

Зниження ризику недосягнення контролю артеріального тиску в пацієнтів з артеріальною гіпертензією та ішемічною хворобою серця: роль кверцетину

Т. М. Соломенчук ^{A,E,F}, М. І. Прокося ^{*A,B,C,D}, О. Ю. Климкович ^{B,C}

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Ключові слова:

артеріальна гіпертензія, s-ICAM-1, sVCAM, ендотелін-1, ендотеліальна дисфункція, кверцетин.

Патологія. 2023.

T. 20, № 1(57).

C. 14-19

*E-mail:

m.prokosa18@gmail.com

Мета роботи – визначити вплив кверцетину на предиктори недосягнення цільових рівнів артеріального тиску (АТ) у хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) та ішемічну хворобу серця (ІХС).

Матеріали та методи. Обстежили 120 хворих на АГ II стадії 2–3 ступенів у поєднанні зі стабільною ІХС (66 жінок і 54 чоловіки). Хворих поділили на 2 групи: I – 58 пацієнтів, які, крім базисної терапії (раміпріл / амлодипін), отримували кверцетин (Корвітин®); II – 62 обстежених, котрим призначили тільки антигіпертензивне лікування. Визначали показники добового моніторингу АТ, ліпідного спектра крові, С-реактивного протеїну, концентрацію молекул адгезії (s-VCAM, s-ICAM-1), рівні ендотеліну-1 (ЕТ-1), ІЛ-1, ІЛ-6, ТНФ-α. Статистичне опрацювання результатів здійснили, застосувавши програми Minitab 21.0, StatPlus Pro 7.6.5, Wizard Pro, Jamovi, MedCalc.

Результати. Встановили, що ризик недосягнення цільового рівня САТдоб у групі базисного лікування АГ (II група) достовірно зростає з перевищенням рівня ХС ЛПНЩ >4,0 ммоль/л (у 3,6 раза), збільшенням рівнів ІЛ-6 >7 нг/мл (у 10 разів), ТНФ-α >9 пг/мл (у 7 разів), VCAM >1100 нг/мл (у 2,4 раза). У групі осіб, які додатково отримували кверцетин (I група), в разі підвищення рівня ЕТ-1 >1,1 пг/мл збільшується ризик недосягнення цільового САТдоб у 2,6 раза, в II групі – у 3,5 раза щодо САТдоб, у II групі – у 8,6 раза щодо ДАТдоб. У II групі підвищення концентрації ІЛ-6 >7 нг/мл вірогідно підвищувало ризик виникнення аритмій (у 6 разів).

Висновки. У разі застосування кверцетину вдається досягти цільових значень САТ (добового, денного, нічного) і ДАТ (добового, денного, нічного) у вірогідно більшої частки хворих порівняно з тими, кому призначено лише стандартну антигіпертензивну терапію. Кверцетин має ендотеліопротективну дію, про що свідчить достовірне зниження рівнів молекул адгезії судинного ендотелію (s-VCAM), молекул міжклітинної адгезії I типу (s-ICAM-1), ЕТ-1, ІЛ-1, ІЛ-6, ТНФ-α. Додаткове використання кверцетину разом зі стандартною антигіпертензивною терапією вірогідно зменшує ризик недосягнення цільових рівнів САТдоб, ДАТдоб і ризик виникнення порушень серцевого ритму навіть на фоні підвищення концентрації прозапальних цитокінів та інших маркерів ендотеліальної дисфункції.

Key words:

hypertension, s-ICAM-1, sVCAM, endothelin-1, endothelial dysfunction, quercetin.

Pathologia

2023; 20 (1), 14-19

Reduction of the risk of failure to achieve blood pressure control in patients with arterial hypertension and coronary heart disease: the role of quercetin

T. M. Solomenchuk, M. I. Prokosa, O. Yu. Klymkovych

Aim. Determine the effect of quercetin on predictors of not reaching target blood pressure (BP) levels in patients with arterial hypertension (AH) and coronary heart disease (CHD).

Materials and methods. 120 patients with stable coronary heart disease and hypertension of the II stage 2–3 degrees (66 women and 54 men) were examined. The patients were divided into 2 groups: Group I – 58 patients who, in addition to basic therapy (ramipril/amlopidine), received quercetin (Corvitin®), Group II – 62 patients who received only basic antihypertensive therapy. The parameters of daily blood pressure monitoring, blood lipid spectrum, C-reactive protein, the concentration of adhesion molecules (s-VCAM, s-ICAM-1), levels of endothelin-1 (ET-1), IL-1, IL-6, TNF-α were determined. Statistical processing of materials was carried out using the following programs: Minitab 21.0, StatPlus Pro 7.6.5, Wizard Pro, Jamovi, MedCalc.

Results. We have established that the risk of not reaching the target level of daily SBP in the group of basic treatment of hypertension (group II) significantly increases with exceeding the level of LDL >4.0 mmol/l (by 3.6 times), an increase in the level of IL-6 >7 ng/ml (by 10 times), an increase in the level of TNF-α >9 pg/ml (by 7 times), an increase in the level of VCAM >1100 ng/ml (by 2.4 times). In the group of people who additionally took quercetin (group I), with an increase in the level of ET-1 >1.1 pg/ml, the risk of failure to reach the target SBP increases by 2.6 times, in the II group – by 3.5 times toward to daily SBP and 8.6 times – toward to daily DBP. We found out that an increase in the concentration of IL-6 >7 ng/mg significantly increases the risk of arrhythmias by 6 times in group II.

