

ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ И ГЕПАТОПРОТЕКТОРНАЯ РОЛЬ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ

УО «Кубанский государственный медицинский университет», г. Краснодар¹,
УО «Ростовский государственный медицинский университет»,
г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация²

В обзоре продемонстрировано, что мировая литература последних лет обогатилась новыми знаниями о роли кишечной микробиоты в развитии неалкогольных хронических заболеваний печени и защите от них. Установлено, что микробиота необходима для поддержания гомеостаза печени при её хронических повреждениях, а низкий базальный уровень бактериальных продуктов делает невозможным включение механизмов защиты печени от токсических факторов.

Изменения в бактериальном сообществе кишечника ассоциируются с патогенезом многих заболеваний печени. Дисбиоз кишечной микробиоты сопровождается повышенной проницаемостью кишечного барьера и транслокацией бактерий и токсинов в печень через окологидротическую и лимфатическую сеть. Большинство хронических заболеваний печени развивается в ответ на нарастающую воспалительную реакцию как последствия дисбиоза и нарушения защитной функции кишечного барьера.

Обсуждены также присущие печени механизмы защиты от развития и прогрессирования её хронических заболеваний, а также защитная функция комменсальных бактерий и превентивные эффекты использования пробиотиков, пребиотиков и коррекции диеты и образа жизни.

Ключевые слова: *неалкогольные хронические заболевания печени, ось «кишечник-печень», кишечная микробиота, дисбиоз, бактериальная транслокация, превентивные стратегии.*

A. T. Bykov, Yu. M. Ambalov, T. N. Malyarenko

LIVER DISEASES: PATHOGENETIC AND HEPATOPROTECTIVE ROLE OF GUT MICROBIOTA

The review demonstrates that the world literature of recent years has been enriched with new knowledge about the role of intestinal microbiota in the development of non-alcoholic chronic liver diseases and protection from them. It has been established, that a microbiota is necessary to maintain the liver homeostasis during its damage, and a low basal level of bacterial products makes it impossible to incorporate protective mechanisms against toxic factors.

Changes in the bacterial community of the intestine are associated with the pathogenesis of many liver diseases. The dysbiosis of the intestinal microbiota is accompanied by an increased permeability

of the intestinal barrier and the translocation of bacteria and toxins into the liver through the vascular and lymphatic near intestinal network. Most liver diseases develop in response to an increasing inflammatory reaction as a consequence of dysbiosis and impaired protective function of the intestinal barrier.

Mechanisms of protection against the development and progression of its chronic diseases, as well as the protective function of commensal bacteria and the preventive effects of the use of prebiotic, probiotics, correction of diet and lifestyle, are also discussed.

Keywords: *nonalcoholic chronic liver diseases, gut-liver axis, gut microbiota, dysbiosis, bacterial translocation, preventive strategies.*

Взаимоотношения

«кишечная микробиота – печень»

Кишечная микробиота недавно стала рассматриваться как новый важный элемент патофизиологии многих внекишечных заболеваний. Печень через воротную вену и лимфатическую околопечёночную сеть тесно контактирует с кишечным трактом и может подвергаться воздействию большого количества бактерий, их компонентов и метаболитов.

Кишечные бактерии могут проникать через эпителиальный барьер кишечника, по крайней мере, двумя основными путями: трансцеллюлярно – через энтероциты, под контролем специфических каналов энтероцитов и мембранных насосов, и парацеллюлярно, через микродефекты в тесных соединениях, удерживающих друг с другом эпителиальные клетки [39]. Чаще всего при здоровой слизистой оболочке транслокация бактерий происходит трансцеллюлярно. В системный кровоток кишечные бактерии могут попадать также двумя путями: через венозную сеть кишечника в воротную вену или вследствие лимфатического дренажа кишки (этот путь является главным, и на экспериментальных моделях вышедшие из просвета кишки бактерии, прежде всего, выявляются в мезентериальных лимфатических узлах). Так как эти узлы в норме стерильны, обнаружение в них бактерий является прямым свидетельством их транслокации из кишечника. Другим маркером перемещения кишечных бактерий является их обнаружение в культуре крови из воротной вены или периферических сосудов, а также выявление эндотоксина в периферической крови. Недавно установлено, что транслокация кишечных бактерий и их продуктов из просвета кишки в мезентериальные лимфатические узлы и другие органы может происходить в небольшом количестве даже через анатомически неповреждённый барьер кишечника, но при этом часть бактерий уничтожается благодаря защитной системе иммунитета стенки кишечника [6]. Если эпителий кишки физически не повреждён, эндогенные бактерии проникают вовне интрацеллюлярным путем и затем попадают в лимфатические сосуды и узлы. Если эпителий повреждён, транслокация бактерий происходит интерцеллюлярно, через соединения эпителиальных клеток, и бактерии напрямую попадают в кровь и лимфатические узлы. В ряде случаев транслокация бактерий может привести к «спонтанной» бактериальной инфекции, а перемещение их фрагментов – к провоспалительному состоянию вследствие высвобождения цитокинов и оксида азота. Только бактериальная транслокация с клиническими последствиями может быть идентифицирована как «патологическая» [39], и проницаемость кишечного барьера тем больше, чем тяжелее, в частности, течение цирроза печени, и наоборот.

