

УДК 616.36-003.826-085:615.273.5]-053

©В. П. Присяжнюк, О. І. Волошин

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

ОСОБЛИВОСТІ ВИКОРИСТАННЯ КВЕРЦЕТИНУ В ПАЦІЄНТІВ ІЗ НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУП

ОСОБЛИВОСТІ ВИКОРИСТАННЯ КВЕРЦЕТИНУ В ПАЦІЄНТІВ ІЗ НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУП – Вивчено ефективність використання кверцетину в комплексному лікуванні пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки різних вікових груп. Упродовж двох тижнів лікування біохімічні показники, які відображають процеси цитолізу та холестази, а також антиоксидантний статус організму, ефективніше коригувалися у хворих, які додатково до стандартного лікування отримували кверцетин. У пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки молодого віку лікування із включенням кверцетину сприяло кращій корекції цитолітичного, холестатичного синдромів та відновленню активності антиоксидантних систем порівняно з пацієнтами зрілого та похилого віку.

ОСОБЕННОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КВЕРЦЕТИНА У ПАЦИЕНТОВ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП – Изучена эффективность использования кверцетина в комплексном лечении больных неалкогольной жировой болезнью печени разных возрастных групп. В течение двух недель лечения биохимические показатели, которые отражают процессы цитолиза и холестаза, а также антиоксидантный статус организма эффективно корректировались у больных, которые дополнительно к стандартному лечению принимали кверцетин. У пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени молодого возраста лечение с включением кверцетина способствовало лучшей коррекции цитолитического, холестатического синдромов и восстановлению активности антиоксидантных систем по сравнению с пациентами зрелого и пожилого возраста.

PECULIARITIES OF QUERCETIN MANAGEMENT IN PATIENTS WITH NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE OF DIFFERENT AGE GROUPS – The efficiency of Quercetin management in patients with nonalcoholic fatty liver disease in different age groups was studied. Within two weeks of treatment biochemical indicators that reflect the processes of cytolysis, cholestasis and antioxidant status of the body were more effectively adjusted in patients, which in addition to standard treatment received Quercetin. Patients with nonalcoholic fatty liver disease of young age with the inclusion of Quercetin treatment contributed to a better correction of cytolytic, cholestatic syndromes and restoration of antioxidative systems compared with those in mature and elderly.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, кверцетин.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, кверцетин.

Key words: nonalcoholic fatty liver disease, Quercetin.

ВСТУП Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) сьогодні є найпоширенішою нозологією серед захворювань печінки [1]. Зокрема, її поширеність складає 20–30 % дорослого населення у країнах Західної Європи та Північної Америки та 15 % у країнах Азії [7]. Збільшення захворюваності на НАЖХП відбувається на тлі зростання кількості осіб із ожирінням, метаболічним синдромом та цукровим діабетом [5]. Згідно з останніми даними у 80–90 % осіб із надмірною масою або ожирінням розвивається неалкогольний стеатоз печінки, водночас, це захворювання трапляється і у 10–15 % осіб з нормаль-

ною масою тіла [9, 11]. За даними K. Das et al., 2010, НАЖХП є причиною розвитку криптогенного цирозу в 15–20 % хворих [8].

Існують відомості про гендерні та расові відмінності у поширеності НАЖХП. Зокрема, у дослідженні Z. W. Chen et al., 2008, у якому обстежено більше 26 тис. пацієнтів, ознаки НАЖХП виявлені у 31 % чоловіків та 16 % жінок [12]. Чоловіча стать також асоційована із підвищеною активністю амінотрансфераз, частішим розвитком фіброзу печінки і вищим показником загальної смертності у пацієнтів із НАЖХП. Серед різних національностей, НАЖХП найбільш часто виявляється у представників латиноамериканських народів, водночас, найрідше це захворювання реєструється у афроамериканців [10]. Зважаючи на все вищезазначене, важливим є питання оптимізації лікувальних схем пацієнтів із НАЖХП.

Метою дослідження стало вивчити ефективність використання кверцетину в комплексному лікуванні пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки різних вікових груп.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Обстежено 56 пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки віком від 21 до 72 ($54,52 \pm 12,3$) років. Серед обстежених пацієнтів переважали чоловіки – 33 (58,9 %). Тривалість захворювання з моменту встановлення діагнозу НАЖХП становила від 1 до 5 років. Усім пацієнтам призначали загальноприйняте лікування, згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України № 1051 від 28.12.2009 “Про надання медичної допомоги хворим гастроентерологічного профілю”.