Conclusions. When quercetin is used, it is possible to achieve the target values of SBP (daily, daytime, nighttime) and DBP (daily, daytime, nighttime) in a significantly higher proportion of patients compared with those who are prescribed only standard antihypertensive therapy. Quercetin has an endothelial protective effect, as evidenced by a significant decrease in the levels of vascular endothelial adhesion molecules (s-VCAM), type I intercellular adhesion molecules (s-ICAM-1), ET-1, IL-1, IL-6, TNF-α. The additional use of quercetin against the background of standard antihypertensive therapy significantly reduces the risk of failure to achieve the target levels of SBP, DBP and the risk of heart rhythm disturbances even against the background of increased levels of proinflammatory cytokines and markers of endothelial dysfunction.

Незважаючи на те, що здійснено сотні досліджень і регулярно оновлюються клінічні рекомендації з лікування артеріальної гіпертензії (АГ) [1,3,12,14,16], відкрито залишається проблема максимально можливого досягнення та контролю цільових рівнів артеріального тиску (АТ) під впливом антигіпертензивної терапії. Саме це є основним завданням її призначення для зниження ризику серцево-судинних ускладнень і смертності [1,2,7], особливо в осіб із надвисоким ризиком, у яких діагностовано ішемічну хворобу серця (ІХС). Навіть помірне зниження систолічного АТ (САТ) на 10 мм рт. ст. і/або діастолічного АТ (ДАТ) на 5 мм рт. ст. сприяє зниженню ризику смертності від ІХС та інсульту на 22 % і 41 % відповідно [3,4,10,12].

За даними міжнародного дослідження, у світі майже 46,5 % осіб хворіють на АГ, і лише 33 % із них контролюють рівень АТ у межах цільових значень [1]. Особливої уваги заслуговують дослідження щодо недосягнення не тільки офісного АТ, але й показників добового моніторингу АТ, зокрема добового АТ (<130/80 мм рт. ст.), згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (ESC) 2018 року [17,20].

Активність системного запалення, окисний стрес та ендотеліальна дисфункція, критеріями яких є підвищення рівнів С-реактивного протеїну (СРП), ФНП- α , ІЛ-1 і ІЛ-6, – незалежний потужний предиктор ризику ускладнень ІХС, зокрема внаслідок погіршення контролю АТ [5,6,8–10,18]. Один зі шляхів зменшення проявів ендотеліальної дисфункції – використання кверцетину в комплексному лікуванні хворих на АГ. За результатами низки клінічних досліджень, він пригнічує окиснення ліпопротеїнів низької щільності, виявляє ендотелій-незалежний вазодилаторний ефект, призводить до зменшення накопичення молекул адгезії та інших маркерів запалення, характеризується захисною дією щодо конститутивної NO-синтази та ендотеліє загальному в умовах оксидативного стресу, запобігає оксидативному пошкодженню та запаленню ендотеліоцитів, знижує агрегацію тромбоцитів тощо. Це обґрунтовує перспективність застосування кверцетину в терапевтичних цілях у хворих на АГ та ІХС [10,11,14,15,21].

Мета роботи

Визначити вплив кверцетину на предиктори недосягнення цільових рівнів артеріального тиску у хворих на артеріальну гіпертензію та ішемічну хворобу серця.

Матеріали і методи дослідження

Обстежили 120 хворих на АГ II стадії 2–3 ступеня та стабільну ІХС віком 35–79 років (середній вік – 58,49 \pm 2,3 року), які перебували на стаціонарному лікуванні в кардіологічному відділенні лікарні Святого Пантелеймона Першого територіального медоб'єднання міста Львова та/або перебували під спостереженням у лікувально-діагностичному центрі «Сімейний» (м. Львів). Критерії залучення в дослідження: діагностована АГ II стадії 2–3 ступеня, стабільна ІХС (стабільна стенокардія напруження I–III функціонального класу (ФК) за класифікацією Канадської

асоціації кардіологів, дифузний кардіосклероз) [13,14], вік <80 років. Рандомізацію пацієнтів здійснили під час госпіталізації. У дослідження не залучали хворих із гострим коронарним синдромом, тяжкою стенокардією IV ФК, перенесеними інфарктом міокарда й інсультом, симптоматичною АГ, тяжкою серцевою недостатністю IIб–III стадії та/або III–IV ФК за NYHA, запальними та дегенеративними захворюваннями, печінковою та нирковою недостатністю, онкологічними, ендокринними, аутоімунними й інфекційними захворюваннями, а також осіб, які відмовились брати участь у дослідженні.

Пацієнтів поділили на дві групи. У I групу залучили 58 хворих, які, крім стандартної терапії, отримували кверцетин (Корвітин®), середній вік – 58,37 \pm 12,36 року; у II – 62 особи, котрим призначили тільки антигіпертензивну (стандартну) терапію: комбінацію раміприл / амлодипін в індивідуально визначених дозах (5/5 мг/мг; 5/10 мг/мг; 10/5 мг/мг; 10/10 мг/мг), середній вік – 58,08 \pm 12,21 року. Кверцетин (Корвітин®) призначали за схемою: 0,5 г розчиненого лікарського засобу в 50 мл ізотонічного розчину натрію хлориду в/в двічі на добу через 12 годин протягом 5 днів. Надалі пацієнтам призначали кверцетин per os по 40 мг тричі на добу (Квертин) впродовж 12 тижнів.

