

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 615.31: 547.953].03: 616.36-003.826].015.4.036.8

ВЛИЯНИЕ ЭССЕНЦИАЛЬНЫХ ФОСФОЛИПИДОВ И СИЛИМАРИНА НА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ ПРИ СТЕАТОГЕПАТИТАХ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА

*Л. А. Мавлитова**, *О. В. Хлынова*

*Пермский государственный медицинский университет им. академика Е. А. Вагнера,
г. Пермь, Российская Федерация*

EFFECT OF ESSENTIAL PHOSPHOLIPIDS AND SILIMARIN ON STRUCTURE-FUNCTIONAL STATUS OF LIVER IN DIFFERENT GENESIS STEATONEPATITES

*L. A. Mavlitova**, *O. V. Khllynova*

Perm State Medical University named after E. A. Wagner, Perm, Russian Federation

Цель. Изучение особенностей влияния современного гепатотропного препарата «Фосфонциале» на структурно-функциональное состояние печени у больных со стеатогепатитами различного генеза.

Материал и методы. Проведено открытое проспективное контролируемое сравнительное двухэтапное исследование, включающее пациентов с хроническими стеатогепатитами: 30 больных с неалкогольным и 26 больных с алкогольным стеатогепатитом.

Результаты. Сравнительный анализ показателей до проведения терапии позволил установить, что в группе пациентов с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) были в меньшей степени выражены нарушения структурно-функциональных параметров печени, включая степень цитолитического синдрома, уровень сывороточных маркеров фиброза, гемодинамическое напряжение в сосудах портопеченочного бассейна. До проведения терапии были отмечены определенные различия в структурно-функциональном состоянии печени у лиц с различным генезом заболевания.

Выводы. При монотерапии комбинированным препаратом, содержащим эссенциальные фосфолипиды и силимарин, было установлено достоверное снижение маркеров цитолиза и положительная динамика уровня сывороточных маркеров фиброза с улучшением показателей портопеченочной гемодинамики в обеих группах. Однако больших результатов удалось достичь в группе с алкогольным стеатогепатитом. Полученная динамика по уровню сывороточных маркеров фиброза обосновывает применение данного препарата с целью улучшения прогноза в течении стеатогепатитов.

Ключевые слова. Стеатогепатиты, алкогольные, неалкогольные, лечение, фосфонциале.

Aim. To study the peculiar features of the effect of up-to-date hepatotropic drug “phosponciale” on the structure-functional status of the liver in patients with steatohepatites of different genesis.

© Мавлитова Л. А., Хлынова О. В., 2015

e-mail: larisa_mavlitova@mail.ru

тел. 8 902 803 38 08

[Мавлитова Л. А. (*контактное лицо) – аспирант кафедры госпитальной терапии; Хлынова О. В. – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии].

Materials and methods. An open perspective controlled comparative two-stage study including patients with chronic steatohepatites was carried out. The study involved 30 patients with nonalcoholic and 26 patients with alcoholic steatohepatitis.

Results. Comparative analysis of indices before the therapy indicated that in the group with nonalcoholic steatohepatitis (NASH), structure-functional disturbances of the liver parameters including cytolytic syndrome degree, fibrosis seromarker levels, hemodynamic tension in the vessels of porto-hepatic pool were manifested in a less degree. Before the therapy, certain differences in the structure-functional status of the liver among subjects with different genesis of disease were revealed.

Conclusions. While carrying out monotherapy with combined drug containing essential phospholipids and silimarin, a reliable reduction in cytolysis markers and positive dynamics of fibrosis seromarker levels with improvement of porto-hepatic hemodynamic indices in both groups was established. However, significant results were reached in alcoholic steatohepatitis patients. The obtained dynamics concerning fibrosis markers grounds application of this drug for improvement of prognosis in the course of steatohepatites.

