

О.М. АНТОНЕНКО, к.м.н., врач-гастроэнтеролог, клинико-диагностический центр «Этерик», Москва

ТОКСИЧЕСКИЕ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ:

ПУТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ

В настоящее время проблема заболеваний печени, токсического генеза приобретает все большую актуальность в связи с высокими темпами развития химической и фармацевтической промышленности, широким внедрением их продукции во все сферы жизни человека, злоупотреблением алкоголем и его суррогатами.

Ключевые слова: печень, токсины, гепатопротекторы, эссенциальные фосфолипиды

К токсическим поражениям печени (ТПП) относится широкая группа заболеваний, связанных с гепатотоксическим действием веществ различного происхождения, вызывающих той или иной степени выраженности морфологические изменения ткани печени и связанные с ними обменные нарушения.

Гепатотоксическим эффектом обладают некоторые продукты бытовой химии, пестициды, алкоголь, ряд лекарственных препаратов, вещества промышленного происхождения. ТПП также может возникнуть при отравлении грибами и продуктами, содержащими афлотоксин (перезимовавшее зерно, кукуруза, рис). Следует отметить, что ТПП может развиваться независимо от пути проникновения токсического для печени вещества в организм человека – ингаляционного, парентерального или внутреннего.

В зависимости от остроты воздействия фактора и его повреждающей силы ТПП может проявляться в форме массивного некроза гепатоцитов с развитием острой печеночной недостаточности либо в форме хронической интоксикации с постепенным нарастанием дегенеративных изменений в печени.

В острых случаях (типичный пример – отравление бледной поганкой) нередко происходит гибель больного. У выживших же пациентов массивный некроз печени переходит в цирроз.

При хронической интоксикации симптомы ТПП нарастают постепенно. Так, алкогольный цирроз печени, который составляет 50% всех цирротических изменений органа, как правило, развивается на протяжении 10 и более лет.

■ ТПП, ВЫЗВАННЫЙ ПРОМЫШЛЕННЫМИ И БЫТОВЫМИ ЯДАМИ

К бытовым и промышленным ядам, вызывающим поражение печени относят:

- хлорированные углеводороды (хлористый метил, хлороформ, четыреххлористый углерод, дихлорэтан и др.);
- хлорированные нафталины и дифенилы (галовакс);
- бензол и его производные (нитробензол, толуол, тринитротолуол, анилин и др.);
- металлы и металлоиды (свинец, ртуть, золото, фосфор, мышьяк и др.).

Все эти вещества биотрансформируются гепатоцитами путем деструкции или окисления.

При отравлении гепатотоксическими веществами, применяющимися в промышленности и быту, возникают разнообразные по своим проявлениям клинические симптомы, вызывающие определенную трудность в диагностике. Для своевременного выявления причины заболевания печени и определения токсического фактора лечащему врачу необходимо:

- установить возможное гепатотоксическое вещество на основании анализа характера производственного процесса;
- отследить аналогичные симптомы поражения у других лиц;
- тщательно проанализировать предшествующий анамнез больного;
- оценить клиническую симптоматику и данные лабораторных исследований.

Только с учетом всех вышеперечисленных факторов возможно четко установить причину заболевания и оказать эффективную и быструю помощь больному.

■ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ

Медикаментозные поражения печени — одна из важнейших проблем гепатологии ввиду их широкой распространенности в клинической практике. Печень играет ведущую роль в метаболизме и биотрансформации большинства лекарственных веществ.

Лекарственные поражения печени наиболее часто обуславливают цитостатики, противотуберкулезные препараты, препараты, использующиеся в схемах химиотерапии в онкологии, антибиотики, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), сердечно-сосудистые, нейро- и психотропные препараты, т. е. фактически все современные ЛС.

Наиболее тяжелые формы лекарственного повреждения печени могут возникать в результате приема парацетамола и тетрациклина (большие дозы), фторотана (средство для наркоза), вальпроевой кислоты (противосудорожное средство), допегита, тубазида (изониазида), пергексилена (коронаролитик), ниаламида (антидепрессант), фурадонина, кордарона, фиалорудина (противовирусный нуклеозид).

