

Результаты одноцентрового открытого проспективного сравнительного исследования эффективности и безопасности БАД к пище «Холесенол[®] артишок» (капсулы) и «Холесенол[®]» (сироп) у пациентов с дисфункцией сфинктера Одди, жировой инфильтрацией печени и нарушениями липидного обмена

Е.И. Ткаченко, Е.Б. Авалуева, Е.В. Сказываева, С.В. Иванов, Т.Э. Скворцова, О.И. Медведева

СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, e-mail: tkachenko@mail.ru

Введение

Заболевания гепатобилиарной системы являются одной из наиболее часто встречающихся форм патологии органов пищеварения, и распространенность их имеет отчетливую тенденцию к росту. Данные литературы указывают на ежегодное увеличение числа больных с заболеваниями гепатобилиарного тракта. В структуре патологии гепатобилиарной системы ведущее место занимают функциональные нарушения органов желчевыделения (дисфункция желчного пузыря и сфинктера Одди) и неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП).

Дисфункции желчного пузыря подразделяются на первичные и вторичные. К первичным дисфункциям относят нарушение сократительной активности, возникающее на фоне врожденных особенностей желчного пузыря и метаболических нарушений (в том числе перенасыщения желчи холестерином). Клинические проявления подобных дисфункций желчного пузыря часто связаны с личностными особенностями пациента, им наиболее подвержены тревожные и астенодепрессивные личности. На долю первичных функциональных нарушений приходится 15–20% случаев, при этом преимущественно страдают пациенты молодого возраста (до 30 лет). В отличие от первичных дисфункций вторичные функциональные расстройства желчного пузыря наблюдаются при различных заболеваниях желудочно-кишечного тракта, таких как язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, желчнокаменная болезнь, жировой гепатоз, гормональные расстройства, метаболический синдром и другие. В отличие от первичных вторичные функциональные нарушения диагностируются гораздо чаще – в 85–90% случаев.

Под понятием «дисфункция сфинктера Одди» (ДСО) подразумеваются моторные расстройства сфинктера Одди, приводящие к возникновению интермиттирующей обструкции желчного или панкреатического протоков, основным клиническим проявлением которых является типичный болевой синдром. Существует и другое определение ДСО – доброкачественное клиническое состояние некалькулезной этиологии, проявляющееся нарушением тока желчи и панкреатического сока на уровне соединения холедоха и панкреатического протока. ДСО относится к приобретенным заболеваниям и характеризуется частичным нарушением проходимости протоков на уровне сфинктера Одди. ДСО может иметь как органическую, так и функциональную (нарушение двигательной активности) природу. Как правило, отграничить функциональный стеноз сфинктера Одди от органического достаточно сложно, так как оба

состояния могут быть обусловлены одними и теми же причинами. Согласно Римскому консенсусу по функциональным расстройствам органов пищеварения 1999 года («Римские критерии II»), термин «дисфункция сфинктера Одди» рекомендуется использовать вместо терминов «постхолецистэктомический синдром», «билиарная дискинезия» и ряда других.

Широко распространена среди населения неалкогольная жировая болезнь печени, которая является самостоятельной нозологической единицей и объединяет широкий спектр клинико-морфологических изменений печени, представленных стеатозом, неалкогольным стеатогепатитом, фиброзом и циррозом. НАЖБП развивается у пациентов, не употребляющих алкоголь в гепатотоксичных дозах (не более 40 г этанола в сутки для мужчин и не более 20 г для женщин). Данное заболевание наблюдается в основном у жителей экономически развитых стран. Очевидно, что в развитом обществе сидячий образ жизни, калорийная пища, питание с высоким содержанием жира и рафинированных углеводов приводят к развитию сахарного диабета 2 типа и ожирению, повышающим риск возникновения НАЖБП. Точная частота НАЖБП неизвестна, однако ее распространенность в общей популяции западных стран составляет от 10% до 40%. При этом неалкогольный стеатогепатит отмечается примерно у 20% больных с НАЖБП и может служить причиной развития фиброза и цирроза печени. Например, в США на долю жирового гепатоза приходится около 69% всех заболеваний печени. Поскольку НАЖБП часто сочетается с нарушениями липидного и углеводного обмена, в последнее время ее все чаще считают компонентом метаболического синдрома. К факторам, позволяющим предположить высокий риск прогрессирования НАЖБП и развития стеатогепатита и фиброза, относят следующие: возраст старше 45 лет, женский пол, индекс массы тела более 28 кг/м², повышение активности аланинаминотрансферазы в 2 раза и более, уровень триглицеридов более 1,7 ммоль/л, наличие артериальной гипертензии и сахарного диабета 2 типа. Наличие более двух факторов свидетельствует о высоком риске развития фиброза печени и, впоследствии, цирроза печени.

