

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ L-КАРНІТИНУ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ

В.П. Присяжнюк

Вищий державний навчальний заклад “Буковинський державний медичний університет”, м. Чернівці, Україна

У статті наведені результати власних досліджень ефективності використання L-карнітину у комплексному лікуванні хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП). У пацієнтів, яким додатково до стандартної лікувальної програми призначали L-карнітин, упродовж двох тижнів лікування ефективніше коригувалися показники, які відображають процеси цитолізу, холестазу та інтоксикаційного синдрому. Також у них відзначали достовірне зменшення вмісту фактора некрозу пухлин- α і лептину, та зростання концентрації адипонектину у крові. У хворих на НАЖХП молодого віку проведене лікування сприяло ефективнішій корекції цитолітичного, холестатичного та інтоксикаційного синдромів, поєднаній із нормалізацією цитокинового та адипокінового профілів, що проявлялось швидшим регресом клінічних проявів захворювання, порівняно з хворими зрілого та літнього віку.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, L-карнітин, лептин, адипонектин, лікування.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ L-КАРНИТИНА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

В.П. Присяжнюк

Высшее государственное учебное заведение «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

В статье приведены результаты собственных исследований эффективности использования L-карнитина в комплексном лечении больных неалкогольной жировой болезнью печени. У обследованных пациентов, которым дополнительно к стандартной лечебной программе назначали L-карнитин, в течение двух недель лечения эффективнее корректировались показатели, которые отражают процессы цитолиза, холестаза и интоксикационного синдрома. Также у них отмечали достоверное уменьшение содержания фактора некроза опухолей- α и лептина на фоне роста концентрации адипонектина в крови. У больных моло-

дого візраста с неалкогольной жировой болезнью печени проводимое лечение способствовало более эффективной коррекции цитолитического, холестатического и интоксикационного синдромов, сочетанной с нормализацией цитокинового и адипокинового профилей, что сопровождалось быстрым регрессом клинических проявлений заболевания, по сравнению с пациентами зрелого и пожилого возраста.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, L-карнитин, лечение.

EFFICIENCY OF L-CARNITINE ADMINISTRATION IN COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

V.P. Prysyzhnyuk

Higher State Educational Establishment “Bukovinian State Medical University”, Chernivtsi, Ukraine

The results of L-carnitine efficiency in the treatment of patients with nonalcoholic fatty liver disease are presented in the article. Cytolysis, cholestasis and intoxication indicators within two weeks of treatment were more effectively corrected in the patients, who in addition to standard treatment had been administered L-carnitine. Significant reduction of tumor necrosis factor- α and leptin levels together with increased adiponectin plasma concentration were also noted in this group of patients. More effective correction of cytolytic, cholestatic and intoxication syndromes combined with normalization of cytokine and adypokine profiles manifested by faster regression of clinical manifestations of the disease were typical for young patients with nonalcoholic fatty liver disease compared with mature and elderly patients.

Key words: nonalcoholic fatty liver disease, L-carnitine, treatment.

Актуальність. В останні десятиліття спостерігається значне зростання поширеності неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП), ознаки якої можуть траплятися у близько третини дорослого населення у країнах Західної Європи та Північної Америки та 15% – у країнах Азії [1]. Зазначене пов'язане зі зростанням кількості людей із надлишковою масою тіла й ожирінням, збільшенням захворюва-

ності на цукровий діабет II типу та метаболический синдром [2, 3]. Z.A. Ozturk et al., вказують, що НАЖХП може розвиватися у 90% людей із ожирінням та 10–15% осіб із нормальною масою тіла [3]. Найбільш несприятливим щодо розвитку НАЖХП є абдомінальний тип ожиріння, при якому це захворювання розвивається у більш молодому віці та при меншому надлишку маси тіла [4, 5].

