

7. Чернякевич С.А. Функциональные методы исследования в хирургической гастроэнтерологии. / Чернякевич С.А., Бабкова И.В., Орлов С.Ю. – Москва, 2003. – 176 с.
8. Ford E.S Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey Giles/ Ford E.S, WH, Dietz WH.// JAMA – 2002 - Vol 287, No.12 – P.356-359.
9. Harmonizing the Metabolic Syndrome. A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity / K. G.M.M. Alberti, Robert H. Eckel, Scott M. Grundy [et al.] // Circulation – 2009 – №120, – P. 1640-1645.
10. Metabolic Syndrome With and Without C-Reactive Protein as a Predictor of Coronary Heart Disease and Diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study Shepherd Naveed Sattar / Allan Gaw, Olga Scherbakova, Ian Ford, [et. al.] // Circulation - 2003 - No 108 – P. 414-419
11. Papavramidis T.S. Pre and postoperative esophageal and gastric pH levels in morbidly obese patients undergoing vertical gastropasty / Papavramidis TS, Papavramidis ST, Sapalidis KG [et al.] // Obes Surg. – 2004. – Feb; 14(2). – P. 271–274.
12. The Metabolic Syndrome, Inflammation, and Risk of Cognitive Decline/ Kristine Yaffe, MD, Alka Kanaya, MD, Karla Lindquist, MS, [et. al] // JAMA - 2004 - Vol 292, No. 18 - P. 275 – 280.

Резюме

**КЛИНИКО-ЭНДОСКОПИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЙ ПИЩЕВОДА У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ**

**Михалко Я.О., Братасюк А.М., Маді Ю.І., Дебрецени К.О., Мигович І.І.**

В работе приведены результаты сравнительного анализа поражений пищевода у пациентов с метаболическим синдромом. Изучены также особенности сочетаний патологии пищевода с поражениями желудка и двенадцатиперстной кишки.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, рефлюкс-эзофагит, эзофагогастроуденоскопия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рН-метрия.

Стаття надійшла 12.04.10

**CLINICAL AND ENDOSCOPIC FEATURES OF ESOPHAGEAL LESIONS IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME**

**Mykhalko Y.O., Bratasyuk A.M., Madi J.I., Debreceni K.O., Myhovych I.I.**

The results of comparative analysis of lesions of the esophagus in patients with metabolic syndrome are given in the article. Studied as particular combinations of pathology of the esophagus with the stomach and duodenum.

**Key words:** metabolic syndrome, reflux esophagitis, esophagogastroduodenoscopy, gastroesophageal reflux disease, pH-metry.

УДК 615. 244+616. 36-004

**ЕФЕКТИВНІСТЬ ТІВОРТІНУ АСПАРТАТУ ПРИ ЦИРОЗАХ ПЕЧІНКИ ТОКСИЧНОЇ ЕТІОЛОГІЇ**

**В.Г. Митчук, Ю.В. Болнорко, Л.А. Майданецька**  
ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», м. Івано-Франківськ

Вивчена ефективність застосування тівортину аспартату у 28 хворих на токсичний цироз печінки в порівнянні з групою пацієнтів, які отримували базисну терапію, що включала глутаргін, тіотриазолін, діуретики, дуфалак. Після курсового застосування тівортину аспартату у хворих на цироз печінки відмічено достовірне підвищення ендотеліально-моноцитарного активуючого поліпептиду II, зменшення проявів інтоксикаційного синдрому (рівня середньомолекулярних пептидів,  $\gamma$ -глутамілтрансферази, холінестерази), покращення функціонального стану печінки.

**Ключові слова:** цироз печінки, тівортину аспартат.

У хворих з патологією печінки встановлено достовірне зниження рівня L-аргініну, хоча чіткої залежності вмісту цієї амінокислоти від активності запального процесу в печінці та тривалості захворювання не виявлено [1]. Будучи умовно незамінною амінокислотою, її синтез відбувається в нирках з цитруліну, де при участі аспартату в циклі сечової кислоти вона перетворюється в аргінін [3]. Останній через ниркові вени поступає в циркуляцію і розноситься до різних тканин і клітин організму. У дорослої людини синтезується до 2 г/добу аргініну і цього достатньо для забезпечення фізіологічних потреб, зокрема синтезу креатину, що є субстратом креатинкіназної ферментативної системи, відповідальної за депонування і транспорт енергії в клітині у вигляді креатинфосфату. Організм людини в результаті спонтанного, без участі ферментів, розщеплення, щоденно втрачає 1-2 г креатину, на синтез

