

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ТЕРАПІЇ ІМЕНІ Л. Т. МАЛОЇ

УКРАЇНСЬКИЙ ТЕРАПЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

ЗАСНОВАНИЙ У 1998 РОЦІ

**Спеціалізоване науково-практичне видання
терапевтів і сімейних лікарів**

Журнал включено
до Переліку наукових фахових видань України з медичних наук
Додаток 8 до наказу Міністерства освіти і науки України
№ 1328 від 21.12.2015 р.

Журнал зареєстровано в міжнародних
наукометричних системах Science Index, Google Scholar
та в спеціалізованому каталозі Ulrich's Periodicals Directory

Журнал внесено до загальнодержавних баз даних «Україніка наукова»,
Національної бібліотеки України імені В.І. Вернадського

Матеріали публікуються в УРЖ «Джерело»

УКРАЇНСЬКИЙ ТЕРАПЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Головний редактор Г.Д. Фадєєнко

Редакційна колегія

Абрагамович О.О. (Львів)
Амосова К.М. (Київ)
Бабак О.Я. (Харків) (науковий редактор)
Біловол О.М. (Харків)
Воевода М.І. (Новосибірськ, Росія)
Волков В.І. (Харків)
Гаргін В.В. (Харків)
Гріднев О.Є. (Харків)
Денисенко В.П. (Харків)
Дикун І. (Дикун І.) (Ессен, Німеччина)
Журавльова Л.В. (Харків)
Зав'ялова Л.Г. (Новосибірськ, Росія)
Ісаєва Г.С. (Харків)
Коваленко В.М. (Київ)
Коваль С.М. (Харків)
Колеснікова О.В. (Харків)
(заступник головного редактора)
Копиця М.П. (Харків)

Коркушко О.В. (Київ)
Крахмалова О.О. (Харків)
Несен А.О. (Харків)
Нетяженко В.З. (Київ)
Рудик Ю.С. (Харків)
Серік С.А. (Харків)
Симонова Г.І. (Новосибірськ, Росія)
Синяченко О.В. (Лиман)
Топчій І.І. (Харків)
Фещенко Ю.І. (Київ)
Черних В.П. (Харків)
Чернишов В.А. (Харків)
Швець О.В. (Київ)
Янушевич А. (Januszewicz A.)
(Варшава, Польща)
Розенман Й. (Rozenman Y.)
(Тель-Авів, Ізраїль)

Засновники

Державна установа
«Національний інститут терапії
імені Л. Т. Малої НАМН України»,
ПП «ІНПОЛ ЛТМ»

Реєстраційне свідоцтво

КВ № 16646-5118ПР від 21.05.2010 р.

Рекомендовано Вченою радою Національного інституту терапії імені Л. Т. Малої НАМН України

Протокол № 8 від 21.11.2017 р.

Видавець

ПП «ІНПОЛ ЛТМ»

Відповідальний секретар

О.М. Берник

Літературний редактор

О.П. Кісліцина

Комп'ютерна верстка

А.В. Корженівська
ФОП Шкода Ю.В.

Періодичність

4 рази на рік

Друк

ТОВ «Поліграфічна компанія «Гепард»»,
03035, м. Київ, вул. Сурикова, 3/3

Підписано до друку 22.11.2017 р.

Ум. друк. арк. 10,23

Формат 60 × 84/8. Папір офсет.

Друк офсет. Замовлення № 4-17Т

Тираж 1000 прим.

Адреса редакції та видавця

01030, м. Київ,
вул. М. Коцюбинського, 8а

Телефони:

(044) 465-30-83, 278-46-69, 309-69-13

E-mail: journals@vitapol.com.ua

Передплатний індекс 21931

Відповідальність за зміст, добір та викладення фактів у статтях несуть автори, за зміст та оформлення інформації про лікарські засоби — замовники. Передрук опублікованих статей можливий за згоди редакції та з посиланням на джерело.

Знаком □ позначена інформація про лікарські засоби для медичних працівників.

Матеріали зі знаком © друкуються на правах реклами.

За зміст рекламних матеріалів відповідають рекламодавці.

Видання призначене для фахівців галузі охорони здоров'я.

© Український терапевтичний журнал, 2017

© ПП «ІНПОЛ ЛТМ», 2017

www.utj.com.ua, www.vitapol.com.ua

Особливості терапевтичної дії кверцетину при тривалому застосуванні в комплексному лікуванні хворих на остеоартроз з високим рівнем коморбідності, кардіоваскулярного і гастроінтестинального ризиків



**Л.О. Волошина¹,
С.І. Сміян²,
О.І. Доголіч¹**

Мета роботи — вивчити вікові особливості поширеності і вираженості коморбідних захворювань у хворих на остеоартроз (ОА) та дослідити вплив тривалого застосування кверцетину в комплексному лікуванні таких хворих.

Матеріали та методи. У 120 хворих на ОА I—III клініко-рентгенологічних стадій досліджено особливості поширеності коморбідних процесів, про- й антиоксидантних систем, ліпідного обміну в крові. В основній групі хворих у комплексному лікуванні застосовували кверцетин упродовж 3 міс.

