



С. М. Ткач, К. С. Пучков, Ю. Г. Кузенко

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев

Кишечная микробиота и печень: патофизиологические и клинические взаимоотношения

Представлены современные данные относительно патофизиологических и клинических взаимосвязей кишечной микробиоты и печени. Сделан вывод о том, что изменения кишечной микробиоты играют важную патогенетическую роль в возникновении и прогрессировании некоторых заболеваний печени. Модуляция кишечной микробиоты при помощи антибиотиков, пребиотиков и пробиотиков является эффективным и перспективным методом лечения.

Ключевые слова: кишечная микробиота, заболевания печени, лечение.

Термин «микробиота» используют для того, чтобы описать популяцию микроорганизмов, которая населяет определенную область, например кишечник. Данный термин является более предпочтительным по сравнению с термином «микрофлора», так как включает не только бактерии, но и вирусы и простейшие. О значении микробиоты в развитии системных расстройств (концепция «гнилостных начал» и «кишечных токсинов») было известно еще во времена античности, но научное обоснование роли кишечной микробиоты в развитии болезней печени получено только в середине прошлого века, когда была установлена взаимосвязь между печеночной комой и абсорбцией соединений азота из кишечника. Позже было обнаружено большое количество бактерий группы кишечной палочки в тонком кишечнике у больных циррозом печени. Роль кишечной микробиоты подтверждена клиническими исследованиями, которые показали, что применение антибиотиков у пациентов с печеночной энцефалопатией (ПЭ) приводило к клиническому улучшению [35]. Впоследствии было доказано, что бактерии кишечника связаны с развитием такого осложнения цирроза печени и портальной гипертензии, как спонтанный бактериальный перитонит

(СБП). Согласно последним данным, кишечная микробиота может играть определенную роль в патогенезе или прогрессировании такой печеночной патологии, как алкогольная болезнь печени, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), болезнь печени, ассоциирующаяся с недостаточностью кишечника (БПАНК), первичный склерозирующий холангит (ПСХ) [13, 17]. Причинная роль кишечной микробиоты связана либо с прямым влиянием бактерий и их продуктов на выработку воспалительных медиаторов, таких как фактор некроза опухоли (ФНО- α), либо с перекрестными реакциями между микробными антигенами и компонентами тканей человека. В частности, при ПСХ атипичные антинуклеарные цитоплазматические антитела (p-ANCA) реагируют как с β -изоформой-5 тубулина нейтрофилов человека, так и с белком FtsZ, связанным с делением бактериальных клеток [40]. Воспалительные медиаторы играют большую роль в развитии и поддержании гидродинамической циркуляции, характерной для портальной гипертензии, а также в нарушении печеночных функций и гемостаза [13, 17, 21, 35]. Исходя из этих данных, очевидно, что воздействие на кишечную микробиоту является перспективным направлением лечения болезней печени.

Роль кишечной микробиоты в патогенезе болезней печени и их осложнений

Микробиота кишечника человека состоит из триллионов микроорганизмов, включая 150—200 наиболее распространенных и около 1000 более редких штаммов, общее количество генов которых превышает человеческий геном в 100 раз [7, 13]. В состав микрофлоры входят преимущественно бактерии, а также простейшие и вирусы. Все они эволюционировали совместно с человеком. Микрофлора выполняет функции, необходимые для поддержания здоровья организма хозяина, включая обработку пищи, утилизацию комплекса неперевариваемых полисахаридов и синтез витаминов. Кроме того, она секретирует большое количество биоактивных метаболитов, действие которых варьирует от ингибирования различных патогенов до влияния на метаболизм токсических составляющих и изменение метаболизма хозяина [21, 31]. Нарушение состава микробиоты влияет на многие заболевания, перечень которых постоянно увеличивается (некротизирующий энтероколит у детей, ожирение, сахарный диабет, метаболический синдром, синдром раздраженного кишечника, воспалительные заболевания кишечника у взрослых и др.) [13, 17, 21]. Тем не менее нам еще мало известно о характере физиологического влияния кишечной микробиоты на здоровье хозяина, в связи с чем сегодня эту область характеризуют как «одну из наиболее перспективных в медицине» [37]. В таблице перечислены механизмы, за счет которых микробиота может влиять на патогенез заболеваний печени и/или их осложнений.

