

Болезни печени: патогенетическая роль кишечного микробиома и потенциал терапии по его модуляции

К.А. АЙТБАЕВ¹, И.Т. МУРКАМИЛОВ², В.В. ФОМИН³

¹НИИ молекулярной биологии и медицины при Национальном центре кардиологии и терапии Минздрава Кыргызской Республики, Бишкек, Кыргызская Республика; ²Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, Бишкек, Кыргызская Республика; ³ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Представлены современные данные о роли кишечного микробиома (КМ) в развитии неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), алкогольной болезни печени (АБП), цирроза печени (ЦП) и его осложнений — печеночной энцефалопатии (ПЭ) и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), а также обсуждаются возможности его коррекции с помощью пребиотиков, пробиотиков, синбиотиков, антибиотиков и трансплантации фекальной микробиоты (ТФМ). Патопатология рассмотренных болезней печени демонстрирует некоторые общие особенности, которые характеризуются патогенными сдвигами в составе микрофлоры желудочно-кишечного тракта, нарушениями кишечного барьера, развитием эндотоксемии, повышением экспрессии печеночных провоспалительных факторов и развитием воспаления печени. При прогрессирующем заболевании печени указанные изменения более выражены, что способствует развитию ЦП, ПЭ и ГЦК. Модуляция КМ с помощью пребиотиков, пробиотиков, синбиотиков, антибиотиков и ТФМ снижает дисбактериоз, повышает барьер слизистой оболочки кишечника, уменьшает эндотоксемию и повреждение печени, позитивно влияет на клинические проявления ПЭ. Требуются дальнейшие исследования, особенно у человека, чтобы, во-первых, более детально оценить взаимосвязь КМ с развитием болезней печени, а во-вторых, получить доказательства терапевтической эффективности модулирующих КМ средств на основе проведения больших, хорошо спланированных рандомизированных контролируемых, многоцентровых исследований.

Ключевые слова: микробиом, болезни печени, пребиотики, пробиотики, синбиотики, антибиотики, ТФМ.

Liver diseases: The pathogenetic role of the gut microbiome and the potential of treatment for its modulation

K.A. AITBAEV¹, I.T. MURKAMILOV², V.V. FOMIN³

¹Research Institute of Molecular Biology and Medicine, National Center of Cardiology and Therapy, Ministry of Health of the Kyrgyz Republic, Bishkek, Kyrgyz Republic; ²I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, Bishkek, Kyrgyz Republic; ³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

The paper gives an update on the role of the gut microbiome (GM) in the development of nonalcoholic fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, alcoholic liver disease, liver cirrhosis (LC), and its complications, such as hepatic encephalopathy (HE) and hepatocellular carcinoma (HCC), and discusses the possibilities of its correction with prebiotics, probiotics, synbiotics, antibiotics, and fecal microbiota transplantation (FMT). The pathophysiology of the liver diseases in question demonstrates some common features that are characterized by pathogenic changes in the composition of the gastrointestinal tract microflora, by intestinal barrier impairments, by development of endotoxemia, by increased liver expression of proinflammatory factors, and by development of liver inflammation. In progressive liver disease, the above changes are more pronounced, which contributes to the development of LC, HE, and HCC. GM modulation using prebiotics, probiotics, synbiotics, antibiotics, and FMT diminishes dysbacteriosis, strengthens the intestinal mucosal barrier, reduces endotoxemia and liver damage, and positively affects the clinical manifestations of HE. Further investigations are needed, especially in humans, firstly, to assess a relationship of GM to the development of liver diseases in more detail and, secondly, to obtain evidence indicating the therapeutic efficacy of GM-modulating agents in large-scale, well-designed, randomized, controlled, multicenter studies.

Keywords: microbiome, liver diseases, prebiotics, probiotics, synbiotics, antibiotics, fecal microbiota transplantation.

АБП — алкогольная болезнь печени
АлАТ — аланинаминотрансфераза
АсАТ — аспартатаминотрансфераза
БП — болезни печени
ГЦК — гепатоцеллюлярная карцинома
ДХК — деоксихолесная кислота
ДЦЖК — длинноцепочечные жирные кислоты

ЖДП — жировая дистрофия печени
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
ИБР — избыточный бактериальный рост
ИЛ-6 — интерлейкин-6
ИМТ — индекс массы тела
КМ — кишечный микробиом
КЦЖК — короткоцепочечные жирные кислоты

Сведения об авторах:

Айтбаев Кубаныч Авеневич — д.м.н., зав. лаб. патологической физиологии

Фомин Виктор Викторович — д.м.н., проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии медико-профилактического факультета, проректор по лечебной работе

Контактная информация:

Муркамилов Илхом Торобекович — к.м.н., асс. каф. терапии общей практики с курсом семейной медицины им. акад. Мирсаида Миррахимова; 720040 Бишкек, ул. Тоголок-Молдо, 3; e-mail: murkamirov.i@mail.ru

ЛПС — липополисахариды
 НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени
 НАСГ — неалкогольный стеатогепатит
 ПЭ — печеночная энцефалопатия
 РКИ — рандомизированные контролируемые исследования
 СБП — спонтанный бактериальный перитонит
 СОК — слизистая оболочка кишечника
 СОТК — слизистая оболочка толстой кишки

ТФМ — трансплантация фекальной микробиоты
 ФОС — фруктоолигосахариды
 ЦП — цирроз печени
 LGG — *Lactobacillus rhamnosus* GG
 NF- κ B — ядерный фактор κ B
 NK-клетки — клетки-киллеры
 α -ФНО — α -фактор некроза опухоли

Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) человека содержит триллионы микроорганизмов, которые участвуют в регуляции обмена веществ хозяина через симбиотические взаимодействия с ним. Эта огромная и разнообразная популяция микроорганизмов обитает в кишечнике в строгом порядке, т.е. каждый вид имеет свою определенную нишу обитания, что свидетельствует о высокой организации данного микробного сообщества. В то же время дисбиоз кишечника — любое качественное или количественное нарушение в структуре этого микробного сообщества может способствовать возникновению и прогрессированию различных заболеваний, в том числе болезней печени (БП). В данном обзоре рассмотрены вклад дисбиоза кишечника в такие болезни, как неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), алкогольная болезнь печени (АБП), цирроз печени (ЦП) и его осложнения, а также вопросы гепатопротекторной эффективности вмешательств по модуляции дисбиоза.

Связь печени и кишечника. Печень развивается в зародыше из эмбриональной передней кишки и поддерживает тесную двустороннюю связь с ЖКТ на протяжении всей жизни. Так, венозная кровь из кишечника попадает в печень через портальную вену, неся продукты кишечной флоры и иммунологического ответа хозяина на эти организмы. В свою очередь печень вырабатывает желчь, которая поступает в кишечник, чтобы повлиять на численность и распределение различных микроорганизмов в просвете последнего. Кроме того, на взаимосвязь двух органов влияют особенности кровоснабжения печени: почти 70% крови поступает из кишечника через портальную вену, а остальная часть — через печеночную артерию. Несмотря на то что слизистая оболочка кишечника (СОК) является эффективным барьером для проникновения микробов и микробных продуктов из кишечника в кровоток, небольшое их количество все же попадает в портальную венозную кровь. В этих условиях печень, стратегически располагаясь между сильно загрязненным кишечником и стерильной системной циркуляцией, работает как фильтр, защищая стерильный системный кровоток от различных бактерий и токсинов.

Для выполнения своих защитных функций печень обладает всем необходимым арсеналом средств. Так, иммунные клетки в синусоидах печени эффективно удаляют бактерии и бактериальные продукты из портальной крови [1], защищая системный кровоток от эндотоксемии. Печень также богата различными клетками врожденной иммунной системы, а именно естественными клетками-киллерами (НК-клетки), купферовскими и звездчатыми клетками. Эти клетки служат для поддержания чувствительного баланса между защитным иммунным ответом против экзогенных антигенов и иммунной толерантностью; последняя особенно важна, так как чрезмерная активация функции иммунных клеток печени в ответ на экзогенные антигены может индуцировать воспаление, аутоиммунные явления, фиброз или канцерогенез в печени.

