

Н.В. Харченко, Г.А. Анохина,
В.В. Харченко, Н.Д. Опанасюк, И.Я. Лопух

Национальная медицинская академия
последипломного образования
имени П.Л. Шупика, Киев

Патогенетическое обоснование применения препарата «Гепадиф®» у больных неалкогольным стеатогепатитом

Ключевые слова

Неалкогольный стеатогепатит, нарушения метаболизма, L-карнитин, «Гепадиф®».

Согласно эпидемиологическим данным, в последние годы во многих странах мира наблюдается стремительное увеличение количества больных с неалкогольными стеатогепатитами (НАСГ), которое значительно опережает рост количества больных с другими вариантами гепатитов. Рост заболеваемости НАСГ происходит на фоне увеличения частоты ожирения, метаболического синдрома, сахарного диабета. Согласно последним данным, у 80 % страдающих от избыточной массы тела или ожирения развивается неалкогольный стеатоз или стеатогепатит [1, 35].

Начинается НАСГ с вполне безобидного состояния накопления повышенного количества липидов, прежде всего триглицеридов, в печени без признаков воспаления. В большинстве случаев пациенты и врачи не уделяют стеатозу печени достаточно внимания. Увеличение доли жира в печени свыше 30 % характеризуется жировой инфильтрацией всех гепатоцитов, что нарушает функции органа, ведет к развитию воспалительной реакции, фиброза, а у некоторых пациентов — к возникновению цирроза печени и гепатоцеллюлярного рака [44]. Развитие НАСГ приводит к прогрессированию метаболических нарушений и увеличивает риск отягощения течения сахарного диабета, метаболического синдрома, атерогенной дислипидемии [8, 32, 48].

Развитие НАСГ при ожирении обусловлено не только увеличенным поступлением жирных кислот с пищей и их образованием из глюкозы, но и тем, что по мере увеличения массы жира в

организме увеличиваются размеры жировых клеток [10, 13]. Чем больше адипоцит, тем менее он чувствителен к эндогенному инсулину. Нарушение поступления глюкозы в клетки приводит к повышению скорости липолиза в жировой ткани с возрастанием концентрации триглицеридов и свободных жирных кислот в крови (цикл Рэндла). Клетки печени увеличивают их захват, что, соответственно, увеличивает поступление жирных кислот в печень. Наиболее выражен этот процесс при абдоминальном ожирении, при котором жирные кислоты имеют возможность напрямую поступать в печень. У лиц с абдоминальным ожирением стеатоз и НАСГ развиваются в более молодом возрасте и при меньшем избытке массы тела [14, 30, 33].

Среди причин НАСГ выделяют длительный дефицит в рационе полноценного по аминокислотам белка, быструю потерю массы тела, длительное парентеральное питание, прием эстрогенов, глюкокортикоидов, а также врожденные дефекты β -окисления жирных кислот, дефицит α -антитрипсина [9]. Высокой является частота развития НАСГ при синдроме мальабсорбции, особенно после хирургических вмешательств — илеоюнонального анастомоза, билиарно-панкреатического анастомоза, гастропластики, резекции тонкой кишки. Заболевание характеризуется повышенным отложением жира (триглицеридов). Стеатоз может быть диффузным или локальным — в центральных зонах долек, чаще крупнокапельным с развитием в ткани печени

балонной дистрофии или дегенерации гепатоцитов, а также фиброза печени в 3-й зоне по классификации Раппопорта [2].

Учитывая, что НАСГ представляет собой заболевание, характеризующееся накоплением избыточного количества жира в печени, лечебные мероприятия должны быть направлены на устранение повышенной эктопии жирных кислот в печени [12, 13]. Наиболее оптимальным является лечение на стадии стеатоза, соблюдение диетических рекомендаций, повышение физической активности. Общеизвестно, что для того чтобы изменить образ жизни и характер питания, необходимо желание самого пациента. Назначение препаратов фосфолипидов, антиоксидантов, отдельных аминокислот дает недостаточный эффект, так как они в основном действуют на последствия НАСГ (снижение процессов перекисного окисления липидов, восполнение состава клеточных мембран и др.), не оказывая влияния на основное патогенетическое звено — сниженное β -окисление жирных кислот в митохондриях. К гепатопротекторам с патогенетическим механизмом действия на жировую инфильтрацию печени можно отнести препарат «Гепадиф®», терапевтическая эффективность которого обусловлена физиологически активными веществами метаболического действия, входящими в состав препарата: карнитина оротат, карнитина гидрохлорид, антиоксическая фракция печеночного экстракта, а также группа витаминов В (B_2 , B_6 , B_{12}).

