

Роль эссенциальных фосфолипидов в лечении неалкогольного стеатогепатита

И.В.Маев, Д.Т.Дичева
ГОУ ВПО Московский медико-стоматологический университет

Термин «стеатогепатит» употребляется для описания гетерогенной группы патологических изменений печени, характеризующихся воспалительной инфильтрацией на фоне жировой дистрофии гепатоцитов [1].

В практике достаточно часто трудно дифференцировать развитие жирового гепатоза, обусловленное приемом алкоголя, и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ). В большом числе случаев пациенты, особенно женщины, тщательно скрывают факт употребления алкоголя.

Хотя Международная классификация болезней не содержит соответствующего раздела, неалкогольная жировая болезнь печени (НЖБП) выделена как самостоятельная нозологическая единица, подразделяющаяся на следующие стадии:

- стеатоз печени;
- НАСГ;
- фиброз;
- цирроз печени;
- возможное развитие гепатоцеллюлярной карциномы на фоне цирроза печени [2].

В научной литературе последних лет неуклонно растет количество публикаций, посвященных рассмотрению патогенетических аспектов, факторов риска, клинического течения и лечения НЖБП. И это не случайно в связи с высокой распространенностью в европейской популяции данной нозологической формы. Частота НАСГ при гистологическом исследовании составляет 7–9% в странах Западной Европы и лишь 1,2% в Японии, что подчеркивает важность фактора питания в генезе заболевания [3–6].

Необходимость своевременного лечения объясняется прогрессированием процесса в 12–14% случаев в стеатогепатит, в 5–10% – в выраженный фиброз, в 13% – непосредственно в цирроз печени [7]. В то же время обследование больших групп больных криптогенным циррозом печени, включавших оценку сопутствующих заболеваний и факторов риска, показало, что в 60–80% случаев цирроз печени неясной этиологии формируется на фоне нераспознанного НАСГ [1].

В связи с этим становится понятной важность своевременного выявления и адекватного лечения НАСГ как наиболее часто встречающейся и благоприятно отвечающей на медикаментозную терапию стадии НЖБП. Суть патологических изменений в паренхиме печени при стеатогепатите заключается в формировании воспалительной инфильтрации на фоне жировой дистрофии гепатоцитов [8].

НАСГ подразделяется на первичный и вторичный. В эту классификацию по сути заложены факторы риска развития заболевания, которые важно знать практикующему врачу, для того чтобы выявлять пациентов, нуждающихся в скрининговом обследовании.

Первичный стеатогепатит выявляется у пациентов с нарушениями, получившими название метаболического синдрома:

- абдоминальным (висцеральным) ожирением;
- дислипидемией;

- артериальной гипертонией;
- инсулинорезистентностью;
- сахарным диабетом (СД) типа 2 или нарушением толерантности к глюкозе;
- гиперурикемией и/или подагрой.

Экзогенно-конституциональное ожирение (индекс массы тела превышает 30 кг/м²) сопровождается развитием стеатоза печени в 95–100% и стеатогепатитом в 20–47% случаев. Тяжесть нарушения обмена глюкозы коррелирует с тяжестью поражения печени: стеатоз печени развивается у 60% пациентов, страдающих СД типа 2, а стеатогепатит развивается у 1/4 из них. Гиперлипидемия отмечается у 35–80% страдающих НАСГ. Приведенные факты иллюстрируют высокую распространенность и важность выявления стеатогепатита у лиц, страдающих метаболическим синдромом. Для обоих состояний характерна патогенетическая близость.

