

ИЗУЧЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ СОЧЕТАНИЯ ЭССЕНЦИАЛЬНЫХ ФОСФОЛИПИДОВ И СИЛИМАРИНА ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНОМ И АЛКОГОЛЬНОМ СТЕАТОГЕПАТИТЕ

Якимчук Г.Н., Гендриксон Л.Н.

ГУ Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии ДЗ г. Москвы

Гендриксон Лариса Николаевна
Москва, ул. Люблинская, д. 107/10
E-mail: gastroenter@rambler.ru

РЕЗЮМЕ

Рассмотрены проблемы лечения стеатогепатита, в патогенезе которого основную роль играет накопление липидов в гепатоците и усиление процессов свободнорадикального окисления липидов. Разработан метод терапии больных алкогольным и неалкогольным стеатогепатитом с включением сочетания эссенциальных фосфолипидов (ЭФЛ) и силимарина (СМ). Проведена сравнительная оценка результатов лечения с включением сочетания ЭФЛ и СМ, эссенциале и карсила у 60 больных алкогольным и неалкогольным стеатогепатитом. Выявлена преимущественная эффективность сочетания ЭФЛ и СМ у данных больных в отношении укорочения сроков клинических проявлений заболевания, снижения трансаминазной активности, нормализации показателей холестаза и холестерина. Даны практические рекомендации по лечению больных алкогольным и неалкогольным стеатогепатитом с включением сочетания ЭФЛ и СМ.

Ключевые слова: эссенциальные фосфолипиды; силимарин; алкогольный и неалкогольный стеатогепатит; цитолитический синдром; показатели холестаза; холестерин.

SUMMARY

The issues of steatohepatitis treatment in the pathogenesis of which a major role plays lipid accumulation in hepatocyte and increased processes of free radical oxidation of lipids. Developed a method of treatment of patients with alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis with the inclusion of a combination of essential phospholipids (EPL) and silymarin (SM).

A comparative assessment of results of treatment with the inclusion of a combination of EPL and SM, Essentiale and Carsil in 60 patients with alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis.

Revealed the preferential efficiency of combination EPL and SM in these patients in regard of shortening the time clinical manifestations of disease, reducing transaminase activity, normalization of the cholestasis and cholesterol.

Given practical recommendations of treatment patients with alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis with the inclusion of a combination of EPL and SM.

Keywords: essential phospholipids; silymarin; alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis; cytolytic syndrome; cholestasis indicators; cholesterol.

ВВЕДЕНИЕ

Одной из наиболее актуальных в медико-социальном аспекте проблем современной гепатологии является стеатогепатит — заболевание печени, характеризующееся воспалительной инфильтрацией на фоне жировой дистрофии гепатоцитов. Основным этиопатогенетическим фактором развития

жирового гепатоза и стеатогепатита является алкоголь, который прослеживается у 65% пациентов. Вместе с тем почти четверть века назад были описаны изменения печени, аналогичные картине алкогольной болезни печени. С этого времени выделяют алкогольные (АСГ) и неалкогольные стеатогепатиты

(НАСГ) (L. Lumeng, D. Crabb, 2000; D. Pessayre, A. Mansouri, B. Fromenty, 2002; O.A. Буеверов, 2009; Скрыпник, 2009).

Существует модель патогенеза НАСГ — теория «двух ударов». Теория «первичного удара» — при нарастании ожирения увеличивается поступление в печень свободных жирных кислот, развивается стеатоз печени. Теория «вторичного удара» — реакция окисления свободных жирных кислот и образование продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и реактивных форм кислорода — оксидативный стресс, что приводит к развитию стеатогепатита и имеет наибольшее клиническое и прогностическое значение (F. Farinati и соавт., 2002; М. Крайнеро де Мура, 2001; В.Т. Ивашкин, Ю.О. Шульпекова, 2000; Э.П. Яковенко и соавт., 2003).