Клінічне дослідження здійснили після роз'яснення пацієнтам основних етапів лікування та підписання ними інформованої згоди. Воно передбачало опитування та загальноклінічне обстеження, добове моніторування АТ (ДМАТ) за допомогою приладу ВАТ 41-2 («ІКС-Техно», Україна) з визначенням основних показників (середньодобового, середньоденного, середньонічного систолічного АТ (САТдоб, САТд, САТн), діастолічного АТ (ДАТдоб, ДАТд, ДАТн), добового індексу (ДІ – ступінь нічного зниження АТ)), добове моніторування електрокардіограми (ЕКГ) за допомогою портативного динамічного холтеровського 3-канального ЕКГ приладу CONTEC TLC 9803, визначення основних показників ліпідного спектра крові, запалення та ендотеліальної функції. Лабораторні дослідження здійснили в акредитованій клініко-біохімічній лабораторії лікарні Святого Пантелеймона Першого територіального медоб'єднання міста Львова, кафедрах клінічної лабораторної діагностики факультету післядипломної освіти, токсикологічної і аналітичної хімії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Ліпідний спектр крові визначили ферментним методом на аналізаторі ФП-900 (Фінляндія) з використанням реактивів Human; рівень СРП – латекс-турбодиметричним методом на аналізаторі Gobas 6000 з використанням тест-системи Roche Diagnostics (Швейцарія). Імуноферментним методом визначили концентрацію розчинних форм адгезивних молекул ендотелію судинної стінки s-ICAM-1, sVCAM (набір реактивів Human s-ICAM-1 ELISA BMS201 та Human sVCAM-1 ELISA BMS232, MedSystems GmbH, Австрія), ET-1 (набір реактивів BI-20082H, Biomedica Medizinprodukte GmbH, Австрія), ІЛ-1, ІЛ-6, TNF- α , (набір реактивів BMS810F, MedSystems GmbH, Австрія).

Обстеження здійснили двічі: під час звернення або госпіталізації хворого та через 12 тижнів лікування.

Статистичне опрацювання результатів виконали за допомогою програм Minitab 21.0, StatPlus Pro 7.6.5,

Таблиця 1. Динаміка лабораторних показників у хворих на АГ

| Показник, одиниця вимірювання | I група (n = 58) | | | II група (n = 62) | | |
|----------------------------------|------------------|-----------------|--------|-------------------|----------------|---------------------|
| | 1 день | 12 тижнів | Δ % | 1 день | 12 тижнів | Δ % |
| ІЛ 1, нг/мл | 5,34 ± 0,25 | 3,16 ± 0,20* | 40,8 % | 4,40 ± 0,24 | 4,03 ± 0,20 | 8,4 %** |
| ІЛ 6, нг/мл | 7,29 ± 0,40 | 3,82 ± 0,29* | 47,5 % | 5,38 ± 0,34 | 4,67 ± 0,30 | 13,2 %** |
| TNF-α, пг/мл | 7,71 ± 0,27 | 6,16 ± 0,27* | 20,1 % | 6,28 ± 0,31 | 5,93 ± 0,29 | 5,5 % [#] |
| СРП, мг/мл | 6,54 ± 0,28 | 5,33 ± 0,29* | 18,5 % | 6,31 ± 0,27 | 5,31 ± 0,28 | 15,8 %* |
| ЕТ-1, пг/мл | 2,54 ± 0,20 | 2,09 ± 0,14* | 17,7 % | 2,92 ± 0,19 | 2,67 ± 0,16 | 8,5 % [#] |
| VCAM, нг/мл | 1117,50 ± 47,92 | 712,95 ± 36,16* | 36,2 % | 977,83 ± 44,67 | 851,51 ± 38,17 | 12,9 % [#] |
| ICAM-1, нг/мл | 354,09 ± 18,17 | 283,76 ± 12,13* | 19,8 % | 335,6 ± 19,36 | 281,59 ± 14,61 | 16,0 %* |
| ХС ЛПНЩ, ммоль/л | 3,66 ± 0,12 | 2,63 ± 0,24* | 28,1 % | 3,44 ± 0,22 | 2,98 ± 0,90 | 13,3 % [#] |

*: різниця динаміки показників на початку і наприкінці дослідження у I та II групах $p < 0,05$; #: різниця між показниками I та II груп $p < 0,05$.

Wizard Pro, Jamovi, MedCalc. Нормальність розподілу кількісних ознак аналізували за допомогою тесту Шапіро–Вілкі. Дані описової статистики наведено як середнє арифметичне та стандартне відхилення ($M \pm SD$) для показників, що мали нормальний розподіл. Показники у групах порівнювали, використовуючи критерій Стьюдента та Манна–Вітні. Для виявлення зв'язків між факторами здійснили кореляційний аналіз, застосували коефіцієнт Пірсона (r). Для оцінювання сили кореляційного зв'язку використали шкалу Чеддока: зв'язок слабкий – $r = 0,10–0,29$; помірний – $r = 0,30–0,49$; помітний – $r = 0,50–0,69$; високий – $r = 0,70–0,89$; сильний – $r = 0,9–1,0$.

Для визначення предикторів недосягнення цільового САТ добового застосували метод бінарного логістичного регресійного аналізу. Для визначення незалежних предикторів чинники, що мали вірогідне прогнозове значення при уніваріантному аналізі, покроково включали в мультиваріантну модель. Результати наведено як відношення шансів OR («odds ratio») та їхні довірчі інтервали CI («confidence interval»). Критичні значення (cut-off value) кількісних показників, що включали до логістичного регресійного аналізу, визначали за допомогою ROC-аналізу. Статистичні тести двобічні, значущим вважали рівень $p < 0,05$.

Дослідження здійснили, дотримуючись основних біоетичних положень, протокол схвалений комісією з біоетики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол № 2 від 25.02.2019 року).

