

ВОЗМОЖНОСТИ ГЕПАТОПРОТЕКТОРА С ПРЕБИОТИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ

В ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

В обзоре на основании анализа многочисленных исследований обосновывается целесообразность включения препаратов эссенциальных фосфолипидов в комбинации с другими активными веществами (например, БАД Гепагард Актив®) в комплекс лечебно-профилактических мероприятий у пациентов с ожирением при наличии связанных с ним состояний/заболеваний и осложнений, прежде всего метаболического синдрома (МС) и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Недавно описанный пребиотический эффект БАД Гепагард Актив® позволяет расширить сферу его применения и использовать у пациентов с нарушениями кишечного микробиоценоза.

Ключевые слова: ожирение, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), терапевтическая практика, нарушение кишечного микробиоценоза, эссенциальные фосфолипиды, пребиотики, Гепагард Актив®.

D.I. TRUKHAN, MD, PhD, professor of the Chair of internal diseases and polyclinic therapy, State educational state-funded institution of higher professional education «Omsk state medical university» Ministry for Public Health of the Russian Federation
FEATURES HEPATOPROTECTORS WITH PREBIOTIC EFFECT IN THERAPEUTIC PRACTICE

Resume: In a review based on an analysis of numerous studies the expediency of incorporating drugs essential phospholipids (eg, dietary supplements Hepaguard Active®) at a range of therapeutic and preventive measures in general therapeutic practice in patients with obesity, in the presence of conditions / diseases and complications associated with it, and especially metabolic syndrome (MS) and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Recently described prebiotic effect of Hepaguard Active® allows you to expand the scope of its application and use in patients with impaired intestinal microbiocenosis.

Keywords: obesity, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), therapeutic practice, violation of intestinal microbiocenosis, essential phospholipids, prebiotics, Hepaguard Active®.

Последние десятилетия ознаменовались выраженным ростом распространенности заболеваний, ассоциированных с изменением характера питания и образа жизни населения. По данным ВОЗ, в 2014 г. в мире более 1,9 млрд взрослых имели избыточный вес (индекс массы тела – ИМТ в пределах 25–30 кг/м²), а более 600 млн страдали ожирением (ИМТ более 30 кг/м²) [1]. В связи с широкой распространенностью ожирения в медицинской литературе в последнее десятилетие стал использоваться термин «globesity», подчеркивающий глобальность и значимость данного явления [2].

В Российской Федерации распространенность избыточной массы тела составляет 59,2%, а непосредственно ожирения – 24,1%, в США – 67,4 и 33,3%, в Великобритании – 63,6 и 25,8% соответственно [2].

Параллельно с увеличением числа лиц с избыточной массой тела и ожирением наблюдается существенный рост заболеваемости сахарным диабетом (СД), сердечно-сосудистой патологией, а также неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ). Так, по данным ВОЗ, избыточная масса тела и ожирение определяют развитие до 44% всех случаев СД 2-го типа, до 23% случаев ишемической болезни сердца (ИБС) [1]. В большинстве европейских стран, по данным EASO (European Association for the Study of Obesity), следствием ожирения среди взрослого населения являются 80% случаев СД 2-го типа, 35% случаев ИБС и 55% случаев артериальной гипертензии (АГ) [3].

На сегодняшний день ожирение рассматривается как хроническое прогрессирующее заболевание, обусловленное избыточным накоплением жировой ткани в результате многочисленных экологических и генетических факторов – «adiposity-based chronic disease (ABCD)» [4]. В 1950 г. ожирение было включено ВОЗ в международную классификацию болезней (МКБ), а в качестве основного критерия диагностики стал рассматриваться ИМТ (табл. 1).

Вместе с тем в ряде проспективных исследований по оценке влияния избыточного веса и ожирения на показатели смертности получены неоднозначные результаты, в частности свидетельствующие о лучшей выживаемости пациентов с избыточным весом и небольшим ожирением по сравнению с пациентами, имеющими нормальный и

Таблица 1. Классификация ожирения по ИМТ (ВОЗ, 2004)

Наличие и выраженность ожирения	ИМТ
Дефицит массы тела	<18,5 кг/м ²
Нормальная масса тела	18,5–24,9 кг/м ²
Увеличение массы тела	25–29,9 кг/м ²
Ожирение 1-й степени	30–34,9 кг/м ²
Ожирение 2-й степени	35–39,9 кг/м ²
Ожирение 3-й степени – «болезненное (морбидное)» ожирение	≥40 кг/м ²

сниженный ИМТ. Поэтому в настоящее время активно обсуждается вопрос поиска дополнительных критериев оценки имеющегося у пациента ожирения. Так, в рекомендациях ААСЕ/АСЕ-2014 (American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology) [5] предлагается оценивать стадию ожирения на основе наличия или отсутствия связанных с ожирением состояний, заболеваний или осложнений (табл. 2).

Таблица 2. Классификация ожирения ААСЕ/АСЕ-2014 [8]

Стадия ожирения	ИМТ	Ассоциированная с ожирением патология
Избыточный вес	≥ 25 кг/м ²	Нет состояний/заболеваний или осложнений, связанных с ожирением
Ожирение 0 стадии	≥ 30 кг/м ²	Нет состояний/заболеваний или осложнений, связанных с ожирением
Ожирение 1-й стадии	≥ 25 кг/м ²	Имеется одно или более состояние/заболевание или осложнение, связанное с ожирением, легкой или средней степени выраженности
Ожирение 2-й стадии	≥ 25 кг/м ²	Имеется одно или более состояние/заболевание или осложнение, связанное с ожирением, тяжелой степени

К ассоциированным с ожирением состояниям и заболеваниям относятся: метаболический синдром (МС), нарушенная толерантность к глюкозе, СД 2-го типа, дислипидемия, АГ, НАЖБП, ГЭРБ, ночное апноэ, остеоартроз, затруднение/неспособность активно двигаться, синдром поликистозных яичников, стрессовое и ургентное недержание мочи, психологические расстройства/стигматизация [5] и бронхиальная астма [6].