Медикаментозное лечение при НАСГ и АСГ в основном проводится гепатопротекторами. В состав наружной мембраны гепатоцитов входят фосфолипиды, холестерин, гликопротеиды. Фосфолипиды придают мембране эластичность. Гепатоциты принимают активное участие в выработке фосфолипидов. В пораженной клетке синтез фосфолипидов снижен, что ведет к уменьшению текучести и проницаемости клеточных мембран и в результате этого к нарушению нормального функционирования гепатоцитов (R.K. Sanghavi, 2005; А.А. Самсонов, 2007). Патогенетически оправдано назначение больным НАСГ эссенциальных фосфолипидов (эссенциале), основное действующее вещество которых — 1,2-дидолилеил-фосфатидилхолин, участвующий в регуляции липидного обмена в гепатоцитах и обладающий антифибротической и антиоксидантной активностью (К.И. Гундерманн, 2002; С.Н. Маммаев и соавт., 2007).

Карсил входит в число базовых гепатопротекторов в лечении стеатогепатитов. Силимарин, входящий в состав препарата, усиливает образование желчи и ускоряет ее выведение, обладает антиоксидантным и мембраностабилизирующим эффектом, повышает защитные свойства печени по отношению к инфекции и различного рода отравлениям (R.K. Sanghavi, 2005; Э.П. Яковенко, 2003; А.А. Самсонов, 2007).

Ограниченная эффективность этих препаратов определяет необходимость поиска новых лекарственных средств, предназначенных для терапии алкогольного и неалкогольного стеатогепатита.

В настоящем исследовании в лечении больных алкогольным и неалкогольным стеатогепатитом использовали сочетание ЭФЛ (1 капсула содержит: лецитин 1000 мг- эквивалентный 500 мг фосфолипидов, состоящих из фосфатидилхолина, фосфатидилэтаноламина, фосфатидилнозитола, фосфатидилсерина) и СМ (препарат расторопши пятнистой — 10 мг).

Цель работы — определить эффективность сочетанной терапии ЭФЛ и СМ у больных алкогольным и неалкогольным стеатогепатитом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе представлены материалы и результаты открытых исследований, проведенных в Москве с 15.11.2009 по 10.10.2010 на базе отделения хронических заболеваний печени № 2 ЦНИИГ.

Биохимические исследования проводились на автоматическом анализаторе AU 400 фирмы *Olimpus*.

Все полученные данные обработаны с помощью пакета прикладных программ *Statistica for Windows v.7.0* (StatSoft Inc., США). Для сравнения данных использовали методы дисперсионного анализа ANOVA, *t*-критерий Стьюдента, Крускала–Уоллиса, Манна–Уитни и Вилкоксона. Статистически значимыми считались отличия при $p < 0,05$.

Связь между изучаемыми показателями оценивалась по результатам корреляционного анализа с вычислением коэффициента корреляции Пирсона (r) и последующим установлением его значимости по критерию t .

Этиологическая верификация диагноза осуществлялась по анамнестическим данным в совокупности с биохимическими показателями (АсТ, ГГТП, ЩФ), изменения которых характерны для алкогольного поражения печени. Пяти больным диагноз подтвержден морфологически.

Для исключения наличия заболеваний печени другой этиологии проводилось иммунологическое исследование специфических антигенов и антител (HBsAg, aHCV, AMA M2, ANA.). Для исключения болезни Вильсона–Коновалова, гемохроматоза всем больным проводили исследование уровня церулоплазмينا, меди и сывороточного железа в крови, содержания меди в суточной моче. Критерием исключения из исследования также являлось наличие у больных сахарного диабета.

Всем больным проводились УЗИ органов брюшной полости и эластометрия печени (фиброскан) для оценки фиброза печени по шкале METAVIR.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Наблюдались 60 больных стеатогепатитом. Больные были разделены на три группы — основная и две контрольные.

Больные основной группы ($n = 30$) наряду с базисной терапией получали сочетание ЭФЛ и СМ по схеме: 1 капс. (1500 мг) 3 раза в день в течение 21 дня. Больным контрольной группы 1 ($n = 15$) проводилось лечение с включением эссенциале 1 капс. (300 мг) 3 раза в день в течение 21 дня. Больные контрольной группы 2 ($n = 15$) получали карсил 1 таб. (35 мг) 3 раза в день — 21 день.

В результате анализа анамнестических, клинических, лабораторных, серологических данных у 25 больных (41,7%) установлен неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и у 35 больных (59,3%) — алкогольный

стеатогепатит (АСГ). В основной и контрольных группах НАСГ и АСГ встречались примерно с одинаковой частотой.

