УДК 616.36-003.8-008.9-06:085.27
Індекс DOI 10.15407/internalmed2018.01.016

Проф. Т.Д. Звягинцева,
ас. С.В. Глущенко
Харьковская медицинская академия последипломного образования
Кафедра гастроэнтерологии

Коррекция L-карнитиновой недостаточности при неалкогольном стеатогепатите

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) остается актуальной проблемой современной клинической медицины благодаря ее широкому распространению и проградиентному течению с развитием тяжелых осложнений. В развитых странах НАЖБП выявляется у 17—33%, а неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) у 2—3% общей популяции [1].

В последние годы появляется все больше данных о том, что значительную роль в развитии и прогрессировании НАЖБП играют повреждение и дисфункция митохондрий (МХ). Основными биохимическими процессами, имеющими отношение к энергетическому обмену и происходящими в МХ, являются: цикл трикарбоновых кислот (цикл Кребса), β-окисление жирных кислот (ЖК), карнитиновый цикл, транспорт электронов в дыхательной цепи и окислительное фосфорилирование. Любой из указанных процессов может нарушаться и быть причиной митохондриальной недостаточности. Показано, что нарушения структурно-функциональной организации митохондрий при НАЖБП включают ультраструктурные нарушения мембранного аппарата митохондрий, нарушение структуры мито-ДНК, снижение активности комплекса дыхательной цепи и β-окисления свободных жирних кислот (СЖК) [2].

Основной путь энергетического обмена связан с β-окислением ЖК в МХ, а вспомогательный путь представлен гликолизом с последующим окислением в МХ пирувата. L-карнитин играет важную роль в энергетическом обмене, так как участвует в транспорте ацильных остатков ЖК с помощью системы «карнитинового челнока». В его состав входят карнитинпальмитоилтрансфераза-1, расположенная на внешней мембране МХ, карнитинацилкарнитинтранслоказа, локализованная во внутренней мембране МХ, которая обменивает карнитин МХ и ацилкарнитины цитоплазмы, и карнитинпальмитоилтрансфераза-2, находящаяся в матриксе МХ [3]. В матриксе МХ ацилкарнитин подвергается воздействию карнитинпальмитоилтрансферазы-2 и превращается в ацил-КоА. Когда поступление ацил-КоА превосходит его потребление в цикле β-окисления, ацил-КоА вновь превращается в ацилкарнитины, которые удаляются из МХ в цитоплазму, а затем из клеток — в кровь. Этот процесс предупреждает накопление ацил-КоА в цитоплазме и тормозит развитие липотоксического эффекта.

Ограничение активности карнитинацетилтрансферазы возможно вследствие снижения внутримитохондриальной концентрации L-карнитина при повышенном удалении из клеток ацилкарнитинов [4, 5] и соответственно при этом будет снижаться уровень свободного КоА [6, 7]. Таким образом, наряду с карнитинпальмитоилтрансферазой-1, карнитинацетилтрансферазой и карнитинпальмитоилтрансферазой-2, L-карнитин контролирует скорость окисления длинноцепочечных ЖК, выступая в качестве специфического кофактора, облегчающего их перенос через внутреннюю мембрану митохондрий [8].

Образование продуктов ПОЛ в жировых депо способствует торможению дыхательной функции митохондрий [9]. Под воздействием свободных радикалов непосредственно в митохондриях происходит образование ФНО-α, которому принадлежит важная роль в патогенезе НАЖБП. ФНО-α индуцирует набухание митохондрий со снижением плотности их матрикса и потерей перегородок. Митохондриальная дисфункция не только обусловливает нарушение β-окисления ЖК, но и приводит к увеличению продукции свободных радикалов, провоспалительных цитокинов, что способствует поддержанию воспа-

лительного и фибротического процессов в печени — основных признаков прогрессирования НАЖБП [10, 11].

