 53—57.
8. Катеренчук І. П. Фактори серцево-судинного ризику в пацієнтів з хронічною хворобою нирок, які перебувають на програмному гемодіалізі // *Кардиол.: от науки к практике*. — 2017. — № 3. — С. 48—64.
9. Катеренчук І. П., Ткаченко Л. А., Ярмола Т. І. Поширеність основних ускладнень еферентних методів нирково-замісної терапії та їх вплив на показники смертності серед пацієнтів нефрологічного центру ПОКЛ // *Актуал. пробл. сучасн. мед.: Вісн. Укр. мед. стомат. акад.* — 2016. — № 16(4). — С. 99—105.
10. Колесник М. О. Діабетична нефропатія: uptodate (Частина 2) // *Therapia. Укр. мед. вісник*. — 2016. — № 1. — С. 12—17.
11. Кравчун П. Г., Шелест О. М., Ковальова Ю. О. Винахідники: Харківський національний медичний університет, патентовласник. Спосіб визначення порушень функцій ендотелію. Патент України на корисну модель № 52589. 2010 серпня 25.
12. Паньків В. І. Изучение эффективности препарата Вазонат в комплексном лечении больных сахарным диабетом 2-го типа // *Міжнар. ендокринолог. журн.* — 2016. — № 4. — С. 80—84.
13. Степанов Ю. М. Стеатоз печени и стеатогепатит — неизбежность смешанного генеза // *Гастроентерология*. — 2014. — № 4(54). — С. 136—142.
14. Тиц Н. Энциклопедия клинических лабораторных тестов [пер. с англ]. — М: Лабинформ, 1997. — 960 с.
15. Фадеско Г. Д., Кушнір І. Е., Чернова В. М. та ін. Нутригенетична характеристика хворих з неалкогольною жировою хворобою печінки на тлі метаболічного синдрому // *Сучасна гастроентерол.* — 2018. — № 6. — С. 7—13.
16. Харченко Н. В., Анохина Г. А., Харченко В. В. Коррекция нарушен функционального состояния печени, содержания липидов, гомоцистеина в крови, эндотелиальной функции и энергетического обмена у больных неалкогольным стеатогепатитом в сочетании с гипертонической болезнью // *Сучасна гастроентерол.* — 2011. — № 1(5). — С. 27—32.
17. Хухліна О. С., Антонів А. А. Неалкогольна жирова хвороба печінки та хронічна хвороба нирок: патогенез взаємообтяження, особливості клініки, діагностики, прогнозування перебігу [монографія]. — Чернівці, 2018. — 247 с.
18. Хухліна О. С., Антонів А. А., Дудка І. В. та ін. Клінічна ефективність S-аденозилметіоніну та мельдонію за коморбідного перебігу неалкогольного стеатогепатиту, ожиріння та

