



Н. Б. Губергриц^{1, 2}, Н. В. Беляева^{1, 2}, Э. В. Бережная²,
А. Е. Ключков¹, П. Г. Фоменко¹, А. В. Цыс³

¹ Донецкий национальный медицинский университет, Лиман

² Клиника «Инто-Сана», Одесса

³ Запорожский государственный медицинский университет

Кишечная микробиота при заболеваниях печени: современное состояние проблемы

Все болезни начинаются в кишечнике.

Гиппократ

Проанализированы современные данные литературы, результаты экспериментальных и клинических исследований, раскрывающие роль кишечной микробиоты в патогенезе различных заболеваний печени: вирусных гепатитов, алкогольной болезни печени, неалкогольной жировой болезни печени, первичного склерозирующего холангита, цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Особое внимание уделено повышению кишечной проницаемости, создающей условия для транслокации бактерий, активации системного воспалительного ответа, усиления гипердинамического кровотока и ухудшения функционального состояния печени. В качестве примера воздействия кишечной микробиоты на состояние печени приведены данные о синдроме избыточного бактериального роста. Отмечена высокая частота развития синдрома избыточного бактериального роста при хронических заболеваниях печени, зависимость между повышением кишечной проницаемости и степенью тяжести нарушения функций печени, развитием и степенью выраженности печеночной энцефалопатии, вероятностью возникновения спонтанного бактериального перитонита. Обсуждается роль кишечной микробиоты в развитии бактериальных осложнений цирроза печени, в частности спонтанного бактериального перитонита. Показано, что кишечный дисбиоз участвует в дисрегуляции клеточного баланса гибель/регенерация, лежащего в основе канцерогенеза. Сделан вывод о целесообразности включения в терапию ряда заболеваний печени препаратов, корректирующих состав кишечной микробиоты. Описаны преимущества назначения рифаксимины с целью улучшения функционального состояния печени при неалкогольном стеатогепатите и печеночной энцефалопатии посредством коррекции состава кишечного микробиома.

Ключевые слова: микробиота, дисбиоз кишечника, синдром избыточного бактериального роста, кишечная проницаемость, заболевания печени, патогенез, лечение.

В последние годы неуклонно возрастает частота хронических заболеваний печени, которые являются значимой медико-социальной проблемой. Наши представления о заболеваниях печени постепенно изменяются. Причины эволюции знаний разные: прогресс в понимании строения и функционирования печени, изучении вирусных заболеваний печени, разработка экспериментальных моделей заболеваний печени, клинических критериев и патофизиологических механизмов, лучшее понимание патогенеза цирроза печени и совершенствование методов его лечения, новые

данные относительно метаболической патологии печени, накопление опыта и расширение применения пункционной биопсии печени, хирургического лечения портальной гипертензии и трансплантации печени [1, 3, 4, 7, 9].

Несмотря на разную этиологию заболеваний печени (вирусная, токсическая, метаболическая и др.), патогенетические механизмы могут быть сходными (воспаление, стеатоз, фиброз, цирроз). Нарушения со стороны микробиоты кишечника являются одним из таких принципиальных патогенетических механизмов. Микробиота кишечника может быть как стимулирующим фактором возникновения и прогрессирования патологии печени, так и потенциальной терапевтической

мишенью из-за наличия связи между кишечником и печенью (ось кишечник — печень). Тесное функциональное взаимодействие между этими двумя органами обеспечивает гомеостаз разных звеньев метаболизма, иммунной системы и др. При нарушении (повышении) кишечной проницаемости (КП), помимо пищи, адсорбированной поверхностью кишечника, в портальный кровоток в повышенном количестве способны проникать и достигать печени бактериальные продукты, например, бактериальная ДНК, пептидогликаны (молекулы из класса патоген-ассоциированных молекулярных структур (РАМР)), а в некоторых случаях — также интактные бактерии [17]. Несмотря на значительное увеличение количества данных о возможной роли кишечной микробиоты в развитии заболеваний печени в последние несколько лет, не существует единого представления о патогенетических механизмах, которые связывают заболевания печени и дисбиоз кишечника. Вероятно, это связано с разными методами анализа микробиоты, использованными в научных исследованиях, а также с тем, что в последние несколько лет были разработаны методы секвенирования нового поколения и резко возрос объем новых данных, которые иногда трудно интерпретировать [44]. Несмотря на то, что благодаря метагеномному анализу достигнут прогресс в изучении связи между конкретными таксонами и болезнями, большое количество ключевых вопросов остаются без ответа [45].

Значение изменений состава микробиоты кишечника в развитии системных расстройств понимали еще в период античности (концепция «гнилостных начал» и «кишечных токсинов»), но только в середине XX в. была установлена и научно подтверждена роль кишечных бактерий в патогенезе печеночной энцефалопатии, спонтанного бактериального перитонита, а позже — в патогенезе алкогольной болезни печени (АБП), неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), в частности неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), первичного склерозирующего холангита (ПСХ) [8].

Изменения кишечной микробиоты, вероятно, играют важную роль в индукции и прогрессировании поражения печени, дополняя повреждающее действие непосредственных этиологических факторов. Однако не все бактериальные продукты, оказывающие местное или системное действие, способны запускать патогенетические механизмы. Поэтому важное значение имеет точная оценка состава микробиоты кишечника (классы, отряды, семейства и роды бактерий). Связь меж-

ду «системой микробиоты кишечника» и печенью, мозгом, жировой тканью и другими органами организма человека регулируется КП. Ее возрастание при наличии дисбиоза кишечника, и в частности синдрома избыточного бактериального роста (СИБР), считают ключевым моментом для понимания патогенетических механизмов системной и гепатологической патологии.

КП — не статическое явление, а слизистая оболочка кишечника — это не просто физическая стенка между кишечником и портальной кровью. Степень КП очень вариабельна и зависит от нескольких факторов: типа питания, экспрессии ряда генов, функционального состояния кишечника и печени, выработки слизи эпителием кишки, целостности слизистой оболочки, выработки иммуноглобулинов, в частности секреторного IgA. Многие из этих факторов в свою очередь зависят от кишечной микробиоты, которая контролирует КП.