Согласно гипотезе мультифакторного воздействия, патогенез НАЖБП включает взаимодействие таких сложных факторов, как инсулинорезистентность, образование свободных жирных кислот и действие адипоцитокинов. Первоначально в условиях инсулинорезистентности происходит накопление свободных жирных кислот в гепатоцитах, которое приводит к стеатозу

печени. На фоне стеатоза и образования активных форм кислорода за счет сложных взаимодействий между цитокинами, эндотоксинами, макрофагами и гепатоцитами увеличивается липолиз в жировой ткани. В итоге количество жирных кислот в цитоплазме гепатоцитов возрастает, формируется их жировая дистрофия. Одновременно или последовательно развивается окислительный стресс с формированием воспалительной реакции и трансформацией стеатоза в стеатогепатит и далее в неалкогольный цирроз печени.

Клиническая картина НАЖБП неспецифична. Заболевание длительно может протекать бессимптомно, а патологические изменения со стороны печени часто обнаруживаются случайно, при обследовании по поводу другой патологии. Жалобы у пациентов могут отсутствовать, и лишь у 20–30% больных имеет место астенический синдром (повышенная утомляемость, слабость, снижение работоспособности), диспепсический синдром (тошнота, изжога, отрыжка, метеоризм, нарушения стула) и боли в правом подреберье.

Необходимость поиска новых комплексных терапевтических подходов к лечению заболеваний печени и желчевыводящих путей связана с широкой распространенностью НАЖБП, ДСО, дисфункций желчного пузыря и нарушений липидного обмена, а также тем, что у многих пациентов эти заболевания сочетаются друг с другом, и часто бывает достаточно трудно определить, какое из этих патологических состояний является первичным.

На фармацевтическом рынке представлено большое количество лекарственных препаратов и биологически активных добавок, с успехом применяющихся у данной категории пациентов. Используются препараты разных групп, в том числе широко применяются препараты растительного происхождения на основе артишока и расторопши пятнистой.

Артишок – это растение из семейства астровых, растущее в странах южной Европы и Средиземноморья. Артишок на протяжении веков повсеместно использовался в народной медицине. В европейских системах этномедицины артишоки традиционно применяются при недостаточности желчи, диспепсии, заболеваниях желчного пузыря, для детоксикации организма, нормализации уровня холестерина, уровня глюкозы в крови. Биологически активные компоненты артишоков включают инулин, гидроксикоричные кислоты (в частности, производные кофейной кислоты), биофлавоноиды и другие полифенольные соединения, многие эссенциальные макро- и микроэлементы.

Инулины – это растительные полисахариды, принадлежащие к классу так называемых фруктанов, которые не могут перевариваться пталином и амилазами человеческого желудка и перерабатываются только специфическими бактериями толстой кишки, способными метаболизировать инулин. Инулин стимулирует рост бифидобактерий и может приостанавливать рост патогенной микрофлоры, стимулирует иммунную систему, повышает поглощение необходимых минералов (в особенности кальция), уменьшает риск атеросклероза и модулирует уровни инсулина и глюкагона – гормонов углеводного обмена.

Полифенольные соединения, входящие в состав артишока (кофеинохиновая, хлорогеновая, феруловая кислоты и др.) оказывают разнообразные эффекты – антиоксидантный, противовоспалительный, спазмолитический, уменьшают печеночный гликогенолиз, нормализуют артериальное давление, снижают уровень холестерина в крови, усиливают эвакуацию желчи и др.

Таким образом, экстрактам артишока свойственны функции желчегонного средства, направленного на повышение тонуса и нормальную эвакуацию содержимого желчного пузыря и оказывающего гепатопротективное действие за счет вы-

раженных антиоксидантных и гипохолестеринемических эффектов. Экстракт артишока также обладает антимикробными свойствами в отношении различных видов патогенных бактерий, дрожжевых палочек и грибковой флоры.

