

УДК: 616.36-002-08+616-056.52-08

О.Я. БАБАК¹, д. мед. н., професор; Г.Д. ФАДЕЄНКО¹, д. мед. н., професор;
В.М. ФРОЛОВ², д. мед. н., професор; О.В. КРУГЛОВА², к. мед. н.

¹ДУ «Інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», Харків;

²ДЗ «Луганський державний медичний університет»/

Патогенетичне обґрунтування використання метаболічно активного засобу L-аргініну-L-глутамат при неалкогольній жировій хворобі печінки, поєднаній з хронічним некалькульозним холециститом

Резюме

Патогенетическое обоснование применения метаболически активного средства L-аргинина-L-глутамат при неалкогольной жировой болезни печени в сочетании с хроническим некалькулезным холециститом

О.Я. Бабак, Г.Д. Фадеевко, В.М. Фролов, О.В. Круглова

В связи со значительным ростом распространенности хронической патологии гепатобилиарной системы невирусного генеза, особенно неалкогольной жировой болезни печени (НЖБП), приводящей к циррозу и фиброзу печени, значительную актуальность в практике семейного врача и врача-гастроэнтеролога приобретают вопросы патогенетической терапии данной патологии. В статье описаны результаты проведенного клинического исследования по применению метаболически активного препарата глутаргин (L-аргинина-L-глутамат) у больных с НЖБП в сочетании с хроническим некалькульозным холециститом (ХНХ). По результатам исследования выявлено положительное влияние глутаргина на биохимические показатели общей системы антиоксидантной защиты (системы глутатиона), уровня С-реактивного белка и показателей функционального состояния печени. Данные исследования свидетельствуют о том, что включение отечественного препарата глутаргин в состав комплексного лечения больных НЖБП в сочетании с ХНХ патогенетически обосновано, целесообразно и клинически перспективно, что позволяет рекомендовать его применение в комплексном лечении патологии гепатобилиарной системы и других заболеваний гастроэнтерологического профиля.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, хронический некалькульозный холецистит, С-реактивный белок, система глутатиона, L-аргинина-L-глутамат, лечение

Summary

Pathogenetic Substantiation of Metabolically Active Agent L-arginine-L-glutamate for Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Combined with Non-Calculous Chronic Cholecystitis

O.Ya. Babak, H.D. Fadeyenko, V.M. Frolov, O.V. Kruhlova

Due to the significant increase in the prevalence of chronic diseases of the hepatobiliary system of non-viral etiology, particularly non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), which leads to cirrhosis and liver fibrosis, the issues of pathogenetic therapy of this disease take on enormous significance in the practice of family physicians and gastroenterologists.

The paper describes the results of the clinical study on the efficacy and safety of metabolically active drug Glutargin (L-arginine, L-glutamate) in patients with NAFLD in combination with non-calculous chronic cholecystitis (NCCC).

The study found a positive effect of Glutargin on biochemical parameters of general antioxidant defense systems (glutathione system), CRP levels and markers of liver function. The study suggested that the inclusion of domestically produced Glutargin medication in complex therapy of patients with NAFLD combined with NCCC was pathogenetically justified, appropriate and clinically promising, that allowed to recommend its use in treatment of hepatobiliary system diseases, as well as other diseases of gastrointestinal profile.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, non-calculous chronic cholecystitis, C-reactive protein, glutathione system, L-arginine L-glutamate, treatment

У сучасних умовах все більшу поширеність і тому – значну актуальність для інтерністів, сімейних лікарів та лікарів-гастроентерологів набуває жирова хвороба печінки (ЖХП), синонім – неалкогольна жирова хвороба печінки (НЖХП), яка серед найменш економічно розвинутих країн зустрічається на

сьогодні частіше, ніж хронічне ураження печінки вірусного генезу [2, 6, 15, 25, 29].

