

Неалкогольная жировая болезнь печени: механизмы развития, клинические формы и медикаментозная коррекция

И.В.Маев, Д.Н.Андреев
ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Минздрава РФ

Из дошедших до нас литературных источников известно, что жировую болезнь печени, не связанную с употреблением алкоголя, впервые описал у больных с «сахарной болезнью» немецкий клиницист и патолог F. von Frerichs в конце XIX в. [1]. Но более детальное изучение этой патологии началось в индустриально развитых странах в XX в. Вначале было предложено рассматривать отдельно алкогольную и неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП). Позже стали выделять простую форму и жировую болезнь печени с мезенхимальной реакцией. Согласно современным представлениям эти формы соответствуют стеатозу и стеатогепатиту [2]. Само же понятие «неалкогольный стеатогепатит» (НАСГ) было впервые сформулировано J.Ludwig и соавт. (1980 г.) при изучении изменений паренхимы печени у больных с ожирением [3].

Не будет преувеличением сказать, что на сегодняшний день НАЖБП может по праву считаться значимой медицинской и социальной проблемой. Многогранность патофизиологических процессов, участвующих в формировании НАЖБП, и клинических проявлений данного заболевания привлекает к себе внимание большого числа специалистов – от генетиков и патофизиологов до гастроэнтерологов, гепатологов и кардиологов.

Определение и эпидемиология

Под термином «жировая болезнь печени» принято обозначать феномен накопления жира (преимущественно триглицеридов) в гепатоцитах в рамках патологической ретенции липидов в клетке, получивший название «стеатоз» [4–6]. НАЖБП обусловлена дисметаболическим состоянием печени, в основе которого лежит чрезмерное внутри- и внеклеточное накопление жира на фоне нарушения питания и обмена веществ. Это состояние не ассоциировано с употреблением алкоголя в дозах, превышающих границы безопасного употребления, составляющих не более 40 г этанола в сутки для мужчин и не более 20 г – для женщин [4].

НАЖБП характерна для всех возрастных групп, однако наиболее часто диагностируется в среднем и пожилом возрасте [6–8]. Согласно статистическим данным наибольшему риску развития подвержены женщины в возрасте от 40 до 60 лет с ассоциируемыми признаками метаболического синдрома [7, 9]. Среди данных, обуславливающих большое распространение НАЖБП среди женщин, обсуждаются изменение гормонального фона в постменопаузальном периоде и более высокая частота ожирения. В то же время в последние годы увеличивается заболеваемость НАЖБП у детей [10]. Согласно данным Л.И.Буторовой (2012 г.) заболеваемость НАЖБП составляет 3% в общей детской популяции, а у детей, страдающих ожирением, достигает 53% [2].

Популяционные исследования по выявлению частоты стеатоза печени чрезвычайно сложны, так как полностью доказательный диагноз может быть установлен только с помощью биопсии печени [7]. В качестве популяционных исследований предпринимались попытки использования судебно-медицинских материалов по вскрытию погибших при автомобильных

катастрофах. Анализ таких данных продемонстрировал рост выявляемости жирового гепатоза с 5–9 до 12–18% за последние 20 лет. Однако подобные исследования затрудняют разделение алкогольного и неалкогольного стеатоза. Заслуживают внимание данные открытого многоцентрового проспективного эпидемиологического исследования DIREG_L_01903 (2007 г.), проведенного в Российской Федерации, в рамках которого ставилась задача анализа заболеваемости городского населения. НАЖБП выявлялась у 27% из 30 тыс. обследованных поликлинических пациентов, при этом у 16,8% сформировался НАСГ и у 2,9% – цирроз печени. Отсутствие специфических жалоб приводит к низкой обращаемости пациентов с НАЖБП за медицинской помощью, а значит, к неоказанию адекватной медикаментозной коррекции и как следствие – прогрессированию патологического процесса. Это подтверждает следующий факт: лишь 1% обследованных лиц знали о наличии у них поражения печени [11].

Классификация и этиопатогенез

Согласно классификации, предложенной в Национальном руководстве по гастроэнтерологии, выделяют следующие формы НАЖБП [6]:

- Жировой гепатоз (стеатоз) печени.
- НАСГ.
- НАСГ с фиброзом.
- Фиброз печени.