Другое лекарственное растение – расторопша пятнистая – относится к семейству сложноцветных, или астровых. Она широко распространена в Средиземноморских странах, Малой и Средней Азии, на Кавказе, южных районах России и Западной Сибири. Лечебное действие экстрактов расторопши пятнистой, как и артишока, известно давно. Еще древние греки более 2000 лет назад применяли отвар плодов расторопши в качестве лечебного средства.

Активным веществом, выделяемым из семян расторопши пятнистой, является силимарин. Он представляет собой смесь флаволигнанов, основным компонентом которой является силибинин. Именно флаволигнаны отвечают за гепатопротективное и терапевтическое действие экстрактов расторопши за счет своих антиоксидантных, антифиброзных, противовоспалительных, иммуномодулирующих и регенеративных свойств. В семенах расторопши пятнистой обнаружены также флавоноиды кверцетин и дигидрокверцетин, 3-дезоксифлаволигнаны силандрин, силимонин и неосилигермины А и В, бетаин, жирорастворимые витамины (витамин К), эссенциальные жирные кислоты, масла, алкалоиды, сапонины, смолы, слизи и другие вещества, которые также могут вносить существенный вклад в терапевтическое действие силимарина.

Таким образом, благодаря входящим в ее состав веществам расторопша пятнистая обладает гепатопротективным, мембраностабилизирующим, антиоксидантным, общеукрепляющим и иммуномодулирующим действием.

По сравнению с синтетическими препаратами гепатопротекторы натурального (растительного) происхождения имеют определенные преимущества, к числу которых относятся широкий спектр действия, доступность в ценовом отношении и, что наиболее важно, минимальная частота или полное отсутствие побочных эффектов. Именно поэтому на фармацевтическом рынке широко представлены препараты, содержащие и артишок, и экстракт расторопши пятнистой.

При этом наибольший интерес представляет изучение эффектов многокомпонентных гепатопротекторов растительного происхождения, в составе одной фармакологической формы объединяющий биологически активные вещества, входящие в состав артишока, расторопши и других натуральных источников. Такими лекарственными средствами являются БАД к пище «Холесенол® Артишок» (капсулы) и «Холесенол®» (сироп).

БАД к пище «Холесенол® Артишок» в форме капсул содержит экстракт листьев артишока и экстракт расторопши пятнистой, БАД к пище «Холесенол®» в форме сиропа содержит натуральный мед, янтарную кислоту, аскорбиновую кислоту, отвары грецкого ореха, плодов шиповника, цветков пижмы, ромашки, календулы и корня одуванчика.

В Северо-Западном государственном медицинском университете им. И.И. Мечникова было проведено одноцентровое открытое проспективное сравнительное исследование эффективности и безопасности БАД к пище «Холесенол® Артишок» (капсулы) и «Холесенол®» (сироп), назначаемых для лечения пациентов с дисфункцией сфинктера Одди, жировой инфильтрацией печени, нарушениями липидного обмена, в параллельных группах. Исследование было проведено в соответствии со стандартами ICH GCP (IV фаза).

Цель исследования

Целью исследования было определение клинической эффективности и безопасности БАД к пище «Холесенол® Артишок»

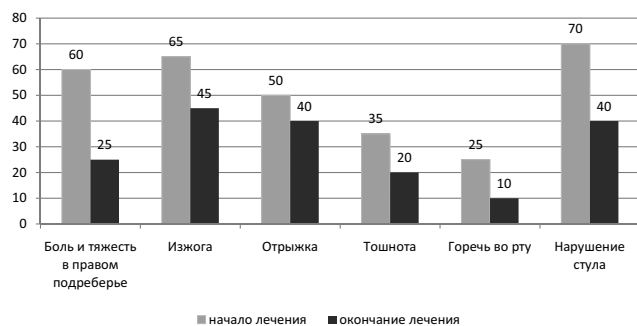


Рис. 1. Динамика жалоб у пациентов на фоне лечения БАД «Холесенол® Артишок» (1 капсула 1 раз в день во время еды 4 недели) и «Холесенол®» (2 чайные ложки в день во время еды 4 недели). По оси абсцисс – жалобы, по оси ординат – частота выявления признака в процентах.