«Гепадиф®» относится к безопасным гепатотропным препаратам, так как содержит вещества натурального происхождения, что включают L-карнитин, витамины, антиоксическую фракцию экстракта печени. Антиоксическая фракция является компонентом, который производится в Германии и проходит всесторонний контроль качества и биологической безопасности с последующей сертификацией в государственных регуляторных органах этой страны, а также имеет сертификат соответствия требованиям ВОЗ, которые предъявляются к данной категории материалов, предназначенных для применения в производстве фармацевтической продукции. Среди компонентов препарата особое влияние на липидный обмен имеет карнитин.

В последние годы в лечении заболеваний, в развитии которых центральную роль занимает снижение β -окисления жирных кислот, используют карнитин. L-Карнитин (L-3-гидрокси-4-N-(триметил-аммоний) масляная кислота) присутствует в организме как в свободном виде, так и в форме ацильных эфиров, включая ацетил-L-карнитин. L-Карнитин впервые выделили в 1905 г. В.С. Гулевич и Р. Кримберг из экстракта

тканей мышц. С момента открытия L-карнитина прошло более 100 лет, за это время накоплен огромный фактический материал о его биологических функциях. В организме человека L-карнитин синтезируется в наибольшем количестве в печени, а также в почках, из которых он транспортируется в другие ткани и органы. Таким образом, от синтеза L-карнитина в печени зависит метаболизм жирных кислот в других органах. Для его синтеза необходимы две незаменимые аминокислоты — лизин и метионин, а также витамины С, B_3 , B_6 , B_{12} , фолиевая кислота и железо [16]. При дефиците хотя бы одного из этих веществ эндогенный синтез L-карнитина снижается [7, 24].

И. Фритц в 1958 г. показал, что L-карнитин повышает скорость окисления жиров в митохондриях и заложил основы изучения его роли в окислении жиров. Начиная с 1980-х, L-карнитин начинают широко использовать в медицине. В последние 20 лет отмечено увеличение количества научных публикаций по изучению роли L-карнитина в обмене веществ. В митохондриях печени образуется ряд производных L-карнитина как с эндогенными веществами, так и с ксенобиотиками. У взрослого человека его содержание составляет 20–25 г, из которых 97 % находится в скелетных мышцах и миокарде, то есть в тканях, использующих жирные кислоты как главный источник энергии. Существует мнение, что L-карнитин настолько же важен для метаболизма жиров, как и инсулин для метаболизма глюкозы [19, 20]. Карнитин обеспечивает перенос жирных кислот в митохондрии клеток, где они окисляются с выделением большого количества энергии. Жирные кислоты, не попав в митохондрии, накапливаются в цитоплазме клеток, где активируют процессы перекисного окисления липидов и деградацию клеточных мембран, а также блокируют перенос АТФ из митохондрий в цитоплазму. В результате печень и другие органы лишаются главного энергетического субстрата [7, 18, 27]. Выявлена также функциональная взаимосвязь между L-карнитином и коферментом А на уровне регуляции внутриклеточного метаболизма. Предполагают, что терапевтический эффект L-карнитина и его эфиров обусловлен интегральным влиянием карнитиновой системы на содержание свободного КоА [11].