Результати та обговорення. Встановлено, що у хворих на ОА у віці старше 50 років спостерігаються прогресування проявів ОА, зростаючий рівень і вираженість явищ коморбідності з домінуванням судинних захворювань, прогресуючі явища оксидативного стресу, дисліпідемії та низькоінтенсивного запалення в крові. Метаболічні порушення розглядаються як спільні неспецифічні патогенетичні ланки ОА та коморбідних процесів. 3-місячне застосування кверцетину покращує загальні результати лікування ОА та коморбідних захворювань, суттєво знижує рівні оксидативних порушень, дисліпідемії та низькоінтенсивного системного запалення відносно групи порівняння.

Висновки. Із зростанням віку пацієнтів прогресують прояви ОА, рівень і вираженість коморбідних процесів, явища оксидативного стресу та дисліпідемії. Тривале застосування кверцетину в комплексному лікуванні сприяє покращенню результатів лікування виявлених недуг, ефективніше зменшує прояви оксидативного стресу та дисліпідемії.

Ключові слова:

остеоартроз, коморбідність, метаболічні порушення, лікування, кверцетин.

Остеоартроз (ОА) є одним з найбільш поширених вікозалежних захворювань опорно-рухового апарату, в патогенетичній основі якого лежать дегенеративно-дистрофічні ураження суглобових тканин на фоні системного низькорівневого запального процесу [2, 9, 13, 14]. Цій хворобі притаманний один з найвищих рівнів коморбідності, особливо за рахунок уражень серцево-судинної системи з високим рівнем кардіоваскулярного ризику (КВР) та органів травлення з підвищеним рівнем гастроінтестинального ризику (ГІР) [8, 9, 21].

На сьогодні коморбідність визнана однією з ключових проблем сучасної медицини, що вимагає поглибленого дослідження, особливо при найбільш поширених та соціально значущих захворюваннях [5, 12, 22]. У різний віковий період пацієнта явища коморбідності є різноваріантними за кількістю, якістю та ступенем їх вираженості, що значно ускладнює реалізацію лікувального процесу основної недуги, в тому

¹ ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», Чернівці

² ВДНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського»

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Волошина Лариса Олександрівна
к. мед. н., доц. кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб

58002, м. Чернівці,
Театральна площа, 2
Тел. (050) 573-90-97
E-mail: voloshka03@ukr.net

Стаття надійшла до редакції
26 жовтня 2017 р.

числі за існуючими протоколами, побудованими на засадах доказової медицини [19, 22]. Донині не існує узгоджених протоколів лікування коморбідних пацієнтів навіть при найпоширеніших захворюваннях [19, 21, 22].

Академік В.М. Коваленко, відзначаючи важливість наукових розробок з коморбідності в ревматології, вважає важливим визначення «загальної патогенетичної платформи» для основної і коморбідних хвороб з метою активного впливу на механізми їх виникнення та прогресування шляхом застосування ліків багатогранної дії як важливого заходу в уникненні поліпрагмазії [4]. Найбільш поширеною неспецифічною патогенетичною платформою для більшості коморбідних захворювань, особливо судинного, метаболічного генезу вважають оксидативний стрес, ендотеліальну дисфункцію і нітрозитивний стрес та системне низькорівневе запалення. Враховуючи домінування при ОА вікових уражень серцево-судинної системи та зростання при цьому рівнів КВР, певною мірою і ГР — за рахунок набутих уражень системи травлення та гастроентеротоксичної дії часто застосовуваних при ОА нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), одним з таких засобів може вважатися кверцетин. Тим більше, що і донині дискутується гіпотеза про важливість мікросудинних і метаболічних порушень у кістковій тканині (ішемія, набряк, мікротромбози), особливо в її субхондральній частині, які з часом сприяють кістковому ремоделюванню, дегенерації суглобового хряща та розглядаються як додаткові патогенетичні ланки ОА при супутній судинній патології, що сприяють його прогресуванню [17]. Ці автори вважають, що врахування зазначених змін у кісткових тканинах суглобів у комплексному лікуванні ОА сприятиме підвищенню ефективності лікування цієї недуги.

В останні 20 років до кверцетину прикута пильна увага науковців клінічної та експериментальної медицини при різній патології [7, 16, 18]. У ході численних досліджень доведено його кардіо-, гастропротекторні, протисклеротичні, діуретичні, спазмолітичні, репаративні, антиоксидантні, протизапальні, капіляррозміцнювальні, антиапоптичні, імунорегуляторні властивості [7, 16, 18]. В інфузійній і пероральній формах він з успіхом використовується при різних формах ІХС, включаючи інфаркт міокарда, захворювання органів травлення, гепатобіліарної системи, а також ОА [6, 20]. Дослідження його ефективності та розробка вдосконалених технологій його застосування при різних захворюваннях внутрішніх органів триває й нині.

Згідно світових тенденцій у дослідженні проблеми коморбідності, зокрема при ОА з притаман-

ними йому коморбідними процесами в серцево-судинній та травній системах, та властивими їм високими рівнями КВР та ГР, нами визначено **мету роботи** — вивчити особливості терапевтичної дії кверцетину при тривалому його застосуванні в комплексному лікуванні хворих на ОА з високим рівнем коморбідності, КВР та ГР.