Наразі дискусійним є питання лікувальної тактики хворих із НАЖХП. Серед можливих лікарських препаратів, які можуть сприятливо впливати на результати лікування таких пацієнтів, розглядають карнітин (3-гідрокси-4-N-(триметил-амоній) масляна кислота) – органічну сполучку, яка задіяна у транспортуванні довголанцюгових жирних кислот із цитоплазми в мітохондрії, де відбувається їх β-окислення [6-8]. Крім цього, карнітин регулює внутрішньоклітинний рівень ацетил-КоА, приймає участь у виведенні з мітохондрій продуктів окислювального розпаду жирів та ксенобіотиків, виявляє анаболічні та антиапоптотичні властивості [2, 9]. В експериментальних та клінічних дослідженнях отримані позитивні результати щодо використання L-карнітину за умов НАЖХП [10–14]. Зокрема, L-карнітин, попереджує розвиток стеатогепатиту у мишей, яких тривалий час годували висококалорійною дієтою, шляхом активації процесів β-окислення у мітохондріях, покращення чутливості до інсуліну і зниження активності літогенезу у печінці [10]. В іншому експериментальному дослідженні на мишах показані властивості карнітину селективно збільшувати вміст холестеролу ліпопротеїнів високої щільності, при цьому не впливаючи на рівень холестеролу ліпопротеїнів низької щільності та триацилгліцеролів у плазмі крові, що асоціювалося зі зменшенням розмірів печінки та кількості жирової тканини у ній [11]. S.K. Panchal et al., в експерименті дослідили, що L-карнітин

попереджує виникнення НАЖХП шляхом моделювання метаболізму ліпідів [12]. У багатоцентровому клінічному дослідженні продемонстровано клінічно-лабораторне покращення перебігу НАЖХП у пацієнтів, які приймали карнітину оротат, що виявлялося у достовірному зниженні активності аланінамінотрансферази (АлАТ) у крові та покращенні індексу затухання печінкової паренхіми за даними комп'ютерного томографічного дослідження [13]. Подібних висновків дійшли M. Malaguarnera et al., які довели, що призначення карнітину у пацієнтів із неалкогольним стеатогепатитом сприяє зниженню активності АлАТ, аспартатамінотрансферази (АсАТ), гамма-глутамілтранспептидази (ГГТП), рівнів загального холестеролу, холестеролу ліпопротеїнів високої та низької щільності, триацилгліцеролів, С-реактивного білка і фактора некрозу пухлин-α (TNF-α) у крові [14].

Мета дослідження: вивчити ефективність використання L-карнітину у комплексному лікуванні хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки.

Обстежені пацієнти і методи. Обстежено 60 хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки віком від 21 до 72 ($54,15 \pm 12,3$) років. Серед обстежених пацієнтів переважали чоловіки – 36 (60,0%). Верифікацію діагнозу НАЖХП та призначення лікування обстеженим пацієнтам проводили згідно Наказу Міністерства охорони здоров'я України № 826 від 06.11.2014 і адаптивної клінічної настанови, заснованої на доказах “Неалкогольна

жирова хвороба печінки” (2014) [15] та EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease (2016) [16].

Етіологічним чинником розвитку НАЖХП у обстежених хворих були надлишкова вага та ожиріння аліментарного походження. Проводили вимірювання ваги та зросту, з подальшим вирахуванням індексу маси тіла (ВМІ):

$$\text{ВМІ} = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст (м)}^2$$

Здійснювали вимірювання об'єму талії і стегон, та вчисляли їхнє співвідношення. У разі діагностування ожиріння визначали його ступінь та тип (на абдомінальний тип вказували збільшення об'єму талії у чоловіків більше 94 см, у жінок – більше 80 см, показник відношення об'єму талії до об'єму стегон у чоловіків $> 1,0$, у жінок $> 0,85$) [17].

З метою виключення вірусної етіології захворювання усі обстежені хворі були протестовані на можливу інфікованість вірусами гепатитів В та С (ПЛР метод). В обстежених пацієнтів виключали потенційно небезпечне вживання спиртних напоїв (споживання < 30 г етанолу/день для чоловіків, < 20 г етанолу/день для жінок) та тривалого застосування гепатотоксичних лікарських препаратів [15, 16]. Варто зазначити, що при детальному зборі анамнестичних даних обстежені хворі вказували на вживання алкогольних напоїв у нижчих вищезазначених кількостях, рідше одного разу на тиждень, що дозволяє виключити вплив етанолу як можливого етіоло-

гічного чинника ушкодження печінки у таких пацієнтів.

Основна група включала 30 хворих на НАЖХП, яким додатково до основного лікування призначали карнівіт (L-карнітин) у дозі 2 г (10 мл) один раз на день доведено, струменево, повільно впродовж 14 днів.

Групою порівняння щодо біохімічних показників, параметрів цитокінового та адипокінового профілів крові були 30 хворих на НАЖХП, які отримували загальноприйняте базисне лікування. Контрольну групу становили 45 практично здорових осіб, репрезентативних за віком та статтю до пацієнтів досліджуваних груп.

