

Оптимизация терапии больных неалкогольной жировой болезнью печени

П. В. Селиверстов, В. Г. Радченко

ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет» им И. И. Мечникова
Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Improvement of non-alcoholic fatty liver disease treatment

P.V. Seliverstov, V.G. Radchenko

State educational government-financed institution of higher professional education Mechnikov
North-Western State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg

Цель исследования. Оценить эффективность комбинированного гепатотропного препарата «Гепагард Актив» для профилактики прогрессирования неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) на стадии стеатоза.

Материал и методы. Обследованы 25 пациентов с верифицированной НАЖБП на стадии стеатоза. Всем назначали Гепагард Актив по 1 капсуле 3 раза в день во время еды в течение 3 мес. До и после курса терапии выполнялось общеклиническое обследование, включавшее в себя: расспрос и осмотр пациентов, клинический и биохимический анализы крови, ФиброМакс-тест, бактериологическое исследование содержимого толстой кишки, биоимпедансный анализ компонентного состава организма, ультразвуковое исследование органов брюшной полости.

Результаты. На фоне использования Гепагард Актива отмечена положительная динамика симптомов заболевания, улучшилось состояние гепатобилиарного тракта, нормализовался липидный спектр, снижалась избыточная масса тела, отмечалось повышение качества жизни.

Выводы. Гепагард Актив может быть рекомендован пациентам с НАЖБП на стадии стеатоза для коррекции выявленных нарушений и профилактики прогрессирования заболевания.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, стеатоз, Гепагард Актив.

Aim of investigation. To estimate efficacy of combined hepatotropic drug «Hepaguard Active» for prevention of progression of *non-alcoholic fatty liver disease* (NAFLD) at steatosis stage.

Material and methods. Overall 25 patients with verified NAFLD at steatosis stage were studied. All patients received Hepaguard Active 1 capsule tid at meal time for 3 months. Before and after treatment course general examination was performed, including: inquiry and physical examination, clinical and biochemical blood tests, FibroMax tests, large intestine contents culture, bioimpedance analysis of componental body composition, ultrasound investigation of abdominal organs.

Results. On a background of «Hepaguard Active» therapy improvement of symptoms was marked, condition of hepatobiliary tract has improved, lipid spectrum was normalized, excessive body weight decreased, quality of life improved.

Conclusions. Hepaguard Active can be recommended to patients with NAFLD at steatosis stage for correction of revealed disorders and prevention of disease progression.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, steatosis, Hepaguard Active.

Селиверстов Павел Васильевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней и нефрологии ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет» им. И. И. Мечникова. Контактная информация: seliverstov-pv@yandex.ru; 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47

Seliverstov Pavel V — MD, senior lecturer, chair of internal diseases and nephrology, State educational government-financed institution of higher professional education Mechnikov North-Western State Medical University. Contact information: seliverstov-pv@yandex.ru; 195067, Saint Petersburg, Piskarevsky pr., 47

Радченко Валерий Григорьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней и нефрологии ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет» им. И. И. Мечникова. Контактная информация: radchenkovalery@mail.ru; 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47

Radchenko Valery G — MD, PhD, professor, head of the chair of internal diseases and nephrology, State educational government-financed institution of higher professional education Mechnikov North-Western State Medical University. Contact information: radchenkovalery@mail.ru; 195067, Saint Petersburg, Piskarevsky pr., 47

В последние годы отмечается неуклонный рост числа хронических заболеваний печени различной этиологии, причиной которых могут быть вирусы, токсические вещества, гормональные и метаболические нарушения, неправильное питание, сопутствующая хроническая патология, снижение физической активности, вредные привычки, а также прием большого количества лекарственных средств.

Хорошо известно, что печень в организме человека выполняет ряд функций для поддержания нормальной жизнедеятельности — экскреторную, пищеварительную, энергетическую, обменную, кроветворную, синтетическую, дезинтоксикационную, защитную, гомеостатическую, эндокринную и метаболическую. Метаболическая роль органа заключается в обмене белков, липидов, углеводов, пигмента и ферментов, биологически активных веществ и микроэлементов [13].