L-карнитин подавляет дисфункцию МХ, возникающую при ишемии/реперфузии и связанной с ней активацией мега-поры (надмолекулярной поры с транзиторной проницаемостью), размер которой позволяет транспортироваться веществам с молекулярной массой 1500 Да. Переход мега-поры в открытое состояние, когда проапоптозные митохондриальные белки выходят в цитоплазму и активируют ферментативный каскад каспаз, приводит к исчезновению градиентов ионов через внутреннюю мембрану МХ, торможению или полной остановке синтеза АТФ и гибели клеток по одному из двух механизмов — апоптозу или некрозу.

В ряде экспериментальных исследований показано, что L-карнитин снижает набухание МХ и деполяризацию внутренней мембраны МХ, индуцированных длинноцепочечных ЖК и пальмитоил-КоА [12], блокирует активацию мега-поры, вызванную олеиновой кислотой, в результате усиления ее β-окисления [13], тормозит открывание мега-поры, благодаря снижению уровня радикалов кислорода, образующихся в МХ. Установлено, что L-карнитин подавляет апоптоз, зависимый от МХ, как в условиях in vitro, так и in vivo [14]. Кроме того, благодаря усилению окисления ЖК, L-карнитин предупреждает образование церамида — одного из наиболее сильных индукторов апоптоза.

Таким образом, можно полагать, что эффекты L-карнитина на уровне МХ или целой клетки происходят вследствие ингибирования повреждения мембран МХ, что связано с улучшением энергетического обмена и блокадой утечки электронов в транспортной цепи МХ, уменьшением генерации радикалов кислорода.

Учитывая, что L-карнитин синтезируется в основном в печени и почках из лизина и метионина, при участии железа (Fe2+), аскорбиновой кислоты и витаминов B_3 B_6, B_{12} и фолиевой кислоты, ключевым механизмом в развитии карнитиновой недостаточности является нарушение синтеза и обмена метионина [15]. При дефиците или нарушении обмена хотя бы одного из этих веществ эндогенный синтез L-карнитина снижается [16].

Метаболически сопряженным с L-карнитином является гомоцистеин (ГЦ), поскольку так же как и L-карнитин зависим от обмена метионина, витаминов B_6, B_{12} и фолиевой кислоты.

Установлено, что негативное влияние гипергомоцистеинемии (ГГЦ) осуществляется через нарушение процессов метилирования ДНК, протеинов, индукцию оксидативного стресса, нарушение выработки биологически-активных молекул и вазодилятаторов, химическую модификацию (гомоцистеинирование) белков [17]. Одной из причин гипометилирования в условиях ГГЦ является накопление S-аденозилгомоцистеина, — мощного ингибитора метилтрансфераз [18]. Для поддержания активных метилтрансферазных реакций необходимо быстрая утилизация, в нормальных условиях это осуществляется при участии S-аденозилгомоцистеингидролазы. Реакция гидролизации S-аденозилгомоцистеина является обратимой, поэтому в условиях ГГЦ она ведет к увеличению концентрации S-аденозилгомоцистеина и развитию гипометилирования.

Доказано, что нарушение метилирования вызывает различные нарушения в организме — снижение синтеза нейромедиаторов, изменения мембранного спектра фосфолипидов, текучести мембран, нарушение структуры белков и нуклеиновых кислот, нарушение дифференцировки и репарации клеток. В некоторых работах было показано, что снижение активности метилирования может приводить к развитию эндотелиальной дисфункции, дисрегуляции обмена липидов в гепатоцитах, снижению чувствительности сосудов к действию вазорелаксантов [19].

ГЦ обладает прооксидантными свойствами и индуцирует оксидативный стресс путем образования активных форм кислорода, что приводит к нарушению структуры и функции мембран, белков, нуклеиновых кислот, активирует воспаление и гибель клеток. У больных высокие концентрации ГЦ стимулируют образование активных форм кислорода, вызывают оксидативную модификацию белков и липидов, что приводит к активации печеночных фибробластов. Показано влияние ГГЦ на усиление процессов ПОЛ и развитие окислительного стресса [20].

Токсическое действие ГГЦ реализуется также путем развития системного воспаления. Установлено, что ГЦ стимулирует выработку провоспалительных цитокинов [21].

