



УДК 616.12-008.46+616.611-036.12-074:547.96:612.016.1

## **ВЛИЯНИЕ КВЕРЦЕТИНА НА МАРКЕРЫ ФУНКЦИИ ПОЧЕК И ЦИТОКИНЫ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ЕЕ СОЧЕТАНИЯ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК**

**А.Н. БЕЛОВОЛ  
Ю.А. МИХАЙЛОВА  
О.В. ПЕТЮНИНА  
Л.А. ЛАПШИНА**

*Харьковский национальный  
медицинский университет*

*e-mail: o\_petyunina@ukr.net*

Включение в стандартную терапию хронической сердечной недостаточности и хронической сердечной недостаточности в сочетании с хронической болезнью почек кверцетина сопровождается дополнительным иммуномодулирующим и нефропротекторным эффектами, что реализуется в улучшении функциональной активности почек при лечении кардиоренального синдрома 2 типа.

Ключевые слова: кверцетин, хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, скорость клубочковой фильтрации, цистатин С,  $\beta$ 2- микроглобулин, ФНО- $\alpha$ , ТФР –  $\beta$ 1.

За последние годы широкое распространение получило понятие о кардиоренальном синдроме, в соответствии с которым развившиеся по разным причинам одновременная дисфункция миокарда и почек способствуют прогрессированию сердечной и почечной недостаточности. При кардиоренальном синдроме 2 типа нарушение функционального состояния почек, которое является следствием хронической сердечной недостаточности (ХСН), коррелирует с тяжестью клинического состояния, частотой декомпенсации ХСН, риском общей смертности и смерти от прогрессирования ХСН [1-5]. В связи с этим лечение кардиоренального синдрома при ХСН должно быть направлено на улучшение структуры и функции как миокарда, так и почек. Терапия ХСН проводится в соответствии со стандартами Европейского общества кардиологов [6], ассоциации кардиологов Украины [7]. Одновременно обсуждаются нефропротекторные свойства препаратов, которые входят в стандарты терапии ХСН-диуретиков, нейрогуморальных блокаторов ( $\beta$ -адреноблокаторов (БАБ), антагонистов ренин-ангиотензиновой системы, антагонистов кальция (АК), антагонистов рецепторов вазопрессина (ваптанов), несиритида, инотропных средств. Посредством улучшения внутривисцеральной гемодинамики, замедления пролиферативных процессов в почечной ткани, эти препараты оказывают позитивное действие на структурно-функциональные параметры почек. Однако, при определенных условиях ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II), БАБ, АК, спиронолактон, большие дозы петлевых диуретиков по разным патогенетическим механизмам приводят к увеличению уровня креатинина, усугубляют электролитные нарушения, тем самым вызывают прогрессирование дисфункции почек [1-4]. Данные о специфических нефропротективных препаратах при лечении кардиоренального синдрома 2 типа в современной литературе отсутствуют. Наше внимание привлекла группа кардиопротекторных препаратов, оказывающих разными путями положительное воздействие на метаболизм и структурно-функциональные параметры миокарда, среди которых широкое применение в кардиологической практике нашел ингибитор 5 – липоксигеназы, антиоксидант кверцетин [8-9]. Кардиопротекторное действие кверцетина проявляется положительным инотропным эффектом, ограничением зоны некроза, предотвращением реперфузионных повреждений миокарда, антиаритмическим, антиишемическим, антитромботическим и другими эффектами, которые были установлены при лечении острого коронарного синдрома, острого инфаркта миокарда, острой сердечной недостаточности [10-14]. Имеются единичные сведения о нефропротекторных свойствах кверцетина. В эксперименте установлена способность кверцетина увеличивать скорость клубочковой фильтрации [15], его протективный эффект при остром тубулярном некрозе [16], оксидативном повреждении почек [17]. В клинических работах кверцетин способствовал улучшению функционального состояния почек при гломерулонефрите [18], острой сердечной недостаточности [12]. Дисфункция почек может быть вследствие «изолированной» ХСН, однако в ряде случаев наблюдается ее сочетание с латентно протекающей субклинической хронической болезнью почек (ХБП) (хронический пиелонефрит, диабетическая нефропатия и др.) [4]. Эти клинически идентичные группы могут иметь как патогенетические, так и клинико-функциональные отличия. Не-



достаточно изучено влияние кверцетина на дисфункцию почек у пациентов с кардиоренальным синдромом 2 типа, развившимся вследствие ХСН и у пациентов с ХСН в сочетании с субклинической ХБП.

