



РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ

Журавлева М. В., Черных Т. М., Каменева Т. Р.

RATIONAL PHARMACOTHERAPY OF NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE IN CHILDREN AND ADULTS

Zhuravleva M. V., Chernykh T. M., Kameneva T. R.

Журавлева
Марина Владимировна
M. I. Zhuravleva
E-mail:
mvzhuravleva@mail.ru

*Журавлева М. В. д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Москва),
Черных Т. М. д.м.н., профессор ВГМА им. Н. Н. Бурденко (Воронеж),
Каменева Т. Р., к.м.н., доцент, ГБУ ГКБ №3 ДЗ г. Москвы
Zhuravleva M. V. DMS, professor, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University
Chernykh T. M. DMS, professor N. N. Burdenko State Medical Academy Voronezh
Kameneva T. R. C.M.S., associate professor, Municipal Hospital №3, City of Moscow*

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2014; 106 (6):56-65
Eksperimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2014; 106 (6):56-65

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) — четко очерченная полиэтиологическая и полипатогенетическая нозологическая форма, характеризующаяся нарушением липидного обмена (главным образом триглицеридов), которые приводят к избыточному отложению липидов в гепатоцитах, ассоциированное с их повреждением, развитием хронического воспалительного процесса, при отсутствии указаний на прием алкоголя в гепатотоксических дозах (у мужчин не более 30 г, а у женщин — не более 20 г в сутки). [3].

Современное понятие НАЖБП охватывает спектр поражений печени, включающий в себя три ее основные формы: жировой гепатоз (ЖГ), неалкогольный (метаболический) стеатогепатит (НАСГ) и цирроз (как исход прогрессирующего НАСГ). Редко исходом НАСГ может являться гепатоцеллюлярная карцинома [5, 6].

В 1988 г. G. Reaven описал симптомокомплекс, включающий гиперинсулинемию, нарушение толерантности к глюкозе, низкий уровень ХС ЛПВП и артериальную гипертонию, дав ему название «синдром X». В 1989 г. J. Kaplan показал, что существенной составляющей «смертельного квартета» является абдоминальное ожирение. В 90-х гг. появился термин «метаболический синдром», предложенный M. Henefeld и W. Leonhardt. Распространенность этого симптомокомплекса приобретает характер эпидемии и в некоторых странах, в том числе и в России, достигает 25–35 % среди взрослого населения. [2]. Пациенты, страдающие МС, имеют максимальный риск развития НАЖБП. Установлен неуклонный рост заболеваемости [5, 7].

Истинная распространенность НАЖБП неизвестна, однако, по оценкам последних исследований, распространенность НАЖБП и НАСГ среди общего числа населения может достигать 20–24 и 3 % соответственно [5, 9]

Неалкогольная болезнь печени, ассоциированная с увеличенным риском возникновения ССЗ, является не только маркерами ССЗ, но и может быть вовлечена в его патогенез. Данный процесс реализуется путем системного высвобождения проатерогенных медиаторов из печени с признаками стеатоза и воспаления или посредством вклада неалкогольной болезни печени в формирование инсулиновой недостаточности и атерогенной дислипидемии. В связи с тем, что смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) занимает 1 место в мире, НАЖБП приобретает еще большее значение, т.к. проведенные исследования дают убедительные доказательства повышенного риска у таких пациентов. У большинства из них ожидается развитие ССЗ в долгосрочной перспективе [10].

В связи с тем, что смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) занимает 1 место в мире, НАЖБП приобретает еще большее значение, т.к. проведенные исследования дают убедительные доказательства повышенного риска у таких пациентов. У большинства из них ожидается развитие ССЗ в долгосрочной перспективе [8].

Данные о распространенности НАЖБП в России до недавнего времени отсутствовали. В 2007 г. было проведено открытое многоцентровое рандомизированное проспективное исследование — наблюдение

DIREG_L_01903, позволившее получить информацию об эпидемиологии заболевания в России [12]. Всего обследовано 30 417 человек в возрасте от 18 до 80 лет, средний возраст которых составил 47,8 года. НАЖБП диагностировалась с помощью критериев, примененных в итальянском исследовании Dionysos [13]. В результате исследования НАЖБП была выявлена у 26,1 % пациентов, среди них цирроз печени обнаружен у 3 % больных, стеатоз — у 79,9 %, стеатогепатит — у 17,1 %. В возрастной группе до 48 лет НАЖБП отмечалась у 15 %, от 48 лет — у 37,4 % пациентов. Было установлено, что наиболее распространенными факторами риска в популяции НАЖБП являются АГ, дислипидемия, гиперхолестеринемия и АО. [11].

НАЖБП может быть как проявлением различных заболеваний, так и самостоятельной патологией. Согласно современным представлениям выделяют первичную и вторичную НАЖБП. Первичная НАЖБП наиболее часто развивается при наличии сахарного диабета 2-го типа, ожирения и гиперлипидемии, может являться проявлением метаболического синдрома [4, 14].

Наиболее часто НАЖБП ассоциируется с нарушениями липидного и углеводного обменов. У 25–95 % больных она сочетается с ожирением, и / или с сахарным диабетом, и / или с дислипидемией. Пациенты с метаболическим синдромом имеют максимальный риск развития ЖД печени. Существенную роль в повышении восприимчивости к НАЖБП, вероятно, играют генетические факторы, о чем свидетельствуют семейные случаи, межэтнические вариации, а также различные типы естественного течения заболевания у лиц с одинаковыми или сходными факторами риска и условиями окружающей среды. Вторичный стеатоз печени, НАСГ [15], НАЖБП могут развиваться в результате приема некоторых лекарственных препаратов (глюкокортикоиды, синтетические эстрогены, противоопухолевые, антибактериальные, нестероидные противовоспалительные препараты и др.), при воздействии гепатоксических веществ (фосфор, яды грибов, органические растворители). [3], развитии синдрома мальабсорбции вследствие хирургического вмешательства (как последствия наложения илеоэюнального анастомоза, билиарно-панкреатической стомы, расширенной резекции тонкой кишки и др.); при хронических заболеваниях желудочно-кишечного тракта, сопровождающихся синдромом мальабсорбции (хронический панкреатит, неспецифический язвенный колит); при длительном (более 2 недель) парентеральном питании; быстром снижении массы тела; абеталипопротеинемии, липодистрофии конечностей, болезни Вебера–Крисчена, болезни Вильсона–Коновалова [4].