При стеатозе печени отмечается патологическое внутри- и/или внеклеточное отложение жировых капель в гепатоцитах, что приводит к развитию крупно- или мелкокапельной жировой дистрофии. При инструментальном исследовании выделяют очаговый и диффузный стеатоз печени. К текущему моменту стеатоз печени принято рассматривать как предшествующую стадию НАСГ [6, 7].

НАСГ характеризуется наличием воспалительной инфильтрации паренхимы и стромы органа с развитием очаговых некрозов [2, 7]. По мере прогрессирования очаговых некрозов запускаются процессы фиброобразования портальной стромы, что соответствует третьей форме НАЖБП – НАСГ с фиброзом. Фиброз печени подразумевает нарушение дольковой структуры и как следствие – архитектоники печени [2, 12].

НАСГ является наиболее значимой клинической формой НАЖБП и имеет скрытое прогрессирующее течение с возможным развитием цирроза печени и/или гепатоцеллюлярной карциномы. Так, в 60–80% случаев у пациентов с НАСГ формируется цирроз печени [13].

НАСГ подразделяют на первичный и вторичный в зависимости от этиологических факторов развития и механизмов формирования [2, 6]. Базисным звеном формирования первичного НАСГ является феномен инсулинорезистентности (ИР), что позволяет характеризовать НАСГ как проявление метаболического синдрома [2, 6, 7, 12, 14]. Вторичный НАСГ имеет более широкий спектр этиологических факторов, к которым относятся: быстрое снижение массы тела, в том числе и при хирургических вмешательствах по поводу ожире-

ния, длительное парентеральное питание, синдром избыточного бактериального обсеменения тонкой кишки, синдром мальабсорбции [6]. Настороженности врачей требует и применение таких лекарственных препаратов, как глюкокортикоиды, амиодарон, метотрексат, дилтиазем, эстрогены, тетрациклин, нестероидные противовоспалительные препараты, которые при длительном курсе могут приводить к формированию вторичного НАСГ [7, 15, 16].

На сегодняшний день продолжает активно обсуждаться патогенетическая модель формирования НАЖБП. Большинство авторов приходят к мнению, что это заболевание возникает в результате многофакторного взаимодействия окружающей среды и генетических изменений [2, 6, 7, 9].

Роль и значение генетических факторов в развитии НАЖБП подтверждаются развитием заболевания у родственников первой линии родства, а также у нескольких членов одной семьи [2]. Идентифицированные гены, потенциально детерминирующие развитие НАЖБП, являются регуляторами процессов окисления жирных кислот, метаболизма триглицеридов, экспрессии провоспалительных цитокинов и адипонектинов [17, 18]. В некоторых исследованиях было показано, что однонуклеотидный полиморфизм (Т455С и С482Т) аполипопротеина С3 (АпоС3) может быть ассоциирован с развитием жировой болезни печени, формированием ИР и гипертриглицеридемии [19].

Гипотеза формирования НАЖБП большинством специалистов трактуется в рамках модели «двух ударов» (англ. two-hits model) [2, 6, 14, 18].

Феномен ИР рассматривается как базис ряда метаболических нарушений, обуславливающих «первый удар», связанный с интенсификацией поступления свободных жирных кислот в гепатоциты [2, 5, 6, 9, 14]. Известно, что в общей популяции феномен ИР сформировался как адаптационный механизм, направленный на выживание индивидуума, и получил название «бережливый генотип» [20]. В процессе эволюции накапливались гены, ответственные за отложение висцерального жира в период изобилия пищи, что позволяло активно использовать его как энергетический резерв во время неурожая (голодные периоды). ИР приводит к компенсаторной гиперинсулинемии, которая обуславливает активизацию метаболизма жиров, стимулирует печеночный липогенез, глюконеогенез, ингибирует липолиз, что впоследствии приводит к накоплению жира. Современная жизнь населения в условиях мегаполиса характеризуется тенденциями снижения физической активности и употреблением высококалорийной пищи с избытком рафинированных жиров и углеводов, что приводит к утрате ценности «бережливого генотипа» и делает его фактором развития висцерального ожирения, дислипидемии, жировой инфильтрации печени [20, 21].