Усі пацієнти та практично здорові особи надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні. Забір крові проводили вранці, натще із літрової вени в 1-2-ий день перебування в стаціонарі, до призначення лікування. Антикоагулянт слугував 5% розчин етилендіамінтетраацетату натрієвої солі. Біохімічні дослідження крові здійснювали на біохімічному аналізаторі “Accent-200” (“Cormay S.A.”, Польща) за допомогою стандартних реактивів та методик на базі лабораторії Чернівецького обласного діагностичного центру.

Визначення показників цитокінового та адипокінового профілів здійснювали на імуноферментному аналізаторі “Statfax 303/Plus” (“Awareness Technology Inc.”, США). У крові обстежених пацієнтів та практично здорових осіб визначали рівень TNF- α (“Bender MedSystems GmbH”, Австрія), інтерлейкін-10 (IL-10) (“Bender

MedSystems GmbH”, Австрія), трансформуючого фактора росту- β_1 (TGF- β_1) (“Bender MedSystems GmbH”, Австрія), лептину (“Diagnostics Biochem Canada Inc”, Канада), адипонектину (“BioVendor – Laboratorni medicina”, Чеська Республіка).

Тип розподілу даних визначали за порівнянням середньої арифметичної, моди і медіани, та за допомогою тесту Шапіро-Уїлка. Для визначення статистичних відмінностей між двома незалежними групами використовували критерії Манна-Уїтні. Достовірність змін показників у динаміці лікування визначали за допомогою критерію Вілкоксона. Достовірною вважали ймовірність похибки менше 5% ($p < 0,05$).

Результати та їх обговорення.

Покращення загального лікувального ефекту від додаткового курсового призначення L-карнітину спостерігалось у всіх хворих основної групи. Зазначені пацієнти відзначали більш раннє покращення самопочуття, зниження інтенсивності відчуття важкості у правому підребер’ї, зникнення нудоти, зменшення загальної слабкості та покращення працездатності.

Динаміка активності біохімічних середників, які є маркерами процесів цитолізу, холестазу та інтенсивності інтоксикаційного синдрому є загальноприйнятими критеріями ефективності лікування хворих на хронічні дифузні захворювання печінки, серед яких і НАЖХП [18]. У пацієнтів основної групи після проведеного лікування відзначали достовірне зменшення активності АсАТ на 51,5 % ($p = 0,03$) (табл. 1). Також у хворих цієї групи

знижувалась активність АлАТ – на 50,9 % ($p = 0,046$), що узгоджується з результатами досліджень інших авторів [13, 14]. У пацієнтів групи порівняння реєстрували лише тенденцію до зниження активності маркерів цитолітичного синдрому.

Окрім достовірного зниження активності цитолізу у хворих, яким додатково призначали L-карнітин, відзначали зменшення активності ЛДГ (заг.) на 16,2% ($p = 0,03$), що свідчить про зниження інтенсивності окисно-відновних процесів. Активність ГГТП упродовж лікування достовірно знижувалася у пацієнтів обох груп, значніше у хворих основної групи – на 55,8 % ($p = 0,04$), у пацієнтів групи порівняння – на 27,7 % ($p = 0,03$). Варто зазначити, що для хворих на НАЖХП молодого віку, порівняно з пацієнтами старших вікових груп, було властивим ефективніше зниження активності трансаміназ, ЛДГ (заг.) та ГГТП, що асоціювалося зі швидшим регресом проявів диспепсичного та астеновегетативного синдромів.

У пацієнтів основної групи відзначали незначне, проте достовірне, зниження рівня глюкози у крові в середньому на 0,4 ммоль/л упродовж лікування (табл. 1), що не спостерігалось у хворих групи порівняння. Це вказує на певний сприятливий вплив L-карнітину на вуглеводний обмін.

Детальний аналіз результатів дослідження цитокінового та адипокінового профілів крові у хворих на НАЖХП у динаміці лікування наведені у таблиці 2. У пацієнтів основної групи після проведеного лікування відзначали достовір-

Таблиця 1.