Патогенез НАЖБП представляет собой сложный многофакторный процесс. В основе патогенеза НАСГ лежит периферическая инсулинорезистентность [17–19]. Посредством тирозинкиназы происходит внутриклеточное нарушение передачи сигнала после активации инсулинового рецептора [18]. Точный механизм нарушения данного пути обмена веществ до конца не ясен. Решающим, по-видимому, становится выделение жировой ткани, особенно

жировой тканью брыжейки ФНО- α , а также лептина и ряда других белковых медиаторов. ФНО- α снижает регуляцию сигнала инсулиновый рецептор-субстрат и тем самым уменьшает транслокацию на клеточной мембране транспортирующего глюкозу белка GLUT-4. Как следствие уменьшается количество утилизируемой клеткой глюкозы. Периферическая инсулинорезистентность ведет к гиперинсулинизму, что обуславливает блокирование митохондриального β -окисления. Гормон жировой ткани лептин также имеет важное значение. Резистентность к лептину или его дефицит приводят к усиленному накоплению липидов и нарушению β -окисления жирных кислот в печени. Также при НАЖБП снижается уровень гормона жировой ткани адипонектина, в связи с чем, нарушаются внутриклеточные сигналы, такие как активация МАП-киназы и пероксисомального пролиферативного ядерного рецептора, что усиливает накопление липидов в печени. Свободные жирные кислоты оказывают гепатотоксическое действие. В норме свободные жирные кислоты (СЖК) подвергаются нейтрализации следующими путями: митохондриальное β -окисление, продукция и секреция липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), синтез связывающего жирные кислоты белка, синтез триглицеридов. [16].

При НАЖБП различные механизмы нейтрализации СЖК ограничены. СЖК могут индуцировать цитохром P 450 2 E 1 с последующей продукцией реактивных форм кислорода, которые путем усиления перекисного окисления липидов приводят к активации фиброгенеза. Другой механизм представлен увеличенным поступлением эндотоксинов из кишечника в печень. Так же как и при алкогольном поражении печени, происходит выделение цитокинов звездчатыми клетками Купфера. Цитокины, в первую очередь ФНО- α , вносят вклад, с одной стороны, в патогенез гепатита, с другой стороны, в развитие периферической инсулинорезистентности [16, 20, 21]

Для НАЖБП не характерна яркая симптоматика. Клиническая картина при жировой дистрофии печени и НАСГ практически не различима. НАЖБП чаще всего обнаруживается случайно в ходе врачебного обследования. Такие симптомы, как чувство тяжести, дискомфорта в правом подреберье, повышенная утомляемость и сонливость, наблюдаются примерно у 50 % пациентов, но не являются специфическими. При непосредственном исследовании у 75 % больных определяется увеличение печени, обычно без пальпаторной болезненности. Признаки портальной гипертензии обнаруживаются редко, хотя увеличение селезенки имеет место примерно в 25 % случаев. Считается, что НАЖБП является наиболее частой причиной случайно обнаруженного изменения печеночных проб, обуславливающей от 50 до 90 % всех случаев. При НАСГ активность сывороточных трансаминаз стабильно повышена, но составляет не более 4 норм. Обычно активность АлАТ превышает таковой показатель АсАТ, при трансформации в цирроз преобладает активность АсАТ. У 30–60 % больных НАСГ отмечается не более чем 2-кратное повышение активности щелочной фосфатазы (ЩФ) и γ -глутаматтранспептидазы

(ГГТП). У 50 % больных выявляется повышенное содержание ферритина, что обычно ассоциируется с фиброзом. Современные визуализирующие методики, включающие УЗИ, КТ и МРТ, дают возможность выявить стеатоз (если вовлечено более трети печени), но не позволяют надежно диагностировать НАСГ или фиброз. При УЗИ отмечается диффузное усиление эхогенности ткани печени, при КТ — равномерно пониженная плотность структуры печени. О переходе жировой дистрофии печени в НАСГ нельзя в полной мере судить на основании жалоб, результатов лабораторных исследований и данных методов лучевой диагностики. Это можно сделать только с помощью гистологического исследования. В этой связи встает вопрос о целесообразности проведения биопсии печени. Большинство исследователей отмечают, что для установления диагноза в типичных случаях проведения биопсии не требуется. [3]

Поскольку в большинстве случаев НАЖБП характеризуется благоприятным течением, необходимость активного лечения возникает только при прогрессировании болезни или его высоком риске цирроза печени как исхода НАСГ. [3]

Рациональная фармакотерапия хронических диффузных заболеваний печени, в том числе НАЖБП остается одной из ведущих и сложных в практике гастроэнтерологов и терапевтов. Современная фармакотерапия является многокомпонентной по своему составу и назначению, следовательно, врач в первую очередь руководствуется принципом сочетания высокой эффективности и безопасности проводимой фармакотерапии, возможности воздействия на основные звенья патогенеза, а также прогнозированием взаимодействия и метаболизма лекарственных средств. [23]

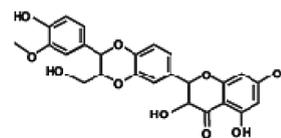
Согласно современным рекомендациям в качестве терапии первой линии НАЖБП — изменение образа жизни и нормализация массы тела. Медикаментозная терапия НАЖБП должна быть направлена на повышение чувствительности тканей к инсулину, уменьшение степени окислительного стресса и повреждения печени. Для лечения предлагаются следующие лекарственные средства: метформин, тиазолидиндионы, статины, фибраты, пентоксифиллин, эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ), УДХК, витамин Е, адеметионин, силимарин, бетаин, N-ацетилцистеин, глицирризиновая кислота, препараты альфа-липоевой кислоты, пре и пробиотики. Обоснованием для назначения того или иного препарата (либо комбинации) является его способность воздействовать на один или несколько патогенетических механизмов НАЖБП. [22]

Несмотря на успехи, достигнутые в последнее время в лечении хронических заболеваний печени, в клинической практике нередки ситуации, когда назначение этиотропной терапии по тем или иным причинам невозможно, и, в то же время, требуется уменьшение активности воспалительного процесса. Традиционно для этой цели используются препараты, относящиеся к группе гепатопротекторов, которые, как предполагается, повышают устойчивость печени к патологическим воздействиям, усиливают её детоксикационную функцию путем активации различных ферментных систем (в том

