

И.Н. Скрыпник, д.м.н., профессор, Украинская медицинская стоматологическая академия, г. Полтава

Алкогольная болезнь печени и эссенциальные фосфолипиды

Цивилизованное общество столкнулось с проблемой алкоголизма и вызванных им заболеваний с момента появления знаний о способах производства алкоголя, и с тех пор актуальность этой проблемы неуклонно возрастает. В информационном бюллетене Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) подчеркивается, что

- из-за злоупотребления алкоголем ежегодно в мире умирает 2,5 млн человек;
- алкоголь является третьим по значимости фактором риска развития болезней во всем мире;
- в России и соседних с ней странах один из пяти мужчин умирает из-за причин, связанных с приемом алкоголя [1].

Об актуальности проблемы алкогольной болезни печени (АБП) свидетельствуют последние научные форумы:

- монотематическая конференция EASL «Алкогольная болезнь печени» (Афины, 10-12 декабря 2012 г.);
- курс последипломного образования «Алкогольная болезнь печени» в рамках 47-го заседания EASL / Всемирного конгресса гепатологов (Барселона, 18-19 апреля 2012 г.).

Статистические данные ВОЗ

Необходимость обеспечения динамического контроля над уровнем потребления спиртных напитков и изменением состояния здоровья после приема алкоголя побудила экспертов ВОЗ разработать всемирную информационную систему по алкоголю и здоровью (Global Information System on Alcohol and Health, GISAH). Согласно опубликованным в ней данным в Европе регистрируются наиболее высокие в мире уровни потребления алкоголя и связанным с ним негативных последствий как для здоровья отдельного человека, так и для общества в целом [2]. Среди всех европейских стран лидирующие позиции по потреблению спиртных напитков занимают Российская Федерация и Украина, причем по некоторым показателям наша страна опережает своего ближайшего соседа (табл. 1).

Россияне и украинцы потребляют алкоголя практически в 1,4-1,8 раза больше, чем население других европейских стран, отдавая предпочтение крепким спиртным напиткам и пиву, игнорируя вино. Эксперты ВОЗ считают такой характер употребления алкогольных напитков очень опасным и относят его к 5-й (максимальной) группе риска (для сравнения – структура потребления алкоголя во Франции и Германии признана наименее безопасной – 1-й уровень риска).

Согласно прогнозам и данным Eurotopitor International (2011) ежегодное употребление украинцами алкоголя к 2015 г. увеличится. Так, количество выпитой водки на одного украинца к 2015 г. составит 11,3 л в год, пива – 65,4 л, вина – 8,6 л и коньяка – 0,8 против 10,2; 56,8; 6,8 и 0,6 л соответственно, выпитых в 2010 г.

Страна	Общее потребление на душу взрослого населения, л	Тип употребляемых спиртных напитков, %		
		Пиво	Вино	Крепкие спиртные напитки
Германия	12,14	53,30	27,00	19,70
Франция	12,48	17,40	61,50	19,80
Российская Федерация	16,23	33,20	1,00	62,70
Украина	17,47	31,60	6,80	61,30
США	9,70	52,70	16,00	31,30

Страна	Год	Общие расходы, млн долларов	Прямые судебные издержки, млн долларов	Прямые затраты на здравоохранение, млн долларов	Непрямые затраты, млн долларов
Германия	2007	32 539,5	0,0	9421,2	21 281,8
Франция	1997	25 347,4	80,7	4045,6	12 639,7
США	2000	216 154,5	7408,2	28 829,7	157 113,8

Кроме значительного риска для здоровья, потребление больших количеств алкоголя сопровождается высокими социально-экономическими затратами, которые ложатся тяжелым бременем на здравоохранение, общество и экономику любой страны (табл. 2).

Среди множества заболеваний, связанных с употреблением алкоголя, самой распространенной патологией является АБП. Статистические данные, характеризующие эту патологию, неутешительны. Цирроз печени (ЦП) алкогольной этиологии – одна из основных причин летальных исходов у лиц, злоупотребляющих алкоголем, при этом максимальный уровень смертности от алкогольного ЦП среди всех европейских стран регистрируется в Украине и Российской Федерации (табл. 3).