Матеріали та методи

Проведено комплексне обстеження 120 хворих на ОА I–III клініко-рентгенологічних стадій у період загострення. Вікові коливання перебували в межах 37–76 ($57,8 \pm 4,56$) років, домінуюча категорія хворих — жінки (97 осіб, або 80,83 %). Верифікація діагнозу ОА здійснювалася згідно Рекомендацій EULAR (2010), Наказу МОЗ України № 676 від 12.10.2006 «Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим на остеоартроз». Діагнози коморбідних захворювань встановлені згідно відповідних фахових протоколів та підтверджені фахівцями за профілями.

Критеріями виключення були: хворі на вторинний ОА, пацієнти з первинним ОА, які перенесли інфаркт міокарда чи інсульт, хворі з тяжкими ураженнями та порушеннями функції внутрішніх органів, колагенозами, онкологічними недугами, декомпенсованим цукровим діабетом (ЦД) 2 типу, активною гастродуоденальною виразкою, а також пацієнти, які не дали згоду на участь у дослідженні.

Тривалість ОА в обстежених коливалася в межах 3–19 ($12,1 \pm 3,32$) років, коморбідних захворювань — 2–9 ($4,1 \pm 0,62$) років. Серед коморбідних процесів домінували медикаментозно керовані ураження серцево-судинної системи з високим та дуже високим рівнем КВР, який визначали калькулятором на основі шкали SCORE [3].

У крові досліджували рівні глюкози, С-реактивного протеїну (С-РП), загального холестерину (ЗХ), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) за формулою W.T. Friedewald, тригліцеридів, індексу атерогенності (ІА), фібриногену за стандартними біохімічними методами в сертифікованій біохімічній лабораторії Чернівецького обласного діагностичного центру на апараті Accent 300 (Cormay SA, Польща). Стан про- і антиоксидативних систем крові вивчали за рівнем відновленого глутатіону (ГВ) за О.В. Травіною в модифікації І.Ф. Мецишена, активності глутатіон-S-трансферази (ГТ) та глутатіонпероксидази (ГП) за І.Ф. Мецишеним [10, 11], рівня малонового альдегіду в еритроцитах та плазмі крові за Ю.А. Владимировим, А.І. Арчаковим.

Таблиця 1. Вікові особливості полі- та коморбідних захворювань у хворих на остеоартроз (n, %)

| Нозологія | Вікова група | | | Разом (n = 120) |
|---|-------------------------|-------------------------|-----------------------------|--------------------|
| | До 50 років (n = 15) | 51—60 років (n = 49) | Старше 60 років (n = 56) | |
| Без коморбідних явищ | 6 (5,0) | — | — | 6 (5,0) |
| Артеріальна гіпертензія I ступеня | 4 (26,67) | 14 (28,57) | 12 (21,43) | 30 (25,0) |
| Артеріальна гіпертензія II ступеня | — | 6 (12,24) | 25 (44,64) | 31 (25,83) |
| ІХС, помірні форми | 2 (13,33) | 7 (14,28) | 21 (37,5) | 30 (25,0) |
| ІХС, виражені форми (із серцевою недостатністю, порушенням ритму) | — | 1 (2,04) | 4 (7,14) | 5 (4,17) |
| Ожиріння I ступеня | 3 (20) | 15 (30,61) | 15 (26,78) | 33 (27,5) |
| Ожиріння II—III ступеня | — | 7 (14,28) | 28 (50,0) | 35 (29,17) |
| Цукровий діабет 2 типу | — | 5 (10,20) | 13 (23,21) | 18 (15,0) |
| Субклінічний гіпотиреоз | — | 3 (6,12) | 6 (10,71) | 9 (7,5) |
| Стеатогепатоз | 2 (13,33) | 17 (34,69) | 37 (66,07) | 56 (46,67) |
| Стеатогепатит | — | 2 (4,08) | 6 (10,71) | 8 (6,67) |
| Церебральні форми атеросклерозу з дисциркуляторною енцефалопатією I—II стадії | — | 3 (6,12) | 11 (19,64) | 14 (11,67) |
| Хронічний холецистит, у т. ч. калькульозний | 7 (46,67) | 24 (48,97) | 34 (60,71) | 65 (54,17) |
| Гастрити, дуоденіти | 8 (53,33) | 26 (53,06) | 32 (57,14) | 64 (53,33) |
| Пептична виразка | — | 3 (6,12) | 6 (10,71) | 9 (7,5) |
| Хронічний панкреатит | — | 6 (12,24) | 15 (26,78) | 21 (17,5) |
| Ентероколіти | — | 15 (30,61) | 29 (51,78) | 44 (36,67) |
| ХОЗЛ, бронхіти | 1 (6,67) | 5 (10,20) | 7 (12,50) | 13 (10,83) |
| Хронічна хвороба нирок I—II стадії | — | 6 (12,24) | 6 (10,71) | 12 (10,0) |
| Хронічний аднексит | 1 (6,67) | 7 (14,28) | 6 (10,71) | 14 (11,74) |
| Хронічний простатит або аденома простати | — | 2 (4,08) | 3 (5,35) | 5 (4,17) |
| Хвороби ЛОР-органів | 2 (13,33) | 4 (8,16) | 5 (8,93) | 11 (9,17) |
| Хвороби очей (катаракта, глаукома) | 1 (6,67) | 3 (6,12) | 5 (8,93) | 9 (7,5) |
| Хвороби шкіри (дерматози, мікози) | 1 (6,67) | 4 (8,16) | 6 (10,71) | 11 (9,17) |

Примітка. Відсотки виведені від числа пацієнтів у відповідних вікових групах.