Key words. Steatohepatites, alcoholic, nonalcoholic, therapy, phosphonciale.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время достигнуты значительные достижения в области клинической фармакологии этиотропной терапии хронических болезней печени [9]. Однако выбор тактики лечения таких больных является весьма трудной задачей для клинициста, что связано с наличием многочисленного количества препаратов с гепатотропным действием на фармрынке, а также многочисленным количеством публикаций с весьма неоднозначным отношением к возможностям современной гепатотропной терапии [9, 22]. Так, в частности, если говорить о терапии наиболее распространенных заболеваний печени, таких как стеатогепатиты различного генеза (например, как проявление алкогольной и неалкогольной жировой болезни печени), то поиск эффективных методов лечения до настоящего времени остается одной из наиболее актуальных медицинских проблем [5, 11, 16, 25].

Между тем, алкогольная болезнь (АБП) и неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) характеризуются сегодня высокой распространенностью во всем мире и имеют неблагоприятный прогноз. Более того, АБП продолжает оставаться одной из важнейших причин заболеваемости и смертности населения во всем мире. Например, в США ею страдают более 2 млн человек (примерно

1 % населения) [24]. Точная распространенность алкогольного гепатита, особенно его легких форм, неизвестна, поскольку заболевание может протекать бессимптомно. Исходы алкогольного гепатита зависят от его тяжести. Легкие формы заболевания, как правило, саморазрешаются при отказе от приема алкоголя. При тяжелом гепатите 30-дневная смертность достигает более 50 %, смертность в течение года после госпитализации – около 40 % [2, 25].

Распространенность НАЖБП, являющейся печеночным проявлением метаболического синдрома, в странах Европы составляет 10–24 % в общей популяции населения, 74–90 % – среди тучных людей [19]. В России эта цифра составляет 27 % среди взрослого населения [6]. Известно, что у 27 % пациентов с НАЖБП в течение 9 лет развивается фиброз, у 19 % – цирроз. Таким образом, прогноз у данной категории пациентов также весьма неблагоприятный [3, 18].

В связи с представленными обстоятельствами весьма актуальным является поиск факторов риска прогрессирования заболеваний, выявление ранних предикторов неблагоприятного прогноза, среди которых уже обозначена роль провоспалительных цитокинов [1, 17, 26] и факторов, контролирующих печеночный фиброгенез [15, 21, 27]. Более того, в качестве модуляторов патологических изменений при диффузных заболеваниях печени практически ежегодно

предлагаются новые гепатотропные препараты, среди которых облигатно изучаются эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ). В составе ЭФЛ особо значим 1,2-дифосфолипид лецитин (DLPC), который выступает как активный ингредиент лекарственных препаратов ЭФЛ (составляет 50 %). Он же многократно и всесторонне патогенетически обоснован в применении при токсико-метаболических хронических заболеваниях печени, к которым относятся АБП и НАЖБП [7, 8, 10, 12].

Вопрос о применении препаратов расторопши (с основным действующим веществом гепатотропного действия силимарином) в лечении АБП и НАЖБП до сих пор дискутируется. В настоящее время доказано, что силимарин оказывает положительное воздействие на печень как хороший антиоксидант, уменьшающий перекисное окисление липидов, защищающий жирные кислоты полиненасыщенного типа, которые входят в состав клеточных мембран; он же повышает активность регенераторного звена клеток и увеличивает синтез нуклеиновых кислот; оказывает противовоспалительное действие из-за блокирования активности циклооксигеназы и других цитокинов, провоцирующих воспаление; обладает и антифибротическим действием, подавляя продукцию коллагена и увеличивая клиренс свободных радикалов. В последнее десятилетие публикуется все больше работ, где представлены обнадеживающие результаты действия силимарина в комплексном лечении вирусных гепатитов, АБП и НАЖБП [4, 13, 20, 23].

В связи с представленными данными изучение новых препаратов, относящихся к группе лекарств для печени, является весьма актуальным и перспективным.