Данная классификация, ориентируясь на возможные проблемы пациентов, которые могут быть связаны с повышением ИМТ, имеет более активную профилактическую направленность по сравнению с простой констатацией уровня ИМТ. Прежде всего это относится к пациентам с ИМТ ≥ 25 кг/м², у которых уже присутствуют состояния/заболевания или осложнения, связанные с ожирением. Определенная либерализация подхода к пациентам с ИМТ ≥ 30 кг/м², у которых на момент обследования отсутствуют состояния/заболевания или осложнения, связанные с ожирением (ожирение 0 стадии), весьма относительна, поскольку «стадия 0» не гарантирует отсутствия состояний/заболеваний или осложнений в будущем и, соответственно, перехода в стадии 1 и 2. А определенный позитивный импульс в связи с отсутствием проблем, связанных с повышением ИМТ, будет дополнительным фактором для выполнения пациентом профилактических рекомендаций с целью предупреждения возникновения проблем, связанных с ожирением, в дальнейшем.

Одним из наиболее часто ассоциированных с ожирением патологических состояний является метаболический синдром (МС). К основным характеристикам МС относятся увеличение массы висцерального жира, снижение чувствительности периферических тканей к инсулину

и гиперинсулинемия, которые вызывают развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обменов и артериальную гипертензию (АГ). Базовым критерием МС является центральный (абдоминальный) тип ожирения (ОТ более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин). К дополнительным критериям МС относятся: уровень АД >140 и 90 мм рт. ст. или лечение АГ препаратами; повышение уровня триглицеридов ($\geq 1,7$ ммоль/л); снижение уровня ХС ЛПВП ($<1,0$ ммоль/л у мужчин; $<1,2$ ммоль/л у женщин); повышение уровня ХС ЛПНП $> 3,0$ ммоль/л; нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) – повышенный уровень глюкозы плазмы через 2 ч после нагрузки 75 г безводной глюкозы при ПГТТ $\geq 7,8$ и $< 11,1$ ммоль/л при условии, что уровень глюкозы плазмы натощак составляет менее 7,0 ммоль/л; нарушенная гликемия натощак (НГН) – повышенный уровень глюкозы плазмы натощак $\geq 6,1$ и $< 7,0$ ммоль/л при условии, что глюкоза плазмы через 2 ч при ПГТТ составляет менее 7,8 ммоль/л; комбинированное нарушение НГН/НТГ – повышенный уровень глюкозы плазмы натощак $\geq 6,1$ и $< 7,0$ ммоль/л в сочетании с глюкозой плазмы через 2 ч при ПГТТ $\geq 7,8$ и $< 11,1$ ммоль/л. Достоверным МС считается при наличии 3 критериев: 1 основного и 2 дополнительных [7].

Практически у всех пациентов с МС имеется жировая дистрофия гепатоцитов, и почти у половины обнаруживается стеатогепатит, что позволяет рассматривать неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП) в качестве печеночного компонента МС [8–11].

В настоящее время понятие НАЖБП четко очерчено и охватывает спектр поражений печени, включающий:

- жировую дистрофию (стеатоз печени),
- жировую дистрофию с воспалением и повреждением гепатоцитов (неалкогольный или метаболический стеатогепатит – НАСГ) и фиброзом (с возможностью прогрессии с исходом в цирроз).

Первичная НАЖБП, как правило, ассоциирована с ожирением и эндогенными нарушениями липидного и углеводного обмена. Так, НАЖБП значительно чаще выявляется у пациентов с ожирением и нарушениями жирового и углеводного обмена: у 90% пациентов с ожирением [12] и дислипидемией [13, 14], у 3 из 5 пациентов с СД 2-го типа [15, 16]. НАЖБП рассматривается в качестве независимого фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [17, 18], СД 2-го типа, хронической болезни почек и колоректального рака [10, 19]. Вторичная НАЖБП может индуцироваться внешними воздействиями и развиваться на фоне синдрома избыточного бактериального роста, синдрома мальабсорбции, синдрома мальдигестии, некоторых метаболических расстройств, приема ряда медикаментов и БАД [20].

Эпидемиологические исследования последнего десятилетия показывают, что НАЖБП является одним из самых распространенных гастроэнтерологических заболеваний в США и странах Западной Европы. В общей популяции взрослого населения индустриально развитых стран распространенность НАЖБП варьирует, по данным различных эпидемиологических исследований, в пределах 20–35% (в среднем 25%), а в некоторых этнических груп-

пах, например среди испаноязычного населения, достигает 45% [21]. Распространенность НАЖБП увеличивается с ростом численности людей пожилого возраста [17].

В рамках исследовательской программы National Health and Nutrition Examination Surveys изучена распространенность хронических болезней печени (ХБП) в США в период с 1988 по 2008 г. [22]. За этот период распространенность гепатита В, гепатита С и алкогольного гепатита практически не изменилась, а доля НАЖБП среди ХБП выросла с 46,8 до 75,1%. Параллельно росту распространенности НАЖБП росла распространенность ожирения, инсулинорезистентности, СД 2-го типа и АГ.

Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) имеет место у 10% пациентов с НАЖБП (2–3% всего взрослого населения). Чаще НАСГ выявляется у женщин в возрасте 40–50 лет – в 60–75% случаев [23]. По данным эпидемиологического исследования, проведенного в Великобритании, у 2% пациентов со стеатозом печени в течение 15–20 лет и у 12% пациентов с НАСГ в течение 8 лет отмечается прогрессирование НАЖБП в цирроз печени. Обследование больших групп пациентов с криптогенным циррозом печени, включавшее оценку сопутствующих заболеваний и факторов риска, позволило предположить, что во многих случаях (до 60–80%) цирроз печени «неясной этиологии» развивается на фоне недиагностируемого НАСГ.

В ходе большого эпидемиологического исследования по выявлению распространенности НАЖБП в российской популяции DIREG_L_01903 (2007, руководитель – академик В.Т. Ивашкин), которое включало более 30 тыс. амбулаторных пациентов, обратившихся к терапевтам муниципальных поликлиник, НАЖБП была зарегистрирована у 27% пациентов. Из них неалкогольный стеатоз был выявлен в 80,3%, а стеатогепатит и цирроз в 16,8 и 2,9% случаев соответственно. При этом о наличии данного заболевания знал лишь 1% обследованных лиц [8].

В конце 2015 г. экспертами Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА), Российского общества по изучению печени (РОПИП) и Национального интернет-общества специалистов по внутренним болезням были подведены итоги Всероссийского эпидемиологического исследования распространенности НАЖБП DIREG2, проводившегося в 16 городах России в 2013–2014 гг. Участниками исследования стали более 50 тыс. пациентов, побывавших на амбулаторном приеме у гастроэнтерологов, терапевтов, педиатров. По результатам исследования НАЖБП выявлена у 37,3% участников. При этом отмеченный рост заболеваемости приходится в первую очередь на группы трудоспособного населения в возрасте от 18 до 39 лет. К основным факторам риска развития НАЖБП отнесены: ИМТ больше 27 кг/м², ожирение, СД, гиперхолестеринемия. Факторы риска выявлены у 92% пациентов с НАЖБП [24].

Из представленных выше эпидемиологических данных следует важный практический вывод: каждый 3–4-й пациент, посещающий терапевта и врача общей практики в поликлиниках России, нуждается в профилактическом лечении стеатоза печени [8, 24].

Патогенетически обоснованными в лечении НАЖБП, связанной с ожирением, являются мероприятия, направ-

ленные на модификацию образа жизни, которые включают рациональное питание и регулярные дозированные физические нагрузки.

Общепринятой схемы медикаментозной терапии НАЖБП в настоящее время нет. Однако это не исключает возможность использования лекарственных препаратов в дополнение к рекомендациям по диете и режиму.

Лечебные мероприятия при НАЖБП целесообразно проводить как можно раньше, на стадии стеатоза. Большинству пациентов с НАЖБП, связанной с ожирением, показана лекарственная терапия, сочетающая в себе стабилизацию мембран гепатоцитов, антиоксидантную защиту, иммуномодуляцию, обеспечивающую противовоспалительную активность, а также направленная на купирование проявлений дисфункции желчевыводящих путей [25–34]. С этой целью обоснованно применение в комплексной терапии НАЖБП эссенциальных фосфолипидов (ЭФЛ).

ЭФЛ представляют собой препараты с высоким содержанием высокоочищенного фосфатидилхолина, полученного из бобов сои. Принципиальным отличием 1,2-диглицерил-фосфатидилхолина (ДЛФХ), главного компонента ЭФЛ, от обычных фосфолипидов является наличие дополнительной молекулы линолевой кислоты в 1-й позиции, что позволяет ему заполнять дефекты мембраны, увеличивая тем самым ее гибкость и текучесть [25, 26, 35].

ЭФЛ являются структурно-функциональной единицей клеточных мембран и обеспечивают их пластичность и высокую функциональную активность. Эффективность ДЛФХ при НАЖБП обусловлена блокадой перекисного окисления липидов (ПОЛ) – активным мембраностабилизирующим и антиоксидантным действием. Благодаря наличию полиненасыщенных связей ДЛФХ обладает способностью встраиваться в клеточные мембраны и заменять в них фосфолипиды, разрушенные под влиянием оксидативного стресса, цитокинов, алкоголя и экологических токсинов.

Таким образом, терапия ДЛФХ как минимум двумя путями устраняет мембранопатию, развившуюся вследствие оксидативного стресса, и системно снижает воспалительное состояние организма. В печени ДЛФХ активирует триглицерид-липазу, улучшает работу митохондрий и эндоплазматического ретикулума, что приводит к нормализации метаболизма и экскреции липидов. При длительном применении ДЛФХ подавляет воспаление и фиброгенез, препятствует апоптозу гепатоцитов [36–38].

Экзогенные ЭФЛ, поступающие в организм в составе лекарственного препарата, оказывают позитивное влияние на метаболизм липидов и белков, дезинтоксикационную функцию печени, обеспечивают восстановление и поддержание клеточной структуры гепатоцитов, подавляют жировое перерождение и образование соединительной ткани в печени [25, 26, 35, 39–42].