Благодаря научному прогрессу в области биохимии в последние десятилетия установлена роль карнитина в цепи биохимических реакций, протекающих в клетках и определяющих физиологические функции клетки, органа и организма в целом, а также роль L-карнитина в транспорте длинноцепочечных жирных кислот в митохонд-

риальний матрикс. В метаболізмі жирних кислот розділяють два процесу: активацію жирних кислот і їх окислення, які походять в різних частинах клітки [38]. Жирні кислоти спочатку перетворюються в довголанцюговий ацил-КоА, який не здатний проходити через внутрішню мембрану мітохондрій. При наявності карнітину ацил-КоА перетворюється в ацилкарнітин. Утворення останнього на мітохондріальній мембрані каталізується карнітинацилтрансферазами. Цей процес є оборотним і каталізується кількома ферментами, які класифікують по їх спорідненості до ацил-КоА: карнітинацетилтрансфераза каталізує реакції коротколанцюгових ацилів з довжиною ланцюга від 2 до 10 вуглеродних одиниць; карнітинотанноїлтрансфераза — реакції середньоланцюгових і довголанцюгових ацилів (вище 10 атомів вуглероду). Спеціальна ферментна система транспортує ацил на зовнішній бік мембрани з КоА на карнітин, а на внутрішній — з карнітину на внутрішньомітохондріальний КоА. В мітохондріальному матриксі ацилкарнітин взаємодіє з КоА, в результаті чого знову утворюється ацил-КоА, який в процесі β -окислення перетворюється в ацетил-КоА, що бере участь в циклі трикарбонових кислот, і вільний карнітин.

Карнітин грає також важливу роль в збереженні стабільного рівня КоА, який необхідний для активації карбоксилсодержачих метаболітів, сприяє видаленню коротколанцюгових жирних кислот з мітохондрії, звільняючи внутрішньомітохондріальний КоА. Стабілізація рівня КоА і функціональна взаємозв'язок між пулами КоА і карнітину є важливими для оптимізації енергетичного метаболізму [18, 22, 46].

Карнітинова система бере участь в біохімічних процесах утворення і деградації жирних кислот, стероїдів, фосфоліпідів, синтезі ацетилхоліну, окисленні піровиноградної кислоти, утворенні кетонів і інших процесах, в катаболізмі деяких амінокислот, дезінтоксикації органічних кислот і ксенобіотиків, необхідних для функціонування піруватдегідрогенази, α -кетоглутаратдегідрогенази. Зниження надходження карнітину не тільки викликає зменшення окислення жирних кислот, але і порушує утилізацію вуглеводів, катаболізм деяких амінокислот, дезінтоксикацію органічних кислот і ксенобіотиків. Видалення біогенних «шлаків», накопичуваних в мітохондріях в результаті окислювального розпаду жирів, а також ксенобіотиків — ще одна важлива функція L-карнітину. Встановлено, що цитотоксическі жирні кислоти,

як і ксенобіотики, біотрансформуються в похідні ацил-КоА, які видаляються з подальшого катаболічного процесу [42]. Трансформація ацил-КоА в відповідні ацилкарнітини дозволяє видалити надлишок ацильних залишків з мітохондрій в цитозоль. В відмінність від похідних ацил-КоА ацилкарнітини, в особливості коротколанцюгові, здатні дифундувати через клітинні мембрани і бути еліміновані в сечу.

L-карнітин має також анаболічний ефект, який реалізується шляхом участі в метаболізмі фосфоліпідів і постачання кліток ацильними залишками без витрати АТФ. Участь L-карнітину як в енергетичному метаболізмі, так і в обміні фосфоліпідів свідчить про важливу роль цього сполучення в підтримці життєздатності клітки. В ряду досліджень було встановлено, що L-карнітин в різних біологічних системах викликає захисну дію при апоптозі, що обумовлено інгібуванням синтезу церамідів — потужних ендогенних промоторів клітинного апоптозу і активності каспаз, які є ключовими медіаторами апоптозу. Нейрозахисний ефект L-карнітину пояснюється його мітохондріотропними властивостями в клітках нервової тканини, багатій жирами [27].

В даний час існує поняття «карнітинова недостатність» (КН), симптоми якої різноманітні і неспецифічні. Приймають за правило, що КН — це стан, при якому концентрація карнітину в плазмі і тканинах нижче рівня, який необхідний для нормального функціонування організму. 10–20-відсотковий дефіцит карнітину проявляється клінічними ознаками. Виділяють первинну і вторинну КН [21].