Кишечный микробиом (КМ) и БП. КМ играет определенную роль в патогенезе широкого спектра заболеваний печени, включающего АБП, НАСГ, ЦП, печеночную энцефалопатию (ПЭ) и гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК). Патофизиология этих болезненных процессов демонстрирует некоторые общие особенности, такие как воспалительно-клеточная инфильтрация ткани печени и повышенные уровни трансаминаз, свидетельствующие о повреждении гепатоцитов, а также повышенные уровни в сыворотке крови провоспалительных цитокинов.

НАЖБП и кишечная микрофлора. НАЖБП охватывает спектр отклонений, начиная от простого стеатоза, характеризующегося

избыточным отложением жира в гепатоцитах без воспаления или некроза — до НАСГ (неалкогольный стеатогепатит), характеризующегося стеатозассоциированным воспалением печени. Состояние часто ассоциируется с ожирением и метаболическим синдромом или его отдельными компонентами. У отдельных лиц с НАЖБП, особенно с НАСГ, развиваются ЦП и портальная гипертензия, которые могут нести в дальнейшем повышенный риск развития ГЦК.

КМ может быть вовлечена в патогенез НАЖБП через развитие ожирения; стимулирование резистентности к инсулину; стимулирование воспаления печени [2].

Влияние КМ на ожирение. Связь кишечных микробов с развитием ожирения особенно убедительно продемонстрирована в экспериментальных исследованиях на мышах. Так, стерильные мыши противостоят ожирению при скормлении пищи с высоким содержанием жира и сахара [3]; резко увеличивают извлечение энергии из пищи с одновременным повышением усвоения кишечником моносахаридов, развитием резистентности к инсулину, индукцией печеночного липогенеза, увеличением массы тела и содержания жира, когда им трансплантируют кишечную микрофлору [4]; при трансплантации КМ от генетически тучных мышей извлекают энергию более эффективно и накапливают жировые запасы в большей степени, чем их контрольные сородичи, которым пересаживали микрофлору от генетически тощих мышей [5]. В совокупности эти исследования на животных убедительно свидетельствуют о роли кишечных микробов в развитии ожирения.

Приведенные экспериментальные данные подтвердились исследованиями у человека. В частности, в составе КМ у лиц, страдающих ожирением, обнаружено относительное повышение количества *Firmicutes* и снижение содержания *Bacteroidetes* по сравнению с индивидами с нормальной массой тела [6]. Кроме того, снижение массы тела в первой группе вызвало частичное восстановление состава КМ, который приближался к таковому у индивидов с нормальной массой тела [6].

Стимулирование резистентности к инсулину. Резистентность к инсулину играет центральную роль в развитии жировой дистрофии печени (ЖДП), а также способствует воспалению печени. Роль КМ в индукции инсулинорезистентности убедительно показана как в экспериментальных, так и клинических исследованиях. Например, у тучных людей отмечается более высокая распространенность кишечного избыточного бактериального роста (ИБР) [7]. В то же время известно, что клеточные стенки грамотрицательных бактерий содержат липополисахариды (ЛПС) или эндотоксины, которые могут активировать воспалительный каскад как через зависимые от TLR4, так и независимые от TLR4 пути, в результате чего повышается стимуляция генов ряда цитокинов (α -фактора некроза опухоли — α -ФНО, *TNF- α* и интерлейкина-6 — ИЛ-6, *IL-6*), синтазы оксида азота, ядерного фактора κ B (NF- κ B), ингибитора NF- κ B и т.д. Эти медиаторы воспаления вызывают состояние резистентности к инсулину [8]. Лица с НАЖБП имеют повышенную проницаемость кишечника по сравнению с контролем [9], а уровень ЛПС сыворотки выше у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, которые являются классическими представителями резистентности к инсулину [10]. Модификация кишечных микробов у мышей с использованием пробиотиков или анти- α -ФНО-антител значительно уменьшала уровни воспалительных цитокинов в сыворотке крови, улучшала резистентность к инсулину и уменьшала стеатоз печени (по результатам гистологических исследований) [11].

Прогрессирование НАЖБП в НАСГ. Классическая гипотеза «двух толчков» считает развитие стеатоза печени первым «толчком», который сенсибилизирует гепатоциты к множеству других ударов; один из этих ударов (второй толчок) вызывает затем прогрессирование некоторых случаев НАЖБП в НАСГ [12]. В настоящее время взамен данной гипотезы предложена теория «множественных или параллельных ударов», включающая влияние микробиоты как дополнительного «удара» помимо нарушений липидного обмена, окислительного стресса и активации воспалительных цитокинов. При этом считается, что свой «удар» КМ может наносить либо через механизмы врожденного иммунитета, либо через чрезмерное производство эндогенного спирта.

Первый механизм прогрессирования НАЖБП в НАСГ связан с клетками врожденной иммунной системы, которыми очень богата печень [13]. Эти клетки могут распознавать экзо- и эндогенные вредные молекулы через свои образующие рецепторы. Взаимодействие этих рецепторов с бактериальными продуктами приводит к активации нескольких воспалительных путей, в том числе инфламماسомного. Инфламмасы в свою очередь активируют каспазу-1, которая расщепляет про-IL-1 β и про-IL-18 в провоспалительные цитокины. Недостаток инфламмасы в колоноцитах мыши связан с формированием патогенного состава микробиоты толстой кишки [14]. Нокаутированные мыши с генетическим отсутствием компонентов инфламмасы демонстрируют патогенные сдвиги в составе микрофлоры кишечника, а также повышенные уровни ЛПС и бактериальной ДНК (которые связываются с TLR4 и TLR9 соответственно) в портальной крови, повышение экспрессии печеночных α -ФНО и увеличение стеатоза и воспаления [15]. В недавнем исследовании на мышах показано, что TLR4 играют ключевую роль в опосредованном прогрессировании от стеатоза печени до НАСГ [16]; в отличие от этого дефицит TLR4 ослабляет развитие НАСГ [17]. Избыток провоспалительных цитокинов, в частности α -ФНО, по-видимому, способствует прогрессированию НАЖБП в НАСГ [18].

Эти результаты показывают, что генетическое нарушение функции инфламмасы у некоторых людей может привести к изменениям микрофлоры кишечника, которые за счет повышения уровня печеночных провоспалительных цитокинов могут способствовать прогрессированию НАЖБП в НАСГ.

Что касается второго механизма, то следует отметить, что человеческий организм в физиологических условиях вырабатывает небольшое количество спирта, основным источником которого является кишечная микрофлора [19]. Эндогенный алкоголь затем эффективно окисляется в печени алкогольдегидрогеназой [20]. Недавнее исследование показало, что у пациентов с НАСГ имеется избыток продуцирующих спирт *Escherichia coli* в кишечнике и значительно повышенный уровень сывороточного этанола [21]. В другом исследовании отмечалось, что печень пациентов с НАСГ демонстрирует заметную повышенную экспрессию ферментов, метаболизирующих этанол [22]. Учитывая негативное влияние этанола на проницаемость СОК и уровень эндотоксина в сыворотке крови [23], можно сделать вывод, что эти результаты, полученные главным образом в экспериментальных исследованиях на животных, указывают на роль кишечной флоры в повреждении печени при НАСГ.