якого потрібно 1,75-3,5 г аргініну. Тому для поповнення клітинного фонду креатину необхідно додаткове поступлення аргініну з екзогенних джерел. Пероральний шлях поступлення аргініну є менш ефективний у порівнянні з інфузійним, оскільки він недостатньо всмоктується в кишечнику за рахунок метаболізування його мікрофлорою останнього [4]. Аргінін також є попередником оксиду азоту (NO), що виробляється ендотеліальними клітинами судин, макрофагами, нейтрофілами [2], за допомогою цитохром Р-450-подібних гемопротеїнів- NO-синтази. Захисний вплив NO на печінку проявляється в попередженні апоптозу гепатоцитів, ослабленні токсичних впливів через тіолозалежні механізми [6]. В той же час ефективність тівортину аспартату, основною діючою речовиною якого є L-аргініну аспартат, при захворюваннях печінки вивчено недостатньо.

**Метою** роботи було вивчити ефективність включення до комплексної терапії токсичних уражень печінки (цирозів печінки) тівортину-аспартату, діючою речовиною якого є L-аргініну аспартат.

**Матеріал та методи дослідження.** Обстежено 47 хворих на цироз печінки (токсичної етіології), поділених на дві групи. Характер скарг, результатів об'єктивного обстеження та даних біохімічних показників відповідав I-II класу цирозу печінки по Чальд-П'ю. Хворим першої групи (28 обстежених) на фоні базисної терапії, що включала дієту з обмеженням білка, призначали глутаргін по 20 мл 40% розчину на 100 мл 5% розчину глюкози, тіотриазолін по 5 мл довенно, дуфалак або нормазе чи лактулозу з визначенням найбільш оптимальної дози, діуретики, вводили довенно тівортин-аспартат по 100 мл (4 введення на курс лікування). Хворі контрольної групи (19 обстежених) отримували лише базисну терапію.

З метою оцінки ендотеліальної дисфункції імуноферментним методом за допомогою наборів ЕМАР-II Elisa-test (BIOSOURCE EUROPA SA) в крові до і після призначення тівортину (12 хворих) та контрольної групи (10 хворих) визначали концентрацію ендотеліально-моноцитарного активуючого поліпептиду-II (ЕМАП-II), який володіє протизапальними властивостями, бере активну участь в ангіогенезі, індукує апоптоз злущених клітин ендотелію [11]. З метою оцінки ступеня інтоксикації організму визначали в крові таких хворих активність  $\gamma$ -глутамілтрансферази та холінестерази за допомогою наборів фірми «Лаксема» (Чехія), рівень нуклеотидних та пептидних середньомолекулярних пептидів за методом Габрієляна (1983) та малонового альдегіду методом Ю.А.Владимирова, І.А.Арчакова (1972). До і після лікування визначали окремі маркери цитолітичного синдрому (аланін-аспартатамінотрансферази) (АлАТ, АсАТ), мезенхімально-запального (показник тимолової проби), холестази (рівень загального білірубіну), печінково-клітинної недостатності (протромбін).

**Результати дослідження та їх обговорення.** Після курсового лікування з включенням до комплексної терапії тівортину-аспартату розміри печінки зменшились у 75% обстежених основної та у 57,9% хворих, що отримували лише базисну терапію. Прояви портальної гіпертензії зникли, відповідно, у 89,3% основної та у 63,2% - контрольної групи. Симптоми печінкової енцефалопатії після призначення в комплексній терапії тівортину-аспартату зменшились у 64,3%, а у відповідь на базисну терапію – у 52,6% обстежених. Диспепсичні розлади зникли, відповідно, у 85,7 і у 68,4% хворих. Під впливом тівортину-аспартату в крові хворих на цироз печінки підвищується рівень ЕМАП-II – з  $0,96 \pm 0,04$  до  $1,18 \pm 0,10$  нг/мл ( $p < 0,05$ ), в той час як під впливом базисної терапії його концентрація достовірно не змінювалася ( $0,92 \pm 0,07$  до і  $0,94 \pm 0,07$  нг/мл – після лікування, у здорових –  $1,94 \pm 0,13$  нг/мл). Цей факт можна пояснити тим, що позаклітинний L-аргінін, який вводиться в організм, може швидко захоплюватися ендотеліальними клітинами для синтезу NO [10]. Окрім того, L-аргінін вибірково покращує ендотеліальну функцію [12]. Покращення функції ендотелію під впливом тівортину-аспартату відмічено і при стабільній стенокардії напруги [8].