К биологическим функциям микробиоты кишечника относят следующие: дифференцировку клеток кишечной стенки; продукцию короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК); поддержание правильного соотношения ворсинок и крипт; обеспечение тесного контакта клеток слизистой оболочки; стимуляцию выработки кишечной слизи; взаимосвязь с иммунной системой. При эубиозе кишечная микробиота выполняет такие функции, как сохранение устойчивости к колонизации кишечника патогенными бактериями, способными вызывать дисбиоз; регуляция врожденного и приобретенного иммунитета; индукция выработки IgA и антимикробных секреторных агентов (например, лизоцима). Даже если эти функции не влияют непосредственно на механизмы, регулирующие поступление эндотоксинов в портальную кровь, они способствуют уменьшению эндотоксикоза [27, 47].

Активность регуляции КП микробиотой кишечника сложна и отличается у разных бактерий. *Lactobacillus plantarum*, условно-патогенная бактерия человека, благодаря взаимодействию с толл-подобным рецептором 2 (TLR2), способна усиливать экспрессию каркасного белка пояса замыкания-1 (zonula occludens-1 (ZO-1)) и трансмембранного белка окклюдина вблизи плотного контакта эпителиальных клеток *in vitro* и *in vivo*, а значит, и экспрессию белковых структур, регулирующих межклеточную проницаемость [37].

Выработка КЦЖК играет двойственную роль: бутират при низкой концентрации (2 ммоль) оптимизирует барьерную функцию кишечника, о чем свидетельствует значительное повышение

трансэпителиального электрического сопротивления (ТЭС) и значительное снижение КП для инулина. Однако в высоких концентрациях (8 ммоль) бутират снижает ТЭС и значительно повышает КП для инулина, вероятно, за счет дозозависимой индукции апоптоза кишечных клеток [55]. С другой стороны, С. J. Kelly и соавт. продемонстрировали, что более высокие концентрации бутирата снижают КП [38]. Бариатрические операции у пациентов с ожирением могут приводить к улучшению ряда метаболических показателей за счет увеличения уровня глюкагоноподобного пептида-2, грелина и пептида YY, которые связаны с ростом количества кишечных бактерий, вырабатывающих КЦЖК (*Lactobacillus crispatus* и *Megasphaera elsdenii*), а также, вероятно, снижения КП [26]. Энтерогеморрагический штамм бактерии *Escherichia coli* 0157:H7 (ЕНЕС) способен повышать КП посредством разных механизмов, которые ингибируются в случае повышения уровня некоторых цитокинов, в том числе трансформирующего фактора роста (TGF- β). Используя монослой клеточной линии аденокарциномы толстой кишки человека, К. L. Howe и соавт. показали, что TGF- β повышает ТЭС. Этот эффект может быть связан с активацией каскадных путей регулируемой внеклеточными сигналами киназы (ERK) — митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК) и белка SMAD и усилением экспрессии белка клаудина-1. Предварительное введение TGF- β может предотвратить изменение ТЭС, вызванное инфекцией штамма бактерии ЕНЕС, а также снижение экспрессии ZO-1, окклюдина и клаудина-2 [34].

Продукция муцина посредством активации передачи сигналов TLR и степень проницаемости кишечной слизи также являются функциями, регулируемые специфическим составом кишечной микрофлоры. Мыши с непроницаемым слоем слизи имели большее количество бактерий *Erysipelotrichi*, а мыши с проницаемым слоем слизи — *Proteobacteria*. Эти особенности могут передаваться при фекальной трансплантации мышам без кишечной микробиоты [36]. Некоторые кишечные и внекишечные заболевания могут вызывать повышение КП. Хорошо известно такое влияние воспалительных заболеваний кишечника, что вызывает пассаж в кровоток эндотоксинов, способных провоцировать манифестацию системной воспалительной реакции [39].

С повышением КП ассоциируются некоторые хронические заболевания печени. С одной стороны, повышение КП может запускать разные патогенетические механизмы, которые поддер-

живают развитие этих заболеваний (см. ниже), с другой — эти заболевания способны приводить к повышению КП, особенно на поздних стадиях. Как показали R. Cariello и соавт., существует связь между КП, портальной гипертензией, потреблением алкоголя, уровнями провоспалительных цитокинов и оксидом азота в виде нитрозотриолов в плазме крови, а также уровнями нитритов и содержанием зонулина у пациентов с хроническими заболеваниями печени разной тяжести (табл. 1, 2) [16].

Зонулин — белок группы гаптоглобинов, вырабатываемый в печени и тканях внутреннего эпителия, в том числе кишечного, является главным модулятором тесных белковых соединений в межклеточном пространстве. Повышенная концентрация зонулина в плазме крови соответствует повышенной проницаемости пищевари-

Таблица 1. Связь между кишечной проницаемостью, уровнем зонулина в крови и этиологией хронических заболеваний печени (по С. Loguericio, 2018 [45])

Заболевание	Измененная проницаемость кишечника, %	Измененное содержание зонулина, %
НАЖБП	25	100
АБП	16,7	80
Хронический вирусный гепатит С	30,6	87
Хронические заболевания печени, связанные с вирусом С и алкоголем	33,3	100

Таблица 2. Связь между кишечной проницаемостью, уровнем зонулина в крови и тяжестью хронических заболеваний печени (по С. Loguericio, 2018 [45])

Заболевание	Измененная проницаемость кишечника, %	Измененное содержание зонулина, %
Хронический гепатит	21,6	72,7
Цирроз печени	34,9	86,2
Компенсированный цирроз печени	33,3	83
Декомпенсированный цирроз печени	40	100
Цирроз печени и сахарный диабет	64,2	90

тельного тракта. «Утечка» на парацеллюлярном транспортном пути позволяет антигенам проникать из внутренней среды, что провоцирует иммунную реакцию и последующий оксидативный стресс и воспаление [45].

Оценка степени КП с помощью теста с лактулозой/маннитолом у 83 пациентов с хроническими заболеваниями печени показала ее повышение, прямо пропорциональное тяжести заболевания печени. Независимыми от изменения КП факторами были возраст, портальная гипертензия, потребление алкоголя и сахарный диабет [45]. Кроме того, бактериальная транслокация ведет к системному воспалительному ответу с последующим увеличением степени портальной гипертензии, что усугубляет гипердинамический кровоток и отрицательно сказывается на функции печени [31]. Следует также учитывать структурные и функциональные изменения кишечного барьера из-за застоя крови в кишечной стенке, возникающего при портальной гипертензии. Они могут приводить к повышению КП для бактерий и продуктов их жизнедеятельности. Таким образом, повышенная КП представляет собой базисный механизм вовлечения кишечной микробиоты в развитие разных заболеваний печени. Этот синдром, вероятно,

влияет как на индукцию, так и на прогрессирование патологии печени, и зависит от стадии заболевания печени [45].