числе системы цитохрома P450 и других микросомальных ферментов), а также способствующих восстановлению её функции при различных повреждениях, тем самым способствуя замедлению прогрессирования заболевания. Учитывая отсутствие прямого воздействия на этиологию заболевания, принципиальным направлением действия препаратов гепатопротекторной группы является влияние на патогенетические механизмы, лежащие в основе заболеваний печени и, вследствие этого, замедление прогрессирования заболевания. Эти механизмы сложны и разнообразны, зависят от этиологии заболевания (вирусная, аутоиммунная, токсическая и т.д.), однако все они характеризуются клеточным повреждением, сопровождающимся воспалительной реакцией, цитолизом и в конечном итоге, развитием и прогрессированием фиброза. Единой классификации препаратов группы гепатопротекторов не существует. [24]

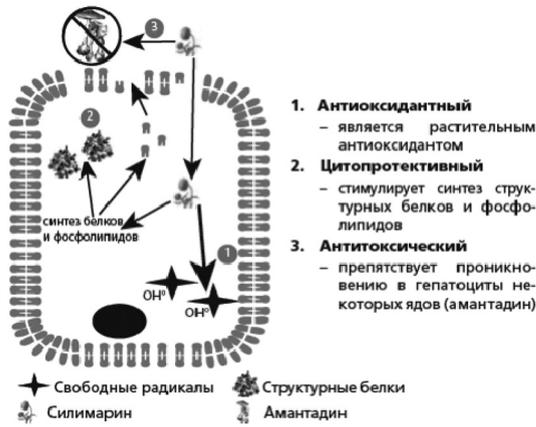
Гепатопротекторы принято подразделять по происхождению на несколько групп: фосфолипидные и липосомальные препараты; производные деоксихолевой кислоты; синтетические препараты; растительные полифенолы, а также комбинированные лекарственные средства. [23].

Наиболее часто среди гепатопротекторов растительного происхождения применяется силимарин.



Силимарин — это комплексный препарат, который содержит смесь биофлавоноидов семян пятнистой расторопши (*Silybum marianum*), известной также как чертополох молочный, марьин татарник, колючник, татарник серебрястый) [25]. Основным фармакологически активным веществом считается силибинин (60 %), также в состав входят: изосилибинин (5 %), силикристин (20 %), силидианин (15 %), по молекулярной структуре близкие к стероидам, изосиликристин и таксифолин.

Силимарин обладает антифибротическим, выраженным антиоксидантным, гепатопротективным, и антитоксическим свойствами. Механизм его действия до конца неясен, считается, что он связан с подавлением перекисного окисления липидов, вследствие чего предотвращается повреждение клеточных мембран. В гепатоцитах препарат стимулирует полимеразу А ядра, что способствует увеличению синтеза белков на рибосомах, а также повышению образования фосфолипидов. Это приводит к стабилизации и уменьшению проницаемости клеточных мембран и ингибированию перекисного окисления липидов. В итоге силимарин предотвращает потери компонентов клетки (трансаминаз), что проявляется уменьшением синдрома цитолиза. Кроме того, силимарин препятствует проникновению в клетку некоторых гепатотоксических веществ, в частности ядов бледной поганки: фаллоидина и аманитина, т.е. является специфическим антидотом. Также у силимарина обнаружены антифибротические свойства, связанные



с его способностью повышать клиренс свободных радикалов и с непосредственным подавлением синтеза коллагена. [25].

Кратко механизм действия силибинина в составе силимарина характеризуется следующим:

1. Нормализует обмен жиров в самих печеночных клетках:
 - а) уменьшает образование жира (в том числе холестерина) пропорционально повышению его поступления из крови;
 - б) изменяет синтез жиров в сторону увеличения удельного веса липопротеинов низкой плотности.
2. Препятствует повреждению структуры внешних и внутренних мембран гепатоцитов, которые, с одной стороны, защищают клетки печени от

проникновения в них токсинов, в том числе и жиров.

3. Восстанавливает запасы глутатиона в клетках печени, с помощью которого гепатоциты детоксицируют различные химические вещества (в том числе алкоголь и ксенобиотики).
4. Активизирует синтез структурных белков в клетках печени, что способствует регенерации поврежденных клеток. [26]

Точки применения силимарина исходя из его механизма действия при основных клинически значимых синдромах заболеваний печени можно определить исходя из анализа патогенетических механизмов и диагностических признаков данных заболеваний (таблица 1).

Ю. А. Кучерявый, С. В. Морозов. Гепатопротекторы: рациональные аспекты применения. Учебное пособие для врачей. М.: Форте Принт, 2012. — 36 с.: [24].

Относительно действия силимарина на липидный обмен, уже первые эксперименты на животных продемонстрировали снижение синтеза холестерина в печени под действием силибинина (Schriewer H. and Rauen H. M., 1977), а также снижение экскреции с желчью холестерина, без воздействия на пул желчных кислот (Nassuato G., Iemmo R. M., et al., 1991). На фоне диеты с высоким содержанием холестерина у крыс, силимарин оказывал нормализующее действие на синтез липопротеидов низкой плотности, обеспечивая надежную защиту от гиперхолестеринемии (Skottova N. And Krecman V., 1998). Эти

| Основные клинические синдромы заболеваний печени | Патогенетический механизм | Диагностические признаки |
|--|--|--|
| Синдром цитолиза | Разрушение гепатоцитов (некрозы и дистрофия) | В анализах крови: ↑АЛТ, ↑АСТ ↑ЛДГ (прем. ЛДГ4 и ЛДГ3) ↑железа, ↑ферритина ↑билирубина (за счет обеих фракций) |
| Синдром холестаза | Внеклеточный — нарушение продвижения желчи в виде застоя в желчных протоках. Внутриклеточный — ультраструктурные изменения гепатоцита, накопление компонентов желчи в гепатоците. | Кожный зуд, ксантомы В анализах крови: ↑щелочной фосфатазы (ЩФ) ↑гамма глутамилтранспептидазы (ГТ) ↑холестерина ↑билирубина (преимущественно прямой фракции) ↑желчных кислот в крови ↑уробилина в моче, ↓стеркобилина в кале |
| Мезенхимально-воспалительный синдром | Внутрипеченочные и системные изменения показателей клеточных и гуморальных иммунных реакций | Лихорадка, артралгии, лимфаденопатии. В анализах крови: ↑СОЭ, С-реактивного белка ↑уровня иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG), ↑титра аутоантител |
| Синдром печеночно-клеточной недостаточности | Снижение антиоксидантных и синтетических функций гепатоцитов | Снижение массы тела, «печеночные знаки» В анализах крови: ↓общего белка, альбумина, холестерина ↓ПТИ и фибриногена, ПВ и МНО, ↑билирубина (преимущественно непрямой фракции) |
| Образование фиброза печени | Замещение гепатоцитов рубцовой соединительной тканью вплоть до развития цирроза печени | ↑плотности печеночной ткани (по данным эластометрии), Прогрессирование стадий фиброза по данным биопсии печени. При циррозе — появление портальной гипертензии. В анализах крови: ↑сывороточных маркеров фиброза гиалуроновая к-та, пропептид-III-проколлаген и др.) |

