

Теоретические основы и терапевтический потенциал модуляции микробиоты кишечника при острой декомпенсации цирроза печени

© Д.В. ГАРБУЗЕНКО

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель обзора. Показать целесообразность модуляции микробиоты кишечника при острой декомпенсации цирроза печени.

Основные положения. Несмотря на утвержденные в текущих клинических рекомендациях терапевтические стратегии, развитие острой декомпенсации цирроза печени характеризуется неблагоприятным прогнозом и сопровождается высокой летальностью. Прогресс в понимании лежащих в ее основе молекулярных механизмов привел к поиску новых вмешательств, лекарств и биологических субстанций, способных воздействовать на ключевые звенья патогенеза заболевания, например, на нарушенную ось «кишечник—печень» и связанное с ней системное воспаление. Учитывая, что важную роль в этом процессе играют специфические изменения состава и функции микробиоты кишечника, концепция о возможности ее модуляции стала одной из приоритетных в современной гепатологии.

Заключение. Несмотря на оптимистичные предварительные данные, большинство из предложенных методов, направленных на модуляцию микробиоты кишечника, были оценены лишь на экспериментальных моделях или в ранних клинических испытаниях. Необходимы дальнейшие многоцентровые рандомизированные контролируемые исследования эффективности этого подхода на больших популяциях пациентов.

Ключевые слова: цирроз печени, гастроэнтерология, микробиом кишечника, воспаление.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ:

Гарбузенко Д.В. — <https://orcid.org/0000-0001-9809-8015>; e-mail: garb@inbox.ru

Автор, ответственный за переписку: Гарбузенко Д.В. — e-mail: garb@inbox.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Гарбузенко Д.В. Теоретические основы и терапевтический потенциал модуляции микробиоты кишечника при острой декомпенсации цирроза печени. *Доказательная гастроэнтерология*. 2022;11(4):65–76. <https://doi.org/10.17116/dokgastro20221104165>

Gut microbiota modulation in acute decompensation of liver cirrhosis: theory and therapeutic potential

© D.V. GARBUZENKO

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

ABSTRACT

Objective. To show the rationale of gut microbiota modulation in acute decompensation of liver cirrhosis.

Key points. Despite the therapeutic strategies approved by current clinical recommendations, the development of acute decompensation of liver cirrhosis is characterized by an unfavorable prognosis and high mortality. Progress in understanding the underlying molecular mechanisms has led to the search for new interventions, drugs, and biological substances that can affect key links in the pathogenesis of the disease, for example, the impaired gut-liver axis and associated systemic inflammation. The potential for its regulation has emerged as one of the top concerns in modern hepatology, given that particular alterations in the composition and function of the gut microbiota play a crucial role here.

Conclusions. Despite the encouraging preliminary data, the majority of the suggested strategies for gut microbiota modulation have only been tested in animal models or in preliminary clinical trials; additional multicenter randomized controlled trials are required to demonstrate the efficacy of this strategy in larger patient populations.

Keywords: gastrointestinal microbiome, gastroenterology, liver cirrhosis, inflammation.

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR:

Garbuzenko D.V. — <https://orcid.org/0000-0001-9809-8015>; e-mail: garb@inbox.ru

Corresponding author: Garbuzenko D.V. — e-mail: garb@inbox.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Garbuzenko DV. Gut microbiota modulation in acute decompensation of liver cirrhosis: theory and therapeutic potential. *Russian Journal of Evidence-based Gastroenterology = Dokazatel'naya gastroenterologiya*. 2022;11(4):65–76. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/dokgastro20221104165>

Введение

Формирование цирроза печени (ЦП) является неблагоприятным событием в эволюции хронических заболеваний печени и при развитии портальной гипертензии и/или печеночной недостаточности может стать причиной фатального исхода. В естественном течении ЦП выделяют обычно бессимптомную компенсированную стадию, характеризующуюся сохранением качества жизни с медианой выживаемости, превышающей 12 лет, и декомпенсированную стадию, связанную с возникновением жизнеугрожающих осложнений, при которой медиана выживаемости снижается до 2—4 лет. Исходя из этого, декомпенсация ЦП считается наиболее важной стратификационной переменной риска смерти [1].

У части пациентов декомпенсация ЦП может протекать остро с развитием одного или нескольких основных осложнений и сопровождаться высокой летальностью, в то время как у многих других ее характерными признаками являются обычно не требующие госпитализации медленно прогрессирующий асцит, легкая печеночная энцефалопатия или желтуха [2].

Консорциум Европейской ассоциации по изучению хронической печеночной недостаточности (EASL-CLIF) определил следующие критерии острой декомпенсации ЦП:

- острое (в течение менее 2 нед) развитие асцита 2—3-й степени; может являться первым либо новым эпизодом асцита;

- острая печеночная энцефалопатия, которая проявляется внезапным изменением психического статуса у пациента без предшествующих когнитивных нарушений и не имеющего признаков острого неврологического заболевания; может быть первым либо новым эпизодом печеночной энцефалопатии;

- острое желудочно-кишечное кровотечение из верхних и/или нижних отделов желудочно-кишечного тракта любой этиологии;

- спонтанный бактериальный перитонит (СБП), спонтанная бактериемия, инфекция мочевыводящих путей, пневмония, целлюлит, а также любой другой тип острой бактериальной инфекции [3].

Причиной острой декомпенсации ЦП могут являться как экзогенные факторы (например, бактериальные инфекции, злоупотребление алкоголем и др.), так и транслокация кишечного бактериального иммуногенного материала в системный кровоток [4]. Ее наиболее тяжелая форма, острая печеночная недостаточность на фоне хронической (ОХПН), по определению Американского колледжа гастроэнтерологии (ACG) является потенциально обратимым состоянием у больных хроническими заболеваниями печени с ЦП или без такового, которое сопровождается полиорганной недостаточностью и смертностью в течение 3 мес при отсутствии лечения основного заболевания печени, поддержки печени или трансплантации печени. Тяжесть органной недостаточ-

ности при ОХПН может быть оценена по шкалам EASL-CLIF или NACSELD [5].

В проспективном обсервационном исследовании PREDICT консорциума EASL-CLIF было установлено, что острая декомпенсация ЦП представляет собой гетерогенное состояние с тремя различными клиническими проявлениями и двумя основными патофизиологическими механизмами: системным воспалением и портальной гипертензией. У больных, у которых в процессе наблюдения при наличии эпизода острой декомпенсации или тотчас после него развилась ОХПН (218 пациентов), показатели смертности в течение 3 мес и 1 года составили 53,7 и 67,4% соответственно. Пациентам с нестабильным декомпенсированным ЦП (233 случая) требовались повторные госпитализации (≥ 1), однако у этой группы больных не развилась ОХПН, а показатели смертности составили 21,0 и 35,6% соответственно. У пациентов со стабильным декомпенсированным ЦП (620 случаев) повторных госпитализаций не было, не развилась ОХПН, а одногодичная смертность составила всего 9,5%. Тяжесть системного воспаления оказалась более выраженной у больных при наличии ОХПН, тогда как проявления портальной гипертензии — у пациентов с нестабильным декомпенсированным ЦП [6].

Современные терапевтические стратегии при острой декомпенсации ЦП предусматривают устранение этиологического фактора, лечение специфических осложнений, а также интенсивный мониторинг и поддержку жизненно важных функций организма [7]. Для некоторых наиболее тяжелых пациентов с ОХПН успешным вариантом лечения может быть трансплантация печени, однако ее выполнение обычно сопряжено с большими затратами и худшей выживаемостью по сравнению со «стандартной» плановой операцией [8].

Прогресс в понимании молекулярных механизмов, лежащих в основе острой декомпенсации ЦП, побудил к поиску новых вмешательств, лекарств и биологических субстанций, способных воздействовать на ключевые звенья ее патогенеза, например, на нарушенную ось «кишечник—печень» и связанные с ней системное воспаление и иммунную дисфункцию, где важную роль играют специфические изменения состава и функции микробиоты кишечника [9].

Цель обзора — показать целесообразность модуляции микробиоты кишечника при острой декомпенсации ЦП.