Среди возможных механизмов, посредством которых микробиота оказывает влияние на печень, одним из основных и хорошо изученных является СИБР (рис. 1, табл. 3). Повышенная частота СИБР при хронических заболеваниях печени, его корреляция со степенью их тяжести, развитием печеночной энцефалопатии и ее выраженностью, риском спонтанного бактериального перитонита и связь с повышением КП доказана во многочисленных исследованиях [8, 45].

Вирусные гепатиты

Выявлена прямая связь между выраженностью эндотоксикоза и наличием интралобулярных некрозов, регенерацией гепатоцитов и дифференцировкой клеток Ито у больных хроническими вирусными гепатитами В и С [72]. L. Caradonna и соавт. сравнили уровень циркулирующих эндотоксинов у пациентов с вирусным гепатитом С, которые отвечали на противовирусную терапию, и у тех, кто не достигал вирусологического ответа, до начала терапии и в конце 6-месячного курса (интерферон- α + рибавирин). До начала терапии у 57 % пациентов, ко-

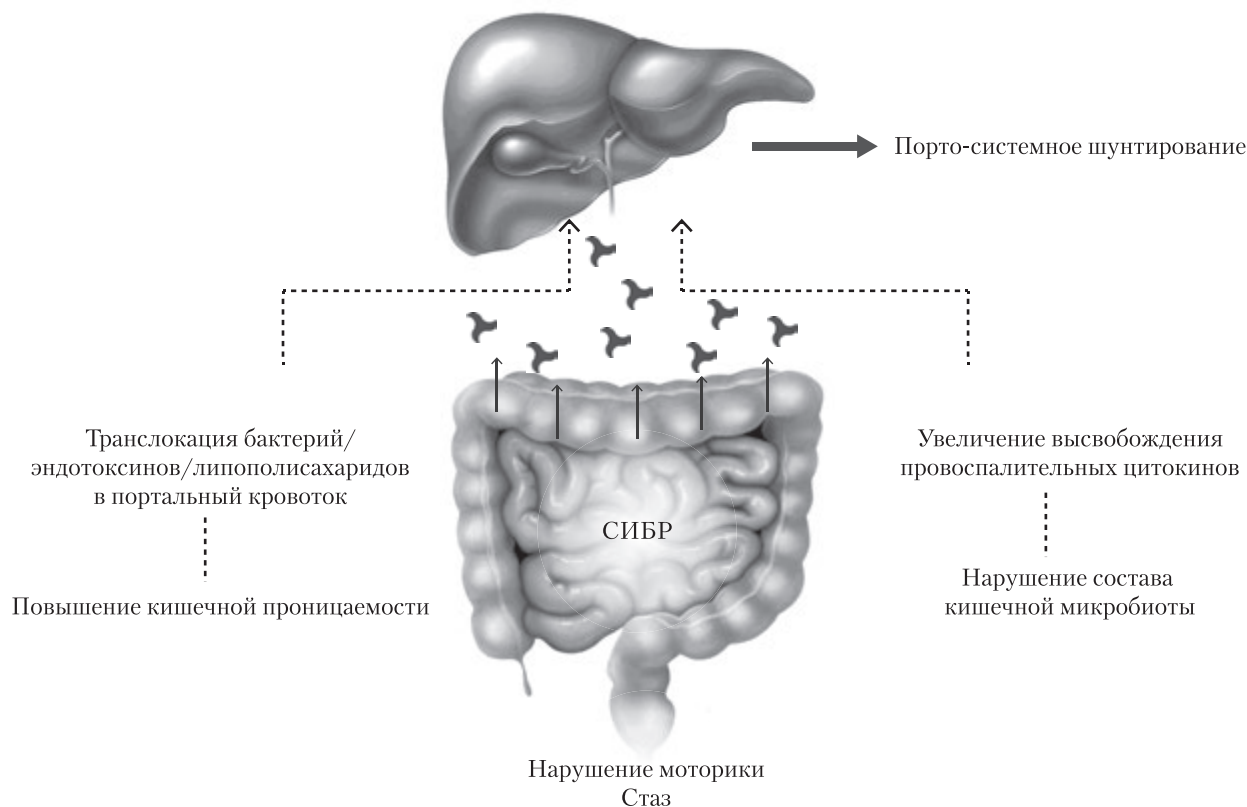


Рис. 1. Механизмы участия синдрома избыточного бактериального роста в патогенезе заболеваний печени (по E. Quigley, 2013 [57])

Таблица 3. Участие кишечной микробиоты в патогенезе заболеваний печени и их осложнений [58]

Микробный фактор	Медиаторы	Клинические примеры
Синдром избыточного бактериального роста	Большое количество	Неалкогольная жировая болезнь печени /неалкогольный стеатогепатит, заболевания печени, ассоциирующиеся с недостаточностью кишечника
Изменение состава микрофлоры	Большое количество	Ожирение
Транслокация бактерий или бактериальных компонентов	Липополисахариды, эндотоксин	Спонтанный бактериальный перитонит, другие инфекционные осложнения болезней печени, портальная гипертензия
Прямое действие продуктов метаболизма бактерий кишечника	Ацетальдегид, триметиламин	Алкогольная болезнь печени, неалкогольная жировая болезнь печени /неалкогольный стеатогепатит
Иммунный ответ на нормальную или патологическую микробиоту	Перекрестная реакция между бактериальными антигенами и компонентами тканей хозяина	Первичный склерозирующий холангит
Воздействие цитокинов, высвобождаемых под действием микробиоты	Фактор некроза опухоли α	Неалкогольная жировая болезнь печени /неалкогольный стеатогепатит, портальная гипертензия