Рис. 1. Основные механизмы гепатопротективного действия силимарина
Ю. А. Кучерявый, С. В. Морозов. Гепатопротекторы: рациональные аспекты применения Учебное пособие для врачей. М.: Форте Принт, 2012. — 36 с.: [24].

Таблица 1. Патогенетические механизмы при заболеваниях печени.

результаты были подтверждены, и авторы заявили об антиатеросклеротическом эффекте силимарина (Bialecka M., 1997). В другом исследовании показано торможение окисления липопротеидов низкой плотности поддействием силимарина и силибинина (Wallace S., Vaughn K., et al., 2008). Влияние силимарина на клеточную проницаемость тесно связано с качественным и количественным изменением мембранных липидов (уровень холестерина и фосфолипидов) (Velussi M., Cernigoi A. M., et al., 1997; Lang I., Nekam K., et al., 1990). Это означает, что силимарин может также оказывать действие на другие блоки липидов печени, что может повлиять на секрецию липопротеидов и их поглощение. Было показано, что силимарин и силибинин снижают синтез и скорость обмена фосфолипидов в эксперименте. Кроме того, силибинин способен нейтрализовать два эффекта этанола у крыс: ингибирование синтеза фосфолипидов и снижение включения глицерина в липиды изолированных гепатоцитов (Ramellini G., Meldolesi J., 1976; Luper S., 1998; Feher J. And Lengyel G., 2008; Lieber C. S., Leo M. A., Cao Q., et al., 2003). Кроме того, силибинин стимулирует синтез и увеличивает активность фосфолипидов печени крыс, как в нормальных условиях, так и после интоксикации галактозамином (Schriewer H., Weinhold F., 1973). [27].

Силибинин обладает свойствами предотвращать перекисидацию ЛПНП (Locher R, Suter PM, 1998), нормализовать липидный профиль при гипертриглицеридемии и регулировать всасывание холестерина в ЖКТ (Skottova N., et al., 2003, 2004, 2006). Способность силимарина предотвращать и уменьшать проявления интоксикации тетрахлоридом углерода, одним из самых используемых в экспериментах гепатотоксином, были продемонстрированы *in vitro* и *in vivo* в работах Muriel P 1990., и Mourelle M, 1991., 1989, Favari L. 1997. с соавторами и во многих других. Было обнаружено, что силимарин предотвращает нарушение структуры и состава клеточных мембран, уменьшает количество коллагена при циррозе, индуцированном тетрахлоридом углерода, при этом эффективен, как при острых, так и при хронических интоксикациях [25]. При изучении влияния силимарина на звездчатые клетки печени у животных при искусственно вызванном неалкогольном поражении печени четыреххлористым углеродом, было показано, что силимарин подавляет их активацию. (Mina Kim, 2012).

На модели экспериментального неалкогольного стеатогепатита было показано, что силибин проявляет антиоксидантное, гипоинсулинемическое и гепатопротективное действие при индуцированном стеатогепатитом поражении печени. Применение силибинина способствовало уменьшению признаков стеатоза, воспаления и НАСГ-индуцированного перекисного окисления липидов. Отмечено снижения уровня инсулина плазмы и фактора некроза опухоли (TNF- α). Было показано, что силибинин снижает высвобождение кислорода и нормализует уровень глутатиона. (Yara Haddad, Diane Vallerand, 2009). На модели экспериментального неалкогольного

стеатогепатита было выявлено, что силибинин оказывает модулирующий эффект на уровень липидов и ингибирующий на транскрипционный фактор NF- κ B (Salamone F¹, Galvano F., 2012). Grattagliano I¹, Diogo CV (2013) показали, что витамин-E-содержащий силибинин-фосфолипидный комплекс эффективно противодействует жировой дегенерации гепатоцитов, изменению митохондрий, способствует нормализации уровня глутатиона и тиоредоксин антиоксидантной активности. (Grattagliano, 2013).

Несмотря на то, что расторопша пятнистая считается одним из наиболее изученных лекарственных средств растительного происхождения в гепатологии (Luper S., 1998; Gazák R. et al., 2007; Юрьев К. Л., 2010а; б), интерес к изучению терапевтических свойств ее препаратов и механизмов их действия не ослабевает. Индикатором значимости силимарина и его компонентов для медицины является экспоненциальное увеличение количества научных публикаций — более 800 за период с 2002 по 2007 г. (Gazák R. et al., 2007). [38].

Всего в базе публикаций PubMed (PubMed.gov) имеет место 2114 публикаций (на апрель 2014 года включительно), в которых упоминается Silymarin. Из них 12 публикаций посвящено исследованиям по применению силимарина при хронических диффузных заболеваниях печени (ХДЗП), без циррозов: из них 3 мета-анализа и 8 рандомизированных клинических исследований. В 5-ти клинических исследованиях, общей численностью 447 пациентов, отмечен положительный эффект применения силимарина при ХДЗП, причем в 3-х исследованиях (202 пациента) эффективность подтверждена данными гистологических исследований. В мета-аналитических исследованиях, описывающих применение силимарина более чем у 1000 пациентов, отмечается, что смертность, ассоциированная с ХДЗП, уменьшается, если используется силимарин. При оценке безопасности указывается, что силимарин не увеличивает риск развития неблагоприятных реакций. В обзоре авторов из Израиля (Hassan Azaizeh, Bashar Saad, et al., 2006) указывается, что силимарин является одним из часто используемых препаратов при заболеваниях печени в восточном средиземноморском регионе (Said O., Khalil K., et al., 2002). [27].