Предпосылками для использования препаратов, содержащих ЭФЛ, при НАЖБП являются доказанное экспериментальным путем [26] комплексное влияние ЭФЛ на процессы восстановления клеточных мембран, антиоксидантное, противовоспалительное и антифибротическое действие. Кроме этого, содержание фосфатидилхо-

лина у пациентов с НАЖБП достоверно снижено по сравнению с таковым у здоровых лиц [42].

На отечественном фармацевтическом рынке сегодня представлено несколько препаратов, содержащих ЭФЛ. Обращают на себя внимание комбинированные средства, сочетающие в своем составе ЭФЛ с активными субстанциями, усиливающими гепатопротекторное действие. Комбинированным гепатопротекторным средством, содержащим ЭФЛ, L-карнитин, витамин Е, является БАД Гепагард Актив® (Евразийский патент №ЕА19268 от 28.02.2014).

L-карнитин – липотропное вещество, ускоряющее процесс утилизации жирных кислот за счет транспорта жирных кислот в митохондрии, где жиры окисляются в процессе β-оксидации. Введение в состав комбинированного средства с ЭФЛ L-карнитина улучшает белок-синтезирующую и детоксикационную функции печени [43, 44]. Универсальный антиоксидант – витамин Е синергично взаимодействует с ЭФЛ, защищает мембраны гепатоцитов от повреждающего действия свободных радикалов, что позволяет сохранить целостность печеночных клеток [45].

Комбинированный состав БАД Гепагард Актив® обуславливает гепатопротекторное и липотропное действие. Результаты клинических наблюдений продемонстрировали эффективность этого средства у пациентов с метаболическим синдромом [46–50]. Также выявлено моделирующее влияние средства Гепагард Актив® на показатели углеводного и липидного обмена, установлено достоверное снижение уровня лептина, а у лиц с избыточной массой тела – количества жировой ткани.

Курсовой прием БАД Гепагард Актив® (по 1 капсуле 3 раза в день в течение 1 мес. и более) поддерживает функции печени, снижает уровень холестерина, лептина. Инновационный состав БАД Гепагард Актив® способствует предупреждению формирования стеатоза печени, особенно у коморбидных больных (при ожирении, СД).

Эффективность БАД Гепагард Актив® отмечена в целом ряде клинических исследований и обзоров [29, 30, 46–59].

Применение Гепагарда Актив в течение 2 мес. у полных женщин сопровождалось снижением степени ожирения, уменьшением ОТ, улучшением показателей липидного (триглицериды, общий холестерин и холестерин липопротеидов низкой плотности) и углеводного обмена. По данным биоимпедансного исследования состава тела отмечалось достоверное снижение процента жировой ткани и висцерального жира. При оценке качества жизни у больных, прошедших программу реабилитации с включением БАД Гепагард Актив®, наблюдалось выраженное благоприятное влияние на такие параметры, как «энергичность», «эмоциональные реакции» и «сон», что свидетельствует о значимом повышении жизнеспособности и улучшении эмоционального фона [48–51].

Известно, что при длительном голодании наиболее значимым является дефицит в организме лецитина, что приводит к нарушению функции печени. Гепагард Актив® содержит основные жизненно необходимые компоненты, недостаток поступления которых актуален в периоды голодания. Применение при выходе из голодания эссенциальных фосфолипидов (например, БАД Гепагард Актив®)

способствует мягкому выходу и ускоряет восстановление функций печени [48, 56].

Прием пациентами с НАЖБП средства Гепагард Актив® по 1 капсуле 3 раза в день во время еды в течение 3 мес. продемонстрировал положительную динамику симптомов, улучшение состояния гепатобилиарного тракта, нормализацию липидного спектра, что сопровождалось снижением массы тела, повышением качества жизни пациентов [46–48].

Прием Гепагарда Актив также сопровождается улучшением сократительной функции желчного пузыря [54]. При курсовом приеме отмечены положительные сдвиги показателей перекисного и иммунного гомеостаза, нормализация холестерина обмена, улучшение физических и психических аспектов качества жизни пациентов [48–50].

Приведенные выше исследования обосновывают целесообразность включения БАД Гепагард Актив® в комплекс профилактических и лечебных мероприятий в общетерапевтической практике у пациентов с ожирением при наличии состояний с ним связанных, и прежде всего МС и НАЖБП.

Печень является многофункциональным органом, выполняющим в организме различные функции. Кишечная микрофлора по своей роли в поддержании гомеостаза не уступает любому другому жизненно важному органу. Все это позволяет рассматривать ее как самостоятельный орган. Отмечается значительная схожесть и синергизм функций печени и нормальной кишечной микрофлоры. К общим относятся детоксикационная, пищеварительная, антихолестеринемическая, синтетическая, иммуномодулирующая и антиаллергическая функции [59]. В настоящее время активно изучаются патогенетические аспекты нарушений функции печени при изменении кишечного микробиоценоза и «страданий» кишечника при хронических заболеваниях печени [60].

«Проблемы» кишечника в первую очередь обусловлены хронической билиарной недостаточностью (ХБН) – уменьшением количества желчи и желчных кислот, поступающих в кишечник за 1 ч после введения раздражителя. Легкая степень ХБН клинически проявляется небольшими болями и чувством тяжести в правом подреберье и/или эпигастральной области, небольшим похуданием, непереносимостью жирной пищи, склонностью к запорам, метеоризмом, слабовыраженными симптомами гиповитаминоза витаминов группы В [61, 62].