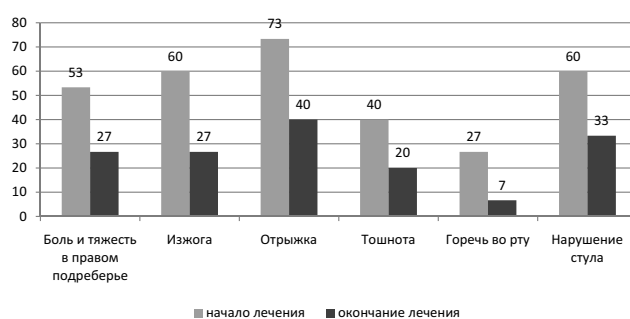


Рис. 2. Динамика жалоб у пациентов на фоне лечения БАД «Холесенол® Артишок» (1 капсула 1 раз в день во время еды 4 недели). По оси абсцисс – жалобы, по оси ординат – частота выявления признака в процентах.

(капсулы), и «Холесенол®» (сироп). Комбинацию препаратов или монотерапию препаратом «Холесенол® Артишок» (капсулы) назначали пациентам с функциональными нарушениями билиарного тракта и НАЖБП. В качестве препарата сравнения был выбран хорошо известный лекарственный препарат «Хофитол», содержащий экстракт артишока, клиническая эффективность и безопасность которого была доказана в ряде клинических испытаний лекарственных средств у репрезентативного количества пациентов с патологией гепатобилиарной системы.

В исследование были включены 45 пациентов с функциональными нарушениями билиарного тракта и НАЖБП. Средний возраст пациентов составил ($38,0 \pm 4,5$) года. Критерии включения пациента в исследование были следующими: возраст 18 лет и старше, наличие верифицированной жировой инфильтрации печени, наличие верифицированной ДСО, наличие нарушений липидного обмена.

Все включенные в исследование пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от получаемого лечения:

- группа 1 ($n = 20$): лечение БАД «Холесенол® Артишок» (1 капсула 1 раз в день во время еды в течение 4 недель) и «Холесенол®» (2 чайные ложки в день во время еды в течение 4 недель);
- группа 2 ($n = 15$): лечение БАД «Холесенол® Артишок» (1 капсула 1 раз в день во время еды в течение 4 недель);
- группа 3 ($n = 10$): лечение препаратом сравнения «Хофитол®» (2 таблетки 3 раза в день в течение 4 недель).

Методы исследования

Методы исследования включали в себя расспрос пациента для фиксации жалоб и сбора анамнеза (использовался стандартизированный опросник), клинический и биохимический анализы крови, анализ копрограммы, бактериологическое исследование содержимого толстой кишки, биоимпедансный анализ компонентного состава организма (определение содержания жировой ткани в организме). Также было проведено ультразвуковое исследование органов брюшной полости и динамическая ультразвуковая холецистография до и после курса лечения исследуемыми препаратами.

У пациентов проводилась оценка качества жизни, пищевого поведения, показателей тревожности и астении.

Дополнительно у пациентов группы 1 методом газовой хроматографии и масс-спектрометрии был проведен анализ бактериальных и вирусных липидных маркеров крови, позволяющий оценить микробную нагрузку организма.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы «SPSS Statistics 17.0» (компания «SPSS Inc.», США) с использованием методов непараметрической статистики.

Оценка эффективности лечения с использованием исследуемых препаратов проводилась по следующим показателям: быстрота исчезновения субъективных клинических симптомов, динамика показателей качества жизни, динамика показателей сонографического исследования и результатов биоимпедансного анализа состава организма.

Оценку безопасности исследуемых препаратов проводили посредством мониторинга субъективного состояния пациентов в течение периода наблюдения и оценки динамики физикальных данных, клинических и биохимических показателей крови, динамики анализов мочи и кала.

Результаты исследования

Одним из наиболее важных результатов оказалось благоприятное влияние изучаемых препаратов на субъективные клинические проявления заболеваний печени и желчевыводящих путей.

Основными жалобами у пациентов всех групп были тяжесть и дискомфорт в правом подреберье, тошнота, изжога, чувство горечи во рту, нарушение стула с преобладанием запоров.