Хворих поділили на дві групи відповідно до отриманого лікування. Основну групу склали 36 пацієнтів із НАЖХП, яким зараз із стандартним лікуванням призначали таблетки “Квертин” (“Кверцетин”) (ЗАТ НВЦ “Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод”) у дозі 40 мг (1 таблетка) тричі на день за 30 хв до споживання їжі впродовж 14–16 днів.

Групу порівняння склали 20 пацієнтів із НАЖХП, які отримували загальноприйняте базисне лікування. Контрольну групу становили 20 практично здорових волонтерів, репрезентативних за віком та статтю до пацієнтів досліджуваних груп.

Усім обстеженим пацієнтам проведено загальноприйнятій комплекс клінічно-лабораторних та інструментальних методів дослідження. Кров для проведення біохімічних досліджень у кількості 15 мл брали із літкової вени вранці натще. Збір крові здійснювали двічі: у 1–2 день перебування хворого в стаціонарі та після закінчення курсу лікування на 14–16 добу.

Біохімічні дослідження крові проводили на біохімічному аналізаторі Accent-300 “Cormay S. A.” (Польща) за допомогою стандартних реактивів та методик на базі лабораторії Чернівецького обласного діагностичного центру.

Активність процесів вільнорадикального окиснення визначали спектрофотометричним методом за вмістом у крові реакційних продуктів тіобарбітурової кислоти (ТБК-реакційних продуктів) [3]. Досліджували вміст відновленого глутатіону (ВГ) в крові за методом О. В. Травіної [6], також проводили визначення активностей каталази – за методом М. А. Королюк та співавт. [4], глутатіонпероксидази (ГП) – за методикою І. В. Геруша, Н. П. Григор'євої, І. Ф. Мещишена [2].

Для визначення статистичних відмінностей між двома незалежними групами використовували критерій Манна–Уїтні. Достовірність змін показників у динаміці лікування визначали за допомогою критерію Вілкоксона. Достовірною вважали ймовірність похибки менше 5 % ($p < 0,05$).

Клінічні дослідження виконані з дотриманням основних положень GCP (1996 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2000 рр.) і наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ У пацієнтів із НАЖХП, які додатково до основного лікування отримували кверцетин у зазначеному дозуванні, спостерігали більш раннє покращання самопочуття, зменшення відчуття тяжкості в правому підребер'ї та неприємних відчуттів у ділянці серця, зростала толерантність до фізичного навантаження, покращувалися якісні показники життя.

Динаміку досліджуваних біохімічних показників наведено у таблиці 1. Концентрації загального білірубину та його фракцій у більшості з обстежених не була збільшена. Лише в окремих пацієнтів, здебільшого зрілого та похилого віку, відзначали незначну гіпербілірубінемію при госпіталізації у стаціонар, яка була корегована до завершення стаціонарного етапу лікування (табл. 1).

Упродовж лікування в пацієнтів основної групи достовірно знижувалася активність аспартатамінотрансферази (АсАТ) на 31,6 % ($p < 0,05$) та аланінамінотрансферази (АлАТ) – на 34,2 % ($p < 0,05$). Для хворих групи порівняння була властива лише тенденція до зменшення активності цих ферментів (табл. 1). Зазначене свідчить про більш ефективне зниження

активності цитолізу в таких пацієнтів, порівняно з тими, які отримували лише основну терапію. Отримані біохімічні дані відповідали зменшенню клінічних проявів, які відображають загальносоматичний статус, стан печінки та серцево-судинної системи.

Після проведеного лікування у пацієнтів, які додатково до комплексної терапії приймали кверцетин, спостерігали більш значне зниження активності загальної лактатдегідрогенази (ЛДГ) порівняно із таким у хворих групи порівняння (табл. 1). Проте достовірним таке зменшення не було, а рівень активності ЛДГ після лікування у хворих обох груп був вищим, порівняно з контрольними показниками у групі практично здорових осіб, що вказує на необхідність продовження лікування на амбулаторно-поліклінічному етапі.

У більшості пацієнтів із НАЖХП виявлено незначне підвищення активності лужної фосфатази (ЛФ), що клінічно супроводжувалося проявами холестази. Упродовж лікування спостерігали тенденцію до зниження активності цього ферменту (табл. 1).