Первинна КН успадковується по аутосомно-рецесивному типу. Ймовірно, вона пов'язана з порушенням механізму транспорту карнітину з крові в клітки тканин внаслідок дефіциту в плазменній мембрані Na^+ -залежного білкового транспортера — карнітину. При цьому відбувається посилене виділення карнітину з сечею, викликаючи виражене зниження його рівня в тканинах. Внутріклітинна КН знижує транспорт довголанцюгових жирних кислот в мітохондріальний матрикс, їх окислення, а також зменшує синтез кетонів, які використовуються тканинами, особливо мозком. При цьому порушуються шляхи проміжного обміну, для яких потрібен КоА. При КН порушується робота більшості органів і систем, однак в найбільшій мірі страждають міокард з розвитком кардіоміопатії, скелетні м'язи, пошкоджені

ние которых приводит к миопатии, а также центральная нервная система, нарушение которой приводит к энцефалопатии, вызванной недостаточным образованием кетонных тел, — так называемой гипокетозной гипогликемией [48].

Клинически выделяют две формы КН — мышечную и системную [43]. **Мышечная КН** характеризуется снижением уровня карнитина в мышцах и, как правило, нормальным его содержанием в плазме. Причиной этого является дефект мышечного карнитинового переносчика, что клинически характеризуется медленно прогрессирующей мышечной слабостью, гипотонией или атонией, атрофией. На поздних стадиях мышечной КН развивается тяжелая кардиомиопатия с сердечной недостаточностью. **Системная КН** характеризуется снижением уровня карнитина в плазме и тканях. При этом нарушен транспорт карнитина в скелетные мышцы, миокард, фибробласты и почечные каналы, что клинически проявляется тяжелой гипогликемией, печеночной энцефалопатией по типу синдрома Рейе, тяжелой кардиомиопатией.

Вторичная КН, которая вызывается неполноценным питанием, нарушением биосинтеза или всасывания карнитина, врожденными или приобретенными нарушениями обмена веществ, заболеваниями печени и почек. Причиной КН может быть также повышенный уровень карнитина вследствие длительного физического или нервно-психического напряжения, беременность, старение организма или различные патологические состояния. Известны случаи, когда достаточное количество карнитина циркулирует в кровяном русле, но не поступает в мышечные ткани [22]. Дефицит карнитина в тканях во многих случаях может быть связан с нарушением характера питания, поскольку его уровень в организме зависит не столько от эндогенного синтеза, сколько от поступления с пищей карнитина и аминокислотных предшественников его биосинтеза, а также некоторых витаминов. Установлено, что только около 10 % от общей потребности в карнитине удовлетворяется за счет его синтеза в организме. Для образования 1 г карнитина необходимо около 30 г полноценного белка, содержащего лизин и метионин. Если диета включает слишком малые количества карнитина и белка (безмясной рацион), то при высоком уровне энергетических потребностей развивается КН. К развитию КН приводят также заболевания желудочно-кишечного тракта, особенно синдром мальабсорбции, заболевания кишечника, парентеральное питание [39, 40].

При КН вследствие снижения β -окисления жирных кислот происходит чрезмерное накопле-

ние жиров в мышцах, сердце и печени с кардиальной или скелетной миопатией и гепатомегалией, что клинически выражается мышечной слабостью, дискоординацией, замедлением роста. Длинноцепочечные ацилкарнитины являются, как и ацил-КоА, токсичными соединениями и могут оказывать аритмогенный эффект, вызывающий внезапную остановку сердца, поражение печени. Причиной дефицита карнитина могут быть различные заболевания печени. Вторичную КН могут вызвать лекарства, которые являются органическими кислотами или их производными и удаляются из организма в форме эфиров карнитина. Показано, что длительный прием препаратов вальпроевой кислоты, антрациклиновых антибиотиков, сульфадиазина, ибупрофена и ряда других лекарственных средств приводит к значительному снижению содержания карнитина в плазме крови.