С другой стороны, при длительном течении нарушения кишечного микробиоценоза (особенно избыточного бактериального роста в тонкой кишке) увеличивается риск развития метаболических заболеваний печени и поражения внепеченочной билиарной системы, таких как неалкогольный стеатоз и стеатогепатит, неспецифический реактивный гепатит, внутривнутрипеченочный интрагепатобилиарный холестаз, печеночно-клеточная дисфункция, воспалительные процессы и дисфункциональные нарушения внепеченочного билиарного тракта [28, 59].

Коррекция нарушений кишечного микробиоценоза, представляющаяся простой с теоретических позиций и в эксперименте, на практике часто является сложной зада-

чей. Сочетания пробиотиков и пребиотиков бывает недостаточно. Необходимо учитывать изменения моторики кишечника, возможные нарушения внешнесекреторной функции поджелудочной железы и наличие хронической билиарной недостаточности [62].

В связи с этим представляют интерес результаты исследования, проведенного в Северно-Западном государственном медицинском университете им. И.И. Мечникова. На первом этапе Гепагارد Актив® назначался пациентам с НАЖБП и дисбактериозом кишечника. У больных НАЖБП после приема Гепагарда Актив отмечалось улучшение функции печени за счет повышения ее белково-синтетической функции, нормализации липидного профиля и уменьшения выраженности астеновегетативного синдрома. При этом у пациентов была отмечена нормализация микрофлоры кишечника по результатам бактериологического исследования и при количественном определении представителей основных бактериальных групп в кале методом ПЦР, что позволило исследователям предположить наличие у гепатопротектора Гепагарад Актив® нормализующего действия не только на функцию печени, но и на состояние кишечного микробиоценоза [63].

Назначение на 2-м этапе исследования Гепагарда Актив по 1 капсуле 3 раза в день во время еды в течение 28–30 дней пациентам с дисбактериозом кишечника, но без сопутствующей хронической патологии печени способствовало нормализации состава кишечной микрофлоры. Полученные результаты позволили авторам предположить наличие у препарата пребиотического эффекта [63].

В сравнительном исследовании влияния на качественный и количественный состав кишечной микрофлоры препаратов Гепагарад Актив®, Эубикор® и Эссенциале® было отмечено, что Гепагарад Актив® эффективнее нормализует состояние кишечного микробиоценоза по сравнению с Эубикором, при этом стабильное состояние пациентов сохраняется и спустя 3 мес. после отмены препарата, тогда как у пациентов, принимавших Эубикор®, спустя 3 мес. отмечается ухудшение состояния до исходного уровня. Применение другого гепатопротектора из группы ЭФЛ – Эссенциале® не сопровождалось нормализацией кишечного микробиоценоза [63].

Таким образом, Гепагарад Актив® может быть рекомендован к применению в общетерапевтической практике у пациентов не только с ожирением, МС и НАЖБП, но и с нарушениями кишечного микробиоценоза.