Активність γ -глутамілтранспептидази (ГГТП) достовірно знижувалася у пацієнтів обох груп. Зокрема, у пацієнтів основної групи таке зниження становило 51,7 % ($p < 0,05$), у групі порівняння – 26,4 % ($p < 0,05$) (табл. 1). Зазначене відображає зменшення проявів ендогенного інтоксикаційного та холестатичного синдромів у обстежених. Виявлені біохімічні зміни відповідали клінічній картині хворих, які відзначали поліпшення загального самопочуття, особливо зменшення інтенсивності диспепсичних розладів. Варто відмітити, що у пацієнтів із НАЖХП молодого віку спостерігали швидше зниження активності ГГТП та кращий регрес клінічних проявів інтоксикаційного та холестатичного синдромів порівняно із хворими старших вікових груп.

Для пацієнтів, які додатково до основного лікування отримували кверцетин, характерним було зменшення концентрації холестерину на 22,7 % ($p < 0,05$) та тригліцеридів – на 37,3 % ($p < 0,05$) (табл. 1). У групі порівняння вміст зазначених речовин упродовж двотижневого періоду лікування не знижувався. Таке зменшення вмісту холестерину та тригліцеридів у крові лікованих із додатковим застосуванням кверцетину вказує на гіпохолестеринемічні та антиатерогенні властивості препарату.

Таблиця 1. Вміст окремих біохімічних показників крові у пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки у динаміці лікування ($M \pm m$, n , p)

Показник	ПЗО ($n=20$)	Група порівняння ($n=20$)		Основна група ($n=36$)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Глюкоза, ммоль/л	4,60±0,23	6,06±0,41	5,72±0,47	6,30±0,51	5,98±0,56
Білірубін загальний, мкмоль/л	10,97±1,23	14,50±4,92	14,07±3,92	11,82±2,52	8,86±1,45
Білірубін прямий, мкмоль/л	2,86±0,32	4,36±0,52	3,16±0,27	2,54±0,32	2,09±0,22
Холестерин, ммоль/л	4,45±0,14	5,80±0,62*	5,26±0,72*	5,68±0,51*	4,39±0,39**
Тригліцериди, ммоль/л	1,30±0,15	2,06±0,17*	1,79±0,25*	2,09±0,28*	1,31±0,14**
АсАТ, Од/л	27,40±2,21	37,12±7,82*	34,00±5,83*	42,50±5,38*	31,14±4,65**
АлАТ, Од/л	23,80±2,52	39,33±5,61*	36,92±4,61*	42,83±3,87*	28,17±3,12**
ЛДГ (заг.), Од/л	361,30±21,47	437,22±29,37*	425,62±33,41*	447,00±28,52*	423,50±37,44*
ЛФ, Од/л	78,70±5,83	92,66±7,82*	88,25±7,65	89,30±8,39	78,00±6,92
ГГТП, Од/л	25,50±2,38	70,82±9,23*	52,15±6,39**/**	66,50±5,64*	32,10±5,11**

Примітки: 1) ПЗО – практично здорові особи;

2) * – достовірність відмінностей ($p < 0,05$) порівняно з показниками в групі практично здорових людей;

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

Результати дослідження ВРОЛ та антиоксидантного захисту в крові наведено у таблиці 2. Достовірне зростання концентрації ВГ на 41,4 % ($p < 0,05$) упродовж лікування спостерігалось у пацієнтів, які додатково отримували кверцетин. Активність ГП упродовж лікування знизувалася у пацієнтів обох груп, проте достовірним таке зменшення не було (табл. 2). У хворих основної групи зазначені зміни поєднувались зі зниженням концентрації загального білірубину та його фракцій, зменшенням активності АсАТ, АлАТ, ЛДГ (заг.), ЛФ та ГГТП.

Активність каталази крові достовірно зростала після лікування із застосуванням кверцетину в середньому на 47,7 % ($p < 0,05$), порівняно з такою до лікування, у пацієнтів групи порівняння – на 21,7 % ($p < 0,05$) (табл. 2). Вміст ТБК-реакційних продуктів був

підвищений у крові всіх хворих із НАЖХП порівняно з групою практично здорових осіб. Після проведеного лікування достовірного зниження концентрації цих середників вдалось досягти у пацієнтів основної групи, у яких вона зменшувалася на 28,3 % ($p < 0,05$) порівняно з показниками до лікування. У хворих групи порівняння після лікування спостерігалася лише тенденція до зниження концентрації ТБК-реакційних продуктів у крові (табл. 2). Краще відновлення антиоксидантного захисту впродовж лікування у стаціонарі спостерігали у хворих молодого віку, в пацієнтів зрілого, а особливо осіб похилого віку, процеси відновлення проходили повільніше, що вказує на необхідність продовження обраної схеми лікування на амбулаторно-поліклінічному етапі.