Обстежено також 30 практично здорових осіб аналогічного віку та статі у контрольній групі.

Усі пацієнти з ОА отримували стандартне лікування (СЛ) згідно протоколу: один із НПЗП, хондропротекторів, гастропротекторів (інгібітор протонної помпи), місцеве лікування та, за наявності відповідної коморбідної хвороби, додатково гіпотензивний, антиішемічний, антидіабетичний засоби тощо.

Із обстеженого контингенту виділили 80 пацієнтів з ОА та високим ступенем коморбідності і відповідно з високим рівнем КВР, яких розділили на дві рівнозначні групи по 40 осіб. Одній з них додатково призначили препарат кверцетину («Квертин», жувальні таблетки, ЗАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ») по 40 мг тричі на день за 30 хв до їди впродовж 1-го місяця та двічі на день в тому ж часовому регламенті в наступні 2 міс. Решта пацієнтів склали групу порівняння.

Клінічна динаміка та біохімічні дослідження здійснені на початку лікувального процесу, через 1 міс та після завершення 3-го місяця лікування.

Критеріями ефективності лікування обрали: клінічну динаміку регресу симптомів основного і коморбідного захворювань, показників С-РП, фібриногену, ліпидограми, глюкози крові, активності вищенаведених досліджуваних біохімічних параметрів. Представлена робота є подальшим розвитком розпочатих нами досліджень [1].

Статистичний аналіз даних здійснений з використанням ліцензійної програми Microsoft Excel v. 7, з обрахуванням середньої величини M, середньоквадратичного відхилення, середньої похибки середньої величини m, значення достовірності p. При нормальному розподілі вибірки використовували t-критерій Стьюдента. Достовірність відмінностей визначали при $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Деталізація вікових особливостей поширення і вираженості коморбідних захворювань досліджена шляхом розподілу контингенту хворих на три вікові групи: до 50 років, 51—60 років та старше 60 років (табл. 1).

Таблиця 2. Динаміка показників ВАШ та індексу Лекена у хворих на остеоартроз при застосуванні в комплексному лікуванні кверцетину (основна група) через 1 та 3 міс

| Досліджуваний показник | Основна група (n = 40) | | | Група порівняння (n = 40) | | |
|------------------------|------------------------|--------------|--------------|---------------------------|--------------|--------------|
| | До лікування | Через 1 міс | Через 3 міс | До лікування | Через 1 міс | Через 3 міс |
| ВАШ при ходьбі, мм | 52,6 ± 4,14 | 42,8 ± 2,83* | 40,2 ± 3,66* | 53,8 ± 4,16 | 45,4 ± 3,68* | 43,6 ± 4,22* |
| Індекс Лекена, бали | 7,1 ± 0,48 | 5,8 ± 0,66* | 5,4 ± 0,74* | 7,2 ± 0,58 | 6,1 ± 0,46 | 5,7 ± 0,72* |

Примітка. *Різниця показників до та після лікування; *різниця показників до та після лікування недостовірна.

Таблиця 3. Динаміка показників прооксидантних та антиоксидантних систем крові у хворих на остеоартроз основної і порівняльної груп у зв'язку із застосуванням в комплексному лікуванні кверцетину

| Досліджуваний показник | Практично здорові особи (n = 30) | Хворі на ОА у віці до 50 років (n = 15) | Основна група хворих на ОА (n = 40) | | | Група порівняння (n = 40) | | |
|--|----------------------------------|---|-------------------------------------|---------------|---------------|---------------------------|---------------|---------------|
| | | | До лікування | Через 1 міс | Через 3 міс | До лікування | Через 1 міс | Через 3 міс |
| Глутатіон відновлений (ГВ), ммоль/л | 0,95 ± 0,02 | 0,81 ± 0,03* | 0,71 ± 0,02* | 0,85 ± 0,03** | 0,89 ± 0,03* | 0,69 ± 0,03* | 0,77 ± 0,05* | 0,81 ± 0,03** |
| Глутатіонпероксидаза, нмоль ГВ за 1 хв на 1 г білка | 72,4 ± 4,86 | 98,4 ± 4,77* | 114,6 ± 6,12* | 93,4 ± 5,16** | 86,2 ± 4,74** | 117,2 ± 7,14* | 101,1 ± 6,18* | 92,2 ± 5,16** |
| Глутатіон-S-трансфераза, нмоль ГВ за 1 хв на 1 г білка | 13,56 ± 1,28 | 16,2 ± 1,08 | 22,6 ± 0,92* | 17,2 ± 0,64* | 16,1 ± 0,82* | 25,2 ± 0,86* | 20,1 ± 0,74** | 18,6 ± 0,68** |
| МА плазми крові, мкмоль/л | 2,68 ± 0,26 | 3,3 ± 0,34 | 5,4 ± 0,46* | 3,5 ± 0,32* | 3,1 ± 0,28* | 5,5 ± 0,47* | 4,4 ± 0,42* | 4,0 ± 0,36** |
| МА еритроцитів, мкмоль/л | 6,12 ± 0,25 | 9,6 ± 0,76* | 13,2 ± 0,68 | 8,8 ± 0,56** | 7,1 ± 0,52* | 14,1 ± 0,92* | 11,2 ± 0,73** | 9,7 ± 0,62** |

Примітка: МА — малоновий альдегід; *достовірність різниці показника порівняно з аналогічним у практично здорових осіб; **достовірність різниці показника в основній і порівняльній групах; *достовірність різниці показника в групі до та після лікування.