Особое внимание следует обратить на токсическое действие некоторых растений на печень. Использование валерианы, дубровника, комбучи, карликового дуба, чистотела, александрийского листа при определенных условиях может спровоцировать развитие гепатита. Применение Melissa болотной, шлемника и стеблелиста может обусловить некроз гепатоцитов. Назначение препаратов на основе экстрактов растений категорически противопоказано при активных гепатитах и других заболеваниях, сопровождающихся печеночной недостаточностью.

Патогенез медикаментозных поражений печени, несмотря на многочисленные исследования, изучен недостаточно.

Выделяют три механизма лекарственного поражения печени:

- прямое токсическое действие препарата на клетки печени;
- токсическое действие метаболитов лекарственных средств;

■ иммуноаллергические поражения печени (идиосинкразия).

В настоящее время прямое токсическое действие препаратов на гепатоциты встречается крайне редко, вследствие ужесточения контроля за побочным действием лекарственных препаратов. Токсическое действие метаболитов ЛС можно представить в следующей последовательности: первая фаза — метаболизм лекарственных препаратов; вторая фаза — биотрансформация лекарственных метаболитов; экскреция продуктов биотрансформации с желчью или мочой.

■ В зависимости от остроты воздействия фактора и его повреждающей силы ТПП может проявляться в форме массивного некроза гепатоцитов с развитием острой печеночной недостаточности либо в форме хронической интоксикации с постепенным нарастанием дегенеративных изменений в печени

ТПП, возникающие при прямом воздействии лекарственного вещества или его метаболитов, определяются дозой и временем приема препарата, воспроизводятся в эксперименте и развиваются у большинства лиц. Иммуноаллергические реакции, возникающие при приеме лекарств, не зависят от принятой дозы, а развиваются лишь у немногих лиц, особенно чувствительных к данному препарату.

В клинической картине хронических лекарственных поражений печени отмечается отсутствие каких-либо специфических данных, которые могли бы служить клиническими маркерами лекарственной этиологии заболевания. Для хронических лекарственных гепатитов характерны различной степени выраженности абдоминально-болевой и диспепсический синдромы, гепатомегалия, гиперферментемия.

■ ТИПЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ

В зависимости от степени повышения уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) и щелочной фос-

Таблица 1. Типы лекарственных поражений печени

Синдром	АЛТ	ЩФ	АЛТ/ЩФ
Гепатоцеллюлярный тип поражения	> 2	Норма	> 5
Холестатический тип поражения	Норма	> 2	< 2
Смешанный тип поражения	> 2	> 2	2–5

фатазы (ЩФ) выделяют три типа медикаментозных поражений печени [6] (табл. 1).

В случае гепатоцеллюлярного типа поражения отмена препарата приводит к улучшению биохимических показателей в течение 2 нед. При холестатическом или смешанном типе поражения положительная динамика может отсутствовать в течение 4 нед. (табл. 2–3). Биохимические сдвиги, существующие более длительное время, позволяют предположить наличие сопутствующего заболевания печени или иную этиологию имеющихся наруше-

ний (вирусный, аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз и т. д.).

Определить характер гепатотоксической реакции удастся не всегда. Например, применение комбинированных пероральных контрацептивов может вызывать изменение биохимических показателей печени, а иногда и желтуху. Однако при этом не бывает ни некроза или жировой дистрофии печени, ни системных проявлений.

Для постановки диагноза лекарственного ТПП необходимы несколько критериев, позволяющих уточнить диагноз и подтвердить ее лекарственный характер:

■ **хронология возникновения осложнений**

Необходим тщательный сбор анамнеза пациента (времени между возникновением клинических проявлений, а также началом и прекращением приема лекарственного препарата (ЛП) с предполагаемой гепатотоксичностью, т. к. для каждого из них имеется свой латентный период, знание кото-

Таблица 2. Холестатический тип лекарственного поражения печени

Тип холестаза	Основные патогенетические механизмы	Клинические особенности
Канальцевый: – Андрогенные и анаболические стероиды – Эстроген- и гестагенсодержащие контрацептивы – Циклоспорин А	– Подавление активности Na ⁺ /K ⁺ -АТФазы и других транспортных белков – Уменьшение текучести мембран синусоидов – Повреждение околоканальцевых микрофиламентов – Нарушение плотности межклеточных контактов	– Кожный зуд – Повышение уровня билирубина – Преходящее повышение АЛТ, АСТ – Повышение ЩФ
Паренхиматозно-канальцевый: – Сульфаниламиды – Пенициллины – Макролиды – Антигистаминные – Гипогликемические (производные сульфонилмочевины)	– Иммунное повреждение гепатоцитов – Разрушение цитоскелета клеток – Нарушение целостности канальцев (мембран, плотных контактов) – Воспалительная инфильтрация портальных трактов	– Кожный зуд (может сохраняться несколько месяцев после отмены препарата) – Повышение уровня билирубина – Повышение АЛТ, АСТ – Повышение ЩФ