торые в дальнейшем не достигали ответа на лечение, были выявлены в крови эндотоксины: в среднем уровень липополисахаридов (ЛПС) в плазме составлял 54 пг/мл, тогда как у 50 % пациентов, у которых в дальнейшем был получен терапевтический ответ, — 29 пг/мл. В точке Т6 у пациентов с терапевтическим ответом ЛПС вообще не обнаруживали, а у 42 % пациентов без ответа на лечение выявляли ЛПС (средний уровень — 45 пг/мл). Эндотоксемия у пациентов с HCV-инфекцией обусловлена разными факторами и, вероятно, зависит от нарушения фагоцитоза и снижения опосредованной Т-лимфоцитами антибактериальной активности, а также от повышенной КП [15]. Высокий уровень эндотоксинов в плазме крови больных гепатитом С связан с избыточной продукцией провоспалительных цитокинов, в том числе фактора некроза опухоли α (ФНО- α). Это может быть вызвано потерей толерантности TLR, обусловленной сочетанием вирусных факторов и факторов организма. Результатом является гиперчувствительность к бактериальным ЛПС, что может играть роль в персистировании воспаления у пациентов с хроническими вирусными гепатитами [24]. Н. Н. Chou и соавт. продемонстрировали, что хотя у взрослых мышей (12 нед) линии СЗН/HeN достигалась эрадикация HBV-инфекции в течение 6 нед после введения вируса, у молодых (6 нед) мышей сохранялась HBV-инфекция и через 26 нед. Стерилизация кишечника антибиотиками взрослых мышей препят-

ствовала быстрой эрадикации HBV. Молодые мыши с мутацией рецептора TLR-4 (линия СЗН/HeJ) демонстрировали быстрый клиренс HBV. По мнению авторов, полученные результаты показывают, что иммунотолерантный каскад относительно HBV преобладает у молодых мышей до появления у них кишечных бактерий из-за функционирования TLR4-зависимого пути и созревание кишечной микробиоты у взрослых мышей стимулирует у них печеночный иммунитет, благодаря чему удается добиться быстрого удаления HBV [20].

Неалкогольная жировая болезнь печени

Роль микробиоты кишечника в развитии ожирения и метаболического синдрома подтверждена многочисленными исследованиями на животных и людях [6, 8]. Уровень КП коррелирует как с массой тела, так и с наличием или отсутствием стеатоза печени. A. Damms-Machado и соавт. продемонстрировали у 27 пациентов без сахарного диабета, но с умеренным или выраженным стеатозом печени, что снижение массы тела вызывает уменьшение КП и концентрации интерлейкина-6 в крови. Измерение КП в начале исследования также показало более высокие значения у пациентов с выраженным стеатозом печени по сравнению с пациентами с умеренным стеатозом или лицами контрольной группы (без стеатоза) [22].

В более позднем исследовании продемонстрировано, что у пациентов с подтвержденной биоп-

сией НАЖБП увеличение КП коррелировало со стадией болезни (стеатоз или НАСГ), выраженностью стеатоза, фиброза печени и более высоким уровнем ЛПС в крови у пациентов с НАСГ по сравнению с простым стеатозом [30].

Концепция многообразия кишечных бактерий взаимосвязана с эубиозом микробиоты кишечника. Как было продемонстрировано в исследовании, проведенном E. Le Chatelier и соавт., большое количество генов микробиоты кишечника, а следовательно, большое многообразие кишечных бактерий ассоциируется с более низким индексом массы тела, процентным соотношением жира во всем теле, меньшей резистентностью к инсулину по индексу НОМА, более низким уровнем лептина и более высоким содержанием адипонектина в крови, а также с более низким уровнем С-реактивного белка. Пациенты с большим количеством генов микробиоты кишечника меньше прибавляют в весе по сравнению с теми, у кого меньшее количество генов [41]. В исследовании T. Le Roy и соавт. на мышах C57BL/6J была проанализирована реакция на диету с высоким содержанием жиров на протяжении 16 нед относительно состава микробиоты кишечника. Все животные в конце периода диеты продемонстрировали набор веса. Животные были разделены на две группы: «ответившие на лечение» (рост гликемии натощак, персистирующее состояние воспаления и стеатоз печени, доказанный биопсией) и «неответившие на лечение» (характеризовались только набором веса). Авторы изучили метаболический фенотип «ответивших» или «неответивших» на лечение в зависимости от трансплантации микробиоты пищеварительного тракта. Трансплантация микробиоты от мышей с микробиотой стерильным мышам, последовательно употреблявшим высокожировую диету на протяжении 16 нед, привела к точной репродукции метаболических фенотипов донорских мышей: у группы «ответчик — реципиент» быстро развивались гипергликемия и инсулинемия, изменялся НОМА, увеличивалось содержание лептина и аспарат-аминотрансферазы, тогда как в группе «неответчик — реципиент» гликемический индекс оставался в норме и отмечено только увеличение массы тела. Более того, в первой группе реципиентов зафиксировали начало стеатоза печени по сравнению со второй группой. Наблюдение за первой группой показало возрастающее проявление генов, отвечающих за первичный липогенез, синтез и усвоение жирных кислот. В составе микробиоты кишечника *Barnesiella* и *Roseburia* были больше представлены у мышей-реципиен-

тов первой группы, а *Allobaculum* — у мышей-реципиентов второй группы [42].

При метаболическом синдроме сочетание нарушения метаболизма глюкозы, дислипидемии и ожирения ассоциируется с состоянием минимального хронического воспаления [48]. Это состояние лежит в основе дисфункции адипоцитов. Такая дисфункция и дисрегуляция системного метаболизма и резистентность к инсулину представляют собой патологическую триаду, которая отвечает за развитие НАЖБП. Эндотоксемия может вызвать и усугубить резистентность к инсулину, тем самым приводя к порочному кругу, способному увеличить внутрипеченочное накопление триглицеридов и повреждение гепатоцитов [14].

Механизм воспалительного процесса, запущенный распознаванием РАРМ в адипоцитах, является тем же механизмом, который активируется TLR в печени, с последующей активацией воспаления [59]. Экспрессия TLR в печени происходит на разных структурах: на поверхности клеток Купфера, звездчатых клеток, гепатоцитов, эпителиальных клеток желчных протоков и эндотелиальных клеток [49]. Пути распознавания РАРМ при помощи TLR приводят к активации цитозольных белков и запуску ответа на воспаление тканей. Этот воспалительный ответ поддерживается выработкой ФНО- α и интерлейкина-10, в частности клетками Купфера. Запуск воспалительного ответа тканей является потенциальным фактором, ответственным за переход от стеатоза печени к НАСГ, а также за возможное прогрессирование до цирроза печени.