Курсове застосування тівортину-аспартату також сприяло зменшенню проявів інтоксикаційного синдрому, про що свідчить зниження концентрації  $\gamma$ -глутамілтрансферази з  $197,77 \pm 6,56$  до  $90,13 \pm 3,09$  Од/л ( $p < 0,001$ ). У хворих контрольної групи рівень  $\gamma$ -глутамілтрансферази знизився лише з  $198,0 \pm 6,47$  до  $156,74 \pm 6,11$  Од/л ( $p < 0,01$ ). Активність холінестерази, навпаки, зросла з  $7018 \pm 117,8$  до  $7978 \pm 108,6$  Од/л ( $p < 0,01$ ), в той час як під впливом базисної терапії мала лише тенденцію до підвищення (до лікування -  $7257 \pm 117,3$ , а після -  $7616,0 \pm 109,8$  Од/л).

Рівень молекул середньої маси, зокрема концентрація пептидних, у хворих, що отримували тівортину-аспартат, знизилась з  $0,375 \pm 0,007$  до  $0,331 \pm 0,007$  ум.од,  $p < 0,01$  (у здорових СМП 254 –  $0,232 \pm 0,010$  ум.од), а нуклеотидних – з  $0,535 \pm 0,013$  до  $0,472 \pm 0,010$  ум.од,  $p < 0,01$  (у здорових СМП 280 –  $0,259 \pm 0,005$  ум.од). Базисна терапія теж сприяла зменшенню рівня СМП 254 і СМП 280, відповідно, з  $0,386 \pm 0,007$  до  $0,353 \pm 0,005$  ум.од та з  $0,516 \pm 0,013$  до  $0,497 \pm 0,012$  ум.од. Як вказує О.И.Осадчая [7], зниження рівня молекул середньої маси корелює з іншими маркерами інтоксикаційного синдрому і відображає ефективність дезінтоксикаційної терапії, тим більше, що

утворений з аргініну глютамін покращує азотистий баланс, знижує вираженість портальної ендотоксемії [9]. Вміст малонового альдегіду після курсової терапії з включенням тивортину-аспартату знизився з  $69,3 \pm 3,0$  до  $45,1 \pm 2,9$  ммоль/л, а після базисної терапії з  $0,66 \pm 3,0$  до  $57,2 \pm 2,4$  ммоль/л. Зниження рівня малонового альдегіду, вірогідно, зумовлено здатністю оксиду азоту нейтралізувати токсичні радикали кисню по тіолозалежному шляху [6].

Включення до комплексної терапії тивортину-аспартату також сприяло покращенню функціонального стану печінки у хворих на цироз, про що свідчить зниження рівня загального білірубіну з  $41,5 \pm 5,36$  до  $26,9 \pm 3,45$  мкмоль/л ( $p < 0,05$ ), в той час як внаслідок базисної терапії – з  $37,72 \pm 3,89$  до  $31,4 \pm 3,04$  мкмоль/л. Рівень АлАТ у хворих основної групи знизився з  $0,86 \pm 0,06$  до  $0,42 \pm 0,04$  ммоль/л, а після курсу базисної терапії з  $0,96 \pm 0,07$  до  $0,62 \pm 0,05$  ммоль/л. Активність АсАТ теж більш значно знизилась у хворих, що отримували в комплексній терапії тивортину-аспартат (з  $1,07 \pm 0,14$  до  $0,72 \pm 0,04$ ), в той час як під впливом базисної терапії достовірно не знизилась. Показник тимолової проби у хворих основної групи знизився з  $9,1 \pm 0,8$  до  $4,7 \pm 0,5$  ум.од, а у контрольної – з  $7,2 \pm 1,3$  до  $4,9 \pm 1,0$  ум.од. У хворих на цироз печінки, що отримували в комплексній терапії тивортину-аспартат, дещо покращилась синтетична функція печінки (рівень протромбіну зріс з  $60,1 \pm 2,2$  до  $66,8 \pm 1,6$ ,  $p < 0,05$ ), в той час як під впливом базисної терапії вона не змінилась.