Результати

Серед пацієнтів, які додатково отримували кверцетин (I група), цільових значень САТ (доб., д., н.) і ДАТ (доб., д., н.) через 12 тижнів лікування досягнуто в більшій кількості хворих: САТдоб – $83,3 \pm 3,8$ % (I група) проти $70,9 \pm 4,2$ % (II група), $p < 0,05$; ДАТдоб – $83,8 \pm 3,9$ % (I група) проти $72,1 \pm 3,6$ % (II група), $p < 0,05$. Цільового САТд у I групі досягли $86,6 \pm 3,7$ % хворих, у II – $73,1 \pm 5,2$ % ($p < 0,05$), цільового ДАТд – $71,4 \pm 5,3$ % (I група) та $70,2 \pm 5,5$ % (II група), $p < 0,05$. Цільового значення САТн у I групі досягли $76,6 \pm 4,1$ % осіб, у II – $74,6 \pm 4,1$ %, $p > 0,05$; ДАТн відповідно – у $85,7 \pm 3,9$ % (I) проти $72,3 \pm 4,8$ % (II), $p < 0,05$.

Перебіг АГ на тлі ІХС, як свідчать результати низки досліджень, може супроводжуватись істотною активацією системного запалення, що характеризується підвищенням СРП, ІЛ-1, ІЛ-6, TNF-α, молекул адгезії

судинного ендотелію (s-VCAM), молекул міжклітинної адгезії I типу (s-ICAM) тощо [12]. Тому проаналізували 12-тижневу динаміку рівня цитокінів – маркерів ендотеліальної дисфункції та системного запалення (табл. 1). Встановили, що у хворих, які додатково отримували кверцетин (I група), рівень ICAM-1 достовірно знизився на $19,8$ % ($p < 0,05$) – з $354,09 \pm 18,17$ нг/мл до $283,76 \pm 12,13$ нг/мл, а в групі стандартної терапії (II група) спостерігали менш значуще зниження рівня ICAM-1 – на $16,0$ % (з $335,6 \pm 19,36$ нг/мл до $281,59 \pm 14,61$, $p < 0,05$). Динаміка рівня sVCAM у I групі хворих подібна: зареєстрували зниження показника на $17,9$ % (з $1117,50 \pm 47,92$ до $712,95 \pm 36,16$, $p < 0,001$) у I групі та на $12,9$ % (з $977,83 \pm 44,67$ до $851,51 \pm 38,17$, $p < 0,001$) у II групі. Рівень ІЛ-1 знизився в обох групах хворих, але в I групі на $13,4$ % (з $5,34 \pm 0,25$ до $4,62 \pm 0,20$, $p < 0,005$), у II – на $8,4$ % (з $4,40 \pm 0,24$ до $4,03 \pm 0,20$, $p < 0,05$). Рівні TNF-α та ЕТ-1 достовірно знизилися в групі кверцетину (I) на $20,1$ % (з $7,71 \pm 0,27$ до $6,16 \pm 0,27$, $p < 0,005$) та $17,7$ % (з $2,54 \pm 0,20$ до $2,09 \pm 0,14$, $p < 0,005$) відповідно. У II групі динаміка цих показників виявилась менш значущою та недостовірною: рівень TNF-α зменшився на $5,5$ % (з $6,28 \pm 0,31$ до $5,93 \pm 0,29$, $p > 0,05$), ЕТ-1 – на $8,5$ % (з $2,92 \pm 0,19$ до $2,67 \pm 0,16$, $p > 0,05$). Динаміка рівнів СРП та ІЛ-6 в групах дослідження подібна.

Аналіз показників ліпідного обміну виявив найбільшу позитивну динаміку рівня ХС ЛПНЩ, який у I групі достовірно знизився на $28,1$ % ($p < 0,001$), у II групі мав тільки тенденцію до зменшення – на $13,3$ % ($p > 0,05$).

Здійснили кореляційний аналіз показників ендотеліальної дисфункції та системного запалення у зв'язку з недосягненням цільових значень САТдоб і ДАТдоб. Виявили прямий вірогідний кореляційний зв'язок між показниками недосягнення САТдоб та ІЛ-1 ($r = +0,130$; $p < 0,05$), TNF-α ($r = +0,190$; $p < 0,05$), СРП ($r = +0,198$; $p < 0,05$), ІЛ-6 ($r = +0,315$; $p < 0,05$) та ЕТ-1 ($r = +0,389$; $p < 0,05$). Між показниками недосягнення ДАТдоб встановлено прямий, середньої сили кореляційний зв'язок із рівнем TNF-α ($r = +0,348$; $p < 0,05$) та концентрацією ЕТ-1 ($r = +0,389$; $p < 0,05$).

Для визначення незалежних факторів, що асоціюються з недосягненням цільових середньодобових рівнів САТ і ДАТ, побудовано мультиваріантну модель логістичної регресії з покроковим включенням лабораторних показників і даних ДМАТ. В обох групах проаналізували співвідношення ризиків недосягнення цільових значень САТдоб і ДАТдоб залежно від окремих незалежних чинників. У групі базисного лікування

АГ (II група) перевищення ХС ЛПНЩ >4,0 ммоль/л достовірно ($p < 0,05$) збільшує ризик недосягнення цільового рівня САТдоб у 3,6 раза (OR = 3,62, CI = 0,13–3,93), що істотно вище, ніж у групі лікування кверцетином (I група), де така залежність не виявлена (OR = 0,10, CI = 0,01–1,61); рівня ІЛ-6 >7 нг/мл – у 10 разів (OR = 9,88, CI = 0,39–12,10 (II) проти OR = 0,06, CI = 0,03–1,32 (I)), зростання рівня ТНФ- α >9 пг/мл – у 7 разів (OR = 7,03, CI = 0,58–8,95 (II) проти OR = 1,12, CI = 0,22–3,71 (I)), рівня VCAM >1100 нг/мл – у 2,4 раза (OR = 2,36, CI = 1,21–2,90) (II) проти OR = 0,34, CI = 0,07–1,57 (I)) (табл. 2).