Так, в патогенезе как НЖБП, фазой которой является стеатогепатит, так и метаболического синдрома, ведущую роль отводят инсулинорезистентности (ИР), как нарушению биологического ответа периферических тканей организма на воздействие эндогенного и экзогенного инсулина и, как следствие, к выраженным изменениям всех видов обмена веществ. ИР является механизмом, выработанным человечеством в ходе эволюции, и широко распространена не только у больных СД типа 2, но и у лиц с нормальным уровнем гликемии. Периоды голода и неурожая привели к формированию в популяции феномена «бережливого генотипа» – накоплению в процессе эволюции генов, ответственных за отложение висцерального жира в периоды изобилия пищи и его активного использования как энергетического резерва в голодные годы. Селективная ИР вызывает развитие компенсаторной гипергликемии, стимулирующей печеночный липогенез, гликогеногенез, ингибирование липолиза. Постоянное употребление высококалорийной пищи с избытком рафинированных жиров и углеводов, снижение физической активности привели к утрате биологической ценности «бережливого генотипа» и сделали его фактором, предрасполагающим к развитию висцерального ожирения, СД типа 2, жировой инфильтрации печени.

К этиологическим факторам, приводящим к развитию вторичного стеатогепатита, относятся:

- быстрое похудание;
- синдром избыточного бактериального роста;
- синдром мальабсорбции как следствие заболевания тонкого кишечника;
- длительное парентеральное питание;
- употребление лекарственных препаратов: глюкокортикоидов, эстрогенов, нестероидных противовоспалительных препаратов, тетрациклина, амiodарона, пергикселена малеат, тамоксифена;
- хирургические вмешательства: наложение сундильного анастомоза, гастропластика по поводу патологического ожирения, наложение билиарно-панкреатической стомы, обширная резекция тощей кишки [1].

Так как клиническая картина заболевания неспецифична и большинство пациентов не предъявляют каких-либо жалоб, алгоритм обследования должен включать ряд последовательных шагов:

1. При прицельном опросе примерно у 1/3 пациентов удается выявить астенический и диспептический синдромы: быструю утомляемость, слабость, а также периодическую тяжесть, дискомфорт в левом подреберье, не имеющие четкой связи с какими-либо провоцирующими факторами. Нарастающие диспептические жалобы, кожный зуд, желтуха, признаки портальной гипертензии, малые печеночные знаки выявляются, как правило, при исходе стеатогепатита в цирроз печени. На этом этапе у 1/3 больных отмечается снижение мышечной массы, трудно распознающееся из-за ожирения.

2. Важно оценить анамнестические данные для установления этиологии заболевания: связь дебюта заболевания с приемом лекарственных средств; гемотрансфузией, оперативным вмешательством (что требует исключения вирусного поражения печени); путешествием в азиатские страны (острый гепатит E); наличие нескольких заболеваний (инфекционные заболевания, в том числе малярия, лейшманиоз); интенсивная инсоляция (провоцирующая дебют аутоиммунного гепатита).

3. Характер течения заболевания: сопутствующие неврологические расстройства при болезни Вильсона–Коновалова; повышенная пигментация кожных покровов, СД, сердечная недостаточность при первичном гемохроматозе; быстро прогрессирующее течение, резистентное к терапии гепатопротекторами, – при аутоиммунном гепатите.

4. Семейный анамнез (при метаболических заболеваниях).

5. Длительность употребления и доза алкогольных напитков, употребление наркотиков.

6. Сопутствующие заболевания (факторы риска, перечисленные в классификации первичного и вторичного стеатоза печени; внепеченочные аутоиммунные расстройства, требующие исключить вероятность наличия аутоиммунного поражения печени).

Данные осмотра:

Кожных покровов и слизистых:

- желтушность;
- меланоз (гемохроматоз);
- витилиго (аутоиммунные заболевания);
- следы расчесов на коже;
- малые печеночные знаки;
- ксантелазмы.

Увеличение размеров печени формируется у большей части пациентов, страдающих как стеатозом печени, так и стеатогепатитом. Край печени плотноэластичный, закругленный, безболезненный. Часто выраженное ожирение затрудняет пальпацию печени. Увеличение в размерах селезенки более характерно для трансформации процесса в цирроз печени.