Нарушения метаболической функции печени подразделяются на *первичные*, обусловленные эндогенными факторами с наличием генных мутаций, и *вторичные*, возникающие в результате действия экзо- и эндогенных ксенобиотиков. В свою очередь, первичные и вторичные метаболические расстройства печени влияют на функции гепатоцита, нарушая обмен билирубина, желчных кислот, белка, аминокислот, глико- и липопротеидов, порфирина, меди, железа, мукополисахаридов, углеводов и липидов.

Наибольшее практическое значение ввиду широкого распространения имеют метаболические поражения печени, в патогенезе которых ведущая роль принадлежит накоплению липидов в гепатоците и усилению процессов свободнорадикального окисления последних с накоплением продуктов *перекисного окисления липидов* (ПОЛ) и развитием некрозов печеночных клеток — *неалкогольная жировая болезнь печени* (НАЖБП) [14, 16].

НАЖБП (жировая дистрофия печени, жировая печень, жировая инфильтрация) — это первичное заболевание, или синдром, формируемый избыточным накоплением в печени жиров (триглицеридов) не менее 5–10% от веса органа, или когда более 5% гепатоцитов должны содержать липиды [8].

Таким образом НАЖБП может быть как самостоятельным заболеванием, так и сочетаться с ожирением, сахарным диабетом 2-го типа и дислипидемией, а по данным ряда авторов, в виде НАЖБП могут проявляться вторичные нарушения функции печени, например при дислипидемии [1, 4, 5, 15].

Причины и механизмы возникновения стеатоза и его дальнейшая трансформация в стеатогепатит до конца не изучены. Многочисленные этиологические факторы при различных заболеваниях печени действуют практически универсально, способствуя возникновению некровоспалительных

изменений, апоптозу и гибели гепатоцитов, что приводит к прогрессированию болезни, формированию фиброза, нарушению печеночной функции. Среди механизмов, способствующих развитию дистрофии и некроза гепатоцитов, выделяют ряд общих, таких как повреждение плазматической мембраны и цитоскелета гепатоцитов, нарушение функций митохондрий и внутриклеточного ионного гомеостаза, активация ферментов (протеиназ, нуклеаз, фосфолипаз и др.), дисбаланс прооксидантных и антиоксидантных факторов.

Существует мнение, что независимо от этиологических факторов стеатоза в основе развития воспалительно-некротических изменений в печени при НАЖБП лежат универсальные механизмы. Являясь быстро реагирующими соединениями, *свободные жирные кислоты* (СЖК) подвергаются перекиссации. Избыточное накопление продуктов ПОЛ сопровождается нарушением целостности мембран клеток и клеточных органелл, они стимулируют коллагенообразование, опосредуют образование телец Маллори. Развитие стеатоза и его прогрессирование в стеатогепатит может быть также следствием действия эндотоксина при СИБР и/или дисбактериозе кишечника [2, 12].

Как известно, в организме человека нормальная микрофлора кишечника выполняет ряд важных функций — пищеварительную, синтез витаминов В₁, В₂, В₆, К, Р, фолиевой, никотиновой кислоты и др.), гидролиз клетчатки. Расщепление компонентов пищи осуществляется широким спектром бактериальных полисахаридаз, гликозидаз, протеаз и пептидаз до олигомеров (глюкозы и аминокислот), которые, в свою очередь, ферментируются до короткоцепочных жирных кислот, органических кислот, водорода, углекислого газа и других продуктов. Конечные компоненты гидролиза регулируют функциональную активность клеток слизистой оболочки толстой кишки на уровне как колоноцита, так и гепатоцита, усиливая их клеточную регенерацию. Энергетический потенциал макроорганизма увеличивают органические кислоты, также всасываясь в толстой кишке. Но аммиак, амины, индол, скатол — продукты микробного гидролиза белка способствуют усилению эндогенной интоксикации. Микробиота *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ) участвует в деконъюгации желчных кислот и расщепляет пищеварительные ферменты (стеролы и стероиды, включая холестерин, андрогены и эстрогены). При длительном течении СИБР и/или кишечный дисбиоз увеличивают риск развития метаболических заболеваний печени, таких как *неалкогольный стеатоз* (НАС), *неалкогольный стеатогепатит* (НАСГ), неспецифический реактивный гепатит, внутриспеченочный интрабiliary холестаз [3, 18].

