Дисбиоз кишечника, повышение проницаемости кишечной стенки и неалкогольная жировая болезнь печени

Ю. П. Успенский, д.м.н., проф., зав. кафедрой факультетской терапии имени В. А. Вальдмана¹, проф. кафедры внутренних болезней стоматологического факультета²

Н. В. Барышникова, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней стоматологического факультета², н.с.³

Е. В. Балуква, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней⁴

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

³ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», г. Санкт-Петербург

⁴ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург

Colon dysbiosis, increasing of intestinal wall permeability and non-alcohol fatty liver disease

Yu. P. Uspensky, N. V. Baryshnikova, E. V. Balukova

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, First Saint Petersburg State Medical University n.a. I. P. Pavlov, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg State University; Saint Petersburg, Russia

Резюме

В свете современных представлений о патогенезе неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) наряду с расшифровкой генетического полиморфизма генов, регулирующих метаболизм липидов и углеводов, иммунных факторов, нарушений обмена веществ и воспаления, ключевая роль в патогенезе заболевания принадлежит повышенной проницаемости кишечного барьера, возникающей под действием множества факторов агрессии, среди которых одним из наиболее значимых является дисбиоз. Этот механизм принимает участие в развитии всех стадий НАЖБП. В статье представлены патогенетические взаимосвязи повышенной проницаемости кишечного барьера, микробиоты и метаболических нарушений.

Ключевые слова: метаболический синдром, неалкогольная жировая болезнь печени, дисбиоз кишечника, эндотоксемия

Summary

In the light of modern ideas about the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), along with the decoding of the genetic polymorphism of genes that regulate lipid and carbohydrate metabolism, immune factors, metabolic disorders and inflammation, a key role in the pathogenesis of the disease belongs to the intestinal microbiota, which takes part in development of all stages of NAFLD. The article presents the pathogenetic relationships of intestinal microbiota and metabolic disorders.

Key words: metabolic syndrome, non-alcoholic fatty liver disease, intestinal dysbiosis, endotoxemia.

В последние годы наблюдается неуклонный рост заболеваний, обусловленных изменением нормального микробиоценоза желудочно-кишечного тракта. Кишечная микробиота может играть определенную роль в патогенезе и прогрессировании различных заболеваний пищеварительной системы, в частности неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП).

НАЖБП, как предиктор метаболических нарушений и одно из самых распространенных заболеваний печени, привлекает внимание широкого круга специалистов в нашей стране и за рубежом. По последним данным, распространенность НАЖБП в Западной Европе составляет 20–30 %, в странах Азии — 15 % [1]. В России, по результатам исследований

DIREG_L_01903 и DIREG-2, распространенность данного заболевания возросла за 7 лет на 10 % (27 % в 2007 году и 37 % в 2014) [2].

Традиционный взгляд на патогенез НАЖБП при метаболическом синдроме (МС) отводил основные роли висцеральному (абдоминальному) ожирению и инсулинорезистентности (ИР). Известно, что абдоминальная жировая ткань активно секретирует множество различных медиаторов, в том числе свободные жирные кислоты (СЖК), туморнекротизирующий фактор-альфа (TNF-α), фактор роста В1 (TGF В1), резистин, адипонектин, лептин, интерлейкины и др.

Между тем на сегодняшний день не вызывает сомнения тот факт, что микрофлора кишечника, обладая вы-

раженным метаболическим потенциалом, принимает непосредственное участие в развитии НАЖБП. В ряде исследований отмечается, что прогрессирование степени нарушений микробиоценоза кишечника сопровождается нарастанием тяжести проявлений МС и усугублением ИР [3].