В нормальных условиях небольшое количество бактерий или бактериальных метаболитов может попадать через кишечный барьер в печень, но значительная их часть элиминируется слабо активированными клетками Купфера. Когда нормальная физиология печени нарушена, а провоспалительные клетки активированы, кишечный барьер во многом теряет свою защитную функцию. Некоторые бактерии, их фрагменты и токсины, вырабатывающиеся в кишечнике, в этой ситуации могут легко попадать в печень в больших количествах через портальную вену или лимфатические сосуды и способствовать увеличению накопления жировой ткани в печени и про-

грессированию жировой дистрофии печени. В условиях повреждённого кишечного барьера ось «кишечник-печень» может увеличить естественное взаимодействие между кишечными бактериями, их производными и рецепторами печени. Гепатотоксичные бактериальные продукты, достигшие печени через портальную циркуляцию, активируют специфические Толл-подобные рецепторы, распознающие антигены. Эти рецепторы находятся во многих различных клетках печени, в том числе, клетках Купфера, звёздчатых клетках и гепатоцитах [17]. Такое взаимодействие кишечных бактерий и их продуктов с рецепторами печени обеспечивает развитие каскада событий: оксидативный стресс, устойчивость к инсулину, воспаление и фиброз печени [30].

Как известно, в норме печень является основным органом, участвующим во множестве взаимодействий между кишечником и метаболизмом организма хозяина. Установлено, что различные заболевания печени ассоциируются с количественными и качественными изменениями в кишечной микробиоте. Дисбиоз может оказывать влияние на степень стеатоза, воспаления и фиброза печени через множественные взаимодействия с иммунной системой организма хозяина и клетками другого типа. При циррозе печени даже микробиота ротовой полости оказывается обильно представленной в дистальном отделе кишечника, потенциально внося вклад в развитие патологического процесса и тяжесть заболевания. Роль кишечной микробиоты в патологии печени подтверждается тем, что тяжёлые осложнения её заболеваний, такие как печёночная энцефалопатия, эффективно лечатся различными пребиотиками, пробиотиками и антибиотиками. Показано также, что дисбиоз кишечной микробиоты вызывает нарушение иммунного баланса, развитие метаболического синдрома, ожирения, заболеваний печени и изменений воспалительного статуса.

Однако в процессе исследования ассоциаций между кишечной микробиотой и заболеваниями печени у V. Giannelli et al. [15] возник закономерный вопрос: что является первичным – дисбиоз кишечной микробиоты, а как следствие – развитие патологии печени, или хронические заболевания печени первичны и вызывают модификацию печеночной микробиоты? Причинно-следственные связи точно установить трудно, хотя была показана разница в предрасположенности к различным заболеваниям печени у населения стран Запада и Востока [28]. Тем не менее, в наши дни дебатруется концепция, что профиль кишечной микробиоты, наподобие отпечатков пальцев, не изменяется на протяжении жизни человека [20]. В справедливости этой концепции, особенно для цирроза и других заболеваний печени, сомневаются A. Goel et al. [16]. В многочисленных исследованиях последних лет установлено, что разным заболеваниям печени сопутствует различное изменение состава кишечной микробиоты [2, 4, 8, 15, 16, 21, 22, 24, 37]. L. Lin и J. Zhang [21] в своём обзоре привели данные, что у детей с общим иммунным дефицитом и аутоиммунными заболеваниями в кишечной микробиоте преобладают Bacteroidetes и снижена пропорция Firmicutes, в то время как у здоровых детей наблюдается обратное соотношение этих бактерий, а композиция кишечной микробиоты более разнообразна и стабильна [29]. Некоторые авторы склонны считать, что при одном и том же заболевании модуляция кишечной микробиоты не зависит от его этиологии [4]. Другие исследователи убеждены, что, например, при циррозе печени различ-

ной этиологии, включая вирусный гепатит, алкогольное заболевание печени и НАЖДП, кишечная микробиота и механизмы развития фиброза печени и печёночный метаболизм различны, что предопределяет дальнейшее направление развития заболевания [27].

Целью нашей обзорной статьи было на основе анализа зарубежной литературы последних лет продемонстрировать роль кишечной микробиоты в развитии и прогрессировании хронических неалкогольных заболеваний печени и в защите от них.

Кишечная микробиота при неалкогольной жировой дистрофии печени (НАЖДП) и неалкогольном стеатогепатите (НАСГ)

В странах Запада НАЖДП является наиболее частым заболеванием печени, и эту патологию даже называют глобальной эпидемией [23]. 20 % заболеваний НАЖДП осложняются хроническим воспалением печени – неалкогольным стеатогепатитом, НАСГ, который далее ассоциируется с циррозом, портальной гипертензией и гепатоцеллюлярной карциномой. Установлены связи между НАЖДП и метаболическим синдромом, нездоровой диетой, состоянием кишечника, а также дисбиозом [19, 30]. Дисбиоз, как уже отмечалось, усиливает проницаемость кишечного барьера для бактерий и продуктов их жизнедеятельности, тем самым повышая воздействия повреждающих субстанций на печень, что увеличивает её воспаление и фиброз. Неполноценная диета с большим содержанием жиров и сахаров в сочетании с дисбиозом усугубляет эти процессы. Дисбиоз вызывает также изменение моторики кишечника и иммунологические нарушения, которые могут внести вклад в повреждение печени. Дисбиоз кишечной микробиоты вкупе с диетой Западного типа и нездоровым образом жизни человека влияют на тяжесть НАЖДП. Основным осложнением жировой патологии печени является прогрессирование НАЖДП и НАСГ до фиброза и цирроза печени. Патогенетические механизмы, которые приводят к этим возможным негативным исходам, тесно связаны с периферической устойчивостью к инсулину и оксидативным стрессом в гепатоцитах; активация воспалительных сигнальных путей сопровождается некрозом участков воспаления, фиброзом и циррозом печени [23]. В ряде публикаций представлены различия в композиции, количестве и активности компонентов микробиоты при НАЖДП по сравнению с микробиотой при других заболеваниях печени, а также у здоровых людей [2, 19]. Недостаточность функционирования оси ‘кишечник-печень’ (вследствие сверх-роста бактерий тонкого кишечника, дисбиоза микробиоты и увеличенной проницаемости кишечного барьера) – другой ведущий комплексный фактор развития и прогрессирования НАЖДП и НАСГ, подытоживают данные литературы в своей обзорной статье G. Paoletta et al. [30]. Однако ключевые бактерии в составе кишечной микробиоты, которые могут предопределять предрасположенность к развитию жировой патологии печени, ещё не установлены [2].