Данные лабораторного исследования

Биохимический анализ крови с определением общего и прямого билирубина, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, γ -глутамилтранспептидазы.

Высокая активность сывороточных трансаминаз в сочетании с высоким уровнем γ -глобулинов и иммуноглобулина G может свидетельствовать об аутоиммунном процессе. В этом случае целесообразно исследование уровня аутоантител в сыворотке крови – антинуклеарного фактора, антител к гладкой мускулатуре, антител к микросомам печени и почек, растворимому печеночному антигену при аутоиммунном гепатите:

- при выраженном синдроме холестаза и умеренном повышении сывороточных трансаминаз необходимо исключить токсический гепатит (лекарственный, алкогольный – нередко осложняющийся синдромом холестаза), а также первичный склерозирующий холангит, первичный билиарный цирроз (в последнем случае целесообразно определение антимитохондриальных антител в сыворотке крови больного).

Скрининговый анализ для исключения вирусных гепатитов В и С – HbsAg и анти-HCV.

При наличии смуглости кожных покровов, гиперпигментации кожных складок – анализ, характеризующий обмен железа: сывороточное железо, общая железосвязывающая способность, процент насыщения трансферрина железом, ферритин; целесообразно оценить количественное содержание железа в биоптате печени, провести генетическое тестирование для выявления мутаций гена гемохроматоза.

Болезнь Вильсона–Коновалова является редкой патологией, поэтому на уровне поликлинического звена для ее исключения можно ограничиться осмотром окулиста. Однако кольцо Кайзера–Флейшнера удается выявить, по данным различных авторов, в 38–61,5% случаев, поэтому целесообразно определять уровень сывороточного циркулоплазмينا, точную экскрецию меди с мочой.

Признаки инсулинорезистентности выявляются более чем у 75% с НЖБП, что позволяет считать выявление этого феномена важным неинвазивным диагностическим критерием.

Ультразвуковая диагностика. Чаще всего НЖБП диагностируется у пациента, обследующегося по поводу другого заболевания или при скрининговом ультразвуковом исследовании брюшной полости. Диагностика стеатоза печени основывается на характерных ультразвуковых признаках:

- повышение эхогенности паренхимы печени;
- диффузная неоднородность паренхимы печени;
- стертость (нечеткость) сосудистого рисунка;
- затухание ультразвукового луча;
- незначительная или умеренная гепатомегалия.

Эзофагогастродуоденоскопия целесообразно провести для обнаружения варикозного расширения вен пищевода у пациентов с трансформацией стеатогепатита в цирроз печени.

Биопсия печени является «золотым стандартом» в диагностике заболеваний печени и в большинстве случаев позволяет установить нозологическую форму.

Таким образом, не будет преувеличением сказать, что НЖБП является диагнозом исключения. Для практикующего врача, как правило, наиболее трудно бывает дифференцировать НЖБП и стеатоз/стеатогепатит в рамках алкогольной болезни печени. Многие пациенты, особенно женщины, тщательно скрывают сам факт злоупотребления алкоголем [5]. В нашей ежедневной практике маловыполнимы критерии диагностики НАСГ E.Powell:

- Подтверждение употребления этанола в дозе не более 40 г в неделю при подробном сборе анамнеза тремя независимыми врачами, опросе членов семьи.
- Отрицательные результаты нескольких случайных анализов крови для определения уровня алкоголя.
- Отрицательные результаты определения в сыворотке крови маркера употребления алкоголя – трансферрина, не содержащего сиаловых кислот [1].

Эти факты послужили основанием для введения термина «смешанный стеатогепатит», который, однако, не нашел применения в клинической практике [5]. Трудность дифференциальной диагностики усугубляется тем, что морфологическая картина НЖБП и алкогольного стеатогепатита может быть практически идентичной [6].