Как известно, в качестве модели патогенеза НАЖБП предложена теория двух ударов. При ожирении, особенно висцеральном, увеличивается поступление в печень свободных жирных кислот (СЖК) и формируется стеатоз печени, что рассматривается как первый удар. В настоящее время ключевую роль в увеличении транспорта СЖК в печень отводят феномену повышенной проницаемости слизистой оболочки кишечника,

вследствие которой СЖК проникают в подслизистый слой, далее в кровеносное русло и печень. Из-за спровоцированных СЖК дистрофических изменений в гепатоците резко возрастает его восприимчивость ко второму удару. В процессе окисления большого количества постоянно поступающих в печень СЖК происходит разобщение процессов окисления и фосфорилирования с образованием активных форм кислорода, способных индуцировать перекисное окисление липидов (ПОЛ) и активировать экспрессию провоспалительных цитокинов с последующим развитием некроза и фиброза печени, что в целом принято понимать как второй удар. Именно в ходе второго удара происходит трансформация из стеатоза в стеатогепатит [4].

Чрезвычайно важно, что оксидативный стресс в печени может быть усилен высокими концентрациями эндотоксина ввиду нарушения проницаемости кишечного барьера под воздействием различных факторов агрессии (стресс, погрешности в диете, прием лекарственных препаратов, и т.д.). Наиболее значимым фактором агрессии, повышающим проницаемость эпителиального барьера, является синдром избыточного бактериального роста (СИБР) в результате повышенной эндогенной секреции этанола и липополисахаридов, что стимулирует избыточную продукцию провоспалительных цитокинов, особенно $\text{TNF}\alpha$, клетками Купфера [5]. У 50–75 % больных с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) по результатам водородного дыхательного теста выявляют избыточную бактериальную пролиферацию в тонкой кишке [6]. Активизация и дислокация кишечной микрофлоры или избыточный рост бактерий в тонкой кишке являются причиной развития эндотоксемии, усугубляющей воспалительные изменения в печени. Важную роль в процессе нарушения проницаемости кишечного барьера играют специфические рецепторы распознавания (pattern recognition receptors), в частности Toll-подобные рецепторы кишечной стенки (TLRs), способные распознавать потенциально опасные микроорганизмы в просвете кишечника и стимулировать иммунный ответ посредством активации лимфоидной ткани кишечника [7].

Эпителий пищеварительного тракта представляет собой естественный барьер, в норме избирательно проницаемый для нутриентов, воды, ионов, в меньшей степени — для бактерий и токсинов. Избирательная проницаемость находится под контролем специализированных межклеточных структур — плотных контактов, вклад которых в транспорт питательных веществ в желудочно-кишечном тракте ранее был недостаточно оценен, считаясь незначительным. Плотные контакты, являясь динамичными регулируемыми параклеточными структурами, играют весомую роль в проницаемости кишечного барьера.

У здорового человека кишечный барьер объединяет три слоя: 1) слизистый, обеспечивающий механическую и иммунологическую (за счет выработки муцина и IgA) функции; 2) эпителий, состоящий из эпителиоцитов и непроницаемых перегородок между ними; 3) подслизистый, в котором представлены клетки иммунной системы, продуцирующие макрофаги и лимфоциты.

Ввиду значительной природной устойчивости мембраны энтероцитов, нарушения эпителиальной проницаемости (транsepителиальной проводимости) всецело зависят от изменения проницаемости межклеточных контактов (параклеточной проводимости). Известно, что проницаемость плотных контактов, в том числе и для антигенов микроорганизмов, зависит от активности специфической белковой молекулы зонulina. Наиболее значимыми триггерными факторами для синтеза зонulina признано повреждение эпителия тонкой кишки бактериями и глютенном, доказанное на специфически восприимчивых моделях. Действительно, в экспериментах доказано, что тонкая кишка, подвергнутая агрессивному воздействию бактерий, начинает секретировать зонулин, секреция которого не зависит от видовой принадлежности экспериментальной животной модели и вирулентности микроорганизма [8]. Необходимо отметить, что у пациентов с ожирением отмечен более высокий уровень циркулирующего зонulina в сочетании с ИР. Наиболее вероятной причиной этого феномена

предполагается увеличение секреции ИЛ-6 как промотора гена зонulina при ожирении [9].