Необходимо отметить еще один статистический показатель, широко используемый ВОЗ для глобальной характеристики болезней, – DALY (количество лет жизни, утраченных в результате инвалидности). Этот временной показатель включает годы, утраченные из-за преждевременной смертности, и годы жизни, утраченные в связи с состояниями, не отвечающими критериям полного здоровья. Оказывается, что бремя АБП для Украины превышает аналогичный показатель для многих других стран и составляет астрономическую цифру – более 687 млн DALY (табл. 4) [3].

Следует учитывать, что алкоголь является третьей по частоте причиной смертности в возрасте 15-29 лет, уступая табакокурению и артериальной гипертензии (Rehm J., Taylor B., 2006).

Патогенез АБП

Известно, что в течении АБП выделяют: жировую инфильтрацию печени (стеатоз), алкогольный гепатит, ЦП, гепатоцеллюлярную карциному. Алкогольный гепатит – это тяжелое заболевание, сопровождающееся высокими показателями летальности. Как свидетельствуют данные систематического обзора 19 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) с общим количеством пациентов 661 человек, общая летальность при алкогольном гепатите составляет 34,19%, а основными причинами летальных исходов являются печеночная недостаточность (55,47%), гастроинтестинальные кровотечения (21,17%), инфекционные осложнения (7,30%) (Yu C.H. и соавт., 2010).

ЦП и гепатоцеллюлярная карцинома представляют собой заключительные этапы прогрессирования АБП. В практическом руководстве по лечению АБП (2012) Европейской ассоциации по изучению заболеваний печени (European Association for the Study of the Liver, EASL) отмечается, что распространенность гепатоцеллюлярной карциномы среди больных алкогольным ЦП в течение первых пяти лет болезни колеблется от 7 до 16% и возрастает до 29% после 10 лет заболевания [4].

Прогрессирование фиброзного поражения ткани печени у лиц, злоупотребляющих алкоголем, зависит от ряда факторов. Оказывается, что вероятность трансформации алкогольного ЦП в гепатоцеллюлярную карциному значительно возрастает, если пациент инфицирован вирусом гепатита В и имеет антитела к HBsAg. Данный вывод был сделан корейскими учеными, изучившими особенности течения АБП у 144 пациентов, страдавших алкогольным ЦП (Kwon O. и соавт., 2012). Разделив пациентов на две равные группы в зависимости от наличия у испытуемых гепатоцеллюлярной карциномы, исследователи установили, что у лиц с неопластическим поражением печени чаще обнаруживали анти-HBs-антитела (86,1%), чем у больных, не имевших указанных антител (66,7%; $p=0,005$). Тщательно проанализировав полученные данные, корейские ученые пришли к выводу, что выявление анти-HBs-антител у больных алкогольным ЦП является фактором риска развития гепатоцеллюлярной карциномы (отношение рисков 3,1; 95% доверительный интервал 1,354-9,097; $p=0,007$).

К другим факторам риска прогрессирования АБП относят количество и вид потребляемых спиртных напитков, длительность злоупотребления алкоголем, а также женский пол пациента, курение, наличие сопутствующей патологии (метаболический синдром, гемохроматоз, хронический вирусный гепатит).

Клинические особенности

Клинические проявления АБП значительно варьируют в зависимости от стадии заболевания и морфологических изменений, происходящих в ткани печени. Алкогольный стеатоз, как правило, может не иметь выраженной клинической картины; АБП у таких больных может быть выявлена только при помощи скрининговых методов.

Клиника алкогольного гепатита более разнообразна: появляются двухсторонняя гипертрофия околушных слюнных желез, мышечная атрофия, нарушения питания, контрактура Дюпюитрена, симптомы симметричной периферической нейропатии. Выявление гинекомастии и множественных сосудистых звездочек позволяет заподозрить трансформацию алкогольного гепатита в ЦП.

Течение алкогольного ЦП более агрессивное, чем цирроза другой этиологии: больные алкогольным ЦП теряют вес быстрее и значительно ($p<0,01$), чем пациенты с вирусным гепатитом С ($p=0,01$) или аутоиммунным заболеванием печени ($p=0,02$).