Синдром избыточного бактериального роста

Одним из наиболее изученных механизмов, за счет которых микробиота воздействует на печень, является синдром избыточного бактериального роста (СИБР). В. Hoefert впервые описал связь хронических болезней печени и изменений микробиоты кишечника 80 лет назад [35]. С тех пор повышенная частота СИБР у пациентов с хроническими заболеваниями печени, его корреляция со степенью их тяжести, минимальной и латентной печеночной энцефалопатией (ПЭ), а также повышенным риском СБП, была неоднократно доказана в многочисленных исследованиях [13, 17, 20, 21]. У пациентов с циррозом часто имеются факторы, предрасполагающие к СИБР (нарушение моторики тонкой кишки, повышение кишечной проницаемости и замедление кишечного транзита). Нарушение моторики желудка и кишечника у пациентов с циррозом связывают с дисфункцией автономной нервной системы, изменением уровня нейрорепептидов и воздействием воспалительных медиаторов на мышцы и нервы кишки [35]. При циррозе также описывают изменения кишечной проницаемости и кишечного барьера, при этом большая роль отводится метаболитам алкоголя и/или провоспалительным цитокинам [17]. Нарушение механизмов, защищающих от микробов, может способствовать развитию бактериальной транслокации при портальной гипертензии и циррозе [35]. Нарушенная моторика приводит к стазу; количественные и качественные изменения микробиоты тонкой кишки — к развитию СИБР, повышенному высвобождению провоспалительных цитокинов, которые усили-

Таблица. Участие кишечной микробиоты в патогенезе болезней печени и их осложнений [35]

Микробный фактор	Медиаторы	Клинические примеры
Синдром избыточного бактериального роста	Множество	НАЖБП/НАСГ, БПАНК
Изменение состава микрофлоры	Множество	Ожирение
Транслокация бактерий или бактериальных компонентов	Липополисахариды, эндотоксин	СБП, другие инфекционные осложнения болезни печени, портальная гипертензия
Прямое действие продуктов метаболизма бактерий кишечника	Ацетальдегид, триметиламин	Алкогольная болезнь печени, НАЖБП/НАСГ
Иммунный ответ на нормальную или патологическую микробиоту	Перекрестная реакция между бактериальными антигенами и компонентами тканей хозяина	ПСХ
Воздействие цитокинов, высвобождаемых под действием микробиоты	ФНО- α	НАЖБП/НАСГ, портальная гипертензия

вают транслокацию, а также оказывают различные эффекты на структуру и функцию печени, изменение плотности кишечного барьера — к повышению проницаемости и облегчению транслокации бактерий или их продуктов в портальную циркуляцию. Если имеется порто-системный шунт, то попадание продуктов транслокации и цитокинов в системную циркуляцию усиливается (рисунок).

Еще более значимой считают роль СИБР при алкогольной болезни печени (за счет синтеза ацетальдегида) [17] и НАЖБП (за счет развития стеатоза и воспаления) [21]. Влияние микроорганизмов кишечника на развитие стеатогепатита вплоть до развития его фатальных форм установлено несколько лет назад, когда было изучено развитие повреждений печени после формирования еюноилеального анастомоза у пациентов с морбидным ожирением. Данная процедура оказалась хорошей экспериментальной моделью для изучения влияния микробов на болезни печени.



Рисунок. Потенциальная роль СИБР при болезнях печени и их осложнениях [35]

Качественные или количественные изменения микробиоты

Усовершенствование молекулярных технологий, основанных на секвенировании расхождений малой субъединицы рибосомальной РНК (16S рРНК) бактерий [19, 34], позволило полностью идентифицировать состав нормальной микробиоты, начиная с младенчества и заканчивая пожилым возрастом [12, 13]. После рождения кишечник человека быстро колонизируется. Известными факторами колонизации являются возраст матери, вид родоразрешения (естественное или хирургическое), тип кормления (грудное вскармливание или кормление смесями), уровень санитарии, воздействие антибиотиков [18]. Микробиота кишечника младенцев характеризуется небольшим разнообразием и относительным доминированием *Proteobacteria* и *Actinobacteria*, с последующим увеличением разнообразия и доминированием *Firmicutes* и *Bacteroidetes*, характерным также для микробиоты взрослых [12, 13, 22]. В конце первого года жизни микробиота у детей неодинакова, однако, начиная с возраста 2,5 года, она полностью повторяет по составу микробиоту взрослых [18, 32]. По последним данным, описаны три «энтеротипа» кишечной микробиоты у взрослых [3, 28, 31, 39] в зависимости от доминирования микроорганизмов определенного рода — *Prevotella*, *Ruminococcus* и *Bacteroides*. Вероятно, эти энтеротипы не связаны с полом, возрастом, национальностью или индексом массы тела. Состав микробиоты, однажды достигнув в результате изменения физиологии пищеварения и диеты состава, свойственного взрослым, остается таким до старости [12, 13, 18, 32].