**Целью настоящего исследования** явилось определить эффект кверцетина на показатели функционального состояния почек (креатинин, скорость клубочковой фильтрации (СКФ), цистатин С,  $\beta$ 2-микроглобулин ( $\beta$ 2-МГ)) и неспецифического воспаления (фактор некроза опухоли –  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), трансформирующий фактор роста –  $\beta$ 1 (ТФР –  $\beta$ 1)) при лечении пациентов с ХСН и ХСН в сочетании с ХБП.

**Материалы и методы.** Обследовано 103 пациента (53 мужчины, 50 женщин) с ХСН ишемического генеза в возрасте 41 – 87 лет ( $66,8 \pm 9,8$  лет). 1-ю группу составил 61 больной с «изолированной» ХСН, 2-ю – 42 пациента с ХСН и сопутствующей ХБП. В 1-й группе гипертонической болезнью (ГБ) страдали 80,3 %, сахарным диабетом (СД) 2 типа – 21,3 %; стабильная стенокардия напряжения I – II ФК наблюдалась у 21,3 %, III ФК – у 18 % пациентов; 45,9 % обследованных ранее перенесли острый инфаркт миокарда. Длительность ХСН колебалась от 3 до 18 лет, в среднем составляла 11,7, ХСН I ФК наблюдалась у 13,2 % больных, II ФК – у 47,5 %, III ФК – у 29,5 % и IV ФК – у 9,8 % пациентов (NYHA). Во 2-й группе ГБ диагностирована у 87,6 % пациентов, СД 2 типа – у 26,2 %, стабильная стенокардия напряжения I – II ФК – у 21,4 %, III ФК – у 16,7 % больных. Длительность ХСН колебалась от 4 до 17 лет, в среднем составляла 10,1 лет. ХСН I ФК наблюдалась у 2,3 % больных, II ФК – у 60,8 %, III ФК – у 32,2 % и IV ФК – у 4,7 % пациентов (NYHA). Были диагностированы следующие болезни почек: хронический пиелонефрит у 66,7 % пациентов, его сочетание с диабетической нефропатией у 33,3 %, мочекаменной болезнью – у 9,5 % больных. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц (13 женщин и 7 мужчин), средний возраст –  $38,7 \pm 10,7$  лет. Уровень креатинина сыворотки крови определяли методом Яффе с помощью тест-системы «Філісіт-Діагностика» (Украина), иммуноферментными методами в сыворотке крови определяли содержание ФНО- $\alpha$  («Альфа-ФНО – ИФА – БЕСТ») (ЗАО «ВЕКТОР-БЕСТ», г. Новосибирск), цистатина С (HumanCystatinCELISA («BioVendorGmbH», Германия)), ТФР- $\beta$ 1 (DRGTGF –  $\beta$ 1 ELISA («DRGInternational, Inc», Германия)),  $\beta$ 2 – МГ в моче (DRG микроглобулин (beta-2) (EIA-1789), («DRGInternational, Inc», США)). Исследования проводили на иммуноферментном анализаторе LabLine – 90, Австрия. СКФ определяли по формуле MDRD. В контрольной группе исследуемые показатели составили: уровень креатинина  $0,083 \pm 0,025$  ммоль/л, СКФ –  $105,65 \pm 5,2$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, цистатина С –  $835,6 \pm 21,8$ ,  $\beta$ 2 – МГ в моче –  $0,173 \pm 0,016$  мкг/мл, ТФР- $\beta$ 1 –  $42,1 \pm 4,7$  мкг/мл, ФНО- $\alpha$  –  $29,59 \pm 3,25$  пг/мл, калия –  $4,32 \pm 0,056$  ммоль/л; натрия –  $135,4 \pm 0,73$  ммоль/л. Терапия ХСН проводилась в соответствии со стандартами лечения [6-7] и включала иАПФ или АРА II, БАБ, салуретики (петлевые), антагонисты альдостерона, ивабрадин, сердечные гликозиды (дигоксин), по показаниям – нитраты, антикоагулянты, кордарон. Кверцетин вводился в его водорастворимой форме «Корвитин» (ЗАО НВЦ «Борщагівський ХФЗ») в дозе 0,5 мг в 50 мл физиологического раствора натрия хлорида внутривенно капельно 1 раз в сутки в течение 7-10 дней. Такой способ введения препарата был выбран с целью более быстрого достижения клинического эффекта. Характеристика клинического состояния проводилась в соответствии со шкалой оценки клинического состояния больных с сердечной недостаточностью (ШОКС) [19]. Статистическая обработка результатов выполнена с использованием t-критерия Стьюдента.