- XXH I—II стадії // Актуальні проблеми сучасної медицини. — 2017. — № 4. — С. 167—173.
19. Хухліна О. С., Антонів А. А., Мандрик О. Є., та ін. Неалкогольна жирова хвороба печінки та коморбідні стани: особливості патогенезу, клініки, діагностики, лікування [монографія]. — Чернівці: Б. в., 2017. — 188 с.
 20. Хухліна О. С., Антонів А. А., Мандрик О. Є., та ін. Особливості корекції ліпідного спектру крові при неалкогольному стеатогепатиті за коморбідності з гіпертонічною хворобою II стадії // Український журнал медицини, біології та спорту. — 2018. — 3(12). — Р. 119—124.
 21. Agostoni C., Bresson J.L., Fairweather-Tait S. et al. Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to quercetin and protection of DNA, proteins and lipids from oxidative damage (ID 1647), «cardiovascular system» (ID 1844), «mental state and performance» (ID 1845), and «liver, kidneys» (ID 1846) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006 // EFSA Journal. — 2011. — 9(4). — 2067. doi: 10.2903/j.efsa.2011.2067.
 22. Anand David A.V., Arulmoli R., Parasuraman S. Overviews of Biological Importance of Quercetin: A Bioactive Flavonoid // Pharmacogn Rev. — 2016. — 10(20). — P. 84—89.
 23. Bioavailability and Metabolic Pharmacokinetics of Rutin and Quercetin in Rats / Chi-Yu Yang, Su-Lan Hsiu, Kuo-Ching Wen. et al. // Journal of Food and Drug Analysis. — 2005. — 13(3). — P. 244—250.
 24. Jang H.R., Kang D., Sinn D.H. et al. Nonalcoholic fatty liver disease accelerates kidney function decline in patients with chronic kidney disease: a cohort study // Sci. Rep. — 2018. — Vol. 8(1). — P. 4718. doi: 10.1038/s41598-018-23014-0.
 25. Miltonprabu S., Tomczyk M., SkalickaWoźniak K. et al. Hepatoprotective effect of quercetin: From chemistry to medicine // Food Chem Toxicol. — 2017. — Vol. 108 (Pt B). — P. 365—374.
 26. Padma V.V., Lalitha G., Shirony N.P., Baskaran R. Effect of quercetin against lindane induced alterations in the serum and hepatic tissue lipids in wistar rats // Asian Pac J. Trop Biomed. 2012. — 2(11). — P. 910—915.
 27. Son H.Y., Lee M.S., Chang E. et al. Formulation and characterization of quercetin-loaded oil in water nanoemulsion and evaluation of hypocholesterolemic activity in rats // Nutrients. — 2019. — Vol. 11(2). — pii: E244.
 28. Vovkun T., Yanchuk P., Shtanova L. et al. Water-soluble quercetin modulates the choleresis and bile lipid ratio in rats // Gen Physiol. Biophys. — 2018. — Vol. 37(1). — P. 111—120.
 29. Vovkun T.V., Yanchuk P.I., Shtanova L.Y., Veselsky S.P., Reshetnik E.N., Shalamay A.S., Baranowsky V.A. Exocrine function of the liver in rats exposed to corvitin // Int. J. Physiol. Pathophysiol. — 2017. — 8(3). — P. 207—217.
 30. Ying H.Z., Liu Y.H., Yu B., Wang Z.Y., Zang J.N., Yu C.H. Dietary quercetin ameliorates nonalcoholic steatohepatitis induced by a high-fat diet in gerbils // Food Chem Toxicol. — 2013. — 52. — P. 53—60.
 31. Zhang M., Xie Z., Gao W., Pu L., Wei J., Guo C. Quercetin regulates hepatic cholesterol metabolism by promoting cholesterol-to-bile acid conversion and cholesterol efflux in rats // Nutr Res. — 2016. — 36(3). — P. 271—279.

О. С. Хухлина, А. А. Антонив, З. Я. Коцюбийчук

Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы

Патогенетическое обоснование коррекции дисфункции эндотелия кверцетином в комплексном лечении неалкогольного стеатогепатита и диабетической болезни почек у больных с сахарным диабетом 2 типа

Цель — выяснить влияние комплекса средств (метформина, розувастатина, эссенциальных фосфолипидов и кверцетина) на состояние липидного спектра крови, функциональное состояние эндотелия, систему фибринолиза и тромбоцитарного звена гемостаза, которые являются факторами прогрессирования неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) и диабетической болезни почек.

Материалы и методы. Проведено исследование в динамике лечения у 60 (34 женщины та 26 мужчин) больных НАСГ с сахарным диабетом (СД) 2 типа и диабетической болезнью почек I—IV стадии. В зависимости от лечения по случайному признаку больных разделили на две группы. Группа (n = 28) сравнения получала гипокалорийную диету с учетом ограничений диеты №9, для лечения НАСГ — эссенциальные фосфолипиды в дозе 300 мг по 2 капсулы три раза в сутки в течение 30 дней, для лечения СД 2 типа и гиперлипидемии — метформина гидрохлорид в дозе 1000 мг/сут, розувастатин в дозе 5 мг 1 раз в сутки в течение 30 дней. Основная группа (n = 32), кроме аналогичных диетических рекомендаций, эссенциальных фосфолипидов, гипогликемизирующей и гиполлипидемической терапии в течение 30 дней, получала препарат кверцетина и повидона по 500 мг в 100 мл изотонического раствора натрия хлорида в течение 10 дней. Средний возраст пациентов составил (53,8 ± 3,52) года. Контрольную группу образовали 30 здоровых лиц соответствующего возраста.

Результаты. Для проверки степени эндотелиопротекторного эффекта кверцетина на фоне рекомендованной протоколом терапии определяли маркеры эндотелиальной дисфункции, фибринолиза и показатели тромбоцитарного гемостаза. Значительно сниженное (в 1,7 раза) до лечения содержание монооксида азота в группе сравнения увеличилось статистически незначительно (p < 0,05), а в основной группе — в 1,5 раза (p < 0,05), что можно объяснить влиянием кверцетина как эндотелиопротектора, а также влиянием метформина, который снижает степень инсулинорезистентности и способствует уменьшению массы тела, снижению уровня гиперлипидемии и риска отложения проатерогенных фракций субэндотелиально.

