



Т. Д. Звягинцева, С. В. Глущенко

Харьковская медицинская академия
последипломного образования

Карнитиновая недостаточность при неалкогольной жировой болезни печени и методы ее коррекции

Цель — изучить в динамике уровень L-карнитина и показателей оксидативного стресса у больных неалкогольной жировой болезнью печени под влиянием терапии препаратом «Гепадиф».

Материалы и методы. Под нашим наблюдением находились 40 больных в возрасте от 23 до 67 лет (средний возраст — $(47,88 \pm 11,48)$ года), у которых был диагностирован неалкогольный стеатогепатит. Среди них было 22 (55 %) женщины и 18 (45 %) мужчин. Пациентам была назначена комплексная терапия с использованием «Гепадифа» в дозе 2 капсулы 3 раза в сутки (457,2 мг карнитина). Курс лечения составлял 1 мес. Об эффективности терапии судили на основании динамики клинических симптомов и биохимических показателей печеночных проб в сыворотке крови (аланинаминотрансфераза, аспартат-аминотрансфераза, липидный профиль), уровню L-карнитина и показателей перекисного окисления липидов в сыворотке крови.

Результаты. На момент госпитализации у 38 (95 %) пациентов выявлено преобладание диспепсических жалоб. По данным УЗИ, у 19 (47,5 %) пациентов имел место стеатоз печени 3-й степени, у 16 (40 %) — 2-й степени, у 5 (12,5 %) — 1-й степени. Практически у всех больных (39 (97,5 %)) наблюдалась гепатомегалия. У всех пациентов имел место синдром цитолиза, дислипидемия, карнитиновая недостаточность. После лечения отмечена нормализация показателей синдрома цитолиза и липидного профиля, положительная динамика биохимических показателей. У всех пациентов был устранен дефицит L-карнитина.

Выводы. Терапия с использованием препарата «Гепадиф» оказывает положительное влияние на клиническое течение заболевания, устраняет карнитиновую недостаточность, способствует нормализации системы перекисного окисления липидов, оказывает иммунокорректирующий и антиоксидантный эффект.

Ключевые слова: карнитиновая недостаточность, неалкогольная жировая болезнь печени, «Гепадиф».

Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) — актуальная проблема современной гастроэнтерологии. Исследования последних лет свидетельствуют об увеличении количества больных НАЖБП, а также ее осложнений и случаев трансформации в цирроз печени [1, 2]. Средняя продолжительность жизни больных с НАЖБП меньше, чем в популяции.

В Украине статистических данных, достоверно отражающих распространенность НАЖБП, нет. По данным зарубежных ученых [18], НАЖБП выявляют у 10–15 % «здоровых» лиц и у 70–80 % лиц, страдающих ожирением.

По данным литературы [3–5, 15], в 90 % случаев НАЖБП ассоциирована с сахарным диабе-

том (СД) 2 типа, метаболическим синдромом, атерогенной дислипидемией. У взрослых пациентов, страдающих ожирением, распространенность НАЖБП может достигать 80–90 %. Этот показатель выше у пациентов с СД 2 типа (30–50 %), а при гиперлипидемии достигает 92 % [7]. Установлено, что сочетание СД 2 типа и НАЖБП в 2,0–2,5 раза увеличивает риск развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [12, 13]. В странах Западной Европы распространенность патологии печени при метаболическом синдроме составляет 20–30 %, в странах Азии — 15 % [11].

В последние годы активно исследуют роль L-карнитина в развитии и прогрессировании НАЖБП, а также в формировании фиброза печени. Фундаментальные исследования показали, что L-карнитин — одно из наиболее эффек-

тивных веществ, нормализующих энергетические процессы при митохондриальной дисфункции гепатоцитов [12, 18], лежащей в основе развития НАЖБП. Митохондриальная дисфункция приводит к недостаточности энергообеспечения клеток печени, нарушению обменных процессов, дальнейшему развитию клеточного повреждения вплоть до гибели клетки. Выраженность патологического процесса в печени связана со степенью зависимости печеночных клеток от эффективности аэробного окисления. Доказанной является связь между степенью карнитиновой недостаточности и выраженностью гепатоцеллюлярного повреждения и паренхиматозного воспаления при НАЖБП [15]. Имеются данные о том, что L-карнитин нормализует липидный профиль, уменьшает действие окислительного стресса и модулирует воспалительные реакции [10]. В ряде работ показано протективное действие L-карнитина при формировании фиброза печени [16], однако до конца не изучена роль L-карнитина в прогрессировании НАЖБП.