Роль микробиоты кишечника в патогенезе острой декомпенсации цирроза печени

Одна из ведущих гипотез последних лет предполагает, что главной движущей силой острой декомпенсации ЦП и сопутствующей полиорганной недостаточности является системное воспаление. Его причи-

ной может быть «перетекание» в системный кровоток ассоциированных с повреждением молекулярных паттернов (DAMPs), цитокинов и иммунорегуляторных клеток из хронически воспаленной печени и других вовлеченных в патологический процесс тканей. Также в него попадают патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMPs), а именно бактерии и их продукты, в частности липополисахариды клеточной стенки грамотрицательных бактерий, которые вследствие патологической транслокации из просвета кишечника по воротной вене достигают цирротически измененной печени, где неэффективно удаляются клетками Купфера. При накоплении в системном циркуляторном русле большого количества иммунных клеток с иммуносупрессивными или иммунорегуляторными свойствами, наряду с высоким уровнем про- и противовоспалительных цитокинов, DAMPs и PAMPs, может возникнуть иммунологическая толерантность. В это время в кровотоке появляются нейтрофилы с ослабленным фагоцитозом и потенциалом уничтожения бактерий, моноцитарные миелоидные супрессорные клетки и другие клетки со сниженными антимикробными свойствами, что повышает риск развития инфекционных осложнений и сепсиса [10].

После первого эпизода острой декомпенсации ЦП, системное воспаление переходит в хроническое течение с кратковременными случаями реактивации, вызванными экзогенными провоспалительными факторами или вспышками бактериальной транслокации. При этом повторяющиеся эпизоды острой декомпенсации происходят на фоне иммунологической толерантности. Клинические проявления острой декомпенсации ЦП с непрогрессирующим системным воспалением, зависят от выраженности портальной гипертензии. При тяжелой портальной гипертензии, как правило, имеет место нестабильное течение заболевания, требующее частой повторной госпитализации со значительной краткосрочной и долгосрочной смертностью. Напротив, если портальная гипертензия умеренная, после эпизода острой декомпенсации ЦП системное воспаление улучшается, что приводит к доброкачественному стабильному течению заболевания с низкой долгосрочной смертностью [11].

Изменения микробиоты кишечника при острой декомпенсации ЦП создают предпосылки для нарушения оси «кишечник—печень», а в основе способствующей системному воспалению бактериальной транслокации лежат избыточный рост бактерий в тонкой кишке, дисбиоз кишечника и повышенная проницаемость кишечного эпителиального барьера [12].

Синдром избыточного роста бактерий (СИРБ) в тонкой кишке, для которого характерно чрезмерное количество бактерий в тонкой кишке ($\geq 10^3$ КОЕ/мл) с преобладанием грамотрицательных аэробных и анаэробных видов, встречается примерно у 1/2 больных ЦП, однако механизм его развития окончательно не установлен. Одной из возможных причин мо-

жет быть замедление ороцекального транзита [13]. Тем не менее причинно-следственная связь между этими патофизиологическими состояниями остается непонятной. В ряде исследований более выраженное замедление ороцекального транзита отмечалось у больных ЦП класса В и С по шкале Child—Turcotte—Pugh (СТР) с печеночной энцефалопатией, что объяснялось наличием автономной нейропатии, метаболическими расстройствами вследствие портосистемного шунтирования и другими факторами [14]. Поскольку кислотность желудочного сока является важным барьером, предотвращающим бактериальную колонизацию желудка и тонкой кишки, предполагается, что избыточному росту бактерий в тонкой кишке могут способствовать медикаментозное подавление кислотности и последующая гипохлоргидрия. Однако метаанализ 19 обсервационных исследований показал, что терапия ингибиторами протонной помпы была связана лишь с умеренно повышенным риском развития СИРБ (отношение шансов (OR) 1,71, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,20—2,43) [15]. Определенную роль в генезе СИРБ также играет иммунная система. Об этом свидетельствует значительное увеличение продуцируемого иммунными клетками слизистой оболочки двенадцатиперстной и тощей кишок иммуноглобулина А у пациентов с СИРБ, а также высокая его распространенность среди больных с иммунодефицитом [16].

Дисбиоз кишечника при ЦП проявляется нарушением баланса между автохтонными видами микроорганизмов и сопровождается уменьшением количества бактерий-симбионтов типа *Firmicutes* (например, семейства *Ruminococcaceae*, *Lachnospiraceae* и др.) и увеличением бактерий-патобионтов типа *Bacteroidetes* и *Actinobacteria* [17]. Эти изменения во многом зависят от этиологии заболевания и усугубляются в его декомпенсированную стадию. Например, наиболее значимыми они оказались у больных алкогольным ЦП, которые имели самое высокое содержание бактерий семейств *Enterobacteriaceae* и *Halomonadaceae* и самое низкое содержание бактерий семейств *Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae* и *Clostridiales Incertae Sedis XIV*, что сопровождалось запредельным уровнем эндотоксемии [18]. Следует отметить, что бактерии семейства *Enterobacteriaceae* экспрессируют мощный иммуностимулирующий эндотоксин и являются основными возбудителями, участвующими в патогенезе СБП [19]. В исследовании W. Shu и соавт. [20] у больных HBV-ассоциированным ЦП наиболее распространенными типами бактерий оказались *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria* и *Verrucomicrobia*, в совокупности составляющие 92,1% от общего числа изученных микроорганизмов. Пациенты с компенсированным ЦП имели высокое относительное обилие бактерий рода *Faecalibacterium* spp. и семейства *Ruminococcaceae*, тогда как при декомпенсированном ЦП превалировали бактерии рода *Strep-*

tococcus spp. и семейства *Enterobacteriaceae*. По данным С. Philips и соавт. [21], патогенные роды бактерий в составе микробиоты кишечника, в частности *Leptotrichia* spp., *Neisseria* spp. и *Erwinia* spp., преобладали у имеющих инфекционные осложнения больных декомпенсированным ЦП, а их выживаемость коррелировала с наличием микроорганизмов с высоким функциональным метаболизмом пропионата, например, бактерий рода *Megamonas* spp.

J. Vajaj и соавт. [18] разработали индекс дисбиоза кишечника при ЦП, основанный на соотношении «хороших» и «плохих» бактерий (соотношение ЦП и дисбиоза — CDR). Он предназначен для прогнозирования течения заболевания и оценки риска возможных осложнений. CDR рассчитывается по формуле:

$$\text{CDR} = [\text{Lachnospiraceae} (\%) + \text{Ruminococcaceae} (\%) + \text{Veillonellaceae} (\%) + \text{Clostridiales Incertae Sedis XIV} (\%)] / [\text{Bacteroides} \text{ spp.} (\%) + \text{Enterobacteriaceae} (\%)].$$

По данным этих авторов, низкие показатели CDR свидетельствуют о высоком риске полиорганной недостаточности и смерти в течение 30 сут.

В проспективном исследовании, представленном Североамериканским консорциумом по изучению терминальной стадии заболевания печени (NACSELD) и включающем госпитализированных больных ЦП по всей Северной Америке, CDR оказался наиболее низким при развитии ОХПН, особенно у пациентов, имевших почечную недостаточность. Таксоны, принадлежащие к группе *Proteobacteria* (*Enterobacteriaceae*, *Campylobacteriaceae* и *Pasteurellaceae*) и типу *Firmicutes* (*Enterococcaceae* и *Streptococcaceae*), были связаны с развитием неблагоприятных исходов, в то время как другие представители бактерий типа *Firmicutes* (*Lachnospiraceae* и *Clostridiales Incertae Sedis XIV*) их риск снижали. Кроме того, изменения в микробиоте кишечника ассоциировались с внепеченочной органной недостаточностью, переводом в отделение интенсивной терапии, ОХПН и смертью, независимо от логистического регрессионного анализа [22].