Цель исследования – изучить особенности влияния современного гепатотропного препарата «Фосфонциале» на структурно-функциональное состояние печени у больных со стеатогепатитами алкогольного и неалкогольного генеза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено открытое проспективное контролируемое сравнительное двухэтапное исследование, включающее пациентов с хроническими стеатогепатитами: неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) как вариант НАЖБП и стеатогепатит (АСГ) как проявление АБП. В группу НАСГ было включено 30 человек с индексом массы тела (ИМТ) более 25 кг/м², наличием не менее 2 дополнительных критериев метаболического синдрома. В группу АСГ было включено 26 человек. Алкогольная этиология гепатита у этой категории пациентов устанавливалась на основании данных анамнеза, результатов тестирования по шкале CAGE, наличия косвенных объективных и лабораторных признаков хронической алкогольной интоксикации. Критериями исключения для всех групп являлись фиброзирующие процессы в других органах, аутоиммунные заболевания, острый воспалительный процесс или оперативные вмешательства в предшествующий месяц, беременность, очаговые образования печени, прием лекарственных препаратов, включая ИАПФ, УДХК и верошпирон, а также гепатиты иной этиологии и наличие синдрома холестаза. На проведение клинического исследования было получено разрешение локального этического комитета при ГБОУ ВПО ПГМУ им. академика Е. А. Вагнера Минздрава России. От всех пациентов, включенных в группы наблюдения, было получено добровольное информированное согласие, составленное в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (пересмотр 2008 г.).

Клиническая характеристика групп наблюдения представлена в табл. 1.

Помимо стандартных общеклинических исследований (включая УЗИ или КТ для подтверждения стеатоза печени) у всех пациентов исследованы маркеры фиброза: альфа-2-макроглобулин (синтезируется звездчатыми

Таблица 1

**Клиническая характеристика больных
в группах наблюдения**

Характеристика	НАСГ (n = 30)	АСГ (n = 26)
Возраст, лет	47,7 ± 11,7	49,8 ± 12,5
Мужчины, n (%)	8 (36)	12 (60)*
Женщины, n (%)	14 (64)	8 (40)*
Масса тела, кг	91,8 ± 17,6	65,4 ± 17,4*
ИМТ, кг/м ²	31,7 ± 5,6	22,4 ± 5,5*
Стаж заболевания, годы	4,2 ± 1,3	3,5 ± 2,1

Примечание: * – различия достоверны при $p < 0,05$ в группах сравнения.

клетками, его концентрация увеличивается при фиброзе), гаптоглобин и аполипопротеин А1 (данные белки синтезируются в печени, и их концентрация снижается при прогрессировании фиброза) [14]. Сывороточные концентрации данных маркеров определялись методом иммуноферментного анализа на анализаторе Stat Fax 2100. Также в работе методом дуплексного сканирования оценивались скоростные показатели портальной печеночной кровотока: максимальная систолическая (МСС), конечно-диастолическая (КДС) и средняя скорости (ССК) в печеночной артерии, скорость кровотока в воротной вене (СКВВ) и диаметры селезеночной и воротной вен (ВВ). Рассчитывались индекс пульсации и индекс резистентности (ИР печеночной и селезеночной артерий). В качестве референсного метода оценки плотности печени и стадии фиброза применялась ультразвуковая эластография печени (УЗЭ) с помощью аппарата Fibroscan по стандартной методике с учетом ИМТ пациентов. Группой контроля по лабораторным показателям были практически здоровые лица (10 человек), сопоставимые по полу и возрасту с пациентами групп наблюдения.

После 1-го (диагностического) этапа согласие на проведение курса терапии было получено от 15 больных в группе НАСГ и от 13 – в группе с АСГ. Всем больным были даны рекомендации по питанию и образу жизни, после чего им был назначен современный комбинированный гепатотропный препарат «Фосфонциале» (состав: фосфолипиды –