При биопсии печени выявляются жировые включения, локализующиеся преимущественно во 2 и 3-й зонах печеночного ацинуса, а в более тяжелых случаях располагающихся диффузно. Чаще выявляется крупнокапельная жировая дистрофия (макровезикулярный стеатоз), реже – мелкокапельная (микровезикулярный стеатоз) или смешанная. Прогноз при микровезикулярном стеатозе хуже, чем при макровезикулярном, так как эта форма ассоциирована с повреждением митохондрий [9]. Развивается баллонная дистрофия клеток. Могут обнаруживаться тельца Мэллори. Воспалительные изменения представлены внутридольковыми инфилтрататами, состоящими из лимфоцитов, мононуклеарных фагоцитов и полиморфноядерных лейкоцитов. Фиброзные изменения выявляются сначала в 3-й зоне ацинуса и могут прогрессировать с образованием септ и исходом в цирроз печени. С целью унификации морфологической оценки степень активности и стадию фиброза выставляют на основании классификации E.Brunt (2000 г.).

Терапия НЖБП направлена на профилактику цирроза печени как исхода НАСГ.

К немедикаментозным мероприятиям относят:

- полный отказ от приема алкоголя;
- снижение массы тела в случае ожирения;
- применение диеты с ограничением жиров и углеводов;
- адекватные физические нагрузки;
- нормализацию показателей углеводного, липидного и пуринового обмена;
- нормализацию состояния микробиоценоза кишечника.

В случае наличия у пациента избытка массы тела показано сочетание диетотерапии и адекватных физических нагрузок, что позволяет добиться более значимого улучшения биохимических показателей, а в перспективе и гистологической картины. Однако пациент должен быть предупрежден, что быстрое уменьшение массы тела – более 500–1000 мг/нед приводит к ухудшению течения заболевания: повышению уровня трансаминаз в сыворотке крови, а также индекса гистологической активности. В силу этого с особой осторожностью должно приниматься решение о хирургическом пособии, например, наложении илеоюнального анастомоза у пациентов с резко выраженным ожирением.

Говоря о медикаментозной коррекции, необходимо отметить, что общепринятой схемы лечения НЖБП до сих пор не разработано. Внимание исследователей привлекают препараты эссенциальных фосфолипидов (ЭФ) как оказывающие воздействие сразу на несколько патогенетических звеньев этого заболевания. Важно отметить, что ЭФ рекомендуются и при алкогольном стеатогепатите с уровнем доказательности рекомендаций В. Это тем более важно в свете дифференциально-диагностических трудностей, описанных выше.

Патогенетические механизмы НЖБП продолжают расшифровываться. Накопление жира в гепатоцитах может быть следствием повышенного поступления свободных жирных кислот в печень; снижения скорости β -окисления свободных жирных кислот в митохондриях; избыточного синтеза сво-

бодных жирных кислот; снижения синтеза или секреции липопротеидов очень низкой плотности [5]. В последние годы внимание исследователей привлечено к расшифровке роли перекисного окисления липидов в генезе стеатогепатита. Активно изучается роль оксидативного стресса, продукции цитокинов в процессах апоптоза и фиброгенеза. Оксидативный стресс рассматривается в качестве универсального патогенетического механизма развития гепатита на фоне жировой дистрофии печени, с помощью которого можно объяснить основную часть развивающихся гистологических изменений. Перекисное окисление липидов с повреждением мембран приводит к некрозу клеток и формированию гигантских митохондрий. Альдегиды – продукты перекисного окисления липидов – активируют клетки Ито, являющиеся основными продуцентами коллагена, а также вызывают перекисное связывание цитокератинов с формированием телец Маллори [9]. Помимо этого перекисное окисление липидов приводит к образованию потенциально токсичных промежуточных продуктов, которые могут потенцировать воспалительные процессы в печени [4, 12].