Таким образом, схему влияния повышенного количества этанола на прогрессирование НАЖБП в НАСГ можно представить следующим образом: измененная КМ (дисбиоз) $\rightarrow$ повышенное производство кишечником этанола $\rightarrow$ увеличение проницаемости кишечника и эндотоксемия $\rightarrow$ увеличение экспозиции печени к эндотоксину, этанолу и его токсичным метаболитам, активным формам кислорода $\rightarrow$ воспаление печени. Относится ли данный механизм к человеку, необходимо изучать в дальнейшем исследовании.

АБП и кишечная микрофлора. Повреждение печени при АБП характеризуется микроскопической ЖДП, некровоспалением и фиброзом. КМ может внести свой вклад (прямо или косвенно) в каждый из этих трех компонентов.

Механизмы ЖДП и их взаимодействие с кишечной флорой при АБП, вероятно, аналогичны рассмотренным по отношению к НАЖБП. Некровоспаление печени при АБП является совокуп-

ным результатом нескольких вредных процессов, которые включают прямое токсическое действие этанола и его метаболитов на печень; бактериальную транслокацию и эндотоксемию; иммунные механизмы, направленные против белковых аддуктов — метаболитов этанола и липидов.

Как показали исследования, хроническое употребление алкоголя связано с дисбактериозом толстой кишки, с увеличением количества *Proteobacteria* вместо *Bacteroidetes* и эндотоксемией [24]. *Proteobacteria* являются грамотрицательными бактериями, которые несут ЛПС на внешней мембране и участвуют в индукции воспаления СОК [25]. Употребление алкоголя также приводит к кишечному ИБР, расстройству кишечной моторики, снижению кислотности желудочного сока, и изменению кишечного иммунного ответа [26]. Алкоголь повышает также проницаемость кишечника дозозависимым образом [27], возможно, за счет действия его метаболита ацетальдегида. Клетки слизистой оболочки толстой кишки (СОТК) и микробы имеют ограниченные возможности для окисления ацетальдегида в ацетат. В итоге накопленный ацетальдегид в СОТК разрушает межклеточные соединения [28], увеличивая парацеллюлярную проницаемость для токсинов кишечного происхождения. Другой возможный механизм индуцированного этанолом повышения проницаемости кишечника — перепроизводство оксида азота через активацию фактора транскрипции «снэйл» [29, 30].

Таким образом, хронический прием алкоголя может с помощью комбинации измененного бактериального состава и повышения проницаемости СОК, увеличить транслокацию ЛПС и других воспалительных продуктов в печень. ЛПС вступают в контакт и активируют TLR4 на купферовских клетках в печени, вызывая выработку различных провоспалительных факторов, таких как цитокины, хемокины и активные формы кислорода, умножая таким образом вызванные алкоголем повреждения печени.

Печеночный фиброгенез. Фиброз, т.е. осаждение и накопление коллагена и других белков внеклеточного матрикса в межклеточное пространство, является в начале болезни защитной реакцией организма, направленной на поддержание структуры печени и санации ее от инфицированных вирусом клеток. Однако в отсутствие эффективной терапии и переходе болезни в хроническую стадию печеночный фиброгенез приводит к ЦП и сопутствующим ему тяжелым осложнениям, таким как портальная гипертензия, варикозные кровотечения, асцит, ПЭ и ГЦК. Фиброз печени опосредован главным образом активированными звездчатыми клетками печени совместно с портальными фибробластами и миофибробластами; несколько цитокинов, хемокинов, иммунных факторов и ЛПС, как стало известно, активируют эти клетки и, следовательно, увеличивают фиброз печени.

У пациентов с фиброзом и ЦП увеличивается количество и изменяется состав бактерий в кишечнике [31]. Эти изменения более выражены у пациентов с прогрессирующим заболеванием печени, о чем свидетельствует более высокая распространенность ИБР у пациентов с ЦП классов тяжести В/С, чем А по Child–Pugh [32]. Кроме того, у них повышены кишечная проницаемость и бактериальная транслокация, частично вызванная портальной гипертензией и сосудистым затором.

Исследования с использованием технологии 16S рРНК показали уменьшенное микробное разнообразие, снижение числа *Bacteroidetes* и увеличение *Proteobacteria* и *Fusobacteria* у больных ЦП [33]. Хотя точная причина этих изменений остается неясной, можно полагать, что этим сдвигам могли способствовать снижение перистальтики кишечника, кислотности желудочного сока и панкреатобилиарной секреции, а также энтеропатия, вызванная портальной гипертензией. На экспериментальной мышинной модели фиброза печени показатели экспрессии профиброгенных генов (в том числе трансформирующего β -фактора роста, матриксной металлопротеиназы-2, проколлагена-1, и тканевого ингибитора металлопротеиназы-1) уровней в сыворотке крови провоспалительных цитокинов (α -ФНО и ИЛ-6) и бактериальной транслокации демонстрировали прогрессивный рост с увеличением степени фиброза [34].

Таким образом, имеющиеся данные указывают на возможную роль измененной микрофлоры кишечника в фиброгенезе

печени. Тем не менее большинство данных, предполагающих патогенетическую связь, основаны на экспериментальных исследованиях у животных. Клинические исследования ассоциации ограничиваются наблюдательными исследованиями, демонстрируя качественные и количественные изменения в микробиоте кишечника при ЦП, однако недостаточны, чтобы доказать причинно-следственные отношения.

КМ и осложнения БП. Клиническое течение ЦП часто осложняется развитием желудочно-кишечных кровотечений, ПЭ, почечной недостаточности или спонтанным бактериальным перитонитом (СБП), что приводит к пагубным воздействиям на функцию печени и более худшим клиническим исходам. Данные некоторых исследований свидетельствуют, что КМ может влиять на риск развития и исход этих осложнений.

СБП и другие бактериальные инфекции. У пациентов с ЦП риск развития больничной инфекции выше, чем без ЦП. Распространенные бактериальные инфекции у больных ЦП включают СБП, инфекции дыхательных путей, мочевыводящих путей и генерализованный сепсис. Большинство этих инфекций вызваны грамотрицательной кишечной палочкой, что указывает на их кишечное происхождение.

Пациенты с хроническим заболеванием печени характеризуются разрастанием и транслокацией кишечных бактерий, о чем свидетельствуют увеличение количества бактериальной ДНК [35], а также антитела против микробов [36] в системе циркуляции. Кишечная проницаемость увеличивается при ЦП с асцитом, при СБП в анамнезе и повышенном классе тяжести ЦП по Child–Pugh [37]. В одном исследовании бактерии, показывающие транслокацию из кишечника в мезентериальные лимфатические узлы, в основном принадлежали к семейству *Enterobacteriaceae*, группе *Enterococcus* и некоторым видам *Streptococcus* [38], т.е. были аналогичны тем, которые вызывают инфекции у пациентов с ЦП [39].

О возможной вовлеченности кишечной флоры в патогенез осложнений БП свидетельствуют и множество других фактов. Например, ЦП у крыс вызывает сдвиг КМ в сторону более гидрофобной флоры с лучшим прилипанием (сцеплением) к слизистой оболочке, облегчая транслокацию их через СОК [40]. Исследование культуры кала у больных ЦП показывает разрастание патогенной *E. coli* и видов *Streptococcus* [41]. Исследование асцитной жидкости, воротной крови, брыжеечных лимфатических узлов и содержимого подвздошной кишки показало, что бактериальная транслокация чаще наблюдается у крыс с асцитом и СБП, чем у крыс с асцитом, но без СБП или у здоровых крыс [42]; бактериальные штаммы, выделенные из брыжеечных узлов или асцитической жидкости, были аналогичны тем бактериям, которые имелись в кишечнике, что свидетельствует о транслокации этих бактерий из кишечника [43].

Кроме того, ЦП ассоциируется с многочисленными дефектами иммунного ответа, в том числе нарушением функции лейкоцитов [44], низким уровнем компонентов системы комплемента в асцитической жидкости [45], снижением фагоцитарной активности ретикуло-эндотелиальных клеток [46], снижением опосредованной антителами и зависимой от комплемента гибели бактерий [47] и снижением пролиферации и синтеза γ -интерферона интраэпителиальными лимфоцитами [48]; все перечисленные дефекты иммунного ответа могут внести вклад в развитие осложнений ЦП за счет уменьшения клиренса транслируемых бактерий.