У групі осіб, які додатково отримували кверцетин (I група), з підвищенням рівня ET-1 >1,1 пг/мл хоч і реєстрували збільшення ризику недосягнення цільового САТдоб у 2,6 раза (OR = 2,63, CI = 0,16–2,98), але воно виявилось достовірно нижчим, ніж у II групі, де ризик недосягнення цільового САТдоб зростає у 3,5 раза (OR = 3,49, CI = 0,37–3,86). Щодо недосягнення цільового ДАТдоб, таку залежність виявили лише у II групі – у 8,6 раза (OR = 8,56, CI = 1,51–9,34) (табл. 2). Крім того, в II групі при підвищенні концентрації ІЛ-6 >7 нг/мл шестеро зростає ризик виникнення аритмій (OR = 5,95, CI = 1,01–6,39) на відміну від пацієнтів, які отримували кверцетин (I група – OR = 0,76, CI = 0,22–2,58, $p < 0,05$) (рис. 1).

Здійснили мультифакторний регресійний аналіз чинників ризику виникнення аритмій у хворих на АГ і супутню ІХС. В обох групах виявили значущий вплив підвищених рівнів ІЛ-6 та ET-1 на ризик виникнення аритмій, але в групі кверцетину встановили достовірно меншу прогностичну ймовірність виникнення порушень серцевого ритму (рис. 1).

Встановлено, що навіть при майже однакових середніх рівнях цих цитокінів в групах порівняння, у II групі зареєстрували у 6–8 разів більшу кількість випадків аритмій, ніж в групі осіб, які додатково отримували кверцетин (I група).

Обговорення

За результатами дослідження, в групі хворих, які додатково отримували кверцетин (I група), цільових значень САТ і ДАТ на 14 добу вдалось досягти в більшій кількості хворих порівняно з групою стандартної терапії (II). Це можна пояснити здатністю цього цитопротекторного лікарського засобу покращувати ендотеліальну функцію шляхом зниження рівнів більшості з досліджених маркерів системного запалення й ендотеліальної дисфункції та їхнім впливом на ендотелій судин.

Щодо маркерів дисфункції ендотелію, використаних у дослідженні, то, за даними деяких авторів, у кровоносних судинах гіпертензивних тварин (аорті та мезентеріальній артерії), особливо в їхньому ендотелії, виявлено істотно підвищені рівні білка VCAM-1 та ІЛ-6 [16,19,23,24]. У роботі DeSouza et al. показано підвищення рівня sVCAM-1 у людей похилого віку з неускладненою есенціальною гіпертензією [19]. Зменшення рівня sVCAM-1, навпаки, спостерігали після зниження АТ і досягнення його цільового рівня на тлі антигіпертензивної терапії. Пропонують застосовувати

Таблиця 2. Предиктори недосягнення цільового середньодобового АТ у групах хворих

| Показник, одиниця вимірювання | I група (n = 58) | | II група (n = 62) | |
|---|------------------|-----------|-------------------|---------------|
| | OR | 95 % CI | OR | 95 % CI |
| Ризик недосягнення цільового рівня САТдоб (<130 мм рт. ст.) | | | | |
| ХС ЛПНЩ >4, ммоль/л | 0,10 | 0,01–1,61 | 3,6 | 0,131–3,931*# |
| ІЛ-1 >0,8, нг/мл | 0,05 | 0,01–0,94 | 0,99 | 0,24–4,11 |
| ІЛ-6 >7, нг/мл | 0,66 | 0,14–3,0 | 9,88 | 0,39–12,10*# |
| ТНФ- α >9, пг/мл | 1,12 | 0,21–5,89 | 7,03 | 0,58–8,95*# |
| СРП >5, мг/мл | 0,37 | 0,03–3,95 | 1,01 | 0,17–6,03 |
| ET-1 >1,1, пг/мл | 2,63 | 0,16–2,98 | 3,49 | 0,37–3,86# |
| VCAM >1100, нг/мл | 0,34 | 0,07–1,57 | 2,36 | 1,21–2,90*# |
| ICAM >400, нг/мл | 0,10 | 0,01–1,61 | 0,94 | 0,18–4,93 |
| Ризик недосягнення цільового рівня ДАТдоб (<80 мм рт. ст.) | | | | |
| ХС ЛПНЩ >4, ммоль/л | 0,40 | 0,06–2,45 | 2,38 | 0,18–6,43*# |
| ІЛ-1 >0,8, нг/мл | 0,29 | 0,03–2,75 | 1,54 | 0,10–23,49 |
| ІЛ-6 >7, нг/мл | 0,20 | 0,03–1,32 | 1,33 | 0,13–13,34 |
| ТНФ- α >9, пг/мл | 1,76 | 0,22–3,71 | 0,25 | 0,02–2,49 |
| СРП >5, мг/мл | 0,58 | 0,03–8,76 | 1,17 | 0,12–10,93 |
| ET-1, пг/мл | 0,71 | 0,05–9,67 | 8,56 | 1,51–9,34*# |
| VCAM >1100, нг/мл | 1,19 | 0,23–6,09 | 0,67 | 0,08–5,54 |
| ICAM >400, нг/мл | 0,40 | 0,06–2,45 | 0,65 | 0,06–6,64 |

*: різниця динаміки показників у I та II групах $p < 0,05$; #: різниця між показниками I та II груп $p < 0,05$.

sVCAM-1 як можливий біомаркер ендотеліальної дисфункції в пацієнтів з АГ [22,24] поряд з іншими цитокінами (ET-1, СРП, ІЛ-1, ІЛ-6, ТНФ- α тощо) [6].