Встановлено, що у своєму розвитку НЖХП закономірно проходить декілька стадій: від жирового гепатозу (стеатозу печінки) через стеатогепатит (неалкогольний або алкогольний) до циррозу та фібро-

зу печінки [9, 16, 22, 27]. Встановлено також, що патоморфоз НЖХП пов'язаний з несприятливим впливом на організм хворих різноманітних ендогенних та екзогенних факторів, які сприяють трансформації стеатозу печінки (СП) у стеатогепатит [22, 25, 32]. В цілому це відповідає сучасній концепції «двох поштовхів» (two hits): першим поштовхом (first hit) вважається наявність у хворого СП; як другий поштовх (second hit) виділяють дію на організм різних провокуючих факторів, що сприяють активації процесів ліпопероксидації, внаслідок чого суттєво підвищується та тривало зберігається надмірна концентрація у крові вільних радикалів та продуктів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) [8, 17, 23, 30]. При цьому встановлено, що формування імунної відповіді до продуктів ліпопероксидації є предиктором прогресування НЖХП з подальшим розвитком фіброзу печінки [28].

Клінічний досвід показує, що СП та неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) нерідко поєднуються з хронічною патологією жовчного міхура (ЖМ), частіше – у вигляді хронічного некалькульозного холециститу (ХНХ), що зумовлює відносно несприятливий перебіг такого коморбідного захворювання порівняно з ізольованою клінічною картиною ХНХ або СП [19, 31].

Активізація хронічного запального процесу у гепатобілярній системі (ГБС) закономірно супроводжується, наряду з активацією ПОЛ, пригніченням системи антиоксидантного захисту (АОЗ), що викликає формування оксидативного стресу [8, 17, 23]. Однією з найбільш важливих складових загальної системи АОЗ вважається ферментативна редокс-система глутатіону (СГ), яка забезпечує детоксикацію перекисів, органічних гідроперекисів, інактивацію вільних радикалів [10]. До складу СГ входять відновлений глутатіон (ВГ) та специфічні ферменти, які забезпечують регенерацію ВГ з окисленої форми глутатіону (ОГ), а саме: глутатіонпероксидаза (ГП), глутатіонредуктаза (ГР) та глутатіонтрансфераза (ГТ) [11, 13].

За останні роки авторами встановлено ефективність нового вітчизняного метаболічно активного препарату глутаргіну (L-аргініну-L-глутамат) виробництва Фармацевтичної компанії «Здоров'я» (Харків) в комплексній терапії патології ГБС та інших хвороб гастроентерологічного профілю [1, 4]. При цьому встановлено, що разом з гепатозахисною та мембраностабілізуючою дією глутаргіну він також чинить імуномодулюючий вплив на організм та сприяє регенерації печінки, а також ліквідує застій жовчі у ЖМ [3, 4]. Виходячи з цього, автори вважали за доцільне і перспективне вивчити можливий вплив сучасного вітчизняного метаболічно активного препарату глутаргіну (L-аргініну-L-глутамат) на рівень СРБ та стан СГ у хворих на НЖХП, поєднану з ХНХ.

Метою дослідження було вивчити вплив метаболічно активного препарату глутаргіну на рівень СРБ та стан СГ у хворих на НЖХП, поєднану з ХНХ, в динаміці лікування.

Матеріали та методи дослідження

В дослідженні взяли участь 80 хворих на НЖХП, поєднану з ХНХ, віком від 28 до 55 років; із них чоловіків – 41 (51,25%), жінок – 39 (48,75%). Діагноз НЖХП та ХНХ було встановлено відповідно до стандартизованих протоколів діагностики та лікування захворювань органів травлення згідно з наказом МОЗ України від 13.06.2005 р. №271 [18]. Діагноз вірусного гепатиту у хворих, що входили у дослідження, було виключено.

До початку лікування у всіх обстежених пацієнтів з НЖХП та ХНХ визначено фазу помірного загострення хронічного патологічного процесу.