В обзоре коллектива исследователей из Австрии, Бельгии и США [36] подытожены публикации, свидетельствующие о важной роли кишечной микробиоты в развитии и прогрессировании стеатоза печени, о её вкладе в печёночный липогенез и диффузное накопление жира в клетках печени. В профиле кишечной микробиоты было отмечено увеличение пропорции *Firmicutes/Bacteroidetes*. Содержание только одного из представителей типа *Firmicutes* (*Oscillibacter* spp.) у пациентов с жировой патологией печени может значительно превышать норму. В патологии печени большую роль играет также дисбиоз с избыточным содержанием *Prevotella corpi*, *Campylobacter* и других бактерий [31].

Таким образом, нарушение состояния оси ‘кишечник-печень’ и развитие НАЖДП или НАСГ могут быть опосредованы изменениями функции кишечного барьера и композиции микробиоты [11]. Эти изменения развиваются и в ответ на ди-

етические модуляции, например, на уменьшение употребления пищевых волокон вместе с высоким потреблением сатурированных жиров и специфических ксенобиотиков.

Как НАЖДП, так и НАСГ ассоциируются с изменениями иммунных реакций с эндогенной выработкой биоактивных липидов. Дисбиоз сопряжён также с образованием органических компонентов микробов и продуктов их жизнедеятельности, попадающих в печень и изменяющих её метаболическую активность. Метаболическая эндотоксемия является триггером аккумуляции жира печенью. Опосредованный инфламмосомами дисбиоз также способствует прогрессированию гепатического стеатоза и развитию НАЖДП [40]. Напомним, что инфламмосомы, играющие важную роль в системе врождённого иммунитета, – это особые белковые комплексы в макрофагах и нейтрофилах, которые приводят к запуску воспалительной реакции при контакте клетки с микроорганизмами. Дисбиоз, связанный с недостатком инфламмосом, приводит к нарастанию экспрессии печёночной TNF- α , которая обеспечивает прогрессирование НАСГ.

Однако ещё не полностью установлены ключевые представители микробного сообщества кишечника, которые предопределяют предрасположенность к развитию НАЖДП, или, наоборот, выполняют защитную роль. Решение этих вопросов, безусловно, способствовало бы выработке превентивной стратегии путём направленной модуляции кишечной микробиоты пробиотиками и пребиотиками. Тем не менее, уже выявлено: большие количества *Akkermansia muciniphila* в составе кишечной микробиоты обеспечивают восстановление кишечного барьера, снижение воспаления и контроль вызванного диетой ожирения, в которое вовлекается и печень [13]. Установлено также, что повышенное содержание *Akkermansia muciniphila* в составе кишечной микробиоты находится в обратной корреляционной зависимости с массой висцерального жира и размерами адипоцитов [12]. По результатам двойной слепой рандомизированной клинической серии лечение пациентов с НАЖДП пробиотиками (*Lactobacillus bulgaricus*, *Streptococcus thermophilus*) привело к значительному уменьшению печёночных энзимов. Около 20 лет назад было установлено, что использование пребиотиков, например, пропионата, нормализует композицию микробиоты и снижает стеатоз печени и интенсивность липогенеза. Ферментированные кишечной микробиотой пребиотики способствуют подавлению всех липогенных энзимов и улучшают метаболические связи кишечной микробиоты и печени. В одной из клинических серий употребление пациентами с НАСГ смеси пробиотика (*Bifidobacterium longum*) с пребиотиками (фрукто-олигосахаридами) в течение 24 недель привело к модуляции кишечной микробиоты, существенному уменьшению маркёров воспаления, в том числе фактора α некроза опухоли и С-реактивного белка, а также выраженности стеатоза и индекса активности стеатогепатита [25]. Добавим, что фрукто-олигосахаридами могут вносить вклад в рост *Bifidobacteria* – доминирующей микробной культуры толстого кишечника и снижение роста патогенных бактерий.