Печеночная энцефалопатия. ПЭ охватывает широкий спектр нарушений, начиная от субклинических изменений в психофизиологических тестах (минимальная ПЭ) до выраженных психо-неврологических проявлений различной степени тяжести (классы I–IV клинической ПЭ) у больных с острой или хронической печеночной недостаточностью. ПЭ часто встречается у пациентов с прогрессирующим течением ЦП и сильно влияет на качество жизни таких пациентов. Патогенез ПЭ неясен и, как представляется, является многофакторным. Хотя аммиак считается основным фактором, вызывающим ПЭ, другие факторы, такие как меркаптаны, фенолы, коротко- и среднецепочечные жирные кислоты и бензодиазепины тоже, по-видимому, могут способствовать развитию ПЭ. Большинство из этих факторов произво-

дится микробиотой кишечника, следовательно, предполагалось, что способствовать этому процессу могут изменения в составе КМ. Действительно, в последующих исследованиях получено несколько убедительных доказательств связи ПЭ с дисбиозом кишечника [49].

Так, внутрибрюшинное введение ЛПС на мышинной модели ЦП ассоциировалось с индукцией прекомы и ухудшением цитотоксического отека мозга [50]. ИБР был более распространенным у больных с ЦП и минимальным ПЭ, чем у лиц без ПЭ [32]. Фекальная микробиота у больных ЦП содержала значительно более высокие уровни *Enterobacteriaceae*, *Alcaligenaceae* и *Fusobacteriaceae* и более низкие *Ruminococcaceae* и *Lachnospiraceae* по сравнению с индивидами в контрольной группе [51]. Кроме того, у больных ЦП наблюдалась позитивная корреляция между *Porphyromonadaceae* и *Alcaligenaceae*, с одной стороны, и низкой выраженностью когнитивных тестов — с другой. Ряд авторов сообщили о разрастании патогенной кишечной палочки и видов *Staphylococcus* у больных ЦП и минимальным ПЭ [41]. Применение пробиотиков и ферментируемых волокон приводило к увеличению не продуцирующих уреазу *Lactobacilli* с существенным снижением уровней в крови аммиака и эндотоксинов, обратному развитию минимального ПЭ, и улучшению оценки тяжести ЦП по Child–Pugh. Метаанализ влияния пре-, про- или синбиотиков, которые модулируют кишечную флору, показал значительное улучшение минимального ПЭ [52].

Гепатоцеллюлярная карцинома — распространенное осложнение ЦП на фоне гепатитов В и С, а также употребления алкоголя. Однако с широким распространением ожирения в последние годы стали частыми случаи ГЦК и у пациентов с НАЖБП.

При вирусных гепатитах развитие ГЦК, как полагают, связано с хроническим воспалением печени. Как указывалось ранее, кишечные микробы и их продукты, такие как ЛПС, опосредуют воспаление печени через рецептор TLR4. Активация TLR4 в свою очередь может влиять на пролиферацию, устойчивость к апоптозу и склонность опухолевых клеток к вторжению в ткани и метастазированию [53]. Снижение уровня эндотоксина посредством введения антибиотика или аблация рецептора TLR4, как показали исследования, предотвращает рост опухоли у мышей [54]. О важной роли воспалительных путей в развитии ГЦК свидетельствуют и результаты других исследований. Например, в одном из них генетическая инактивация TLR4, санация кишечника или свободное от бактерий состояние уменьшали частоту развития ГЦК на 80%, в то время как длительное введение низких доз ЛПС увеличивало риск развития ГЦК [55]. С канцерогенезом связаны и другие сигнальные пути (NF- κ B, c-Jun N-киназа), однако данные о них не столь убедительны [56, 57].

Механизмы, лежащие в основе развития ГЦК у больных НАЖБП, неясны. Имеются данные, что у мышей с ожирением изменения КМ приводят к увеличению производства кишечного бактериального метаболита — деоксихолево-кислоты (ДХК), которая, как известно, вызывает повреждение ДНК [58]. Повышенные уровни ДХК в энтерогепатической циркуляции вызывают развитие ассоциированного со старением секреторного фенотипа печеночных звездчатых клеток, которые начинают секретировать в печень факторы, стимулирующие воспаление и канцерогенез. Мыши с ожирением демонстрировали развитие ГЦК после воздействия этого химического канцерогена. Эти данные указывают на то, что кишечные бактериальные метаболиты способствуют индуцированному ожирением развитию ГЦК у мышей. S. Yoshimoto и соавт. [58] полагают, что подобный путь может способствовать ассоциированному с НАСГ развитию ГЦК и у человека.

Сведения в пользу роли кишечных микробов в патогенезе ГЦК являются весьма ограниченными, и необходимы дополнительные исследования, в частности у человека.

Модуляция КМ при БП. Модулировать КМ можно различными способами, в том числе с помощью пребиотиков, пробиотиков, синбиотиков, антибиотиков и трансплантации фекальной микробиоты (ТФМ). Пребиотики — неперевариваемые углеводы, которые способствуют положительным изменениям в составе и деятельности кишечной микробиоты. Пробиотики — живые микроорганизмы, применение которых в адекватном количестве

оказывает оздоровительное действие на организм человека. Синбиотики содержат в своем составе как пре-, так и пробиотики [59]. ТФМ является методом лечения желудочно-кишечных и других заболеваний человека, при котором фекальная микробиота здорового индивида (донора) вводится в кишечник больного (реципиента) с целью быстрой нормализации нарушенного состава КМ.

Пребиотики включают лактулозу, инулин, фруктоолигосахариды (ФОС) и галактоолигосахариды (ГОС), которые стимулируют рост некоторых полезных бактерий, наиболее часто — *Bifidobacteria* и *Lactobacilli* [60]. Хотя пребиотики не перевариваются в организме хозяина, они ферментируются микробиотой толстой кишки с образованием короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) и лактата [61]. Несмотря на эти весьма полезные свойства, сведения по использованию пребиотиков, в частности, лактулозы, при БП довольно малочисленны, а их результаты противоречивы. Чаще всего пребиотики применялись не в виде монотерапии, а в комбинации с пробиотиками.

В нескольких исследованиях изучали эффективность лактулозы у больных ПЭ, однако результаты оказались неоднозначными в плане влияния на композиционный состав КМ. В одном исследовании введение лактулозы приводило к снижению pH кала и повышению в нем численности *Lactobacilli* [62]. В другом исследовании количество *Lactobacilli* не изменилось, но дисбиоз стал более выраженным, что отразилось в снижении коэффициента CDR (cithosis disbiosis ratio), который характеризует отношение местной микрофлоры к прищой [63]. Можно допустить, что эти противоречивые результаты могли быть обусловлены небольшим размером выборки последнего исследования, которая включала всего лишь 7 пациентов.

Более обнадеживающими оказались результаты экспериментальных исследований. Так, на животных моделях АБП получены убедительные доказательства того, что пребиотики могут играть защитную роль [64]. Известно, что хроническое употребление алкоголя воздействует на бактериальный синтез насыщенных длинноцепочечных жирных кислот (ДЦЖК). Когда их добавляли в рацион животных (мышинная модель АБП), наблюдались улучшение функции эпителиального барьера и снижение степени повреждения печени. Кроме того, изменения отмечены в составе КМ с увеличением количества видов *Lactobacilli*. Таким образом, пребиотики, увеличивая производство ДЦЖК, могут быть полезными в лечении АБП. Однако рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) наряду с механистическими исследованиями необходимы, чтобы лучше понять роль пребиотиков в улучшении состояния больных с алкогольным гепатитом и алкогольным ЦП.