После курса лечения во всех трех исследуемых группах получена отчетливая положительная динамика частоты встречаемости вышеперечисленных жалоб, при этом различий между группами пациентов, получавших БАД «Холесенол® Артишок» (капсулы), комбинацию препаратов «Холесенол® Артишок» (капсулы) и «Холесенол®» (сироп), и группой сравнения, получавшей «Хофитол», обнаружено не было. Полученные данные свидетельствуют о том, что эффективность исследуемых препаратов по воздействию на субъективные признаки заболеваний печени была сравнима с клинической эффективностью лекарственного препарат «Хофитол».

Анализ лабораторных показателей крови показал, что после проведенного курса лечения у пациентов всех трех групп не было отмечено изменений печеночных (уровни АЛТ, АСТ, ГГТ) и почечных (уровни мочевины и креатинина) проб по сравнению с исходными значениями. Как до, так и после курса лечения изучаемыми препаратами значения биохимических показателей находились в пределах референтных, но после проведенного лечения отмечалась тенденция к снижению уровня липопротеидов низкой плотности у пациентов групп 1 и 2 и статистически значимое снижение данного показателя ($p = 0,034$) у пациентов группы сравнения.

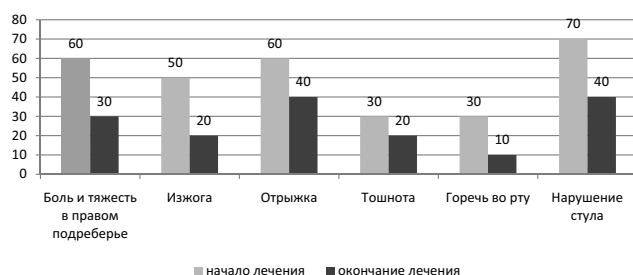


Рис. 3. Динамика жалоб у пациентов на фоне лечения препаратом сравнения «Хофитол». По оси абсцисс – жалобы, по оси ординат – частота выявления признака в %.

Данные клинического анализа крови как до, так и после лечения были в пределах нормальных значений во всех трех группах.

При копрологическом исследовании кала у отдельных пациентов группы 1 была выявлена креаторея и стеаторея, у отдельных пациентов группы 2 – креаторея, амилорея и стеаторея, и в группе сравнения – креаторея и стеаторея. После курса лечения во всех трех группах отмечено снижение частоты выявленных нарушений переваривания.

При бактериологическом исследовании кала после курса лечения отмечена тенденция к увеличению количества лактобактерий и бактероидов в группе 1 («Холесенол® Артишок» (капсулы) и «Холесенол®» (сироп)). При этом изучение микробной нагрузки у пациентов группы 1 методом хроматографии и масс-спектрометрии позволило выявить статистически значимое снижение уровня кампестерола ($p = 0,015$) и ситостерола ($p = 0,021$), что позволяет предположить снижение абсолютно количества метаболитов микроскопических грибов в крови. Также после проведенного курса терапии отмечена тенденция к снижению уровня метаболитов актиномицетов, анаэробных пептострептококков, микроорганизмов группы *Clostridia*, мутантных стрептококков, цитомегаловирусов. Отмечено достоверное снижение уровня эндотоксинов ($p = 0,035$). Полученные данные позволяют предположить, что курс лечения изучаемыми препаратами способствовал улучшению состояния кишечной микробиоты.

Во всех трех группах участвовавших в исследовании пациентов отмечена тенденция к снижению изначально повышенной массы тела. При этом на основании результатов биоимпедансного анализа компонентного состава организма было выявлено статистически значимое снижение процента жировой ткани в организме пациентов на момент окончания наблюдения по сравнению с моментом начала лечения ($p = 0,025$). Тенденция к снижению жировой массы у пациентов на фоне короткого курса лечения исследуемыми препаратами свидетельствует в пользу нормализации обмена веществ.

Изучение качества жизни продемонстрировало, что после курса лечения у пациентов всех трех групп наиболее выраженным было повышение показателей ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием, и ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием. В группах 1 и 2, получавших «Холесенол® Артишок» (капсулы) и «Холесенол®» (сироп), также отмечено повышение показателя жизненной активности. В группе сравнения после курса лечения отмечено снижение показателя социального функционирования.