Для изучения микробиоты при болезнях печени использовали молекулярные методы. Так, Y. Chen и соавт. исследовали 36 пациентов с циррозом печени и 24 лица из группы контроля при помощи секвенирования переменных фрагментов 3 (V3) 16S рРНК с последующей количественной полимеразной цепной реакцией в реальном режиме времени. Они обнаружили, что у пациентов с циррозом имеет место снижение количества *Bacteroidetes* и *Lachnospiraceae*, повышение — *Proteobacteria* и *Fusobacteria*, *Enterobacteriaceae*, *Veillonellaceae*, *Streptococcaceae* [11]. Некоторые из этих изменений коррелировали с клиническими параметрами, например, с классом печеночной недостаточности по шкале Чайльда—Пью. В других исследованиях было показано, что представители семейства *Veillonellaceae* больше распространены у пациентов с циррозом и ПЭ, чем у больных без ПЭ [5]. Рас-

ширив концепцию «микробиота — кишечник — головной мозг», авторы на основании ассоциации между определенными семействами бактерий и когнитивной функцией и воспалением при ПЭ утверждают, что кишечная микробиота может влиять на когнитивную функцию и поведение [15]. Данные о повышении количества бактерий семейства *Enterobacteriaceae* у пациентов с циррозом, приведенные также другими авторами [44], представляют интерес, особенно учитывая, что к этому семейству принадлежат такие важные граммотрицательные возбудители, как *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia pestis*, *Klebsiella* и особенно *Escherichia coli*, которую часто высевают у пациентов с хроническими болезнями печени и СБП или бактериемией. Другие исследователи при хронических заболеваниях печени выявили не только снижение общего количества бифидобактерий, но и разнонаправленные изменения количества определенных видов (например, количество *Bifidobacterium dentium* повышается, а *B. longum* — снижается) [45].

Взаимодействие с диетой и питательными веществами

Выявлено несколько механизмов, с помощью которых кишечная микробиота играет роль в патогенезе НАЖБП/НАСГ. В частности, довольно хорошо изучена роль микробиоты и ее взаимодействие с диетой в патогенезе ожирения [36]. Было показано, что грамотрицательные анаэробы, такие как *Bacteriodes thetaiotamicron*, обладают способностью расщеплять большинство гликозидных связей, вызывать деградацию полисахаридов растений и таким образом поставлять организму хозяина 10–15 % необходимой энергии [36, 41]. Микробиота людей с ожирением, так же, как и микробиота слепой кишки мышей *ob/ob*, более эффективно извлекает энергию из пищи и продуцирует короткоцепочечные жирные кислоты [36]. Более того, микробиота стимулирует продукцию триглицеридов в печени за счет подавления ингибитора липопротеинлипазы (ЛПЛ) и индуцируемого голоданием адипозного фактора (Fiaf), что способствует продолжению экспрессии ЛПЛ, которая в печени является ключевым регулятором высвобождения жирных кислот из триглицеридов [4]. Микробиота кишечника также модулирует системный метаболизм липидов за счет модификации метаболизма желчных кислот, прямого влияния на эмульсифицирующую и абсорбтивную функцию желчных кислот и, таким образом, непрямым путем влияет на накопление жирных кислот в печени. Микробиота вносит определенный вклад в раз-

витие инсулинрезистентности, фундаментального нарушения при метаболическом синдроме за счет воздействия на энергетический баланс, метаболизм глюкозы и состояние низкоуровневого воспаления, которое ассоциируется с ожирением и связанными с ним метаболическими заболеваниями. Влияние на метаболизм холина, а также активацию провоспалительных цитокинов (например, ФНО- α), является важным фактором не только для развития НАЖБП, но и для ее прогрессирования в НАСГ. Недавние исследования, проведенные на экспериментальных моделях, показали, что дефект инфламсом и сопутствующие дисбиотические изменения приводят к накоплению бактериальных продуктов в портальном кровотоке и вызывают прогрессирование НАЖБП в НАСГ [1, 7].