Пробиотики — живые микроорганизмы, которые приносят пользу здоровью человека благодаря антимикробным эффектам, повышению целостности барьера слизистой оболочки и иммуномодуляции. Антимикробные эффекты пробиотиков связаны с производством антимикробных продуктов (таких, как бактериоцины и перекись водорода), конкурентной колонизацией с другими микробами, а также производством органических кислот, подкисляющих просвет сосуда и, тем самым, ингибирующих рост и колонизацию патогенных бактерий [65]. Повышение барьера слизистой оболочки осуществляется путем стимулирования производства муцина и уплотнения межклеточных стыков через действие бутирата — КЦЖК, производимого пробиотиками.

Иммуномодуляция пробиотиками происходит за счет воздействия на эпителиальные клетки, дендритные клетки, Тreg-клетки, естественные клетки-киллеры (NK), Т-клетки и В-клетки, продуцирующие иммуноглобулин А. Эти иммуномодулирующие взаимодействия приводят к изменениям в цитокинах, которые могут ингибировать апоптоз эпителиальных клеток. Обычно используемые и изучаемые пробиотики включают *Lactobacillus GG* (LGG), *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus johnsonii*, *Bifidobacterium lactis*, *Saccharomyces boulardii* и *VSL#3*, которая представляет собой пробиотическую комбинацию, состоящую из 8 штаммов *Lactobacilli*, *Bifidobacteria* и *Streptococcus*.

За последние несколько лет выполнены ряд исследований по оценке влияния пробиотиков при БП. В 2 небольших клини-

ческих испытаниях оценивался эффект пробиотиков (главным образом, *Lactobacillus*, *VSL#3*, *Bifidobacterium*) у пациентов с НАЖБП [66, 67]. Основными результатами этих исследований было улучшение таких показателей, как печеночные ферменты — сывороточные аланин- (АлАТ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ), маркеры воспаления, и антропометрических измерений, однако ни в одном из них не выявлен гистологический ответ печени на пробиотики [66, 67]. Метаанализ обнаружил значительную положительную динамику уровней АлАТ, АсАТ, α -ФНО и холестерина при использовании пробиотиков у пациентов с НАЖБП [68]. В целом клинические данные пока остаются ограниченными, чтобы рекомендовать использование пробиотиков в качестве терапии для пациентов с НАЖБП.

Исследования на животных с использованием модели АБП показали, что пробиотики могут уменьшить эндотоксемию и повреждение печени, связанные с употреблением алкоголя. Недавнее исследование оценило изменения гистологической картины печени и уровня сывороточного эндотоксина у крыс, получавших алкоголь, по сравнению с крысами, получавшими алкоголь и *Lactobacillus rhamnosus GG* (LGG). Животные, получавшие алкоголь с LGG, имели минимальное гистологическое повреждение печени и значительно более низкие уровни эндотоксина в сыворотке крови [69]. Кроме того, использование LGG было связано с меньшим поражением печени и снижением проницаемости кишечника на крысиной модели стеатогепатита [70]. Введение в рацион овса в качестве пребиотика или LGG в качестве пробиотика предотвращало развитие вызванного алкоголем дисбактериоза у крыс [71].

Имеется ограниченное число исследований у человека по оценке эффекта пробиотиков на АБП. Так, влияние 5-дневной терапии *Bifidobacterium bifidum* и *Lactobacillus plantarum* 8PA3 изучено путем открытого РКИ у мужчин с алкогольным психозом в России [72]. У пациентов, принимавших пробиотики, выявлены значительно повышенные уровни *Bifidobacteria* и *Lactobacilli* и низкая активность АлАТ и АсАТ по сравнению с пациентами, принимавшими стандартную терапию.

Клинические исследования по изучению влияния пробиотиков у больных ЦП выявили улучшения в гипердинамической циркуляции, снижение дисбактериоза, а также возможное улучшение функции печени. В частности, D. Rincón и соавт. [73] оценивали системные и печеночные гемодинамические изменения у 12 больных ЦП с асцитом, которые принимали *VSL#3* в течение 6 нед. Пациенты демонстрировали статистически значимое снижение печеночного градиента давления вены ($p < 0,001$), сердечного индекса ($p < 0,01$), частоты сердечных сокращений ($p < 0,05$) и увеличение системного сосудистого сопротивления ($p < 0,05$) при использовании пробиотиков. Тем не менее клиническое значение этих изменений гемодинамики и будут ли они способствовать снижению заболеваемости или смертности остается неясным. Недавнее исследование, проведенное у 42 пациентов с ЦП, получавших *Escherichia coli* Nissle, показало уменьшение дисбактериоза, тенденцию к понижению эндотоксемии, а также снижение оценки по шкале MELD (модель для конечной стадии заболевания печени) [74]. Кроме того, пробиотики исследованы в двойном слепом РКИ у больных ЦП с недавним эпизодом ПЭ. У пациентов, принимавших *VSL#3*, отмечено меньше госпитализаций по поводу ПЭ (19,7% против 42%) и меньше осложнений ЦП (24% против 45%) по сравнению с таковыми в группе плацебо к концу 6-месячного исследования [75]. Кроме того, значительно снизилась оценка MELD (с 14 до 12 баллов) в период исследования в пробиотической группе по сравнению с группой плацебо.

Принято считать, что польза пробиотиков при ПЭ заключается в уменьшении числа бактерий, продуцирующих уреаза, и соответственно в сокращении производства аммиака. К настоящему времени выполнено несколько РКИ по оценке роли пробиотиков при выраженной и минимальной ПЭ. В 2011 г. в Кокрановском обзоре в 7 клинических испытаниях обнаружено, что хотя пробиотики снижают уровень аммиака в плазме крови, однако нет достаточных доказательств для поддержки их эффективности в лечении больных ПЭ [76].

В последние несколько лет опубликованы результаты еще нескольких клинических испытаний пробиотиков у пациентов с

ПЭ. Так, в открытом РКИ по оценке эффективности *VSL#3* в первичной профилактике ПЭ найдено уменьшение частоты развития ПЭ (9% против 20%) в группе пробиотиков по сравнению с контрольной группой [77]. Кроме того, недавно выполнена фаза I контролируемого РКИ по изучению безопасности и переносимости LGG среди пациентов с ЦП с минимальной ПЭ [78]. В большинстве случаев LGG хорошо переносился, не отмечалось тяжелых побочных реакций. Хотя LGG и уменьшал эндотоксикоз с дисбактериозом, однако эти изменения не отражались на познавательной способности обследуемых пациентов.

Синбиотики — препараты, полученные в результате рациональной комбинации про- и пребиотиков, что повышает их эффективность. Существует ограниченное число клинических исследований, оценивающих применение синбиотиков при БП. Например, эффекты *Protexin*, синбиотических капсул, содержащих 7 бактериальных штаммов (главным образом *Lactobacilli*, *Streptococci*, *Bifidobacteria*) и ФОС, недавно оценены (на основе визуализации и лабораторной диагностики) у больных с НАЖБП [79]. У пациентов в группе синбиотиков отмечалось статистически значимое снижение в уровне АлАТ, маркеров воспаления, и оценки фиброза (на основе технологии переходной эластографии) по сравнению с группой плацебо, несмотря на одинаковые в обеих группах изменения в таких показателях, как индекс массы тела (ИМТ) и отношение окружности талии к окружности бедер. В другом исследовании оценивались эффекты *Bifidobacterium longum* и ФОС у пациентов с НАСГ. Пациенты, получавшие синбиотики, демонстрировали статистически значимое снижение активности АсАТ, маркеров воспаления, уровня эндотоксина в сыворотке крови, а также гистологической оценки активности НАСГ по сравнению с группой плацебо, несмотря на одинаковое снижение в обеих группах ИМТ [80]. Синбиотики были использованы также при лечении ПЭ: эффекты *Bifidobacterium* и ФОС сравнивали с лактулозой в когорте больных с мягкой до умеренной ПЭ [81]. У пациентов в группе синбиотиков получены статистически значимое снижение в уровне аммиака и улучшение в психометрических тестах по сравнению с группой лактулозы. Кроме того, эти эффекты синбиотического препарата, состоящего из ферментируемых волокон (инулин, пектин, β -глюкан и устойчивый крахмал) и 4 штаммов бактерий (*Pediococcus pentoseceus*, *Leuconostoc mesenteroides*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus plantarum*) оценивали у пациентов с минимальной ПЭ [82]. У пациентов, получавших синбиотики, обнаружено статистически значимое снижение уровней аммиака и эндотоксинов по сравнению с группой плацебо. Кроме того, 50% пациентов в группе синбиотиков испытали разрешение минимальной ПЭ на основе психометрических тестов по сравнению с 10% в контрольной группе.