**Вміст окремих біохімічних показників крові у хворих на неалкогольну
жиробу хворобу печінки у динаміці лікування**

Показники	ПЗО n = 45	Група порівняння; n = 30		Основна група; n = 30	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Глюкоза, ммоль/л	4,7 ± 0,08	6,5 ± 0,50 p ₁ < 0,0001	6,2 ± 0,47 p ₁ < 0,0001	6,3 ± 0,20 p ₁ < 0,0001	5,9 ± 0,23 p ₁ < 0,0001, p ₂ = 0,03
Білірубін загальний, мкмоль/л	11,1 ± 0,79	15,9 ± 1,32 p ₁ = 0,0004	13,7 ± 1,20 p ₁ = 0,03	13,5 ± 1,50	13,6 ± 1,24
Білірубін прямий, мкмоль/л	3,1 ± 0,31	4,5 ± 0,72 p ₁ = 0,02	3,4 ± 0,44	3,7 ± 0,55	3,9 ± 0,44
Холестерол, ммоль/л	4,62 ± 0,15	5,5 ± 0,24 p ₁ = 0,001	5,1 ± 0,23 p ₁ = 0,04	5,2 ± 0,26 p ₁ = 0,049	4,9 ± 0,30
Триацилгліцероли, ммоль/л	1,05 ± 0,07	2,0 ± 0,18 p ₁ < 0,0001	1,8 ± 0,14 p ₁ < 0,0001	1,9 ± 0,24 p ₁ < 0,0001	1,8 ± 0,12 p ₁ < 0,0001
Сечова кислота, мкмоль/л	243,3 ± 9,89	349,1 ± 16,60 p ₁ < 0,0001	351,6 ± 13,45 p ₁ < 0,0001	367,0 ± 31,16 p ₁ = 0,0001	364,9 ± 18,93 p ₁ < 0,0001
Альбумін, г/л	45,0 ± 0,41	43,8 ± 1,10	45,1 ± 0,88	44,6 ± 1,45	44,9 ± 1,28
Загальний білок, г/л	69,3 ± 0,62	73,8 ± 1,47 p ₁ = 0,01	71,2 ± 1,65	71,4 ± 1,78	72,4 ± 1,79 p ₁ = 0,047
Сечовина, ммоль/л	4,2 ± 0,23	5,2 ± 0,30 p ₁ = 0,01	5,5 ± 0,41 p ₁ = 0,01	5,6 ± 0,55 p ₁ = 0,03	5,3 ± 0,56 p ₁ = 0,04
Креатинін, мкмоль/л	82,6 ± 1,80	90,0 ± 3,59 p ₁ = 0,04	85,7 ± 3,69	89,5 ± 4,29	87,8 ± 4,95
АсАТ, ОД/л	22,6 ± 1,37	32,8 ± 3,36 p ₁ = 0,001	29,5 ± 2,33 p ₁ = 0,006	30,6 ± 2,82 p ₁ = 0,01	20,2 ± 2,14 p ₂ = 0,03
АлАТ, ОД/л	18,5 ± 1,46	34,7 ± 4,15 p ₁ = 0,0002	31,8 ± 3,32 p ₁ = 0,0006	34,1 ± 5,42 p ₁ = 0,03	22,6 ± 3,97 p ₂ = 0,046
ЛДГ (заг.), ОД/л	387,0 ± 13,59	465,7 ± 27,70 p ₁ = 0,02	442,9 ± 21,09 p ₁ = 0,04	489,9 ± 28,32 p ₁ = 0,002	421,5 ± 26,14 p ₂ = 0,03
ЛФ, ОД/л	80,3 ± 3,20	89,6 ± 6,69	88,5 ± 4,49	86,8 ± 4,58	83,8 ± 4,29
ГГТП, ОД/л	21,9 ± 1,62	53,0 ± 7,51 p ₁ < 0,0001	41,5 ± 3,86 p ₁ < 0,0001, p ₂ = 0,03	45,5 ± 10,05 p ₁ < 0,0001	29,2 ± 3,30 p ₁ = 0,008, p ₂ = 0,04

Примітка: ПЗО – практично здорові особи; p₁ - достовірність відмінностей порівняно з показниками в групі практично здорових людей; p₂ - достовірність відмінностей між показниками до і після лікування.

не зменшення вмісту TNF-α у крові на 39,8% (p = 0,04). У хворих групи порівняння спостерігалася тенденція лише до зниження концентрації зазначеного прозапального цитокіну у крові. Зни-

ження рівня TNF-α у крові пацієнтів із неалкогольним стеатогепатитом, яким призначали карнітин, також показано у дослідженнях M. Malaguarnera et al. [14]. Водночас рівні ІІ-10 не зазнавали сутте-

вих змін упродовж лікування у пацієнтів обох груп. Також не відзначено достовірних відмінностей вмісту TGF- β_1 у крові обстежених хворих після двотижневого лікування.