Средний возраст больных в основной группе составил $49,5 \pm 1,7$ года и в контрольных — $46,2 \pm 1,5$ и $51,1 \pm 2,3$ года соответственно ($p > 0,05$). Из них мужчин было 27 (45%), женщин — 33 (55%).

Больные чаще предъявляли жалобы на слабость (50%), желтушность склер и кожи (45%), боль и тяжесть в правом подреберье (43,3%). С меньшей частотой — жалобы на тошноту (30,0%), снижение аппетита (33,3%), метеоризм (20%).

Активность стеатогепатита определялась по уровню трансаминазной активности. При повышении уровня АлТ до 1,5 нормы активность расценивалась как минимальная, при повышении уровня АлТ до 3 норм — как умеренная и при повышении уровня АлТ до 5 норм — как высокая. Сравнимые группы больных были сопоставимы по степени активности стеатогепатита.

На 21-й день лечения у больных стеатогепатитом минимальной активности отмечается снижение цитолитической активности после проведенной терапии без межгрупповых различий ($p > 0,05$). Уровень билирубина к концу лечения снижается до нормальных величин у всех обследованных больных. Уровни показателей холестаза (ГГТП и ЩФ) у больных стеатогепатитом минимальной активности были незначительно повышены (до 1,5 нормы) и в результате проведенной терапии не претерпели существенных изменений (табл. 1).

На 21-й день лечения у больных стеатогепатитом умеренной активности выявляется достоверная разность снижения цитолитической активности между основной и контрольными группами ($p < 0,05$). Причем в основной группе уровень трансаминаз к концу лечения достигает нормальных величин. В контрольных группах их уровни остаются повышенными. Отмечается также достоверная разность снижения уровня общего и непрямого билирубина

Таблица 1

ДИНАМИКА ЦИТОЛИТИЧЕСКОГО СИНДРОМА И ПОКАЗАТЕЛЕЙ ХОЛЕСТАЗА У БОЛЬНЫХ СТЕАТОГЕПАТИТОМ МИНИМАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПРОВЕДЕННОЙ ТЕРАПИИ										
Степень активности	Дни лечения	Показатель	Основная (n = 16)		Контрольная 1 (n = 8)		p ₁	Контрольная 2 (n = 8)		p ₂
			M	m	M	m		M	m	
Минимальная степень активности стеатогепатита (n = 32)	1-й	АлТ (Ед/л)	68,61	0,60	64,70	0,31	0,005	70,6	0,50	0,0618
	21-й	АлТ (Ед/л)	32,47	0,49	39,38	0,40	0,0020	44,3	0,53	0,0020
	1-й	АсТ (Ед/л)	58,45	0,76	58,00	0,81	0,6212	61,2	0,84	0,0321
	21-й	АсТ (Ед/л)	32,50	0,67	38,40	0,76	0,0020	40,2	0,77	0,0010
	1-й	Билирубин общий (мкмоль/л)	28,20	0,54	27,16	0,62	0,2979	26,7	0,62	0,1416
	21-й	Билирубин общий (мкмоль/л)	14,88	0,33	18,60	0,57	0,0001*	17,4	0,30	0,002*
	1-й	Билирубин прямой (мкмоль/л)	4,23	0,17	4,85	0,15	0,0321	4,91	0,19	0,025
	21-й	Билирубин прямой (мкмоль/л)	2,54	0,09	4,24	0,12	0,0001*	3,90	0,20	0,001*
	1-й	Билирубин не прямой (мкмоль/л)	24,0	0,31	22,54	0,43	0,0254	21,7	0,42	0,0018
	21-й	Билирубин не прямой (мкмоль/л)	12,42	0,17	15,01	0,36	0,0001*	13,6	0,23	0,0018
	1-й	ГГТП (Ед/л)	82,73	1,97	78,05	1,01	0,008	82,6	0,70	0,0708
	21-й	ГГТП (Ед/л)	80,41	0,41	74,31	0,57	0,002	76,5	0,80	0,008
	1-й	ЩФ (Ед/л)	130,20	0,45	134,10	1,06	0,0059	109,2	0,73	0,2974
	21-й	ЩФ (Ед/л)	127,1	0,47	130,40	1,15	0,0131	126,2	1,01	0,2446

* — $p < 0,05$ — значимые различия по сравнению с контрольными группами.