R. Maslennikov и соавт. [23] для изучения влияния дисбиоза кишечника на прогноз при ЦП модифицировали CDR, поместив «плохие» бактерии в числитель, а «хорошие» — в знаменатель:

$$\text{CDR}_{\text{модиф.}} = [\text{Bacilli} (\%) + \text{Proteobacteria} (\%)] / [\text{Clostridia} (\%) + \text{Bacteroidetes} (\%)].$$

Они провели исследование «случай—контроль», включающее 48 стационарных больных ЦП, при этом пациенты, имеющие значения $\text{CDR}_{\text{модиф.}}$ больше медианы, составили группу с тяжелым дисбиозом, остальные — группу с нетяжелым дисбиозом. Период наблюдения составил 4 года. Показатели смертности оказались выше у пациентов с тяжелым дисбиозом (54,2% против 12,5%; $p=0,001$). Его наличие было независимым фактором риска смерти (скорректированный коэффициент риска (HR) 8,6, 95% ДИ 1,9—38,0; $p=0,005$). Относительное обилие бактерий семейства *Enterobacteriaceae* ($p=0,002$), груп-

пы *Proteobacteria* ($p=0,002$) и семейства *Lactobacillaceae* ($p=0,025$) было увеличено, а относительное обилие бактерий типа *Firmicutes* ($p=0,025$) и класса *Clostridia* ($p=0,045$) уменьшено у умерших пациентов по сравнению с выжившими. Умершие пациенты также имели более высокое значение $\text{CDR}_{\text{модиф.}}$, чем выжившие (0,131, 95% ДИ 0,069—0,234 против 0,034, 95% ДИ 0,009—0,096; $p=0,004$). Пороговые значения $\text{CDR}_{\text{модиф.}}$ 0,14 предсказывали смерть в течение следующего года с чувствительностью 71,4% и специфичностью 82,9% (AUC 0,767, 95% ДИ 0,559—0,974). Значения $\text{CDR}_{\text{модиф.}}$ были выше у больных декомпенсированным ЦП, чем у больных компенсированным ЦП (0,106, 95% ДИ 0,023—0,211 против 0,033, 95% ДИ 0,012—0,074; $p=0,031$).

Причина дисбиоза кишечника при ЦП до конца не изучена. Одна из ключевых теорий объясняет его наличие истощением пула желчных кислот из-за снижения их синтеза и секреции гепатоцитами. Синтез желчных кислот регулируется преимущественно посредством активации ядерных рецепторов, в частности фарнезоидного X-рецептора (FXR), который также индуцирует гены, влияющие на проницаемость и воспаление кишечника, препятствуя бактериальной транслокации при экспериментальном ЦП [24]. Желчные кислоты оказывают как прямое, так и опосредованное антимикробное действие через модуляцию активности FXR, что имеет важное значение для гомеостаза эпителиального и кишечного-сосудистого барьера. Микробные группы толстой кишки отвечают за деконъюгацию и 7α -дегидроксилирование желчных кислот, и предполагается, что присутствие токсичных для микробов желчных кислот, в частности дезоксихолевой кислоты, в кишечнике является одним из факторов, контролируемых нежелательные популяции микроорганизмов [25]. Недостаточное содержание первичных желчных кислот в кале приводит к уменьшению 7α -дегидроксилирующих бактерий типа *Firmicutes*, особенно родов *Blautia* spp. и *Ruminococcus* spp. Их дефицит в тонкой кишке вызывает избыточный рост провоспалительных патогенных бактерий группы *Proteobacteria*, в частности, семейства *Enterobacteriaceae*, что индуцирует высвобождение маркеров кишечного воспаления и усугубляет некровоспалительные изменения в тканях печени. Это запускает механизм положительной обратной связи, приводящий к дополнительному ингибированию синтеза желчных кислот [26]. Напротив, пероральное введение конъюгированных желчных кислот крысам с моделью SCL4-индуцированного ЦП приводило к значительному снижению содержания бактерий в подвздошной кишке (особенно *Escherichia coli* и *Enterococcus* spp.) до уровней, сопоставимых с таковыми у здоровых крыс, уменьшению бактериальной транслокации и выраженности эндотоксемии [27].

Повышенная проницаемость кишечного эпителиального барьера связана как с дисбиозом кишечника [28], так и с характерными для ЦП микроциркуляторными нарушениями, изменяющими барьерные свойства слизистой оболочки кишечника, которые включают механические, биологические, иммунологические и химические факторы защиты [29]. В норме слизистая оболочка кишечника и соединения между эпителиальными клетками образуют слой, который позволяет избирательно пропускать токсины и бактериальные продукты. Препятствует проникновению бактерий вырабатываемая энтероцитами слизь, а содержащийся в ней иммуноглобулин А нейтрализует токсины и микроорганизмы, предотвращая их адгезию и колонизацию. Также на проницаемость кишечного эпителиального барьера позитивно влияют обладающие антимикробным действием желчные кислоты [30].

При ЦП толщина слизистой оболочки кишечника уменьшается с потерей продуцирующих слизь бокаловидных клеток. Ее ультраструктурные изменения, способствующие повышенной проницаемости кишечного эпителиального барьера, характеризуются атрофией, отеком и воспалительной инфильтрацией собственной пластинки, фибромышечной пролиферацией, расширением пространства между соседними клетками, уменьшением количества скелетных поперек и коротких, но более толстых микроворсинок, уменьшением соотношения ворсинка/крипта. Эти нарушения связаны со снижением экспрессии энтероцитами белков плотных контактов окклюдина и клаудина-1. Высокие уровни маркеров перекисного окисления липидов в энтероцитах приводят к митохондриальной дисфункции и клеточной нестабильности [31].

Повышенная стимуляция связанной с кишечником лимфоидной ткани приводит к постоянной активации моноцитов, дендритных клеток и Т-лимфоцитов как в слизистой оболочке кишечника, так и в брыжеечных лимфатических узлах и к последующей выработке про- и противовоспалительных цитокинов. Локальные воспалительные нарушения могут являться триггером системного воспаления в результате попадания иммунных клеток в системный кровоток. Этому способствуют нарушение выработки кишечных антимикробных пептидов, в частности α -дефензинов и Reg3-лектинов, снижение способности связывания и нейтрализации бактериального эндотоксина альбумином, липополисахаридсвязывающим белком, липопротеинами высокой, низкой и очень низкой плотности, хиломикронами, аполипопротеинами, а также дисфункция иммунной системы у пациентов с ЦП в целом [32].

Сохранение системного воспаления приводит к прогрессирующей недостаточности иммунного ответа, аналогичному состоянию иммунодефицита. Эта иммунологическая дисрегуляция при ЦП может

быть определена как «дисбиотическое иммуновоспалительное расстройство», характеризующееся аномальным местным (кишечник и печень) и системным воспалением, вызванным нарушенным иммунным ответом на поступившие из кишечника антигены. Его главной особенностью является постоянная иммунологическая активация, в которую вовлекаются все иммунные клетки (нейтрофилы, моноциты, Т- и В-лимфоциты), которые экспрессируют активационные и костимулирующие маркеры. На молекулярном уровне распознавание PAMPs Toll-подобными рецепторами (TLRs) активирует MyD88-зависимые и MyD88-независимые сигнальные пути, что обуславливает активацию NF- κ B, выработку воспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли (TNF)- α , интерлейкина (ИЛ) 6, ИЛ-1 β и интерферона (IFN) β), хемокинов (CXCL1, MIP-2 (CXCL2), MCP-1 (CCL2), RANTES (CCL5), MIP-1 α (CCL3) и MIP-1 β (CCL4)), оксида азота (NO) и реактивных форм кислорода (ROS) [33].

Была установлена связь полиморфизма генов *TLRs* со снижением воспалительной реакции, что еще больше увеличивает нагрузку циркулирующими бактериальными антигенами, которые модулируют иммунный ответ и способствуют развитию осложнений [34]. В этом процессе также участвуют NOD-подобные рецепторы (NLRs). Возникшая после олигомеризации NLR-белков инфламасома NLRP3, активирует каспазу 1, которая расщепляет про-ИЛ-1 β и про-ИЛ-18 с последующим образованием провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-18 [35].

Каскад возникающих при дисбиотических иммуновоспалительных расстройствах молекулярных событий приводит к выработке белков острой фазы, повреждению эндотелия сосудов, хемотаксису лейкоцитов в печень и системной активации лейкоцитов [36]. Это само по себе ухудшает бактериальную транслокацию и способствует образованию порочного круга, который может усугублять связанный с острой декомпенсацией ЦП патологический процесс и предрасполагать к развитию характерных для него осложнений.