Помимо ферментов, важную роль в метаболизме **гомоцистеина** выполняют витамины B_6, B_{12} и фолиевая кислота. Витамин B_6 является основным витамином обмена аминокислот, принимая участие в процессах трансаминирования, дезаминирования и декарбоксилирования. Снижение обеспечения организма витамином B_{12} приводит к повышению уровней общего холестерина. Дефицит фолиевой кислоты в гепатоцитах приводит к нарушению регуляции метаболизма гомоцистеина, повышение уровня которого сопровождается снижением концентрации S-аденозилметионина, что изменяет клеточный метаболизм липидов, вызывая активацию факторов транскрипции в печени и усиление биосинтеза холестерина [22].

В лечении НАЖБП остается много нерешенных вопросов. Похудение, коррекция гиперлипидемии и гипергликемии, отмена потенциально гепатотоксических препаратов — главные принципы терапии. Эти меры имеют лечебную эффективность у относительно небольшой части больных.

В связи с наличием карнитиновой недостаточности, митохондриальной дисфункции, повышенной эктопией жирных кислот в печень, в терапию НАЖБП целесообразно включать препараты, содержащие L-карнитин. Таким препаратом на рынке Украины является «Гепадиф». В состав препарата входят карнитина оротат (150 мг), антитоксическая фракция экстракта печени (12,5 мг), аденина гидрох-

лорид (2,5 мг), пиридоксина гидрохлорид (25 мг), цианокобаламин (0,125 мг) и рибофлавин (0,5 мг). Терапевтические эффекты комплексного препарата «Гепадиф» обусловлены влиянием на разные звенья патогенеза НАЖБП. Препарат нормализует липидный и углеводный обмен, оказывает противоотечное и мембраностабилизирующее действия, улучшает детоксикационную функцию печени, оказывает антиоксидантный, антигипоксический и репаративный эффекты.

Цель исследования: усовершенствование диагностики НАСГ и разработка оптимально эффективных методов коррекции выявленных нарушений на основании изучения уровней L-карнитина, ГЦ и провоспалительных цитокинов (ФНО-α, ИЛ-6) у больных НАСГ.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находилось 65 больных, у которых был диагностирован НАСГ. Возраст пациентов составлял от 23 до 67 лет. Среди них было 36 (55,4%) женщин и 29 (44,6%) мужчин. Контрольную группу составляли 20 здоровых лиц.

У всех больных диагноз верифицирован с помощью инструментальных (УЗИ) и клинико-лабораторных методов исследования. Для исключения вирусной этиологии поражения печени определяли маркеры гепатитов В и С методом ПЦР. Критериями исключения служили употребление алкоголя или гепатотропных ядов в анамнезе.

Всем больным была назначена комплексная терапия с включением препарата «Гепадиф» (457,2 мг карнитина в сутки). Курс лечения составлял 1 месяц.

Об эффективности применяемой схемы судили на основании динамики клинических симптомов и биохимических показателей печеночных проб в сыворотке крови (АЛТ, АСТ, липидного профиля), определение L-карнитина и ГЦ, ФНО-α и ИЛ-6 в сыворотке крови.

Статистическую обработку результатов проведено с помощью стандартного пакета программ Microsoft Excel. Достоверность различий оценивали по методу вариационной статистики с помощью t-критерия Стьюдента и использован метод персентилей, для определения связей между показателями — корреляционный анализ по Спирмену.

Результаты исследований и их обсуждение.

При анализе клинических признаков, с точки зрения их частоты, наиболее характерным признаком для больных НАСГ был астеновегетативный синдром — 87,7% больных.

По данным УЗИ у большинства — 32 (49,2%) больных обнаружена тяжелая степень стеатоза печени, умеренный стеатоз — у 18 (27,7%) пациентов, 15 (23,1%) больных имели мягкий стеатоз печени. Увеличение печени от 1 до 3 см имело место у 50 (84,6%) больных. У подавляющего числа больных — 57 (87,7%), был обнаружен диффузный стеатоз печени, очаговый стеатоз — у 8 (12,3%) пациентов.