Центральную роль в механизмах развития НАЖБП играет индукция липотоксичного стресса. Наличие в печени повышенного количества окисленного жира запускает каскад перекисного окисления липидов (ПОЛ) [18]. В результате активации процессов ПОЛ значительно увеличивается количество свободных радикалов, которые индуцируют повышенный синтез провоспалительных цитокинов [9, 12]. Усиление процессов ПОЛ отражает повышение в плазме крови уровня малонового диальдегида (МДА), что приводит к увеличению продукции макрофагами трансформирующего фактора роста β и продукции коллагена, активируя звездчатые клетки, которые являются основными продуцентами коллагена. Продукты ПОЛ индуцируют перекрестное связывание цитокератинов с формированием телец Мэллори и стимулируют хемотаксис нейтрофилов, что также способствует повреждению гепатоцитов и развитию стеатогепатита [8, 13]. Исследования подтверждают важное значение липотоксичного стресса как критического патофизиологического механизма НАЖБП. Есть данные об индукции оксидативным стрессом процессов гепатоканцерогенеза на фоне НАЖБП [16].

Несмотря на значительные достижения в изучении механизмов возникновения и прогрессирования НАЖБП не разработаны эффективные подходы к торможению этих процессов.

Препараты, которые используют в терапии НАЖБП, должны обладать не только противовоспалительным, антиоксидантным, гиполипи-

демическим, гепатопротекторным действием, но и иметь антифибротическую активность, устранять карнитиновый дефицит [13–15]. Всем этим требованиям соответствует препарат «Гепадиф», который содержит карнитина оротат, антиоксидескую фракцию экстракта печени, витамины B_2 , B_6 , B_{12} , аденин.

За счет входящего в состав препарата L-карнитина «Гепадиф» устраняет карнитиновый дефицит, уменьшает жировую инфильтрацию печеночной ткани благодаря расщеплению длинноцепочечных жирных кислот и усилению транспорта триглицеридов из печени, уменьшает выработку провоспалительных цитокинов, нормализует окислительно-восстановительные процессы в митохондриях, оказывает регенеративное и пролиферативное действие на гепатоциты. Кроме того, рандомизированные плацебоконтролируемые исследования показали, что L-карнитин снижает уровень аммиака при печеночной энцефалопатии у больных, поэтому способствует быстрой редукции астено-невротического синдрома [17]. Антиоксидеская фракция экстракта печени содержит комплекс аминокислот, пептидов и антиоксидантов, которые оказывают детоксикационный эффект, нейтрализуют действие эндо- и экзотоксинов, усиливают аутодетоксикационные свойства гепатоцитов. Входящие в состав «Гепадифа» витамины группы B активируют углеводный и липидный обмен, устраняют гипергомоцистеинемию, участвуют в регуляции обмена метионина, холина, креатинина и нуклеиновых кислот. Кроме того, препарат содержит аденин, входящий в состав ДНК и РНК и участвующий в синтезе АТФ.

Таким образом, «Гепадиф» это многокомпонентный гепатопротектор, каждый из компонентов которого оказывает действие на различные звенья патогенеза НАЖБП.

Цель работы — изучить в динамике уровень L-карнитина и показателей оксидативного стресса у больных неалкогольной жировой болезнью печени под влиянием терапии препаратом «Гепадиф».

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 40 больных в возрасте от 23 до 67 лет (средний возраст — $47,88 \pm 11,48$ года), у которых был диагностирован неалкогольный стеатогепатит. Среди них было 22 (55%) женщины и 18 (45%) мужчин.

У всех больных диагноз верифицирован с помощью инструментальных (ультразвуковое исследование) и клинико-лабораторных методов исследования.

Пациентам была назначена комплексная терапия с использованием «Гепадифа» в дозе 2 капсулы 3 раза в сутки (457,2 мг карнитина). Курс лечения составлял 1 мес.

Об эффективности применяемой схемы судили на основании динамики клинических симптомов и биохимических показателей печеночных проб в сыворотке крови (аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, липидный профиль), уровню L-карнитина и показателей ПОЛ в сыворотке и плазме крови.