**ДИНАМИКА ЦИТОЛИТИЧЕСКОГО СИНДРОМА И ПОКАЗАТЕЛЕЙ ХОЛЕСТАЗА У БОЛЬНЫХ
СТЕАТОГЕПАТИТОМ УМЕРЕННОЙ АКТИВНОСТИ В ЗАВИСИМОСТИ
ОТ ПРОВЕДЕННОЙ ТЕРАПИИ**

Степень активности	Дни лечения	Показатель	Основная (n = 10)		Контрольная 1 (n = 4)		P ₁	Контрольная 2 (n = 4)		P ₂
			M	m	M	m		M	m	
Умеренная степень активности стеатогепатита (n = 18)	1-й	АлТ (Ед/л)	115,69	0,98	108,90	1,46	0,0162	106,03	0,79	0,0047
	21-й	АлТ (Ед/л)	39,49	0,60	62,40	1,19	0,0047*	68,35	1,19	0,0047*
	1-й	АсТ (Ед/л)	79,88	0,95	81,60	0,90	0,3222	83,00	1,33	0,1198
	21-й	АсТ (Ед/л)	34,60	0,52	57,10	2,07	0,0047*	58,70	1,24	0,0047*
	1-й	Билирубин общий (мкмоль/л)	31,00	0,95	30,40	1,06	0,8875	31,20	0,87	0,6208
	21-й	Билирубин общий (мкмоль/л)	17,81	0,34	22,75	2,02	0,1198	24,53	0,43	0,0047*
	1-й	Билирубин прямой (мкмоль/л)	6,12	0,17	5,58	0,29	0,2579	5,30	0,30	0,0660
	21-й	Билирубин прямой (мкмоль/л)	3,76	0,15	4,73	0,17	0,0089*	4,05	0,26	0,3580
	1-й	Билирубин непрямой (мкмоль/л)	24,06	0,23	24,80	0,47	0,1198	25,9	0,50	0,1067
	21-й	Билирубин непрямой (мкмоль/л)	14,10	0,26	20,50	0,53	0,0047*	20,50	0,64	0,0047*
	1-й	ГГТП (Ед/л)	86,71	0,35	80,05	0,96	0,0047	82,90	1,35	0,0089
	21-й	ГГТП (Ед/л)	77,50	0,54	77,30	1,15	1,000	79,40	0,84	0,0847
	1-й	ЩФ (Ед/л)	135,90	1,34	129,53	1,56	0,0477	131,00	1,17	0,0477
	21-й	ЩФ (Ед/л)	130,20	0,59	126,10	0,92	0,0089	128,0	1,24	0,1791

* $p < 0,05$ значимые различия по сравнению с контрольными группами.

в крови после лечения в сравниваемых группах ($p < 0,05$). Уровни ГГТП и ЩФ у больных стеатогепатитом умеренной активности были повышены (до 1,5 нормы) и на фоне проведенной терапии не изменились (табл. 2).

У больных стеатогепатитом высокой степени активности на 21-й день лечения наиболее значимые межгрупповые отличия достигнуты в отношении снижения трансаминаз и гипербилирубинемии ($p < 0,05$). Причем в группе, получавшей сочетание ЭФЛ и СМ, уровни трансаминаз и билирубина в крови нормализовывался в результате лечения, тогда как в контрольных группах их уровни оставались повышенными ($p < 0,05$). Показатели холестаза у больных стеатогепатитом высокой степени активности были повышены (до 1,5 нормы) и к концу проведенной терапии в сравниваемых группах остались без изменений ($p > 0,05$, табл. 3).

В результате проведенной терапии отмечалась статистически достоверная межгрупповая разница снижения уровня холестерина в крови, причем у больных основной группы уровень холестерина снижался до нормальных величин к концу лечения, тогда как в контрольных группах этот показатель оставался повышенным ($p < 0,05$, табл. 4).