Микробиота кишечника как потенциальная мишень для таргетной терапии острой декомпенсации цирроза печени

В соответствии с текущими рекомендациями Европейской ассоциации по изучению печени (EASL), патогенетически обоснованная терапевтическая стратегия, препятствующая прогрессированию декомпенсированного ЦП, должна заключаться в восстановлении нарушенной оси «кишечник—печень» [37]. При этом главной мишенью для таргетной терапии является микробиота кишечника, которая служит ос-

новным регулятором бактериальной транслокации и системного воспаления [38].

Антибиотики

Очевидным решением, направленным на противодействие бактериальной транслокации, является применение невсасывающихся или плохо всасывающихся пероральных антибиотиков. Они воздействуют на микробиоту кишечника с редкими побочными эффектами и благоприятным долгосрочным профилем безопасности и рекомендуются в качестве первичной и вторичной профилактики бактериальных инфекций и лечения печеночной энцефалопатии у пациентов с декомпенсированным ЦП [39].

Селективная деконтаминация кишечника норфлоксацином может способствовать значительному уменьшению бактериальной транслокации, что в исследовании A. Albillos и соавт. [40] проявлялось редукцией сывороточных уровней липополисахаридсвязывающего белка, растворимого CD14, провоспалительных цитокинов TNF- α , ИЛ-12 и IFN- γ , а также метаболитов NO. В многоцентровом рандомизированном проспективном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании в параллельных группах фазы III (NORFLOCIR), включающем 291 пациента с декомпенсированным ЦП СТР класса С, назначение норфлоксацина в дозе 400 мг/сут на протяжении 6 мес приводило к снижению частоты любых, в том числе грамтрицательных, бактериальных инфекций, без увеличения числа инфекций, вызванных *Clostridium difficile* или мультирезистентными бактериями, а также повышало выживаемость у имеющих низкую концентрацию белка в асцитической жидкости (<15 г/л) [41].

Вместе с тем оказалось, что длительное применение норфлоксацина приводит к увеличению устойчивой к фторхинолонам кишечной микрофлоры [42]. С учетом этого в качестве альтернативы был предложен полусинтетический антибиотик широкого спектра действия из группы ансамицинов рифаксимин, имеющий низкий риск бактериальной резистентности. В рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) с участием 36 больных декомпенсированным ЦП с асцитом и средними значениями шкалы MELD $12 \pm 3,9$, после 4 нед лечения рифаксимином в дозе 550 мг 2 раза в сутки не было отмечено изменений циркулирующих уровней маркеров воспаления, включая TNF- α , ИЛ-6, ИЛ-10 и ИЛ-18, фактор стромальных клеток-1 α , трансформирующий фактор роста β 1 и С-реактивный белок. Количество микробных таксонов в крови практически не менялось, наблюдалось лишь уменьшение численности бактерий семейства *Pseudomonadaceae*. Кроме того, имело место снижение содержания бактерий в фекалиях без влияния на отдельные их виды [43].

В обсервационном исследовании, включающем 30 больных декомпенсированным ЦП, после

4 нед лечения рифаксимином в дозе 1200 мг/сут отмечались улучшение когнитивной дисфункции, снижение сывороточного уровня аммиака, бактериального эндотоксина, растворимого CD163 и рецептора D-маннозы. В то же время сывороточный уровень провоспалительных цитокинов остался прежним. Микробиологический анализ микрофлоры кишечника показал отсутствие изменений богатства микробного сообщества и разнообразия видов, а также уменьшение численности бактерий рода *Streptococcus* spp. [44].

Имеющиеся на текущий момент данные литературы не позволяют сделать окончательный вывод о том, какой из антибиотиков более эффективен в предотвращении бактериальной транслокации у пациентов с декомпенсированным ЦП. Тем не менее систематический обзор и метаанализ 17 исследований показал пользу рифаксимиона как для первичной, так и для вторичной профилактики СБП, тогда как норфлоксацина и чередования норфлоксацина и рифаксимиона — только для его первичной профилактики [45].

Пробиотики

Способность пробиотиков корректировать дисбиоз кишечника, увеличивать выработку короткоцепочечных жирных кислот и снижать повышенную проницаемость кишечного эпителиального барьера послужили научной основой для их использования в лечении разных заболеваний печени [46]. Терапевтический потенциал пробиотиков при ЦП был изучен как в экспериментальных, так и клинических исследованиях. Например, пероральное введение крысам с различными моделями ЦП комбинированного пробиотика VSL#3, содержащего 8 различных штаммов (*Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Streptococcus thermophilus*), приводило к стабилизации кишечного эпителиального барьера, снижению бактериальной транслокации, выраженности эндотоксемии и системного воспаления [47, 48]. Пероральное введение пробиотика *Bifidobacterium pseudocatenulatum* СЕСТ7765 мышам с моделью ССЛ4-индуцированного ЦП сопровождалось улучшением целостности кишечного эпителиального барьера и препятствовало бактериальной транслокации [49]. Этот пробиотик также индуцировал противовоспалительный переход макрофагов фенотипа М2 в асцитической жидкости у пациентов с декомпенсированным ЦП СТР класса С [50]. Сочетанное применение пробиотиков, содержащих *Clostridium butyricum* и *Bifidobacterium infantis*, у больных HBV-ассоциированным ЦП с минимальной печеночной энцефалопатией способствовало уменьшению количества патогенных бактерий рода *Enterococcus* spp. и семейства *Enterobacteriaceae* в микробиоте кишечника, а также снижению уровня сы-

вороточных маркеров бактериальной транслокации, проницаемости кишечного эпителиального барьера и повреждения кишечного эпителия [51].

Влияние пробиотиков на микробиоту кишечника у больных ЦП было изучено в нескольких РКИ. В одном из них назначение в течение 2 нед пробиотического напитка Yakult 400 (Y400), содержащего штамм *Lactobacillus casei Shirota*, способствовало нормализации микробиоты кишечника и улучшению функции печени у пациентов с алкогольным ЦП СТР класса А [52]. Пробиотик Yakult показал безопасность и эффективность у больных ЦП со значениями шкалы СТР ≤ 10 , принимавших его трижды в день на протяжении 6 мес. Yakult способствовал существенному снижению сывороточных уровней моноцитарного хемоаттрактантного белка, ИЛ-1 β (при алкогольном ЦП), ИЛ-17а и макрофагального белка воспаления 1 β (при неалкогольном ЦП) по сравнению с плацебо. При этом значительных различий в проницаемости кишечного эпителиального барьера, бактериальной транслокации или метаболомном профиле выявлено не было [53].

J. Vajaj и соавт. [54] сообщили о том, что назначение в течение 8 нед пробиотика *Lactobacillus rhamnosus ATCC 53103 (LGG)* больным ЦП со средними значениями шкалы MELD $8,6 \pm 2,2$ и минимальной печеночной энцефалопатией было безопасным и приводило к снижению сывороточного уровня бактериального эндотоксина и TNF- α , уменьшению относительного обилия бактерий семейства *Enterobacteriaceae* и увеличению бактерий семейств *Clostridiales Incertae Sedis XIV* и *Lachnospiraceae*, без изменений когнитивной дисфункции.

Ежедневный прием на протяжении 6 мес мультиштаммового пробиотика, содержащего *Bifidobacterium bifidum W23*, *Bifidobacterium lactis W52*, *Lactobacillus acidophilus W37*, *Lactobacillus brevis W63*, *Lactobacillus casei W56*, *Lactobacillus salivarius W24*, *Lactococcus lactis W19* и *Lactococcus lactis W58*, больными ЦП со значениями шкалы СТР < 12 благотворно влиял на иммунную функцию, но не оказывал никакого эффекта на проницаемость кишечного эпителиального барьера и бактериальную транслокацию [55]. Кроме того, он способствовал увеличению относительного обилия бактерий видов *Faecalibacterium prausnitzii*, *Syntrophococcus sucromutans*, *Bacteroides vulgatus*, *Alistipes shahii* и рода *Prevotella* spp. по сравнению с группой плацебо. В то же время относительное обилие бактерий видов *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus acidophilus* и *Lactobacillus casei* оставалось неизменным [56].

Таким образом, хотя в большинстве исследований применение пробиотиков при ЦП приводило к улучшению профиля микробиоты кишечника, данные об их влиянии на проницаемость кишечного эпителиального барьера, бактериальную транслокацию и системное воспаление скудны и противоречивы.