Результаты и обсуждение

У всех больных имел место астено-вегетативный синдром. На момент госпитализации у 38 (95 %) пациентов выявлено преобладание диспепсических жалоб. Болевой синдром носил периодический характер у 20 (50 %) пациентов. Постоянную ноющую боль отмечали 9 (22,5 %) больных. Во всех случаях боль локализовалась в правом подреберье. По данным УЗИ, у 19 (47,5 %) пациентов имел место стеатоз печени 3-й степени, у 16 (40 %) — 2-й степени, у 5 (12,5 %) — 1-й степени. Практически у всех больных (39 (97,5 %)) наблюдалась гепатомегалия до 3 см.

У больных с НАЖБП выявлен синдром цитолиза: повышение активности аминотрансфераз в сыворотке крови ($p < 0,001$). Дислипидемия имела место у всех пациентов (таблица). Уровень липопротеинов высокой плотности был достоверно снижен ($p < 0,001$).

У всех обследованных была выявлена карнитиновая недостаточность — уровень L-карнитина составлял 14,5 мкмоль/л ($P_{25} - 13,1$, $P_{75} - 15,7$; $p < 0,001$). Установлено повышение содержания

МДА (12,99 мкмоль/л; $P_{25} - 11,97$, $P_{75} - 14,12$; $p < 0,001$) и метаболитов оксида азота (140,4 мкмоль/л; $P_{25} - 129,6$, $P_{75} - 148,8$; $p < 0,001$).

Уже на 4–5-й день от начала лечения отмечено уменьшение клинических проявлений заболевания и нормализация самочувствия.

После проведенной терапии отмечена положительная динамика биохимических показателей. Уровень аминотрансфераз в сыворотке снизился статистически значимо ($p < 0,001$), (см. таблицу). Показатели липидного обмена у всех пациентов были достоверно ($p < 0,001$) ниже, чем до лечения, а уровень липопротеинов высокой плотности достоверно повысился по сравнению с исходным показателем ($p < 0,05$).

Нормализация показателей синдрома цитолиза и липидного профиля свидетельствует об уменьшении паренхиматозного воспаления и гепатоцеллюлярного повреждения, а также о стабилизации липидного обмена. Полученные данные согласуются с выводами зарубежных ученых о роли L-карнитина в активизации распада жиров, стимуляции окисления жирных кислот, участия в транспорте их в митохондриях, уменьшении накопления жира в тканях. Кроме того, L-карнитин способствует снижению уровня триглицеридов, общего холестерина, липопротеинов низкой плотности в крови. Входящая в состав препарата антитоксическая фракция экстракта печени обладает также мембраностабилизирующим действием.

Под влиянием комплексной терапии с применением препарата «Гепадиф» отмечено устранение дефицита L-карнитина у всех пациентов. Концентрация L-карнитина в сыворотке крови повысилась и составила 31,1 мкмоль/л ($P_{25} -$

Таблица. Биохимические показатели сыворотки крови до и после терапии

Показатель	До лечения	После лечения
Аланинаминотрансфераза, ЕД	103,50 ± 7,25	31,19 ± 2,16*
Аспартатаминотрансфераза, ЕД	96,00 ± 6,37	29,80 ± 2,03*
Общий холестерин, ммоль/л	5,90 ± 0,14	4,31 ± 0,15*
β-ЛП, ЕД	65,00 ± 3,34	44,60 ± 3,18*
Триглицериды, ммоль/л	1,80 ± 0,11	1,01 ± 0,05*
Липопротеины высокой плотности, ммоль/л	0,82 ± 0,08	1,49 ± 0,30**
Липопротеины низкой плотности, ммоль/л	4,40 ± 0,25	2,34 ± 0,24*
Липопротеины очень низкой плотности, ммоль/л	0,43 ± 0,06	0,29 ± 0,07*
Коэффициент атерогенности, ммоль/л	4,55 ± 0,4	2,41 ± 0,24*

Примечание. Статистическая значимость отличий показателей до и после лечения: * $p < 0,001$; ** $p < 0,05$.

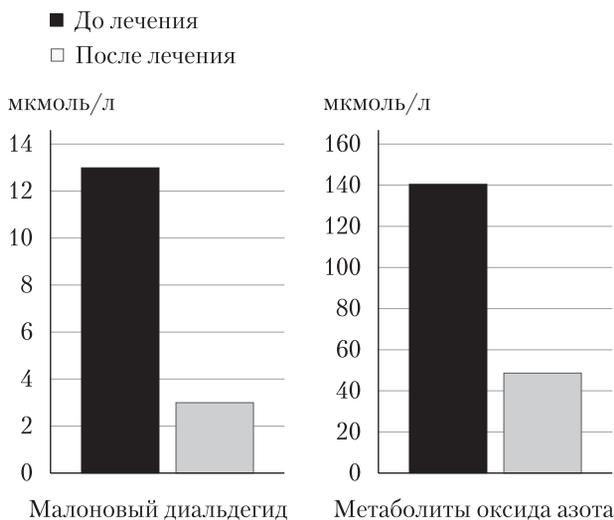


Рисунок. Динамика уровня малонового диальдегида и метаболитов оксида азота в сыворотке крови пациентов