Антибиотики оказывают глубокое количественное и качественное действие на КМ, в значительной степени влияя на микробное биоразнообразие. При этом конечный эффект зависит от класса антибиотика и механизма его действия. Кроме количественных и качественных изменений в составе бактерий, антибиотики оказывают значительное влияние также на бактериальные метаболические функции и вирулентность. Однако, несмотря на указанные значительные действия на микробиоту, антибиотики нашли лишь ограниченное применение при БП. Так, у пациентов с ЦП антибиотики используются только в 2 случаях: 1) с целью профилактики спонтанного бактериального перитонита у пациентов из группы высокого риска [83]; 2) при лечении минимальной ПЭ [84]. Интересно, что при анализе влияния рифаксимины на КМ больных с минимальной ПЭ найдены только незначительные изменения в микробном составе, в то время как изменения в микробной метаболической функции оказались существенными [85]. Эти находки дают основание предполагать, что главным механизмом действия рифаксимины является

не стимуляция роста полезных и подавление вредных бактерий, а изменение метаболической функции микрофлоры. Необходимы дальнейшие исследования для выяснения механизмов, с помощью которых антибиотики модулируют КМ и влияют на долгосрочные результаты лечения хронических заболеваний печени и декомпенсированного ЦП.

ТФМ получила широкое распространение в качестве высокоэффективного метода терапии при лечении рецидивов инфекции *Clostridium difficile*. Исследования показали, что, помимо изменения состава микробиома, ТФМ может влиять и на микробную метаболическую функцию.

В литературе описан лишь один случай успешного проведения ТФМ у 57-летнего больного ЦП с ПЭ I–II степени тяжести, который получил 5 еженедельных ТФМ от универсального донора: первый — с помощью колоноскопии, остальные четыре — путем удерживающей клизмы [86]. Изменения психического состояния у больного оценивались еженедельно, в том числе с использованием теста ингибиторного контроля и теста Струпа. Позитивные изменения в состоянии больного (субъективные и объективные) произошли уже после 1-й недели лечения, а после 4-й недели пришли в норму. К сожалению, полезные эффекты ТФМ оказались преходящими и показатели психометрических тестов вернулись к исходным после прекращения ТФМ. Это исследование впервые продемонстрировало, что серийные ТФМ могут вызывать улучшение когнитивных функций у пациентов с ПЭ.

Результаты данной работы наряду с исследованиями последних лет на мышах по трансплантации консорциума из 8 бактерий с минимальным содержанием гена уреазы [87], которые показали возможность создания нового устойчивого бактериального сообщества с низкой активностью фекальной уреазы, открывают новые перспективы в лечении ПЭ.

Заключение

Как экспериментальные, так и клинические исследования показывают все возрастающую роль КМ в развитии и прогрессировании хронических БП, в частности НАЖБП, АБП и ЦП. Результаты этих исследований явились обоснованием для применения методов модуляции КМ с целью лечения пациентов с БП. Хотя имеются доказательства терапевтической эффективности модуляции КМ при БП с помощью таких средств, как пребиотики, пробиотики, синбиотики, антибиотики и ТФМ, тем не менее они еще недостаточны для того, чтобы рекомендовать их использование в практической медицине. Дело в том, что большинство данных о связи КМ с патологией печени, а также о пользе модуляции КМ при БП получены в исследованиях на животных. Кроме того, клинические исследования по оценке терапевтической эффективности модуляции КМ при БП проведены на малочисленных выборках пациентов. Поэтому требуются дальнейшие исследования, особенно у человека, чтобы, во-первых, более детально оценить взаимосвязь микробиоты с развитием БП, а во-вторых, получить доказательства терапевтической эффективности модулирующих КМ средств на основе проведения больших, хорошо спланированных, многоцентровых РКИ по улучшению выживаемости больных в качестве основного критерия оценки. И последнее, в дополнение к исследованиям по выяснению терапевтической эффективности средств, корригирующих дисбиоз, остаются еще нерешенными следующие основные вопросы: какие штаммы пробиотиков являются наиболее эффективными; каковы оптимальная дозировка используемых препаратов и продолжительность терапии, а также долгосрочные последствия их использования.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Catala M, Anton A, Portoles MT. Characterization of the simultaneous binding of Escherichia coli endotoxin to Kupffer and endothelial liver cells by flow cytometry. *Cytometry*. 1999;36(2):123-30. PMID:10554160
2. Abu-Shanab A, Quigley EM. The role of the gut microbiota in nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;7:691-701. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2010.172>