Свободные жирные кислоты, являясь высокоактивным субстратом перекисного окисления липидов (ПОЛ), активируют этот процесс и инициируют развитие окислительного стресса – это «второй удар» [2]. ПОЛ приводит к нарушению целостности мембран гепатоцитов и их последующей гибели [2, 7, 18]. На этом же этапе большую роль играют провоспалительные цитокины, в частности, фактор некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкин-6 и интерлейкин-8, определяющие персистирующий характер воспалительного процесса в паренхиме печени [7, 22]. ФНО- α также принимает непосредственное участие в формировании ИР, так как приводит к фосфорилированию инсулинового рецептора 1-го типа (IRS-1), что снижает афинность инсулина к рецептору и приводит к снижению транспорта глюкозы в клетку [6, 12].

Патоморфологические изменения в гепатоците на начальной стадии заболевания представляют собой интрацитоплазматическое накопление триглицеридов в виде небольших вакуолей (липосом). На более поздних

стадиях размер вакуолей увеличивается, что приводит к смещению ядра клетки к периферии. Формирование стеатогепатита характеризуется развитием воспалительно-некротических изменений паренхимы печени [5, 7, 8]. Повреждение и гибель гепатоцитов в условиях ПОЛ приводят к инициации компонентов и клеток иммунной системы [5, 18]. Индуцирование фиброгенеза на данной стадии опосредуется трансформирующим фактором роста β_1 , который приводит к активации клеток Ито (звездчатых клеток печени), играющих ключевую роль в последующем фиброзе печени [18, 23].

Клинические проявления и диагностика

Частота самостоятельных обращений пациентов с целью обследования и получения медицинской помощи невелика в силу отсутствия яркой клинической картины. В большинстве случаев для НАЖБП характерно бессимптомное течение, в силу чего диагноз устанавливается, как правило, при обследовании, назначенном по поводу других заболеваний. Из неспецифических жалоб у пациентов могут наблюдаться слабость и общее недомогание. У 30% больных с НАЖБП выявляются симптомы билиарной диспепсии: тяжесть и дискомфорт в правом подреберье, тошнота (преимущественно натощак), горечь во рту. При объективном осмотре в 50–75% случаев выявляется умеренная гепатомегалия, однако в ряде случаев оценить размеры печени при осмотре пациента бывает затруднительно в силу выраженного ожирения больного [6]. Желтуха, портальная гипертензия, телеангиоэктазии и другие признаки поражения печени выявляются лишь на стадии перехода заболевания в цирроз [6, 8, 9].

Чрезвычайно важным моментом в диагностике НАЖБП является подробный сбор анамнеза с целью оценки факторов риска заболевания. Важно помнить, что НАЖБП может возникать и при отсутствии признаков метаболического синдрома. Большое внимание уделяется исключительно токсических факторов поражения печени (лекарственного, алкогольного, сопряженного с профессиональными вредностями). Оцениваются также образ жизни и пищевые привычки, уровень физических нагрузок пациента, наличие метаболических нарушений и заболеваний печени у ближайших родственников.

Сонографические маркерами НАЖБП являются: повышение эхогенности и диффузная неоднородность паренхимы печени, нечеткость сосудистого рисунка, симптом затухания ультразвукового луча [7, 24]. Однако эти характеристики не являются специфичными и требуют интерпретации с учетом клинических и анамнестических данных.

Повышение уровня сывороточных трансаминаз свидетельствует о трансформации стеатоза печени в НАСГ. Как правило, гипертрансаминаземия невысока – отмечается 2–4-кратное повышение аланин- и аспаргатаминотрансферазы [2]. В 12–17% случаев выявляется гипербилирубинемия в пределах 1,5–2 норм [6, 7]. Признаки нарушения синтетической функции печени развиваются на стадии цирроза, выявляется снижение уровня альбуминов, холестерина, холинэстеразы и протромбинового индекса. Также исследуются показатели липидного обмена, уровень глюкозы и инсулина. Согласно данным Л.И.Бутовой (2012 г.) дислипидемия выявляется примерно у 55–80% пациентов, а у 75% – отмечается повышение уровня глюкозы натощак ($>6,1$ ммоль/л) [2]. Выявление феномена ИР является ключевым неинвазивным методом диагностики, так как определяется у 98% пациентов [6].