ЛИТЕРАТУРА

- World Health Organization Media Centre. Obesity and overweight. Fact sheet N°311 Updated January 2015. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>.
- Ng M, Fleming T, Robinson M et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*, 2014 Aug 30, 384(9945): 766-81.
- Frühbeck G, Toplak H, Woodward E et al. Obesity: The gateway to ill health – an EASO Position Statement on a rising public health, clinical and scientific challenge in Europe. *Obes Facts*, 2013, 6(2): 117-20.
- World Health Organization Media Centre. Obesity and overweight. Fact sheet no Geneva: World Health Organization, 2013.
- Garvey WT, Garber AJ, Mechanick JJ et al. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology position statement on the 2014 advanced framework for a new diagnosis of obesity as a chronic disease. *Endocr Pract*, 2014 Sep, 20(9): 977-89.
- Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA). Пересмотр 2011 г.: Пер. с англ. М.: Российское респираторное общество, 2012. 108 с. / Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA). 2011 Update: Transl. from English. M.: Russian Respiratory Society, 2012. 108 p.
- Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения РФ. 2013. 42 с. URL: <http://medpoiskpro.ru/terapiya/klinicheskie-rekomendatsii-po-kardiologii-2013/>.
- Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Шулпекова Ю.О. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени (Методические рекомендации). М.: ООО «Издательский дом «М-Вести», 2009. 20 с. / Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Shulpekova Y.O. Diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease (Methodical guidelines). M.: M-Vesti Publishing House OOO, 2009. 20 p.
- Драпкина О.М., Гацולהва Д.С., Ивашкин В.Т. Неалкогольная жировая болезнь печени как компонент метаболического синдрома. *Российские медицинские вестни*, 2010, 2: 72-8. / Drapkina O.M., Gatsolayeva D.S., Ivashkin V.T. Nonalcoholic fatty liver disease as a component of the metabolic syndrome. *Rossiyskie Meditsinskie Vesti*, 2010, 2: 72-8.
- Than NN, Newsome PN. A concise review of non-alcoholic fatty liver disease. *Atherosclerosis*, 2015, 239: 192-202.
- Трухан Д.И. Неалкогольная жировая болезнь печени, ассоциированная с ожирением: возможности эссенциальных фосфолипидов. *Медицинский совет*, 2016, 4: 116-122. / Trukhan D.I. Nonalcoholic fatty liver disease associated with obesity: prospects for essential phospholipids. *Meditsinskiy Sovet*, 2016, 4: 116-122.
- Machado M, Marques-Vidal P, Cortez-Pinto H. Hepatic histology in obese patients undergoing bariatric surgery. *J. Hepatol.*, 2006, 45(4): 600-6.
- Gaggini M, Morelli M, Buzzigoli E, DeFronzo RA, Bugianesi E, Gastaldelli A. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its connection with insulin resistance, dyslipidemia, atherosclerosis and coronary heart disease. *Nutrients*, 2013, 5(5): 1544-60.
- Chang E, Park CY, Park SW. Role of thiazolidinediones, insulin sensitizers, in non-alcoholic fatty liver disease. *J. Diabet Res Investig.*, 2013, 4(6): 517-24.
- Williamson RM, Price JF, Glancy S, Perry E, Nee LD, Hayes PC et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis and nonalcoholic fatty liver disease in people with type 2 diabetes: the Edinburgh type 2 diabetes Study. *Diabetes Care*, 2011, 34(5): 1139-44.
- Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Клиника, диагностика и лечение основных эндокринных и гематологических заболеваний. Новокузнецк: ООО «Полиграфист», 2015. 119 с. / Trukhan D.I., Filimonov S.N. Clinical pattern, diagnosis and treatment of major endocrine and hematologic diseases. Novokuznetsk: Poligrafist OOO, 2015. 119 p.
- Brea A, Puzo J. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk. *Int. J. Cardiol.*, 2013, 167(4):1109-17.
- Targher G, Marra F, Marchesini G. Increased risk of cardiovascular disease in non-alcoholic fatty liver disease: causal effect or epiphenomenon? *Diabetologia*, 2008, 51(11): 1947-53.
- Armstrong MJ, Adams LA, Canbay A, Syn WK. Extrahepatic complications of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 2014, 59(3): 1174-97.
- Трухан Д.И., Мазуров А.Л. Лекарственные поражения печени: актуальные вопросы диагностики и лечения. *Медицинский совет*, 2016, 5: 70-3. / Trukhan D.I., Mazurov A.L. Drug-induced liver disease: relevant issues of diagnosis and treatment. *Meditsinskiy Sovet*, 2016, 5: 70-3.
- Clark JM. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in adults. *J Clin Gastroenterol*, 2006, 40: 5-10.
- Younossi ZM, Stepanova M, Affendy M et al. Изменение распространенности основных хронических болезней печени в США с 1998 по 2008 год. *Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание*, 2011, 5: 261-7. / Younossi ZM, Stepanova M, Affendy M et al. Changes in the prevalence of major chronic liver disease in the United States from 1998 to 2008. *Klinicheskaya Gastroenterologiya i Gepatologiya. Russian edition*, 2011, 5: 261-7.
- Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: Summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology*, 2003, 37(5): 1202-19.
- Подведены итоги Всероссийского эпидемиологического исследования распространенности неалкогольной жировой болезни печени. URL: <http://con-med.ru/news/podvedeny-itogi-id=113570/>. / The results of the All-Russian epidemiological study of the prevalence of nonalcoholic fatty liver disease. URL: <http://con-med.ru/news/podvedeny-itogi-id=113570/>.
- Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения: руководство для