Обстежених хворих на НЖХП, поєднану з ХНХ, які перебували під наглядом, було розподілено на дві групи та рандомізовано за віком, статтю та частотою загострень ХНХ за останній календарний рік: основну (44 хворих) і групу порівняння (36 пацієнтів). Обидві групи хворих отримували лікування відповідно до Стандартизованих протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Гастроентерологія» (наказ МОЗ України від 13.06.2005 р. №271) [18]. Крім того, основна група хворих отримувала як метаболічно активний засіб сучасний вітчизняний препарат глутаргін (L-аргініну-L-глутамат), який призначали у вигляді 20% розчину по 10 мл внутрішньом'язово 2 рази на добу протягом 10–14 діб поспіль, далі – перорально по 0,75 г 3 рази на добу протягом 14–16 діб. Цю схему введення глутаргіну (L-аргініну-L-глутамат) було розроблено авторами дослідним шляхом, виходячи з того конкретного контингенту хворих, що перебували під спостереженням [4]. До складу препарату глутаргін (L-аргініну-L-глутамат) входять дві амінокислоти – аргінін та сіль глютамінової кислоти, завдяки чому препарат має чітко виражену гепатопротекторну дію, виявляє антиоксидантний, детоксикуючий та мембраностабілізуючий ефект [1].

Результати та їх обговорення

До початку лікування обстежені хворі заявляли скарги на відчуття тяжкості у правому підребер'ї, гіркоту або металевий присмак у роті; у зв'язку з наявністю супутнього ХНХ часто відмічалася погана переносимість гострої або жирної їжі. У частини пацієнтів були скарги на загальну слабкість, підвищену дратівливість, емоційну нестабільність, зниження працездатності та інші прояви помірно вираженого астеничного або астено-невротичного синдромів. За даними об'єктивного обстеження у частини хворих визначалися позитивні симптоми Кера, Ортнера та Мерфі, збільшення розмірів печінки (у межах 3–6 см), субіктеричність або блакитний відтінок склер (ознака Високовича), чутливість печінкового краю при пальпації. В цілому клінічна картина коморбідної хвороби відповідала симптомокомплексу хронічного ураження ЖМ та печінки у вигляді НЖХП.

При визначенні біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки, було встановлено, що до початку лікування у обстежених хворих на НЖХП, поєднану з ХНХ, у фазі помірного загострення відмічалася підвищення вмісту загального білірубіну у крові (в середньому в 1,3 разу від норми; $P < 0,05$); рівень прямого білірубіну був підвищений в середньому в 2,8 разу ($P < 0,001$), активність АлАТ – в 1,8 разу ($P < 0,01$), АсАТ – в 1,5 рази ($P < 0,05$), показник тимолової проби – в 1,6 разу ($P < 0,05$) від норми. У частини хворих відмічено також помірне підвищення активності екскреторних ферментів – γ -глутамілтранспептидази (ГГТ) та лужної фосфатази (ЛФ), що свідчило про наявність у цих випадках часткового внутрішньопечінкового холестазу (холестатичного компоненту).

В результаті проведених спеціальних лабораторних досліджень на момент загострення хронічної коморбідної патології ГБС у вигляді НЖХП та ХНХ (тобто до початку лікування) було встанов-

Глутаргін

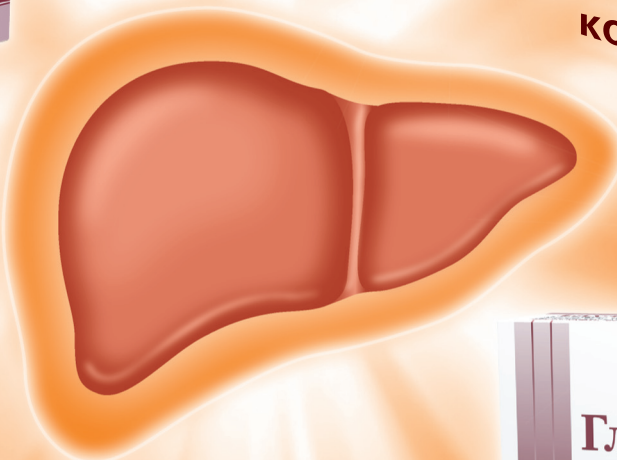
оригінальний гепатопротектор-детоксикант



розчин 20%



концентрат 40%
розчин 4%



Детоксикація
гепатопротекція



таблетки 0,75 г

- ✓ Подвійний механізм дії
- ✓ Надійний захист –

ЗДОРОВА ПЕЧІНКА!