Ряд исследователей считают значимым развитие инсулинорезистентности, что приводит к компенсаторной гипергликемии, стимулирующей печеночный липогенез, гликонеогенез, ингибирование липолиза. Помимо этого снижается скорость β -окисления свободных жирных кислот в печени и секреция липидов в кровоток, что закономерно ведет к отложению липидов в гепатоцитах. Важную роль играет так же и диспропорция между синтезом триглицеридов и их секрецией в виде липопротеидов очень низкой плотности.

Стеатоз печени связан также с недостаточностью некоторых важных пищевых факторов: метионина, холина, незаменимых жирных кислот и фосфолипидов, содержащих полиненасыщенные жирные кислоты [13].

Все перечисленные механизмы приводят к мысли о патогенетической обоснованности применения препаратов, содержащих ЭФ у пациентов, страдающих стеатозом/стеатогепатитом.

Основные функции ЭФ заключаются в:

- поддержании нормальной текучести и репарации клеточных мембран;
- антиоксидантном действии;
- защите митохондриальных и микросомальных ферментов от повреждения;
- замедлении синтеза коллагена и повышении активности коллагеназы.

Эти механизмы лежат в основе физиологического гепатопротективного и антифибротического эффекта ЭФ.

Потребность в фосфолипидах можно себе представить исходя из того, что без структурных элементов фосфолипидов не может существовать ни одна мембрана, а без мембран не могут существовать ни клетки, ни ткани, ни органы. В мембранах преобладает холинсодержащий фосфолипид – фосфатидилхолин: так, например, мембраны клеток печени содержат 65% фосфолипидов, а содержание фосфатидилхолина в последних превышает 80–90%. В печени насчитывается около 300 тыс. млн клеток, а площадь поверхности их мембран составляет 33 тыс. м² [14].

Еще в 1925 г. Э.Гротером и Ф.Гренделем была показана фундаментальная особенность всех мембранных структур клетки – двухслойность строения: вязкий липидный двойной слой с гидрофильными группами снаружи и гидрофобной областью внутри. В молекуле фосфолипида гидрофильная головка об-

разована фосфатной группой. От головки отходят 2 гидрофобных хвоста – цепи жирных кислот.

Такое строение обеспечивает биологическим мембранам 2 общих свойства:

1. Барьерная функция мембран: в силу наличия углеводородной внутренней области фосфолипидные мембраны практически непроницаемы для большинства биологических молекул (аминокислот, нуклеиновых кислот, сахаров) и ионов, хорошо растворимых в воде, что обеспечивает непроницаемость мембраны для этих веществ.

2. Текучесть мембран: двойной слой, образованный природными фосфолипидами, представляет собой жидкую фазу. То, что составляющие его молекулы способны к беспорядочному движению, характерному для жидкостей, имеет двоякий смысл. Мягкость и гибкость мембране придает то, что параллельно ориентированные углеводородные хвосты могут скользить друг относительно друга. В то же время молекулы фосфолипидов способны меняться местами в пределах своего слоя, но между разными монослоями мембраны обмена молекулами фосфолипидов нет.

Текучесть мембран является важной компонентой в процессах обмена клетки и клеточных органелл. В свою очередь мембраны клеток связаны с энзимными системами (аденилатциклазой, или цитохром-оксидазой, фосфолипидами, триглицеридлипазой, липопротеинлипазой, холестерол-ацетилтрансферазой), которые также активизируются фосфолипидами. Не будет преувеличением сказать, что они играют универсальную роль в жизнедеятельности организма. Фосфатидилхолин может использоваться в качестве предшественника для синтеза простагландинов, обладающих гепатопротективными свойствами [15].

Огромное значение фосфолипидов для организма, особенно с точки зрения метаболических процессов в мембранах, определяет интерес к терапевтическому использованию фосфолипидов и их фракций с высоким содержанием полиненасыщенных жирных кислот в лечении болезней, основным патогенетическим механизмом развития которых являются повреждения мембран и метаболические нарушения [14]. Так как, встраиваясь в клеточные мембраны и модулируя энзимный ответ, ЭФ уменьшают негативное влияние гепатопатогенных агентов. ЭФ, применяемые в медицинской практике, по своему строению близки эндогенным фосфолипидам, но в силу более высокого содержания полиненасыщенных жирных кислот более эффективны.