Трансплантация фекальной микробиоты

В последние годы наблюдается рост числа публикаций, показывающих терапевтические возможности трансплантации фекальной микробиоты (ТФМ) от здоровых доноров пациентам с хроническими заболеваниями печени [57]. Предполагается, что в основе эффективности ТФМ лежит создание в кишечнике конкурентной среды за счет непатогенных микроорганизмов и выработка ими антимикробных веществ, таких как бактериоцины. Кроме того, не исключается позитивное влияние донорского фекального материала на виром и микробиоту кишечника, метаболизм короткоцепочечных жирных кислот и некоторых желчных кислот, а также различные иммунологические механизмы [58]. У больных ЦП основное внимание уделяется применению ТФМ для лечения печеночной энцефалопатии. При этом обсуждаются вопросы ее эффективности, безопасности и переносимости, а также способах введения донорского фекального материала (с помощью клизм, колоноскопии или в капсулированной форме), виде и количестве трансплантированных микроорганизмов, необходимых для получения позитивного результата [59].

В первом открытом рандомизированном клиническом исследовании с участием 10 больных ЦП со значениями шкалы MELD ≤ 17 и рецидивирующей печеночной энцефалопатией всего одна доза (90 мл) введенной при помощи клизмы донорской фекальной микробиоты устраняла индуцированный антибиотиками дисбиоз. У всех пациентов отмечалось улучшение когнитивной дисфункции, что, возможно, было связано с увеличением относительного обилия бактерий семейств *Lactobacteriaceae* и *Bifidobacteriaceae* [60]. При дальнейшем наблюдении ($12,9 \pm 2,9$ мес) случаев печеночной энцефалопатии, и лишь в одном больному из этой когорты потребовалась госпитализация. Микробиологический анализ микрофлоры кишечника показал увеличение относительного обилия бактерий семейства *Burkholderiaceae* и снижение относительного обилия бактерий семейства *Acidaminococcaceae*, тогда как относительное обилие бактерий семейств *Lactobacteriaceae* и *Bifidobacteriaceae* не отличалось от группы плацебо [61].

В РКИ фазы I назначение 10 больным ЦП со значениями шкалы MELD ≤ 17 и рецидивирующей печеночной энцефалопатией 15 капсул с донорской фекальной микробиотой оказывало позитивное влияние на когнитивную дисфункцию, лечение было безопасным и хорошо переносилось. Через 30 сут наблюдения отмечалось улучшение микробного разнообразия на слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки с увеличением количества бактерий семейств *Ruminococcaceae* и *Bifidobacteriaceae* и уменьшением количества бактерий семейств *Streptococcaceae* и *Veillonellaceae* ($p=0,01$). Число по-

следних было также снижено на слизистой оболочке сигмовидной кишки ($p=0,04$) и в кале ($p=0,05$). Кроме того, имело место уменьшение сывороточного уровня ИЛ-6 ($p=0,02$) и липополисахаридсвязывающего белка ($p=0,009$) [62].

Важной проблемой ТФМ является риск передачи тяжелой инфекции, что имеет особое значение у наиболее уязвимых к ней пациентов с ослабленным иммунитетом [63]. По этой причине Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) в 2019 г. был опубликован список минимальных требований к скринингу и тестированию доноров фекальной микробиоты на наличие микроорганизмов с множественной лекарственной устойчивостью [64].

Пандемия COVID-19 вызвала озабоченность по поводу возможной передачи коронавируса SARS-CoV-2 при ТФМ. Несмотря на то, что генетический материал SARS-CoV-2, включая живой вирус, был обнаружен в кале перенесших новую коронавирусную инфекцию даже после устранения респираторных симптомов [65], о фактических случаях заражения через донорский фекальный материал не сообщалось. Тестирование кала на SARS-CoV-2 в настоящее время не является широко доступным. Тем не менее эксперты выступают за скрининг доноров на наличие симптомов новой коронавирусной инфекции с карантином их кала при дальнейшем мониторинге заболевания [66].

Обетихолевая кислота

Обетихолевая кислота — полусинтетическая желчная кислота, которая, помимо бактериостатической активности, является агонистом FXR и таким образом способна модулировать микробиоту кишечника. Например, пероральное введение обетихолевой кислоты крысам с моделью SCL4-индуцированного ЦП сопровождалось значительным снижением количества бактерий семейства *Enterococcaceae* в кишечнике [67], уменьшением бактериальной транслокации [68], а у крыс с моделью тиоацетамид-индуцированного ЦП она дозозависимо ингибировала стимулируемую TNF- α или бактериальным эндотоксином экспрессию моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 как в клетках Купфера, так и в синусоидальных эндотелиальных клетках печени [69]. В этих исследованиях обетихолевая кислота благотворно влияла на выработку антимикробных пептидов эпителиоцитами подвздошной кишки, экспрессию белков плотных контактов, воспаление кишечника и фиброз печени.

В настоящее время терапевтический потенциал обетихолевой кислоты при ЦП был изучен только в эксперименте и из соображений безопасности ее применение у больных, имеющих декомпенсированную стадию заболевания, пока считается преждевременным.

Углеродные наночастицы

Недавно разработанный пероральный энтеросорбент Carbalive (Yaq-001, Yaqrit Limited, Великобритания) обладает высокой поглощающей способностью для бактериальных токсинов и, таким образом, может стать новой стратегией противодействия изменениям микробиоты кишечника и транслокации продуктов бактериального происхождения у пациентов с декомпенсированным ЦП. Он представляет собой нерассасывающиеся углеродные наночастицы с индивидуальным бимодальным распределением пористых доменов в диапазоне макропористости (>50 нм) и микропористости (<2 нм) и очень большой площадью поверхности. Биологическое значение его применения заключается в том, что в дополнение к связыванию более мелких медиаторов, таких как индолы, ацетальдегид и др., углеродные гранулы проявляют быструю кинетику адсорбции факторов с большей молекулярной массой, например, бактериального эндотоксина, экзотоксинов и цитокинов [70].

Экспериментальные данные показали, что несмотря на отсутствие прямого влияния на кинетику роста бактерий, применение Yaq-001 значительно увеличивало относительное обилие бактерий-симбионтов типа *Firmicutes* и уменьшало относительное обилие бактерий-патобионтов типа *Bacteroidetes* в образцах кала грызунов с моделью билиарного ЦП, а также ослабляло индуцируемое липополисахаридами образование ROS [71]. В первом многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании фазы II (CARBALIVE:634579) 14 больных декомпенсированным ЦП, осложненным диуретикорезистентным асцитом, в течение 12 нед получали 4 г Yaq-001. Препарат показал свою безопасность, хорошо переносился, способствовал восстановлению эубиоза кишечника и, влияя на проницаемость кишечного эпителиального барьера, уменьшал выраженность эндотоксемии и системного воспаления [72].

Заключение

С учетом важной роли специфических изменений состава и функции микробиоты кишечника в патогенезе острой декомпенсации ЦП, концепция о возможности ее модуляции стала одной из приоритетных в современной гепатологии. Несмотря на оптимистичные предварительные данные, большинство из предложенных методов были оценены лишь на экспериментальных моделях или в ранних клинических испытаниях. Необходимы дальнейшие многоцентровые РКИ эффективности этого подхода на больших популяциях пациентов.

**Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
The author declares no conflict of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Jalan R, D'Amico G, Trebicka J, Moreau R, Angeli P, Arroyo V. New clinical and pathophysiological perspectives defining the trajectory of cirrhosis. *Journal of Hepatology*. 2021;75(suppl 1):14-26. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.01.018>
- D'Amico G, Bernardi M, Angeli P. Towards a new definition of decompensated cirrhosis. *Journal of Hepatology*. 2022;76(1):202-207. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.06.018>
- Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, Durand F, Gustot T, Saliba F, Domenicali M, Gerbes A, Wendon J, Alessandria C, Laleman W, Zeuzem S, Trebicka J, Bernardi M, Arroyo V; CANONIC Study Investigators of the EASL-CLIF Consortium. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology*. 2013;144(7):1426-1437. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.02.042>
- Trebicka J, Macnaughtan J, Schnabl B, Shawcross DL, Bajaj JS. The microbiota in cirrhosis and its role in hepatic decompensation. *Journal of Hepatology*. 2021;75(suppl 1):67-81. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.11.013>
- Bajaj JS, O'Leary JG, Lai JC, Wong F, Long MD, Wong RJ, Kamath PS. Acute-on-Chronic Liver Failure Clinical Guidelines. *American Journal of Gastroenterology*. 2022;117(2):225-252. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001595>
- Trebicka J, Fernandez J, Papp M, Caraceni P, Laleman W, Gambino C, Giovo I, Uschner FE, Jimenez C, Mookerjee R, Gustot T, Albillos A, Bañares R, Janicko M, Steib C, Reiberger T, Acevedo J, Gatti P, Bernal W, Zeuzem S, Zipprich A, Piano S, Berg T, Bruns T, Bendtsen F, Coenraad M, Merli M, Stauber R, Zoller H, Ramos JP, Solè C, Soriano G, de Gottardi A, Gronbaek H, Saliba F, Trautwein C, Özdoğan OC, Francque S, Ryder S, Nahon P, Romero-Gomez M, Van Vlierberghe H, Francoz C, Manns M, Garcia E, Tufoni M, Amoros A, Pavesi M, Sanchez C, Curto A, Pitarch C, Putignano A, Moreno E, Shawcross D, Aguilar F, Clària J, Ponzio P, Jansen C, Vitalis Z, Zacccherini G, Balogh B, Vargas V, Montagnese S, Alessandria C, Bernardi M, Ginès P, Jalan R, Moreau R, Angeli P, Arroyo V; PREDICT STUDY group of the EASL-CLIF Consortium. The PREDICT study uncovers three clinical courses of acutely decompensated cirrhosis that have distinct pathophysiology. *Journal of Hepatology*. 2020;73(4):842-854. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.06.013>
- Bernardi M, Caraceni P. Novel perspectives in the management of decompensated cirrhosis. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2018;15(12):753-764. <https://doi.org/10.1038/s41575-018-0045-2>
- Queck A, Weiler N, Trebicka J. Transplantation in Acute-on-Chronic Liver Failure: Feasibility and Futility. *Clinical Liver Disease (Hoboken)*. 2022;19(5):191-193. <https://doi.org/10.1002/cld.1195>
- Caraceni P, Abraldes JG, Ginès P, Newsome PN, Sarin SK. The search for disease-modifying agents in decompensated cirrhosis: From drug repurposing to drug discovery. *Journal of Hepatology*. 2021;75(suppl 1):118-134. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.01.024>
- Van der Merwe S, Chokshi S, Bernsmeier C, Albillos A. The multifactorial mechanisms of bacterial infection in decompensated cirrhosis. *Journal of Hepatology*. 2021;75(suppl 1):82-100. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.11.029>
- Arroyo V, Angeli P, Moreau R, Jalan R, Clària J, Trebicka J, Fernández J, Gustot T, Caraceni P, Bernardi M; investigators from the EASL-CLIF Consortium, Grifols Chair and European Foundation for the Study of Chronic Liver Failure (EF-Clif). The systemic inflammation hypothesis: Towards a new paradigm of acute decompensation and multiorgan failure in cirrhosis. *Journal of Hepatology*. 2021;74(3):670-685. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.11.048>
- Maslennikov R, Ivashkin V, Efremova I, Poluektova E, Shirokova E. Gut-liver axis in cirrhosis: Are hemodynamic changes a missing link? *World Journal of Clinical Cases*. 2021;9(31):9320-9332. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i31.9320>
- Maslennikov R, Ivashkin V, Efremova I, Poluektova E, Kudryavtseva A, Krasnov G. Gut dysbiosis and small intestinal bacterial overgrowth as independent forms of gut microbiota disorders in cirrhosis. *World Journal of Gastroenterology*. 2022;28(10):1067-1077. <https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i10.1067>
- Lunia MK, Sharma BC, Sachdeva S. Small intestinal bacterial overgrowth and delayed orocecal transit time in patients with cirrhosis and low-grade hepatic encephalopathy. *Hepatology International*. 2013;7(1):268-273. <https://doi.org/10.1007/s12072-012-9360-9>
- Su T, Lai S, Lee A, He X, Chen S. Meta-analysis: proton pump inhibitors moderately increase the risk of small intestinal bacterial overgrowth. *Journal of Gastroenterology*. 2018;53(1):27-36. <https://doi.org/10.1007/s00535-017-1371-9>
- Grace E, Shaw C, Whelan K, Andreyev HJ. Review article: small intestinal bacterial overgrowth--prevalence, clinical features, current and developing diagnostic tests, and treatment. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2013;38(7):674-688. <https://doi.org/10.1111/apt.12456>
- Acharya C, Bajaj JS. Gut Microbiota and Complications of Liver Disease. *Gastroenterology Clinics of North America*. 2017;46(1):155-169. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2016.09.013>
- Bajaj JS, Heuman DM, Hylemon PB, Sanyal AJ, White MB, Monteith P, Noble NA, Unser AB, Daita K, Fisher AR, Sikaroodi M, Gillevet PM. Altered profile of human gut microbiome is associated with cirrhosis and its complications. *Journal of Hepatology*. 2014;60(5):940-947. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.12.019>
- Di Lorenzo F, De Castro C, Silipo A, Molinaro A. Lipopolysaccharide structures of Gram-negative populations in the gut microbiota and effects on host interactions. *FEMS Microbiology Reviews*. 2019;43(3):257-272. <https://doi.org/10.1093/femsre/fuz002>
- Shu W, Shanjian C, Jinpiao L, Qishui O. Gut microbiota dysbiosis in patients with hepatitis B virus-related cirrhosis. *Annals of Hepatology*. 2022;27(2):100676. <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2022.100676>
- Philips CA, Ahamed R, Abduljaleel JKP, Rajesh S, Augustine P. Identification and Analysis of Gut Microbiota and Functional Metabolism in Decompensated Cirrhosis with Infection. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*. Published online: Jun 13, 2022. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2021.00428>
- Bajaj JS, Vargas HE, Reddy KR, Lai JC, O'Leary JG, Tandon P, Wong F, Mitrani R, White MB, Kelly M, Fagan A, Patil R, Sait S, Sikaroodi M, Thacker LR, Gillevet PM. Association Between Intestinal Microbiota Collected at Hospital Admission and Outcomes of Patients With Cirrhosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2019;17(4):756-765. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.07.022>
- Maslennikov R, Ivashkin V, Efremova I, Alieva A, Kashuh E, Tsveetaeva E, Poluektova E, Shirokova E, Ivashkin K. Gut dysbiosis is associated with poorer long-term prognosis in cirrhosis. *World Journal of Hepatology*. 2021;13(5):557-570. <https://doi.org/10.4254/wjh.v13.i5.557>
- Sorribas M, Jakob MO, Yilmaz B, Li H, Stutz D, Noser Y, de Gottardi A, Moghadamrad S, Hassan M, Albillos A, Francés R, Juanola O, Spadoni I, Rescigno M, Wiest R. FXR modulates the gut-vascular barrier by regulating the entry sites for bacteri-