Продолжающееся потребление алкоголя может спровоцировать появление осложнений: асцит (ОР 3,18; 95% ДИ 1,19-8,47),



И.Н. Скрыпник

кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода (ОР 2,78; 95% ДИ 1,59-4,87), летального исхода (ОР 2,45; 95% ДИ 1,63-3,66). При этом прием алкоголя не влияет на вероятность развития печеночной энцефалопатии (Jerspen P. и соавт., 2012). Вероятность летального исхода на протяжении одного и пяти лет с момента диагностики алкогольного ЦП составляет соответственно 30 и 60% (Yu C.H. и соавт., 2010).

Диагностика

В руководстве EASL по лечению АБП (2012) указывается, что диагноз АБП правомочен при документальном подтверждении алкогольных эксцессов с приемом >30 г алкоголя в сутки, наличии клинических проявлений и/или патологических отклонений в биохимическом анализе крови.

Скрининг алкогольной зависимости или злоупотребления алкоголем эксперты EASL рекомендуют проводить с использованием золотого стандарта – анкеты AUDIT (Alcohol Use Disorders Inventory Test), обладающей наилучшей чувствительностью и специфичностью.

К специфическим лабораторным показателям, подтверждающим АБП, относят: увеличение среднего объема эритроцитов (MCV), возрастание активности гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), АСТ и АЛТ на фоне снижения концентрации альбуминов, удлинения протромбинового времени, увеличения уровня билирубина и тромбоцитопении. Хроническое злоупотребление алкоголем можно диагностировать при помощи определения еще одного биомаркера – содержания в крови углеводно-дефицитного трансферрина. По данным EASL, чувствительность углеводно-дефицитного трансферрина в диагностике недавнего употребления >50 г этанола сопоставима с таковой ГГТП (69 vs 73%) и превышает аналогичный показатель MCV (52%),

Страна	Стандартизированный по возрасту коэффициент смертности, на 100 тыс. чел.		
	Мужчины	Женщины	Лица обоего пола
Германия	16,2	0,3	11,3
Франция	15,5	2,5	10,1
Российская Федерация	35,4	19,6	26,2
Украина	48,1	6,5	32
США	10,2	9,7	7,3

Страна	Стандартизированный по возрасту DALY для ЦП алкогольной этиологии, на 100 тыс. чел.		
	Мужчины	Женщины	Лица обоего пола
Германия	303	128	215
Франция	233	93	161
Российская Федерация	741	397	561
Украина	972	439	687
США	166	80	122

АСТ (50%) и АЛТ (35%); кроме того, специфичность углеводно-дефицитного трансферрина значительно превосходит другие маркеры (92 vs 75, 82, 86, 85% – для ГГТП, АСТ, АЛТ, МСВ соответственно).

Еще одной неотъемлемой частью диагностики АБП является определение степени фиброзирование ткани печени. С этой целью используются как неинвазивные, так и инвазивные методы. В клинической практике наибольшее распространение получили неинвазивные тесты, такие как индекс APRI (отношение АСТ к количеству тромбоцитов), FibroTest (определение концентраций α_2 -макроглобулина, гаптоглобина, ГГТП, АроА1, билирубина с учетом возраста и пола пациента), FibroMAX и FibroScan (непрямая эластография печени). К сожалению, диагностическая и прогностическая ценность указанных методик при АБП еще точно не определена. К такому выводу пришли английские ученые, изучавшие особенности неинвазивной диагностики фиброза печени при АБП (Stevenson M. и соавт., 2012). Проведя поиск РКИ в различных базах данных, исследователи обнаружили всего лишь три исследования, в которых сопоставлялись результаты FibroTest с данными биопсии, ни одного испытания с FibroMAX и шесть исследований с FibroScan. Во всех исследованиях количество больных АБП было очень незначительным, что не позволило ученым дать точную оценку чувствительности и специфичности этих методов (Stevenson M. и соавт., 2012).

Гистологическое подтверждение диагноза АБП невозможно без проведения инвазивного метода исследования – биопсии печени. В настоящее время не рекомендуется проведение этого исследования всем пациентам с предполагаемой АБП, так как выполнение пункционной биопсии у больных АБП ассоциировано со значительной летальностью (руководство EASL, 2012). Биопсия печени показана пациентам с агрессивным течением заболевания, например тяжелым стеатогепатитом, требующим назначения специфической терапии (кортикостероиды и/или пентоксифиллин).