В 1884 году Robert Koch впервые высказал суждение о роли бактериальных ядов в патолого-морфологических изменениях органов животных при введении культуры холерного вибриона. В конце XIX века R. Pfeiffer обнаружил, что при разрушении грамотрицательных бактерий выделяется эндотоксин — комплекс белков и липополисахаридов внешней стенки грамотрицательных бактерий различного размера и различной молекулярной массы — яд, который тесно связан с микробной клеткой, высвобождаемый только после ее разрушения или гибели, вызывая развитие патологических реакций. Эндотоксин является частью клетки, обеспечивающий ее структурную целостность и физиологические функции, определяющий патогенные и антигенные свойства бактерий, и представляет собой липополисахарид как компонент наружной мембраны грамотрицательных бактерий, состоящий из липида А, полисахаридного ядра и О-специфической цепи. Липид А — это внутренняя часть липополисахарида, который состоит из дисахарида, фосфата и жирных кислот (пальмитиновая, лауриновая, глутаминовая) и обеспечивает токсическое воздействие эндотоксина. Липид А обладает такими биологическими эффектами, как иммуногенность, митогенность, пирогенность, стимулирует альтернативный путь активации комплемента, систему мононуклеарных фагоцитов, освобождение макрофагами лизосомальных ферментов, монокинов, токсических радикалов. О-цепь представляет собой наружную часть липополисахарида, состоящую из повторяющихся олигосахаридов. Функция О-цепи заключается в выработке специфических антител с выраженным протективным действием против гомологичных грамотрицательных бактерий. Полисахаридное ядро является центральной частью молекулы, связывающей О-цепь с липидом А [10].

Известно, что дистальные отделы кишечника являются резервуаром грамотрицательной микрофлоры, вы-

деляющей эндотоксин. Одна бактерия может продуцировать до 350 тысяч молекул липополисахарида. Взаимодействие липополисахарида с клетками организма обусловлено сродством липида А к биологическим мембранам клеток. Связываясь с липидными компонентами, липид А встраивается в мембраны клеток, нарушая их функцию. Развитие биологических эффектов обусловлено дозой эндотоксина, поступающей в системный кровоток. Физиологические концентрации эндотоксина в крови необходимы для стимуляции иммунной системы. Основной точкой приложения действия эндотоксина являются макрофаги, наибольшее количество которых содержится в печени (70%), а также полиморфноядерные лейкоциты и клетки эндотелия. В результате взаимодействия с клетками Купфера повышенное количество эндотоксина вызывает множество функциональных нарушений вследствие избыточной продукции провоспалительных гепатотоксических цитокинов IL-1, -6, -8, туморнекротизирующего фактора- α (TNF- α), хемокинов [11, 12].

Указанные вещества увеличивают проницаемость сосудистой стенки, обладают выраженным прооксидантным действием, вызывая дестабилизацию мембран клеток, развитие цитолиза и фибринолиза. Происходит деструкция белков, липидов, тромбоцитов, усиливается активация системы комплемента и факторов свертывания крови, что может приводить к развитию диссеминированного внутрисосудистого свертывания, эндотоксического шока и острой полиорганной недостаточности.

Под влиянием цитокинов происходит нарушение процессов окислительного фосфорилирования в дыхательной цепи митохондрий с последующим нарастанием количества реактивных форм кислорода в митохондриях, которые индуцируют ПОЛ клеточных мембран, дегенерацию и некроз гепатоцитов, способствуя развитию воспалительной клеточной инфильтрации.

Запуск воспалительных реакций осуществляется через активацию фактора транскрипции — ядерный

транскрипционный фактор κB (NF- κB), ответственный за экспрессию генов целого ряда провоспалительных факторов (IL-1, -6, -8; TNF- α , внутриклеточная молекула адгезии-1 [ICAM-1], цитокин-индуцируемый хемоаттрактант нейтрофилов и др.) и ферментов (липоксигеназа, циклооксигеназа (iNOS)). Образующиеся в процессе ПОЛ малоновый альдегид и 4-гидроксиноненал связываются с белками гепатоцитов, создавая неоантигены, индуцирующие иммунный ответ, хемотаксис нейтрофилов и активацию звездчатых клеток печени. Кроме того, воспаление становится дополнительным источником реактивных форм кислорода в печени, усиливая окислительный стресс.