Дослідження адипокінового профілю в обстежених пацієнтів обох груп показало вищий рівень лептину та нижчий вміст адипонектину у крові порівняно з такими ж у практично здорових осіб, що вказує на формування адипокінового дисбалансу, який характерний для хворих на НАЖХП [19, 20]. Для пацієнтів основної групи було властивим достовірне зменшення вмісту лептину в крові на 44,1% ($p = 0,02$) на тлі зростання концентрації адипонектину – у 2,03 рази ($p = 0,03$), що не було характерним для пацієнтів групи порівняння. Слід зазначити, що незважаючи на досліджений сприятливий вплив

L-карнітину щодо зниження рівня прозапального TNF- α у крові, а також нормалізуючий ефект на адипокіновий профіль у хворих основної групи, після двотижневого курсу лікування концентрації TNF- α та адипокіну у крові все ж не досягали рівня відповідних показників у практично здорових осіб, що може вказувати на потребу продовження обраної терапевтичної схеми на амбулаторно-поліклінічному етапі.

Висновки.

1. У хворих із неалкогольною жировою хворобою печінки, яким додатково до стандартної лікувальної програми призначали L-карнітин, упродовж двох тижнів лікування ефективніше коригувалися показники, які відображають процеси цитолізу, холестазу та інтоксикаційного синдрому.

Таблиця 2.

Показники цитокінового та адипокінового профілів у крові хворих із неалкогольною жировою хворобою печінки у динаміці лікування

Показники	ПЗО n = 20	Група порівняння; n = 15		Основна група; n = 20	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Інтерлейкін 10, пг/мл	3,9 ± 0,34	4,5 ± 1,04	3,9 ± 0,79	4,7 ± 0,93	4,1 ± 0,60
Фактор некрозу пухлин- α , пг/мл	15,3 ± 0,95	30,6 ± 8,14 $p_1 = 0,02$	24,8 ± 3,94 $p_1 = 0,0005$	33,0 ± 2,53 $p_1 < 0,0001$	23,6 ± 1,86 $p_1 = 0,0008$, $p_2 = 0,04$
Трансформуючий фактор росту- β_1 , пг/мл	52,8 ± 6,96	68,7 ± 12,06	62,8 ± 14,74	70,3 ± 7,46	64,5 ± 3,29
Лептин, пг/мл	7,0 ± 1,40	14,1 ± 2,20 $p_1 = 0,002$	12,0 ± 1,43 $p_1 = 0,006$	13,4 ± 1,19 $p_1 = 0,009$	9,3 ± 2,33 $p_2 = 0,02$
Адипонектин, мкг/мл	8,1 ± 0,55	3,0 ± 0,60 $p_1 = 0,001$	3,1 ± 0,42 $p_1 = 0,0002$	2,9 ± 0,82 $p_1 = 0,001$	5,9 ± 1,24 $p_1 = 0,02$, $p_2 = 0,03$

Примітка: ПЗО – практично здорові особи; p_1 - достовірність відмінностей порівняно з показниками в групі практично здорових людей; p_2 - достовірність відмінностей між показниками до і після лікування.

2. Застосування L-карнітину сприяло достовірному зменшенню вмісту фактора некрозу пухлин- α , що свідчить про зниження інтенсивності процесів запалення, а також зниженню вмісту лептину на тлі зростання концентрації адипонектину у крові, що вказує на нормалізацію адипокінового дисбалансу.
3. Отримані результати вказують на те, що для повноцінної корекції клінічних проявів захворювання, біохімічних показників, змін цитокінового та адипокінового профілів двотижневого застосування

L-карнітину недостатньо. Потребує продовження обраної схеми лікування у підтримуючій дозі до настання стійкої ремісії на амбулаторно-поліклінічному етапі.

Перспективу подальших досліджень вбачаємо у продовженні вивчення ефективності L-карнітину у комплексному лікуванні хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки та інші хронічні дифузні захворювання печінки з визначенням особливостей та тривалості його застосування, залежно від активності патологічного процесу та віку хворих.