**Результаты и их обсуждение.** Методом случайной выборки больные были рандомизированы на подгруппы получавших стандартную терапию в сочетании с кверцетином, и только стандартную терапию. Среди пациентов с «изолированной» ХСН лечение кверцетином проводилось у 38 больных, без кверцетина – у 23 больных; в группе ХСН в сочетании с ХБП – у 19 и 23 больных соответственно. Клиническая характеристика групп сравнения представлена в табл. 1. Средний возраст больных исследуемых подгрупп практически не отличался, по соотношению мужчин и женщин у пациентов ХСН в обеих подгруппах преобладали мужчины, в группе ХСН в сочетании с ХБП определялось большее количество женщин. Частота гипертонической болезни и средние значения систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД), встречаемость сахарного диабета (СД) во всех группах сравнения была идентичной. Клинические характеристики ишемической болезни сердца (ИБС), как суммарный функциональный класс (ФК) стенокардии, частота перенесенного инфаркта миокарда, суммарный ФК ХСН, оценка выраженности клинических симптомов ХСН по шкале ШОКС в сравниваемых группах не отличалась.

У пациентов ХСН в сочетании с ХБП анемия встречалась чаще, а также определялась тенденция к более низкому уровню гемоглобина, по сравнению с пациентами с «изолированной» ХСН. Таким образом, по большинству клинических признаков группы больных ХСН и ХСН в сочетании с ХБП, получавших и не получавших кверцетин, были сопоставимы. Клинические результа-



ты эффективности терапии определялись в соответствии со специальной шкалой, в которую вошли и оценены в баллах следующие симптомы ХСН: одышка, перебои в работе сердца, положение пациента в постели, набухание шейных вен, наличие влажных хрипов в легких, наличие ритма галопа, увеличение печени, наличие отеочного синдрома, снижение уровня систолического артериального давления, увеличение частоты дыхательных движений, увеличение частоты сердечных сокращений. У пациентов с «изолированной» ХСН, леченных с включением кверцетина (1-я группа) и получавших стандартную терапию (2 группа) количество баллов по шкале ШОКС после проводимой терапии понизилось до  $6,81 \pm 1,8$  и  $7,07 \pm 2,1$  баллов, что составило 28% и 16%, у больных ХСН в сочетании с ХБП до  $6,78 \pm 1,8$  и  $7,61 \pm 0,84$  баллов, что соответствовало 25% и 14%. Обращает внимание одинаковая степень снижения количества баллов при сравнении ХСН и ХСН в сочетании с ХБП, более выраженное улучшение клинического состояния у больных обеих групп, получавших дополнительно к стандартной терапии кверцетин.

В табл. 2 представлены результаты определения показателей функции почек и цитокинов до и после проведенной терапии. У пациентов с «изолированной» ХСН, леченных с включением кверцетина (1-я группа) и получавших стандартную терапию (2 группа) статистически значимой динамики показателей креатинина, СКФ, калия, натрия в крови после проведенной терапии не определялось, можно отметить лишь сходную тенденцию к снижению уровня креатинина и повышению СКФ в первой и второй группах на 4,4% – 5,8% и 6,7% – 5,1% соответственно. Вместе с тем, маркеры функционального состояния почек – уровни цистатина С в плазме крови и  $\beta_2$  – МГ в моче в обеих группах снижались более существенно и достоверно: в первой группе у больных ХСН, в результате проведенной терапии, уровень цистатина С в крови снижался на 26,6% ( $p < 0,01$ ), уровень  $\beta_2$  – МГ в моче – на 32,3% ( $p < 0,01$ ), во второй группе пациентов соответствующие показатели уменьшились на 17,7% ( $p < 0,05$ ) и 20,4% ( $p < 0,05$ ). Одновременно в обеих группах в результате терапии происходило снижение уровней цитокинов: так, в 1-й группе больных, получавших стандартную терапию и кверцетин, показатели ТФР- $\beta_1$  и ФНО- $\alpha$  снижались на 34,8% ( $p < 0,01$ ) и 29,8% ( $p < 0,01$ ), во второй группе пациентов, которым проводилась стандартная терапия – на 26,4% ( $p < 0,01$ ) и 19,1% ( $p < 0,05$ ) соответственно.