Данные ультразвукового исследования гепатобилиарной системы показали, что после курса лечения значительных изменений ультразвуковых признаков жировой инфильтрации печени получено не было. При этом во всех группах наблюде-

ния, в том числе и в группе сравнения, была отмечена тенденция к нормализации размеров печени у пациентов с гепатомегалией, что может служить подтверждением гепатопротективного эффекта исследуемых средств. Для получения более полной информации о нормализации функционального состояния гепатоцитов по данным ультразвукографической картины печени, по-видимому, необходимо продлить курс терапии исследуемыми препаратами. После курса лечения во всех группах пациентов получены положительные изменения моторно-эвакуаторных показателей работы билиарного тракта.

По данным динамической ультразвуковой холецистографии, применение исследуемых препаратов в группах 1 и 2 оказало нормализующее влияние на моторную функцию желчного пузыря, но статистически значимых различий по данным динамической ультразвуковой холецистографии в группах 1 и 2 до и после лечения получено не было. При этом на фоне проводимого лечения отмечена нормализация длительности фазы сокращения желчного пузыря (положительные изменения кинетики).

При анализе у обследованных пациентов динамики абдоминальных болей с локализацией в эпигастрии и правом подреберье отмечено, что на фоне назначения пациентам с дисфункцией желчевыводящей системы препаратов «Холесенол® Артишок» (капсулы) и «Холесенол®» (сироп) или «Хофитол» наблюдается явное уменьшение количества пациентов, предъявляющих жалобы на боли в животе во время проведения динамической ультразвуковой холецистографии.

Таким образом, на основании данных ультразвукового исследования гепатобилиарной системы обнаружено, что применение препаратов «Холесенол® Артишок» (капсулы), «Холесенол®» (сироп) и «Хофитол» оказывает нормализующее влияние на моторную функцию желчного пузыря у пациентов с его дисфункцией.

Обобщая данные, полученные при проведении обзорного УЗИ гепатобилиарной системы и ДУХГ, следует отметить, что применение препаратов «Холесенол® Артишок», «Холесенол®» (сироп) или «Хофитол» оказывает нормализующее влияние на моторную функцию желчного пузыря у пациентов с дисфункцией желчного пузыря.

Оценка безопасности

В процессе наблюдения и по результатам лабораторно-инструментального обследования, нежелательных явлений и серьезных нежелательных явлений у находящихся под наблюдением пациентов зарегистрировано не было. Приверженность пациентов к лечению составила в среднем во всех группах 96% за 28 дней приема.

Заключение

Таким образом, на основании полученных результатов клинико-лабораторных исследований установлено, что клиническая эффективность исследуемых препаратов «Холесенол® Артишок» и «Холесенол®» (сироп), в состав которых входят экстракты расторопши и артишок, при использовании у пациентов с дисфункциями желчного пузыря, ДСО и НАЖБП сравнима с клинической эффективностью лекарственного препарата «Хофитол». Результаты проведенных исследований свидетельствуют об эффективности биологически активной добавки к пище «Холесенол® Артишок» в капсулах, назначаемой в течение 1 месяца по 1 капсуле однократно в сутки в качестве монотерапии или в комбинации с препаратом «Холесенол®» (сироп) при лечении больных с патологией гепатобилиарной системы. Применение препаратов «Холесенол® Артишок» и «Холесенол®» (сироп) у больных с дисфункцией желчного пузыря, ДСО и НАЖБП способствовало положительному клиническому эффекту у всех наблюдаемых пациентов.

Выводы

1. БАД к пище «Холесенол® Артишок» (капсулы) и «Холесенол®» (сироп) оказывают положительное влияние на клиническую картину заболевания у пациентов с дисфункциями желчного пузыря, ДСО и НАЖБП.

2. Препараты «Холесенол® Артишок» (капсулы) и «Холесенол®» (сироп) обладают гепатопротективным, желчегонным действием, способствуют уменьшению эндоинтоксикации и улучшению моторно-эвакуаторной функции билиарного тракта, уменьшению размеров печени при гепатомегалии.

3. При использовании препаратов «Холесенол® Артишок» (капсулы) и «Холесенол®» (сироп) у больных с патологией гепатобилиарной системы улучшаются показатели качества жизни, психоэмоциональное состояние, отмечается улучшение пищевого поведения.