Склад. Діюча речовина: аргініна глутамат. **Фармакотерапевтична група.** Препарати, що застосовують при захворюваннях печінки, ліпотропні речовини. Аргініну глутамат. Код АТС.А05 ВА 01. **Лікарська форма.** Концентрат для приготування розчину для інфузії. Розчин для ін'єкцій. Таблетки по 250 мг; таблетки по 750 мг. **Показання.** У комплексній терапії гострих та хронічних гепатитів різної етіології, у т.ч. при отруєння гепатотропними отрутами (білодою поганкою, хімічними та лікарськими речовинами), цироз печінки, лептоспіроз. Печінкова енцефалопатія, прекома та кома, що супроводжуються гіперамоніємією. Стан гострого алкогольного отруєння середнього та важкого ступеня, у тому числі алкогольна енцефалопатія та кома. Ускладнення в III триместрі вагітності: пізній гестоз, включаючи тяжкі його форми – прееклампсію та еклампсію, фетоплацентарна недостатність, хронічні патології гепатобілярної системи у вагітних. **Противпоказання.** Відносними протипоказаннями є стан пропасниці, підвищена збудливість, тяжке порушення фільтраційної (азотвільної) функції нирок. **Побічні реакції.** Рідко можливі: виражена слабкість, задишка, загрудинний біль, озноб, порушення ритму серця у вигляді миготливої аритмії, гіпотензія, кропив'янка, набряк Квінке. **Категорія відпуску.** Концентрат та розчин – за рецептом.; таблетки – без рецепту.

РП: № UA/4022/02/03.
Наказ МОЗУ № 853 від 11.10.10 г.
РП: № UA/4022/01/01.
Наказ МОЗУ № 752 від 01.09.10 г.
РП: № UA/4022/03/01.
Наказ МОЗУ № 113 від 01.03.11 г.
РП: № UA/4022/01/02.
Наказ МОЗУ № 961 від 08.11.10 г.

ТОВ «ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПАНІЯ «ЗДОРОВ'Я»,
вул. Шевченка, 22, м. Харків, 61013, Україна.

Таблиця 1. Показники системи глутатіону у хворих з неалкогольною жировою хворобою печінки, поєднаною з хронічним некалькульозним холециститом, до початку лікування ($M \pm m$)

Показник	Норма	Група хворих		P
		Основна (n=44)	Порівняння (n=36)	
ВГ, ммоль/л	1,0±0,07	0,63±0,05*	0,64±0,04*	>0,1
ОГ, ммоль/л	0,16±0,02	0,49±0,03***	0,47±0,02***	>0,1
ВГ/ОГ	6,25±0,03	1,29±0,04***	1,36±0,05***	>0,1
ГП, нмоль ГВ/хв×г Нь	156,2±6,3	116,5±5,1*	119,3±5,4*	>0,1
ГР, мкмоль НАДФ ₂ /хв×г Нь	35,4±1,5	22,7±1,9**	23,2±1,7**	>0,1
ГТ, нмоль ГВ/хв×г Нь	139,5±5,4	98,0±5,7**	99,5±4,5**	>0,1

Примітки (табл. 1, 2): ВГ – відновлений глутатіон, ОГ – окислена форма глутатіону, ГП – глутатіонпероксидаза, ГР – глутатіонредуктаза, ГТ – глутатіонтрансфераза. Імовірність різниці показників відносно норми: * – при $P < 0,05$; ** – $P < 0,01$; *** – $P < 0,001$; стовпчик P – вірогідність розбіжностей між основною групою і групою порівняння.