Визуализационные методы диагностики (компьютерная и магнитно-резонансная томография) могут быть использованы для диагностики жировой дистрофии печени, верификации гепатомегалии и оценки признаков формирования портальной гипертензии [8, 9].

Неинвазивные методы диагностики фиброза и стеатоза печени, такие как ФиброТест, СтеатоТест, являются

довольно перспективными, однако пока не получили широкого распространения [7, 25, 26].

В круг дифференциальной диагностики НАЖБП стоит включать хроническое вирусное поражение печени, прежде всего вирусный гепатит С, алкогольное поражение печени, болезнь Вильсона–Коновалова, наследственный гемохроматоз, аутоиммунные поражения печени и дефицит α_1 -антитрипсина [2, 7].

Точная верификация диагноза НАСГ основывается на совокупности трех признаков:

- 1) гистологическая характеристика (наиболее существенно наличие стеатоза и повреждения печени, сходного с алкогольным гепатитом);
- 2) отсутствие злоупотребления алкоголем;
- 3) данные соответствующих исследований, позволяющих исключить другие хронические заболевания печени [6, 8].

Возможности лечения

На сегодняшний момент большое количество терапевтических подходов к лечению НАЖБП изучается. Чрезвычайно важным представляется индивидуальный подход к рекомендациям, разрабатываемым для каждого пациента на основании установления преимущественных факторов, приведших к формированию НАЖБП.

Общими целями терапии НАСГ являются:

- нормализация биохимических показателей;
- уменьшение ИР;
- улучшение гистологической картины печени [6].

Большим количеством исследователей снижение массы тела рассматривается как краеугольный камень немедикаментозной терапии НАЖБП [7]. Снижение массы тела на фоне коррекции диеты (гипокалорийная диета, разгрузочно-диетическая терапия) приводит к нормализации уровня сывороточных трансаминаз в среднем у 10% пациентов. Наряду с диетическими мероприятиями дозированные физические нагрузки относятся к основным немедикаментозным методам терапии НАЖБП, которые, однако, полностью зависят от комплаенса пациентов. Регулярные физические нагрузки в постпрандиальном периоде уменьшают выраженность ИР путем повышения содержания кислорода в миоцитах и более активной утилизации жирных кислот, что препятствует аккумуляции жирных кислот и триглицеридов в гепатоцитах [2].

В связи с тесной ассоциацией НАСГ и ИР пациентам показаны препараты группы инсулиносенситайзеров (бигуаниды и тиазолидиндионы) [2, 6, 7, 27, 28].

Бигуаниды (метформин) повышают чувствительность к инсулину за счет повышения активности тирозинкиназы β -субъединицы инсулинового рецептора, а также обладают анорексигенным эффектом, т.е. уменьшает аппетит, что ведет к потере массы тела [27]. Было показано, что метформин в дозе 850 мг курсом 24 нед уменьшает воспалительную активность в печени при НАСГ [8].

Тиазолидиндионы (росиглитазон, пиоглитазон) являются агонистами ядерных γ -рецепторов, активируемых пероксисомальным пролифератором (PPAR- γ). Активация этих рецепторов приводит к модуляции транскрипции ряда специфичных генов, которые регулируют углеводный и жировой обмен, снижают ИР [28, 29]. Применение тиазолидиндионов у больных НАСГ (пиоглитазон 30 мг/сут, росиглитазон 8 мг/сут) в течение 6–12 мес сопровождается улучшением биохимических показателей и уменьшением некротически-воспалительных изменений в печени [6, 8].

Гепатопротекторы: фокус на эссенциальные фосфолипиды

Основываясь на патогенетическом базисе рассматриваемой патологии, целесообразно применение гепатопротекторных мембраностабилизирующих препаратов, ослабляющих выраженность оксидативного

стресса и нормализующих липидный обмен [28, 30, 31]. Такое полифакториальное действие оказывают медикаментозные средства на основе эссенциальных фосфолипидов (ЭФЛ) в комбинации с метионином, например, Эслидин® (ОАО «Нижфарм»/STADA CIS) [32].