4. Препараты «Холесенол® Артишок» (капсулы) и «Холесенол®» (сироп) имеют хорошую переносимость, безопасны, улучшают функциональное состояние печени и билиарного тракта и могут быть рекомендованы для применения у больных с дисфункциями желчного пузыря, ДСО и НАЖБП.

5. На фоне приема препаратов «Холесенол® Артишок» (капсулы) и «Холесенол®» (сироп) улучшается состояние микробиоты пищеварительного тракта, наблюдается тенденция к снижению жировой массы у пациентов, страдающих избыточным весом, что свидетельствует в пользу нормализации обмена веществ.

Схема применения препаратов, которая может быть рекомендована при патологии билиарной системы для достижения клинического эффекта: курс приема препарата «Холесенол® Артишок» в течение 4 недель по 1 капсуле однократно утром в качестве монотерапии или в сочетании с препаратом «Холесенол®» (сироп) по 2 чайные ложки в день.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Ильченко А.А.* Дисфункции билиарного тракта и их медикаментозная коррекция // *Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол.* – 2002. – № 5. – С. 25–29.
2. *Калинин А.В.* Функциональные расстройства билиарного тракта и их лечение // *Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол.* – 2002. – № 3. – С. 25–34.
3. *Мицушкин О.Н.* Дисфункциональные расстройства билиарного тракта. Патогизиология, диагностика и лечебные подходы. – М., 2003. – 23 с.
4. *Павлов Ч.С., Золотаревский В.Б., Ивашкин В.Т. и др.* Структура хронических заболеваний печени по данным биопсии и морфологического исследования ее ткани // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* – 2007. – Т. 17, № 1. – С. 90.
5. *Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения: Рук. для практикующих врачей / Под общ. ред. В.Т. Ивашкина.* – М.: Литтерра, 2003. – 1046 с.
6. *Шульпекова Ю.О.* Неалкогольная жировая болезнь печени: патогенез, диагностика, лечение // *Фарматека.* – 2007. – Т. 141, № 6. – С. 48–53.
7. *Щекина М.И.* Неалкогольная жировая болезнь печени // *Consilium medicum.* – 2009. – Т. 11, № 8. – С. 37–39.
8. *Almeida A.M., Cotrim H.P., Barbosa D.B. et al.* Fatty liver disease in severe obese patients: Diagnostic value of abdominal ultrasound // *World J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 14, No. 9. – P. 1415–1418.
9. *Chang C.Y., Argo C.K., Al-Osaimi A.M. et al.* Therapy of NAFLD: antioxidants and cytoprotective agents // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 40 (Suppl. 1). – P. S51–S60.
10. *Gaiani S., Avogaro A., Bombonato G.C.* Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in nonobese patients with diabetes: Prevalence and relationships with hemodynamic alterations detected with Doppler sonography // *Journal of Ultrasound.* – 2009. – Vol. 12. – P. 1–5.
11. *Lewis J.R., Mohanty S.R.* Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Review and Update // *Digestive Diseases and Sciences.* – 2010. – Vol. 55. – P. 560–578.
12. *Mehmetcik G., Ozdemirler G., Kocak-Toker N. et al.* Effect of pretreatment with artichoke extract on carbon tetrachloride-induced liver injury and oxidative stress // *Exp. Toxicol. Pathol.* – 2008. – Vol. 60, No. 6. – P. 475–480.
13. *Petta S., Muratore C., Craxi A.* Non-alcoholic fatty liver disease pathogenesis: The present and the future // *Dig. Liver Dis.* – 2009. – Vol. 41, No. 9. – P. 615–625.
14. *Roberfroid M.B.* Inulin-type fructans: functional food ingredients // *J. Nutr.* – 2007. – Vol. 137, No. 11 (Suppl.). – P. 2493S–2502S.
15. *Salmi H.A., Sarna S.* Effect of silymarin on chemical, functional, and morphological alterations of the liver. A double-blind controlled study // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1982. – Vol. 17. – P. 517–521.
16. *Sanchez-Rabaneda F., Jauregui O., Lamuela-Raventos R.M. et al.* Identification of phenolic compounds in artichoke waste by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry // *J. Chromatogr. A.* – 2003. – Vol. 1008, No. 1. – P. 57–72.