Кишечная микробиота при первичном склерозирующем холангите (ПСХ)

Связь между печенью и кишечником опосредуют также синтезирующиеся в печени из холестерина жёлчные кислоты, попадающие из неё в 12-перстную кишку через жёлчные протоки. Установлена связь кишечной микробиоты с гомеостазом кислот и заболеваниями при её изменениях. Например, в экспериментальных исследованиях отсутствие кишечной микробиоты неблагоприятным образом меняет профиль желчных кислот, вызывает развитие первичного склерозирующего холангита; а в лаборатории N. Nakamoto продемонстрировано, что комменсальная микробиота и/или её метаболиты защищают от холестатического фиброза печени [26]. С другой стороны, микробиота модифицирует желчные кислоты, что может изменить предпочтение желчных кислот к связыванию с соот-

ветствующими им рецепторами FXR и TGR5. Дефицит активности FXR защищает от холестатического фиброза печени при непроходимости желчных протоков. Показано также, что активация кишечными бактериями рецепторов TGR5 в бурой жировой ткани приводит к развитию ожирения. Вполне вероятно, что модуляция профиля желчных кислот при изменении композиции кишечной микробиоты влияет на прогрессирование хронических заболеваний печени, в том числе цирроза. Недостаточное поступление желчных кислот в кишечник приводит к избыточному росту патогенных и провоспалительных составляющих микробиома, включая *Porphyromonadaceae* и *Enterobacteriaceae* [32].

Композиция кишечной микробиоты у пациентов с ПСХ отличается от её профиля в норме и при заболеваниях кишечника. В частности, отмечалось меньшее бактериальное разнообразие, чем у здоровых людей, со снижением содержания 11 бактериальных родов, тогда как представительство *Veilonella* было повышено [18, 33]. Более высокое содержание *Veilonella* в микробиоте кишечника ассоциируется также с фиброзом и циррозом печени. В другом исследовании установлено увеличение пропорции мукозальной *Barnesiellaceae* и на генном уровне – *Blautia* [37]. Доказательством важной роли кишечной микробиоты и её метаболитов, как вторичные жёлчные кислоты, являются более выраженные биохимические и гистологические нарушения при экспериментальном ПСХ в условиях отсутствия микробной колонизации кишечника.

Роль кишечной микробиоты в развитии фиброза и цирроза печени и в защите от них

В обзорной статье L. Lin и J. Zhang [21] отмечается, что прогрессирование хронических заболеваний печени, в том числе фиброза, связано с комплексом факторов. В их число входит увеличение проницаемости кишечного барьера для бактерий кишечника и продуктов их жизнедеятельности. Наиболее часто из просвета кишки при циррозе печени перемещаются *Enterobacteriaceae*, *Enterococcus* spp. и *Proteus* spp., а облигатные анаэробы – редко. Транслокация бактерий является важнейшим участником прогрессирования фиброза в процессе развития хронических заболеваний печени [26]. В то же время показано, что микробиота необходима для поддержания гомеостаза печени при её хронических повреждениях [26]. Низкий базальный уровень бактериальных продуктов делает невозможным включение механизмов защиты печени от токсических факторов. Повышенный системный уровень бактериальных продуктов активирует звёздчатые и Купферовские клетки печени, а кроме того, вырабатываемая микробами индол-3-пропионовая кислота вносит вклад в защиту печени от оксидативного стресса. Такими путями комменсальная микробиота может осуществлять защиту против фиброза и цирроза при хроническом повреждении печени, что открывает путь к новой терапевтической тактике при заболеваниях печени, делают вывод L. Lin и J. Zhang [21].

Пациенты с циррозом печени подвержены повышенному риску дисбиоза в связи с разнообразными патологическими взаимодействиями между печенью и желудочно-кишечным трактом. Изменение моторики кишечника, повышенная pH желудочного сока и сниженная концентрация желчных кислот в толстой кишке у пациентов с циррозом может привести к недостаточности регуляции роста кишечных бактерий. Эта недостаточность отражается в более выраженной транслокации патогенных кишечных бактерий и более высоким риске бактериального инфицирования и риске декомпенсации заболевания печени [39]. Кишечные бактерии различаются по способности проникать через кишечный барьер. Например, *Escherichia coli*, *Proteus* и *Enterobacter* ассоциируются с частыми случаями бактериемии, так как они более активно перемещаются из просвета кишечника, чем анаэробы. При циррозе печени для кишечной микробиоты характерен избыточный прирост потенциально патогенных Грам-отрицательных бактерий

(типа *Enterobacteriaceae*, *Bacteroidaceae*) и нарушение баланса комменсантов, патогенов и патобионтов. Напомним, что патобионты – это микроорганизмы, которые в определённых условиях могут вызывать дисфункцию, опосредованно действуя на мукозный иммунитет кишечника. При перемещении в печень через воротную вену или по лимфатической сети они так же, как патогены, могут вызвать развитие в печени системного воспаления, инфицирования и их осложнений вплоть до развития цирроза и его последствий [4, 15]. Повышенную проницаемость кишечного барьера, его недостаточность даже назвали «Ахиллесовой пятой гепатологии» [6]. У пациентов с циррозом по сравнению со здоровыми людьми в микробиоте обнаружено сниженное содержание *Bacteroides* и *Lachnospiraceae*, тогда как концентрация *Proteobacteria*, *Fusobacterium* spp., *Enterobacteriaceae*, *Veillonellaceae* и *Streptococcaceae* была увеличена. Семейство *Enterobacteriaceae* включает такие патогены, как *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, *Klebsiella* и *E. coli*. При ухудшении состояния пациентов отмечается нарастание выраженности и вариабельности модификации кишечной микробиоты [4], что, возможно, свидетельствует о ведущей роли патологии печени в изменении микробиоты. Показано также, что дисбиоз у пациентов с циррозом в определённой мере является следствием низкой концентрации желчи в толстой кишке, что снижает антимикробную её активность и повышает риск сверх-роста бактерий в тонком кишечнике со снижением соотношения *E. prausnitzii*/*E. coli*.