- al translocation in experimental cirrhosis. *Journal of Hepatology*. 2019;71(6):1126-1140. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.06.017>
25. Farooqui N, Elhence A, Shalimar. A Current Understanding of Bile Acids in Chronic Liver Disease. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. 2022;12(1):155-173. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2021.08.017>
 26. Shao JW, Ge TT, Chen SZ, Wang G, Yang Q, Huang CH, Xu LC, Chen Z. Role of bile acids in liver diseases mediated by the gut microbiome. *World Journal of Gastroenterology*. 2021;27(22):3010-3021. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i22.3010>
 27. Lorenzo-Zúñiga V, Bartolí R, Planas R, Hofmann AF, Viñado B, Hagey LR, Hernández JM, Mañé J, Alvarez MA, Ausina V, Gassull MA. Oral bile acids reduce bacterial overgrowth, bacterial translocation, and endotoxemia in cirrhotic rats. *Hepatology*. 2003;37(3):551-557. <https://doi.org/10.1053/jhep.2003.50116>
 28. Chen P, Stärkel P, Turner JR, Ho SB, Schnabl B. Dysbiosis-induced intestinal inflammation activates tumor necrosis factor receptor I and mediates alcoholic liver disease in mice. *Hepatology*. 2015;61(3):883-894. <https://doi.org/10.1002/hep.27489>
 29. Гарбузенко Д.В. Роль микрофлоры кишечника в развитии осложнений портальной гипертензии при циррозе печени. *Клиническая медицина*. 2007;85(8):15-19.
 - Garbuzenko DV. The role of intestinal microflora in the development of complications of hepatic cirrhosis-associated portal hypertension. *Klinicheskaja meditsina (Moskva)*. 2007;85(8):15-19. (In Rus.).
 30. Alexopoulou A, Agiasotelli D, Vasilieva LE, Dourakis SP. Bacterial translocation markers in liver cirrhosis. *Annals of Gastroenterology*. 2017;30(5):486-497. <https://doi.org/10.20524/aog.2017.0178>
 31. Philips CA, Augustine P. Gut Barrier and Microbiota in Cirrhosis. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. 2022;12(2):625-638. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2021.08.027>
 32. Ponziani FR, Zocco MA, Cerrito L, Gasbarrini A, Pompili M. Bacterial translocation in patients with liver cirrhosis: physiology, clinical consequences, and practical implications. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. 2018;12(7):641-656. <https://doi.org/10.1080/17474124.2018.1481747>
 33. Seki E, Schnabl B. Role of innate immunity and the microbiota in liver fibrosis: crosstalk between the liver and gut. *Journal of Physiology*. 2012;590(3):447-458. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2011.219691>
 34. Piñero P, Juanola O, Caparrós E, Zapater P, Giménez P, González-Navajas JM, Such J, Francés R. Toll-like receptor polymorphisms compromise the inflammatory response against bacterial antigen translocation in cirrhosis. *Scientific Reports*. 2017;7:46425. <https://doi.org/10.1038/srep46425>
 35. Swanson KV, Deng M, Ting JP. The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics. *Nature Reviews Immunology*. 2019;19(8):477-489. <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0165-0>
 36. Albillos A, Lario M, Álvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: distinctive features and clinical relevance. *Journal of Hepatology*. 2014;61(6):1385-1396. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.08.010>
 37. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *Journal of Hepatology*. 2018;69(2):406-460. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.024>
 38. Albillos A, de Gottardi A, Rescigno M. The gut-liver axis in liver disease: Pathophysiological basis for therapy. *Journal of Hepatology*. 2020;72(3):558-577. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.10.003>
 39. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С., Жигалова С.Б., Киценко Е.А., Манукьян Г.В., Трухманов А.С., Маев И.В., Тихонов И.Н., Деева Т.А. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению фиброза и цирроза печени и их осложнений. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;31(6):56-102.
 - Ivashkin VT, Maevskaya MV, Zharkova MS, Zhigalova SB, Kitsenko EA, Manukyan GV, Trukhmanov AS, Maev IV, Tikhonov IN, Deeva TA. Clinical Recommendations of the Russian Scientific Liver Society and Russian Gastroenterological Association on Diagnosis and Treatment of Liver Fibrosis, Cirrhosis and Their Complications. *Rossijskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2021;31(6):56-102. (In Rus.).
 40. Albillos A, de la Hera A, González M, Moya JL, Calleja JL, Monserrat J, Ruiz-del-Arbol L, Alvarez-Mon M. Increased lipopolysaccharide binding protein in cirrhotic patients with marked immune and hemodynamic derangement. *Hepatology*. 2003;37(1):208-217. <https://doi.org/10.1053/jhep.2003.50038>
 41. Moreau R, Elkrief L, Bureau C, Perarnau JM, Thévenot T, Saliba F, Louvet A, Nahon P, Lannes A, Anty R, Hillaire S, Pasquet B, Ozenne V, Rudler M, Ollivier-Hourmand I, Robic MA, d'Alteroche L, Di Martino V, Ripault MP, Pauwels A, Grangé JD, Carbonell N, Bronowicki JP, Payancé A, Rautou PE, Valla D, Gault N, Lebrec D; NORFLOCIR Trial Investigators. Effects of Long-term Norfloxacin Therapy in Patients With Advanced Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2018;155(6):1816-1827. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.08.026>
 42. de Lastours V, Fantin B. Impact of fluoroquinolones on human microbiota. Focus on the emergence of antibiotic resistance. *Future Microbiology*. 2015;10(7):1241-1255. <https://doi.org/10.2217/fmb.15.40>
 43. Kimer N, Pedersen JS, Tavenier J, Christensen JE, Busk TM, Hobolth L, Krag A, Al-Soud WA, Mortensen MS, Sørensen SJ, Møller S, Bendtsen F; members of the CoRif study group. Rifaximin has minor effects on bacterial composition, inflammation, and bacterial translocation in cirrhosis: A randomized trial. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2018;33(1):307-314. <https://doi.org/10.1111/jgh.13852>
 44. Kaji K, Saikawa S, Takaya H, Fujinaga Y, Furukawa M, Kitagawa K, Ozutsumi T, Kaya D, Tsuji Y, Sawada Y, Kawaratani H, Moriya K, Namisaki T, Akahane T, Mitoro A, Yoshiji H. Rifaximin Alleviates Endotoxemia with Decreased Serum Levels of Soluble CD163 and Mannose Receptor and Partial Modification of Gut Microbiota in Cirrhotic Patients. *Antibiotics (Basel)*. 2020;9(4):145. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9040145>
 45. Soni H, Kumar-M P, Sharma V, Bellam BL, Mishra S, Mahendru D, Mandavdhare HS, Medhi B, Dutta U, Singh V. Antibiotics for prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: systematic review & Bayesian network meta-analysis. *Hepatology International*. 2020;14(3):399-413. <https://doi.org/10.1007/s12072-020-10025-1>
 46. Maslennikov R, Ivashkin V, Efreмова I, Poluektova E, Shirokova E. Probiotics in hepatology: An update. *World Journal of Hepatology*. 2021;13(9):1154-1166. <https://doi.org/10.4254/wjh.v13.i9.1154>
 47. Rashid SK, Idris-Khodja N, Auger C, Alhosin M, Boehm N, Oswald-Mammosser M, Schini-Kerth VB. Probiotics (VSL#3) prevent endothelial dysfunction in rats with portal hypertension: role of the angiotensin system. *PLoS One*. 2014;9(5):e97458. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0097458>
 48. Sánchez E, Nieto JC, Boullosa A, Vidal S, Sancho FJ, Rossi G, Sancho-Bru P, Oms R, Mirelis B, Juárez C, Guarner C, Soria-