3. Backhed F, Manchester JK, Semenkovich CF et al. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104: 979-984. <https://doi.org/10.1073/pnas.0605374104>
4. Backhed F, Ding H, Wang T et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101:15718-15723. <https://doi.org/10.1073/pnas.0407076101>
5. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006;444: 1027-1031. <https://doi.org/10.1038/nature05414>
6. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S et al. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature*. 2006;444:1022-1023. <https://doi.org/10.1038/4441022a>
7. Sabate JM, Jouet P, Harnois F et al. High prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in patients with morbid obesity: a contributor to severe hepatic steatosis. *Obes Surg*. 2008;18:371-377. <https://doi.org/10.1007/s11695-007-9398-2>
8. Caricilli AM, Saad MJ. The role of gut microbiota on insulin resistance. *Nutrients*. 2013;5:829-851. <https://doi.org/10.3390/nu5030829>
9. Volynets V, Kuper MA, Strahl S et al. Nutrition, intestinal permeability, and blood ethanol levels are altered in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Dig Dis Sci*. 2012;57:1932-1941. <https://doi.org/10.1007/s10620-012-2112-9>
10. Creely SJ, McTernan PG, Kusminski CM et al. Lipopolysaccharide activates an innate immune system response in human adipose tissue in obesity and type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007;292:E740-747. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00302.2006>
11. Li Z, Yang S, Lin H et al. Probiotics and antibodies to TNF inhibit inflammatory activity and improve nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2003;37:343-350. <https://doi.org/10.1053/jhep.2003.50048>
12. Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two «hits». *Gastroenterology*. 1998;114:842-845. PMID:9547102
13. Gao, Jeong WI, Tian Z. Liver: an organ with predominant innate immunity. *Hepatology*. 2008;47:729-736. <https://doi.org/10.1002/hep.22034>
14. Elinav E, Strowig T, Kau AL et al. NLRP6 inflammasome regulates colonic microbial ecology and risk for colitis. *Cell*. 2011;145:745-757. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.04.022>
15. Henao-Mejia J, Elinav E, Jin C et al. Inflammasome-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity. *Nature*. 2012;482:179-185. <https://doi.org/10.1038/nature10809>
16. Ye D, Li FY, Lam KS et al. Toll-like receptor-4 mediates obesity-induced non-alcoholic steatohepatitis through activation of X-box binding protein-1 in mice. *Gut*. 2012;61:1058-1067. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-300269>
17. Csak T, Velayudham A, Hritz I et al. Deficiency in myeloid differentiation factor-2 and toll-like receptor 4 expression attenuates nonalcoholic steatohepatitis and fibrosis in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2011;300:G433-541. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00163.2009>
18. Crespo J, Cayon A, Fernandez-Gil P et al. Gene expression of tumor necrosis factor alpha and TNF-receptors, p55 and p75, in nonalcoholic steatohepatitis patients. *Hepatology*. 2001;34:1158-1163. <https://doi.org/10.1053/jhep.2001.29628>
19. Cope K, Risby T, Diehl AM. Increased gastrointestinal ethanol production in obese mice: implications for fatty liver disease pathogenesis. *Gastroenterology*. 2000;119:1340-1347.
20. Sarkola T, Eriksson CJ. Effect of 4-methylpyrazole on endogenous plasma ethanol and methanol levels in humans. *Alcohol Clin Exp Res*. 2001;25:513-516. PMID:11329490
21. Zhu L, Baker SS, Gill C et al. Characterization of gut microbiomes in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients: a connection between endogenous alcohol and NASH. *Hepatology*. 2013;57: 601-609. <https://doi.org/10.1002/hep.26093>
22. Baker SS, Baker RD, Liu W et al. Role of alcohol metabolism in non-alcoholic steatohepatitis. *PLoS ONE*. 2010;(8):5:e9570. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009570>
23. Rao R. Endotoxemia and gut barrier dysfunction in alcoholic liver disease. *Hepatology*. 2009;50:638-644. <https://doi.org/10.1002/hep.23009>
24. Mutlu EA, Gillevet PM, Rangwala H et al. Colonic microbiome is altered in alcoholism. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2012;302:G966-978. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00380.2011>
25. Mukhopadhyay I, Hansen R, El-Omar EM et al. IBD-what role do Proteobacteria play? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012;9:219-230. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2012.14>
26. Hartmann P, Chen WC, Schnabl B. The intestinal microbiome and the leaky gut as therapeutic targets in alcoholic liver disease. *Front Physiol*. 2012;(11):3:402. <https://doi.org/10.3389/fphys.2012.00402>
27. Amin PB, Diebel LN, Liberati DM. Dose-dependent effects of ethanol and E. coli on gut permeability and cytokine production. *J Surg Res*. 2009;157:187-192. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2008.10.028>
28. Basuroy S, Sheth P, Mansbach CM et al. Acetaldehyde disrupts tight junctions and adherens junctions in human colonic mucosa: protection by EGF and L-glutamine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2005;289:G367-375. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00464.2004>
29. Forsyth CB, Tang Y, Shaikh M et al. Role of snail activation in alcohol-induced iNOS-mediated disruption of intestinal epithelial cell permeability. *Alcohol Clin Exp Res*. 2011;35:1635-1643. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2011.01510.x>
30. Tang Y, Forsyth CB, Farhadi A et al. Nitric oxide-mediated intestinal injury is required for alcohol-induced gut leakiness and liver damage. *Alcohol Clin Exp Res*. 2009;33:1220-1230. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2009.00946.x>
31. Lakshmi CP, Ghoshal UC, Kumar S et al. Frequency and factors associated with small intestinal bacterial overgrowth in patients with cirrhosis of the liver and extra hepatic portal venous obstruction. *Dig Dis Sci*. 2010;55:1142-1148. <https://doi.org/10.1007/s10620-009-0826-0>
32. Gupta A, Dhiman RK, Kumari S et al. Role of small intestinal bacterial overgrowth and delayed gastrointestinal transit time in cirrhotic patients with minimal hepatic encephalopathy. *J Hepatol*. 2010;53:849-855. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.05.017>
33. Chen Y, Yang F, Lu H et al. Characterization of fecal microbial communities in patients with liver cirrhosis. *Hepatology*. 2011;54: 562-572. <https://doi.org/10.1002/hep.24423>
34. Gomez-Hurtado I, Santacruz A, Peiro G et al. Gut microbiota dysbiosis is associated with inflammation and bacterial translocation in mice with CCl4-induced fibrosis. *PLoS ONE*. 2011;6(7):e23037. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0023037>
35. Such J, Frances R, Munoz C et al. Detection and identification of bacterial DNA in patients with cirrhosis and culture-negative, nonneutrocytic ascites. *Hepatology*. 2002;36:135-141. <https://doi.org/10.1053/jhep.2002.33715>