Однако модификацию кишечной микробиоты может вызвать и не сам по себе цирроз печени. Так, например, у пациентов с циррозом после поступления в клинику произошло увеличение содержания в микробиоте *Propionibacteriaceae* и *Halomonadaceae*, которые недавно описаны как потенциальные патогены для человека. Изменять состав кишечной микробиоты может также использование антибиотиков – уже на 4-й день антибиотикотерапии у пациентов с циррозом было установлено нарастание содержания бактерий типа *Firmicutes*, а через неделю доминирующими были члены неавтохтонных групп бактерий: *Streptococcaceae*, *Clostridaceae* и *Bacteroidaceae* [4].

Изменения кишечной микробиоты при циррозе печени проявляются не только качественной, но и количественной модификацией. Количественные изменения микробиоты кишечника при циррозе обусловлены, в том числе, сверхростом тонкокишечных бактерий, который увеличивается с нарастанием тяжести цирроза и является фактором риска развития клинической декомпенсации и спонтанного бактериального перитонита в связи с повышенной транслокацией бактерий. Наиболее чувствительным методом подтверждения бактериальной транслокации при циррозе печени является обнаружение в крови бактериальной ДНК [5], что и было выявлено у 40 % пациентов с прогрессирующим циррозом печени. Активация роста бактерий тонкого кишечника ассоциируется также с замедленной моторикой кишки вследствие автономной дисфункции и действия воспалительных медиаторов на нервномышечные образования, низким уровнем жёлчных кислот в кишечнике и изменённым иммунитетом слизистой оболочки.

В обзоре V. Giannelli et al. [15] представлены доказательства, что частота и выраженность патологической бактериальной транслокации при циррозе печени зависит от тяжести заболевания, и что перемещение ряда бактерий из просвета кишечника в мезентериальные лимфатические узлы предопределяет развитие декомпенсированного цирроза. Транслокация же дериватов бактериальной ДНК или липополисахаридов не ассоциируется с тяжестью цирроза. При циррозе нарушение иммунной защиты может вызвать транслокацию бактерий двумя путями. Повреждение локальной иммунной системы увеличивает способность бактерий перемещаться в мезентериальные лимфатические узлы, а нарушение системы адаптивного иммунитета действует на способность этих же бактерий проникать в системную циркуляцию, вызывая пато-

логические последствия их транслокации, в частности, развитие системных инфекций [15].

Стабилизации нормальной кишечной микробиоты или её модификации в лучшую сторону у пациентов с циррозом может способствовать изменение диеты. Например, ограничение употребления протеина было длительным временем главным приёмом в терапии печёночной энцефалопатии. Однако недавно установлено, что недостаточное поступление с пищей энергии протеина часто лежит в основе прогрессирования заболеваний печени и может негативно влиять на их исход. Отмечается, что соответствующих доказательных исследований изменения микробиоты и эффектов её коррекции при патологии печени всё ещё мало [15]. Эти авторы установили, что кишечная микробиота модулирует воспалительный статус человека при циррозе, и высказали предположение, что кишечный микробиом является изменяющимся компаньоном организма человека, варьирующим согласно не только его здоровью, но и диете, и образу жизни, которых он придерживается. Так, в одном из последних исследований, проведенном в разных научных центрах Испании, была выявлена связь между композицией микробиоты кишечника и физической активностью или пассивностью женщин [9]. У женщин, выполняющих рекомендации ВОЗ по режиму физической активности, по сравнению с женщинами, ведущими малоподвижный образ жизни, были выявлены отличия по 11 бактериальным родам с увеличением представительства бактерий, обеспечивающих здоровье и более низкое процентное содержание жира, включая *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia hominis* и *Akkermansia muciniphila*. Представленные данные также свидетельствуют о подверженности профиля кишечной микробиоты к изменениям в течение жизни и о возможности формирования её защитных свойств, которые, без сомнения, касаются и печени.

Гепатопротекторная роль кишечной микробиоты

В прошлом десятилетии стало ясно, что печень сама по себе обладает средствами защиты от патогенных факторов – в ней содержится большое число иммунных клеток. Установлены потенциальные взаимосвязи между антигенами кишечника, специфическими эндотоксинами и популяцией лимфоцитов печени, которую теперь считают лимфоидным органом. Примерно 4 % всех клеток печени и 80–90 % тканевых макрофагов составляют Купферовские клетки, способные поглощать бактерии и реагировать на бактериальные антигены, включая липополисахариды, вырабатываемые Грам-отрицательными бактериями кишечника, такими как *E. coli*. Около 70 % всего венозного оттока от кишечника вместе с попавшими в неё бактериями, бактериальными компонентами и токсинами, производящимися в кишечнике, поступает в печень по воротной вене. В защиту от них в печени активируется большое число иммунных клеток системы врождённого и адаптивного иммунитета, включая уже упомянутые макрофаги, лимфоциты, а также натуральные клетки-киллеры, дендритные клетки и В-клетки. Вся эта популяция иммунных клеток вместе с непаренхиматозными клетками, включая эндотелиальные и звёздчатые клетки, формирует контролируемый и организованный ответ на попадание в печень сильно действующих воспалительных факторов, являющихся потенциальными системными патогенами.