Встановлено, що у віковій групі хворих до 50 років має місце низький рівень коморбідності: переважно 2–3 захворювання — артеріальна гіпертензія (АГ) I ступеня та сприятливо протікаючі гастродуоденопатії з помірними проявами КВР та ГР, а у 6 із 15 пацієнтів цієї групи (5,0 % від усієї сукупності) взагалі не виявлено коморбідних недуг. Проте, у всіх хворих наступних вікових груп встановлено зростаючий рівень та вираженість коморбідних процесів від 4 до 7–8 нозологій. З останніх ми виділили три патогенетичні взаємопов'язані кластери: домінуючий — кластер судинних захворювань — у групі 51–60 років (40,81 %), старше 60 років — (66,07 %), менш виражений та поширений кластер уражень системи травлення (СТ) — у групі 51–60 років (48,97 %), старше 60 років (57,14 %) та кластер метаболічних захворювань (ожиріння, цукровий діабет та гіпотиреоз, як складові метаболічного синдрому, в групі 51–60 років (44,89 %), старше 60 років (76,78 %)). Кластери судинних та метаболічних захворювань були визначальними в оцінці КВР, що встановлені нами як високі, а в 2/3 осіб старше 60 років як дуже високі. Кластер захворювань СТ зумовлював помірний та високий (у половини осіб старше 60 років) рівні ГР.

Захворювання бронхолегеневої, сечостатевої систем, очей та ЛОР-органів в обстежених були в стані ремісії чи неповної ремісії і в прогностич-

ному аспекті в контексті основної недуги оцінені як незначимі.

Встановлено, що регрес проявів ОА в основній групі за показниками візуальної аналогової шкали (ВАШ) та індексу Лекена був кращим, ніж у групі порівняння, однак ця різниця лише за ВАШ після 3 міс застосування кверцетину була достовірною (табл. 2).

Упродовж 3-місячного терміну клінічного спостереження толерантність до фізичних навантажень у хворих основної групи, в тому числі з боку суглобового болювого синдрому, підвищувалась.

Більш вагомим був вплив кверцетину на клінічні прояви АГ, ІХС, гастродуоденопатій, що проявлялось стабілізацією параметрів АТ на цільових рівнях, покращенням показників ЕКГ, що ми розцінили як потенціуючий ефект гіпотензивних, антиішемічних та гастропротективних засобів. Це давало змогу знизити дозу гіпотензивних, гастропротективних ліків, рідше використовувати НПЗП. Не відзначено особливого впливу на прояви ЦД 2 типу, гіпотиреозу і, зрозуміло, ожиріння.

Для поглиблення патогенетичного розуміння суті зазначеного позитивного клінічного впливу нами досліджено динаміку параметрів про- і антиоксидантних систем крові впродовж зазначеного періоду спостереження (табл. 3).

З отриманих результатів видно, що попри початково значний дисбаланс прооксидантних і

Таблиця 4. Динаміка показників ліпідного обміну та біохімічних маркерів запалення в крові хворих на остеоартроз при застосуванні в комплексному лікуванні кверцетину впродовж 3 міс

| Показник | Практично здорові особи (n = 30) | Група хворих на остеоартроз | | | |
|-------------------------------|----------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---------------------------|-----------------------------|
| | | Основна група (n = 40) | | Група порівняння (n = 40) | |
| | | До лікування | Через 3 міс після лікування | До лікування | Через 3 міс після лікування |
| Загальний холестерин, ммоль/л | 4,7 ± 0,21 | 6,5 ± 0,42* | 5,3 ± 0,32 [#] | 6,4 ± 0,54* | 6,1 ± 0,43* |
| ХС ЛПВЩ, ммоль/л | 1,54 ± 0,04 | 1,03 ± 0,06* | 1,36 ± 0,09 [#] | 0,98 ± 0,05* | 1,05 ± 0,04** |
| ХС ЛПНЩ, ммоль/л | 2,43 ± 0,08 | 3,96 ± 0,32* | 3,16 ± 0,22* | 4,01 ± 0,38* | 3,72 ± 0,29* |
| Тригліцериди, ммоль/л | 1,57 ± 0,07 | 2,9 ± 0,21* | 1,91 ± 0,16 [#] | 3,1 ± 0,24* | 2,74 ± 0,18** |
| Індекс атерогенності | 2,1 ± 0,16 | 3,5 ± 0,38* | 2,92 ± 0,23* [#] | 5,5 ± 0,42* | 4,8 ± 0,36** |
| С-РП, мг/л | 2,8 ± 0,22 | 6,8 ± 0,56* | 5,2 ± 0,38* | 7,3 ± 0,62* | 6,5 ± 0,34** |
| Фібриноген, г/л | 3,4 ± 0,28 | 4,8 ± 0,36* | 3,7 ± 0,16 [#] | 5,1 ± 0,38* | 4,6 ± 0,32** |

Примітка. *Різниця показника достовірна порівняно з аналогічним у практично здорових осіб; [#]різниця показника достовірна до та після лікування; **достовірність різниці показників в основній і порівняльній групах після лікування.