При анализе биохимических проб печени у пациентов были достоверно повышены показатели АЛТ (р <0,001) и АСТ (р <0,001). Дислипидемия имела место у всех больных. Общий холестерин, β-липопротеиды, триглицеридов, ЛПНП и ЛПОНП были достоверно повышены у всех пациентов по сравнению с группой контроля (р <0,001). ЛПВП были достоверно (р <0,001) снижены у всех больных.

У больных НАСГ имело место повышение содержания ФНО-α и ИЛ-6 (р <0,001) по сравнению с контрольной группой (рис. 1.)

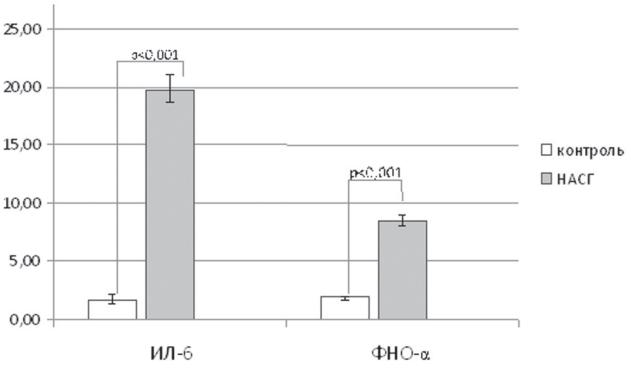

Рис. 1. Уровень ИЛ-6 и ФНО-α в сыворотке крови больных НАСГ в сравнении с контрольной группой (пг/мл)

Содержание L-карнитина в сыворотке крови было снижено и составило 14,5 (13,1;15,7) мкмоль/л (р<0,001). Поскольку процесс переноса жирных кислот происходит при участии карнитинзависимых трансфераз, то снижение уровня L-карнитина сыворотки крови может быть причастно к нарушению липидного обмена у больных НАСГ.

Установлены корреляционные связи между уровнем L-карнитина сыворотки крови и показателями липидного спектра крови. Выявлена обратная корреляционная зависимость между L-карнитином и ОХ (r = -0,74) (р <0,01), L-карнитином и ТГ (r = -0,73 (р <0,01), L-карнитином и ЛПНП (r = -0,73 (р <0,01), L-карнитином и ЛПОНП (r = -0,67 (р <0,01). Прямая корреляционная связь установлена между L-карнитином и ЛПВП: r = 0,74 (р <0,01).

Сниженный уровень L-карнитина свидетельствует о наличии карнитиновой недостаточности, приводящей к нарушению транспорта жирных кислот в МХ, увеличению накопления липидов в тканях, в частности в печени, развивающейся митохондриальной дисфункции. Имеющиеся корреляционные связи говорят о причастности L-карнитина к развитию липотоксического стресса, а как следствие активации ПОЛ и развитию системного воспаления в печени. Тогда как клеточное повреждение гепатоцитов усиливает карнитиновий дисбаланс и нарастание метаболических нарушений.

Изучение показателей ГЦ в сыворотке крови у больных НАСГ показало повышение его уровня до 31,25 (29,67;35,12) мкмоль/л (р<0,001), что в 2,7 раза превышало показатели здоровых лиц. При изучении содержания ГЦ установлены возрастные различия уровня этой аминокислоты, так у всех пациентов содержание ГЦ возрастало по мере увеличения возраста. У больных в возрасте до 40 лет уровень ГЦ

был достоверно ниже 29,85 (29,33; 31,65) мкмоль / л, (p <0,05), чем в возрастной группе старше 40 лет — 31,99 (30,17; 36,40) мкмоль / л. При анализе полученных результатов была обнаружена сильная корреляционная зависимость между ГЦ и ФНО-α (r = 0,76, (p <0,01)), уровнем ИЛ-6 и ГЦ (r = 0,75 (p <0,01)).

Дополнительным подтверждением патогенетической связи между ГЦ и развитием системного воспаления является обнаруженная нами корреляционная зависимость уровня цитолитических ферментов печени от содержания ГЦ сыворотки крови: ГЦ и АЛТ – r = 0,77 (p <0,01), АСТ и ГЦ (r = 0,77 (p <0,01)) Кроме того, содержание провоспалительных цитокинов и маркеров клеточного повреждения печени достоверно (p <0,001) росло со степенью ГГЦ (табл. 1).