В исследовании A. Farhadi и соавт. описано повышение КП, а следовательно, и более высокий уровень эндотоксина в крови у пациентов с гистологическим диагнозом НАСГ по сравнению с пациентами с простым стеатозом. Это более четко проявилось после применения ацетилсалициловой кислоты, которую использовали как индуктор увеличения КП [25].

Другая патогенетическая теория объяснения накопления жира в печени и запуска воспаления основана на результатах исследования L. Zhu и соавт., которые проанализировали состав микробиоты кишечника в трех группах педиатрических пациентов (чтобы избежать привлечения пациентов, употреблявших алкоголь даже в малых дозах): пациентов с нормальной массой тела, ожирением и НАСГ. Между группами не выявлено различия в составе пищевого рациона, количестве калорий, потреблении пищевых волокон, углеводов, но установлена статистически существенная разница в пропорциях *Proteobac-*

terea, *Enterobacteriaceae* и *Escherichia*. Бактерий *Proteobacteria*, *Enterobacteriaceae* было больше по сравнению с *Escherichia* у пациентов с НАСГ по сравнению с теми, кто страдал от ожирения [79].

Микробиота кишечника представляет собой самый большой эндогенный источник этанола [65]. Концентрация этанола в крови уменьшается после приема неомицина, а следовательно, повышенная этанолемиа, вероятно, является результатом его прямой выработки микробиотой кишечника [21]. *Escherichia coli* в количестве 1 г (массы сырого вещества) производит 0,8 г этанола за 1 ч. В пересчете на общее количество *E. coli* в кишечнике это означает выработку приблизительно 30 г этанола в сутки, то есть порог, после которого происходит повреждение печени [11].

Рассмотрим патогенез НАЖБП/НАСГ на практическом клиническом уровне, то есть на уровне, который дает понимание тактики лечения.

Первоначальные попытки установить механизмы, способствующие развитию жировой дистрофии печени у лиц с ожирением с последующим прогрессированием стеатоза до стеатогепатита, привели к разработке теории «двух ударов», в которой объединены все известные факторы риска НАСГ (рис. 2). Суть этой теории заключается в том, что прогрессирующая инсулинорезистентность (ИР) при ожирении определяет значимое увеличение интенсивности липо-

лиза в жировой ткани с последующим избыточным поступлением свободных жирных кислот (СЖК) в печень, в результате развивается стеатоз — это и есть «первый удар» [5]. Вследствие дистрофических изменений в гепатоците резко возрастает его восприимчивость ко «второму удару». В процессе реакции окисления большого количества постоянно поступающих в печень СЖК с избытком образуются продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ) и реактивные формы кислорода, формируя феномен оксидативного стресса и завершая создание основы для надвигающегося «второго удара». Именно в ходе «второго удара» происходит трансформация из стеатоза в стеатогепатит. Факторами, определяющими развитие воспаления в печени, считают дисфункцию митохондрий гепатоцитов, в основе которой лежит разобщение процессов окисления и фосфорилирования под воздействием избыточного поступления СЖК в гепатоцит. В результате этого процесса электроны могут переноситься непосредственно на молекулу кислорода с образованием его активных форм, которые способны индуцировать ПОЛ и активировать экспрессию провоспалительных цитокинов, вызывая некроз ткани с последующим развитием фиброза [5, 10].

Доказана взаимосвязь между воспалением и повреждением в печени, фиброгенезом и бак-



Рис. 2. Патогенез неалкогольного стеатогепатита (представлена последовательность событий согласно теории «двух ударов», а также потенциальное влияние на развитие и персистенцию неалкогольного стеатогепатита липополисахарида грамотрицательной микрофлоры пищеварительного тракта (по Ю. А. Кучерявому и др., 2013 [5])

териальным эндотоксином (см. рис. 2). При попадании большого количества эндотоксинов бактериальных клеток через систему портальной кровотока в печень последние активируют TLR гепатоцитов, что сопровождается экспрессией провоспалительных цитокинов. Реализация провоспалительного каскада цитокинов с паракринной, а при персистенции процесса — и аутокринной активацией звездчатых клеток и индукцией фиброгенеза способна привести к развитию выраженного фиброза и цирроза печени. Выдвигали гипотезу и о том, что оксидативный стресс, как один из ключевых механизмов развития НАСГ, может быть вызван высокими концентрациями эндотоксина из-за нарушения проницаемости кишечного барьера, а не только образованием продуктов ПОЛ и реактивных форм кислорода [5, 6, 10].

Первичным в развитии эндотоксемии является последовательность событий, включающих избыточный бактериальный рост в тонкой кишке, нарушение кишечного барьера и повышение проницаемости стенки кишки для эндотоксинов и бактерий (рис. 3). В данном случае важную роль играет именно компонент стенки грамотрицательных микроорганизмов, который способен при определенных условиях проникать в кровоток — ЛПС грамотрицательной микрофлоры. В норме ЛПС грамотрицательной микрофлоры проникает через кишечный барьер лишь в следовых количествах, не вызывая значимых последствий. Однако есть данные, что пациенты с НАЖБП (НАСГ как форма соответ-

ственно) имеют повышенную КП, что создает необходимые условия для транслокации эндотоксина через кишечную стенку, попадание его в систему воротной вены и непосредственно в паренхиму печени. По мнению Y. Paп, возможной причиной нарушения целостности кишечной стенки и, следовательно, увеличения ее проницаемости является повреждение плотных белковых контактов эпителиоцитов тонкой кишки [35]. На опытной модели крыс выявлен еще один предрасполагающий фактор: при НАСГ наличие СИБР замедляет перистальтику кишечника и тем самым провоцирует развитие бактериальной транслокации и усиливает эндотоксемию [5, 10].