лено вірогідне зростання концентрації СРБ в обстежених осіб обох груп. Було також встановлено, що до початку лікування в обох групах хворих мали місце принципово подібні зміни з боку системи глутатіону (СГ) (табл. 1). При дослідженні активності специфічних ферментів редокс-системи глутатіону в обстежених хворих було встановлено, що у більшості пацієнтів до початку лікування мало місце вірогідне зниження активності всіх трьох визначених ферментів – ГП, ГР та ГТ, що беруть участь у регенерації ВГ з ОГ.

Клінічне обстеження у динаміці дозволило встановити, що в ході лікування в основній групі хворих вже протягом перших двох тижнів з моменту початку лікування з використанням глутаргіну (L-аргініну-L-глутамат) зменшується та потім зникає більшість клінічних симптомів, які свідчать про загострення захворювання. В групі порівняння, в якій пацієнти отримували лише загальноприйнятну терапію, тривалість збереження клінічної симптоматики загострення хронічного патологічного процесу у ГБС зберігалася в середньому на 6–7 днів довше ($P < 0,05$). Одночасно з поліпшенням клінічної симптоматики під впливом терапії з додатковим включенням глутаргіну (L-аргініну-L-глутамат) відмічається також позитивна динаміка з боку біохімічних показників крові, що характеризують функціональний стан печінки (відмічається зниження до норми вмісту білірубину, в тому числі його прямої фракції, ліквідація гіпертрансфераземії, нормалізація показника тимолової проби тощо).

При повторному біохімічному обстеженні було встановлено, що у хворих основної групи спостерігалася також чітко виражена позитивна динаміка з боку рівня СРБ, причому в ході лікування його рівень у сироватці крові знизився до (5,8±0,2) мг/г, в той час як у осіб групи порівняння, які отримували лише загальноприйнятну лікування, – лише до (8,6±0,03) мг/г, що перевищувало референтний показник норми в середньому в 1,69 разу ($P < 0,01$).

При повторному біохімічному обстеженні було встановлено, що на момент завершення лікування у хворих основної групи відмічалася чітко виражена позитивна динаміка активності специфічних ферментів редокс-системи глутатіону (ГП, ГР, ГТ), яка в більшості випадків нормалізувалася (табл. 2).

За даними подальшого диспансерного нагляду тривалість збереження клініко-біохімічної ремісії хронічної патології ГБС

Таблиця 2. Показники системи глутатіону у хворих з неалкогольною жировою хворобою печінки, поєднаною з хронічним некалькульозним холециститом, після завершення лікування ($M \pm m$)

Показник	Норма	Група хворих		P
		Основна (n=44)	Порівняння (n=36)	
ВГ, ммоль/л	1,0±0,07	0,97±0,04	0,81±0,03*	<0,05
ОГ, ммоль/л	0,16±0,02	0,17±0,01	0,33±0,03**	<0,01
ВГ/ОГ	6,25±0,03	5,7±0,08	2,45±0,07**	<0,001
ГП, нмоль ГВ/хв×г Нь	156,2±6,3	155,7±5,2	131,5±5,0*	=0,05
ГР, мкмоль НАДФ ₂ /хв×г Нь	35,4±1,5	35,0±1,5	26,1±1,4*	=0,05
ГТ, нмоль ГВ/хв×г Нь	139,5±5,4	137,9±4,9	114,2±5,2*	<0,05

у 37 (84,1%) пацієнтів основної групи становила 1 рік та більше (період диспансерного нагляду) та у 7 (15,9%) осіб – від 6 до 11 місяців. В групі порівняння тривалість ремісії в більшості випадків була менше та становила у 17 (47,2%) хворих від 3 до 6 місяців, у 7 (19,4%) – від 7 до 11 місяців, у 12 (33,3%) – 1 рік і більше. Отже, клініко-біохімічна ремісія тривалістю 1 рік та більше у хворих основної групи, які в комплексі лікування отримували глутаргін (L-аргініну-L-глутамат), відмічалася в 2,53 рази частіше, ніж у пацієнтів групи порівняння ($P < 0,01$).