На сегодняшний день в эксперименте доказана взаимосвязь между бактериальным эндотоксином, воспалением и повреждением в печени, фиброгенезом. Малоновый альдегид увеличивает экспрессию мессенджера РНК для коллагена- α -1 в фибробластах. Продукты ПОЛ, TNF- α , IL-6, -8 приводят к некрозам гепатоцитов и развитию воспалительной клеточной инфильтрации как в портальных трактах, так и дольках. Кроме того, происходит активация звездчатых клеток печени, высвобождающих трансформирующий фактор роста β (TGF β), который замедляет разрушение экстрацеллюлярного матрикса, увеличивая экспрессию тканевого ингибитора металлопротеиназ-1 (TIMP-1), что приводит к стимуляции пролиферации звездчатых клеток печени и ингибирует их апоптоз. TGF β также является медиатором трансформации звездчатых клеток печени в миофибробластоподобные клетки, которые в большом количестве синтезируют компоненты внеклеточного матрикса, в том числе и коллаген I типа. Стимуляция звездчатых клеток печени сопровождается избыточной продукцией соединительной ткани с развитием фиброза, механического и воспалительного повреждения печеночных вен и развития перивенулярного фиброза. Конечным этапом патологического процесса является формирование цирроза печени, обусловленного обструкцией печеночных вен, ишемическими некрозами

и коллабированием печеночных долек, формированием соединительнотканых септ и, как следствие, цирроза печени (ЦП) [13, 14, 15].

Не вызывает сомнения и тот факт, что у больных с явлениями дисбиоза кишечника изменяется холесекреторная функция печени, обусловленная нарушением энтерогепатической циркуляции (ЭГЦ) желчных кислот и конъюгирующей способности печени. Желчные кислоты обладают бактерицидными свойствами, и, как показывают эксперименты, наличие желчных кислот в тонкой кишке крайне важно как для формирования состава симбиотной микрофлоры, так и для проявления ее ферментативной активности и устойчивости к антибиотикам.

Дефицит желчных кислот в кишечнике приводит к снижению бактерицидности желчи и избыточному бактериальному росту в кишечнике, нарушению гидролиза липидов, замедлению моторики билиарной системы и кишечника. Нарушение нормального состава кишечной микрофлоры сопровождается избыточной продукцией органических кислот, кишечного газа и этанола в результате микробного гидролиза компонентов пищи. Последнее сопровождается повышением осмолярности и снижением pH содержимого кишечника, а также бактериальной деконъюгацией желчных кислот и гидроксильрованием жирных кислот с активацией секреторной функции кишечного эпителия. Избыточный бактериальный рост в тонкой кишке приводит к снижению содержания и активности внутрипросветных и пристеночных ферментов, нарушению процессов пищеварения и всасывания в результате падения внутрикишечного уровня pH и разрушения ферментов микрофлорой, развитием структурных нарушений щеточной каймы энтероцитов при адгезии к слизистой оболочке кишки условно патогенных бактерий. В ряде случаев это сопровождается развитием воспалительных изменений слизистой оболочки кишечника в результате прямого цитотоксического воздействия бактериальных эндо- и экзотоксинов, ферментов, компонентов бактериальных клеток или вследствие

антигенной стимуляции слизистой оболочки с формированием патологических иммунных механизмов.

В исследовании J. P. Pearson (1987) изучались процессы адаптации бифидобактерий в среде, обогащенной желчными кислотами. Появление устойчивости к желчи сопровождалось изменением профиля ферментов, например более чем 10-кратным нарастанием лактазной активности. Таким образом, контакт с желчными кислотами может способствовать лучшей адаптации *Bifidobacterium* к условиям ЖКТ и синергии с макроорганизмом. Желчные кислоты могут улучшать выживаемость бифидобактерий при более низком pH, усиливать устойчивость к самим желчным кислотам и повышать их сахаролитический потенциал [16].