Содержание общего карнитина в плазме крови у здоровых людей составляет от 30 до 89 мкмоль/л. В норме биосинтез карнитина составляет от 0,16 до 0,48 мг/кг массы тела в день (не более 50 мг). Среднее его количество в сбалансированном рационе, содержащем мясные продукты, составляет около 100–300 мг. При очень высоком содержании в дневном рационе мясных продуктов в день поступает до 1 г карнитина. Норма потребления карнитина — не менее 20 мг/кг массы тела. Потребность в карнитине зависит от возраста человека и определяется его соматическим состоянием. В ряде случаев потребность организма в нем существенно возрастает и может достигать до 3 г в день (например, у женщин в период беременности и кормления, спортсменов, пациентов с болезнями сердца и почек, а также у больных сахарным диабетом) [46].

Фундаментальные исследования последних лет показали, что карнитин является одним из наиболее эффективных веществ, нормализующих энергетические процессы. Известно, что ожирение является заболеванием энергетического обмена, а повышенная эктопия липидов в нежировых тканях (печень, миокард, мышцы, поджелудочная железа и др.) вызывается снижением β -окисления жирных кислот вследствие нарушения их транспорта в митохондрии, поэтому препарат «Гепадиф®» можно считать гепатопротектором с патогенетическим механизмом влияния при НАСГ. Согласно результатам, полученным различными исследователями, дополнительный прием L-карнитина может улучшить функцию и гистологическую структуру печени, проявления неалкогольного стеатогепатоза [4, 44]. L-карнитин вызывает регресс неалкогольного стеатогепатоза даже если плазменный и пече-

ночный уровни карнитина были нормальными. На фоне терапии L-карнитином выявлено снижение активности НАСГ, а также содержания общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности, нормализация инсулинорезистентности, уменьшение уровня С-реактивного белка и фактора некроза опухоли, улучшение психоэмоционального состояния [15].

Улучшению функционального состояния печени у больных НАСГ способствует наличие в составе препарата «Гепадиф®» антитоксической фракции экстракта печени, богатой незаменимыми аминокислотами, пептидами, антиоксидантами, микроэлементами и витаминами в хелатных формах, что улучшает метаболические процессы в печени, оказывает антиоксидатное и регенерирующее действие. Усилению репаративных процессов способствует наличие в составе препарата карнитина оротата. Последний имеет анаболические свойства и улучшает белоксинтетические процессы. Оротат, или оротовая кислота, относится к витаминоподобным веществам и является единственным микронутриентом, который непосредственно включается в синтез пиримидиновых нуклетотидов.

В состав препарата «Гепадиф®» входят витамины группы В. Витамин В₆ относится к основным витаминам обмена аминокислот, участвующим в реакциях азотистого обмена: трансаминировании, дезаминировании, декарбоксилировании, превращениях триптофана, серосодержащих и оксиаминокислот и др. Потребности в витамине В₆ повышены у больных с заболеваниями печени. Особое место занимает витамин В₆ в лечении больных с нарушениями липидного обмена. Снижение уровня этого витамина в крови вызывает прогрессирование атеросклеротических изменений стенок сосудов. Снижает повышенное содержание в крови гомоцистеина и витамин В₁₂ [45]. Установлено, что обмен витамина В₁₂ зависит от функционального состоя-

ния желудка. Возрастное уменьшение желудочной секреции, а также прием антисекреторных препаратов может быть причиной гиповитаминоза В₁₂, который чаще всего в таких случаях проявляется не анемией, а гипергомоцистеинемией. Уменьшение обеспечения организма больных НАСГ витамином В₁₂ и пиридоксином вызывает увеличение в крови концентрации холестерина и прогрессирование ишемической болезни сердца и мозговых сосудов. Витамин В₂ (рибофлавин) является кофактором, принимающим участие во многих биохимических реакциях, и его дефицит прежде всего отрицательно сказывается на тканях, богатых мелкими капиллярами, то есть на микроциркулятором русле [25, 28].