Отже, можна вважати патогенетично обґрунтованим та клінічно перспективним включення метаболічно активного препарату глутаргіну (L-аргініну-L-глутамат) до загальної програми терапії хворих на НЖХП, поєднану з ХНХ.

Висновки

Отримані результати дослідження дозволяють вважати, що включення сучасного вітчизняного метаболічно активного препарату глутаргіну (L-аргініну-L-глутамат) до комплексу лікування хворих з НЖХП, поєднану з ХНХ, патогенетично обґрунтоване, доцільне та клінічно перспективне, що дозволяє рекомендувати застосування цього засобу в комплексній терапії хворих із поєднаною хронічною патологією ГБС невірусного генезу.

Список використаної літератури

1. Бабак О.Я. Применение нового отечественного препарата глутаргин в гастроэнтерологии / О.Я. Бабак // Сучасна гастроентерологія. – 2003. – №2 (12). – С. 85–88.
2. Бабак О.Я. Причины и метаболические последствия неалкогольной жировой болезни печени / О.Я. Бабак // Сучасна гастроентерологія. – 2010. – №4 (54). – С. 8–16.
3. Бабак О.Я. Сучасна фармакотерапія захворювань жовчного міхура та жовчовивідних шляхів / О.Я. Бабак, І.Є. Кушнір: метод. рекомендації. – Харків, 2000. – 32 с.
4. Бабак О.Я. Глутаргин – фармакологическое действие и клиническое применение / О.Я. Бабак, В.М. Фролов, Н.В. Харченко. – Харьков, Луганск: Элтон, 2005. – 456 с.
5. Белки острой фазы воспаления и маркеры эндотоксинемии, их прогностическая значимость в клинической практике / Т.Г. Кондранина, В.С. Горин, Е.В. Григорьев [и др.] // Рос. вестник акушера-гинеколога. – 2009. – №3. – С. 26–30.
6. Буеверов А.О. Жирная печень: причины и последствия / А.О. Буеверов // Практикующий врач. – 2006. – №1. – С. 36–38.
7. Вельков В.В. С-реактивный белок в лабораторной диагностике острых