Однако не только сама печень защищает себя от патогенов. Сравнительно недавно начал интенсивно изучаться вклад кишечной микробиоты в формирование защитной системы печени. Как мы уже упоминали, комменсальная микробиота и/или её метаболиты защищают организм от холестатического фиброза печени [26]. Доказана также гепатопротекторная роль вырабатываемого в кишечной микробиоте пропионата, образующегося в результате ферментации пребиотиков, и который может проникать через кишечный барьер и с портальным кровотоком попадать в печень, где замед-

ляет липогенез и снижает пролиферацию в печени раковых клеток.

Комменсальные микробы взаимодействуют с клетками организма-хозяина в обеспечении иммунного гомеостаза. Кишечная микробиота связана как с системой врождённого, так и адаптивного иммунитета, но при хронических заболеваниях печени, например, при циррозе, иммунная защита нарушается и ослабевает контроль кишечной экосистемы [35]. Механизмы иммуномодуляции с участием кишечной микробиоты подробно обсуждены в обзоре L. Lin и J. Zhang [21]. Оказалось, что в первичный иммунный ответ кишечника вовлечена ДНК комменсальных бактерий, а сигналы от ряда Грам-положительных бактерий, *Bacillus subtilis*, например, ассоциируются с недорегулированием провоспалительных медиаторов IL-4 и IL-6 и сверх-регуляцией противовоспалительного цитокина IL-10. Позитивную роль играют также сигнальные молекулы непатогенной *Escherichia coli*, которые могут стимулировать связанные с иммунитетом сигнальные пути. Сигналы и вещества, вырабатываемые комменсальными бактериями, играют важную роль в развитии иммунной ткани, связанной с кишечником. Комменсальные бактерии могут модулировать реакции как обычных, так и регуляторных Т-клеток (Трег-клеток), что необходимо для эффективной защиты организма хозяина против патогенов и иммунопатологических последствий. Трег-клетки в норме способны ингибировать реакции обычных Т-клеток на комменсальные бактерии, что может предупреждать развитие воспалительных заболеваний. Комменсальные *Bifidobacterium infantis* 35624 и *Bacteroides fragilis* обеспечивают генерацию и функцию Трег-клеток и, тем самым, поддержку гомеостаза и защиту путём активации врождённого иммунитета, предупреждая значимую для печени транслокацию кишечных бактерий и распространение таких патогенов, как *Salmonella typhimurium* и других. Биоактивные факторы, секретируемые *Bifidobacterium infantis*, улучшают функцию кишечного барьера. Противовоспалительными эффектами обладают *Bact. spp.*, *Lactobacillus spp.*, комменсальная *E. coli* (секретируемый этим видом *E. coli* индол снижает прикрепление патогенной *E. coli* к клеткам эпителия кишечника) и *Akkermansia muciniphila*. В иммунные модуляции и в восстановление кишечного барьера вовлечены, в частности, *Bacteroides thetaiotaocillus spp.* и *Akkermansia muciniphila*.

Пробиотики (живые микроорганизмы, обеспечивающие эффект улучшения здоровья человека при введении их в организм, в адекватных количествах в виде пищевых добавок), позитивно изменяют композицию кишечной микробиоты, её взаимодействие с иммунной системой и кишечным эпителием. Пробиотики могут включать элементы нормальной флоры кишечника. Например, в коммерциализированные пробиотики включаются бактерии молочной кислоты (*Clostridium Bacillus* Грам-положительные бактерии и *Actinomyces* Грам-положительные *Bifidobacteria*). Дополнительно попадая в организм, они становятся в кишечнике преобладающими и снижают или предотвращают повреждающее действие патогенных бактерий.

Таким образом, мировая литература последних лет обогатилась новыми знаниями о роли кишечной микробиоты в развитии заболеваний печени и защите от них. Установлено, что микробиота необходима для поддержания гомеостаза печени при её хронических повреждениях [26], а низкий базальный уровень бактериальных продуктов делает невозможным включение механизмов защиты печени от токсических факторов.

Изменения в бактериальном сообществе кишечника ассоциируются с патогенезом многих заболеваний печени. Дисбиоз кишечной микробиоты сопровождается повышенной проницаемостью кишечного барьера и транслокацией бактерий и токсинов через сосудистую и лимфатическую сеть в печень и другие органы. Большинство хронических заболеваний печени развиваются в ответ на нарастающую воспалитель-

ную реакцию на последствия дисбиоза и нарушения защитной функции кишечного барьера. Так, например, показано, что вслед за развитием кишечного дисбиоза с преобладанием *Firmicutes* диагностируются токсические заболевания печени, включая фиброз печени и НАСГ, что свидетельствует о вовлечении кишечной микробиоты в метаболические и иммунологические аспекты здоровья человека [21]. В развитие хронических заболеваний печени может вносить вклад энтеротип кишечного микробиома индивида. Кроме того, могут оказывать влияние внешнесредовые, генетические и иммунологические факторы, нарушающие нормальное функционирование оси «кишечник-печень», а также диетические предпочтения, особенно у пациентов с ожирением, придерживающихся Западной диеты, богатой жирами и сахарами [1, 28]. Оказалось, что диетические факторы – более сильные детерминанты изменения микробиоты, чем заболевания печени сами по себе.