Формирование метаболических заболеваний печени (НАС и НАСГ) складывается из несколь-

ких этапов [17]. На **первом этапе** выявляются: избыточное поступление и/или синтез *жирных кислот* (ЖК) в гепатоцит и нарушение их окисления; относительный или абсолютный дефицит апопротеинов; нарушение синтеза *липопротеинов очень низкой плотности* (ЛПОНП), транспортирующих липиды из гепатоцита; накопление в гепатоците триглицеридов. Субстратом для синтеза триглицеридов в гепатоците являются ЖК, глюкоза и алкоголь эндогенного и экзогенного происхождения. Экзогенными факторами риска развития стеатоза печени служат избыточное поступление в гепатоцит из кишечника продуктов гидролиза липидов (ЖК), глюкозы, фруктозы, галактозы, алкоголя, эндогенными — повышение концентрации и нарушение окисления в гепатоците ЖК, образующихся при липолизе периферического жира, усиливающимся при дефиците или снижении тканевой чувствительности к инсулину, под влиянием кортизола, катехоламинов, недостатке инсулина, при беременности и других состояниях.

В результате избыточной концентрации ЖК и нарушения глюконеогенеза происходит не только усиление синтеза триглицеридов, но и перегрузка гепатоцитов СЖК. Накопление липидов в гепатоците может быть обусловлено также снижением продукции апопротеинов В, С1—С3, Е (дефицит аминокислот, нарушение их состава и др.) и синтеза ЛПОНП из-за дефицита липотропных факторов (инсулин, витамины и пр.), кроме того, блокадой ферментов, участвующих в их синтезе, снижением энергетического потенциала клетки и др.

Второй этап — трансформация стеатоза в стеатогепатит, связан с повышением продукции $\text{TNF-}\alpha$, жировой тканью, обладающей цитотоксичным эффектом, увеличением концентрации СЖК, которые оказывают прямое повреждающее действие на мембраны гепатоцитов и активируют цитохром Р450 с повышением продуктов ПОЛ, накоплением реактивных форм кислорода (оксидативный стресс) и образованием избыточного количества высокотоксичных ксенобиотиков. При этом индукция цитохрома Р450 выступает в качестве ключевого фактора трансформации стеатоза в стеатогепатит.

В процессе трансформации стеатоза в стеатогепатит важным является наличие СИБР и/или дисбиоз. В результате сниженная детоксикационная функция микрофлоры увеличивает нагрузку на ферментативные системы печени, что приводит к возникновению в ней метаболических и структурных изменений и способствует развитию эндотоксемии. Эндотоксемия, в свою очередь, вызывает активацию клеток Купфера с избыточной продукцией провоспалительных цитокинов и $\text{TNF-}\alpha$, а также ведет к увеличению содержания в кишечнике алкоголя вследствие бродильных процессов и поступлению его в печень [6, 7, 10, 17, 18].

Под воздействием провоспалительных цитокинов и $\text{TNF-}\alpha$, хемокинов, прооксидантов, эйкозаноидов, ацетальдегида, железа, продуктов перекисидации липидов, некроза гепатоцитов и других факторов отмечается активация stellatных клеток и превращение их в миофибробласты, что является ведущим звеном в прогрессировании стеатогепатита. В итоге происходит пролиферация, хемотаксис этих клеток и избыточная продукция компонентов соединительной ткани в пространстве Диссе и перичеллюлярно и, как следствие, развивается фиброз.

Третий этап — фиброз как результат трансформации стеатогепатита из-за слияния жировых депозитов при разрыве гепатоцитов с образованием кист, поступления большого объема липидов из гепатоцитов в интерстициальное пространство с развитием воспалительной реакции и фибротических изменений, механического и воспалительного повреждения печеночных вен и формирования перивенулярного фиброза.

Четвертый этап — возникновение *цирроза печени* (ЦП), обусловленного обструкцией печеночных вен, ишемическими некрозами и коллабированием печеночных долек с формированием соединительнотканых септ.

Цель терапевтических мероприятий при НАЖБП состоит в том, чтобы приостановить прогрессирование болезни, не допустить перехода стеатоза в НАСГ, а стеатогепатита в ЦП. Определяющим фактором при выборе гепатопротекторов является преобладание тех или иных патогенетических механизмов в основе метаболических нарушений в печени [6, 11, 12]. Так, *эссенциальные фосфолипиды* (ЭФЛ) являются веществами растительного происхождения и в рационе большинства современных людей отмечается их дефицит. Недостаточное поступление ЭФЛ с пищей утяжеляет течение стеатоза печени и НАСГ. Гепатопротективное действие этих веществ достигается за счет восстановления барьерной функции мембран, что приводит к уменьшению доступа активного кислорода к гепатоцитам и снижению уровня ПОЛ. Поэтому препараты, содержащие ЭФЛ, могут применяться как в лечении, так и профилактике НАЖБП [9].