Таблица 1

Содержание провоспалительных цитокинов (Me (25%; 75%)) и цитологических ферментов печени (M ± m) у больных НАСГ в зависимости от степени ГГЦ

Показатель	Уровень ГГЦ	НАСГ, n=65
ФНП-α, пг/мл	I степень	7,93(7,63;8,41)
	II степень	9,0(8,51;9,08)*
ИЛ-6, пг/мл	I степень	18,65(16,98;19,33)
	II степень	21,05(20,01;22,08)*
АЛТ, Ед/л	I степень	98,47±4,23
	II степень	111,48±7,32*
АСТ, Ед/л	I степень	86,89±4,76
	II степень	100,26±6,68*

Примечание: * — p<0,001 относительно I степени

Сильные корреляционные зависимости между уровнями ГЦ и провоспалительных цитокинов, а также маркерами клеточного повреждения доказывают участие ГЦ в развитии воспалительной реакции в клетках печени.

В динамике лечения у всех больных отмечалось уменьшение клинических проявлений заболевания и нормализация самочувствия. У пациентов на фоне терапии улучшение общего состояния отмечалось на 4—5 день от начала лечения.

На фоне проводимой терапии в биохимических показателях отмечена положительная динамика. Нормализация показателей синдрома цитолиза и липидного профиля свидетельствует о липолитическом действии препарата L-карнитина и его влиянии на апоптоз гепатоцитов. Это подтверждается данными литературы об участии L-карнитина в транспорте длинноцепочечных ЖК в митохондриальный матрикс, внутриклеточной регуляции метаболизма кофермента А и участии в обмене фосфолипидов, что способствует поддержанию жизнеспособности клетки и оказывает защитное действие при апоптозе.

В процессе лечения концентрация L-карнитина у больных повысилась до 31,1 (28,8;34,1) мкмоль/л (p<0,001). При исследовании уровня ГЦ сыворотки крови в динамике лечения было отмечено его достоверное снижение, по сравнению с показателями до лечения, до 11,8 (11,0;12,8) мкмоль/л (p<0,001).

Таблица 2

Показатели L-карнитина, ГЦ и провоспалительных цитокинов до и после терапии

Показатели	До лечения	После лечения
ФНО-α, пг/мл	8,50 (7,97;9,00)	1,87(1,69;1,99)*#
ИЛ-6, пг/мл	19,66(18,74;21,10)	1,95(1,82;2,14)*#
L-карнитин, мкмоль/л	14,5 (13,1;15,7)	31,1(28,8;34,1) *#
ГЦ, мкмоль/л	31,25(29,7;35,1)	11,8(11,0;12,8)*#

Примечание: * — p<0,05 относительно группы контроля;
— p<0,001 достоверность различий до и после лечения.

При изучении показателей цитокинового профиля в группе после лечения установлено снижение показателя ФНО-α — 1,87(1,69;1,99) пг/мл (p<0,001), ИЛ-6 — 1,95(1,82;2,14) пг/мл (p<0,001) (Табл. 2). Имеющиеся результаты согласуются с данными литературы о способности L-карнитина уменьшать действие липотоксического стресса путем повышения β-окисления свободных жирных кислот. Так же, L-карнитин уменьшает уровни провоспалительных цитокинов и оказывает модулирующее действие на воспалительные реакции [11].

Выводы. У больных НАСГ выявлен карнитиновый дисбаланс, который проявляется снижением уровня L-карнитина сыворотки крови (p<0,001), что свидетельствует о нарушении митохондриального транспорта СЖК и развитии митохондриальной дисфункции.

Выявление роста уровня ГЦ сыворотки крови (p<0,001), свидетельствует о ГГЦ, которая более выражена у лиц старше 40 лет (p <0,05). Сильные корреляционные зависимости между ГЦ и провоспалительными цитокинами, а также маркерами клеточного повреждения (АЛТ и АСТ) доказывают участие ГЦ в развитии воспалительной реакции в клетках печени.