Доза и пути введения препарата «Гепадиф®» при НАСГ зависят от тяжести заболевания и общего состояния больных. При повышении активности печеночных трансаминаз, значительном повышении в крови уровня триглицеридов, жирных кислот, липопротеидов низкой плотности, сочетании НАСГ с кардиомиопатией, миокардиодистрофией, а также при стеатозе печени II (инфильтрация жиром от 33 до 66 %) и III степени (инфильтрация жиром более 66 % по Е. Brut) лечение рекомендовано начинать с парентерального введения препарата «Гепадиф®», затем продолжить пероральный прием препарата. Парентеральное введение препарата «Гепадиф®» показано также пациентам со стеатозом печени и стеатогепатитом перед и после хирургических вмешательств, при лечении антибиотиками и другими гепатотоксическими средствами, при внезапном ухудшении общего состояния, а также у лиц, которые на фоне неалкогольной жировой печени в сочетании с ожирением употребляют алкогольные напитки. Основной курс лечения составляет не менее 8 нед, по показаниям лечение можно продлить до 10–12 нед, а в отдельных случаях и на более длительное время.

Список литературы

- 100 лет карнитину. От открытия к широкому применению // Практика педиатра.— 2006.— № 3.— С. 67–72.
- Бабак О.Я., Колесникова Е.В. Решенные и нерешенные вопросы терапии неалкогольной жировой болезни печени в рамках метаболического синдрома // Укр. терапевт. журн.— 2006.— № 3.— С. 4–8.
- Гороховская Г., Чернецова Е., Петина М., Зимаева Ю. Синдром хронической усталости // Врач.— 2009.— № 1.— С. 4–8.
- Ключников С.О. Перспективы применения L-карнитина в педиатрии // Педиатрия, приложение Consilium medicum.— 2007.— № 2.— С. 143–146.
- Копелевич В.М. Чудо Карнитина.— М.: Генезис, 2003.— 80 с.
- Кузин В.М. Карнитина хлорид (25 лет в клинической практике) // Рос. мед. журн.— 2003.— Т. 11, № 10.— С. 5–9.
- Леонтьева И.В., Сухоруков В.С. Значение метаболических нарушений в генезе кардиомиопатий и возможности применения L-карнитина для терапевтической коррекции // Вестн. педиатр. фармакол. и нутрициол.— 2006.— № 2.— С. 17–22.
- Николаева Е.А., Семячкина А.Н., Воздвиженская Е.С., Харабдзе М.Н., Новиков П.В. Коррекция недостаточности карнитина у детей с наследственными заболеваниями обмена веществ // Педиатрическая фармакология.— 2003.— № 1, 4.— С. 24–27.