36. Papp M, Norman GL, Vitalis Z et al. Presence of anti-microbial antibodies in liver cirrhosis - a tell-tale sign of compromised immunity? *PLoS ONE*. 2010;5:e12957. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0012957>
37. Scarpellini E, Valenza V, Gabrielli M et al. Intestinal permeability in cirrhotic patients with and without spontaneous bacterial peritonitis: is the ring closed? *Am J Gastroenterol*. 2010;105:323-327. <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.558>
38. Steffen EK, Berg RD, Deitch EA. Comparison of translocation rates of various indigenous bacteria from the gastrointestinal tract to the mesenteric lymph node. *J Infect Dis*. 1988;157:1032-1038. PMID:3283254
39. Garcia-Tsao G. Spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 1992;21:257-275. PMID:1568776
40. Natarajan SK, Ramamoorthy P, Thomas S et al. Intestinal mucosal alterations in rats with carbon tetrachloride induced cirrhosis: changes in glycosylation and luminal bacteria. *Hepatology*. 2006;43:837-846. <https://doi.org/10.1002/hep.21097>
41. Liu Q, Duan ZP, Ha DK et al. Synbiotic modulation of gut flora: effect on minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2004;39:1441-1449. <https://doi.org/10.1002/hep.20194>
42. Llovet JM, Bartoli R, March F et al. Translocated intestinal bacteria cause spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic rats: molecular epidemiologic evidence. *J Hepatol*. 1998;28:307-313. PMID:9580278
43. Guarner C, Runyon BA, Young S et al. Intestinal bacterial overgrowth and bacterial translocation in cirrhotic rats with ascites. *J Hepatol*. 1997;26:1372-1378. PMID:9210626
44. Garcia-Gonzalez M, Boixeda D, Herrero D et al. Effect of granulocyte macrophage colony-stimulating factor on leukocyte function in cirrhosis. *Gastroenterology*. 1993;105:527-531. PMID:8335207
45. Such J, Guarner C, Enriquez J et al. Low C3 in cirrhotic ascites predisposes to spontaneous bacterial peritonitis. *J Hepatol*. 1988;6:80-84. PMID:3279108
46. Rimola A, Soto R, Bory F. Reticuloendothelial system phagocytic activity in cirrhosis and its relation to bacterial infections and prognosis. *Hepatology*. 1984;4:53-58. PMID:6693068
47. Lamontagne A, Long RE, Comunale MA et al. Altered functionality of anti-bacterial antibodies in patients with chronic hepatitis C virus infection. *PLoS ONE*. 2013;8:e64992. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0064992>
48. Inamura T, Miura S, Tsuzuki Y et al. Alteration of intestinal intraepithelial lymphocytes and increased bacterial translocation in a murine model of cirrhosis. *Immunol Lett*. 2003;90:3-11. PMID:14611901
49. Dhiman R.K. Gut microbiota and hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis*. 2013;28:321-326. <https://doi.org/10.1007/s11011-013-9388-0>
50. Wright G, Davies NA, Shawcross DL et al. Endotoxemia produces coma and brain swelling in bile duct ligated rats. *Hepatology*. 2007;45:1517-1526. <https://doi.org/10.1002/hep.21599>
51. Bajaj JS, Ridlon JM, Hylemon PB et al. Linkage of gut microbiome with cognition in hepatic encephalopathy. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2012;302:G168-G175. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00190.2011>
52. Shukla S, Shukla A, Mehboob S, Guha S. Meta-analysis: the effect of gut flora modulation using prebiotics, probiotics and synbiotics on minimal hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33:662-671. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2010.04574.x>
53. Huang B, Zhao J, Unkeless JC. R signaling by tumor and immune cells: a double-edged sword. *Oncogene*. 2008;27:218-224. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1210904>
54. Yu LX, Yan HX, Liu Q et al. Endotoxin accumulation prevents carcinogen-induced apoptosis and promotes liver tumorigenesis in rodents. *Hepatology*. 2010;52:1322-1333. <https://doi.org/10.1002/hep.23845>
55. Dapito DH, Mencin A, Gwak GY et al. Promotion of hepatocellular carcinoma by the intestinal microbiota and TLR4. *Cancer Cell*. 2012;21:504-516. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2012.02.007>
56. Maeda S. NF-kappaB, JNK, and TLR signaling pathways in hepatocarcinogenesis. *Gastroenterol Res Pract*. 2010;2010:367694. <https://doi.org/10.1155/2010/367694>
57. Karin M, Greten FR. NF-kappaB: linking inflammation and immunity to cancer development and progression. *Nat Rev Immunol*. 2005;5:749-759. <https://doi.org/10.1038/nri1703>
58. Yoshimoto S, Loo TM, Atarashi K et al. Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome. *Nature*. 2013;499:97-101. <https://doi.org/10.1038/nature12347>
59. Patel R, DuPont HL. New approaches for bacteriotherapy: prebiotics, new-generation probiotics, and symbiotics. *Clin Infect Dis*. 2015;60(Suppl.2):S108-S121. <https://doi.org/10.1093/cid/civ177>
60. Cummings JH, Macfarlane GT. Gastrointestinal effects of prebiotics. *Br J Nutr*. 2002;87(Suppl.2):S145-S15179. <https://doi.org/10.1079/BJNBJN/2002530>
61. Bouhnik Y, Flourie B, D'Agay-Abensour L et al. Administration of transgalactooligosaccharides increases fecal bifidobacteria and modifies colonic fermentation metabolism in healthy humans. *J Nutr*. 1997;127(3):444-448.
62. Riggio O, Variale M, Testore GP et al. Effect of lactitol and lactulose administration on the fecal flora in cirrhotic patients. *J Clin Gastroenterol*. 1990;12(4):433-436. PMID:2398251
63. Bajaj JS, Heuman DM, Hylemon P et al. Altered profile of human gut microbiome is associated with cirrhosis and its complications. *J Hepatol*. 2014;60(5):940-947. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.12.019>
64. Chen P, Torralba M, Tan J et al. Supplementation of saturated long-chain fatty acids maintains intestinal eubiosis and reduces ethanol-induced liver injury in mice. *Gastroenterology*. 2015;148(1):203-214. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.09.014>
65. Kailasapathy K, Chin J. Survival and therapeutic potential of probiotic organisms with reference to *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium* spp. *Immunol Cell Biol*. 2000;78(1):80-88. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1711.2000.00886.x>
66. Solga SF, Buckley G, Clark JM et al. The effect of probiotic on hepatic steatosis. *J Clin Gastroenterol*. 2008;42(10):1117-1119. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e31816d920c>
67. Wong VW, Won GL, Chim AM et al. Treatment of nonalcoholic steatohepatitis with probiotics. A proof-of-concept study. *Ann Hepatol*. 2013;12(2):256-262. PMID:23396737
68. Ma YY, Li L, Yu CH et al. Effects of probiotics on nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2013;19(40):6911-6691. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i40.6911>
69. Nanji AA, Khettry U, Sadzadeh SM. *Lactobacillus* feeding reduces endotoxemia and severity of experimental alcoholic liver (disease). *Proc Soc Exp Biol Med*. 1994;205(3):243-247. PMID: 8171045
70. Forsyth CB, Farhadi A, Jakate SM. *Lactobacillus* GG treatment ameliorates alcohol-induced intestinal oxidative stress, gut leaki-

- ness, and liver injury in a rat model of alcoholic steatohepatitis. *Alcohol*. 2009;43(2):163-172. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2008.12.009>
71. Mutlu E, Keshavarzian A, Engen P et al. Intestinal dysbiosis: a possible mechanism of alcohol-induced endotoxemia and alcoholic steatohepatitis in rats. *Alcohol Clin Exp Res*. 2009;33(10):1836-1846. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2009.01022.x>
72. Kirpich IA, Solovieva NV, Leikhter SN et al. Probiotics restore bowe flora and improve liver enzymes in human alcohol-induced liver injury: a pilot study. *Alcohol*. 2008;42(8):675-682. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2008.08.006>
73. Rincón D, Vaquero J, Hernando A et al. Oral probiotic VSL#3 attenuates the circulatory disturbances of patients with cirrhosis and ascites. *Liver Int*. 2014;34(10):1504-1512. <https://doi.org/10.1111/liv.12539>
74. Lata J, Novotný I, Příbramská V et al. The effect of probiotics on gut flora, level of endotoxin and Child-Pugh score in cirrhotic patients: results of a double-blind randomized study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2007;19(12):1111-1113. <https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e3282efa40e>
75. Dhiman RK, Rana B, Agrawal S et al. Probiotic VSL#3 reduces liver disease severity and hospitalization in patients with cirrhosis: a randomized, controlled trial. *Gastroenterology*. 2014;147(6):1327-1337. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.08.031>
76. McGee RG, Bakens A, Wiley K et al. Probiotics for patients with hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2011;(11): CD008716. <https://doi.org/10.1002/14651858>
77. Lunia MK, Sharma BC, Sharma P et al. Probiotics prevent hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a randomized controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(6):1003-8.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.11.006>
78. Bajaj JS, Heuman DM, Hylemon PB et al. Randomised clinical trial: Lactobacillus GG modulates gut microbiome, metabolome and endotoxemia in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39(10):1113-1125. <https://doi.org/10.1111/apt.12695>
79. Eslamparast T, Poustchi H, Zamani F. Synbiotic supplementation in nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Am J Clin Nutr*. 2014;99(3):535-542. <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.068890>
80. Malaguarnera M, Vacante M, Antic T et al. Bifidobacterium longum with fructo-oligosaccharides in patients with non alcoholic steatohepatitis. *Dig Dis Sci*. 2012;57(2):545-553. <https://doi.org/10.1007/s10620-011-1887-4>
81. Malaguarnera M, Gargante MP, Malaguarnera G et al. Bifidobacterium combined with fructo-oligosaccharide versus lactulose in the treatment of patients with hepatic encephalopathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010;22(2):199-206. <https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e328330a8d3>
82. Liu Q, Duan ZP, Ha DK et al. Synbiotic modulation of gut flora: effect on minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2004;39(5):1441-1449. <https://doi.org/10.1002/hep.20194>
83. Runyon B.A. AASLD Practice Guidelines Committee. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. *Hepatology*. 2009;49(6):2087-2107. <https://doi.org/10.1002/hep.22853>
84. Bass NM, Mullen KD, Sanyal A et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med*. 2010;362(12):1071-1081. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0907893>
85. Bajaj JS, Heuman DM, Sanyal AJ et al. Modulation of the microbiome by rifaximin in patients with cirrhosis and minimal hepatic encephalopathy. *PLoS ONE*. 2013;8(4):e60042. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060042>
86. Kao D, Roach B, Park H et al. Fecal microbiota transplantation in the management of hepatic encephalopathy. *Hepatology*. 2016;63:339-340. <https://doi.org/10.1002/hep.28121>
87. Shen TC, Albenberg L, Bittinger K et al. Engineering the gut microbiota to treat hyperammonemia. *J Clin Invest*. 2015;125(7):2841-2850. <https://doi.org/10.1172/JCI79214>

Поступила 25.10.16