Учитывая все вышеизложенное, нами на кафедре внутренних болезней и нефрологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова было проведено исследование в соответствии со стандартами ICH GCP (IV фаза) по применению *биологически активной добавки* (БАД) к пище «Гепагارد Актив» у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени на стадии стеатоза.

Гепагارد Актив — российский комбинированный препарат с гепатотропным действием (Евразийский патент № ЕА19268 от 28.02.2014). В его состав входят эссенциальные фосфолипиды,

L-карнитин и витамин Е. ЭФЛ нормализуют жировой обмен, метаболизм белков и способствуют восстановлению структуры и функции клеточных мембран гепатоцитов. L-карнитин является липотропным веществом, при недостатке которого замедляется обмен пищевых жиров, а избыток СЖК депонируется в виде жировых включений в клетки печени, что улучшает ее антиоксидантную и белково-синтетическую функции. Витамин Е также синергично взаимодействует с ЭФЛ. Он защищает клетки от разрушения, так как является универсальным антиоксидантом.

Цель исследования: изучение клинической эффективности и безопасности биологически активной добавки к пище «Гепагард Актив» у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени.

Материал и методы исследования

Отбор пациентов проводился на базе кафедры внутренних болезней и нефрологии СЗГМУ им. И. И. Мечникова. В исследование были включены 25 больных в возрасте $45,4 \pm 16,2$ года. Критериями включения служили: возраст 18 лет и старше, наличие верифицированной жировой инфильтрации печени на стадии стеатоза, возникшего в результате длительного нарушения характера питания, при исключении других причин, способствующих развитию жирового гепатоза.

БАД «Гепагард Актив» назначали по 1 капсуле 3 раза в день во время еды в течение 3 мес. Обследование до и после курса терапии включало в себя: опрос пациентов (использовался стандартизированный опросник), оценку качества жизни (опросник SF-36), клинический и биохимический анализы крови, ФиброМакс-тест, бактериологическое исследование содержимого толстой кишки с помощью *полимеразной цепной реакции* (ПЦР), биоимпедансный анализ компонентного состава организма (определение содержания жировой ткани в организме), ультразвуковое исследование органов брюшной полости. Эффективность лечения и безопасность препарата определяли посредством мониторингирования субъективного состояния пациентов в течение периода наблюдения с оценкой данных лабораторных и инструментальных исследований.

Результаты исследования и их обсуждение

Одним из наиболее важных результатов явилось благоприятное влияние изучаемого препарата на субъективные клинические проявления заболеваний печени. До лечения пациенты жаловались в основном на дискомфорт и тяжесть в правом подреберье, тошноту, нарушение стула с преобладанием запоров. После курса терапии отмечалась

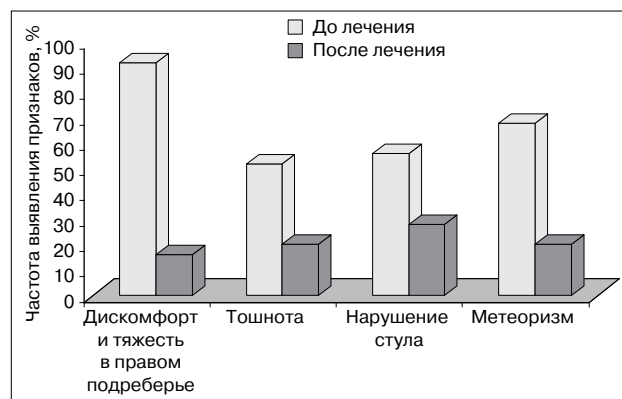


Рис. 1. Динамика жалоб пациентов на фоне терапии БАД «Гепагард Актив»

отчетливая положительная динамика по частоте выявления перечисленных жалоб (рис. 1).

Полученные данные свидетельствуют об эффективности воздействия препарата на субъективные признаки заболеваний печени.