9. Чернявський В.В., Братчук О.А., Гвоздецька Л.С., Хайра-сов Р.Н. Практический подход к диагностике и лечению стеатоза печени // Сучасна гастроентерологія.— 2009.— № 3 (47).— С. 29—33.
10. Abdelmalek M.F., Sanderson S.O., Angulo P. et al. Betaine for nonalcoholic fatty liver disease: results of a randomized placebo-controlled trial // *Hepatology*.— 2009.— 50.— P. 1818.
11. Adams L.A., Lymp J.F., St Sauver J. et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study // *Gastroenterology*.— 2005.— 129.— P. 113.
12. Adams L.A., Sanderson S., Lindor K.D., Angulo P. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies // *J. Hepatol.*— 2005.— 42.— P. 132.
13. Aithal G.P., Thomas J.A., Kaye P.V. et al. Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis // *Gastroenterology*.— 2008.— 135.— P. 1176—1184.
14. Andersen T., Gluud C., Franzmann M.B., Christoffersen P. Hepatic effects of dietary weight loss in morbidly obese subjects // *J. Hepatol.*— 1991.— 12.— P. 224.
15. Argo C.K., Northup P.G., Al-Osaimi A.M., Caldwell S.H. Systematic review of risk factors for fibrosis progression in non-alcoholic steatohepatitis // *J. Hepatol.*— 2009.— 51.— P. 371.
16. Azevedo V.M., Albanesi Filho F.M., Santos M.A. et al. The role of L-carnitine in nutritional status and echocardiographic parameters in idiopathic dilated cardiomyopathy in children // *J. Pediatr. (Rio J.)*.— 2005.— 81 (5).— P. 368—372.
17. Brass E.P., Adler S., Sietsma K.E. et al. Intravenous L-carnitine increases plasma carnitine, reduces fatigue, and may preserve exercise capacity in hemodialysis patients // *Am. J. Kidney Dis.*— 2001.— 37.— P. 1018—1028.
18. Bremer J. Carnitine in intermediary metabolism. The metabolism of fatty acid esters of carnitine by mitochondria // *J. Biol. Chem.*— 2002.— Vol. 237.— P. 628—632.
19. Bugianesi E., Gentilecore E., Manini R. et al. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prospective diet in nonalcoholic fatty liver disease // *Am. J. Gastroenterol.*— 2005.— 100.— P. 1082—1090.
20. Cai D., Yuan M. et al. Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK-beta and NF-kappa B // *Nat. Med.*— 2005.— 11.— P. 183—190.
21. Caldwell S.H., Oelsner D.H., Iezzoni J.C. et al. Cryptogenic cirrhosis: Clinical characterization and risk factors for underlying disease // *Hepatology*.— 1999.— 29.— P. 664.
22. Cheung O., Sanyal A.J. Recent advances in nonalcoholic fatty liver disease // *Curr. Opin. Gastroenterol.*— 2009.— 25.— P. 230—237.
23. Donnelly K.L., Smith C.I. et al. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease // *J. Clin. Invest.*— 2005.— 115.— P. 1343—1351.
24. Dufour J.F., Oneta C.M., Gonvers J.J. et al. Randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic Acid with vitamin E in nonalcoholic steatohepatitis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*— 2006.— 4.— P. 1537.
25. Ekstedt M., Franzen L.E., Mathiesen U.L. et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes // *Hepatology*.— 2006.— 44.— P. 865.
26. El-Metwally T.H., Hamed E.A., Ahmad A.R., Mohamed N.A. Dyslipidemia, oxidative stress and cardiac dysfunction in children with chronic renal failure: effects of L-carnitine supplementation // *Ann. Saudi Med.*— 2003.— 23 (5).— P. 270—277.
27. Goral S. Levocarnitine and muscle metabolism in patients with endstage renal disease // *J. Ren. Nutr.*— 1998.— 8.— P. 118—121.
28. Harrison S.A., Torgerson S., Hayashi P. et al. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis // *Gastroenterol.*— 2003.— 98.— P. 2485—2490.
29. Harrison S.A., Torgerson S., Hayashi P. et al. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis // *Am. J. Gastroenterol.*— 2003.— 98.— P. 2485.
30. Hossain N., Afendy A., Stepanova M. et al. Independent predictors of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*— 2009.— 7.— P. 1224.
31. Loster H. Carnitin and cardiovascular diseases.— Bochum: Ponte Press Verlags-GmbH, 2003.— P. 667—673.
32. Morita Y., Ueno T., Sasaki N. et al. Nateglinide improves non-alcoholic steatohepatitis with type 2 diabetes // *J. Hepatol.*— 2006.— 44 (suppl. 2).— P. 699.
33. Nahum Mendez-Sanchez, Marco Arrese. et al. Current concepts in patho-genesis of nonalcoholic fatty liver disease // *Liver intern.*— 2007.— Vol. 27, N 4.— P. 423—433.
34. Nissen S.E., Wolski K., Topol E.J. Effect of muraglitazar on death and major adverse cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus // *JAMA*.— 2005.— 294.— P. 2581—2586.
35. Promrat K., Kleiner D.E., Niemeier H.M. et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis // *Hepatology*.— 2010.— 51.— P. 121.
36. Promrat K., Lutchman G., Uwaifo G. L. et al. A pilot study of pioglitazone treatment for nonalcoholic steatohepatitis // *Hepatology*.— 2004.— 39.— P. 188—196.
37. Rafiq N., Bai C., Fang Y. et al. Long-term follow-up of patients with nonalcoholic fatty liver // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*— 2009.— 7.— P. 234.
38. Rizzon P., Iliceto S. L-carnitine in the treatment of left ventricular dysfunction in post-infarction // *Cardiologia*.— 1995.— 1.— P. 41—43.
39. Sanyal A.J., Mofrad P.S., Contos M.J. et al. A pilot study of vitamin E versus vitamin E pioglitazone for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*— 2004.— N 2.— P. 1107—1115.
40. Sanyal A.J., Mofrad P.S., Contos M.J. et al. A pilot study of vitamin E versus vitamin E and pioglitazone for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*— 2004.— 2.— P. 1107.
41. Shults C.W., Haas R.H., Passov D., Beal M.F. Coenzyme Q10 levels correlate with the activities of complexes I and II/III in mitochondria from Parkinsonian and nonparkinsonian subjects // *Ann. Neurol.*— 1997.— N 42.— P. 261—264.
42. Tome S., Lucei M.R. Review article: current management of alcoholic liver disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2004.— Vol. 19 (7), N 1.— P. 707—714.
43. Uzun N., Sarikaya S., Uluduz D., Aydin A. Peripheral and autonomic neuropathy in children with type 1 diabetes mellitus: the effect of L-carnitine treatment on the peripheral and autonomic nervous system // *Electromyogr. Clin. Neurophysiol.*— 2005.— 45 (6).— P. 343—351.
44. Vuppalanchi R., Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: Selected practical issues in their evaluation and management // *Hepatol. Baltimore Med.*— 2009.— 49.— P. 306—317.
45. Yokohama S., Yoneda M., Haneda M. et al. Therapeutic efficacy of an angiotensin II receptor antagonist in patients with nonalcoholic steatohepatitis // *Hepatology*.— 2004.— 40.— P. 1222.
46. Yoneda M., Fujita K., Iwasaki T. et al. Treatment of NASH: nutritional counseling and physical exercise // *Nippon. Rinsho*.— 2006.— 64.— P. 1139—1145.
47. Young A.J., Johnson S., Steffens D.C., Doraiswamy P.M. Coenzyme Q10: a review of its promise as a neuroprotectant // *CNS Spectr.*— 2007.— N 12.— P. 62—68.
48. Zivkovic A.M., German J.B., Sanyal A.J. Comparative review of diets for the metabolic syndrome: implications for nonalcoholic fatty liver disease // *Am. J. Clin. Nutr.*— 2007.— 86.— P. 285—300.