Взаимодействие с алкоголем

Алкогольное повреждение печени также может сопровождаться активным участием кишечной микробиоты посредством ряда механизмов [17]. Во-первых, алкоголь вызывает рост грамотрицательных бактерий, которые метаболизируют алкоголь до ацетальдегида, который повышает кишечную проницаемость. Во-вторых, он усиливает трансфер эндотоксина через эпителий кишечника и подавление иммунного ответа организма [37]. Белки, вступающие в реакцию с метаболитами алкоголя, также взаимодействуют с ЛПЛ и вызывают повреждение печени [17, 37].

Терапевтические эффекты измененной микробиоты

Антибиотики

Инфекционные осложнения. Участие микробиоты в развитии инфекционных осложнений при хронических заболеваниях печени и портальной гипертензии, таких как СБП и бактериемия, подтверждается признанием фундаментальной роли антибиотикотерапии в отношении грамотрицательных бактерий кишечника [10]. Установлено, что антибиотики предупреждают инфекционные осложнения и снижают частоту повторных кровотечений у пациентов с варикозно расширенными венами пищевода [14]. Селективная кишечная деконтаминация является общепризнанной стратегией ведения пациентов с циркуляторными осложнениями цирроза [10, 14].

Печеночная энцефалопатия. Недавние исследования, в которых доказана эффективность рифаксимина в отношении микробиоты кишечника при латентной или субклинической ПЭ, под-

твердили важную роль микробиоты в патогенезе этого частого осложнения заболеваний печени [6, 14, 16]. Точную природу изменений состава и/или метаболической активности микробиоты, оказывающих терапевтический эффект, еще предстоит определить.

Болезнь печени, ассоциированная с недостаточностью кишечника. Термин БПАНК заменил ранее применявшийся термин «болезнь печени, ассоциированная с полным парентеральным питанием (ППП)». Под БПАНК понимают изменения морфологии и функции печени, наблюдающиеся у пациентов с недостаточностью кишечника, которая может развиваться или не развиваться при ППП. Этиология БПАНК многофакторна. Ее развитие могут спровоцировать недоношенность (у новорожденных), сепсис, нутритивная недостаточность, гепатотоксический эффект применяемых при ППП инфузатов, недостаток энтерального стимулированного потока желчных кислот [9]. СИБР также может быть важной особенностью кишечной недостаточности разной этиологии и играть определенную роль в патогенезе БПАНК, хотя на сегодняшний день имеется недостаточно доказательств в пользу проведения антибиотикотерапии (например, метронидазолом) с целью предупреждения БПАНК [14].

Пробиотики и пребиотики: экспериментальные данные

НАЖБП. В исследовании на животной модели НАЖБП у мышей ob/ob Z. Li и соавт. сравнили пробиотик VSL#3 с антителами против ФНО- α . Хотя эффект VSL#3 на стеатоз был меньшим, его действие на воспаление и повреждение печени было идентичным таковому антител против ФНО- α , причем это действие, по-видимому, не было связано с уменьшением продукции ФНО- α [24]. X. Ma и соавт. показали, что при ожирении вследствие переизбытка данный препарат пробиотиков может предупреждать развитие стеатоза за счет механизма, связанного с Т-клетками натуральными киллерами (NKT) [26]. В других работах было показано, что VSL#3, ослабляя фиброз, не обладает действием на стеатоз или стеатогепатит при НАСГ, индуцированной диетой с недостатком метионина и холина [43]. Основываясь на данных своих исследований, R. Xu и соавт. пришли к выводу о том, что при НАЖБП *B. longum* более эффективен, чем *Lactobacillus acidophilus*, и что этот эффект связан с изменением микробиоты кишечника [45]. Исследования E. Quigley и соавт. показали, что изменение микробиоты кишечника может влиять на компоновку жирных кислот в тканях

организма хозяина, включая печень, жировую ткань и мозг [35]. Так, после кормления линолевой кислотой в комбинации с пробиотическим организмом *Bifidobacterium breve* NCIMB 702258 в печени мышей и свиней было обнаружено значимое повышение с9, t11 конъюгированной линолевой кислоты (КЛК), являющейся микробным метаболитом, ассоциирующимся с ослаблением НАЖБП. Есть данные о том, что препараты пробиотиков также ослабляют воспаление в печени у мышей с ожирением за счет зависящего от глюкагоноподобного пептида-2 действия на кишечный барьер, что является многообещающим в отношении лечения НАЖБП и связанных с ней заболеваний [33].