- no G. VSL#3 probiotic treatment decreases bacterial translocation in rats with carbon tetrachloride-induced cirrhosis. *Liver International*. 2015;35(3):735-745. <https://doi.org/10.1111/liv.12566>
49. Moratalla A, Gómez-Hurtado I, Santacruz A, Moya Á, Peiró G, Zapater P, González-Navajas JM, Giménez P, Such J, Sanz Y, Francés R. Protective effect of Bifidobacterium pseudocatenulatum CECT7765 against induced bacterial antigen translocation in experimental cirrhosis. *Liver International*. 2014;34(6):850-858. <https://doi.org/10.1111/liv.12380>
 50. Moratalla A, Caparrós E, Juanola O, Portune K, Puig-Kröger A, Estrada-Capetillo L, Bellot P, Gómez-Hurtado I, Piñero P, Zapater P, González-Navajas JM, Such J, Sanz Y, Francés R. Bifidobacterium pseudocatenulatum CECT7765 induces an M2 anti-inflammatory transition in macrophages from patients with cirrhosis. *Journal of Hepatology*. 2016;64(1):135-145. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.08.020>
 51. Xia X, Chen J, Xia J, Wang B, Liu H, Yang L, Wang Y, Ling Z. Role of probiotics in the treatment of minimal hepatic encephalopathy in patients with HBV-induced liver cirrhosis. *Journal of International Medical Research*. 2018;46(9):3596-3604. <https://doi.org/10.1177/0300060518776064>
 52. Koga H, Tamiya Y, Mitsuyama K, Ishibashi M, Matsumoto S, Imaoka A, Hara T, Nakano M, Oueda K, Umezaki Y, Sata M. Probiotics promote rapid-turnover protein production by restoring gut flora in patients with alcoholic liver cirrhosis. *Hepatology International*. 2013;7(2):767-774. <https://doi.org/10.1007/s12072-012-9408-x>
 53. Macnaughtan J, Figorilli F, García-López E, Lu H, Jones H, Sawhney R, Suzuki K, Fairclough S, Marsden J, Moratella A, Cox IJ, Thomas L, Davies N, Williams R, Mookerjee R, Wright G, Jalan R. A Double-Blind, Randomized Placebo-Controlled Trial of Probiotic Lactobacillus casei Shirota in Stable Cirrhotic Patients. *Nutrients*. 2020;12(6):1651. <https://doi.org/10.3390/nu12061651>
 54. Bajaj JS, Heuman DM, Hylemon PB, Sanyal AJ, Puri P, Sterling RK, Luketic V, Stravitz RT, Siddiqui MS, Fuchs M, Thacker LR, Wade JB, Daita K, Sistrun S, White MB, Noble NA, Thorpe C, Kakiyama G, Pandak WM, Sikaroodi M, Gillevet PM. Randomised clinical trial: Lactobacillus GG modulates gut microbiome, metabolome and endotoxemia in patients with cirrhosis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2014;39(10):1113-1125. <https://doi.org/10.1111/apt.12695>
 55. Horvath A, Leber B, Schmerboeck B, Tawdrous M, Zettel G, Hartl A, Madl T, Stryeck S, Fuchs D, Lemesch S, Douschan P, Kronen E, Spindelboeck W, Durchschein F, Rainer F, Zollner G, Stauder RE, Fickert P, Stiegler P, Stadlbauer V. Randomised clinical trial: the effects of a multispecies probiotic vs. placebo on innate immune function, bacterial translocation and gut permeability in patients with cirrhosis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2016;44(9):926-935. <https://doi.org/10.1111/apt.13788>
 56. Horvath A, Durdevic M, Leber B, di Vora K, Rainer F, Kronen E, Douschan P, Spindelboeck W, Durchschein F, Zollner G, Stauder RE, Fickert P, Stiegler P, Stadlbauer V. Changes in the Intestinal Microbiome during a Multispecies Probiotic Intervention in Compensated Cirrhosis. *Nutrients*. 2020;12(6):1874. <https://doi.org/10.3390/nu12061874>
 57. Bajaj JS, Khoruts A. Microbiota changes and intestinal microbiota transplantation in liver diseases and cirrhosis. *Journal of Hepatology*. 2020;72(5):1003-1027. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.01.017>
 58. Segal JP, Mullish BH, Quraishi MN, Iqbal T, Marchesi JR, Sokol H. Mechanisms underpinning the efficacy of faecal microbiota transplantation in treating gastrointestinal disease. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. 2020;13:1756284820946904. <https://doi.org/10.1177/1756284820946904>
 59. Hassouneh R, Bajaj JS. Gut Microbiota Modulation and Fecal Transplantation: An Overview on Innovative Strategies for Hepatic Encephalopathy Treatment. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(2):330. <https://doi.org/10.3390/jcm10020330>
 60. Bajaj JS, Kassam Z, Fagan A, Gavis EA, Liu E, Cox IJ, Kheradman R, Heuman D, Wang J, Gurry T, Williams R, Sikaroodi M, Fuchs M, Alm E, John B, Thacker LR, Riva A, Smith M, Taylor-Robinson SD, Gillevet PM. Fecal microbiota transplant from a rational stool donor improves hepatic encephalopathy: A randomized clinical trial. *Hepatology*. 2017;66(6):1727-1738. <https://doi.org/10.1002/hep.29306>
 61. Bajaj JS, Fagan A, Gavis EA, Kassam Z, Sikaroodi M, Gillevet PM. Long-term Outcomes of Fecal Microbiota Transplantation in Patients With Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2019;156(6):1921-1923. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.01.033>
 62. Bajaj JS, Salzman NH, Acharya C, Sterling RK, White MB, Gavis EA, Fagan A, Hayward M, Holtz ML, Matherly S, Lee H, Osman M, Siddiqui MS, Fuchs M, Puri P, Sikaroodi M, Gillevet PM. Fecal Microbial Transplant Capsules Are Safe in Hepatic Encephalopathy: A Phase I, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Hepatology*. 2019;70(5):1690-1703. <https://doi.org/10.1002/hep.30690>
 63. Gupta S, Mullish BH, Allegretti JR. Fecal Microbiota Transplantation: The Evolving Risk Landscape. *American Journal of Gastroenterology*. 2021;116(4):647-56. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001075>
 64. US Food and Drug Administration. Information pertaining to additional safety protections regarding use of fecal microbiota for transplantation — screening and testing of stool donors for multi-drug resistant organisms.2019. Accessed June 30, 2020. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/information-pertaining-additional-safety-protections-regarding-use-fecal-microbiota-transplantation>
 65. Han C, Duan C, Zhang S, Spiegel B, Shi H, Wang W, Zhang L, Lin R, Liu J, Ding Z, Hou X. Digestive Symptoms in COVID-19 Patients With Mild Disease Severity: Clinical Presentation, Stool Viral RNA Testing, and Outcomes. *American Journal of Gastroenterology*. 2020;115(6):916-923. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000664>
 66. Ianiro G, Mullish BH, Kelly CR, Kassam Z, Kuijper EJ, Ng SC, Iqbal TH, Allegretti JR, Bibbò S, Sokol H, Zhang F, Fischer M, Costello SP, Keller JJ, Masucci L, van Prehn J, Quaranta G, Quraishi MN, Segal J, Kao D, Satokari R, Sanguinetti M, Tilg H, Gasbarrini A, Cammarota G. Reorganisation of faecal microbiota transplant services during the COVID-19 pandemic. *Gut*. 2020;69(9):1555-1563. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321829>
 67. Yan K, Hung A, Parmer C, Yang H, Jain D, Lim B, Goodman AL, Garcia-Tsao G. Obeticholic Acid Decreases Intestinal Content of Enterococcus in Rats With Cirrhosis and Ascites. *Hepatology Communications*. 2021;5(9):1507-1517. <https://doi.org/10.1002/hep4.1740>
 68. Úbeda M, Lario M, Muñoz L, Borrero MJ, Rodríguez-Serrano M, Sánchez-Díaz AM, Del Campo R, Lledó L, Pastor Ó, García-Bermejo L, Díaz D, Álvarez-Mon M, Albillos A. Obeticholic acid reduces bacterial translocation and inhibits intestinal inflammation in cirrhotic rats. *Journal of Hepatology*. 2016;64(5):1049-1057. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.12.010>
 69. Verbeke L, Mannaerts I, Schierwagen R, Govaere O, Klein S, Vander Elst I, Windmolders P, Farre R, Wenes M, Mazzone M, Nevens F, van Grunsven LA, Tribicka J, Laleman W. FXR agonist obeticholic acid reduces hepatic inflammation and fibrosis in a rat model of toxic cirrhosis. *Scientific Reports*. 2016;6:33453. <https://doi.org/10.1038/srep33453>
 70. Tripisciano C, Kozynchenko OP, Linsberger I, Phillips GJ, Howell CA, Sandeman SR, Tennison SR, Mikhalovsky SV, Weber V,

- Falkenhagen D. Activation-dependent adsorption of cytokines and toxins related to liver failure to carbon beads. *Biomacromolecules*. 2011;12(10):3733-3740.
<https://doi.org/10.1021/bm200982g>
71. Macnaughtan J, Ranchal I, Soeda J, Sawhney R, Oben J, Davies N, Mookerjee R, Marchesi J, Cox J, Jalan R. Oral therapy with non-absorbable carbons of controlled porosity (YAQ-001) selectively modulates stool microbiome and its function and this is associated with restoration of immune function and inflammasome activation. *Journal of Hepatology*. 2015;62(suppl 2):S240.
[https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(15\)30110-0](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(15)30110-0)
72. Macnaughtan J, Albillos A, Kerbert A, Vargas V, Durand F, Gines P. A double blind, randomised, placebo-controlled study to assess safety and tolerability of oral enterosorbent Carbalive (Yaq-001) in cirrhotic patients. *Gut*. 2021;70(suppl 3):A5-A6.
<https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-BASL.9>

Поступила 05.08.2022

Received 05.08.2022

Принята к печати 26.09.2022

Accepted 26.09.2022