Одним из таких препаратов является Эслидин. Это гепатопротекторное средство, имеющее в своем составе липоид ППЛ-400 (в пересчете на 100% содержание полиненасыщенных фосфолипидов из соевого лецитина – фракция PPL) 300 мг, метионин (в пересчете на 100% вещества) 100 мг, масло соевое до 550 мг.

Введение в состав Эслидина незаменимой аминокислоты метионина, являющейся жизненно необходимой, обусловлено рядом факторов. Метионин необходим для синтеза холина, который в свою очередь способствует увеличению синтеза эндогенных фосфолипидов и уменьшению отложения в печени нейтрального жира. На моделях с использованием экспериментальных животных было показано, что дефицит холина и метионина приводит к жировой дистрофии печени.

За время клинического применения эссенциальных фосфолипидов неоднократно была продемонстрирована их эффективность в лечении стеатогепатита [6, 7, 12]. Включение в состав препарата Эсли-

дин метионина еще более усиливает уже доказанный ранее терапевтический эффект ЭФ.

Помимо перечисленного выше метионин участвует в обмене серосодержащих аминокислот, в синтезе эпинефрина, креатинина и других биологически активных соединений, преобразует действие гормонов, витаминов (В₁₂, аскорбиновой, фолиевой кислот), ферментов, белков, участвует в реакциях переметилирования, дезаминирования, декарбоксилирования. Метионин также необходим для обезвреживания ксенобиотиков. В условиях нарушения транссульфурирования метионина возникает дефицит глутатиона, выполняющего роль важнейшего внутриклеточного детоксицирующего агента. В силу этого недостаточность глутатиона снижает устойчивость печени к повреждающему действию гепатотоксичных воздействий, например свободных радикалов. При атеросклерозе метионин снижает концентрацию холестерина и повышает концентрацию фосфолипидов крови [17].

Гиполипидемический эффект фосфолипидов достаточно хорошо изучен [16]. У пациентов, длительно получающих гемодиализ, обычно развивается гиперлипидемия. Проведение курсов приема фосфолипидов приводило к снижению уровня общего холестерина, липидов низкой плотности и триглицеридов в сыворотке крови. Фосфолипиды проявляли гипохолестеринемический эффект и нормализовали структуру липопротеидов у крыс, получавших диету с высоким содержанием холестерина. Эти исследования дали основания применять фосфолипиды в комплексной терапии пациентов с гиперлипидемиями и атеросклерозом. Фосфолипиды участвуют в регуляции функциональной активности инсулиновых рецепторов, что приводит к оптимизации метаболизма углеводов, и вносят свой вклад в обеспечение гипогликемического эффекта [15–17]. Таким образом, Эслидин как препарат, содержащий в своем составе и ЭФ и метионин, воздействует на основные патогенетические звенья метаболического синдрома.

Фосфолипиды значительно снижают спонтанную и индуцированную агрегацию тромбоцитов [16]. Антиатерогенный эффект фосфолипидов проявляется в их позитивном влиянии на реологические свойства крови – снижении агрегационной активности тромбоцитов и увеличении текучести фосфолипидного слоя эритроцитарных мембран. Так как нарушение углеводного обмена относится к факторам риска развития атеросклероза, улучшение функционирования инсулиновых рецепторов также можно отнести к антиатерогенным свойствам фосфолипидов.

За счет своих антиоксидантных свойств ЭФ способны препятствовать перекисной модификации липопротеидов, что также можно отнести к антиатерогенному эффекту, так как в настоящее время считается доказанной роль модифицированных липопротеидов в патогенезе атеросклероза [14–16].