200 мг и силимарин – 70 мг) (ЗАО «Канон-фарма продакшн», Россия) по 2 капсулы 3 раза в день во время еды на срок 3 месяца. Контроль за проводимой терапией осуществлялся врачом-исследователем по телефону (1 раз в неделю), по показателям цитолиза (1 раз в месяц), подсчету блистеров после использования препаратов (1 раз в месяц) и тесту Мориски–Грина. По завершении 3 месяцев терапии всем пациентам вновь проводили комплексное обследование с изучением обозначенных показателей, характеризующих у них структурно-функциональное состояние печени, за исключением эластографии печени.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли на персональном компьютере с использованием стандартного пакета прикладных программ Statistica V.6.0 (StatSoft, 1999). Величина мощности исследования была адекватной для использования результатов в качестве статистически значимых. Изучали показатели вариационной статистики с представлением средних величин и квадратичного отклонения ($M \pm \sigma$) и % как долю частоты встречаемости. Для оценки достоверности применяли непараметрический критерий Вилкоксона, так как основные показатели не имели нормального распределения. Нулевая гипотеза отвергалась при значении уровня статистической значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительный анализ групп до проведения терапии показал, что пациенты были сопоставимы по возрасту и стажу заболевания. При этом гендер и ИМТ имели некоторые особенности с учетом генеза стеатогепатита. В группе с НАСГ преобладали женщины и средние значения ИМТ преимущественно превышали нормальные, тогда как в группе АСГ были в основном мужчины, средний ИМТ в группе соответствовал варианту нормы по данному показателю.

Таблица 2

Характеристика структурно-функционального состояния печени до терапии в группах пациентов с НАСГ и АСГ

Показатель	НАСГ (n = 30)	АСГ (n = 26)
АлАТ, ммоль/л	40,8 ± 20,1	37,12 ± 12,4
АсАт, ммоль/л	34,6 ± 12,8	38,8 ± 11,3
Альфа-2-макроглобулин, г/л	3,41 ± 1,81	4,11 ± 1,54*
Гаптоглобин, г/л	0,32 ± 0,24	0,28 ± 0,18
Аполипротеин А1, г/л	1,01 ± 1,11	0,74 ± 1,85*
МСС в печеночной артерии, см/с	100,7 ± 39,8	98,0 ± 36,89
КДС в печеночной артерии, см/с	25,71 ± 14,1	24,3 ± 15,22
ССК в печеночной артерии, см/с	42,3 ± 24,43	38,3 ± 20,12*
ССК в ВВ, см/с	28,0 ± 11,17	24,0 ± 12,51*
Диаметр ВВ, мм	10,21 ± 1,72	12,1 ± 1,15*
ИРПА, см/с	0,73 ± 0,17	0,9 ± 0,11*

Примечание: * – различия достоверны при $p < 0,05$ в группах сравнения (НАСГ и АСГ).

Величины, характеризующие структурно-функциональное состояние печени в группах наблюдения до проведения терапии, представлены в табл. 2.

Сравнительный анализ показателей до проведения терапии свидетельствует о том, что в группе с НАСГ были в меньшей степени выражены нарушения структурно-функциональных параметров печени, включая степень цитолитического синдрома, уровень сывороточных маркеров фиброза, гемодинамическое напряжение в сосудах портальной системы.

В ходе 2-го этапа исследования все пациенты успешно завершили предписанное им лечение. Приверженность к терапии у наблюдаемых была оценена как высокая. При этом не было зарегистрировано ни одного случая нежелательных побочных действий препарата, учитывая мнение самих пациентов и промежуточные данные биохимического анализа крови (АлАТ, АсАТ, билирубин и щелочная фосфатаза). Также нужно отметить, что рекомендации по питанию и изменению образа жизни соблюдали (со слов пациентов) в группе с НАСГ – 12 чел. (80%), а в группе с АСГ – 10 чел. (76,9%). Таким образом, группы оказались сопоставимы для дальнейшего сравнения основных показателей уже по лабораторно-инструментальным данным с акцентом на динамику, обусловленную преимущественно лекарственной терапией.

Результаты лабораторно-инструментальных данных, полученных после 3 месяцев терапии, представлены в табл. 3.