У больных ХСН в сочетании с ХБП по сравнению с больными с «изолированной» ХСН наблюдались более выраженные повышения исходных показателей креатинина, цистатина С,  $\beta_2$  – МГ, ТФР- $\beta_1$ , ФНО- $\alpha$  и низкие уровни СКФ, что подробно обсуждалось в ранее опубликованной работе [20]. В результате проведенной терапии уровни креатинина, СКФ, электролитов у больных ХСН и ХБП, получавших (1 группа) и не получавших (2 группа) кверцетин, менялись незначительно, однако можно отметить недостоверную тенденцию к положительной динамике значений креатинина (снижение в 1-й и 2-й группах на 5,2% и 4,6% соответственно) и СКФ (увеличение на 5,3% и 4,9% соответственно). Одновременно наблюдались статистически достоверные отличия динамики показателей функции почек: в 1-й группе пациентов, получавших терапию с включением кверцетина и 2-й группе, которым проводилась стандартная терапия, уровни цистатина С в крови снижались на 19,7% ( $p < 0,01$ ) и 10,7% ( $p < 0,05$ ),  $\beta_2$  – МГ в моче – на 20,8% ( $p < 0,05$ ) и 12,5% ( $p < 0,05$ ). Значения ФНО- $\alpha$  в сравниваемых группах снижались на 27,7% ( $p < 0,01$ ) и 18,6% ( $p < 0,05$ ), ТФР- $\beta_1$  – на 35,1% ( $p < 0,01$ ) и 24,2% ( $p < 0,01$ ).

При обсуждении следует более подробно остановиться на значении изучаемых показателей для трактовки результатов исследования.

Цистатин С – негликозилированный протеин, относится к подсемейству ингибиторов цистеиновых протеаз, продуцируется всеми ядродержащими клетками, выводится почками. В настоящее время цистатин С позиционируется как наиболее точный, чувствительный и ранний показатель снижения гломерулярной функции почек. Цистатин С является маркером клубочковой дисфункции, предшествующей увеличению уровня креатинина [21-24].  $\beta_2$  – МГ является низкомолекулярным белком, который свободно проходит через мембрану почечных клубочков, затем 99,8% его реабсорбируется в проксимальном отделе почечных канальцев. Нарушение функции почечных канальцев приводит к увеличению мочевого экскреции  $\beta_2$  – МГ, поэтому определение этого показателя в моче является маркером тубулярной дисфункции [25]. Понижение уровней цистатина С в крови и  $\beta_2$  – МГ в моче в результате проведенной терапии свидетельствует, что лечение ХСН способствует улучшению клубочковых и канальцевых функций почек. Более выраженная реакция этих показателей у пациентов тех групп, которые дополнительно получали кверцетин, демонстрирует его нефропротективные свойства.

ТФР- $\beta_1$  – полипептид из суперсемейства цитокинов – трансформирующих факторов роста  $\beta$ , который контролирует клеточный рост, пролиферацию клеток, клеточную дифференцировку, апоптоз. В кардиоваскулярной системе избыточная экскреция ТФР- $\beta_1$  способствует синтезу фетальных сократительных белков, характерных для гипертрофии, гипертрофическому росту кар-



диомиоцитов, интерстициальному фиброзу миокарда, а также сужению артериального диаметра и сосудистому ремоделированию. Профибротические свойства ТФР- $\beta$ 1 приводят к тубулярной дисфункции, тубуло – интерстициальному фиброзу, прогрессирующему нефросклерозу и почечной недостаточности [26]. Вышеизложенное показывает значительную роль ТФР- $\beta$ 1 в кардиоренальном синдроме, которая опосредуется его разнообразными профибротическими эффектами. ФНО- $\alpha$  занимает ведущее место в каскаде цитокинов, обеспечивающих иммуновоспалительные патогенетические механизмы ХСН. Являясь прежде всего маркером активности иммуновоспаления, ФНО- $\alpha$  при избыточном образовании в миокарде и периферических структурах способен модулировать кардиоваскулярные функции: проявлять отрицательное инотропное действие, вызывать дилатацию полостей сердца, нарушение эндотелийзависимой дилатации артериол, активацию апоптоза кардиомиоцитов и периферических мышц [27]. За последние годы доказана роль цитокинов, в том числе ФНО- $\alpha$ , в развитии тубулоинтерстициальных нарушений: повреждение эпителиоцитов тубулярных клеток приводит к изменению их фенотипа, появлению способности экспрессировать провоспалительные цитокины, хемокины, факторы роста с последующим воспалительным и пролиферативным процессом в почечной ткани, ее фиброзом и нарушением функции [27-28]. Уменьшение уровней ТФР- $\beta$ 1 и ФНО- $\alpha$  при лечении ХСН указывает на уменьшение иммуновоспалительной активности, при этом более выраженная реакция цитокинов наблюдалась в группах пациентов, которые дополнительно к стандартной терапии получали кверцетин.