Рациональность назначения силимарина у больных неалкогольным стеатогепатозом и НАЖБП также продолжает оставаться актуальным вопросом. Согласно утверждению ряда исследователей, НАЖБП является проявлением метаболического синдрома, который ассоциируется с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (Ильченко Л. Ю. 2007), поэтому изучение влияния силимарина на показатели углеводного и жирового обмена приобретает особое значение, как в плане терапии НАЖБП, так и в отношении позитивного влияния этого препарата на течение сахарного диабета, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца (таблица 2).

Большое практическое значение является получение объективных количественных данных по эффективности и безопасности применения препаратов силимарина у пациентов НАЖБП.

| Исследование | Патология | Инсулин | Глюкоза | Тощачевая глюкоза | АЛТ | АСТ | Гликоцирированный гемоглобин | Холестерол | ЛПВП | ЛПНП | Триглицериды |
|---|-------------------------------|---------|---------|-------------------|-----|-----|------------------------------|------------|------|------|--------------|
| ПККИ Velussi M. и др., 1997 (140) | Алк. цирроз и СД II | + | + | + | | | + | | | | |
| РПККИ Huseini H. F. et al., 2006 (149) | СД II | | | + | + | + | + | + | + | + | + |
| РПККИ группы Loguercio C. с соавт., 2006-07, 2012 (141-143) | НАСГ, НСV | + | | | + | + | | | | | |
| РПККИ Hashemi S. и др., 2009 (45) | НАСГ | | | - | + | + | | - | - | - | - |
| РПККИ Hajagha-mohammadi A. A., 2009, 2012 (144, 145) | НАСГ | + | | + | + | + | | + | | | + |
| РПККИ Lirussi F. с соавт., 2002 (150) | СД II хр. гепатиты | | + | | - | - | | - | - | | + |
| РПККИ Hussain S. A. 2007 (151) | СД II, терапия глибенкламидом | | + | + | | | + | | | | |

Таблица 2.
Влияние силимарина на некоторые показатели углеводного и жирового обменов, концентрацию инсулина, АЛТ, АСТ. [25].

Примечание:
+ — положительное воздействие, - — отрицательное воздействие. [25].

Методы

В исследовании использован метод ретроспективного анализа, систематического обзора литературы и синтеза первичных данных в целях получения суммарных объективных показателей» (ChalmerI., AltmanD.G. 1995). Число пациентов получавших лечение изучаемым препаратом, является дискретной случайной величиной. Частота (или статистическая вероятность) данного события при небольшом количестве пациентов в одном исследовании носит в значительной мере случайный характер и может заметно изменяться от одного исследования к другому. Однако, при увеличении числа участников частота такого события всё более теряет свой случайный характер, приближаясь с незначительными колебаниями к некоторой средней постоянной величине. [1]

В данном анализе были оценены результаты 10 исследований применения препарата силибинина при НАЖБП с суммарным количеством

пациентов, принимавших препараты силибинина, 408 человек.

С целью уменьшения возможной систематической ошибки, для анализа были отобраны только те исследования, которые содержали данные с оценкой эффективности препаратов силимарина. Первоначально вся информация тщательно просматривалась. Полученные в результате систематизации данные были сведены в единую таблицу, содержащую библиографические сведения, тип выборки и число пациентов, используемые дозировки, длительность приёма препарата и описание эффективности и нежелательных явлений. [1]

Только те исследования, в которых содержались точные количественные данные, были сохранены для дальнейшего анализа (табл. 3).

В итоге получилась выборка из 10 открытых проспективных опубликованных исследований [3, 4, 28-35].

Результаты исследования

При анализе представленных данных 10 открытых проспективных исследований применения силимарина у пациентов с НАЖБП в возрасте от 11 до 65 лет в дозе от 140 до 420 мг в день, курсами от 1,5 до 12 месяцев, выявлена достоверная положительная динамика клинических проявлений и лабораторных показателей основного патологического процесса. Нежелательные явления (НЯ),

как правило, носили временный характер, отмечена диарея, извращение вкуса, зуд; серьезных НЯ отмечено не было. [33].

Таким образом, по результатам проведенного аналитического обзора силимарин является достоверно эффективным и безопасным лекарственным средством у пациентов с НАЖБП.

Таблица 3.
Обзор исследований, отобранных для анализа эффективности силимарина при НАЖБП