Алкогольная болезнь печени. На животных моделях алкогольной болезни печени Forsyth и соавт. показали, что *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) может снижать количество жира в печени, интенсивность некротического воспаления, а также продукцию миелопероксидазы. Интересно, что эти эффекты коррелировали со снижением или нормализацией проницаемости кишечника. Концепцию о том, что эффект пробиотиков при алкогольных поражениях печени во многом связан с кишечным барьером, поддерживают и другие исследователи [9]. Об этом свидетельствуют также данные литературы о действии пробиотиков на плотные эпителиальные соединения в кишечнике и клеточную проницаемость при моделировании различных болезней. J. Wang и соавт. продемонстрировали молекулярный механизм действия пробиотика LGG, который является одним из наиболее изученных микроорганизмов. Исследователи обнаружили восстановление барьерной функции кишечника у пациентов с алкогольным повреждением печени за счет восстановления в клетках эпителия кишечника фактора чувствительности к гипоксии [44].

Осложнения болезней печени. Проведено изучение эффекта большого числа разных пробиотиков в отношении осложнений болезней печени. Молочные продукты, ферментированные при помощи *Lactobacillus*, не способствовали снижению бактериальной транслокации в экспериментальных моделях портальной гипертензии [42], однако на моделях острого повреждения печени было показано, что ректальное введение штаммов *Lactobacillus* с или без добавок аргинина приводило к снижению бактериальной транслокации. В той же модели *Lactobacillus plantarum* ослабляла повреждение печени. На животной модели с минимальной ПЭ показано, что пробиотики были также эффективны, как и лактулоза, в снижении уровня аммиака в крови, а также спо-

способствовали уменьшению эндотоксемии, повреждению печени и воспаления [27, 30].

Действие на острое повреждение печени и хроническую болезнь печени. Показано, что пробиотики снижают степень разных форм острого повреждения печени, а также тяжесть хронических повреждений печени, например, связанных с полным парентеральным питанием [8, 9].

Пробиотики и пребиотики: клинические данные

Интерес к потенциальному терапевтическому применению пробиотиков при разных формах заболеваний печени (лечение и профилактика ПЭ, бактериальной транслокации и инфекционных осложнений при циррозе печени, НАЖБП/НАСГ, инфекций после трансплантации печени) постоянно растет [25, 37]. К сожалению, проведенные исследования немногочисленны и часто плохо спланированы в методологическом плане. Существуют лишь ограниченные данные о влиянии пробиотиков на нарушения микробиоты у пациентов с циррозом и другими болезнями печени [23].

НАЖБП/НАСГ. Системный Кокрановский обзор, опубликованный в 2007 г., не выявил ни одного рандомизированного клинического исследования в этой области [25]. Предварительные данные двух пилотных нерандомизированных исследований говорят о том, что пробиотики при НАЖБП/НАСГ хорошо переносятся, улучшают стандартные показатели функций печени и снижают уровень маркеров перекисного окисления липидов. В этих работах изучали *L. bulgaricus*, который способствовал снижению содержания трансаминаз, и *L. rhamnosus* GG, который способствовал снижению уровня аланин-трансаминазы [2, 42].

Алкогольная болезнь печени. Kirpich и соавт. провели рандомизированное исследование 66 лиц мужского пола с алкогольным психозом, которым было назначено лечение комбинацией *Bifidobacterium bifidum* и *Lactobacillus plantarum* или же стандартная терапия. У пациентов с алкогольной зависимостью изначально было меньшее количество бифидобактерий, лактобацилл и энтерококков. Через 5 дней лечения пробиотиками количество бифидобактерий и лактобацилл увеличилось по сравнению с контрольной группой, а через 7 дней установлено значимое снижение активности аланин-трансаминазы [23].