- воспалений / В.В. Вельков // Лабор. диагностика. – 2007. – №4. – С. 53–68.
8. Гріднев О.Є. Перекисне окислення ліпідів і печінка / О.Є. Гріднев // Сучасна гастроентерологія. – 2005. – №5 (25). – С. 80–83.
 9. Драпкина О.М. Неалкогольна жировая болезнь печени – современный взгляд на проблему / О.М. Драпкина, В.И. Смирнин // Лечащий врач. – 2010. – Т. 5, №5. – С. 26–30.
 10. Мазо В.К. Глутатион как компонент антиоксидантной системы желудочно-кишечного тракта / В.К. Мазо // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктал. – 1999. – №1. – С. 47–53.
 11. Мальцев Г.Ю. Методы определения содержания глутатиона и активности глутатионпероксидазы в эритроцитах / Г.Ю. Мальцев, Н.В. Тышко // Гигиена и санитария. – 2002. – №2. – С. 69–72.
 12. Мешишен И.Ф. Метод определения активности глутатионтрансферазы в крови / И.Ф. Мешишен // Применение ферментов в медицине: материалы докладов научной конференции. – Симферополь, 1987. – С. 135–136.
 13. Мешишен И.Ф. Окисление и восстановление глутатиона / И.Ф. Мешишен, И.В. Петров // Укр. биохим. журн. – 1983. – Т. 55, №4. – С. 571–573.
 14. Неалкогольный стеатогепатит: лікування з урахуванням патофізіології / А.С. Свінцицький, Г.А. Соловйова, К.Л. Кваченюк, Н.Є. Долгая // Сучасна гастроентерологія. – 2008. – №4 (42). – С. 38–43.
 15. Особенности выявления неалкогольной жировой болезни печени в клинической практике / Л.Н. Елисеева, Т.М. Будашова, Т.Ю. Допанова [и др.] // Росс. мед. вестн. – 2009. – Т. 14, №1. – С. 31–36.
 16. Особливості перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки залежно від компонентів метаболічного синдрому / О.Я. Бабак, О.В. Колеснікова, К.О. Просоленко, Е.О. Крахмалова: матеріали V конгресу гастроентерологів. – Дніпропетровськ, 2008. – С. 35.
 17. Скворцов В.В. Peroxidация липидов и антиоксидантная система в гепатологии / В.В. Скворцов // Гепатология. – 2003. – №3. – С. 7–13.
 18. Стандартизовані протоколи діагностики та лікування хвороб органів травлення: методичні рекомендації / Н.В. Харченко, Г.А. Анохіна, Н.Д. Опанасюк [та ін.]. – К., 2005. – 56 с.
 19. Степанов Ю.М. Клинические особенности течения неалкогольного стеатогепатита в зависимости от сопутствующих заболеваний / Ю.М. Степанов, А.Ю. Филиппова // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – №3 (29). – С. 4–7.
 20. Титов В.Н. Диагностическое значение повышения уровня С-реактивного белка в «клиническом» и «субклиническом» интервалах / В.Н. Титов // Лабораторное дело. – 2004. – №6. – С. 3–9.
 21. Титов В.Н. С-реактивный белок – тест нарушения «чистоты» межклеточной среды организма при накоплении «биологического мусора» большой молекулярной массы / В.Н. Титов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2008. – №2. – С. 3–14.
 22. Фадеенко Г.Д. Патофизиологические и молекулярные механизмы развития стеатоза и стеатогепатита / Г.Д. Фадеенко, Н.А. Кравченко, С.В. Виноградова // Сучасна гастроентерологія. – 2005. – №3 (23). – С. 88–95.
 23. Фадеенко Г.Д. Стеатогепатит. Биохимические маркеры и проблемы диагностики / Г.Д. Фадеенко, Н.А. Кравченко // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – №1. – С. 8–13.
 24. Філіппов Ю.О. Хронічний холецистит: аналітичний огляд даних офіційної статистики МОЗ України за 2006–2008 рр. / Ю.О. Філіппов, І.Ю. Скірда // Сучасні медичні технології. – 2010. – №2 (6). – С. 56–59.
 25. Хухліна О.С. Неалкогольна жирова хвороба печінки: етіологія, епідеміологія, особливості перебігу, діагностика, прогноз / О.С. Хухліна // Укр. мед. часопис. – 2006. – №1 (51), I/II. – С. 91–95.
 26. Юнкеров В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев [2-е изд., доп.]. – СПб.: ВМедА, 2005. – 292 с.
 27. Adams L.A. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study / L.A. Adams, J.F. Lymp, J. Sauber // Gastroenterol. – 2007. – Vol. 129. – P. 113–121.
 28. Albano E. Immune response towards lipid peroxidation products as a predictor of progression of non-alcoholic fatty liver disease to advanced fibrosis / E. Albano, E. Mottaran, M. Vidali // Gut. – 2005. – Vol. 54. – P. 987–993.
 29. Charlton M. Nonalcoholic fatty liver disease: a review of current understanding and future impact / M. Charlton // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2004. – №2. – P. 1048–1058.
 30. Day C.P. Steatohepatitis: a tale of two «hits»? / C.P. Day, O.F.W. James // Gastroenterology. – 1998. – Vol. 114. – P. 842–845.
 31. Elshtein N. Polymorbidity in gastroenterological practice / N. Elshtein // Acta Medica. – 2006. – Vol. 5. – P. 70–73.
 32. Farrell G.C. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis / G.C. Farrell, C. Larter // Hepatology. – 2006. – Vol. 43. – P. 99–112.
 33. Nesland J.M. Chronic cholecystitis / J.M. Nesland // Ultrastruct. Pathol. – 2004. – Vol. 28 (3). – P. 121–124.