#### Висновки

Таким чином, тивортину-аспартат володіє гепатопротективними властивостями, має дезінтоксикаційний і антиоксидантний ефекти і сприяє зростанню в організмі рівня ендотеліально-моноцитарного активуючого поліпептиду II, який володіє вираженим протизапальним і антипухлинним ефектами.

#### Література

1. Аргинин в медицинской практике (обзор литературы) / Ю.М.Степанов, А.И. Кононов, А.И.Журбина, А.Ю. Филиппова // Журнал АМН України. – 2004. - № 2, Т.10. – С.339-351.
2. Березенко В.С. Особенности метаболизма сполучної тканини та стану системи L-аргінін – NO у дітей з хронічним вірусним гепатитом С під впливом інтерферонотерапії / В.С.Березенко // Клінічна фармація. – 2005. - № 4, Т.9. – С. 16-19.
3. Биологическое действие, влияние на синтез азота / Н.П.Дмитренко, Т.О.Кишко, С.Г.Шандренко, С.Г. Аргинин // Український хімотерапевтичний журнал. – 2008. - № 1-2 (22). – С. 137-140.
4. Биологическое действие, влияние на синтез азота / Т.О.Кишко, С.Г.Шандренко, Н.П. Дмитренко, Н.П. Аргинин // Журнал АМН України. – 2008. - № 1, Т. 14. – С. 150-158.
5. Ванин А.Ф. Оксид азота в биомедицинских исследованиях / А.Ф.Ванин // Вестник РАМН. – 2000. - № 4. – С.3-5.
6. Ивашкин В.Т. Оксид азота в регуляции функциональной активности физиологических систем / В.Т.Ивашкин, О.М. Драпкина // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2000. - № 4. – С. 16-21.
7. Малышев И.Ю. Стресс, адаптация и оксид азота / И.Ю. Малишев, Е.Б. Манухина // Биохимия. – 1998. - № 7. – С. 992-1006.
8. Осадчая О.И. Информативность расчетных методов оценки интоксикации для определения эффективности энтеросорбции у больных с алкогольным поражением печени / О.И.Осадчая // Медицина неотложных состояний. – 2009. - № 5 (24). – С.75-78.
9. Слободский В.А. Досвід застосування препарату тивортин-аспартат при лікуванні пацієнтів зі стабільною стенокардією напруги / В.А. Слободский // Український медичний часопис. – 2009. - № 5/73. – С.40-43.
10. Böger R.H. The pharmacodynamics of L-arginine / R.H. Böger // J. Nutr. - 2007. - № 137. – P. 1650S-1655S.
11. The p 43 component of the mammalian multi-synthetase complex is likely to be the precursor of the endothelial monocyte-activating polypeptide II cytokine // S. Quierillon, F. Agou, J.C. Robinson, M. Mirande // J. Biol. Chem. – 1997. – Vol. 272. – P. 32573-32579.
12. Yi J. Arginin and Alzheimer's disease / J. Yi, L.L. Horkey, A.L. Friedlich // Int.J.Clin.Exp.Pathol.-2009, 3: 211-238.

#### Реферати

##### ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТИВОРТИНА АСПАРТАТА ПРИ ЦИРРОЗАХ ПЕЧЕНИ ТОКСИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИИ

Мищук В.Г., Ботсурко Ю.В., Маковецкая Т.И.

Изучена эффективность применения тивортина-аспартата у 28 больных с циррозом печени и 19 пациентов, которые принимали базисную терапию. После курса применения тивортина-аспартата у больных с циррозом печени наблюдалось повышение эндотелиально-моноцитарного активизирующего полипептида II, уменьшение проявлений инток-

##### EFFICACY OF TIVORTINI ASPARTATI IN PATIENTS WITH CIRRHOSIS OF LIVER OF TOXIC ETHIOLOGY

Mitchuk V.G., Botsurko Y.V., Makovetskaya T.I.

Summary: The formation of changes in the liver was investigated in a study involving 28 patients with cirrhosis of liver of toxic ethiology and using of tivortini aspartati and 19 patients with basic therapy. The authors have established the increasing of endothelium-monocytes polipeptidum II, the decreasing of manifestation of intoxic

си-каци, улучшение функционального состояния печени.