Соли желчных кислот могут изменять чувствительность к антибиотикам у штаммов *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, способных к выживанию в желчи. Изучалась естественная и приобретенная устойчивость к различным антибактериальным средствам 37 штаммов *Lactobacillus* и 11 штаммов *Bifidobacterium* в присутствии желчи крупного рогатого скота (конъюгированных желчных кислот). Желчь не влияла на естественную устойчивость лактобацилл к метронидазолу, ванкомицину, ко-тримоксазолу, но приводила к восстановлению чувствительности к полимиксину В, аминогликозидам, стрептомицину. Сходные результаты получены в отношении бифидобактерий. Желчь повышала восприимчивость и к другим широко применяемым антибиотикам, в зависимости от штамма. Эти результаты, с одной стороны, могут влиять на создание препаратов пробиотиков, а с другой — на разработку путей восстановления чувствительности патогенных микробов к антибиотикам в присутствии желчи [17, 18, 19].

На основании вышеизложенных патогенетических механизмов развития НАЖБП в комплексном лечении данного заболевания важным является использование препаратов, восстанавливающих проницаемость кишечной стенки (борьба с эндотоксемией) и направленных на вос-

становление ЭГЦ желчных кислот (восстановление функциональных резервов печени и метаболических нарушений), наилучшим вариантом является использование ребамипида (ребагита) — уникального цитопротектора, восстанавливающего нормальную функцию кишечного барьера и способствующего снижению адгезии бактерий к слизистой оболочке пищеварительной трубки (конкурирует с бактериями за точки связывания со слизистой оболочкой), а также стимулирует активность циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1), активируя самый синтез простагландинов E2 и I2 в слизистой оболочке ЖКТ. В свою очередь, простагландины E2 и I2 активизируют физиологическую защиту на трех уровнях слизистой ЖКТ: способствуют восстановлению слизистой оболочки кишечной стенки на макро- и микроуровне (эпителиальное действие), улучшают кровоток в подслизистом слое (постэпителиальная защита), повышают секрецию муцина и синтез гликопротеидов слизи (преэпителиальное действие).

В качестве препаратов, восстанавливающих ЭГЦ желчных кислот, применяют гепатопротекторы — урсодезоксихолевую кислоту (УДХК), адеметионин, препараты артишока. УДХК обладает широким спектром позитивных эффектов, способствующих не только восстановлению печени (гепатопротективный, антиоксидантный, антихолестатический, антифибротический эффекты), но и метаболизма в целом (гипохолестеринемический, иммуномодулирующий, регулирующий апоптоз, антиканцерогенный эффекты). Результаты двух исследований, проведенных с использованием препарата УДХК Урсосан, демонстрируют его высокую эффективность и безопасность в комплексном лечении НАЖБП. Так, в исследовании РАКУРС показано, что применение Урсосана у пациентов с НАЖБП и выраженным атеросклерозом позволяет снизить дозу статинов и повысить контроль над уровнем холестерина, а также обеспечивает снижение уровня трансаминаз у пациентов с патологией печени, нуждающихся в терапии статинами [20]. В международной мультицен-

тровой неинтервенционной наблюдательной программе «УСПЕХ» (Урсосан как Средство Профилактики атеросклероза, стеатоза и фиброза печени у пациентов на разных стадиях неалкогольной жировой болезни печени) определено, что лечение Урсосаном в дозе 15 мг/кг массы тела приводит к улучшению состояния печени: уменьшает воспаление (статистически значимое снижение уровня АЛТ, АСТ, ГГТП), уменьшает стеатоз (уменьшение индекса FLI), предотвращает прогрессирование фиброза (отсутствие прогрессирования индекса NFS), а также улучшает показатели, определяющие риск сердечно-сосудистых осложнений (позитивно модулирует показатели липидного спектра, уменьшает толщину комплекса интима-медиа), в целом на 20 % снижает сердечно-сосудистые риски по модифицированной Фрамингемской шкале у пациентов высокого и очень высокого риска, в большей степени у пациентов российской популяции и женщин [21], то есть способствует предотвращению прогрессирования НАЖБП в цирроз и гепатоцеллюлярную карциному, а также обеспечивает профилактику развития или прогрессирования атеросклероза и уменьшает риск сердечно-сосудистых осложнений. Установлено положительное влияние УДХК на нормализацию микрофлоры толстого кишечника, в котором показано, что дисбиотические нарушения происходят на фоне снижения количественного и качественного соотношения тригидрооксихолевой и дигидрооксихолевой кислот, гликодезоксихолевой и гликохолевой кислот, тогда как после приема УДХК в дозе одной капсулы (250 мг) три раза в день в течение 28–30 дней количественное и качественное соотношение кислот восстанавливается, за счет чего и нормализуется микрофлора кишки [22].