Таблица 3. Гепатоцеллюлярный тип лекарственного поражения печени

Название	Лекарственная группа	Изменения биохимических показателей
Парацетамол	Ненаркотический анальгетик	Повышение АЛТ, АСТ > 30 N
Хлорзоксазон	Центральный миорелаксант	Повышение АЛТ, АСТ > 30 N, повышение билирубина
Кокаин	Наркотик	Повышение АЛТ, АСТ > 100 N, ДВС-синдром
Галотан	Средство для ингаляционного наркоза	Повышение АЛТ, АСТ > 10 N, повышение ЩФ
Изониазид	Противотуберкулезное средство	Повышение АЛТ, АСТ > 2 N
Метилдопа	Антигипертензивное средство центрального действия	Повышение АЛТ, АСТ > 5 N
Ловастатин	Гиполипидемическое средство	Повышение АЛТ, АСТ > 2 N
Гидралазин	Вазодилатор	Повышение АЛТ, АСТ > 2 N
Кетоконазол	Противогрибковое средство	Повышение АЛТ, АСТ > 2 N

рого помогает в диагностике). Так, гепатотоксическое действие после приема ацетаминофена или ядовитых грибов проявляется в течение 48 ч, в то время как иммунологически опосредованные реакции могут иметь латентный период от нескольких недель до месяцев. Холестаз, обусловленный приемом амоксициллина/клавуланата, обычно развивается через 1–2 нед. после приема ЛП, поэтому чаще выявляется после завершения его применения.

■ *оценка временной связи выявленных клинико-лабораторных синдромов, характеризующих повреждение печени, с приемом ЛП*

■ *регресс клинической симптоматики после отмены лечения*

Регресс клинических признаков осложнения после отмены лечения — довольно четкий диагностический признак. Регресс может быть длительным (более месяца), при этом учитывается нормализация уровня аминотрансфераз.

■ *рецидив осложнения после повторного введения препарата*

При повторном применении лекарства, ранее уже вызвавшего гепатит, рецидив осложнения рассматривается как результат действия данного лекарства.

■ *отсутствие другой возможной этиологии*

Необходимо обязательное проведение дифференциальной диагностики между медикаментозными гепатитами и вирусными гепатитами, первичным билиарным циррозом печени, алкогольным гепатитом. Кроме того, важно исключить поражение печени вследствие тяжелого инфекционного заболевания, шока, сердечно-сосудистой недостаточности, глистных инвазий, заболеваний желчных путей.

■ *результаты лабораторно-инструментальных исследований*

К исследованиям, позволяющим проводить дифференциальную диагностику лекарственного гепатита с другой возможной патологией печени, относятся биохимические исследования сыворотки крови (спектр печеночных ферментов), иммуноферментный анализ (маркеры вирусных гепатитов и опухолевого процесса) и инструментальные методы исследования (УЗИ, КТ, лапароскопия с биопсией печени, ЭРХПГ).

Значение морфологического исследования печени при ее лекарственных поражениях ограничено ввиду широкого спектра гистологических изменений, возникающих под влиянием лекарств, наличия гистологических изменений, свойственных хроническому заболеванию печени другой этиологии.

■ **Для хронических лекарственных гепатитов характерны различной степени выраженности абдоминально-болевой и диспепсический синдромы, гепатомегалия, гиперферментемия**

Диагностика лекарственных поражений печени представляет собой нелегкую задачу. Главным в диагностике является факт исчезновения клинических и биохимических нарушений после отмены препаратов, которые могли бы оказать гепатотоксическое действие. Дифференциальная диагностика необходима прежде всего с вирусным гепатитом. В пользу последнего будет свидетельствовать обнаружение маркеров вирусов гепатита в сыворотке крови и ткани печени. Немаловажным является определение характера холестаза, в частности, дифференциация холестаза медикаментозного происхождения и обтурационной желтухи, вызванной другими причинами. В случае одновременного применения нескольких лекарственных препаратов трудно определить, с каким из них связано поражение печеночной ткани. Иногда этот вопрос можно решить только при повторном применении подозреваемого препарата. Для раннего выявления медикаментозных поражений печени полезен мониторинг функции печени в первые недели или месяцы лекарственной терапии.