Среди дополнительных методов исследования необходимо отметить целесообразность проведения скрининга гепатоцеллюлярной карциномы у всех больных алкогольным ЦП. Таким пациентам показано дополнительное обследование для выявления сопутствующей патологии сердца (алкогольной миокардиодистрофии), почек (алкогольной нефропатии), нервной системы (алкогольной центральной и периферической невропатии, энцефалопатии Вернике, деменции) и поджелудочной железы (хронического алкогольного панкреатита). Учитывая высокую распространенность сопутствующей психиатрической патологии (тревожные расстройства, шизофрения, аффективные расстройства) среди алкоголиков, больным АБП может быть показана консультация психиатра (руководство EASL, 2012).

Оценка риска летального исхода

Оценку риска летального исхода на протяжении 1-2 мес после госпитализации у больных алкогольным гепатитом проводят при помощи различных прогностических моделей. Дискриминантная функция Maddrey (ДФ) является одной из таких прогностических моделей: при значении ДФ \geq 32 диагностируют тяжелое течение алкогольного гепатита. Известно, что при отсутствии лечения спонтанная 1-месячная выживаемость больных с ДФ \geq 32 колеблется между 50 и 65%.

Еще одной прогностической моделью, широко используемой в клинической практике для оценки прогноза у больных алкогольным гепатитом, является шкала MELD (Model for End-Stage Liver Disease). Изменение значений шкалы MELD \geq 2 на первой неделе стационарного лечения является независимым предиктором госпитальной смертности.

Лечение

Согласно рекомендации EASL (2012) ключевым подходом в лечении больных АБП является полный отказ от приема

алкоголя. Добиться уменьшения потребления алкоголя и предупредить рецидив заболевания можно посредством назначения дисульфирама, налтрексона, акампросата. Однако применение этих препаратов у пациентов с прогрессирующим течением АБП нежелательно из-за высокой вероятности появления серьезных побочных эффектов. В этой когорте больных наиболее целесообразно назначение баклофена.

Терапия первой линии тяжелого алкогольного гепатита основывается на назначении кортикостероидов (преднизолон 40 мг ежедневно на протяжении недели) или (в случае высокой вероятности сепсиса) пентоксифиллина (400 мг три раза в сутки на протяжении 4 нед).

Недавно появились сведения о том, что назначение пентоксифиллина больным АБП и тяжелым алкогольным гепатитом позволяет улучшить функцию почек и печени, а также снизить показатели кратковременной смертности. К такому выводу пришли Sidhu S.S. и соавт. (2012), наблюдавшие за состоянием 60 больных тяжелым алкогольным гепатитом. По завершении 4-недельного периода наблюдения оказалось, что смертность у пациентов, получавших пентоксифиллин 400 мг три раза в сутки (n=35), была значительно ниже, чем у больных, принимавших плацебо (n=25) (20 vs 40%; p=0,0216; ОР 0,5; 95% ДИ 0,19-1,25).

Ранее высказывались предположения, что назначение комбинированной терапии кортикостероидами и пентоксифиллином позволит значительно улучшить выживаемость больных тяжелым алкогольным гепатитом по сравнению с монотерапией преднизолоном. Однако результаты исследования индийских ученых не подтвердили это предположение. Обследовав 70 больных с тяжелым алкогольным гепатитом (ДФ \geq 32), Sidhu S. и соавт. (2012) рекомендовали 36 пациентам на протяжении шести месяцев принимать преднизолон (40 мг/сут) и пентоксифиллин (400 мг три раза в сутки), оставшимся 34 больным назначали только преднизолон в аналогичной дозировке. Впоследствии оказалось, что показатели межгрупповой выживаемости через 4 нед (72,2 vs 73,5%; p=1,00) и 6 мес (30,6 vs 23,5%; p=0,417) лечения достоверно не отличались.

Больным алкогольным ЦП может быть показано проведение нутритивной терапии (введение питательных веществ перорально, парентерально или энтерально). Эксперты Кокрановского сотрудничества, проанализировав результаты 37 РКИ, посвященных изучению эффективности нутритивной поддержки при ЦП различной этиологии, получили следующие данные. Проведение парентерального питания позволяет быстрее нормализовать сывороточную концентрацию билирубина, улучшить показатели азотистого баланса у пациентов с желтухой, а также снизить вероятность возникновения некоторых послеоперационных осложнений. Энтеральное питание улучшает азотистый баланс, уменьшает частоту послеоперационных осложнений. Пероральное введение питательных веществ позволяет быстрее нивелировать явления асциты, снизить частоту инфекционных осложнений (Koretz R.L. и соавт., 2012). Однако, получив такие обнадеживающие данные, эксперты не смогли сделать четкие выводы об эффективности проведения нутритивной поддержки при АБП по причине высокой вероятности допущения систематической ошибки в некоторых РКИ, а также малого количества больных АБП (Koretz R.L. и соавт., 2012).