Использование комплексной терапии с включением препарата «Гепадиф» оказывает положительное влияние на клиническое течение заболевания, способствует устранению карнитиновой недостаточности, ГГЦ, снижению уровня провоспалительных цитокинов.

Список использованной литературы

1. Kleiner D., Brunt E. Non-alcoholic fatty liver disease: pathologic patterns and biopsy evaluation in clinical research. Semin Liver Dis 2012; 32: 003—13.
2. Musso G., Gambino R., Cassader M. Non-alcoholic fatty liver disease from pathogenesis to management: an update. Obesity Reviews 2010; 11: 6: 430—45.
3. Lopaschuk G.D., Ussher J.R., Folmes C.D.L. et al. Myocardial fatty acid metabolism in health and disease. Physiol Rev 2010; 90: 1: 207—58.
4. Noland R.C., Koves T.R., Seiler S.E. et al. Carnitine insufficiency caused by aging and overnutrition compromises mitochondrial performance and metabolic control. J Biol Chem 2009; 284: 34: 22840—52.
5. Sharma Sh., Black St.M. Carnitine homeostasis, mitochondrial function, and cardiovascular disease. Drug Disc Today Dis Mech 2009; 6: 1—4: e31—e39.
6. Indiveri C., Iacobazzi V., Tonazzi A. et al. The mitochondrial carnitine/acylcarnitine carrier: Function, structure and physiopathology. Mol Aspects Med 2011; 32: 4—6: 223—33.
7. Lee K., Kerner J., Hoppel Ch.L. Mitochondrial camitinepalmitoyl-transferase 1a (CPT1a) is part of an outer membrane fatty acid transfer complex. J Biol Chem 2011; 286: 29: 25655—62.
8. Li H., Ying H., Hu A. et al. Therapeutic Effect of Gypenosides on Nonalcoholic Steatohepatitis via Regulating Hepatic Lipogenesis and Fatty Acid Oxidation. Biol Pharm Bull. 2017; 40 (5): 650-57.
9. Tonazzi A., Giangregorio N., Console L. et al. Nitric oxide inhibits the mitochondrial carnitine/acylcarnitine carrier through reversible *S*-nitrosylation of cysteine 136. Biochim Biophys Acta 2017; 1858 (7): 475—82.
10. Tiniakos D.G., Vos M.B., Brunt E.M. Nonalcoholic fatty liver disease: pathology and pathogenesis. Annu Rev Pathol 2010; 5: 145—71.
11. Polyzos S.A., Kountouras J., Zavos C. Curr Nonalcoholic fatty liver disease: the pathogenetic roles of insulin resistance and adipocytokines. Mol Med 2009; 9: 3: 299—314.
12. Furuno T., Kanno T., Arita K. et al. Roles of long chain fatty acids and carnitine in mitochondrial membrane permeability transition. Biochem Pharmacol 2001; 62: 8: 1037—46.
13. Oyanagi E., Yano H., Kato Y. et al. L-Carnitine suppresses oleic acid-induced membrane permeability transition of mitochondria. Cell Biochem Funct 2008; 26: 7: 778—86.
14. Pillich R.T., Scarsella G., Risuleo G. Reduction of apoptosis through the mitochondrial pathway by the administration of acetyl-L-carnitine to mouse fibroblasts in culture. Exp Cell Res 2005; 306: 1: 1—8.
15. Mel'nik A.V., Voloshchouk N.I., Pentyuk N.O. et al. Role of Hydrogen Sulfide and Sulfur-Containing Amino Acids in Regulation of Tone of Smooth Muscles of the Vascular Wall in Rats. Neurophysiol 2010; 2: 126—31.
16. Grattagliano I., Bari O., Bernardo T.C. et al. Role of mitochondria in nonalcoholic fatty liver disease—from origin to propagation. Clin Biochem 2012; 45: 610—18.
17. Ivanov I., Heydeck D., Hofheinz K. et al. Molecular enzymology of lipoxygenases. Archives of Biochemistry and Biophysics 2010; 503: 2: 161—74.
18. Maron A.B., Loscalzo J. The Treatment of Hyperhomocysteinemia. Annu Rev Med 2009; 60: 39—54.
19. Naik A., Belic A., Zander U.M., Rozman D. Molecular interactions between NAFLD and xenobiotic metabolism. Frontiers sn genetics 2013; 4: 2: 75—88.
20. Newton J.L. Systemic Symptoms in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. Dig Dis 2010; 28: 1: 214—19.
21. Farrell G.C., McCullough A.J., Day C.P. et al. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Practical Guide. 2013, Wiley-Blackwell. — 324 p.
22. Powel E.E., Jonsson J.R., Clouston A.D. Metabolic Factors and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease as Co-Factors in Other Liver Diseases. Dig Dis 2010; 28: 1: 186—91.