Кверцетин – это биофлавоноид, который тормозит активацию фермента 5- липоксигеназы, что приводит к уменьшению образования лейкотриенов из арахидоновой кислоты, лейкотриен – индуцированной стимуляции нейтрофильных гранулоцитов и тромбоцитов, что в итоге уменьшает образование свободных радикалов. Выступая в роли «скавенджера» или «ловушки» для свободных радикалов, кверцетин обладает мощным антиоксидантным действием за счет угнетения ферментативного и неферментативного перекисного окисления липидов, способствует улучшению функции эндотелия вследствие уменьшения синтеза медиаторов воспаления, проявляет противовосклеротическую, мембраностабилизирующую, антитромботическую активность [8-14; 29].

Сравнение реакции цистатина С,  $\beta$ 2-МГ, ФНО- $\alpha$ , ТФР- $\beta$ 1, при лечении ХСН и ХСН в сочетании с ХБП позволило выделить сходные и отличающиеся черты. Сходная степень снижения ФНО- $\alpha$  и ТФР- $\beta$ 1 у пациентов с «изолированной» ХСН и ХСН в сочетании с ХБП указывает на уменьшение суммарной воспалительной реакции, включающей как экспрессию миокардиальных цитокинов, так и их системное образование в периферических тканях, в том числе – почках. Обращает внимание более выраженная реакция ФНО- $\alpha$  и ТФР- $\beta$ 1 у пациентов, которые дополнительно к стандартной терапии получали кверцетин. Противовоспалительные свойства кверцетина ранее были показаны при лечении острого инфаркта миокарда [14], острого коронарного синдрома [11;13], острой сердечной недостаточности [12;30]. Сходной была более выраженная динамика маркеров функции почек (цистатин С,  $\beta$ 2- МГ) в подгруппах больных, с ХСН и ХСН в сочетании с ХБП, получавших дополнительно к стандартной терапии кверцетин, что свидетельствует о нефропротекторных свойствах препарата. Таким образом, противовоспалительные свойства кверцетина, направленные на снижение иммуновоспалительной и профибротической активности исследованных цитокинов, могут рассматриваться важной составляющей механизма его кардиопротекторного и нефропротекторного действия при ХСН и ХСН в сочетании с ХБП.

Отличительными чертами реакции на лечение при ХСН и ХСН в сочетании с ХБП являлась степень снижения показателей и их конечный уровень после проведенной терапии. Во-первых, очевидна большая реакция маркеров дисфункции почек и цитокинов у пациентов с «изолированной» ХСН по сравнению с ХСН в сочетании с ХБП. Во-вторых, во всех группах обследованных не происходило полной нормализации исследованных показателей после проведенной терапии, при этом у пациентов ХСН в сочетании с ХБП по сравнению с «изолированной» ХСН определялись более высокие значения цистатина С,  $\beta$ 2- МГ, ФНО- $\alpha$ , ТФР- $\beta$ 1 и низкие уровни СКФ как в подгруппах с включением кверцетина ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,05$ ,  $p < 0,05$ ,  $p < 0,05$ ), так и получавших стандартную терапию ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ). Представленные результаты демонстрируют долговременную субклиническую гломерулярно-тубулярную дисфункцию почек и активацию цитокинов, которые в процессе терапии, несмотря на достоверное снижение, не восстанавливались к норме, даже при положительных клинических результатах. Более высокие показатели дисфункции почек и цитокинов после проведенной терапии при ХСН в сочетании с ХБП по сравнению с «изолированной» ХСН можно объяснить ранее сформированными стойкими структурно-морфологическими нефросклеротическими изменениями в почках вследствие хронической первичной нефропатии.

Таким образом, включение в стандартную терапию ХСН и ХСН в сочетании с ХБП кверцетина сопровождается дополнительным иммуномодулирующим и нефропротекторным эффектами,



что реализуется в улучшении функциональной активности почек при лечении кардиоренального синдрома 2 типа.