Таблица 3

Характеристика структурно-функционального состояния печени до и после терапии в группах НАСГ и АСГ

Показатель	НАСГ (n = 15)	НАСГ (n = 15)	АСГ (n = 13)	АСГ (n = 13)
	до терапии	после	до терапии	после
АлАТ, ммоль/л	39,18 ± 18,2	27,41 ± 13,12**	40,28 ± 15,41	33,12 ± 12,3**
АсАт, ммоль/л	32,5 ± 13,36	22,1 ± 13,18**	42,3 ± 18,11	31,11 ± 7,14**
Альфа-2-макроглобулин, г/л	3,5 ± 1,71	2,01 ± 1,28	5,33 ± 1,08*	3,02 ± 1,83**
Гаптоглобин, г/л	0,30 ± 0,22	0,42 ± 0,21	0,26 ± 0,19	0,30 ± 0,18
Аполипротеин А1, г/л	1,05 ± 1,08	1,98 ± 1,04	0,64 ± 0,25*	0,83 ± 0,42
МСС в печеночной артерии, см/с	102,5 ± 34,5	104,13 ± 32,8	95,0 ± 35,89	100 ± 23,11**
КДС в печеночной артерии, см/с	26,35 ± 13,12	27,18 ± 15,28	23,71 ± 14,13	27,62 ± 13,18
ССК в печеночной артерии, см/с	41,3 ± 23,16	43,41 ± 15,13	36,3 ± 21,11*	38,18 ± 13,51
ССК в ВВ, см/с	29,01 ± 10,17	29,0 ± 9,22	25,0 ± 10,51*	28,0 ± 10,11**
Диаметр ВВ, мм	10,21 ± 1,72	9,12 ± 1,42	11,13 ± 2,14	10,1 ± 1,08
ИРПА, см/с	0,64 ± 0,15	0,5 ± 0,13	1,1 ± 0,11*	0,75 ± 0,13**

Примечание: * – различия достоверны при $p < 0,05$ в группах сравнения (НАСГ и АСГ); ** – различия достоверны при $p < 0,05$ в группах после лечения (НАСГ до и после и АСГ до и после).

Динамика большинства изучаемых параметров в группах была статистически положительной после проведенного курса терапии, часть же из них имела лишь тенденцию к улучшению. При этом бо́льших результатов удалось достичь в группе с АСГ, что выразилось в улучшении показателей печеночного кровотока, более значимом снижении степени цитолиза, статистически достоверном уменьшении концентрации белка альфа-2-макроглобулина (показателя функциональной активности звездчатых клеток) и отчетливой тенденции к увеличению концентрации гаптоглобина и аполипротеина А1, свидетельствующих об улучшении синтетических функций печени, а значит, наметившейся тенденции к регрессии степени фиброза.

Выводы

1. Терапия комбинированным препаратом «Фосфонциале», содержащим в своем составе ЭФЛ и силимарин, обеспечила значимое улучшение лабораторно-гемодинамического статуса у обследованных лиц как в случае алкогольного, так и неалкогольного стеатогепатита. Однако больших успехов удалось достичь в группе с алкогольным генезом заболевания.

2. Полученная динамика по уровню серовороточных маркеров фиброза обосновывает применение данного препарата с целью улучшения прогноза в течении стеатогепатитов, что подтверждается выявленной тенденцией к регрессии степени фиброза как у лиц с неалкогольным, так и с алкогольным стеатогепатитом.

3. Наличие положительной динамики большинства показателей на фоне проведенной терапии является основанием для проведения более продолжительного курса гепатотропной терапии и увеличения объема наблюдений для получения статистически значимых результатов.

Библиографический список

1. Буеверов А. О., Богомалов О. П. «Цитокиновый взрыв» и прогрессирование неалкогольного стеатогепатита. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии 2012; 5: 12–18.
2. Буеверов А. О., Павлов А. И., Ивашкин В. Т. Алкогольная болезнь печени: возможно ли улучшение прогноза? Клинические перспективы гастроэнтерологии и гепатологии 2011; 2: 3–10.
3. Буторова Л. И. Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома: эпидемиология, патогенез, особенности клинического проявления, принципы диагностики, современные возможности лечения: пособие для врачей. М. 2012; 56.
4. Буторова Л. И., Цибизова Т. А., Калинин А. В. Возможности использования Легалона при неалкогольной жировой болезни печени. Клиническая и экспериментальная гастроэнтерология 2010; 3: 85–91.
5. Вовк Е. И. Неалкогольная жировая болезнь печени: от научных достижений к клиническим алгоритмам. Медицинский совет 2013; 10: 46–53.
6. Драткина О. М., Смирин В. И., Ивашкин В. Т. Патогенез, лечение и эпидемиология НАЖБП – что нового? Эпидемиология НАЖБП в России. Русский медицинский журнал 2011; 28: 1717–1721.
7. Драткина О. М., Корнеева О. Н., Ивашкин В. Т. Терапия неалкогольного стеатогепатита при метаболическом синдроме: фокус на эссенциальные фосфолипиды. Лечащий врач 2010; 2: 18–24.
8. Маевская М. В., Ивашкин В. Т. Новый взгляд на эссенциальные фосфолипиды. Русский медицинский журнал 2004; 12: 689–692.
9. Матвеев А. В. Гепатопротекторы. Анализ международных исследований по препаратам группы лекарств для печени. Симферополь: АРИАЛ 2013; 384.