Корекція L-карнитиновой недостатності при неалкогольному стеатогепатиті.

Проф. Т.Д. Звягінцева, ас. С.В. Глущенко

Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна

Мета дослідження: удосконалення діагностики неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) і розробка оптимально ефективних методів корекції виявлених порушень.

Матеріали і методи: 65 хворих з верифікованим НАСГ. Вік пацієнтів становив від 23 до 67 років. Серед них було 36 (55,4%) жінок і 29 (44,6%) чоловіків. Контрольну групу становили 20 здорових осіб. Вивчалася ефективність комплексної терапії з включенням препарату «Гепадиф».

Результати: виявлено наявність карнитиновой недостатності, гіпергомоцистеїнемії, підвищення рівня прозапальних цитокінів у всіх пацієнтів з НАСГ. Через місяць лікування комплексною терапією рівень L-карнітину підвищився з 14,5 (13,1; 15,7) мкмоль/л до 31,1 (28,8; 34,1) мкмоль/л (p<0,001), показник гомоцистеїну знизився до субнормальних цифр – 11,8 (11,0; 12,8) мкмоль / л (p<0,001). При вивченні показників цитокінового профілю в групі після лікування виявлено достовірне зниження рівня прозапальних цитокінів.

Висновок: використання комплексної терапії з включенням препарату «Гепадиф» позитивно впливає на клінічний перебіг захворювання, сприяє усуненню карнитиновой недостатності, гіпергомоцистеїнемії, зниженню рівня прозапальних цитокінів.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, неалкогольний стеатогепатит, L-карнитин, гомоцистеїн, гіпергомоцистеїнемія.

Correction of L-carnitine insufficiency in non-alcoholic steatohepatitis.

Prof. T.D. Zvyagintseva, PHD S.V. Glushchenko

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

Objective: Improvement of the diagnosis of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and the development of optimally effective methods for correcting the revealed violations.

Materials and Methods: examined 65 patients with verified NASH. The age of the patients ranged from 23 to 67 years. Among them were 36 (55.4%) women and 29 (44.6%) men. The control group consisted of 20 healthy individuals. The effectiveness of complex therapy with the inclusion of the drug «Hepadif» was studied.

Results: The presence of carnitine insufficiency, hyperhomocysteinemia, increase in the level of proinflammatory cytokines in all patients with NASH. After a month of treatment with complex therapy, the level of L-carnitine increased from 14.5 (13.1, 15.7) μmol/l to 31.1 (28.8, 34.1) μmol/l ($p<0.001$), homocysteine decreased to subnormal figures — 11.8 (11.0, 12.8) μmol/l ($p<0.001$). When studying the cytokine profile in the group after treatment, a significant decrease in the level of proinflammatory cytokines was revealed.

Conclusion: The use of complex therapy with the inclusion of drugs «Hepadif» has a positive effect on the clinical course of the disease, contributes to the elimination of L-carnitine deficiency, hyperhomocysteinemia, a decrease in the level of pro-inflammatory cytokines.

Key Words: non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, L-carnitine, homocysteine, hyperhomocysteinemia.

Контактна інформація: Звягінцева Тетяна Дмитрівна —
зав. кафедрою гастроентерології ХМАПО, доктор медичних наук, професор.
м. Харків, пр. Московський, 197, р.т. (057) 738-81-96, e-mail: gastro@med.edu.ua

Стаття надійшла до редакції 16.01.2018 р.