Выводы. Комплексная терапия НАСГ и СД 2 типа с диабетической болезнью почек с помощью эссенциальных фосфолипидов, статинов и метформина с добавлением препарата кверцетина превышает по эффективности традиционную терапию, поскольку способствует существенному снижению маркеров обострения НАСГ, оптимизации липидного спектра крови, статистически значимому увеличению содержания липопротеинов высокой плотности в крови, нормализует функциональное состояние эндотелия, устраняет явления гиперкоагуляционного синдрома без дополнительного назначения антиагрегантов.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, сахарный диабет 2 типа, диабетическая болезнь почек, кверцетин.

O. S. Khukhlina, A. A. Antoniv, Z. Ya. Kotsiubiichuk

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi

Pathogenetic rationale for correction of endothelial dysfunction with quercetin in the complex treatment of non-alcoholic steatohepatitis and diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus

Objective — to determine effects of therapeutical complex, including metformin, rosuvastatin, essential phospholipids and quercetin, on the state of blood lipid spectrum, endothelial function, fibrinolysis system and platelet hemostasis, which are factors in the progression of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and diabetic kidney disease (DKD).

Materials and methods. The investigation was performed in the dynamics of treatment of 60 NASH patients with type 2 diabetes mellitus (DM 2) and DKD of stage I—III. Depending on the prescribed treatment patients were randomized into 2 groups. The comparison group 1 (28 subjects) was administered hypocaloric diet with account of dietary restrictions #9, received essential phospholipids 300 mg 2 caps. 3 times a day) during 30 days for the NASH treatment, and antidiabetic and lipid-lowering therapy with metformin hydrochloride 1000 mg per day, rosuvastatin (5 mg 1 time per day) for 1 month. Group 2 consisted of 32 patients and in addition to the similar 30 days of dietary recommendations, essential phospholipids, hypoglycemic and hypolipidemic therapy, received quercetin and povidone 500 mg intravenously in 100 ml of isotonic sodium 10 mg for 10 days. The mean age of patients was 53.8 ± 3.52 years. The comparison group consisted of 30 healthy age-matching subjects.

Results. Parameters of endothelial dysfunction, fibrinolysis and platelet hemostasis were determined to check the degree of endothelial-protective effects of Quercetin against the background of the recommended protocol therapy. As a result of treatment, baseline significantly reduced NO levels (in 1.7 times) in patients of group 1 increased insignificantly ($p > 0.05$), and significantly raised in 1.5 times ($p < 0.05$) in group 2. This can be explained by effects of Quercetin as an endothelial protector, as well as by metformin effects, which reduces degree of insulin resistance and promotes body weight reduction, as well as reduction of hyperlipidemia level and probability of deposition of subendothelial proatherogenic fractions.

Conclusions. Combined therapy of NASH with DM 2 and diabetic kidney disease with the use of essential phospholipids, statins and metformin with addition of Quercetin was more effective than traditional therapy: it significantly reduced the markers of NASH exacerbation, optimized blood lipid spectrum, restored endothelial functional state, eliminated the phenomena of hypercoagulable syndrome without the additional administration of antiplatelet agents.

Key words: non-alcoholic steatohepatitis, type 2 diabetes mellitus, diabetic kidney disease, quercetin.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Хухліна О. С., Антонів А. А., Коцюбійчук З. Я. Патогенетичне обґрунтування корекції дисфункції ендотелію кверцетином у комплексному лікуванні неалкогольного стеатогепатиту та діабетичної хвороби нирок у хворих на цукровий діабет 2 типу // Український терапевтичний журнал. — 2021. — № 2. — С. 27—34. <http://doi.org/10.30978/UTJ2021-2-27>.
- Khukhlina OS, Antoniv AA, Kotsiubiichuk ZYa. Pathogenetic rationale for correction of endothelial dysfunction with quercetin in the complex treatment of non-alcoholic steatohepatitis and diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus [in Ukrainian]. Ukrainian Therapeutic Journal. 2021;2:27-34. <http://doi.org/10.30978/UTJ2021-2-27>.