- практикующих врачей. Под общ. ред. В.Т. Ивашкина. М.: Литтерра, 2007. 1045 с. / Rational pharmacotherapy of digestive diseases: a guide for practitioners. Under the gen. ed. of V.T. Ivashkin. M.: Litterra, 2007. 1045 p.
26. Гастроэнтерология. Национальное руководство под ред. В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной, М., ГЭОТАР-Медиа, 2008, 700, с. 37. / Gastroenterology. National Guidelines ed. by V.T. Ivashkin, T.L. Lapina, M., GEOTAR Media, 2008, 700, p. 37.
 27. Ratziu V.A proposal for current and future therapeutic strategies for NASH. EASL Special Conference «NAFLD/NASH and Related Metabolic Disease», Bologna, Italy, 2009. Program and Abstracts. P. 29.
 28. Трухан Д.И., Викторова И.А., Сафонов А.Д. Болезни печени. СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2010. 264 с. / Trukhan D.I., Viktorova I.A., Safonov A.D. Liver diseases. SPb: Foliant publishing ООО, 2010. 264 p.
 29. Трухан Д.И. Неалкогольная жировая болезнь печени в практике врача первого контакта. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*, 2012, 1: 3-9. / Trukhan D.I. Nonalcoholic fatty liver disease in the first contact doctor's practice. *Klinicheskiye Perspektivy Gastroenterologii, Gepatologii*, 2012; 1: 3-9.
 30. Тарасова Л.В., Трухан Д.И. Неалкогольная жировая болезнь печени: диетические и лечебные рекомендации врача общей практики. *Терапевт*, 2013, 8: 4-15. / Tarasova L.V., Trukhan D.I. Non-alcoholic fatty liver disease: dietary and therapeutic recommendations of a general practitioner. *Terapevt*, 2013, 8: 4-15.
 31. Трухан Д.И., Тарасова Л.В., Викторова И.А. Роль врача общей практики в диагностике и лечении неалкогольной жировой болезни печени. *Справочник врача общей практики*, 2013, 3: 58-68. / Trukhan D.I., Tarasova L.V., Viktorova I.A. The role of general practitioner in the diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Spravochnik vracha Obshchey Praktiki*, 2013, 3: 58-68.
 32. Трухан Д.И. Неалкогольная жировая болезнь печени в практике врача первого контакта. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*, 2013, 1: 63-8. / Trukhan D.I. Nonalcoholic fatty liver disease in the first contact doctor's practice. *Klinicheskiye Perspektivy Gastroenterologii, Gepatologii*, 2013, 1: 63-8.
 33. Трухан Д.И. Non-alcoholic fatty liver disease: medical and dietary advice of a doctor-of-first-contact. *Consilium Medicum. Gastroenterologiya*, 2014, 2: 10-5.
 34. Трухан Д.И. Неалкогольная жировая болезнь печени: лечебные и диетические рекомендации на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи. *Медицинский совет*, 2015, 17: 78-84. / Trukhan D.I. Non-alcoholic fatty liver disease: therapeutic and dietary recommendations at the stage of primary health care. *Meditsinskiy Sovet*, 2015, 17: 78-84.
 35. Маев И.В., Дичева Д.Т., Лебедева Е.Г., Зайцева Е.В. Роль эссенциальных фосфолипидов в современных схемах лечения неалкогольного стеатогепатита. *Consilium Medicum*, 2011, 1: 34-7. / Maev I.V., Dicheva D.T., Lebedeva E.G., Zaitseva E.V. Role of essential phospholipids in the current treatment regimens for NASH. *Consilium Medicum*, 2011, 1: 34-7.
 36. Lieber CS, Robins SJ, Li J et al. Phosphatidylcholine protects against fibrosis and cirrhosis in baboon. *Gastroenterology*, 1994, 106: 152-9.
 37. Ma X, Zhao J, Lieber CS. Polyenylphosphatidylcholine attenuates non-alcoholic hepatic fibrosis and accelerates its regression. *J. Hepatol.*, 1996, 24: 604-13.
 38. Watanabe A, Kobayashi M, Morishita N, Nagashima H. Multimodal treatment resulting in a rapid improvement of fatty liver disease in obese patients. *Curr Ther. Res.*, 1988, 43: 239-46.
 39. Драпкина О.М., Корнеева О.Н., Ивашкин В.Т. Терапия неалкогольного стеатогепатита при метаболическом синдроме: фокус на эссенциальные фосфолипиды. *Лечащий врач*, 2010, 2: 43-5. / Drapkina O.M., Korneeva O.N., Ivashkin V.T. Treatment of nonalcoholic steatohepatitis in metabolic syndrome: focus on the essential phospholipids. *Lechaschiy Vrach*, 2010, 2: 43-5.
 40. Буеверов А.О., Ешану В.С., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Эссенциальные фосфолипиды в комплексной терапии стеатогепатита смешанного генеза. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*, 2008, 1: 2-7. / Buyeverov A.O., Yeshanu V.S., Maevskaya M.V., Ivashkin V.T. Essential phospholipids in the complex treatment of steatohepatitis of mixed origin. *Klinicheskiye Perspektivy Gastroenterologii, Gepatologii*, 2008, 1: 2-7.
 41. Gundermann KJ, Kuenker A, Kuntz E, Drozdzik M. Activity of essential phospholipids (EPL) from soybean in liver diseases. *Pharmacol. Rep.*, 2011, 63: 643-59.
 42. Шульпекова Ю.О. Алкогольная болезнь печени: опираясь на замечательные работы Чарльза С. Либера. *РМЖ*, 2010, 13: 815-8. / Shulpekova Y.O. Alcoholic liver disease: drawing on the excellent work of Charles S. Lieber. *RMZ*, 2010, 13: 815-8.
 43. Губергриц Н.Б., Голубова О.А., Лукашевич Г.М. L-карнитин: от биохимических свойств к клиническому применению. *Современная гастроэнтерология*, 2012, 2: 114-21. / Gubergrits N.B., Golubova O.A., Lukashovich G.M. L-carnitine: from biochemical properties to clinical use. *Sovremennaya Gastroenterologiya*, 2012, 2: 114-21.
 44. Верткин А.Л. L-карнитин в медицинской практике: доказанные эффекты. *Неврология и ревматология. Приложение к журналу Consilium Medicum*, 2012, 1: 83-6. / Vertkin A.L. L-carnitine in clinical practice: proven effects. *Neurologiya i Revmatologiya. Supplement to Consilium Medicum*, 2012, 1: 83-6.