В другом метаанализе, изучавшем целесообразность проведения нутритивной поддержки при АБП, было показано, что дополнительное введение питательных веществ не позволяет снизить уровень летальности (ОР 0,80; 95% ДИ 0,42-1,52), уменьшить выраженность асциты (ОР 1,29; 95% ДИ 0,52-3,20) или улучшить биохимические показатели, однако способствует разрешению печеночной энцефалопатии (ОР 0,24; 95% ДИ 0,06-0,93). Поэтому Antar R. и соавт. (2012) считают назначение нутритивной поддержки больным АБП целесообразным только при необходимости лечения энцефалопатии.

Неэффективность консервативной терапии является показанием для проведения трансплантации печени. Трансплантация печени может быть рекомендована пациентам с тяжелым течением АБП (класс С по Child-Pugh и/или MELD \geq 15). Пересадка печени в наиболее ранние сроки больным тяжелым алкогольным гепатитом позволяет добиться увеличения 6-месячной выживаемости таких пациентов. К такому выводу пришли Mathurin P. и соавт. (2011), сравнив показатели кумулятивной 6-месячной выживаемости среди больных тяжелым алкогольным гепатитом с высокой вероятностью летального исхода (медиана индекса Лилля 0,88), перенесших раннюю трансплантацию печени (77 \pm 8%) и не подвергшихся этой операции (23 \pm 8%; p<0,001). На протяжении двух последующих лет активного наблюдения выживаемость в группе больных с трансплантацией донорской печени превышала таковую у пациентов, не прошедших хирургическое лечение (ОР 6,08; p=0,004).

АБП и эссенциальные фосфолипиды

Окислительный стресс часто сопровождается различными заболеваниями печени и играет весомую роль в повреждении гепатоцитов при АБП. В работе китайских ученых было показано ослабление антиоксидантных механизмов у больных АБП на примере эритроцитарной глутатионпероксидазы. Chen Y.L. и соавт. (2011) установили, что у больных АБП значительно снижена концентрация эритроцитарной каталазы (11,1 \pm 0,7 vs 8,0 \pm 0,7 ед/мг Hb; p<0,05), супероксиддисмутазы (9,5 \pm 1,6 vs 3,0 \pm 0,2 ед/мг Hb; p<0,05) по сравнению со здоровыми волонтерами. Кроме того, соотношение восстановленной и окисленной формы глутатиона было значительно ниже у больных АБП, чем у здоровых лиц (38,1 \pm 5,4 vs 15,7 \pm 1,9; p<0,05). Высокая активность процессов перекисного окисления приводит к нарушению целостности клеточных мембран гепатоцитов, повреждению органелл, нарушению обменных процессов и угнетению важнейших физиологических функций печени (Gundermann K., 2011).

Торможение процессов окисления и восстановление активности защитных механизмов позволит нормализовать состояние гепатоцитов, что возможно на фоне приема антиоксидантов. Среди множества препаратов с антиоксидантными свойствами (бетакаротин, витамины А и С, селен) особое место занимают эссенциальные фосфолипиды (EPL). EPL представляют собой высокоочищенный экстракт полиенилфосфатидилхолина (PPC), полученного из бобов сои.

EPL соответствуют по своей химической структуре эндогенным фосфолипидам, превосходя их по активности за счет более высокого содержания полиненасыщенных жирных кислот. Встраивание EPL в поврежденные участки клеточных мембран гепатоцитов способствует восстановлению целостности печеночных клеток. При этом фосфолипидная структура клеточных оболочек гепатоцитов «разрыхляется», что обуславливает повышение их текучести и эластичности, улучшая тем самым обмен веществ. Образующиеся функциональные блоки повышают активность фиксированных на мембранах ферментов и способствуют нормальному, физиологическому пути протекания важнейших метаболических процессов. Таким образом, EPL оказывают выраженное антиоксидантное, антилипидемическое, противовоспалительное, антиапоптотическое и противифиброзное действие, способствуя нормализации дезинтоксикационной функции печени и препятствуя формированию соединительной ткани в печени (Gundermann K., 2011).