Алкогольная болезнь печени

АБП имеет стадии от простого стеатоза до цирроза печени. Основной механизм алкогольного поражения печени зависит от метаболизма этанола в гепатоцитах, но кишечник также принимает участие в возникновении и прогрессировании заболевания. Кишечные бактерии участвуют в метаболизме этанола, способствуя повышению концентрации токсического ацетальдегида в просвете кишки [13]. Ацетальдегид сам по себе повышает КП, косвенно изменяя равновесие микробиоты и увеличивая продукцию ЛПС, который отрицательно влияет на печень [60]. Прием ЛПС внутрь после приема алкоголя вызывает повышение КП и эндотоксемии. Оксид азота (NO) также имеет патогенетическое значение при АБП. Y. Tang и соавт. ежедневно



Рис. 3. Патогенетическая взаимосвязь синдрома избыточного бактериального роста и трансформации стеатоза печени в неалкогольный стеатогепатит (или процесс поддержания активности неалкогольного стеатогепатита), особенно при бактериальной контаминации тонкой кишки (по Ю. А. Кучерявому и др., 2013 [5])

вводили крысам этанол и ингибиторы NO-синтазы и наблюдали оптимизацию алкогольного каскада, что привело к повышению КП, эндотоксемии и поражению печени [75].

Острое и хроническое употребление алкоголя вызывает нарушения как специфической, так и неспецифической иммунной реакции, изменяя барьерную функцию пищеварительного тракта. Более того, этанол подавляет активность естественных киллеров и антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность лимфоцитов и Т-зависимое образование антител, что делает пищеварительный тракт чувствительным к патогенным бактериям [71].

Кишечная микробиота также вырабатывает эндогенный этанол путем ферментации углеводов, которая резко возрастает при нарушении моторики кишечника (например, при ожирении, диабете или хроническом употреблении алкоголя) или при избытке углеводов в рационе [52].

Алкоголь влияет на микробиоту кишечника, вызывая дисбиоз и повышение КП [73].

Е. А. Mutlu и соавт. показали, что хроническое употребление алкоголя вызывает изменение микробиома кишечника. Это может быть причиной воспаления и эндотоксемии у алкоголиков. Проанализирован состав микробиоты с помощью полимеразной цепной реакции и секвенирования у 48 алкоголиков с АБП и без нее и 18 здоровых лиц. У алкоголиков с дисбиозом выявлено меньшее количество *Bacteroidetes* и большее количество *Proteobacteria*. Эти изменения отмечены на фоне высокого уровня сывороточного эндотоксина [51].

L. Wang и соавт. показали, что дефицит в кишечнике лектинов REG3B или REG3G повышает количество мукозных бактерий и облегчает бактериальную транслокацию в кишечные лимфатические узлы и печень, вызывая прогрессирование АБП. Увеличение продукции REG3G в кишечных эпителиальных клетках ограничивает бактериальную колонизацию поверхности слизистой оболочки, снижает бактериальную транслокацию и защищает мышей от развития алкогольного стеатогепатита [76]. Дисбиоз и увеличение КП при употреблении алкоголя принимают участие в активации молекулярных структур, связанных с передачей сигнала TLR [61]. Кроме того, у пациентов с АБП наблюдается большая экспрессия рецепторов ФНО- α и TLR в печени по сравнению с контрольной группой [32]. Разница в частоте и выраженности АБП в зависимости от пола связана с эндотоксемией из-за поступления в пищеварительный тракт этанола. Так, введение алкоголя самкам

крыс вызывает большее повышение содержания сывороточных эндотоксинов, чем у самцов [53].

Алкоголь является причиной как поражения печени, связанного с изменениями микробиоты кишечника, так и хронического системного воспалительного ответа. Он играет решающую роль в патогенезе изменений в сердечно-сосудистой и иммунной системах, связанных с АБП [54].

S. Leclercq и соавт. акцентируют внимание на нарушениях у алкоголиков в оси кишечник — мозг (дисбиоз кишечника, изменение КП и поведенческие расстройства). У некоторых алкоголиков выявлена связь между КП, депрессией, тревожностью и тягой к алкоголю после 3 нед воздержания [43].

Однако некоторые виды бактерий способны защищать печень от алкогольного поражения, а не усугублять его. Более того, у стерильных мышей наблюдали значительное поражение печени после перорального введения этанола по сравнению с обычными мышами. Кроме этого, у стерильных мышей отмечено увеличение стеатоза печени и неконтролируемая экспрессия генов, участвующих в синтезе жирных кислот и триглицеридов, по сравнению с обычными мышами после введения этанола [19].

Первичный склерозирующий холангит

Микробиота кишечника участвует в патогенезе ПСХ из-за тесной связи между этим заболеванием и воспалительными заболеваниями кишечника, опосредованной осью кишечник — печень. N. G. Rossen и соавт. и M. Kummen и соавт. показали, что в микробиоте пациентов с ПСХ малое количество генов и, соответственно, имеет место дефицит кишечных бактерий. Сниженное количество *Clostridiales* II при ПСХ по сравнению с язвенным колитом без ПСХ и здоровыми лицами контрольной группы можно рассматривать как признак патологии кишечника. Пациентам с ПСХ чаще присущ геном *Veillonella* [40, 63]. Однако увеличение количества *Veillonella*, вероятно, связано со стадией болезни печени, а не с этиологией, тогда как наблюдается гиперэкспрессия *Enterococcus*, *Fusobacterium* и *Lactobacillus* [64]. H. Tabibian и соавт. показали, что у стерильных мышей развивался отчетливый фенотип ПСХ по сравнению с мышами без изменений в микрофлоре кишечника. У стерильных мышей наблюдали недостаток вторичных желчных кислот, вероятно, связанный со снижением их синтеза кишечными бактериями. В этой группе при гистологическом исследовании печени выявлены выраженная дуктулярная реакция и дуктопепия [74]. В исследованиях, в которых оценивали

микробиоту кишечника у пациентов с ПСХ, получены похожие результаты, несмотря на географические различия и разные методы анализа. Участие микробиоты кишечника в патогенезе ПСХ является очевидным [33].