антиоксидантних систем крові, в тому числі відносно хворих у віці до 50 років, у пацієнтів основної і порівняльної груп впродовж 1-го місяця використання кверцетину досягається суттєво вагомніше покращення досліджуваних параметрів відносно групи порівняння, але вони ще достовірно гірші, ніж у практично здорових осіб. Саме такі клініко-патобіохімічні властивості в цього контингенту слугували приводом до подальшого використання кверцетину.

Після завершення 3 міс використання кверцетину в лікувальному комплексі в крові виявлено практично нормалізацію показників відновленого глутатіону, активності глутатіон-S-трансферази, малонового альдегіду в плазмі та еритроцитах, при цьому встановлено ще достовірну різницю підвищеної активності глутатіонпероксидази відносно групи контролю, ймовірно, як компенсаторний акт. Однак із 14 осіб цієї групи старше 60 років ця динаміка була гіршою, в тому числі за клінічними даними, особливо за наявності цукрового діабету та ожиріння II–III ступеня.

У групі порівняння динаміка досліджуваних показників характеризувалася торпідністю зворотності і за більшістю показників достовірно перевищувала аналогічні в групі контролю (див. табл. 3).

Враховуючи доведену роль порушень ліпідного обміну в патогенезі судинних захворювань, у тому числі в індукуванні низькорівневого системного запалення, та їх наявність у різних формах в обраного нами контингенту хворих, нами досліджено ліпідний спектр, рівні С-РП та фібриногену крові в динаміці лікування.

Майже в усіх хворих початково встановлені різні ступені дисліпідемічних змін та підвищення індексу атерогенності, рівнів С-РП та фібриногену, що в середньостатистичних показниках представлено в табл. 4.

Встановлено, що вже через 3 міс використання кверцетину в лікувальному комплексі має місце покращення окремих параметрів ліпідограми (ЗХС, ЛПВЩ та ІА), але за ХС ЛПНЩ та індексом атерогенності не досягає рівнів осіб групи контролю (див. табл. 4). Відзначено подальше покращення маркерів системного запального процесу: С-РП та фібриногену. В групі порівняння порушені параметри ліпідограми характеризуються стійкістю, гіршою була також зворотність показників С-РП та фібриногену.

За весь період спостереження побічних ефектів від використання кверцетину не виявлено. Комплаєнс щодо прийому цього засобу хворими нами оцінено як добрий, а фармакоекономічний аспект застосування визначено як цілком прийнятний.

Проведене дослідження свідчить, що у хворих на ОА із зростаючим кількісно і якісно віковим коморбідним фоном мають місце взаємозв'язані неспецифічні загальнопатологічні метаболічні порушення у вигляді оксидативного стресу, низькоінтенсивного системного запалення та дисліпідемія як «спільна патогенетична платформа» (за акад. В.М. Коваленком) [4] виявлених патологічних процесів, що зумовлює їх виникнення та прогресування. Вони є основною причиною формування більшості судинних захворювань, переважно атеросклеротичного характеру, та нашаровуються при ендокринній та атеросклеротичній патології. В дуже змістовній (80 джерел) оглядовій роботі D.M. Findlay [17] наведено численні докази про значення судинно-метаболічних порушень у субхондральних частках кісток у хворих на ОА із супутніми віковими судинними ураженнями, які стають важливим додатковим патогенетичним фактором прогресування ОА, ремодельовання цих частин кісток та деструкції суглобового хряща. Автори вважають, що

медикаментозний вплив на ці порушення може покращити результати лікування хворих на ОА. Багатопланові наукові дослідження лікувальних властивостей кверцетину за останні десятиліття демонструють його ефективність при різній патології внутрішніх органів [6, 7, 16, 18], що стало підґрунтям і для нашого дослідження. При цьому нами встановлено сприятливий вплив на порушені прооксидантні й антиоксидантні системи крові, певною мірою — на явища системного запалення та дисліпідемії.

Вагомі позитивні клініко-біохімічні зсуви відзначено вже впродовж 1 міс використання кверцетину, але навіть протягом 3-місячного застосування належної нормалізації окремих біохімічних порушень досягти не вдалося. Варта уваги гірша зворотність клініко-біохімічних параметрів у осіб старше 60 років або із значними ступенями ожиріння та ЦД 2 типу. Ймовірно, в цього контингенту тривалість використання кверцетину повинна бути більшою або повторними курсами. Доцільні також подальші спостереження щодо стійкості досягнутих результатів у пацієнтів з оптимальними змінами в крові. Важливо зазначити, що в найближчий період (2–4 тиж) найбільш помітним є вплив кверцетину на серцево-судинну та гастроентерологічну патологію, на прояви суглобового артрозного синдрому його вплив є малопомітним, більш пізнім та може бути визначеним за оцінкою толерантності до фізичних навантажень або за шкалою ВАШ. Саме збільшена толерантність до фізичних навантажень дозволяла хворим краще соціалізуватися, але, з іншого боку, про-

вокувала посилення больового синдрому при будь-яких фізичних перевантаженнях.