В настоящее время единственным всемирно признанным брендом, содержащим EPL/PPC и обладающим масштабной доказательной базой, является препарат Эссенциале Н и Эссенциале форте Н (фирма-производитель Санofi). Изучение доклинической эффективности EPL было осуществлено в 149 экспериментальных исследованиях, которые были проведены на восьми различных видах животных с использованием 44 типов экспериментальных моделей.

Клинические результаты применения EPL рассматривались в 248 исследованиях, из них 48 были односторонними слепыми и 21 – двойным слепым (Gundermann K., 2011).

Преимуществами Эссенциале Н и Эссенциале форте Н также являются высокий уровень производства, строгий контроль за качеством продукции, определенное содержание фосфатидилхолина и сопутствующих фосфолипидов, отсутствие веществ, загрязняющих окружающую среду (тяжелые металлы, пестициды), производство/наполнение ампул в среде азота, отсутствие генетически модифицированных организмов (Gundermann K., 2012).

Эффективность применения EPL/PPC при АБП анализировалась в различных исследованиях. С доказательной точки зрения наиболее значимыми являются результаты исследования, выполненного группой американских ученых под руководством С.С. Lieber (2003). В этом рандомизированном двойном слепом многоцентровом исследовании приняли участие 789 больных с гистологически подтвержденным диагнозом алкогольного ЦП (97% мужчин, средний возраст 49 лет). Исследователи разделили пациентов на две сопоставимые группы, одним рекомендовали принимать PPC перорально в дозе 1,5 г три раза в сутки, другим назначали плацебо. Среднее потребление алкоголя в группах было сопоставимо и составляло около 225 г/сут на протяжении 19 лет до начала лечения и приблизительно 35 г/сут во время проведения исследования. По завершении двух лет приема PPC была проведена повторная биопсия печени у 412 больных для оценки главной конечной точки исследования – выраженности фиброза печени. Оказалось, что выраженность фиброза достоверно не отличалась у больных, принимавших PPC, и у пациентов, получавших плацебо (23 vs 20% соответственно; p=0,32). В то же время в группе приема PPC достоверно реже развивался асцит, чем в группе плацебо (9 vs 14%; p<0,057). У пациентов с сопутствующей HCV-инфекцией чаще отмечали прогрессирование процессов фиброза в печени по сравнению с лицами, не инфицированными этим вирусом (32 vs 17%; p<0,001). В подгруппе больных с HCV-инфекцией терапия PPC также способствовала улучшению состояния печени: уменьшению активности печеночных ферментов и сывороточной концентрации билирубина.

Результаты исследования С.С. Lieber послужили основанием для обоснованного применения EPL/PPC при АБП. В настоящее время основными показаниями к назначению Эссенциале Н и Эссенциале форте Н являются стеатоз печени различного генеза, острые и хронические гепатиты, ЦП, печеночная кома и прекома, токсические поражения печени (в том числе алкогольные). Больным АБП Эссенциале Н, как правило, назначают в суточной дозе 10-20 мл в/в на протяжении 10-14 дней с последующим переходом на пероральный прием препарата (2 капсулы три раза в сутки) на протяжении трех месяцев.

По мнению С.Д. Подымовой (2005), комбинированное назначение Эссенциале Н и Эссенциале форте Н с первых дней лечения значительно повышает эффективность терапии АБП.

Ранее в проведенных нами клинических исследованиях по изучению терапии АБП с использованием эссенциальных фосфолипидов – Эссенциале Н и Эссенциале форте Н – установлена нормализация/снижение выраженности синдрома шитоза и иммунного воспаления, повышение детоксической и белковосинтетической функции печени.

АБП значительно распространена в нашей стране. Нормализация функционального состояния печени и эффективная профилактика прогрессирования заболевания возможны на фоне применения оригинального препарата, содержащего эссенциальные фосфолипиды и обладающего выраженным антиоксидантным и гепатопротекторным действием – Эссенциале Н и Эссенциале форте Н.

Список литературы находится в редакции.

37