**Ключевые слова:** цирроз печени, тивортин аспарат.

Стаття надійшла 30.03.10

syndromes, improvement of functional condition of liver.

**Key words:** cirrhosis of liver, tivortini aspartat.

УДК: 611-018.5:616.36:616-022.36

## ФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ СТАНУ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ З СИНДРОМОМ ІМУНОДЕФІЦИТУ ЛЮДИНИ

Л.В. Мороз, О.С. Андрюсова, І.О. Давидюк  
Національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця

*Робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри інфекційних хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова «Вивчення взаємозв'язку вірусних, генетичних та метаболічних факторів з особливостями перебігу хронічних вірусних гепатитів В та С» (№ держреєстрації 0104U003541).*

У 75 хворих на СНІД вивчено зв'язок між прийомом високоактивної антиретровірусної терапії та розвитком гепатотоксичності. Гепатотоксичність різних ступенів реєструвалась у всіх хворих, але виявлено, що у хворих з коінфекцією ВІЛ/ВГС мав місце більш виражений перебіг (гепатотоксичність 3, 4 ступенів реєструвалась в 6 разів частіше ніж у хворих з моноінфекцією ВІЛ).

**Ключові слова:** синдром набутого імунodefіциту людини, високоактивна антиретровірусна терапія, гепатотоксичність.

ВІЛ-інфекція/СНІД залишається однією з найбільш актуальних проблем сучасної медицини, з огляду на її широку розповсюдженість, скорочення тривалості життя, труднощі в лікуванні та високу летальність. По даним Програми розвитку Організації Об'єднаних Націй, ВІЛ став причиною «найбільш масштабного регресу в розвитку людини» в сучасній історії. На сьогодні в світі налічується близько 40 мільйонів осіб, які живуть з цією проблемою, 25 мільйонів осіб вже померло. Тільки щорічно в світі реєструється приблизно 3 мільйони нових випадків інфікування ВІЛ. За темпами розповсюдження ВІЛ/СНІДу Україна займає одне з провідних місць в Східній Європі поступаючись тільки Російській федерації [2]. Так, в Україні тільки за офіційними даними станом на початок 2010 року зареєстровано біля 160000 осіб з ВІЛ-інфекцією, тоді як за даними міжнародних та національних організацій, які залучені у процес моніторингу епідемії ВІЛ/СНІДу на початок 2010 року в Україні мешкало вже біля 360000 ВІЛ-інфікованих.

Завдяки впровадженню широкомасштабної антиретровірусної терапії вдалося досягти позитивних результатів як в усьому світі, так і в Україні зокрема. Проведене в США дослідження показало, що впровадження комбінованої антиретровірусної терапії за останні 10 років, тільки в США врятувало три мільйони років життя [13]. ВААРТ це терапія, яка приймається хворими позитивно і наряду з безумовно позитивним впливом має ряд побічних ефектів [14]. Серед яких на перше місце виходить враження печінки, що можливо пов'язано, як з безпосереднім впливом АРВ препаратів, так і з прийомом препаратів на фоні коінфікування ВІЛ/ВГС, зловживання алкоголем, споживанні наркотичних речовин. Це є актуальним для України зважаючи на те, що серед групи споживачів ін'єкційних наркотичних речовин від 30 до 90% мають коінфекцію ВІЛ/ВГС [9].

Не дивлячись на успішне впровадження ВААРТ лишається ряд невирішених проблем. Так, порівняльний аналіз, який провела FDA США, показав, що частота гепатотоксичності, яка пов'язана з ВААРТ, і обумовлена нею смертність приблизно однакова для усіх трьох класів АРП. Однак деякі дослідники вказують на більш виражену гепатотоксичність препаратів з групи нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази, а саме невірапіну, інші повідомляють про меншу гепатотоксичність інгібіторів протеаз [1, 3-12].

**Метою** роботи було вивчення функціонального стану печінки у хворих з синдромом набутого імунodefіциту людини на фоні прийому ВААРТ.

**Матеріал та методи дослідження.** Під нашим спостереженням перебувало 75 хворих на СНІД, які отримували ВААРТ (відповідно до протоколів МОЗ України). В якості групи співставлення було обстежено 30 хворих з ВІЛ-інфекцією, які не отримували АРВ препаратів. Групи були репрезентативними за віком та статтю. Відповідно до схем ВААРТ, 66 хворих (88%) отримували 2