■ **АЛКОГОЛЬНОЕ ПОРАЖЕНИЕ ПЕЧЕНИ**

В клинической практике наиболее часто встречаются алкогольные поражения печени. В США от алкогольной болезни печени ежегодно погибают до 13 000 человек. Риск поражения печени увеличивается при приеме 40–80 г чистого этанола в день. Для женщин, по мнению большинства исследователей,

безопасной дозой является доза 20 г в день. Развитие алкогольной болезни печени не зависит от типа спиртных напитков, и при расчете суточной дозы необходимо учитывать только общую концентрацию этанола. Факторами, способствующими развитию алкогольной болезни печени, являются: пол (большая чувствительность женщин к этанолу), генетический фактор (высокая активность алкогольдегидрогеназы и низкая активность ацетальдегиддегидрогеназы), дефицит питания, инфекция гепатотропными вирусами (В и С), одновременный прием некоторых лекарственных препаратов (изониазид, ацетаминофен и др.), гепатотоксический эффект которых усиливается алкоголем [2].

Основными клиническими формами алкогольного поражения печени являются: стеатоз, острый алкогольный гепатит (латентная, желтушная, холестатическая и фульминантная его формы), хронический алкогольный гепатит, цирроз печени [3].

Из чего складывается точная и быстрая диагностика этих поражений печени? Необходимыми ее компонентами являются следующие.

1. Тщательный сбор анамнеза, при анализе которого учитываются частота, количество и вид употребляемых алкогольных напитков. Часто пациенты склонны скрывать эти факты. Поэтому для практического применения были предложены различные анкеты, наиболее известная из которых CAGE. Она включает в себя следующие вопросы: ощущение необходимости сокращения приема алкогольных напитков, раздражение на критику окружающих при употреблении больших количеств напитков, ощущение чувства вины после приема алкоголя, синдром похмелья в утренние часы [3, 4]. Утвердительный ответ на два или более вопросов является положительным тестом на скрытую алкогольную зависимость.

2. Клиническая картина зависит от формы и тяжести поражения печени. Она может включать в себя выраженную слабость, анорексию, тупую боль в области правого подреберья, тошноту, рвоту, похудание, желтуху, зуд кожи, потемнение мочи, обесцвечивание кала, лихорадку. При тяжелых формах поражения могут развиваться геморрагический синдром, почечная недостаточность, выраженная

энцефалопатия. При осмотре больного могут отмечаться увеличение печени и селезенки, телеангиэктазии, пальмарная эритема, гинекомастия, контрактура Дюпоитрена, отеки ног, асцит, расширение подкожных вен брюшной стенки.

3. В лабораторных показателях могут иметь место нейтрофильный лейкоцитоз, ускорение СОЭ, повышение показателей билирубина (в основном за счет прямой фракции), гипертрансаминаземия (соотношение АСТ/АЛТ превышает 2), повышение показателей g-глутамилтранспептидазы и щелочной фосфатазы, повышение концентрации иммуноглобулина А. При тяжелом течении заболевания нарастают гипербилирубинемия, выявляются изменения в белковом спектре крови, увеличиваются показатели мочевины и креатинина. Любой из этих симптомов может быть разной степени выраженности и зависит от формы заболевания и тяжести его течения.

■ В настоящее время в клинической практике препараты ЭФЛ широко используются при токсических (особенно алкогольных) поражениях печени, неалкогольном стеатогепатите, а также для «медикаментозного прикрытия» при назначении гепатотоксичных лекарств

4. С целью дифференциальной диагностики в настоящее время широко применяется морфологическое исследование печени, при котором выявляются баллонная и жировая дистрофия, тельца Мэллори, признаки фиброза с перисинусоидальным расположением волокон, лобулярная инфильтрация полиморфноядерными лейкоцитами, участки фокального некроза. Характерно усиление отложения железа в печени. Цирроз печени, развивающийся сначала как микронодулярный, в дальнейшем приобретает черты макронодулярного.

■ ТЕРАПИЯ ТПП

Целью терапии при ТПП является устранение действия повреждающего фактора (отмена препа-

рата) и явлений интоксикации, купирование клинических проявлений.