Проаналізували чинники ендотеліальної дисфункції, що можуть спричиняти недосягнення цільових значень САТ і ДАТ навіть на фоні сучасного антигіпертензивного лікування, а також оцінили вплив кверцетину на ці фактори в процесі 12-тижневого лікування. Встановили, що найбільший вплив на недосягнення цільового САТдоб у хворих на АГ, які отримували стандартну антигіпертензивну терапію (II група), чинять ІЛ-6 >7 нг/мл (збільшує ризик недосягнення цільового САТдоб у 10 разів), ТНФ- α >9 пг/мл (у 7 разів), ХС ЛПНЩ >4,0 ммоль/л (у 3,6 раза), VCAM >1100 нг/мл (у 2,4 раза). У пацієнтів I групи не виявили вірогідну залежність недосягнення цільових показників АТ від названих факторів; це може свідчити про здатність кверцетину чинити ендотеліопротективний вплив навіть при підвищенні рівнів цитокінів, що дослідили, – маркерів системного запалення й ендотеліальної дисфункції.

Результати дослідження відповідають даним експериментальних і клінічних досліджень, у яких виявили здатність кверцетину чинити протизапальну та ендотеліопротективну активність, а отже здатність знижувати АТ. Так, у дослідженні S. Egert et al. вивчали вплив кверцетину на рівень АТ, стан ліпідного обміну, маркери запалення й оксидативного стресу. Учасники дослідження – 93 особи віком 25–65 років з ознаками метаболічного синдрому. Виявили, що приймання кверцетину впродовж 6 тижнів супроводжувалося зниженням АТ у середньому на 2,6 мм рт. ст. порівняно з плацебо, а також зменшенням концентрації проатерогенних ліпопротеїнів низької щільності. Такий вплив спостерігали і під час нашого дослідження. У дослідженні К. Н. Lee et al. оцінювали вплив кверцетину на кардіометаболічні фактори ризику. Виявили, що приймання кверцетину значно знижує концентрацію

загального холестерину, ліпопротеїнів низької щільності та сприяє зниженню САТ і ДАТ [25].

Експериментальні дослідження останніх років показали: під впливом водорозчинної форми кверцетину зменшується утворення лейкотриєнів внаслідок пригнічення синтезу прозапальних цитокинів ІЛ-1 β і ІЛ-8. Це свідчить про його протизапальні властивості [8,9]. Як і в нашому дослідженні, встановили, що кверцетин сприяє статистично значущому зниженню рівня САТ і зумовлює тенденцію до зниження ДАТ шляхом покращення ендотеліальної функції, посилення активності ендотеліальної NO-синтази (eNOS). Вплив кверцетину на показники хронічного системного запалення при стабільній ІХС вивчали в дослідженні Н. І. Чекаліної та співавт., у яке залучили 85 пацієнтів зі стабільною стенокардією (функціональний клас І–ІІ) і серцевою недостатністю (0–І стадії). Кожному пацієнтові дослідної групи, крім бета-блокаторів, статинів та аспірину, призначили кверцетин у добовій дозі 120 мг протягом 2 місяців. Встановили зниження рівня прозапальних медіаторів, як-от ТНФ- α , ІЛ-1 та ІЛ-10 [15]. Автори зробили висновок про значущий протизапальний ефект кверцетину. Подібну позитивну динаміку цих та інших цитокинів у хворих, які отримували кверцетин, спостерігали і в нашому дослідженні.

Результати, що одержали, свідчать про перспективність вдосконалення способів прогнозування ризику недосягнення цільового АТ у лікованих за чинними рекомендаціями хворих на АГ та пошуку причин цього явища шляхом вивчення динаміки цитокинів, маркерів ендотеліальної дисфункції. Це забезпечить персоналізований підхід до використання ендотеліопротективних препаратів, зокрема кверцетину, для поліпшення контролю АТ і зменшення частоти серцево-судинних ускладнень.

Висновки

1. Внаслідок застосування кверцетину вдається досягати цільових значень САТ (добового, денного, нічного) і ДАТ (добового, денного, нічного) у вірогідно більшої частки хворих порівняно з тими, кому призначено лише стандартну антигіпертензивну терапію.

2. Кверцетин чинить ендотеліопротективну дію, що підтверджена вірогідним зниженням рівнів молекул адгезії судинного ендотелію (s-VCAM), молекул міжклітинної адгезії І типу (s-ICAM-1), ET-1, ІЛ-1, ІЛ-6, ТНФ- α .