Н.В. Харченко, Г.А. Анохіна, В.В. Харченко, Н.Д. Опанасюк, І.Я. Лопух

Патогенетичне обґрунтування застосування препарату «Гепадиф®» у хворих на неалкогольний стеатогепатит

Розглянуто проблему лікування хворих на неалкогольний стеатогепатит з використанням препарату «Гепадиф®». Неалкогольний стеатогепатит виникає у 80 % осіб з надлишковою масою тіла або ожирінням, що є наслідком порушення метаболічних процесів. Сучасні дослідження підтверджують ефективність карнітину в нормалізації енергетичного обміну. Препарат «Гепадиф®», до складу якого входять L-карнітин, вітаміни групи В, антиоксиданти, амінокислоти, мікроелементи, є гепатопротектором з патогенетичним механізмом впливу при неалкогольному стеатогепатиті.

N.V. Kharchenko, G.A. Anokhina, V.V. Kharchenko, N.D. Opanasiuk, I.Ya. Lopukh

Pathogenetic substantiation of the use of Hepadif® in patients with non-alcoholic steatohepatitis

The article considers the problem of the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis with the use of *Hepadif®* preparation. The non-alcoholic steatohepatitis develops in 80 % of subjects with excessive body mass or obesity, resulting from the impairment of metabolic processes. Recent investigations confirmed the efficacy of carnitine in the normalization of energy exchange. It has been concluded that *Hepadif®*, containing L-carnitine, group B vitamins, antioxidants, amino acids, microelements, is the hepatoprotector with pathogenetic mechanism of action at non-alcoholic steatohepatitis. □

Контактна інформація

Харченко Наталія Вячеславівна, д. мед. н., проф., зав. кафедри
04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9

Стаття надійшла до редакції 6 грудня 2011 р.