10. *Подымова С. Д.* Патогенетическая роль эссенциальных фосфолипидов в терапии алкогольной болезни печени. *Consilium medicum* 2001; Экстра-выпуск: 3–5.
11. *Полунина Т. Е., Маев И. В.* Неалкогольная жировая болезнь печени: эпидемиология, патогенез, диагностика, лечение. *Consilium medicum. Гастроэнтерология* 2012; 1: 35–40.
12. *Топорков А. С.* Применение эссенциальных фосфолипидов в терапии алкогольной болезни печени. *Русский медицинский журнал* 2003; 14: 836–838.
13. *Хаджиева Б. Р.* Сравнительная эффективность различных лекарственных препаратов силимарина в курсовой терапии алкогольной болезни печени: дис. ... канд. мед. наук. Баку 2009; 133.
14. *Широких И. Н., Мавлитова Л. А., Туев А. В., Хлынова О. В.* Диагностика фиброза печени: идеальны ли методы? *Пермский медицинский журнал* 2013; 3: 93–102.
15. *Широких И. Н., Мавлитова Л. А., Хлынова О. В.* Изучение взаимосвязи новых биохимических тестов с выраженностью фиброза печени у пациентов с хроническими гепатитами. *Врач-аспирант* 2014; 2 (63) 3: 59–64.
16. *Beaton M. D.* Current treatment options for nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Can. J. Gastroenterol.* 2012; 26: 353–357.
17. *Braunersreuthe V., Viviani G. L., Mach F., Montecucco F.* Role of cytokines and chemokines in non-alcoholic fatty liver disease. *World J. Gastroenterol.* 2012; 18 (8): 35.
18. *Cbalasan N., Youmossi Z., Lavine J. E., Diehl A. M., Brunt E. M., Cusi K. et al.* The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 2012; 55 (6): 2005–2023.
19. *Clark J. M.* The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in adults. *J. Clin. Gastroenterol.* 2006; 40 (1): 5–10.
20. *Deak G., Muzes G., Lang I. et al.* Immunomodulator effect of silymarin therapy in chronic alcoholic liver diseases. *Orv. Hetil.* 1990; 131: 1291–1292.
21. *Edmison J., McCullough A. J.* Pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis: human data. *Clin. Liver. Dis.* 2007; 11: 75–104.
22. *Fan J. G., Jia J. D., Li Y. M., Wang B. Y., Lu L. G., Shi J. P. et al.* Guidelines for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Chinese Journal of Hepatology* 2010; 18: 163–166.
23. *Febe J., Deak G., Muzes G. et al.* Liver-protective action of silymarin therapy in chronic alcoholic liver. *Orv. Hetil.* 1989; 130: 2723–2727.
24. *Kim W. R., Brown R. S., Terraul N. A., El-Serag N. A.* Burden of liver disease in the United States: summary of a workshop. *Hepatology* 2002; 36: 227–242.
25. *O'Shea R. S., Dasarathy S., McCullough A. J.* Alcoholic liver disease. *Hepatology* 2010; 51: 307–328.
26. *Tilg H., Diehl A. M.* Cytokines in alcoholic and nonalcoholic steato-hepatitis. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 1467–1476.
27. *Yoneda M., Yoneda M., Mawatari H., Fujita K. et al.* Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Dig. Liver. Dis.* 2008; 40: 371–378.

Материал поступил в редакцию 18.01.2015