 45. Ребров В.Г., Громова О.А. Витамины, макро- и микроэлементы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 960 с. / Rebrov V.G., Gromova O.A. Vitamins, macro- and micronutrients. M.: GEOTAR-Media, 2008. 960 p.
 46. Селиверстов П.В., Радченко В.Г. Оптимизация терапии больных неалкогольной жировой болезнью печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 2014, 4: 39-44. / Seliverstov P.V., Radchenko V.G. Optimizing therapy of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii*, 2014, 4: 39-44.
 47. Селиверстов П.В., Радченко В.Г. Неалкогольная жировая болезнь печени, новые возможности терапии. *Медицинский альманах*, 2014, 1: 38-40. / Seliverstov P.V., Radchenko V.G. Nonalcoholic fatty liver disease, new treatment options. *Meditsinskiy Almanakh*, 2014, 1: 38-40.
 48. Несина И.А., Люткевич А.А., Белая Н.Г. Ожирение как фактор риска развития неалкогольной жировой болезни печени. Подходы к коррекции избыточной массы тела и ожирения. *Медицинский совет*, 2014, 17: 33-7. / Nesina I.A., Lyutkevich A.A., Belaya N.G. Obesity as a risk factor for nonalcoholic fatty liver disease. Approaches to correction of overweight and obesity. *Meditsinskiy Sovet*, 2014, 17: 33-7.
 49. Несина И.А. Ожирение как фактор риска развития неалкогольной жировой болезни печени. Подходы к коррекции избыточной массы и ожирения. *Медицинский альманах*, 2015, 1: 70-3. / Nesina I.A. Obesity as a risk factor for nonalcoholic fatty liver disease. Approaches to correction of overweight and obesity. *Meditsinskiy Almanakh*, 2015, 1: 70-3.
 50. Несина И.А., Люткевич А.А. Гепагард Актив: оценка эффективности в группе риска по развитию неалкогольной жировой болезни печени. *Эффективная фармакотерапия*, 2015, 16: 6-11. / Nesina I.A., Lyutkevich A.A. Hepaguard Active: efficacy evaluation in the risk group for developing non-alcoholic fatty liver disease. *Effektivnaya Farmakoterapiya*, 2015, 16: 6-11.
 51. Несина И.А., Егорова Л.С., Люткевич А.А. Практический опыт применения Гепагард у больных хроническими гепатитами. *Фарматека*, 2011, 15: 99-103. / Nesina I.A., Egorova L.S., Lyutkevich A.A. Practical experience with Hepaguard in patients with chronic hepatitis. *Pharmateka*, 2011, 15: 99-103.
 52. Грищенко Е.Б. Комбинированные гепатопротекторы в терапии неалкогольного стеатогепатита. *Ремедиум*, 2012, 12: 32-3. / Grischenko E.B. Combination hepatoprotectors in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Remedium*, 2012, 12: 32-3.
 53. Грищенко Е.Б. Неалкогольная жировая болезнь печени – необходимость профилактики и терапии. *Ремедиум*, 2013, 3: 38-9. / Grischenko E.B. Nonalcoholic fatty liver disease – prevention and treatment needs. *Remedium*, 2013, 3: 38-9.
 54. Видманова Т.А., Авдеева Н.В., Жукова Е.А. и др. Эффективность использования БАД «Гепагард»® в комплексной терапии сочетанной гастроуденальной и билиарной патологии у детей школьного возраста. *Медицинский альманах*, 2013, 1: 62-5. / Vidmanova T.A., Avdeeva N.V., Zhukova E.A. et al. The effectiveness of using dietary supplement «Hepaguard»® in multimodal treatment of concomitant gastroudodenal and biliary diseases in school-age children. *Meditsinskiy Almanakh*, 2013, 1: 62-5.
 55. Грищенко Е.Б., Щекина М.И. Роль гепатопротекторов в терапии заболеваний печени. *Фарматека*, 2014, 14: 76-9. / Grischenko E.B., Schekina M.I. The role of hepatoprotectors in the treatment of liver diseases. *Pharmateka*, 2014, 14: 76-9.
 56. Антоненко О.М. Правильное снижение веса: поддержка функции печени. *Фарматека*, 2014, 2: 92-5. / Antonenko O.M. The right weight loss: supporting the liver function. *Pharmateka*, 2014, 2: 92-5.
 57. Звенигородская Л.А. Неалкогольная жировая болезнь печени: эволюция представлений. *Эффективная фармакотерапия*, 2015, 2: 16-22. / Zvenigorodskaya L.A. Non-alcoholic fatty liver disease: evolution of ideas. *Effektivnaya Farmakoterapiya*, 2015, 2: 16-22.
 58. Селиверстов П.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: от теории к практике. *Архив внутренней медицины*, 2015, 1: 19-26. / Seliverstov P.V. Non-alcoholic fatty liver disease: from theory to practice. *Arkhiv Vnutrenney Meditsiny*, 2015, 1: 19-26.
 59. Трухан Д.И., Филимонов С.Н., Тарасова Л.В. Клиника, диагностика и лечение основных заболеваний печени и поджелудочной железы. Новокузнецк: ООО «Полиграфист», 2013. 154 с. / Trukhan D.I., Filimonov S.N., Tarasova L.V. The clinical pattern, diagnosis and treatment of major diseases of the liver and pancreas. Novokuznetsk: Poligrafist ООО, 2013. 154 p.
 60. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Страдания кишечника при заболеваниях печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*, 2014, 2: 66. / Trukhan D.I., Tarasova L.V. Sufferings of the intestine in liver diseases. *Ekspperimentalnaya i Klinicheskaya Gastroenterologiya*, 2014; 2: 66.
 61. Трухан Д.И., Викторова И.А., Лялюкова Е.А. Болезни желчного пузыря и желчевыводящих путей. СПб.: СпецЛит, 2011. 176 с. / Trukhan D.I., Viktorova I.A., Lyalyukova E.A. Diseases of the gallbladder and biliary tract. SPb: SpetsLit, 2011. 176 p.
 62. Тарасова Л.В., Трухан Д.И. Болезни кишечника. Клиника, диагностика и лечение. СПб.: СпецЛит, 2013. 144 с. / Tarasova L.V., Trukhan D.I. Intestinal diseases. Clinical pattern, diagnosis and treatment. SPb: SpetsLit, 2013. 144 p.
 63. Селиверстов П.В., Радченко В.Г., Ситкин С.И. Способ лечения больных дисбактериозом кишечника. Патент RU2571495C1. Опубликовано 20.12.2015. Бюл. №35. / Seliverstov P.V., Radchenko V.G., Sitkin S.I. A method for treating patients with intestinal dysbiosis. Patent RU2571495C1. Published on 20.12.2015. Bull. №35.