| Первый автор / Год публикации / ссылка | Выборка исследования | N (силмапие) | Доза и длительность приёма | Результаты |
|--|---|--|---|---|
| 1. Federico A., A new silybin vitamin E-phospholipid complex improves insulin resistance and liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease: preliminary observations // Gut. – 2006. – Vol. 55, N 6. – P. 901–902. | 85 пациентов: 59 НАЖБП (группа А) and 26 ХВГС в комбинации с НАЖБП, (группа В). | 53 (39 НАЖБП и 14 НСВ+НАЖБП) | 4 дозы в день комплекса силибина-витамин Е-фосфолипиды (силибинин 94мг, фосфатидилхолин 194 мг, витамин Е 90 мг); 12 месяцев. | Индекс массы тела (BMI) увеличился примерно в 70% случаев. Ультразвуковые признаки стеатоза равнялись от 0 до 3,90 (p<0.01). Отмечено снижение уровня трансминаз в группе А. Имеет место снижение уровня гиперинсулинемии в обеих группах, а также значительное уменьшение всех показателей фиброза печени, хотя стойкий эффект получен только для пациентов группы В. Была выявлена значительная корреляция между улучшением основных показателей: фиброза, индекса массы тела, ультразвуковых признаков стеатоза, ГГТ, инсулинемией, уровнями металлопротеиназы 2 (ММР-2); трансформирующего фактора роста (TGF-β) (p<0.01). Группа А АЛТс 79 до 59 p<0.01 ГГТс 75 до 60 p<0.01 Инсулинемия (μU/ml) от 41,5 до 30,6 p<0.05 НОМА от 12.3 до 6.4 p<0.01 Группа В АЛТ с 69 до 62 p<0.01 ГГТ с 18 до 83 p<0.01 Инсулинемия (μU/ml) от 36 до 28 p<0.05 индекс инсулинорезистентности (НОМА) от 8,4 до 6,2 p<0.01 |
| 2. Loguericio S., Federico The effect of a silybin-vitamin E-phospholipid complex on nonalcoholic fatty liver disease: a pilot study // Dig. Dis. Sci. – 2007. – Vol. 52, N 9. – P. 2387–2395. | 85 пациентов: 59 НАЖБП (группа А) and 26 ХВГС в комбинации с НАЖБП, (группа В). | 53 (39 НАЖБП и 14 НСВ+НАЖБП) | 4 дозы в день комплекса силибина-витамин Е-фосфолипиды (силибинин 94мг, фосфатидилхолин 194 мг, витамин Е90 мг); 6 месяцев. | Группа А показала значительное снижение выраженности стеатоза при ультразвуковом исследовании. Уровень печеночных трансминаз гиперинсулинемии имел тенденцию к нормализации у всех пациентов, получавших исследуемый препарат. Была выявлена значительная корреляция между показателями фиброза, индекса массы тела, инсулинемией, уровнем трансформирующего фактора роста плазмы (TGF-β), фактором некроза опухоли альфа, ГГТ, показателями стеатоза. |
| 3. Hajjaghamohammadi AA, Efficacy of Silymarin in Decreasing Transaminase Activities in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Controlled Clinical Trial. Hepat. Mon. 2008;8(3):191–195. | 50 пациентов (32 мужчины и 18 женщин) | 25 пациентов | По одной таблетке (140 мг силимарина) в день в течение 8 недель | Значимое снижение уровня АЛТ и АСТ с 103.1 до 41.4 и с 53.7 до 29.1 Ед/литр соответственно в группе лечения (p < 0.001), при этом в группе плацебо такого эффекта не наблюдалось. |
| 4. Hashemi S J., A placebo-controlled trial of silymarin in patients with nonalcoholic fatty liver disease // Hepat. Mon. – 2009. – Vol. 9, N 4. – P. 265–270. | 100 неалкогольный стеатогепатит | 50 пациентов, 28 мужчин and 22 женщины | силимарин в дозе 280 мг на протяжении 24 недель | Положительное влияние на АЛТ (нормализация в 52% случаев против 18% в группе плацебо, 113.03 и 73.14 Ед/литр до и после лечения соответственно, (P = 0.001)). АсАТ оказалась маркером, еще более чувствительным к терапии: статистически значимое снижение концентрации этого фермента до нормального уровня (AsAT < 40) отмечено у 62% больных (против 20% в группе плацебо, p<0.0001). Снижение уровня АсАТ составило 71.42и 49.66 Ед/литр до и после лечения соответственно. Каких-либо значимых побочных эффектов отмечено не было. |