Література

1. Bellentani S. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease / S. Bellentani, F. Scaglioni, M. Marino // *Dig. Dis.* – 2010. – № 28. – P. 155–161.
2. Особливості лікування неалкогольного стеатогепатиту у хворих на цукровий діабет / Н. В. Харченко, Г. А. Анохіна, В. В. Харченко [та ін.] // *Сучасна гастроентерологія.* – 2011. – № 2 (58). – С. 60 – 64.
3. Ozturk Z.A. Insulin sensitizers for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease / Z.A. Ozturk, A. Kadayifci // *World J Hepatol.* – 2014. – № 4. – P. 199–206.
4. Pilot study of liraglutide effects in non-alcoholic steatohepatitis and non-alcoholic fatty liver disease with glucose intolerance in Japanese patients (LEAN-J) / Y. Eguchi, Y. Kitajima, H. Hyogo [et al.] // *Hepatol Res.* – 2015. – Vol. 45 (3). – P. 269–278.
5. Бабак О. Я. Неалкогольний стеатоз печені – «аккорд» метаболічних порушень / О. Я. Бабак, Е. В. Колесникова, К. Ю. Дубров // *Український терапевтичний журнал.* – 2011. – № 1. – С. 5 – 11.
6. Shang R. Effective dosing of L-carnitine in the secondary prevention of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis / R. Shang, Z. Sun, H. Li // *BMC Cardiovasc Disord.* – 2014. – Vol. 14. – P. 88–95.
7. Systematic review: the treatment of muscle cramps in patients with cirrhosis / H. Vidot, S. Carey, M. Allman-Farinelli [et al.] // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* – 2014. – Vol. 40, Issue 3. – P. 221–232.
8. Carnitine: function, metabolism and value in hepatic failure during chronic alcohol intoxication / A. Крпка, S.D. Szajda, N. Waszkiewicz [et al.] // *Postepy Hig Med Dosw.* – 2011. – Vol. 65. – P. 645–653.
9. Копелевич В. М. Витаминоподобные соединения L-карнитин и ацетил-L-карнитин: от биохимических исследований к медицинскому применению // *Укр. біохім. журн.* – 2005. – Т. 77, № 4. – С. 30 – 50.
10. L-carnitine prevents metabolic steatohepatitis in obese diabetic KK-Ay mice / K. Kon, K. Ikejima, M. Morinaga // *Hepatol Res.* – 2016. – Vol.7. – P. 723–729.

11. Improvement of high-fat diet-induced obesity by a mixture of red grape extract, soy isoflavone and L-carnitine: implications in cardiovascular and non-alcoholic fatty liver diseases / J.S. Kang, W.K. Lee, C.W. Lee [et al.] // *Food Chem Toxicol.* – 2011. – Vol. 49(9). – P. 2453–2458.
12. Modulation of tissue fatty acids by L-carnitine attenuates metabolic syndrome in diet-induced obese rats / S.K. Panchal, H. Poudyal, L.C. Ward [et al.] // *Food Funct.* – 2015. Vol. 6(8). – P. 2496–2506.
13. Improvement of Nonalcoholic Fatty Liver Disease With Carnitine-Orotate Complex in Type 2 Diabetes (CORONA): A Randomized Controlled Trial / J.C. Bae, W.Y. Lee, K.H. Yoon [et al.] // *Diabetes Care.* – 2015. – Vol. 38(7). – P. 1245–1452.
14. L-carnitine supplementation to diet: a new tool in treatment of nonalcoholic steatohepatitis – a randomized and controlled clinical trial / M. Malaguarnera, M.P. Gargante, C. Russo [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 105, № 6. – P. 1338–1345.
15. Наказ МОЗ України № 826 від 06.11.2014 “Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічних неінфекційних гепатитах” / МОЗ. – К.: МОЗ, 2014. – (Нормативний документ МОЗ України).
16. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease // *J Hepatol.* – 2016. – Vol. 64(6). – P. 1388–1402.
17. Obesity: preventing and managing the global epidemic Report of a WHO Consultation (WHO Technical Report Series 894) / World Health Organization. – Geneva, 2000. – 253 p.
18. *Hepatology. A clinical textbook. 7th Edition* / S. Mauss, T. Berg, J. Rockstroh [et al.] – Hamburg, 2016. – 710p.
19. Adiponectin and its receptors in non-alcoholic steatohepatitis / S.Kaser, A. Moschen, A. Cayon // *Gut.* – 2005. – Vol. 54. – P. 117–121.
20. Pathogenesis of hepatocarcinogenesis in non-cirrhotic nonalcoholic fatty liver disease: Potential mechanistic pathways / R.B. Perumpail, A. Liu, R.J. Wong [et al.] // *World J Hepatol.* – 2015. – Vol. 7(22). – P. 2384–2388.