Входящий в состав препарата Эслидин® метионин, является незаменимой аминокислотой, необходимой для синтеза холина. Увеличение содержания холина способствует нарастанию синтеза эндогенных фосфолипидов и уменьшению отложения в печени нейтрального жира, что нормализует липидный обмен. В свою очередь, дефицит метионина и вследствие этого – холина приводил к жировой дегенерации печени у экспериментальных животных [33]. Метионин принимает участие в обмене серосодержащих аминокислот, синтезе эпинефрина, креатинина и других биологически активных соединений, участвует в реакциях переметилирования, дезаминирования, декарбоксилирования. ЭФЛ и метионин усиливают действие друг друга, что повышает терапевтическую эффективность препарата Эслидин®.

Основная фракция ЭФЛ в препарате Эслидин® представлена фосфатидилхолином (73%). Фосфатидилхолин является основной субстанцией ЭФЛ и имеет в своем составе высокое содержание полиненасыщенных жирных кислот – линолевой, линоленовой, олеиновой. Он восстанавливает целостность мембран пораженных клеток печени и активирует расположенные в мембране фосфолипидзависимые ферменты, усиливая дезинтоксикационный и экскреторный потенциал гепатоцитов. По данным С.Д.Подымовой (2005 г.), в 100 г печени содержится около 12–14 г фосфолипидов, из которых 70–80% приходится на фосфотидилхолин [34].

В состав препарата Эслидин® (1 капсула) входят 300 мг фосфолипидов (липоид PPL-400), 100 мг метионина и масло соевое до 550 мг. Учитывая данный комплексный состав, применение препарата актуально у пациентов не только с НАЖБП, но и при других метаболических и токсических поражениях печени [33, 35], так как процессы метилирования токсичных промежуточных продуктов, предупреждение снижения уровня внутриклеточного глутатиона и повышение концентрации тиолов в реакции транссульфурирования предотвращают накопление токсических метаболитов.

Длительность курсов терапии препаратом Эслидин® в рамках комплексного лечения НАЖБП должна составлять от 2 до 4 мес в стандартной дозировке (по 2 капсулы 3 раза в день).

Заключение

Таким образом, выявление и своевременное лечение пациентов с НАЖБП позволяет предотвратить трансформацию заболевания в цирроз печени, а значит, инвалидизацию и раннюю смертность в популяции. Осознание пациентом необходимости модификации образа жизни, снижения массы тела и увеличения интенсивности физических нагрузок является важнейшим компонентом проводимой терапии, хотя стоит отметить, что в большом проценте случаев больные не склонны к уменьшению привычного для них объема и калорийности пищи. При выборе средств медикаментозной коррекции внимание интернистов может быть привлечено к включению в комплексную терапию НАЖБП Эслидина как средства, способствующего оптимизации метаболических процессов и профилактике развития фиброзных изменений печени.

Литература

1. Von Frerichs FT. Über den Diabetes. Berlin: August Hirschwald, 1884.
2. Буторова Л.И. Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома: эпидемиология, патогенез, особенности клинического проявления, принципы диагностики, современные возможности лечения: пособие для врачей. М: Форте принт, 2012.
3. Ludwig J et al. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980; 55: 434–8.