3. Додаткове використання кверцетину на тлі стандартної антигіпертензивної терапії вірогідно зменшує ризик недосягнення цільових рівнів САТдоб, ДАТдоб і ризик виникнення порушень серцевого ритму навіть на фоні підвищення рівнів прозапальних цитокинів і маркерів ендотеліальної дисфункції, як-от ET-1, ІЛ-6, ТНФ- α , sVCAM, ХС ЛПНЩ.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 07.12.2022

Після доопрацювання / Revised: 30.01.2023

Прийнято до друку / Accepted: 07.02.2023

Відомості про авторів:

Соломенчук Т. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. сімейної медицини ФПДО, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-6153-0457

Прокоша М. І., асистент каф. сімейної медицини ФПДО, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-2710-338X

Климкович О. Ю., асистент каф. сімейної медицини ФПДО, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-7788-5722

Information about the authors:

Solomenchuk T. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Family Medicine FPGE, Danylo Haltsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Prokosa M. I., Assistant of the Department of Family Medicine FPGE, Danylo Haltsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Klymkovych O. Yu., Assistant of the Department of Family Medicine FPGE, Danylo Haltsky Lviv National Medical University, Ukraine.

References

- Boichuk, H. R., Myronets, O. I., & Plesh, I. A. (2019). Osnovni faktory ryzyku prohesuvannia hipertenzionnoi khvoroby [The main risk factors for the progression of hypertension]. *Bimco Journal*. Abstract book of the congress BIMCO (pp. 187-187). [in Ukrainian].
- Vantiukh, N. V., Lemko, O. I., & Reshetar, D. V. (2020). Khronichna bronkhialna obstruktsiia ta endotelialna dysfunksiia: deaki imunolohichni aspekty vzaiemodii [Chronic bronchial obstruction and endothelial dysfunction: some immunological aspects of the interaction]. *Astma ta alerhiia*, (3), 14-21. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.31655/2307-3373-2022-3-14-21>
- Vatseba, M. O., Haliuk, N. M., & Havrysh, I. M. (2021, December 28). Endotelialna dysfunksiia u cholovikiv z arterialnoi hipertenzieiu ta komorbidnoi patolohieiu [Endothelial dysfunction in men with arterial hypertension and comorbid pathology]. *Modern medicine: the use of creative industries in the healthcare system*. International scientific conference (pp. 24-26). Medical University of Lublin. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.30525/978-9934-26-182-4-5>
- Vynnychenko, L. B., & Pryvalova, A. O. (2017). Endotelialna dysfunksiia ta arterialna ryhidnist u khvorykh na khronichne obstruktyvne zakhvoriuvannia [Endothelial dysfunction and arterial stiffness in patients with chronic obstructive disease]. *Aktualni pytannia teoretychnoi ta klinichnoi medytyny*. Abstracts of reports of the 5th international scientific and practical conference (pp. 225-225). Sumy: Sumy State University. [in Ukrainian].
- Zaremba, Ye. Kh., Zaremba-Fedchyshyn, O. V., & Prokosa, M. I. (2021). Otsinka efektyvnosti metabolichnoi terapii v rozvytku adhezyvnoi dysfunksii endoteliiu u khvorykh na arterialnu hipertenziiu [Evaluation of effectiveness of metabolic therapy in the development of adhesive dysfunction of endothelia in patients with arterial hypertension]. *Zdobutky klinichnoi i eksperymentalnoi medytyny*, (2), 77-82. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2021.vi2.11822>
- Zaremba, Ye. Kh., Zaremba-Fedchyshyn, O. V., Prokosa, M. I. (2020). Vplyv metabolichnoi terapii na dynamiku dobovoho monitorynhu arterialnogo tysku u khvorykh na arterialnu hipertenziiu. [The influence of metabolic therapy on daily blood pressure monitoring dynamics in hypertensive patients]. *Simeina medytyna*, (4), 63-66. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.30841/2307-5112.4.2020.217673>
- Nemish, I. L. (2022). Endotelialna dysfunksiia u khvorykh na khronichnyi koronarnyi syndrom, khronichne obstruktyvne zakhvoriuvannia lehen ta ozhyrinnia [Endothelial dysfunction in patients with chronic coronary syndrome, chronic obstructive pulmonary disease and obesity]. *103rd final scientific and practical conference with the international participation of professors and teaching staff of Bukovinian State Medical University* (pp. 160-161). [in Ukrainian].
- Moibenko, O. O. (2015). *Bioflavonoidy yak orhanoprotektory (kvertsetyn, korvityn, kvertyn)* [Bioflavonoids as organoprotectors (quercetin, corvutin, quertin)]. Naukova dumka. [in Ukrainian].
- Korkushko, O. V., Antoniuk-Shcheghlova, I. A., Naskalova, S. S., Bondarenko, O. V., Hryb, O. M., Shatylo, V. B., & Koshel, N. M. (2021). Endoteliioprotekorni ta antyhipoksychni vlastyvyosti kvertsetynu u patsientiv pokhlyoho viku z metabolichnym syndromom. [Endotheliumprotective and antihypoxic properties of quercetin in elderly patients with metabolic syndrome]. *Zaporozhye medical Journal*, 23(2), 195-201. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2021.2.228707>