Висновки

1. Хворим на ОА властиве вікове зростання кількості та вираженості коморбідних захворювань, переважно судинного і метаболічного характеру, що супроводжуються прогресуючими значними явищами оксидативного стресу, помірними проявами системного низькорівневого запалення та дисліпідемії.

2. 3-місячне застосування кверцетину в комплексному лікуванні хворих на ОА з високими рівнями коморбідності суттєво зменшує прояви серцево-судинної та гастроентерологічної патології, покращує їх перебіг, значно меншою мірою впливає на симптоматику ОА, а також зумовлює вагомий регрес оксидативних порушень та слабкіше — явищ системного низькорівневого запалення і дисліпідемії.

3. Менш виражений позитивний вплив кверцетину у хворих на ОА у віці більше 60 років чи з коморбідним ЦД 2 типу, значними ступенями ожиріння впродовж 3-місячного терміну його використання свідчить про потребу триваліших чи повторних курсів його застосування відповідно до клінічної вираженості, особливостей перебігу, регресу цих патологічних явищ та клініко-біохімічної динаміки в крові.

Перспективи подальших досліджень вбачаються у напрямі вдосконалення технології застосування кверцетину в комплексному лікуванні хворих на ОА у віці старше 60 років або із значними проявами ожиріння, ЦД 2 типу.

Конфлікту інтересів немає. Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — Л.О. Волошина, С.І. Сміян; збір і обробка матеріалу — Л.О. Волошина, О.І. Доголіч; написання тексту — Л.О. Волошина; статистичне опрацювання даних — Л.О. Волошина, С.І. Сміян; редагування тексту — С.І. Сміян.

Список літератури

1. Волошина Л.О. Оцінка ефективності застосування кверцетину в комплексному лікуванні хворих на остеоартроз з високим рівнем коморбідності, кардіоваскулярного і гастроінтестинального ризику. — Ліки України плюс, 2017. — № 1. — С. 31–36.
2. Головач І.Ю. Остеоартрит: фундаментальные и прикладные аспекты этиопатогенеза заболевания. Ничто не стоит на месте / Укр. ревматол. журн. — 2014. — № 2 (56). — С. 4–11.
3. Коваленко В.М. Калькулятор кардіоваскулярного ризику / Здоров'я України. — 2010. — № 3. — С. 6.
4. Коваленко В.М. Коморбідність і шляхи раціональної фармакотерапії в ревматології // Укр. ревматол. журн. — 2014. — № 2 (56). — С. 12–13.
5. Купко Н. Кверцетин: свойства и применение // Рациональная фармакотерапия. — 2011. — № 4 (21). — С. 57–60.
6. Магалаєв В.М., Міхеев А.О., Роговий Ю.Є. та ін. Сучасні методики експериментальних і клінічних досліджень Центральної науково-дослідної лабораторії Буковинської державної медичної академії: навч.-метод. посібник // Чернівці, 2001. — 42 с.
7. Мендель О.И., Наумов А.В., Верткин А.Л. и др. Остеоартроз и сердечно-сосудистые заболевания у лиц пожилого возраста: клинические и патогенетические взаимосвязи // Успехи геронтологии. — 2010. — Т. 23 (2). — С. 304–313.
8. Національний підручник з ревматології / За ред. В.М. Коваленка, Н.М. Шуби. — К.: Моріон, 2013. — 672 с.
9. Пархоменко О.М., Кожухов С.Н., Іркін О.І., Лутай Я.М. Нові можливості фармакологічного впливу на прогноз у хворих на інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST та гострою серцевою недостатністю. Корвітин для ін'єкцій // Укр. мед. часопис. — 2004. — № 2. — С. 33–37.
10. Тиц Н. Энциклопедия клинических лабораторных тестов. Пер. с англ. / Под ред. В.В. Меньшикова. — М.: Лабинформ. — 1997. — 960 с.
11. Фадєєнко Г.Д., Гріднев О.Є., Несен А.О. та ін. Коморбідність і високий кардіоваскулярний ризик — ключові питання сучасної медицини // Укр. тер. журн. — 2013. — № 1. — С. 102–107.
12. Фадєєнко Г.Д., Несен А.О. Коморбідність та інтегративна роль терапії внутрішніх органів // Укр. тер. журн. — 2015. — № 2. — С. 7–15.
13. Яцишин Р.І., Сухорєбська М.Я. Роль біомаркерів пошкодження суглобового хряща у діагностиці й оцінці ефективності лікування хворих на остеоартроз // Укр. ревматол. журн. — 2015. — № 2 (60). — С. 36–41.
14. Berenbaum F. Osteoarthritis as an inflammatory disease / osteoarthritis is not osteoarthrosis! // Osteoarthritis cartilage. — 2013. — Vol. 21. — P. 16–21.
15. Bischof S.C. Quercetin: potential in the prevention and therapy of