В заключение следует заметить, что вопросы взаимосвязи НАЖБП, повышенной проницаемости кишечной стенки и нарушений микробиоты ЖКТ еще требуют подробного изучения, но необходимость восстановления защитного барьера слизистой ЖКТ,

коррекции микрофлоры, применения цитопротекторов и гепатопротекторов у данной категории пациентов не вызывает сомнения.

Список литературы

1. Bellentani S., Scaglioli F., Marino M., Bedogni G. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease // *Dig Dis*. — 2010. — Vol. 28. — P. 155–161.
2. Драпкина О. М. Неалкогольная жировая болезнь печени как компонент метаболического синдрома. / О. М. Драпкина, Д. С. Гацולהва, В. Т. Ивашкин // *Российские медицинские вести*. — 2010. — № 2. — с. 72–78.
3. Ota T., Takamura T., Kurihara S., Matsuzawa N., Kita et al. Insulin resistance accelerates a dietary model of nonalcoholic steatohepatitis // *Gastroenterology* 2007. — Vol. — 132. — P. 282–293.
4. Бугаев А. О., Моевская М. В. Некоторые патогенетические и клинические вопросы неалкогольного стеатогепатита // *Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол.* 2003; 3: 2–7.
5. Farhadi A., Gundlapalli S., Shaikh M. et al. Susceptibility to gut leakiness: a possible mechanism for endotoxaemia in non-alcoholic steatohepatitis // *Liver Int.* 2008; 28 (7): 1026–1033.
6. Чихачева Е., Тетерина Л., Селиверстов П., Добрица В., Радченко В. Нарушения микробиоценоза кишечника у пациентов с хроническими заболеваниями печени // *Врач*. 2012. — № 7. С. 34–39.
7. Vajro P., Paoletta G., Fasano A. Microbiota and gut-liver axis: their influences on obesity and obesity-related liver disease // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2013; 56 (5): 461–468.
8. El Asmar R., Panigrahi P., Bamford P. et al. Host-dependent activation of the zonulin system is involved in the impairment of the gut barrier function following bacterial colonization // *Gastroenterology*. 2002; 123: 1607–1615.
9. Moreno-Navarrete J.M., Sabater M., Ortega F. et al. Circulating zonulin, a marker of intestinal permeability, is increased in association with obesity-associated insulin resistance // *PLoS One*. 2012; 7: e37160.
10. Агафанова Н. А., Васильев И. В., Гусаимова Т. А., Иванов А. Н. Метаболические заболевания печени как системные проявления дисбактериоза кишечника. Роль пробиотиков в нормализации кишечной микрофлоры // *Русский медицинский журнал*. — 2008. — Т. 16. — № 6. — С. 396–402.
11. Cesaro C., Tiso A., Del. Prete A. Gut microbiota and probiotics in chronic liver diseases // *Dig. Liver Dis*. — 2011. — Vol. 43 (6). — P. 431–438.
12. Rotter V., Nagaev I., Smith U. Interleukin — 6 Induces Insulin Resistance in 3T3—L1 Adipocytes and Is, Like interleukin-8 and Tumor Necrosis Factor- α , Overexpressed in Human Fat Cells from Insulin — resistant Subjects // *Biol. Chem.* — 2003. — Vol. 278. — N46. — P. 45777–45784.
13. Cai D., Yuan M., Frantz D. F. et al. Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK- β and NF- κ B // *Nat. Med.* — 2005. — Vol. 11. — N2. — P. 183–190.
14. Iian Y. Leaky gut and the liver: a role for bacterial translocation in nonalcoholic steatohepatitis // *World J. Gastroenterol.* 2012. — Vol. 18 (21). — P. 2609–2618.
15. Sahai A., Malladi P., Melin-Aldana H. et al. Progress in understanding the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease // *Hepatology*. — 2005. — Vol. 41, N 1. — P. 204–206.
16. Pearson JP, Foster SN. Mucus glycoprotein content of human cholesterol gallstones. *Digestion*. 1987; 36: 132–140.
17. Eusufzai S. Bile acid malabsorption: mechanisms and treatment. *Dig Dis*. 1995 Sep–Oct; 13 (5): 312–21.
18. Балукова Е. В., Барышников Н. В., Белоусова Л. Н. Неалкогольная жировая болезнь печени: современное состояние проблемы // *Фарматека*. 2016. № 2 (315). С. 63–68.
19. Барышников Н. В., Фоминых Ю. А., Балукова Е. В., Успенский Ю. П. Дисбиоз кишечника — инфекция *Helicobacter pylori* — синдром раздраженного кишечника — метаболический синдром: что их объединяет? *Практическая медицина*. 2012. № 3 (58). С. 11–16.
20. С. Ю. Марцевич, Н. П. Кутишенко, Л. Ю. Дроздова, О. В. Лерман, В. А. Невзорова, И. И. Резник, Г. В. Шавкута, Д. А. Яхонтов. Рабочая группа исследования РАКУРС. Исследование РАКУРС: повышение эффективности и безопасности терапии статинами у больных с заболеваниями печени, желчного пузыря и (или) желчевыводящих путей с помощью урсодесмоксиоловой кислоты. *Терапевтический архив*. — 2014. — № 12. С. 48–52.
21. Исследование «УСПЕХ: Урсосан® снижает риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с НАЖБП [электронный ресурс]. URL: ursosan.ru/arh/issledovanie-%C2%ABusrex%C2%BB-ursosan%C2%AE-snizhaet-risk-serdechno-sosudistykh-oslozhenij-u-pacientov-s-nazhbp/ (дата обращения 10.12.2019).
22. Селиверстов П. В. Взаимоотношения печени и кишечника на фоне дисбаланса микрофлоры толстой кишки / П. В. Селиверстов, В. Г. Радченко, И. Г. Сафронова, С. И. Ситкин // *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. — 2010. — № 2–3. — С. 15–18.