Осложнения болезней печени. Несмотря на наличие нескольких исследований, показавших эффективность применения различных пробиотиков у пациентов с ПЭ [27, 29, 30], недавний

Кокрановский системный обзор не позволил сделать заключение об их эффективности в отношении клинически значимых конечных точек [29]. Отдельный системный обзор выявил, что пребиотики, пробиотики и симбиотики эффективны при ПЭ, однако лактулоза (которая сама по себе является пробиотиком) обладает достоверно более высокой эффективностью [38]. Поэтому сделать четкое заключение и рекомендовать пробиотики для предупреждения инфекционных осложнений болезней печени в настоящее время не представляется возможным.

Эффекты при остром повреждении и хронической болезни печени. Данные о влиянии пробиотиков на эволюцию и/или естественное течение болезней печени ограничены. В неконтролируемых исследованиях показано, что пробиотики могут уменьшать СИБР и БПАНК, однако нет доказательств того, что их применение может предотвратить развитие этих форм болезней печени [8]. Небольшие исследования пациентов с компенсированным циррозом и ПСХ не выявили влияния относительно короткого курса пробиотиков (3–6 мес) на основные лабораторные показатели. В одном из исследований пробиотические добавки снизили уровень биомаркеров риска гепатоцеллюлярного рака, однако истинное клиническое значение этого пока неясно [23].

Выводы

Таким образом, считается установленной важнейшей ролью микробиоты в предотвращении инфекционных и неинфекционных осложнений болезней печени. Кроме того, имеются данные о более фундаментальной роли микробиоты в этиологии некоторых болезней печени (НАЖБП и НАСГ). Хотя наши знания о микробиоте и ее метаболических и иммунологических функциях при разных формах и стадиях болезней печени являются неполными, при помощи новых технологий секвенирования и метаболомики они в недалеком будущем будут существенно расширены. Несмотря на то, что эффективность модуляции кишечной микробиоты с помощью антибиотиков при ПЭ, СИБР и других инфекционных осложнениях считается доказанной, сами механизмы взаимодействия антибиотиков с микробиотой и организмом хозяина неизвестны. В то время как в эксперименте показан большой терапевтический потенциал пробиотиков при болезнях печени, высококачественных клинических доказательств полученных экспериментальных данных недостаточно. Это, а также неопределенность при контроле качества, выборе штаммов и оптимальной дозы не позволяют рекомендовать клиниче-

ское использование в целом пробиотиков или каких-либо их штаммов при заболеваниях печени. Имеющиеся весомые аргументы в пользу

стратегии модулирования микробиоты при заболеваниях печени и их осложнений обосновывают необходимость их дальнейшего изучения.