Разница в распространённости в странах Запада и Востока таких неинфекционных заболеваний, как первичный склерозирующий холангит, первичный билиарный цирроз или НАЖДП генетически обусловлена, но нарастание их в странах Запада или среди населения Азии, практикующего Западную диету, нельзя объяснить генетическими особенностями, которые в течение последнего столетия не изменились [28]. Следовательно, различия в распространённости НАЖДП и других неалкогольных заболеваний печени у населения разных регионов мира в большей мере связаны с диетическими предпочтениями и образом жизни, чем с географическими различиями регионов проживания и обусловленными ими различиями в композиции микробиома [10, 28].

Моделльные исследования однозначно связали кишечную микробиоту с развитием патологии печени [26]. Анализ клинических серий последних лет позволил многим исследователям сделать заключение о справедливости гипотезы, что повреждения барьера кишечника могут привести к прохождению токсинов, антигенов или бактерий в организм и сыграть патогенетическую роль в развитии хронических заболеваний печени [15, 19, 22, 34]. Однако одной повышенной проницаемости кишечного барьера недостаточно для развития патологической транслокации бактерий; для этого необходимо ещё и нарастание их количества. Некоторые авторы считают, что в связи с ограниченным числом данных по человеку, вопрос о роли кишечной микробиоты в патогенезе, например, НАЖДП ещё открыт для дискуссии [8]. Есть мнение, что энтеротипы микробиома индивидов могут использоваться для предвидения развития в будущем ряда заболеваний, в том числе, патологии печени [28]. Расширяется использование пробиотиков для модифицирования кишечной микробиоты как превентивной и лечебной стратегии при неалкогольных хронических заболеваниях печени [27, 30], в том числе, с целью коррекции системного метаболизма у пациентов с циррозом [21, 38]. Доказано, что изменение микробиоты при использовании пробиотиков, пребиотиков и коррекции диеты уменьшают выраженность гепатического стеатоза, локального и системного воспаления и осложнений при циррозе [7, 12].

В целом, многие исследования улучшили наше понимание взаимоотношений между кишечной микробиотой и печенью в рамках оси «кишечник-печень», в патогенезе хронических заболеваний печени и их осложнений [3, 11, 14, 15, 30]. Проведенная нами систематизация и обобщение полученных в ведущих научных центрах разных стран данных позволили установить исключительную фундаментальную и практическую значимость данной проблемы. Установленная возможность коррекции изменённой микробиоты путём использования пробиотиков, пребиотиков и модификации диеты открывает путь к перспективным стратегиям лечения и профилактики хронических заболеваний печени и их осложнений и свидетельствует о необходимости дальнейших углублённых исследований в этой области.

Литература

1. Быков, А. Т., Шапошников А. В., Маляренко Т. Н. Микробиота кишечника: вклад в здоровье и профилактику заболеваний человека // Медицинский журнал. – 2016. – № 4. – С. 16–26.
2. Abdou, R. M., Zhu L., Baker R. D. et al. Gut microbiota of nonalcoholic fatty liver disease // Dig. Dis. Sci. – 2016. – Vol. 61. – P. 1268–1281.
3. Archarya, C., Bajaj J. S. Gut microbiota and complications of liver disease // Gastroenterol. Clin. North Am. – 2017. – Vol. 46. – № 1. – P. 155–169.
4. Bajaj, J. S., Heuman D. M., Hylemon P. B. et al. Altered profile of human gut microbiome is associated with cirrhosis and its complications // J. Hepatol. – 2014. – Vol. 60. – P. 940–947.
5. Bellot, P., Francès R., Such J. Pathological bacterial translocation in cirrhosis: pathophysiology, diagnosis and clinical implications // Liver Intern. – 2013. – Vol. 33. – P. 31–39.
6. Benten, D., Wiest R. Gut microbiome and intestinal barrier failure – “Achilles heel” in hepatology? // J. Hepatol. – 2012. – Vol. 56. – P. 1221–1223.
7. Bhat, M., Arendt B. M., Bhat V. et al. Implication of the intestinal microbiome in complications of cirrhosis // World J. Hepatol. – 2016. – Vol. 8, № 27. – P. 1128–1136.
8. Boursier, J., Diehl A. M. Implication of gut microbiota in non-alcoholic fatty liver disease // PLoS Pathol. – 2015. – Vol. 11, № 1. – P. e1004559.
9. Bressa, C., Bailèn-Andrino M., Pèrez-Santiago J. et al. Differences in gut microbiota profile between women with active lifestyle and sedentary women // PLoS ONE. – 2017. – Vol. 12, № 2. – P. e0171352.
10. Cani, P. D., Everard A. Talking microbes: when gut bacteria interact with diet and host organs // Mol. Nutr. Res. – 2016. – Vol. 60. – P. 58–66.
11. 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. Diseases. – 2012. – Vol. 22, Iss. 6. – P. 471–476.
12. Dao, M. C., Everard A., Aron-Wisniewsky J. et al. Akkermansia muciniphila and improved metabolic health during dietary intervention in obesity: relationship with gut microbiome richness and ecology // Gut. – 2016. – Vol. 65. – P. 426–436.
13. Everard, A., Belzer C., Geurts L. et al. Cross-talk between Akkermansia muciniphila and intestinal epithelium controls diet-induced obesity // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2013. – Vol. 110. – P. 9066–9071.
14. Fukui, H. Gut-liver axis in liver cirrhosis: how to manage leaky gut and endoxemia // World J. Gastroenterol. – 2015. – Vol. 7. – P. 425–442.
15. Giannelli, V., Di Gregorio V., Iebba V. et al. Microbiota and the gut-liver axis: bacterial translocation, inflammation and infection in cirrhosis // World J. Gastroenterol. – 2014. – Vol. 20(45). – P. 16795–16810.
16. Goel, A., Gupta M., Aggarwal R. Gut microbiota and liver disease // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2014. – Vol. 29. – P. 1139–1148.
17. Kesar, V., Odin J. A. Toll-like receptors and liver disease // Liver Int. – 2014. – Vol. 34. – P. 184–196.
18. Kummel, M., Holm K., Anmarkud J. A. et al. The gut microbial profile in patients with primary sclerosing cholangitis is distinct from patients with ulcerative colitis without biliary disease and healthy control // Gut. – 2017 April. – Vol. 66, № 4. – P. 611–619.
19. Leung, C., Rivera L., Furness J. B., Angus P. W. The role of the gut microbiota in NAFLD // Nature Rev. Gastroenterol. Hepatol.: Nature Research. – 2016. – Vol. 13. – P. 412–416.
20. Li, K., Bihan M., Methè B. A. Analyses of the stability and core taxonomic memberships of human microbiome // PLoS One. – 2013. – Vol. 8. – P. e63139.
21. Lin, L., Zhang J. Role of intestinal microbiota and metabolites on gut homeostasis and human diseases // BMC Immunology. – 2017. – Vol. 18, № 2. – P. 25 p.
22. Llorente, C., Schnabl B. The gut microbiota and liver disease // Cel. Molec. Gastroenterol. Hepatol. 2015. – № 1. – P. 275–284.