Таблиця 2. Показники антиоксидантного захисту та вміст молекулярних продуктів вільнорадикального окиснення ліпідів у крові пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки у динаміці лікування ($M \pm m$, n, p)

Показник	ПЗО (n=20)	Група порівняння (n=20)		Основна група (n=36)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Глутатіон відновлений, ммоль/л	1,10±0,17	0,81±0,14*	0,87±0,12	0,70±0,11*	0,99±0,12**
Глутатіонпероксидаза, нмоль/хв*мг гемоглобіну	92,97±10,27	144,10±12,47*	118,59±10,83*	155,28±14,75*	112,10±12,62*
Каталаза, мкмоль/хв*л	14,72±0,54	12,71±1,22*	15,47±1,24**	10,45±0,93*	15,40±1,52**
ТБК-реакційні продукти еритроцитів, мкмоль/л	11,30±1,27	15,05±1,82*	12,93±1,68	16,20±2,48*	11,62±1,78**

Примітки: 1) ПЗО – практично здорові особи;

2) * – достовірність відмінностей ($p < 0,05$) порівняно з показниками в групі практично здорових людей;

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

ВИСНОВКИ 1. У пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки, які додатково до стандартного лікування приймали кверцетин, упродовж двох тижнів лікування ефективніше коригувалися показники, які відображають процеси цитолізу, холестази та антиоксидантного захисту організму.

2. В обстежених осіб молодого віку із зазначеною патологією лікування з включенням кверцетину сприяло кращій корекції цитолітичного, холестатичного синдромів та відновленню активності антиоксидантних систем порівняно з пацієнтами зрілого та похилого віку.

Перспективу подальших досліджень вбачаємо у вивченні ефективності кверцетину при ліванні пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки на амбулаторно-поліклінічному етапі з визначенням термінів їх застосування залежно від активності патологічного процесу та віку хворих.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бабак О. Я. Вплив сироваткового рівня адипонектину на вираженість неалкогольного стеатозу печінки у хворих на цукровий діабет 2 типу з надлишковою масою тіла / О. Я. Бабак, О. В. Колеснікова, І. В. Шуть // Сучасна гастроентерологія. – 2011. – № 1 (57). – С. 5–11.
2. Геруш І. В. Стан глутатіонової системи крові за умов експериментального виразкового ураження гастродуоденальної зони та дії настойки ехінацеї пурпурової / І. В. Геруш, І. Ф. Мецишен // Вісн. пробл. біол. та мед. – 1998. – № 7. – С. 10–15.

3. Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике / В. С. Камышников. – Минск : Интерпрессервис, 2003. – 275 с.

4. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова [и др.] // Лаб. дело. – 1998. – № 1. – С. 16–19.

5. Особливості лікування неалкогольного стеатогепатиту у хворих на цукровий діабет / Н. В. Харченко, Г. А. Анохіна, В. В. Харченко [та ін.] // Сучасна гастроентерологія. – 2011. – № 2 (58). – С. 60–64.

6. Травина О. В. Руководство по биохимическим методам исследования / О. В. Травина. – М. : Медгиз, 1995. – 256 с.

7. Bellentani S. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease / S. Bellentani, F. Scaglioni, M. Marino // Dig. Dis. – 2010. – № 28. – P. 155–161.

8. Nonobese population in a developing country has a high prevalence of nonalcoholic fatty liver and significant liver disease / K. Das, K. Das, P. S. Mukherjee [et al.] // Hepatology. – 2010. – № 51. – P. 1593–1602.

9. Ozturk Z. A. Insulin sensitizers for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease / Z. A. Ozturk, A. Kadayifci // World J. Hepatol. – 2014. – № 4. – P. 199–206.

10. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study / C. D. Williams, J. Stengel, M. I. Asike [et al.] // Gastroenterology. – 2011. – № 140. – P. 124–131.

11. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis / K. Promrat, D. E. Kleiner, H. M. Niemeier [et al.] // Hepatology. – 2010. – № 51. – P. 121.

12. Relationship between alanine aminotransferase levels and metabolic syndrome in nonalcoholic fatty liver disease / Z. W. Chen, L. Y. Chen, H. L. Dai [et al.] // J. Zhejiang Univ. Sci. B. – 2008. – № 9. – P. 616–622.

Отримано 20.01.15