Таблица 1

**Клиническая характеристика больных ХСН и ХСН в сочетании с ХБП в зависимости от проводимой терапии (M+m)**

Клинический показатель	ХСН		ХСН в сочетании с ХБП	
	Лечение с кверцетином (n=38)	Лечение без кверцетина (n=23)	Лечение с кверцетином (n=19)	Лечение без кверцетина (n=23)
Средний возраст (годы)	66,9±7,7	64,24±5,68	67,53±7,55	65,96±4,13
Мужчины / женщины (n, %)	21/17 55,3% / 44,7%	14/9 60,8% / 39,2%	9/10 47,4% / 52,6%	9 / 14 39,1% / 60,9%
ГБ, (n, %)	31 (81,5%)	18 (78,2%)	17 (89,4%)	20 (86,0%)
САД, мм.рт.ст.	147,4±8,6	149,5±9,58	148,6±10,35	150,87±8,19
ДАД, мм.рт.ст	82,7 ±5,16	83, 03 ±4,11	83,4±7,17	86,3±6,2
СД	8 (21,1%)	5 (21,7%)	5 (26,3%)	6 (26,1%)
Суммарный ФК стенокардии	2,13	2,32	2,41	2,38
Постинфарктный кардиосклероз, (n, %)	18 (47,3%)	10 (43,5%)	8 (42,1%)	10 (43,4%)
Суммарный ФК ХСН	2,5	2,3	2,4	2,3
ШОКС	9,46±1,6	8,41±2,4	9,01±1,6	8,82±1,9
Анемия, (n, %)	12 (31,5%)	7 (30,4%)	9 (47,3%)	11 (47,8%)
Нб, (г/л)	108,4±8,11	107,8±6,3	96,7±4,8	98,8 ±5,6

Примечание: определение процентного соотношения проведено в подгруппах, разделенных в зависимости от вида терапии.

Таблица 2

**Динамика показателей функционального состояния почек и цитокинов при лечении ХСН и ХСН в сочетании с ХБП (M+m)**

Показатель ед. измерения	Период обследования	ХСН		ХСН в сочетании с ХБП	
		Лечение с кверцетином (n=38)	Лечение без кверцетина (n=23)	Лечение с кверцетином (n=19)	Лечение без кверцетина (n=23)
Креатинин, ммоль/л	До лечения	0,107 ±0,017	0,105 ±0,006	0,135 ±0,02	0,131 ±0,03
	После лечения	0,102 ±0,025	0,099 ±0,023	0,128 ±0,013	0,125 ±0,05
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	До лечения	74,3 ±9,07	78,23 ±10,8	56,13 ±8,2	58,9 ±6,19
	После лечения	79,81 ±6,4	82,21 ±9,11	59,1 ±5,8	61,7 ±8,27
β2-МГ, мкг\мл	До лечения	0,268 ±0,019	0,283 ±0,06	0,386 ±0,11	0,352 ±0,08
	После лечения	0,182 ±0,06**	0,23 ±0,01*	0,306 ±0,1*	0,308 ±0,09*
Цистатин С, мкг\мл	До лечения	1295,12 ±47,3	1266,8 ±60,9	1561,8 ±80,8*	1494,4 ±75,4
	После лечения	950,65 ±24,2**	1042,7 ±58,3*	1251,6 ±69,7*	1306 ±90,01
ТФР-β1, пг\мл	До лечения	79,8 ±8,5	74,2 ±10,18	94,6 ±12,6	90,11 ±14,3
	После лечения	52,1 ±10,8**	54,7 ±7,11**	66,2 ±8,6**	71,3 ±6,4**
ФНО- α, пг\мл	До лечения	43,6 ±5,41	45,1 ±4,8	53,16 ±8,1	54,9 ±6,4
	После лечения	30,7 ±4,8**	36,54 ±3,21*	38,34 ±6,03**	44,7 ±2,6*
Калий, ммоль\л	До лечения	4,38 ±0,38	4,41 ±0,22	4,48 ±0,38	4,59 ± 0,3
	После лечения	4,32 ±0,25	4,36 ±0,37	4,43 ±0,04	4,31 ±0,1
Натрий, ммоль\л	До лечения	141,4 ±3,3	141,7 ±3,6	144,26 ±5,4	141,05 ±3,16
	После лечения	140,5 ±2,8	140,05 ±2,4	140,3 ±3,9	140,33 ±3,8

Примечание: \* – p < 0,05; \*\* – p < 0,01.

### Литература

1. Арутюнов Г.П. Патофизиологические процессы в почках у больных ХСН /Г.П.Арутюнов. // Сердечная недостаточность.-2008.-Т.9.-№5(49).-С.234-249.
2. Березин А.Е. Кардиоренальный синдром /А.Е.Березин // Новости медицины и фармации. – 2011.- № 359.-С.24-31.
3. Резник Е.В. Хроническая болезнь почек у больных с хронической сердечной недостаточностью (Обзор литературы) /Е.В. Резник, Г.Е. Гендлин., В.М. Гущина,Г.И.Сторожаков //Нефрология и диализ.- 2010.- Т.12.- №1.- С.13-24.