Результаты клинического (гемоглобин, лейкоциты, эритроциты, тромбоциты, СОЭ) и биохимического (общий белок, амилаза, общий билирубин, глюкоза, АЛТ, АсАТ, ГГТП, ЩФ) анализов крови, за исключением липидного спектра, как до, так и после лечения были в пределах нормы. В процессе терапии наблюдалась отчетливая тенденция к снижению показателей липидограммы. Так, отмечалось статистически значимое ($p < 0,005$) снижение уровня *общего холестерина* (ОХ) и *липопротеидов низкой плотности* (ЛПНП), обнаружена также тенденция к снижению ЛПОНП, *триглицеридов* (ТГ) и *коэффициента атерогенности* (КА) — рис. 2.

На фоне проводимой терапии по данным ФиброМакс-теста, включающего оценку активности воспалительного процесса, фиброза, стеатоза, метаболических нарушений, также выявлена положительная динамика по всем показателям. Считаем необходимым отметить, что для оценки влияния терапии на структуру печени даже альтернативными биопсии методами 3-месячного курса наблюдения недостаточно для констатации результата.

При количественном определении представителей основных бактериальных групп в кале методом ПЦР у подавляющего большинства пациентов имел место микробный дисбаланс (дисбиоз толстой кишки), выражающийся прежде всего в существенном снижении доли бактероидов (бактериальной группы с высокоразвитым гликобиомом). Как было показано, уменьшение доли бактероидов в микробиоте толстой кишки является характерным для пациентов с избыточной массой тела и ожирением, а снижение массы тела на фоне низкокалорийных диет сопровождается достоверным увеличением количества бактероидов, что, в свою очередь, может служить косвенным критерием эффективности проводимого

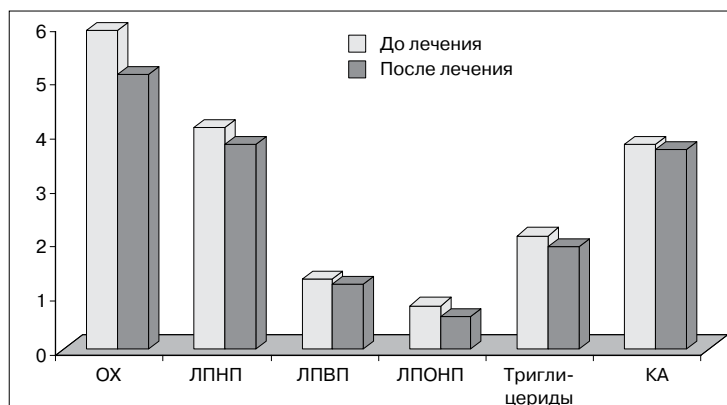


Рис. 2. Динамика показателей липидограммы у пациентов с НАЖБП на фоне применения препарата «Гепегард Актив»



Рис. 3. Распределение жирового гепатоза по данным УЗИ на фоне терапии БАД «Гепегард Актив»

лечения. Повышение доли бактериоидов у таких пациентов ассоциируется с улучшением регуляции энергетического обмена и снижением риска развития метаболического синдрома.

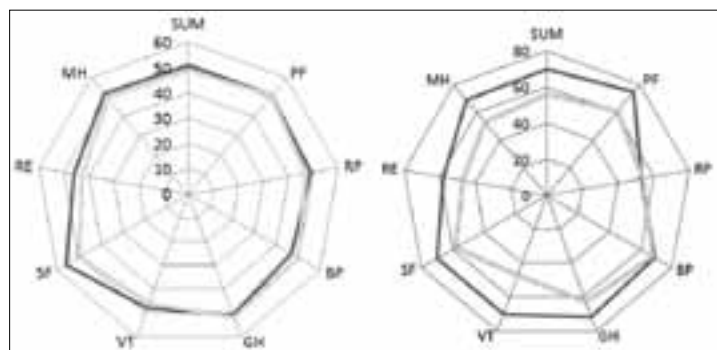


Рис. 4. Динамика показателей качества жизни (SF-36) у больных НАЖБП на фоне терапии БАД «Гепегард Актив»: PF — физическое функционирование, RF — ролевое физическое функционирование, BP — боль, GH — общее здоровье, VT — жизнеспособность (витальность), SF — социальное функционирование, RE — ролевое эмоциональное функционирование, MH — психическое здоровье