23. *Loomba, R., Sanyal A. J.* The global NAFLD epidemic // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2013. – Vol. 10. – P. 686–690.
24. *Macnaughtan, J., Jalan R.* Clinical and pathophysiological consequences of alterations in the microbiome in cirrhosis // *Am. J. Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 110. – P. 1399–1410.
25. *Malaguarnera, M., Vacante M., Antic T. et al.* Bifidobacterium longum with fructo-oligosaccharides in patients with non-alcoholic steatohepatitis // *Dig. Dis. Sci.* – 2012. – Vol. 57. – P. 545–553.
26. *Mazagova, M., Wang L., Anfora A.T. et al.* Commensal microbiota is hepatoprotective and prevents liver fibrosis in mice // *FASEB J.* – 2015. – Vol. 29. – P. 1043–1055.
27. *Minemura, M., Shimizu Y.* Gut microbiota and liver diseases // *World J. Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 21. – P. 1691–1702.
28. *Nakamoto, N., Schnabl B.* Does the intestinal microbiota explain differences in the epidemiology of liver disease between East and West? // *Inflamm. Intest. Dis.* – 2016. – Vol. 1. – P. 3–8.
29. *Nakayama, J., Watanabe K., Jiang J. et al.* Diversity in gut bacterial community of school-age children in Asia // *Sci. Report.* – 2015. – Vol. 5. – P. 8397.
30. *Paolella, G., Mandato C., Pierri L. et al.* Gut-liver axis and probiotics: their role in non-alcoholic fatty liver disease // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20, № 42. – P. 15518–15531.
31. *Pedersen, H. K., Gudmundsdottir V., Nielsen H. B. et al.* Human gut microbes impact host serum metabolome and insulin sensitivity // *Nature.* – 2016. – Vol. 535. – P. 376–378.
32. *Ridlon, J. M., Kang D. J., Hylemon P. B. et al.* Bile acids and the gut microbiome // *Curr. Opin. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 30. – P. 332–338.
33. *Sabino, J., Vieira-Silva S., Machiels K. et al.* Primary sclerosing cholangitis is characterised by intestinal dysbiosis independent from IBD // *Gut.* – 2016. – Vol. 65. – P. 1681–1689.
34. *Schnabl, B., Brenner D. A.* Interactions between intestinal microbiome and liver diseases // *Gastroenterology.* – 2014. – Vol. 146. – P. 1513–1524.
35. *Sipeki, N., Antal-Szalmás P., Lakatos P. L., Papp M.* Immune dysfunction in cirrhosis // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20. – P. 2564–2577.
36. *Tilg, H., Cani P. D., Mayer E. A.* Gut microbiome and liver diseases // *Gut.* – 2016. – Vol. 65, № 12. – P. 2035–2044.
37. *Torres, J., Bao X., Goel A. et al.* The features of mucosa-associated microbiota in primary sclerosing cholangitis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2016. – Vol. 46. – P. 790–801.
38. *Usami, M., Miyoshi M., Yamashita H.* Gut microbiota and host metabolism in liver cirrhosis // *World J. Gastroenterol.* – 2015 Nov. 7. – Vol. 21, № 41. – P. 11597–11608.
39. *Wiest, R.* The gut microbiome and cirrhosis: basic aspects. In: de Franchis R. (ed). *Portal Hypertension VI.* Springer Intern. Publishing, Switzerland. – 2016. – Chapter 18. – P. 139–168.
40. *Xiao, J., Tipoe G. L.* Inflammasomes in non-alcoholic fatty liver disease // *Fronty. Biosci. (Landmark Ed.).* – 2016. – Vol. 21. – P. 683–695.