- [10] Parkhomenko, A. N. (2008). Metabolicheskaia terapiya, ili kardioprotektsiia pri ishemiicheskoi bolezni serdtsa: itogi i perspektivy [Metabolic therapy, or cardioprotection in ischemic heart disease: results and prospects]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*, (4), 15-19. [in Russian].
- [11] Polianska, O. S., & Amelina, T. M. (2011). Endotelialna dysfunktsiia pry ishemiichnii khvorobi sertsia v poiednanni z suputnoiu patolohieiu [Endothelial dysfunction in coronary heart disease in combination with concomitant pathology]. *Aktualni pytannia vnutrishnoi medytsyny. Proceedings of the scientific and practical conference* (pp. 136-137). [in Ukrainian].
- [12] Ryzhkova, N. O., Gavrilenko, T. I., & Parkhomenko, O. M. (2016). Korvityn znyzhuie vysokyi vmist mieloperoksydazy v plazmi krovi khvorykh na hostryi infarkt miokarda. [Korvitin reduces the high maintenance of myeloperoxidase in plasma of blood of patients with the acute infarct of myocardium]. *Fiziolohichni zhurnal*, 62(2), 87-93. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.15407/fz62.02.087>
- [13] Ministry of Health of Ukraine. (2016, September 23). *Unifikovanyi klinichni protokoli pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi) ta tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy "Stabilna ishemiichna khvoroba sertsia"*. Nakaz vid 23.09.2016 No. 994 [Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care "Stable ischemic heart disease" (No. 994)]. [in Ukrainian].
- [14] Ministry of Health of Ukraine. (2021, December 23). *Unifikovanyi klinichni protokoli pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi) ta tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy "Stabilna ishemiichna khvoroba sertsia"*. Nakaz vid 23.12.2021 No. 2857 [Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care "Stable ischemic heart disease" (No. 2857)]. <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v2857282-21#Text>
- [15] Kazakov, Yu. M., Chekalina, N. I., Burmak, Yu. H., Petrov, Ye. Ie., Borysova, Z. O., & Manusha, Yu. I. (2017). Porivnialna otsinka vplyvu resveratrolu ta kvertsetynu na pokaznyky systemnoho zapalennia u khvorykh na ishemiichnu khvorobu sertsia [Comparative assessment of the effect of resveratrol and quercetin on indicators of systemic inflammation in patients with coronary heart disease]. *Profilaktyka neinfektsiinykh zakhvoriuvan: fokus na komorbidnist*. Materials of Scientific and Practical Conference (pp. 65-65). Kharkiv. [in Ukrainian].
- [16] Shalimova, A. S. (2014). Endotelialna dysfunktsiia ta yii korektsiia u patsientiv z hipertoniichnoiu khvoroboiu i tsukrovym diabetom 2-ho typu [Endothelial dysfunction and its correction in patients with essential hypertension and type 2 diabetes mellitus]. *Mizhnarodnyi endokrynolohichni zhurnal*, (2), 33-39. [in Ukrainian].
- [17] Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., Agabiti Rosei, E., Azizi, M., Burnier, M., Clement, D. L., Coca, A., de Simone, G., Dominiczak, A., Kahan, T., Mahfoud, F., Redon, J., Ruilope, L., Zanchetti, A., Kerins, M., Kjeldsen, S. E., Kreuz, R., Laurent, S., Lip, G. Y. H., ... ESC Scientific Document Group (2018). 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European heart journal*, 39(33), 3021-3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
- [18] Aksenov, E. V. (2019). Endotelialna dysfunktsiia ta shliakhy yii profilaktyky pry provedenni renthenendovaskuliarnykh protsedur po rekanalizatsii koronarnykh arterii [Endothelial Dysfunction and Ways of its Prevention during Percutaneous Coronary Interventions by Recanalization of Coronary Arteries]. *Ukrainskyi zhurnal medytsyny, biolohii ta sportu*, 4(5), 102-108. [in Ukrainian].
- [19] DeSouza, C. A., Dengel, D. R., Macko, R. F., Cox, K., & Seals, D. R. (1997). Elevated levels of circulating cell adhesion molecules in uncomplicated essential hypertension. *American journal of hypertension*, 10(12 Pt 1), 1335-1341. [https://doi.org/10.1016/s0895-7061\(97\)00268-9](https://doi.org/10.1016/s0895-7061(97)00268-9)
- [20] Elliott, W. J. (2012). Relative effectiveness of clinic and home blood pressure monitoring compared with ambulatory blood pressure monitoring in diagnosis of hypertension: systematic review. *Yearbook of Medicine*, 2012, 338-340. [https://doi.org/10.1016/s0084-3873\(12\)00261-1](https://doi.org/10.1016/s0084-3873(12)00261-1)
- [21] Guragac Dereli, F. T., & Belwal, T. (2020). Quercetin. In *Naturally Occurring Chemicals against Alzheimer's Disease* (pp. 109-115). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819212-2.00008-6>
- [22] Hedayat, M., Mahmoudi, M. J., Rose, N. R., & Rezaei, N. (2010). Proinflammatory cytokines in heart failure: double-edged swords. *Heart failure reviews*, 15(6), 543-562. <https://doi.org/10.1007/s10741-010-9168-4>
- [23] Troncoso, M. F., Ortiz-Quintero, J., Garrido-Moreno, V., Sanhueza-Olivares, F., Guerrero-Moncayo, A., Chiong, M., Castro, P. F., Garcia, L., Gabrielli, L., Corbalán, R., Garrido-Olivares, L., & Lavandero, S. (2021). VCAM-1 as a predictor biomarker in cardiovascular disease. *Biochimica et biophysica acta. Molecular basis of disease*, 1867(9), 166170. <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2021.166170>
- [24] Ferreira, I., Hovind, P., Schalkwijk, C. G., Parving, H. H., Stehouwer, C. D. A., & Rossing, P. (2018). Biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction as predictors of pulse pressure and incident hypertension in type 1 diabetes: a 20 year life-course study in an inception cohort. *Diabetologia*, 61(1), 231-241. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4470-5>
- [25] Lee, K. M., Kang, H. S., Yun, C. H., & Kwak, H. S. (2012). Potential in vitro Protective Effect of Quercetin, Catechin, Caffeic Acid and Phytic Acid against Ethanol-Induced Oxidative Stress in SK-Hep-1 Cells. *Biomolecules & therapeutics*, 20(5), 492-498. <https://doi.org/10.4062/biomolther.2012.20.5.492>