Список литературы

1. Abu-Shanab A., Quigley E. M. The role of the gut microbiota in nonalcoholic fatty liver disease // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* — 2010. — Vol. 7. — P. 691—701.
2. Aller R., De Luis D. A., Izaola O. et al. Effect of a probiotic on liver aminotransferases in nonalcoholic fatty liver disease patients: a double blind randomized clinical trial // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* — 2011. — Vol. 15. — P. 1090—1095.
3. Arumugam M., Raes J., Pelletier E. et al. Enterotypes of the human gut microbiome // *Nature.* — 2011. — Vol. 473. — P. 174—180.
4. Backhed F. Programming of host metabolism by the gut microbiota // *Ann. Nutr. Metab.* — 2011. — Vol. 58. — P. 44—52.
5. Bajaj J. S., Ridlon J. M., Hylemon P. B. et al. Linkage of gut microbiome with cognition in hepatic encephalopathy // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2012. — Vol. 302. — P. G168—G175.
6. Bass N. M., Mullen K. D., Sanyal A. et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy // *N. Engl. J. Med.* — 2010. — Vol. 362. — P. 1071—1081.
7. Blanco C., Loguercio C., Machado M. V., Cortez-Pinto H. Gut microbiota and nonalcoholic fatty liver disease // *Ann Hepatol.* — 2012. — Vol. 11. — P. 440—449.
8. Carter B. A., Karpen S. J. Intestinal failure-associated liver disease: management and treatment strategies past, present, and future // *Semin. Liver. Dis.* — 2007. — Vol. 27. — P. 251—258.
9. Cesaro C., Tiso A., Del Prete A. et al. Gut microbiota and probiotics in chronic liver diseases // *Dig. Liver. Dis.* — 2011. — Vol. 43. — P. 431—438.
10. Chavez-Tapia N. C., Barrientos-Gutierrez T., Tellez-Avila F. I. et al. Antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with upper gastrointestinal bleeding // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2010. — Vol. 9. — CD002907.
11. Chen Y., Yang F., Lu H. et al. Characterization of fecal microbial communities in patients with liver cirrhosis // *Hepatology.* — 2011. — Vol. 54. — P. 562—572.
12. Claesson M. J., Jeffery I. B., Conde S. et al. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly // *Nature.* — 2012. — Vol. 488. — P. 178—184.
13. Clemente J. C., Ursell L. K., Parfrey L. W., Knight R. The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view // *Cell.* — 2012. — Vol. 148. — P. 1258—1270.
14. Cohen M. J., Sahar T., Benenson S. et al. Antibiotic prophylaxis for spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites, without gastro-intestinal bleeding // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2009. — Vol. 2. — P. CD004791.
15. Compare D., Coccoli P., Rocco A. et al. Gut-liver axis: the impact of gut microbiota on non-alcoholic fatty liver disease // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* — 2012. — Vol. 22. — P. 471—476.
16. Eltawil K. M., Laryea M., Peltekian K., Molinari M. Rifaximin vs. Conventional oral therapy for hepatic encephalopathy: a meta-analysis // *World J. Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 18. — P. 767—777.
17. Flint H. J., O'Toole P. W., Walker A. W. Special issue: the human intestinal microbiota // *Microbiology.* — 2010. — Vol. 156. — P. 3203—3204.
18. Fouhy E., Ross R. P., Fitzgerald G. F. et al. Composition of the early intestinal microbiota: knowledge, knowledge gaps and the use of high-throughput sequencing to address these gaps // *Gut. Microbes.* — 2012. — Vol. 3. — P. 203—220.
19. Fraher M. H., O'Toole P. W., Quigley E. M. M. Techniques used to characterise the intestinal microbiota: a guide for the clinician // *Nat. Rev. Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 9. — P. 312—322.
20. Gupta A., Dhiman R. K., Kumari S. et al. Role of small intestinal bacterial overgrowth and delayed gastrointestinal transit time in cirrhotic patients with minimal hepatic encephalopathy // *J. Hepatol.* — 2010. — Vol. 53. — P. 849—855.
21. Gratz S. W., Mykkanen H., El-Nezami H. S. Probiotics and gut health: a special focus on liver diseases // *World J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 16. — P. 403—410.
22. Koenig J. E., Spor A., Scalfone N. et al. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome // *PNAS.* — 2011. — Vol. 108. — P. 4578—4585.
23. Lata J., Jurankova J., Kopacova M., Vitek P. Probiotics in hepatology // *World J. Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 17. — P. 2890—2896.
24. Li Z., Yang S., Lin H. et al. Probiotics and antibodies to TNF inhibit inflammatory activity and improve nonalcoholic fatty liver disease // *Hepatology.* — 2003. — Vol. 37. — P. 343—350.
25. Lirussi F., Mastropasqua E., Orando S., Orlando R. Probiotics for non-alcoholic fatty liver disease and/or steatohepatitis // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2007. — Vol. 1. — P. CD005165.
26. Ma X., Hua J., Li Z. Probiotics improve high fat diet-induced hepatic steatosis and insulin resistance by increasing hepatic NKT cells // *J. Hepatol.* — 2008. — Vol. 49. — P. 821—830.
27. Malaguarnera M., Gargante M. P., Malaguarnera G. et al. Bifidobacterium combined with fructo-oligosaccharide versus lactulose in the treatment of patients with hepatic encephalopathy // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2010. — Vol. 22. — P. 199—206.
28. Mariat D., Firmesse O., Levenez F. et al. The Firmicutes/Bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age // *BMC Microbiol.* — 2009. — Vol. 9. — P. 123.
29. McGee R. G., Bakens A., Wiley K. et al. Probiotics for patients with encephalopathy // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2011. — Vol. 11. — P. CD008716.
30. Mittal V. V., Sharma B. C., Sharma P., Sarin S. K. A randomized controlled trial comparing lactulose, probiotics and L-ornithine L-aspartate in treatment of minimal hepatic encephalopathy // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2011. — Vol. 23. — P. 725—732.
31. Nicholson J. K., Holmes E., Kinross J. et al. Host-gut microbiota metabolic interactions // *Science.* — 2012. — Vol. 336. — P. 1262—1267.
32. O'Toole P. W., Claesson M. J. Gut microbiota: changes throughout the lifespan from infancy to elderly // *Int. Dairy J.* — 2010. — Vol. 20. — P. 281—291.
33. Parnell J. A., Raman M., Rioux K. P., Reimer R. A. The potential role of prebiotic fibre for treatment and management of non-alcoholic fatty liver disease and associated obesity and insulin resistance // *Liver Int.* — 2012. — Vol. 32. — P. 701—711.
34. Qin J., Li R., Raes J. et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing // *Nature.* — 2010. — Vol. 464. — P. U59—U70.
35. Quigley E., Stanton C., Murphy E. The gut microbiota and the liver. Pathophysiological and clinical implications // *J. Hepatol.* — 2013. — Vol. 58. — P. 1020—1027.
36. Schwartz A., Taras D., Schafer K. et al. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subject // *Obesity.* — 2010. — Vol. 18. — P. 190—195.
37. Shanahan F. The gut microbiota in 2011. — P. translating the microbiota to medicine // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* — 2011. — Vol. 9. — P. 72—74.
38. Shukla S., Shukla A., Mehboob S., Guha S. Meta-analysis: the effects of gut flora modulation using prebiotics, probiotics and synbiotics on minimal hepatic encephalopathy // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2011. — Vol. 33. — P. 662—671.