4. Терещенко С.Н. Современные аспекты кардиоренального синдрома /С.Н. Терещенко, Т.М. Ускач, М.И. Рябинина //Журнал сердечная недостаточность.-2008.-Т.9.- № 5.- С. 226 – 230.
5. Ronco C. Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) consensus group. Cardiorenal syndromes: Report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative /C. Ronco, P. McCullough, S.D. Anker, et al. //Eur. HeartJ.- 2010.-№ 31.- P. 703-711.
6. Европейские рекомендации по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности (2008) // Внутренняя медицина.- 2008.- №5 – 6 (11-12).- С.37 – 46.
7. Коваленко В.М. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування. / В.М. Коваленко, М.І. Лугай, Ю.М. Сіренко /Асоціація кардіологів України.- 2011.- 96 с.
8. Мойбенко А.А. Эндогенные механизмы кардиопротекции как основа патогенетической терапии заболеваний сердца/ А.А.Мойбенко, В.Е. Досенко, А.Н. Пархоменко / Київ.- 2008.- 517 с.
9. Ватугин Н.Т. Корвитин: настоящее и будущее. / Н.Т. Ватугин, Е.В. Кетинг, О.И. Столика /Донецкий государственный медицинский университет шимени М. Горького, Институт неотложной и восстановительной хирургии АМНУ, г. Донецк. [www.hospitaltherapy.dsmu.edu.ua/\\_sinese/keting\\_st/13.pdf](http://www.hospitaltherapy.dsmu.edu.ua/_sinese/keting_st/13.pdf).
10. Мойбенко А.А. Эффективность водорастворимой формы кварцетина (корвитина) при лечении острого коронарного синдрома с элевацией сегмента ST (результаты проспективного рандомизированного открытого исследования). /А.А. Мойбенко, А.Н. Пархоменко, С.Н. Кожухов //Журн. АМН України.-2003.-Т.9, №2.- С.361 – 370.
11. Пархоменко А.Н. Новые возможности в лечении больных острым инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST: Корвитин для инъекций. /А.Н. Пархоменко, С.Н. Кожухов // Укр.Мед.Час.-2004.- №2 (40).- С.33-37.
12. Пархоменко А.Н. Проспективный регистр острой декомпенсированной сердечной недостаточности: опыт одного центра. /А.Н. Пархоменко, С.Н. Кожухов //Український медичний часопис.-2009.-№4 (72).- С.10-13.
13. Пархоменко О.М. Нові можливості фармакологічного впливу на прогноз у хворих на інфаркт міокарда з елевациєю сегмента ST та гострою серцевою недостатністю. /О.М. Пархоменко, С.М. Кожухов, О.І. Іркін та співав. //Укр.мед.часопис.- 2010.- №4 (78) – VII/VIII.
14. Коваль Е.А. Результаты изучения кратко- и длительного применения корвитина в комплексной терапии больных с Q-инфарктом миокарда. /Е.А. Коваль, И.Л. Караванская, Р.В. Прог /[http://www.bhfz.com.ua/site/page.php?lang=ru&page=papers&id\\_part=716&id\\_papers=124](http://www.bhfz.com.ua/site/page.php?lang=ru&page=papers&id_part=716&id_papers=124).
15. Горощко О.М. Лікувальні властивості ліпофлавонолу і корвітину при експериментальній гострій нирковій недостатності: автореф. дисс...на здобуття наук. степеня канд. фарм. наук: спец. 14.03.05 «Фармакологія» /О.М. Горощко.- Харків, 2009.- 27с.
16. Francescato H.D. Protective effect of quercetin on the evolution of cisplatin-included acute tubular necrosis / H.D. Francescato, T.M. Coimbra, R.S. Costa et al. // Kidney Blood Press Res.-2004.-Vol.27.- №23.-P.148 – 158.
17. Singh D. Quercetin a bioflavonoid, attenuates ferric nitriloacetate-induced oxidative renal injury in rats /D. Singh, V.Chander, K. Chopra // Drug. Chem. Toxicol.- 2004.-Vol.27, № 2.-P.145 – 156.
18. Оспанова Т.С. Фармакологічна корекція дисгостематичних станів при гломерулонефриті: автореф. дисс...на здобуття наук. степеня докт. мед. наук: спец. 14.01.02 «Внутрішні хвороби» /Т.С. Оспанова.- Харків, 1995.- 31с.
19. Мареев В.Ю. Рекомендации по рациональному лечению больных с сердечной недостаточностью /В.Ю. Мареев //Consilium medicum.- 1999.- Т.1.- № 3.- С. 13-16.
20. Михайлова Ю.А. Уровни цистатина С, β2-микроглобулина, трансформирующего фактора роста – β, ФНО-α при хронической сердечной недостаточности и сочетании хронической сердечной недостаточности с хронической болезнью почек. /Ю.А. Михайлова //Експериментальна і клінічна медицина. – 2012.-№ 1 (54).- С.122 – 129.
21. Вельков В. В. Современная лабораторная диагностика ренальных патологий: от ранних стадий до острой почечной недостаточности. /В. В. Вельков, О. И. Резникова //Вестник «Лаборатории днк-диагностики.-2011.-№1 (10).- С.6-11.
22. Панфилова Е.Ю. Биомаркер поражения почек цистатин “С” ассоциирован с тяжестью сердечной недостаточности у больных с нарушением систолической функции левого желудочка. /Е.Ю. Панфилова, Н.Е. Резниченко, Е.Н. Данковцева и др. //Кремлевская медицина. Клинический вестник.-2010.-№2.-С. 45-49.
23. Cepeda J. Cystatin C and cardiovascular risk in the general population / J Cepeda, S Tranche-Iparraguire, R Marin-Iranzo [at all] // Rev Esp Cardiol.- 2010.- № 63 (4).-P.-415-422.
24. Reinhard M. Biological variation of cystatin C and creatinine. /M Reinhard, EJ Erlandsen, E Randers // Scand J Clin Lab Invest.- 2009.-№69(8).-P. 831-836.
25. Иванов И.Г. Роль дисфункции эндотелия в развитии поражения почек у больных с хронической сердечной недостаточностью: автореф. дисс... канд. мед. наук: спец. 14.01.04 «Внутренние болезни» /И.Г. Иванов.- Санкт-Петербург, 2010.- 17с.
26. Aihara K. Transforming Growth Factor – β1 as a Common target molecule for development of cardiovascular diseases, renal insufficiency and metabolic syndrome /K Aihara, Y Ikeda, S Yagi [at all]//Cardiol Res Pract.- 2010.- №. 3 (4).- P. 424-430.
27. Speeckaert M.M. Tumor necrosis factor receptors: biology and therapeutic potential in kidney disease / M.M Speeckaert., R Speeckaert., M. Laute et al // Am J Nephrol.- 2012.-Vol.36.- P. 261 – 270.