Полное исчезновение клинических симптомов в результате лечения у больных стеатогепатитом происходило в основной группе на $10,7 \pm 1,4$ дня, тогда как в контрольных группах на $17,8 \pm 1,3$ и $19,2 \pm 1,8$ дня соответственно ($p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

У больных неалкогольным и алкогольным стеатогепатитом в результате терапии фосфосилом

**ДИНАМИКА ЦИТОЛИТИЧЕСКОГО СИНДРОМА И ПОКАЗАТЕЛЕЙ ХОЛЕСТАЗА
У БОЛЬНЫХ СТЕАТОГЕПАТИТОМ ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ АКТИВНОСТИ В ЗАВИСИМОСТИ
ОТ ПРОВЕДЕННОЙ ТЕРАПИИ**

Степень активности	Дни лечения	Показатель	Основная (n = 4)		Контрольная 1 (n = 3)		P ₁	Контрольная 2 (n = 3)		P ₂
			M	m	M	m		M	m	
Умеренная степень активности стеатогепатита (n = 18)	1-й	АлТ (Ед/л)	154,60	0,95	157,30	2,72	0,4795	148,93	1,96	0,0339
	21-й	АлТ (Ед/л)	45,15	1,19	73,90	2,05	0,0339*	67,30	1,15	0,0339*
	1-й	АсТ (Ед/л)	107,80	0,46	105,50	0,46	0,0439	109,20	0,84	0,1573
	21-й	АсТ (Ед/л)	35,00	0,50	63,80	1,48	0,0339*	69,60	1,46	0,0339*
	1-й	Билирубин общий (мкмоль/л)	32,75	0,58	30,23	0,35	0,0439	29,20	0,71	0,0439
	21-й	Билирубин общий (мкмоль/л)	17,96	0,39	25,63	0,69	0,0339*	24,30	1,25	0,0339*
	1-й	Билирубин прямой (мкмоль/л)	7,43	0,26	6,20	0,21	0,0439	5,70	0,25	0,0539
	21-й	Билирубин прямой (мкмоль/л)	3,30	0,21	5,20	0,21	0,0339*	5,03	0,15	0,0339*
	1-й	Билирубин не прямой (мкмоль/л)	25,30	0,26	24,10	0,96	0,1573	23,50	1,07	0,1573
	21-й	Билирубин не прямой (мкмоль/л)	14,60	0,49	20,50	0,62	0,0339*	19,30	0,81	0,0339*
	1-й	ГГТП (Ед/л)	77,60	1,54	78,30	0,49	1,000	76,90	0,70	1,000
	21-й	ГГТП (Ед/л)	77,08	1,48	77,67	0,96	0,8597	76,80	0,70	1,000
	1-й	ЩФ (Ед/л)	130,13	1,44	128,40	1,25	0,2888	124,20	0,90	0,0339
	21-й	ЩФ (Ед/л)	129,00	1,15	128,80	0,78	0,7237	122,0	0,90	0,0339

* — $p < 0,05$ — значимые различия по сравнению с контрольными группами.

Таблица 4

ДИНАМИКА ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ В РЕЗУЛЬТАТЕ ПРОВЕДЕННОЙ ТЕРАПИИ									
Показатель	Дни лечения	Группы больных							
		основная (n = 30)		контрольная 1 (n = 15)		P ₁	контрольная 2 (n = 15)		P ₂
		M	m	M	m		M	m	
Холестерин (ммоль/л)	1-й	7,47	0,22	7,08	0,23	0,1776	6,95	0,23	0,1426
	21-й	5,26	0,45	6,82	0,18	0,0002*	6,72	0,22	0,0018*

* — $p < 0,05$ — значимые различия по сравнению с контрольными группами.

в основной группе выявлено сокращение сроков выраженности клинических симптомов ($10,7 \pm 1,4$ дня) по сравнению с контрольными группами ($17,8 \pm 1,3$ и $19,2 \pm 1,8$ дня, $p < 0,05$).

На 21-й день лечения в группе больных неалкогольным и алкогольным стеатогепатитом умеренной

и высокой степени активности, получавших сочетанную терапию ЭФЛ и СМ, наблюдались достоверное снижение и нормализация трансаминазной активности за счет АлТ ($39,49 \pm 0,60$; $45,15 \pm 1,19$ Ед/л) и АсТ ($34,6 \pm 0,52$; $35,0 \pm 0,50$ Ед/л), тогда как в контрольных группах уровни АлТ ($62,40 \pm 1,19$;

68,35 ± 1,19 и 73,90 ± 2,05; 67,30 ± 1,15 Ед/л) и АсТ (57,10 ± 2,07; 58,70 ± 1,24 и 63,8 ± 1,48; 69,6 ± 1,46 Ед/л) оставались повышенными ($p < 0,05$).