В нашем исследовании после курса терапии отмечалось достоверное увеличение доли бактериоидов с $11,3\% \pm 10,6$ (среднее $\pm$ СО) до $47,6\% \pm 28,8$ от общего количества микроорганизмов ($p < 0,0001$), что демонстрирует способность препарата восстанавливать нарушенный микробный баланс в толстой кишке, связанный с избыточной массой тела/ожирением и риском развития системных нарушений метаболизма. Увеличение количества бактериоидов при этом не нарушало баланс анаэробных представителей микробиоты кишечника. Так, например, доля одного из важнейших представителей фирмикутов (*Firmicutes*) *Faecalibacterium prausnitzii* не только не снижалась, но и имела даже тенденцию к повышению (с 0,9 до 1,7%; разница недостоверна).

После проведенного курса терапии пациенты отмечали снижение изначально повышенной массы тела. На основании результатов, полученных в ходе биоимпедансного анализа компонентного состава организма, выявлено значимое уменьшение *индекса массы тела* (ИМТ) в среднем на 10,7% и количества жировой ткани на 20,6%, что свидетельствует о тенденции к нормализации обмена веществ. На этом фоне наблюдался рост *активной клеточной массы* (АКМ) на 8,6%. АКМ представляет часть безжировой массы, зависящую от возраста, роста, генетических особенностей пациента. Она состоит из мышц, органов, мозга и нервных клеток. При снижении массы тела очень важно, чтобы расщеплялся жир и сохранялась АКМ, так как именно в ней сжигается жир, а потеря АКМ является причиной неэффективности лечения.

На основании данных ультразвукового исследования гепатобилиарной системы обнаружена положительная динамика регрессии признаков жировой инфильтрации печени согласно методике, предложенной С.С. Бацковым в 2005 г. для оценки УЗ-критериев жирового гепатоза, что указывает на гепатопротективный эффект исследуемого препарата (рис. 3).

При оценке качества жизни с помощью опросника SF-36 до лечения у всех пациентов отмечалось снижение показателей, характеризующих физический и психологический компоненты здоровья. После проведенного лечения выявлялось достоверное ($p < 0,05$) улучшение показателей, характеризующих физический компонент здоровья: повышение уровня физического функционирования (PF), снижение интенсивности болевого синдрома (BP), повышение жизненной активности (VT), социального функционирования (SF) и улучшение психического здоровья (MH), за счет изменения которых отмечено повышение уров-

ня ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием (RP), и соответственно повышению уровня общего состояния здоровья (GH) — рис. 4.

Оценка безопасности проводилась на всех этапах наблюдения и по данным лабораторно-инструментальных методов обследования серьезных нежелательных явлений не зарегистрировано. Приверженность больных к лечению в среднем составила 98% за 90 дней приема.

Заключение

Результаты проведенного исследования свидетельствуют об эффективности и безопасности

комбинированной БАД к пище «Гепатард Актив», назначаемой пациентам с патологией гепатобилиарной системы в течение 3 мес по 1 капсуле 3 раза в день во время еды в качестве монотерапии при НАЖБП на стадии стеатоза. Применение БАД «Гепатард Актив» способствует положительной динамике симптомов заболевания, улучшает состояние гепатобилиарного тракта, помогает нормализации липидного спектра, снижению избыточной массы тела, повышению качества жизни пациентов, тем самым способствуя профилактике прогрессирования заболевания.