28,8, P_{75} — 34,1; $p < 0,001$). Нормализация сывороточного уровня L-карнитина способствует активации карнитинацетилтрансферазы и по-

работу выполнена при поддержке ООО «Валартин фарма».

Участие авторов: концепция и дизайн исследования, написание текста — Т.З., С.Г.; сбор и обработка материала, статистическая обработка данных — С.Г.; редактирование — Т.З.

Список литературы

- Анохина Г.А., Харченко Н.В. Митохондриальные нарушения, их роль в патогенезе жировой болезни печени и особенности лечения // Здоровье Украины. — 2012. — № 1 (23). — С. 58–59.
- Анохина Г.А., Харченко В.В. Патогенетические аспекты профилактики и лечения фиброза печени у больных неалкогольным стеатогепатитом // Сучасна гастроентерол. — 2013. — № 4 (72). — С. 82–86.
- Бабак О.Я. Оптимизация лечения неалкогольной жировой болезни печени // Здоровье Украины. — 2014. — № 4 (54). — С. 17.
- Бивалькевич Н.В., Караман Ю.К. Взаимосвязь экспрессии гемоксигеназы-1 и активности апоптотических процессов в печени крыс при неалкогольном стеатогепатите // Pacific Medical Journal. — 2013. — № 3. — С. 25–28.
- Бувєрєв А. О. Многоликий стеатогепатит // Клин. перспективы гастроентерол., гепатол. — 2012. — № 3. — С. 3–9.
- Звягинцева Т.Д. Современные подходы к лечению неалкогольного стеатогепатита // Сучасна гастроентерол. — 2009. — № 3. — С. 35–42.
- Ивашкин В.Т., Драпкина О.М. Рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). — М., 2012. — 25 с.
- Присяжнюк В.П., Сидорчук Л.П. Зв'язок делеційного поліморфізму генів GSTT1 та GSTM1 з біохімічними показниками крові та параметрами про- та антиоксидантної систем у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки // Сучасна гастроентерол. — 2015. — № 5 (85). — С. 40–47.
- Степанов Ю.М., Філіппова О.Ю. Стеатоз і стеатогепатит — тригери печінкового фіброгенезу? // Гастроентерологія. — 2013. — № 2 (48). — С. 97–106.
- Шульпекова Ю.О. Патогенетическое значение липидов при неалкогольной жировой болезни печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2012. — № 1. — С. 45–56.
- Яковлева Л.В., Безчаснюк Е.М., Улесов А.В. и др. L-карнитин: свойства, препараты, медицинское применение // Укр. журн. клін. та лаб. мед. — 2011. — Т. 6, № 2. — С. 17–24.
- Balsano C., Alisi A., Nobili V. Liver fibrosis and therapeutic strategies: the goal for improving metabolism // Curr. Drug Targets. — 2009. — N 10 (6). — P 505–512.
- Chang B., Nishikawa M., Nishiguchi S., Inoue M. L-carnitine inhibits hepatocarcinogenesis via protection of mitochondria // Int. J. Cancer. — 2005. — Vol. 113 (5). — P 719–729.
- Hojo M., Watanabe S. Pharmacological therapy of nonalcoholic steatohepatitis // Hepatol. Res. — 2011. — Vol. 41 (3). — P 209–216.
- Ishikawa H., Takaki A., Tsuzaki R. et al. L-carnitine prevents progression of non-alcoholic steatohepatitis in a mouse model with upregulation of mitochondrial pathway // PLoS ONE. — 2014. — Vol. 9 (7). — P 1–12.
- Malaguarnera M., Vacante M., Giordano M. et al. Oral acetyl-L-carnitine therapy reduces fatigue in overt hepatic encephalopathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // Am. J. Clin. Nutr. — 2011. — Vol. 93. — P 799–808.
- Mouzaki M., Allard J. Non-alcoholic steatohepatitis: the therapeutic challenge of a global epidemic // Ann. Gastroenterol. — 2012. — Vol. 25, N 3. — P. 207–217.
- Wong V.W., Vergnion J., Wong G.L. et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease // Hepatol. — 2010. — Vol. 51 (2). — P. 454–462.