Фиброз, цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома

Дисбиоз кишечника также обуславливает прогрессирование заболеваний печени до цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [69]. Активация звездчатых клеток, связанная с распознаванием патогенных молекулярных структур TLR, лежит в основе процесса, который вызывает их трансформацию в миофибробласты. Этот процесс связан с синтезом коллагена — основного компонента внеклеточной матрицы, продукция которого значительно повышается при фиброзе [28]. Молекулярные структуры, принимающие участие в фиброгенезе, развивающемся при кишечной бактериальной транслокации, тесно связаны с TLR-4. Их экспрессия на клетках Купфера и звездчатых клетках напрямую зависит от сущности стимуляции индуцируемых рецепторов. Эта особенность способствует амплификации (усилению) провоспалительного и профибротического сигнала в случае повышенного поступления PAMP в портальный кровоток. Активация TLR-4 приводит к увеличению продукции TGF- β — основного цитокина, участвующего в профибротическом процессе. Стимуляция клеток Ито TGF- β посредством взаимодействия с его рецептором (TGF- β R) инициирует транскрипцию генов и повышает выработку белков, связанную с активацией TGF- β R. Более того, TLR-4 вызывает торможение антифибротических механизмов печени. Помимо TLR-4, в реализации профибротической активности принимают участие TLR-9. Роль последних в индукции фиброгенеза подтверждается уменьшением фиброза у мышей с дефицитом TLR-9 и интерлейкина-1.

Значительное влияние на регуляцию фиброгенеза оказывают микроРНК (miR), которые также контролируют некоторые клеточные функции пролиферации, апоптоза и миграции. Увеличение фиброза при заболеваниях печени, триггером которого являются PAMP, может быть частично связано со снижением уровня miR. Прогрессирование фиброза вызывает структурные изменения печени, приводя к прогрессивной потере ее функции. Повышение портального давления в сочетании с иммунной дисфункцией, нарушением двигательной функции кишечника при циррозе печени вызывает развитие

СИБР [77]. Более того, как показали R. Cariello и соавт., уровень КП непосредственно связан с сущностью поражения печени и уровнем портального давления: при повышении этого давления увеличивается поступление PAMP в портальный кровоток, формируется замкнутый круг циркуляции PAMP, усугубляя поражение печени [16]. У пациентов с циррозом печени высока вероятность развития инфекционных осложнений из-за снижения иммунитета, уровня комплемента, увеличения времени кишечного транзита, что приводит к бактериальному росту и при увеличении КП — к бактериальной транслокации, в том числе к спонтанному бактериальному перитониту [45].

Пациенты с циррозом печени и повышенным КП, уровнем ЛПС и интерлейкина-6 в крови имеют высокий риск кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и кардиального отдела желудка. Лечение неселективными β -адреноблокаторами улучшает КП и снижает бактериальную транслокацию, что в некоторой степени может привести к снижению риска кровотечения из варикозно расширенных вен [62]. Антибиотикопрофилактика у пациентов с циррозом печени и желудочно-кишечными кровотечениями значительно снижает вероятность бактериальных инфекций и смертность от всех причин, уменьшает частоту повторных кровотечений и госпитализаций [18].

D. L. Shawcross и соавт. показали связь между синдромом системного воспалительного ответа, связанного с бактериальной транслокацией, и развитием тяжелой печеночной энцефалопатии, которая не зависела от уровня аммония в крови [70].

ГЦК является одним из наиболее серьезных осложнений цирроза печени. В последние годы увеличилось количество научных доказательств участия микробиоты кишечника в ее развитии. Как показано в исследовании D. H. Dapito и соавт., TLR-4 играют в этом процессе решающую роль. Их активация способствует пролиферации гепатоцитов и ингибирует апоптоз, вызывая повышение частоты развития ГЦК, чего не наблюдается у стерильных мышей [23].

Дисрегуляция клеточного баланса гибель/регенерация, в основном из-за вариации фенотипа звездчатых клеток, лежит в основе развития ГЦК [68]. Звездчатые клетки при развитии ГЦК приобретают «секреторный фенотип», характерный для стареющих клеток, и вырабатывают печеночный митоген эпирегулин [23].

В исследовании S. Yoshimoto и соавт. показана четкая связь между приобретением стареющего

профиля звездчатыми клетками и прогрессирующим ГЦК. Участие микробиоты кишечника в этом процессе подтверждается тем фактом, что применение антибиотиков внутрь вызывает значительное уменьшение количества стареющих звездчатых клеток и снижает риск ГЦК. Дезоксихолевая кислота является продуктом метаболизма холевой кислоты бактериями кишечной микрофлоры, особенно *Firmicutes phylum* и *Clostridium genus*. Диета с высоким содержанием жира провоцирует повышение *Firmicutes* и продукцию дезоксихолевой кислоты, приводя к усугублению поражения печени. Ее метаболизм ферментами печени вызывает формирование активных форм кислорода, нарушение функций митохондрий, что способствует старению клеток и канцерогенезу [78].

Учитывая роль микробиоты кишечника, СИБР в патогенезе заболеваний печени, понятно, что необходима коррекция состава кишечной микрофлоры. Препаратом выбора должен быть эубиотик, то есть препарат, обладающий и антибактериальными свойствами, и способностью восстанавливать и оптимизировать рост полезной микрофлоры, например, лакто- и бифидобактерий. Такими свойствами обладает рифаксимин («Альфа Нормикс») — селективный кишечный антибиотик, который считают препаратом первой линии в лечении СИБР. Эубиотические свойства «Альфа Нормикса» подтверждены результатами микробиологического анализа, который показал увеличение содержания *Lactobacillus* в конце лечения рифаксимином у пациентов с печеночной энцефалопатией, болезнью Крона, язвенным колитом, синдромом раздраженной кишки, дивертикулярной болезнью, сохраняющееся через 1 мес после прекращения лечения [46]. Рифаксимин практически не всасывается из пищеварительного тракта, безопасен, способствует росту нормальной микрофлоры, подавляет избыточный рост условно-патогенной флоры, быстро действует при острых кишечных инфекциях [12, 29, 67]. Очень важно, что «Альфа Нормикс» показал высокую эффективность как в лечении, так и в профилактике печеночной энцефалопатии [50]. В настоящее время «Альфа Нормикс» является базисным средством лечения и НАСГ, и печеночной энце-

фалопатии [1–4, 7, 9]. Эффективность «Альфа Нормикса» в лечении печеночной энцефалопатии связана с тем, что аммоний продуцируется протеолитической кишечной флорой. Рифаксимин подавляет размножение этой флоры и таким образом уменьшает продукцию аммония. Важно, что рифаксимин практически не всасывается из кишечника, поэтому гепатотоксическое действие препарата исключено [7, 9]. Рекомендованная доза рифаксимины («Альфа Нормикс») при СИБР — 1200 мг/сут в течение 10–14 дней, в тяжелых случаях доза может быть увеличена до 1600 мг/сут [66], для лечения печеночной энцефалопатии — 1200 мг/сут в течение 10 дней, для ее профилактики — 1200 мг/сут в течение 6 мес и дольше [56].