При тяжелом течении с выраженной печеночно-клеточной недостаточностью назначают глюкокортикоидные препараты. Доказана высокая клиническая эффективность кортикостероидов при алкогольном гепатите с высокой степенью активности. Влияние стероидной терапии на выживаемость больных сохраняется в течение года, однако в дальнейшем без лечения нивелируется на протяжении 2 лет, что связано с формированием и прогрессированием цирроза печени.

В настоящее время для лечения и профилактики ТПП патогенетически оправданным считается назначение препаратов, обладающих гепатопротективным эффектом.

В современной клинической практике применяются гепатопротекторы, имеющие достаточную доказательную базу. В первую очередь это относится к препаратам, содержащим в качестве основного действующего вещества эссенциальные фосфолипиды, хорошо зарекомендовавшие себя на протяжении последних десятилетий. Фосфолипиды – это высокоспециализированные липиды, являющиеся компонентами мембран клеток и клеточных структур организма. Гепатопротективное действие ЭФЛ основывается на ингибировании процессов перекисного окисления липидов, в частности воздействия на супероксиддисмутазу и малоновый диальдегид, которые рассматриваются как одни из ведущих патогенетических механизмов развития поражений печени. Восстанавливая наружную мембрану полиненасыщенных жирных кислот в гепатоцитах, ЭФЛ уменьшают доступ кислорода к ним, тем самым снижая скорость образования свободных радикалов.

Таким образом, действие ЭФЛ заключается:

- в восстановлении структуры мембран гепатоцитов;
- антифибротическом эффекте за счет предотвращения аккумуляции коллагена;
- нормализации метаболизма липидов печени, являясь структурными и функциональными элементами липопротеидов;
- ингибирования перекисного окисления липидов;
- гиполипидемическом эффекте;
- гипогликемическом эффекте.

Поскольку препараты, содержащие ЭФЛ, восстанавливают структуру и функции клеточных мембран и обеспечивают торможение процесса деструкции клеток, их использование при ТПП является патогенетически обоснованным.

Впервые ЭФЛ как ЛС были выделены из соевых бобов путем разработки и использования технологий высокой очистки для лечения токсических (алкогольных) поражений печени. Более чем 50-летнее изучение и терапевтическое применение препаратов, содержащих ЭФЛ, подтвердили высокую эффективность и безопасность ЭФЛ. В настоящее время в клинической практике препараты ЭФЛ широко используются при токсических (особенно алкогольных) поражениях печени, неалкогольном стеатогепатите, а также для «медикаментозного прикрытия» при назначении гепатотоксичных лекарств.

Рост числа ТПП послужил обоснованным поводом для поиска новых гепатопротекторов на основе уже проверенных ЭФЛ. Введение в состав различных дополнительных соединений может позволить расширить спектр показаний для применения гепатопротекторов и повысить их эффективность.

Например, L-карнитин относится к липотропным веществам, избирательно взаимодействующим с липидами, он стимулирует процесс утилизации жирных кислот. L-карнитин – ключевой фактор переноса жирных кислот в митохондрии, где жиры окисляются в процессе бета-оксидации. Дополнительный прием L-карнитина сопровождается не только достоверным уменьшением уровней липидов и триглицеридов в крови, но и повышенной мобилизацией жирных кислот из жировой ткани, что сопровождается объективным снижением веса и уменьшением жировой дистрофии печени. Витамин Е является универсальным антиоксидантом, который защищает полиненасыщенные кислоты и липиды мембран гепатоцитов от перекисного окисления и повреждения свободными радикалами.

В этом плане безусловный интерес представляет новый гепатопротектор с комбинированным запатентованным составом – БАД Гепагارد Актив®, одна капсула которого содержит эссенциальные фосфолипиды, L-карнитин и витамин Е. Гепагارد Актив® по своему составу принципиально выгодно отличается

от других средств для защиты печени. Эссенциальные фосфолипиды (лецитин), L-карнитин и витамин Е в составе Гепатарда Актив® обладают взаимосоиливающим гепатопротекторным эффектом, в котором выгодно сочетаются фармакодинамические свойства фосфолипидов с витамином Е и липотропное действие L-карнитина. Комплексное использование фосфолипидов, L-карнитина и витамина Е в одной капсуле оказывает выраженное мембранопротекторное, липотропное, гиполлипидемическое и гипохолестеринемическое действие.