39. Szabo G., Bala S., Petrasek J., Gattu A. Gut-liver axis and sensing microbes // *Dig. Dis.* — 2010. — Vol. 28. — P. 737–744.
40. Terjung B., Sцhne J., Lechtenberg B. et al. P-ANCAs in autoimmune liver disorders recognise human beta-tubulin isotype 5 and cross-react with microbial protein FtsZ // *Gut.* — 2010. — Vol. 59. — P. 808–816.
41. Turnbaugh P.J., Ley R.E., Mahowald M.A. et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest // *Nature.* — 2006. — Vol. 444. — P. 1027–1031.
42. Vajro P., Mandato C., Licenziati M.R. et al. Effects of *Lactobacillus rhamnosus* strain GG in pediatric obesity-related liver disease // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2011. — Vol. 52. — P. 740–743.
43. Velayudham A., Dolganiuc A., Ellis M. et al. VSL[®]3 probiotic treatment attenuates fibrosis without changes in steatohepatitis in a diet-induced nonalcoholic steatohepatitis model in mice // *Hepatology.* — 2009. — Vol. 49. — P. 989–997.
44. Wang Y., Liu Y., Sidhu A. et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG culture supernatant ameliorates acute alcohol-induced intestinal permeability and liver injury // *Am. J. Physiol. — Gastrointest. Liver Physiol.* — 2012. — Vol. 303. — P. G32–G41.
45. Xu R.Y., Wan Y.P., Fang Q.Y. et al. Supplementation with probiotics modifies gut flora and attenuates liver fat accumulation in rat nonalcoholic fatty liver disease model // *J. Clin. Biochem. — Nutr.* — 2012. — Vol. 50. — P. 72–77.

С. М. Ткач, К. С. Пучков, Ю. Г. Кузенко

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

Кишечна мікробіота та печінка: патофізіологічні та клінічні взаємозв'язки

Представлено сучасні дані щодо патофізіологічних та клінічних взаємозв'язків між кишечною мікробіотою та печінкою. Зроблено висновок про те, що зміни кишечної мікробіоти відіграють важливу патогенетичну роль у виникненні та прогресуванні деяких захворювань печінки. Модуляція кишечної мікробіоти за допомогою антибіотиків, пребіотиків та пробіотиків є ефективним та перспективним методом лікування.

Ключові слова: кишечна мікробіота, захворювання печінки, лікування.

S. M. Tkach, K. S. Puchkov, Y. G. Kuzenko

O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

Intestinal microbiota and liver: pathophysiological and clinical interrelations

The article presents recent data on the pathophysiological and clinical interrelations between intestinal microbiota and liver. It has been concluded, that changes of intestinal microbiota plays an important pathogenetic role in the initiation and progression of some liver diseases. The modulation of intestinal microbiota with antibiotics, prebiotics and probiotics is an effective and perspective method of treatment.

Key words: intestinal microbiota, liver diseases, treatment.

Контактна інформація

Ткач Сергій Михайлович, д. мед. н., проф.
01030, м. Київ, бульв. Т. Шевченка, 17

Стаття надійшла до редакції 18 серпня 2013 р.