4. Вовк Е.И. Жировая болезнь печени в практике терапевта. РМЖ. *Болезни органов пищеварения*. 2009; 11 (2): 33–47.
5. Reddy JK, Rao MS. Lipid metabolism and liver inflammation. II. Fatty liver disease and fatty acid oxidation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 290 (5): G852–8.
6. *Гастроэнтерология. Национальное руководство: краткое издание*. Под ред. В.Т.Ивашкина, Т.Л.Латиной. М: ГЭОТАР-Медиа, 2011.
7. Шифф Ю.Р., Соррел М.Ф., Мэддрей У.С. Введение в гепатологию: руководство. Перевод с англ. Под ред. В.Т.Ивашкина, А.О.Буеверова, М.В.Маевской. 2011.
8. *Руководство по гастроэнтерологии*. Под ред. Ф.И.Комарова, С.И.Рапопорта. М: Медицинское информационное агентство, 2010.
9. Мехтiev С.Н., Гриневич В.В., Кравчук Ю.А., Браценкова А.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение. *Лечащий врач*. 2008; 2: 29–37.
10. Roberts EA. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): A «growing» problem? *J Hepatol* 2007; 46 (6): 1133–42.
11. Ivashkin V, Drapkina O. The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in Russian Federation. *Gut* 2009; 58: 1207.
12. Подымова С.Д. Жировой гепатоз, неалкогольный стеатогепатит. Клинико-морфологические особенности. Прогноз. Лечение. РМЖ. 2005; 2: 61–5.
13. Буеверов А.О. Жирная печень: причины и последствия. *Практикующий врач*. 2002; 1: 36–8.
14. Бабак О.Я., Колесникова Е.В. От механизмов повреждения – к фармакологической коррекции стеатоза и стеатогепатита. *Здоровья Украины*. 2010; 9: 60–1.
15. Beringer P, Troy DA, Remington JP. *Remington, the science and practice of pharmacy*. Hagerstown, MD: Lippincott Williams & Wilkins, 2006; p. 1419.
16. Puli SR, Fralley MA, Puli V et al. Hepatic cirrhosis caused by low-dose oral amiodarone therapy. *Am J Med Sci* 2005; 330 (5): 257–61.
17. Sookoian S, Pirola CJ. The genetic epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: toward a personalized medicine. *Clin Liver Dis* 2012; 16 (3): 467–85.
18. Medina J, Fernández-Salazar LI, García-Buey L, Moreno-Otero R. Approach to the pathogenesis and treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Diabetes Care* 2004; 27 (8): 2057–66.
19. Petersen KF, Dufour S, Hariri A et al. Apolipoprotein C3 gene variants in nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2010; 362 (12): 1082–9.
20. Зилов А.В. Печень при метаболическом синдроме и инсулинорезистентности: взгляд эндокринолога. *Клинический персп. гастроэнтерол., гепатол.* 2005; 5: 15–7.
21. Егорова Е.Г. Инсулинорезистентность – основа метаболического синдрома. *Экспер. и клин. гастроэнтерол.* 2007; 1: 8–13.
22. Tilg H. The role of cytokines in non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Dis* 2010; 28 (1): 179–85.
23. Полунина Т.Е., Маев И.В. Неалкогольный стеатоз печени в практике интерниста. Эффективная фармакотерапия в гастроэнтерологии. 2009; 1: 14–9.
24. Блок Б. УЗИ внутренних органов. Пер. с нем. Под общ. ред. А.В.Зубарева. М: МЕДпресс-информ, 2007.
25. Halfon P, Munteanu M, Poynard T. FibroTest-ActiTest as a non-invasive marker of liver fibrosis. *Gastroenterol Clin Biol* 2008; 32 (6): 22–39.
26. Павлов Ч.С., Глушников Д.В., Ивашкин В.Т. Современные возможности эластометрии, фибро- и акти-теста в диагностике фиброза печени. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2008; 5: 30–6.
27. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G et al. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet* 2001; 358: 893–4.
28. Adams LA, Angulo P. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Postgrad Med J* 2006; 82 (967): 315–22.
29. Michalik L, Auwerx J, Berger JP et al. International Union of Pharmacology. LXI. Peroxisome proliferator-activated receptors. *Pharmacol* 2006; 58 (4): 726–41.
30. Маев И., Дичева Д., Лебедева Е., Андреев Д. Возможности терапии неалкогольного стеатогепатита. *Врач*. 2012; 5: 53–6.
31. Mili S, Stimac D. Nonalcoholic fatty liver disease/steatohepatitis: epidemiology, pathogenesis, clinical presentation and treatment. *Dig Dis* 2012; 30 (2): 158–62.
32. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. Эссенциальные фосфолипиды в терапии неалкогольной жировой болезни печени. *Cons. Med. Гастроэнтерология*. 2011; 8: 36–8.
33. Журавлева М.В. Эслидин – новое средство в терапии диффузных заболеваний печени. *Cons. Med.* 2009; 8: 69–72.
34. Подымова С.Д. Механизмы алкогольных повреждений печени и их коррекция эссенциальными фосфолипидными. *Фарматека*. 2005; 14: 1–5.
35. Звенигородская Л.А., Самсонова Н.Г., Черкашова Е.А. Питолидическая терапия у больных с неалкогольной жировой болезнью печени. *Cons. Med. Гастроэнтерология*. 2011; 1: 22–8.