Требования к современному лекарственному препарату заключаются в сочетании высокой эффективности и безопасности, прогнозировании метаболизма и взаимодействия с другими лекарственными средствами. Эслидин полностью отвечает этим требованиям. Единственным ограничением к применению может быть тот факт, что препараты ЭФ могут усугублять синдром холестаза.

Подводя итог сказанному, отметим, что Эслидин как препарат, содержащий ЭФ и метионин:

- ингибирует перекисное окисление липидов;

- восстанавливает структуры мембран гепатоцитов;
- оказывает антифибротический эффект за счет предотвращения аккумуляции коллагена I типа;
- нормализует метаболизм липидов печени, так как ЭФ и метионин являются структурными и функциональными элементами липопротеидов;
- стабилизирует состав желчи;
- улучшает реологические свойства крови, снижая агрегацию тромбоцитов и эритроцитов, улучшая микроциркуляцию [17];
- обладает гиполипидемическим эффектом;
- оказывает гипогликемическое действие [13].

Все вышеперечисленные эффекты Эслидина позволяют рассматривать его в качестве патогенетической терапии у пациентов, страдающих стеатогепатитом, особенно развившемся на фоне метаболического синдрома.

Литература

1. Ивашкин В.Т. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения. М.: Литтерра, 2003.
2. Дранкина О.М. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром. Справочник поликлинического врача. 2008; 3: 77–80.
3. Kuntz E, Kuntz H-D. *Hepatology. Principles and practice*. Berlin; Heidelberg: Springer-Verlag 2002; p. 56–9.
4. Pessayre D, Mansouri A, Fromenty B. Non-alcoholic steatohepatitis: potential causes and pathogenic mechanism. *Hepatology* 2000. Falk symposium 117. Kluwer Acad Publish 2000; p. 57–76.
5. Бугеев А.О., Маевская М.В. Некоторые патогенетические и клинические вопросы неалкогольного стеатогепатита. *Клин. перспект. гастроэнтерол., гепатол.* 2003; 3: 2–7.
6. Щекина М.И. Неалкогольная жировая болезнь печени. *Consilium Medicum* 2009; 8 (11): 37–9.
7. Trappoliere M. The treatment of NAFLD. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2005; 9 (5): 299–304.
8. Савельев В.С. Липидный дистресс-синдром в хирургии. *Материалы 8-й открытой сессии РАМН*. М.; с. 56–7.
9. Kaplowitz N. Mechanism of liver cell injury. *J Hepatol* 2000; 32 (Suppl. 1): 39–47.
10. Pessayre D. Liver failure and mitochondrial disease. W.F.Basisteri, K.Lindsay, S.Stucker, editors. AASLD 1999, Postgraduate Course. Dallas 1999; p. 147–57.
11. Pera N, Phung N, Farrellm GC. Oxidative stress in hepatic fibrogenesis: implications from a nutritional model of non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999; 30: 493A.
12. Perez-Aguilar F. Etiopathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Gastroenterol Hepatol* 2005; 28 (7): 396–406.
13. Лукивская О.Я., Чиркин А.А., Буко В.У. Полиенолфосфатидилхолин предотвращает нарушение обмена липопротеинов в печени крыс с алкогольным поражением печени. *Наркология*. 2003; 5: 20–4.
14. Gundermann K-J. Эссенциальные фосфолипиды в гепатологии – экспериментальный и клинический опыт. *Современные аспекты мембранной терапии печени*. М., 1997; с. 4–6.
15. Никитин И.Г. Гепатопротекторы: мифы и реальные возможности. *Фарматека*. 2007; 13: 14–8.
16. Гуревич В.С. Опыт применения эссенциальных фосфолипидов в кардиологии. *Современные аспекты мембранной терапии печени*. М., 1997; с. 14–6.
17. Журавлева М.В. Эслидин – новое средство в терапии диффузных заболеваний печени. *Consilium Medicum* 2009; 8 (11): 69–72.