Т. Д. Звягінцева, С. В. Глущенко

Харківська медична академія післядипломної освіти

Карнітинова недостатність при неалкогольній жировій хворобі печінки і методи її корекції

Мета — вивчити в динаміці рівень L-карнітину і показників оксидативного стресу у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки під впливом терапії препаратом «Гепадиф».

Матеріали та методи. Під нашим спостереженням перебували 40 хворих віком від 23 до 67 років (середній вік — $47,88 \pm 11,48$ року), в яких було діагностовано неалкогольний стеатогепатит. Серед них було 22 (55 %) жінки ≥ 18 (45 %) чоловіків. Пацієнтам призначено комплексну терапію з використанням «Гепадифу» в дозі 2 капсули тричі на добу (457,2 мг карнітину). Курс лікування становив 1 міс. Ефективність терапії визначали на підставі динаміки клінічних симптомів і біохімічних показників печінкових проб у сироватці крові (аланінамінотрансфераза, аспаратамінотрансфераза, ліпідний профіль), рівню L-карнітину та показників перекисного окиснення ліпідів у сироватці крові.

Результати. На момент госпіталізації у 38 (95 %) пацієнтів виявлено переважання диспепсичних скарг. За даними УЗД, у 19 (47,5 %) пацієнтів мав місце стеатоз печінки 3-го ступеня, у 16 (40 %) — 2-го ступеня, у 5 (12,5 %) — 1-го ступеня. Практично в усіх хворих (39 (97,5 %)) спостерігали гепатомегалію. В усіх пацієнтів мав місце синдром цитолізу, дисліпідемія, карнітинова недостатність. Після лікування відзначено нормалізацію показників синдрому цитолізу і ліпідного профілю, позитивну динаміку біохімічних показників. У всіх пацієнтів усунуено дефіцит L-карнітину.

Висновки. Терапія з використанням препарату «Гепадиф» позитивно впливає на клінічний перебіг захворювання, усуває карнітинову недостатність, сприяє нормалізації системи перекисного окиснення ліпідів, має імунокоригувальний і антиоксидантний ефект.

Ключові слова: карнітинова недостатність, неалкогольна жирова хвороба печінки, «Гепадиф».

T. D. Zvyagintzeva, S. V. Gluschenko

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

Carnitine insufficiency at the non-alcoholic fatty liver disease and methods of its correction

Objective — to investigate in the dynamics the L-carnitine levels and indices of oxidative stress in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) under the influence of *Hepadif* preparation.

Materials and methods. Observations involved 40 patients aged 23 to 67 years (the mean age — 47.88 ± 11.48 years), with NAFLD diagnosis. Form them, 22 (55 %) women and 18 (45 %) women. The patients were administered complex therapy with the use of *Hepadif* in a dose of 2 capsules three times a day (457.2 mg of carnitine). The treatment duration was 1 month. The therapy efficacy was assessed based on the dynamics of clinical symptoms and biochemical indices of liver tests in blood serum (alaninaminotransferase, aspartataminotransferase, lipid profile), and blood levels of L-carnitine and lipid peroxidation parameters.

Results. At admission, the prevalence of dyspeptic complaints was revealed in 38 (95 %) patients. Based on the data of ultrasonic examinations, liver steatosis of 3rd degree was defined in 19 (47.5 %) patients, of the 2nd degree in 16 (40 %) subjects, and of the 1st degree in 5 (12.5 %) patients. The hepatomegaly was revealed almost in all patients: 39 (97.5 %). The cytolysis syndrome, dyslipidemia, carnitine insufficiency was observed in all patients. The normalization of indices of the cytolysis syndrome and lipid profile, as well as positive dynamics of biochemical indices were defined after the treatment; L-carnitine deficit was removed in all patients.

Conclusions. Therapy with the use of *Hepadif* had the positive effects on the disease clinical course, promoted removal of L-carnitine insufficiency and normalization of the lipid peroxide system, render the immune corrective and antioxidative effects.

Key words: carnitine insufficiency, non-alcoholic fatty liver disease, *Hepadif*. □

Контактна інформація

Звягінцева Тетяна Дмитрівна, д. мед. н., проф., зав. кафедри гастроентерології
61176, м. Харків, вул. Корчагінців, 58. Тел. (57) 738-71-96

Стаття надійшла до редакції 25 липня 2016 р.