Заключение

За последние несколько лет получены новые данные для понимания патогенных механизмов, в которых участвует микробиота кишечника, вызывая различную патологию печени. Эти механизмы важны как в начальной стадии заболевания, так и при прогрессировании, включая цирроз печени и ГЦК. В связи с этим важно включать в терапию препараты для коррекции состава кишечной микробиоты, дисбиоза, повышения КП, активации печеночного воспаления, звездчатых клеток и канцерогенного процесса. Подтверждено участие микробиоты кишечника в патогенезе НАЖБП, которая является медико-социальной проблемой.

Микробиоту кишечника следует рассматривать как «новую систему организма человека». Она очень динамична и способна приспосабливаться к функциональным потребностям хозяина, однако в случае нарушения функции она может быть причиной развития тяжелой патологии [45].

«Кругом говорят, что мы должны одержать победу над микробами, — заявил специалист по инфекционным заболеваниям из Калифорнийского университета в Лос-Анджелесе Brad Spellberg перед полным залом коллег в 2012 г. — Серьезно? Да у них совокупная масса в сто тысяч раз больше нашей. Поди их победи». Мы должны найти взаимопонимание с микроорганизмами: не побеждать, а использовать их на свое благо.

Статья опубликована при поддержке ООО «Сона-Фармэксим».

Участие авторов: концепция и дизайн исследования — Н. Г.; сбор и обработка материала — Н. Б., А. К., А. Ц.; написание текста — П. Ф.; редактирование — Э. Б.

Со списком литературы можно ознакомиться на сайте журнала.

Н. Б. Губерґріц^{1,2}, Н. В. Беляєва^{1,2}, Е. В. Бережна²,
О. Є. Ключков¹, П. Г. Фоменко¹, О. В. Цис³

¹ Донецький національний медичний університет, Лиман

² Клініка «Інто-Сана», Одеса

³ Запорізький державний медичний університет

Кишкова мікробіота при захворюваннях печінки: сучасний стан проблеми

Проаналізовано дані сучасної літератури, результати експериментальних і клінічних досліджень, які розкривають роль кишкової мікробіоти у патогенезі різних захворювань печінки: вірусних гепатитів, алкогольної хвороби печінки, неалкогольної жирової хвороби печінки, первинного склерозувального холангіту, цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми. Особливу увагу приділено підвищенню кишкової проникності, що створює умови для транслокації бактерій, активації системної запальної відповіді, посилення гіпердинамічного кровотоку і погіршення функціонального стану печінки. Як приклад впливу кишкової мікробіоти на стан печінки наведено дані щодо синдрому надмірного бактеріального росту. Відзначено високу частоту розвитку синдрому надмірного бактеріального росту при хронічних захворюваннях печінки, залежність між підвищенням кишкової проникності та ступенем тяжкості порушення функцій печінки, розвитком і ступенем виразності печінкової енцефалопатії, ймовірністю виникнення спонтанного бактеріального перитоніту. Обговорюється роль кишкової мікробіоти у розвитку бактеріальних ускладнень цирозу печінки, зокрема спонтанного бактеріального перитоніту. Показано, що кишковий дисбіоз бере участь у дисрегуляції клітинного балансу загибель/регенерація, який лежить в основі канцерогенезу. Зроблено висновок щодо доцільності включення до складу терапії кількох захворювань печінки препаратів, які коригують склад кишкової мікробіоти. Описано переваги призначення рифаксиміну для поліпшення функціонального стану печінки при неалкогольному стеатогепатиті та печінковій енцефалопатії за допомогою корекції складу кишкового мікробіому.

Ключові слова: мікробіота, дисбіоз кишечника, синдром надмірного бактеріального росту, кишкова проникність, захворювання печінки, патогенез, лікування.

N. B. Gubergrits^{1,2}, N. V. Byelyayeva^{1,2}, E. V. Berezhna²,
A. Ye. Klochkov¹, P. G. Fomenko¹, A. V. Tsys³

¹ Donetsk National Medical University, Lyman

² Into-Sana Clinic, Odesa

³ Zaporizhzhia State Medical University

Intestinal microbiota in liver diseases: current state of the problem

The article presents analysis of the recent literature data, the results of experimental and clinical studies on role of participation the intestinal microbiota in the pathogenesis of various liver diseases: viral hepatitis, alcoholic liver disease, non-alcoholic fatty liver disease, primary sclerosing cholangitis, liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Particular attention is paid to increasing intestinal permeability, which creates conditions for bacterial translocation, activation of the systemic inflammatory response, increased hyperdynamic blood flow and deterioration of the functional state of the liver. As a striking example of the effect of intestinal microbiota on the state of the liver, data on small intestinal bacterial overgrowth syndrome (SIBO) are presented. There was a high incidence of SIBO in chronic liver diseases, a relationship between increased intestinal permeability and severity of impaired liver function, development and severity of hepatic encephalopathy, and the likelihood of spontaneous bacterial peritonitis. Role of intestinal microbiota in the development of bacterial complications in liver cirrhosis, especially spontaneous bacterial peritonitis, is discussed. It is shown that intestinal dysbiosis is involved in dysregulation of the cell death/regeneration balance that underlies carcinogenesis. It is concluded that it is reasonable to include drugs correcting the composition of intestinal microbiota in therapy of a number of liver diseases. The advantages of rifaximin administration have been outlined in the improvement of liver functional state at non-alcoholic steatohepatitis, hepatic encephalopathy by means of correcting the composition of the intestinal microbiome.

Key words: microbiota, intestinal dysbiosis, bacterial overgrowth syndrome, intestinal permeability, liver diseases, pathogenesis, treatment.

Контактна інформація

Губерґріц Наталя Борисівна, д. мед. н., проф., проф. кафедри внутрішньої медицини №2
E-mail: profnbg@ukr.net

Стаття надійшла до редакції 2 травня 2019 р.