28. Therrien F.J. Neutralization of Tumor necrosis factor – alpha reduces renal fibrosis and hypertension in rats with renal failure / F.J. Therrien, M. Agharazii, M. Lebel at all. // Am J of Nephrol.- 2012.-Vol.36, №2.- P.151-161.

29. Илашук Т.О. Корвитин в лечении пациентов с острым инфарктом миокарда, осложненном острой левожелудочковой недостаточностью. / Т.О. Илашук //Буковинський медичний вісник.- 2007.- Т.11, №2.- С.48 – 50.

30. Кравчун П.Г. Динамика уровней лейкотриена С<sub>4</sub>, факторов неспецифического воспаления, маркеров оксидативного стресса, кардиогемодинамики при включении водорастворимой формы кверцетина в терапию острой сердечной недостаточности. / П.Г. Кравчун, Л.А. Лапшина, В.И. Золотайкина //Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия «Медицина. Фармация».- 2012.-№4 (123).- В.17.- С. 100 – 110.

## **EFFECTS OF QUERCETIN ON MARKERS OF RENAL FUNCTION AND CYTOKINES IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AND CHRONIC KIDNEY DISEASE**

**A.N. BELOVOL  
I.O. MYKHAILOVA  
O.V. PETUNINA  
L.A. LAPSHINA**

*Kharkov National  
Medical University*

*e-mail: o\_petyunina@ukr.net*

Inclusion of quercetin in standard therapy leads to additional immune modulation effects and nephroprotection in patients with chronic heart failure and chronic heart failure accompanied by chronic kidney disease. It is implemented by the functional activity of the kidneys in treatment of cardiorenal syndrome type 2 patients.

Keywords: quercetin, chronic heart failure, chronic kidney disease, glomerular filtration rate, cystatin C,  $\beta$ 2-microglobulin, TNF- $\alpha$ , TGF –  $\beta$ 1.