Список литературы

1. Богомолов П.О., Шульпекова Ю.О. Стеатоз печени и неалкогольный стеатогепатит // Болезни печени и желчевыводящих путей. Изд. 2-е / Под ред. В.Т. Ивашкина. 2005; С. 205-16.
1. Bogomolov P.O., Shulpekova Yu.O. Hepatic steatosis and non-alcoholic steatohepatitis // Liver diseases and biliary tracts. 2 ed. / Ed. V.T. Ivashkin. 2005; P. 205-16.
2. Бувеев А.О., Богомолов П.О. Неалкогольная жировая болезнь печени: обоснование патогенетической терапии. Клин перспективы гастроэнтерол гепатол 2009; 1:3-9.
2. Buyeverov A.O., Bogomolov P.O. Non-alcoholic fatty liver disease: substantiation of pathogenic treatment. Klin perspektivy gastroenterol gepatol 2009; 1:3-9.
3. Ерофеев Н.П., Радченко В.Г., Селиверстов П.В. Клиническая физиология толстой кишки. Механизмы действия короткоцепочечных жирных кислот в норме и при патологии. СПб, 2012.
3. Yerofeyev N.P., Radchenko V.G., Seliverstov P.V. Clinical physiology of the colon. Mechanisms of action of short-chain fatty acids in normal state and disease. SPb, 2012.
4. Исаков В.А. Статины и печень: друзья или враги? Клин гастроэнтерол гепатол Рус изд 2008; 1 (5):372-4.
4. Isakov V.A. Statins and the liver: friends or enemies? Klin gastroenterol gepatol. Rus ed 2008; 1(5):372-4.
5. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А. Метаболический синдром и органы пищеварения. М.: Анахарсис, 2009. 184 с.
5. Lazebnik L.B., Zvenigorodskaya L.A. Metabolic syndrome and digestive organs. M.: Anakhsarsis, 2009. 184 p.
6. Петухов В.А. Липидный дистресс-синдром (методические рекомендации) / Под ред. В.С. Савельева. М.: МАКС Пресс, 2006; 268 с.
6. Petukhov V.A. Lipid distress syndrome (guidelines) / Ed. V.S. Savelyev. M.: MAKs Press, 2006; 268 p.
7. Петухов В.А. Нарушение функций печени и дисбиоз при липидном дистресс-синдроме и их коррекция пробиотиком Хилак-форте. Рус мед журн 2002; 10(4):77-89.
7. Petukhov V.A. Disorder of liver functions and dysbiosis at lipid distress syndrome and treatment by Hylak forte probiotic. Rus med zhurn 2002; 10(4):77-89.
8. Подымова С.Д. Болезни печени. М.: Медицина, 2005. 768 с.
8. Podymova S.D. Liver diseases. M.: Medicine, 2005. 768 p.
9. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения: Руководство для практикующих врачей / Под общ. ред. В.Т. Ивашкина. М.: Литтерра, 2003. 1046 с.
9. Rational pharmacotherapy of digestive diseases: Manual for general practitioners / general ed.: V.T. Ivashkin. M.: Litterra, 2003. 1046 p.
10. Селиверстов П.В. Дисбиоз кишечника и пути коррекции у больных хроническими заболеваниями печени: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб, 2011. 23 с.
10. Seliverstov P.V. Dysbiosis of intestine and treatment approach chronic liver diseases: Author's abstract. MD degree thesis. SPb, 2011. 23 p.
11. Селиверстов П.В., Радченко В.Г. Неалкогольная жировая болезнь печени, новые возможности терапии. Мед альманах 2014; 3:38-40.
11. Seliverstov P.V., Radchenko V.G. Non-alcoholic fatty liver disease, new options of treatment. Med almanac 2014; 3:38-40.
12. Яковенко Э.П., Агафонова Н.А., Григорьева В.П., Волошейникова Т.В. Метаболические заболевания печени: неалкогольный стеатоз и стеатогепатит. Диагностика и лечение. Качество жизни. Медицина. 2004; 2 (5):53-9.
12. Yakovenko E.P., Agafonova N.A., Grigoryeva V.P., Volosheynikova T.V. Metabolic liver diseases: non-alcoholic steatosis and steatohepatitis. Diagnostics and treatment. Quality of life. Medicine. 2004; 2(5):53-9.
13. Яковенко Э.П., Григорьев П.Я. Хронические заболевания печени: диагностика и лечение. Рус мед журн 2003; 11(5):291-6.
13. Yakovenko E.P., Grigoryev P.Ya. Chronic liver diseases: diagnostics and treatment. Rus med zhurn 2003; 11 (5): 291-6.
14. Burt A.D., Mutton A., Day C.P. Diagnosis and interpretation of steatosis and steatohepatitis. Semin Diagn Pathol 1998; 15:246-58.
15. Dixon J.B., et al. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. Gastroenterology 2001; 121:91-100.
16. Moseley R.H. Liver and biliary tract. Curr Opin Gastroenterol 2003; 19:181-4.
17. Sahai A., Malladi P., Melin-Aldana H., et al. Progress in understanding the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 2005; 41(1):204-6.
18. Wigg A.J., Robert-Thompson J.G., Dymock R.B. The role small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia and tumor necrosis factor-alfa in a pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. Gut 2001; 48:206-11.