| | | | | |
|---|---|---------------------|---|--|
| <p>5. Hajiaghamohtamadi A.A. Effects of metformin, pioglitazone, and silymarin treatment on non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled pilot study. <i>Hepat. Mon.</i> 2012 Aug;12(8):e6099.</p> | <p>66 пациентов с НАЖБП, 24 женщины, 42 мужчины</p> | <p>22 пациента</p> | <p>Силимарин по 140 мг/день, 2 месяца</p> | <p>2-х месячная терапия силимарином не только влияла на активность трансаминаз, но и уменьшала уровень тошкотовой глюкозы и инсулина в сыворотке, холестерина и триглицеридов, что приводило к уменьшению показателя инсулинорезистентности (индекс HOMA-IR). В этом исследовании силимарин ожидаемо превосходил эффективность пиоглитазона и метформина во влиянии на показатели жирового и углеводного обмена. Уровень сахара в крови натощак (FBS) ммоль/л с 95.95 до 93.95. Триглицерид (TG) мг/дл с 254.18 до 239. SНОL а, мг/дл с 191.68 до 181.32. Уровень инсулина, ммоль/л с 14.20 до 13.50. индекс инсулинорезистентности (HOMA-IR) с 2.9 ± 0.93 до 2.7 ± 0.85. АСТ, Ед/литр с 56 до 37.77. ААЛТ, Ед/литр с 78.73 до 53.05.</p> |
| <p>6. Бугорова Л.И., Возможности использования Легалона при неалкогольной жировой болезни печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 03, 2010, стр.86-91</p> | <p>70 больных (37 мужчин, 33 женщины) в возрасте от 23 до 65 лет с НАЖБП.</p> | <p>35 пациентов</p> | <p>Легалон по 140 мг 3 раза в день, в течение 2 месяцев</p> | <p>У подавляющего большинства 92 % пациентов I группы отмечалось субъективное улучшение самочувствия. Выявлено достоверное снижение активности сывороточных трансаминаз: в подгруппе Iау 100 % больных и в подгруппе I В у 80 % больных, зафиксирована нормализация активности ГГТ. Существенной динамики жение трансаминаз с 3 до 1,5 нормы, у всех пациентов выявлена нормализация ГГТ. Существенной динамики ЩФ, билирубина за время исследования не выявлено. У 4 пациентов с сахарным диабетом уменьшилась потребность в приеме сахароснижающих препаратов. Дополнительное применение Легалона в отличие от контрольной группы привело также к улучшению липидного спектра (достоверному снижению уровня общего холестерина и триглицеридов). У 4 (40 %) пациентов с ЖД печени и у 5 (20 %) пациентов с НАСТ отмечена положительная УЗИ-динамика в виде уменьшения размеров печени. По данным УЗ-холецистографии (после пробного завтрака), сократительная функция желчного пузыря нормализовалась у 5 (11 %) пациентов при его исходной гипотонии.</p> |
| <p>7. Loguercio C, Silybin combined with phosphatidylcholine and vitamin E in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. <i>FreeRad. Biol. Med.</i> 2012 May 1;52(9):1658-65.</p> | <p>179 пациентов с НАЖБП; из которых 36 HCV-позитивны. 41 пациент был, проанализированы по протоколу.</p> | <p>69 пациентов</p> | <p>Силимарин 2 раза в день, 12 месяцев.</p> | <p>Значительное улучшение самочувствия больных, снижение концентрации инсулина в крови, уменьшение лечения для трансаминаз, HOMA и гистологических показателей. Отмечено некоторое улучшение индекса массы тела (15% против 2,1%). У HCV-позитивных пациентов в группе терапии комплексом силимарина-гокоферол-ЭФЛ отмечали улучшение показателей фиброгенеза.</p> |
| <p>8. Бабаян М. Л., Хавкин А. И. Гепатопротекторная терапия при заболеваниях печени у детей. <i>Лечащий врач</i>, 01/13</p> | <p>9 детей (6 мальчиков и 3 девочки) в возрасте от 11 до 15 лет</p> | <p>9 пациентов</p> | <p>Легалон в возрастной дозировке от 5 до 10 мг/кг/сут (1-3 капсулы в сут, 1 капсула 140 мг), 1,5 месяца.</p> | <p>При обследовании пациентов через 1,5 месяца Масса тела несколько снизилась у 4 детей (57%) с ожирением. При этом средний ИМТ в данной группе детей составил 96,6 ± 1,0 перцентили. При исследовании биохимических показателей выявилось достоверное снижение активности сывороточных трансаминаз (АЛТ — 51,1 ± 18,2 Ед/л, АСТ — 43,5 ± 6,6 Ед/л). У 56% детей уровень АЛТ нормализовался, у 22% - снизился. Уровень АСТ нормализовался у 33% и 22% — снизился. Уровень ГГТ после лечения был нормальным у всех детей. ЩФ снизился до нормальных показателей у 2 детей, билирубин — у одного ребенка. У остальных детей данные показатели (ЩФ и билирубин) существенно не менялись. Что касается детей с гиперлипидемией, у одного пациента после лечения нормализовался уровень холестерина, у второго — уровень триглицеридов. На фоне лечения Легалоном наблюдалась положительная динамика ультразвуковой картины в виде уменьшения размеров печени у 3 детей из 5 (60%), а у 5 детей из 9 (56%) — выявлялось улучшение ее эхогенности.</p> |
| <p>9. Tarang Taghvaei, Efficacy of Silymarin on Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis. <i>J Mazandaran Univ Med Sci</i> 2013, 23(98): 164-171</p> | <p>41 пациентов с НАЖБП</p> | <p>20 пациентов</p> | <p>Силимарин 140 мг 2 раза в день, 6 месяцев.</p> | <p>Значительное улучшение ультразвуковой картины стеатоза (P= 0.03). Значительное снижение уровня печеночных трансаминаз (АЛТ P= 0.002 и АСТP= 0.01).</p> |
| <p>10. Fulvio Saccarroti, World J Hepatol. Mar 27, 2013; 5(3): 109-113</p> | <p>72 пациента (40 мужчин и 32 женщины)</p> | <p>72 пациента</p> | <p>Силимарин в составе комплексного препарата витамин Е, витамин В12, глюта-тион (3.5 г) 2 раза в день, 3 месяца.</p> | <p>Индекс массы тела (BMI) значительно отличался до и после лечения у всех пациентов. Значение уровня глюкозы натощак снизилось с 105 ± 0.7 мг/мл до 101 ± 0.5 мг/мл после курса жесткой диеты и лечения силимарином. Индекс инсулинорезистентности (HOMA-IR) изменился от 6.42 ± 0.4 до 5.27 ± 1.2, разница была незначительной. Изменение уровня общего холестерина отмечено от 205.7 ± 9.3 мг/дл до 200.6 ± 8.1 мг/дл после лечения. Уровень липопротеидов низкой плотности (LDL-C) и липопротеидов высокой плотности (HDL-C) имели тенденцию к снижению (157.4 ± 4.3 и 43.6 ± 2.1 мг/дл до лечения и 136 ± 1.8 и 45.8 ± 1.1 мг/дл, соответственно). Уровень триглицеридов имел статистически незначимое снижение от 178.4 ± 4.1 до 155.7 ± 3.4 мг/дл. Тогда как, SteatoTest показал статистически значимые отличия (P < 0.001) со снижением показателей от 0.71 ± 0.07 в начале лечения до 0.40 ± 0.05 после. Уровень сывороточного АЛТ статистически значимо снизился (P < 0.01) с 109.48 ± 4.4 до 75.12 ± 3.3 Ед/л. АСТ также значительно (P < 0.05) уменьшился от 72.39 ± 8.4 Ед/л до 48.65 ± 3.2 Ед/л). Изменение отношения АСТ/АЛТ не было признано значимым (от 0.66 ± 0.4 до 0.64 ± 0.9). Уровень ГГТ снизился от 45.51 ± 1.2 до 29.33 ± 1.1, разница достоверна (P < 0.001). Уровень фактора некроза опухоли (TNF-α) также статистически значимо изменился (P < 0.001). Гепаторенальный индекс снизился от 2.5 ± 0.3 до 1.8 ± 0.6. Снижение было признано значительным (P < 0.05).</p> |

Обсуждение полученных результатов

Актуальная проблема использования лекарственных средств, обладающих гепатопротекторной активностью, у пациентов с заболеваниями печени требует осторожного и тщательно взвешенного подхода. Это связано и с увеличением количества

больных, страдающих заболеваниями гепатобилиарной системы различной этиологии, и с требованиями, предъявляемыми современной концепцией доказательной медицины.

Рекомендации

Рекомендации по назначению растительных средств (силлимарина) больным неалкогольным стеатогепатозом уже имеются в ряде руководств 2010 г. по диагностике и лечению этой нозологии. В том числе, в руководстве Китайской ассоциации по изучению болезней печени, в котором в числе препаратов, рекомендованных пациентам с неалкогольной болезнью печени, упомянут и силлимарин [36,37]; в рекомендациях по лечению НАЖБ для семейных

врачей Канады, где указывается на целесообразность использования в качестве одного из антиоксидантов-силибибинин. (Grattagliano I., Portincasa P., et al., 2007).

Анализ проведенных клинических исследований убедительно показал эффективность и безопасность применения силибинина у пациентов НАЖБП, что позволит проводить рациональную фармакотерапию этой сложной междисциплинарной проблемы.