- disease // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* — 2008. — Vol. 11, N 6. — P. 733—740.
16. Chen C., Zhou J.J. Quercetin: a potential drug to reverse multidrug resistance // *Life science.* — 2010. — Vol. 87. — P. 333—338.
17. Findlay D.M. Vascular pathology and osteoarthritis. Review // *Rheumatology.* — 2007. — Vol. 46. — P. 1763—1768.
18. Leixuri Aguirre, Noemi Arias, Teresa Macarulla et al. Beneficial effects of quercetin on obesity and diabetes // *The Open Nutraceuticals J.* — 2011. — N 4. — P. 189—198.
19. Marengoni A., Angleman A., Fradiglioni L. Prevalence of disability according to multimorbidity and disease clustering: a population based-study // *J. Comorbidity.* — 2011. — Vol. 1, N 1. — P. 11—18.
20. Parkhomenko A., Kozhukhov S., Gurjeva O. Clinical efficacy of intravenous lipoxygenase inhibitor quercetin in patients with a cube ST-segment elevation myocardial infarction: results of a prospective randomized open-label trial // *Seminars in Cardiology.* — 2005. — N 11 (4). — P. 154—158.
21. Safford M.M., Allison I.I., Kiefe C.I. Patient complexity: more than comorbidity, the vector model of complexity // *J. Gen. Int. Med.* — 2007. — Vol. 22 (Suppl. 3). — P. 382—390.
22. Uhlig K., Left B., Kent D. et al. A Framework for crafting clinical practice guidelines that are relevant to the care and management of people with comorbidity // *J. Gen. Int. Med.* — 2014. — Vol. 29 (4). — P. 11—18.

Л.А. Волошина¹, С.И. Смиян², А.И. Доголич¹

¹ ВГУЗ «Буковинский государственный медицинский университет», Черновцы

² ВУГЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского»

Особенности терапевтического действия кверцетина при длительном применении в комплексном лечении больных остеоартрозом с высоким уровнем коморбидности, кардиоваскулярного и гастроинтестинального рисков

Цель работы — изучить возрастные особенности распространенности и выраженности коморбидных заболеваний у больных остеоартрозом (ОА) и исследовать влияние длительного применения кверцетина в комплексном лечении таких больных.

Материалы и методы. У 120 больных ОА I—III клинико-рентгенологических стадий исследованы особенности распространенности коморбидных процессов, про- и антиоксидантных систем, липидного обмена в крови. В основной группе больных в комплексном лечении применили кверцетин в течение 3 мес.

Результаты и обсуждение. Установлено, что у больных ОА в возрасте 50 лет наблюдается прогрессирование проявлений ОА, растущий уровень и выраженность явлений коморбидности с доминированием сосудистых заболеваний, прогрессирующие явления оксидативного стресса, дислипидемии и низкоинтенсивного воспаления в крови. Метаболические нарушения рассматриваются как общие неспецифические патогенетические звенья ОА и коморбидных процессов. 3-месячное применение кверцетина улучшает общие результаты лечения ОА и коморбидных заболеваний, существенно снижает уровень оксидативных нарушений, дислипидемии и низкоинтенсивного системного воспаления относительно группы сравнения.

Выводы. С увеличением возраста пациентов прогрессируют проявления ОА, уровень и выраженность коморбидных процессов, явления оксидативного стресса и дислипидемии. Длительное применение кверцетина в комплексном лечении способствует улучшению результатов лечения выявленных недугов, эффективнее уменьшает проявления оксидативного стресса и дислипидемии.

Ключевые слова: остеоартроз, коморбидность, метаболические нарушения, лечение, кверцетин.

L.O. Voloshyna¹, S.I. Smiyan², O.I. Doholich¹

¹ HSEE of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi

² I.Ya. Horbachevsky Ternopil State Medical University

The peculiarities of the quercetin therapeutic effects at its long-term administration in the treatment of osteoarthritis patients with high comorbidity, cardiovascular and gastrointestinal risks

Objective — to study the age-related peculiarities of the prevalence and severity of comorbid diseases in patients with osteoarthritis (OA) and to explore the impact of the long-term quercetin administration in the treatment of such patients.

Materials and methods. The investigation involved 120 patients with OA of I—III clinical and radiographic stages, in whom the peculiarities of prevalence of the comorbid diseases, pro- and antioxidant systems and indicators of blood lipid metabolism have been studied. Patients of the main group received Quercetin in the complex treatment during three months.

Results and discussion. In patients with OA aged 50 years the following has been established: the progressive manifestations of OA, the increasing levels of severity of comorbidity phenomena with domination of vascular disease, progressive effects of oxidative stress, dyslipidemia and low-intensive inflammation in the blood. The metabolic disorders were considered as common nonspecific pathogenetical link between OA and comorbid processes. Three months quercetin administration promoted the improvement of the overall treatment results for OA and comorbid diseases, significant reduction of the level of oxidative disorders, dyslipidemia and low-intensive systemic inflammation relative to the comparison group.

Conclusions. With the age increment of patients with OA, the progression of OA manifestations, the level and severity of comorbid processes, the effects of oxidative stress and dyslipidemia were observed. The long-term quercetin administration improved the treatment results of the revealed diseases, effectively reduced the manifestations of oxidative stress and dyslipidemia.

Key words: osteoarthritis, comorbidity, metabolic disorders, treatment, quercetin.