Для цитирования. Успенский Ю. П., Барышников Н. В., Балукова Е. В. Дисбиоз кишечника, повышение проницаемости кишечной стенки и неалкогольная жировая болезнь печени // *Медицинский алфавит. Серия «Практическая гастроэнтерология»*. — 2019. — Т. 4. — 38 (413). — С. 48–53.

7-10 апреля 2020

ВДНХ ЭКСПО УФА

Медицинский форум

НЕДЕЛЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН

V юбилейная специализированная выставка

ОРГАНИЗАТОРЫ

НАУЧНАЯ ПОДДЕРЖКА

www.nzrb.bvkexpo.ru

#неделяздоровьявбашкортостане #healthweek102 #медфорумуфа #медвыставкауфа

УРСОСАН® ФОРТЕ

БОЛЬШЕ ЧЕМ ГЕПАТОПРОТЕКТОР

В форме таблеток в дозе **500 мг**

Помогает:

- ЗАЩИЩАТЬ ПЕЧЕНЬ
- ЗАБОТИТЬСЯ О СОСУДАХ*
- ОБЛЕГЧАТЬ СИМПТОМЫ РЕФЛЮКСА

Реклама
П N016302/01 от 26.02.2010

УРСОСАН® – препарат с множественными регуляторными эффектами для патогенетической терапии заболеваний печени, желчевыводящих путей и билиарного рефлюкса.

Способствует комплексному подходу к лечению коморбидных пациентов с НАЖБП на фоне метаболического синдрома.

УРСОСАН® – ЭТАЛОННЫЙ ПРЕПАРАТ УДХК В РОССИИ

- Основные исследования эффективности УДХК в России выполнены именно на препарате Урсосан*.
- Урсосан – лидер врачебных назначений среди препаратов УДХК и гепатопротекторов в России.**

PRO.MED.CS
Praha a.s.

WWW.URSOSAN.RU

* Мультицентровое исследование РАКУРС, исследование СТОПГЭРБ.

** GfK, 2017 г.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