Литература

1. *Стуклов Н. И.* Мета-анализ данных переносимости питьевой формы глюконата железа (II), меди и марганца (препарат Тотема) при лечении железодефицитной анемии у детей и взрослых. «Земский Врач» № 4 (15) –2012
2. *Юдашева Т. В., Демичева О. Ю.* Метаболический синдром — основы патогенетической терапии. Лечащий врач 10/03, Симпозиум, Эндокринология.)
3. *Буторова Л. И., Цибилова Т. А., Калинин А. В.* Возможности использования Легалона при неалкогольной жировой болезни печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 03, 2010, стр.86–91
4. *Бабаян М. Л., Хавкин А. И.* Гепатопротекторная терапия при заболеваниях печени у детей, Лечащий врач, 01/13
5. *Кособян Е. П., Смирнова О. М.* Современные концепции патогенеза неалкогольной жировой болезни печени. САХАРНЫЙ ДИАБЕТ. Выпуск № 1 / 2010
6. *Adams L. A., Lindor K. D.* Nonalcoholic fatty liver disease // *Ann. Epidemiol.* — 2007. — 17. — P. 863–869.
7. *Nahum Méndez-Sánchez, Marco Arrese, Daniel Zamora-Valdés, Misael Uribe.* Current Concepts in the Pathogenesis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease // *Liver Int.* — 2007. — 27 (4). — P. 423–433.
8. *Targher G., Marra F., Marchesini G.* Increased risk of cardiovascular disease in non-alcoholic fatty liver disease: causal effect or epiphenomenon? // *Diabetologia.* — 2008. — 51. — P. 1947–1953.
9. *Ground K. E.* Liver pathology in aircrew // *Aviat. Space. Environ. Med.* — 1982. — 53. — P. 14–18.
10. *Волкова Н. Н.* Возможности препарата Эслидин в терапии неалкогольной жировой болезни печени в практике врача. РМЖ. Русский медицинский журнал: Независимое издание для практикующих врачей. — 2012. — т. 20, № 15. — С. 782–787. — ISSN 132–4368
11. *Балукова Е. В., Успенский Ю. П.* Место пробиотиков в лечении неалкогольной жировой болезни печени // РМЖ. 2012. № 15. С. 788.
12. *Драпкина О. М.* Неалкогольная жировая болезнь печени как компонент метаболического синдрома. / О. М. Драпкина, Д. С. Гацולהва, В. Т. Ивашкин // Российские медицинские вести. 2010. № 2. С. 72–78.
13. *Bellentani S.* Clinical course and risk factors of hepatitis C virus related disease in general population: report from the Dyonosos study // *S. Bellentani, G. Pozzato // Gut.* 1999. Vol. 44. № 3. P. 874–880.
14. *Burt A. D., Mutton A., Day C. P.* Diagnosis and interpretation of steatosis and steatohepatitis // *Semin Disgn-Pathol.* 1998; 15: 246–258.
15. *Hassink S. G.* A Clinical Guide to Pediatric Weight Management and Obesity. Lippincott Williams and Wilkins, 2007; 114–129.
16. *Машарова А. А.* Неалкогольный стеатогепатит: от патогенеза к терапии, <http://medi.ru/doc/a43gas0102.htm>
17. *Chitturi S., Abeygunaskera S., Farrell G. C et al.* NASH and insulin resistance: insulin hepersecretion and specific association with the insulin resistance Syndrom // *Hepatology/* — 2002 — N 35. — P. 373–379.
18. *Neuschwander-Tetri B. A., Caldwell S. H.* Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single topic Conference // *Hepatology/* — 2003 — N 37. — P.1202–1219.
19. *Sanyal A. J., Campbell-Sargent C., Mirshahi F., Rizzo W. B. et al.* Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities // *Gastroenterology/* — 2001. — N20. — P.1183–1192.].
20. *А. О. Буеверов* Гепатиты. Рациональная диагностика. Эотар-Медиа. 2010 16. Tilg H., Diehl A. M. Cytokines in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — N 343. — P. 1467–1476.
21. *Путер Р. МакНелли* «Секреты гастроэнтерологии, издание второе». Бином 2005
22. *Минушкин О. Н., Масловский Л. В.* Лечение жировой болезни печени различной этиологии: современные рекомендации. <http://www.gepatit.ru/biblioteka>
23. *Журавлева М. В.* Эслидин® — новое средство в терапии диффузных заболеваний печени. *Consilium Medicum* № 08 2009
24. *Кучерявый Ю. А., Морозов С. В.* Гепатопротекторы: рациональные аспекты применения. Учебное пособие для врачей. М.: Форте Принт, 2012. — 36 с.:
25. *Матвеев А. В.* Гепатопротекторы. Анализ международных исследований по препаратам группы лекарств для печени — Симферополь: ВД «АРИАЛ», 2013. — 384 с.
26. *Буторова Л. И.* Жирная печень: кто виноват и что делать? Пособие для пациентов, москва, 2012.
27. *Мараховский Ю. Х.* Легалон R. Монография. — Фармацевтическая компания Rottapharm|Madaus. www.rottapharm-madaus.ru

28. *Federico A.*, A new silybin vitamin E-phospholipid complex improves insulin resistance and liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease: preliminary observations // *Gut*.— 2006.— Vol. 55, N 6.— P. 901–902.
29. *Loguercio C., Federico* The effect of a silybin-vitamin e-phospholipid complex on nonalcoholic fatty liver disease: a pilot study // *Dig. Dis. Sci.*— 2007.— Vol. 52, N 9.— P. 2387–2395
30. *Hajjaghamohammadi AA*, Efficacy of Silymarin in Decreasing Transaminase Activities in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Hepat. Mon.* 2008;8 (3):191–195.
31. *Hashemi S.J.*, A placebo controlled trial of silymarin in patients with nonalcoholic fatty liver disease // *Hepat. Mon.*— 2009.— Vol. 9, N 4.— P. 265–270.
32. *Hajjaghamohammadi AA*. Effects of metformin, pioglitazone, and silymarin treatment on non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled pilot study. *Hepat. Mon.* 2012 Aug;12 (8): e6099.
33. *Loguercio C*, Silybin combined with phosphatidylcholine and vitamin E in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *Free Radic. Biol. Med.* 2012 May 1;52 (9):1658–65.
34. *TarangTaghvaei*. Efficacy of Silymarin on Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2013, 23 (98): 164–171
35. *FulvioCacciapuoti*, *World J Hepatol.* Mar 27, 2013; 5 (3): 109–113
36. *В. Матвеев, Е. И. Коняева, Н.В. Матвеева* Эффективность силимарина при хронических диффузных заболеваниях печени. *РЖГГК*.— 2011.— Т. 21.— № 5.— С.64–69.
37. *AFan J.G., Jia J.D., Li Y.M. et al.* Guidelines for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: update 2010 // *J. Dig. Dis.*— 2011.— Vol. 12, N 1.— P. 38–44.
38. *Юрьев К. Л.* Силимарин: эффекты и механизмы действия, клиническая эффективность и безопасность. Часть III. Новые эффекты и области применения. Текущие клинические испытания. Редакция «Украинского медицинского журнала», № 2 (82) III — IV 2011 г.