В основной группе больных стеатогепатитом умеренной и высокой степени активности, получавших ЭФЛ и СМ, к концу лечения достоверно снижался и нормализовывался уровень общего билирубина (17,81 ± 0,34; 17,96 ± 0,39 ммоль/л). В группах больных, получавших карсил и эссенциале, билирубин оставался повышенным (22,75 ± 2,02; 24,53 ± 0,43 и 25,63 ± 0,69; 24,30 ± 1,25 ммоль/л, $p < 0,05$).

На 21-й день лечения у больных основной группы достоверно снижался и нормализовывался уровень холестерина в крови (5,26 ± 0,45 ммоль/л), тогда как в контрольных группах его уровень оставался повышенным (6,82 ± 0,18 и 6,72 ± 0,22 ммоль/л, $p < 0,05$).

Показатели холестаза (ГГТП, ЩФ) у больных во всех группах были незначительно повышены (1,5 нормы), не зависели от степени активности стеатогепатита и в результате проведенной терапии не претерпели существенных изменений ($p > 0,05$).

Побочных эффектов лечения с использованием сочетания ЭФЛ и СМ в комплексной терапии НАСГ и АСГ не выявлено.

ЛИТЕРАТУРА

1. Буеверов А.О. Алкогольный и неалкогольный стеатогепатит: общность и различия. — М.: Реферат, 2009. — 10 с.
2. Гундерманн К.И. Новейшие данные о механизмах действия и клинической эффективности эссенциальных фосфолипидов // Клини. перспект. гастроэнтерол., гепатол. — 2002. — № 3. — С. 21–24.
3. Ивашкин В.Т., Шульпекова Ю.О. Неалкогольный стеатогепатит // Бол. орг. пищевар. — 2000. — № 2. — С. 41–46.
4. Карнейро де Мура М. Неалкогольный стеатогепатит // Клини. перспект. гастроэнтерол., гепатол. — 2001. — № 3. — С. 12–15.
5. Маммаев С.Н., Багомедова Н.В., Богомолов П.О. и др. Цитокиновая система при неалкогольном стеатогепатите // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2007. — № 4. — С. 35–39.
6. Самсонов А.А. Эссенциальные фосфолипиды — «золотой стандарт» в терапии алкогольного и неалкогольного стеатогепатита // Мед. вестн. — 2007. — № 10. — С. 1–4.

Выводы

1. Использование в комплексной терапии НАСГ и АСГ сочетания эссенциальных фосфолипидов и силимарина позволяет сократить сроки клинических проявлений заболевания.

2. Добавление в стандарт лечения НАСГ и АСГ сочетания эссенциальных фосфолипидов и силимарина повышает эффективность терапии, что проявляется в нормализации цитолитического синдрома, гипербилирубинемии, гиперхолестеринемии.

3. Применение сочетания эссенциальных фосфолипидов и силимарина не влияет на уровень показателей холестаза.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

В комплексной терапии больных неалкогольным и алкогольным стеатогепатитом целесообразно использовать препарат сочетающий эссенциальные фосфолипиды и силимарин, который назначается по схеме: 1 капсула 3 раза в день, ежедневно, 21 день.

7. Скрышник И.Н. Неалкогольный стеатогепатит // Новости медицины и фармации. — 2009. — № 11. — С. 331–337.
8. Яковенко Э.П., Григорьев П.Я. Хронические заболевания печени: диагностика и лечение // Рус. мед. журн. — 2003. — Т. 11, № 5. — С. 291–296.
9. Farinati F., Cardin R., Bortolami M. et al. Estrogen receptors and oxidative damage in the liver // J. Hepatol. — 2002. — Vol. 36, Suppl. 1. — 270A.
10. Lumeng L., Crabb D.W. Alcoholic liver disease // Curr Opin Gastroenterol 2000;16:208-18.
11. Pessayre D., Mansouri A.M., Fromenty B. Nonalcoholic steatosis and steatohepatitis. Mitochondrial dysfunction in steatohepatitis // Am. J. Physiol. — 2002. — Vol. 282. — P. 193–199.
12. Sanghavi R.K. Role of membrane regenerators and hepato-protectives in liver diseases. — 2005. — 27 p.