Принимается Гепатард Актив® в дозировке 1 капсула 3 раза в день, продолжительность курса – не менее 1 мес. После курсового применения гепатопротектора отмечается улучшение функционального состояния печени, ее метаболической и детоксикационной функции, а также происходит нормализация липидного профиля за счет снижения

уровня холестерина в крови. Прием БАД Гепатард Актив® положительно влияет не только на состояние печени, но и улучшает физические и психические аспекты качества жизни наших пациентов.

ТПП представляют собой достаточно сложную в диагностическом плане и трудную для лечения задачу. Несмотря на очевидные успехи, достигнутые за последние годы в понимании патогенеза этой группы болезней и разработке подходов к их патогенетической терапии, интерес к этой проблеме не ослабевает. Прогрессирующее течение этих заболеваний с развитием классического цирроза печени требует не только использования всех имеющихся в настоящее время диагностических и терапевтических возможностей, а и дальнейшей разработки новых эффективных способов лечения и методов их первичной и вторичной профилактики.



ЛИТЕРАТУРА

- Гундерманн К.-Й. Новейшие данные о механизмах действия и клинической эффективности эссенциальных фосфолипидов. *Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол.*, 2002;2:21-24.
- Ткач С.М. Эффективность и безопасность гепатопротекторов с точки зрения доказательной медицины. *Здоровье Украины*, 2009;6.
- Ильченко Л.Ю., Корович Т.И. Лекарственная болезнь печени. Роль гепатопротекторов в ее терапии. *Медицинский совет*, 2013;10:32-37.
- Звягинцева Т.Д. Новые возможности в лечении токсических гепатитов. *Здоровье Украины*, 2006;8.
- Буевров А.О., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Алкогольная болезнь печени. *Рос. мед. журнал*, 2001;2(3):61-65.
- Белокрылова Л.В. Влияние эссенциальных фосфолипидов на структурно-функциональную организацию клеточных мембран тромбоцитов у больных ишемической болезнью сердца. Автореф. дисс. на соиск. уч. степ. канд. мед. наук. Тюмень, 1998.
- Сухарева Г.В. Алкогольная болезнь печени. *Consilium medicum*, Приложение. 2003;1:26-28.
- Подымова С.Д. Болезни печени. Руководство для врачей. 3-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 1998.
- Самсонов А.А., Плотнокова Е.Ю., Никушина И.Н., Талицкая Е.А., Краснова М.В., Краснов О.А. Алкогольная болезнь печени и алкоголизм – две болезни, одна проблема. *Медицинский совет*, 2013;10:38-41.
- Кан В.К. Холестаз: новое в патогенезе, диагностике и лечении. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии*, 1997;3:25-29.
- Майер К.П. Гепатит и последствия гепатита: Практическое руководство. М., 2004.
- Грищенко Е.Б. Место эссенциальных фосфолипидов в современной терапевтической практике. *Медицинский совет*, 2013;3:52-57.
- Моисеев С.В. Лекарственная гепатотоксичность. *Клиническая фармакология и терапия*, 2005;14(1):10-14.
- Щекина М.И. Роль гепатопротекторов в терапии дислипидемий. *Медицинский совет*, 2013;3:58-60.
- O'Shea RS, Dasarathy S, McCullough AJ: Alcoholic Liver Disease. *Hepatology*, 2010;51(1):307-328.
- Maddrey WC: Alcoholic hepatitis: Clinicopathologic features and therapy. *Semin Liv Dis*, 1998;8(1):91-102.
- Груевич К.Г. Какие фосфолипиды «эссенциальнее»? *Клиническая фармакология*, 2004;1:1-5.
- Ушколова Е.А. Место эссенциальных фосфолипидов в современной медицине. *Фарматека*, 2003;10(73):10-15.
- Яковенко Э.П., Григорьев П.Я. Хронические заболевания печени: диагностика и лечение. *РМЖ*, 2003;11(5):291-296.
- Звенигородская Л.А., Самсонова Н.Г., Мельникова Н.В., Черкашова Е.А. Гиполлипидемическая терапия у больных неалкогольной жировой болезнью печени. *Consilium Medicum*, 2010.
- Ткач С.М. Эффективность и безопасность гепатопротекторов с точки зрения доказательной медицины. *Здоровье Украины*, 2008.