

УДК 616.36-002:616.34
<http://dx.doi.org/10.22328/2413-5747-2023-9-3-24-39>

ИЗМЕНЕНИЕ СОСТАВА КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С, НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ НА РАЗЛИЧНЫХ СТАДИЯХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ

¹Н. А. Ефремова*, ¹А. О. Никифорова, ^{1,2}В. А. Грешнякова

¹ Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

ВВЕДЕНИЕ. Микробиота кишечника человека представляет собой совокупность микроорганизмов, находящихся в симбиозе с организмом хозяина. Преобладание бактерий типов *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria* является характерной чертой кишечной микробиоты человека. Однако состав кишечной микробиоты (КМ) подвержен изменению под влиянием ряда факторов. Доказано влияние оси «кишечник–печень» на патогенез многих хронических заболеваний печени различной этиологии как инфекционной, так и метаболической. Вместе с тем в проанализированной литературе данные о взаимосвязи характера изменений КМ и стадии поражения печени весьма противоречивы.

ЦЕЛЬ. Обновление и систематизация представлений о характере изменений состава кишечной микробиоты при хроническом гепатите С (ХГС) и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) на различных стадиях заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проведен анализ научной литературы, посвященной изменениям КМ при хронических заболеваниях печени с учетом их этиологии и стадии заболевания, в частности при хроническом вирусном гепатите С и НАЖБП. Поиск проводился в базах данных PubMed, Google Scholar, eLIBRARY за 2000–2023 гг. по ключевым словам: кишечная микробиота; микробиота при гепатите С; микробиота при НАЖБП; микробиота при фиброзе печени; прогрессирование фиброза печени. Было проанализировано 60 научных статей, отобрано 42 источника, из которых более 60 % изданы в течение последних пяти лет.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В обзоре представлены результаты оригинальных исследований, описывающих основные таксономические различия между микробиомами здоровых людей и пациентов с ХГС, осложненных формированием цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Так, у пациентов с вирусным циррозом печени отмечено обеднение кишечных комменсалов *Lachnospiraceae* и *Ruminococcaceae* и значительное обогащение *Streptococcaceae*, *Lactobacillaceae* и *Enterobacteriaceae*.

У пациентов с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) и F > II выявлено обогащение КМ *Phylum Bacteroides* и *Proteobacteria*, *Families Lachnospiraceae* и *Enterobacteriaceae*, *Genera Blautia* и *Escherichia* при одновременном снижении *Prevotella*.

ОБСУЖДЕНИЕ. Анализ таксономических единиц КМ в описанных ранее исследованиях не выявил значимых различий в зависимости от этиологии основного заболевания. Однако при ХГС отмечалось снижение представителя *phylum Firmicutes* - *Ruminococcaceae* в отличие от НАЖБП. Более четкая связь прослеживается в изменении кишечной микробиоты при F(III–IV) независимо от этиологии. Так, при продвинутом фиброзе печени и циррозе печени (ЦП) как ХГС, так и НАЖБП этиологии описано обогащение КМ за счет увеличения *phylum Proteobacteria*, в частности рода *Escherichia* и *phylum Firmicutes* (*Blautia*, *Veillonellaceae*). В проанализированных исследованиях при F(III–IV) отмечается обогащение микробиоты благодаря увеличению *phylum Bacteroidetes*. Относительно рода *Prevotella* обнаружены противоречивые результаты. Кроме того, приводятся неоднозначные данные относительно родов *Lactobacillus*, *Ruminococcaceae* и *Bifidobacteria*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: По результатам проведенного анализа литературы были получены противоречивые данные о составе КМ у пациентов с ХГС и НАЖБП. Возможно, это обусловлено величиной выборки, неоднородностью исходных данных при отборе в исследование пациентов. Прослеживается связь между составом микробиоты и персистирующим воспалительным процессом, выраженным фиброзом печени. КМ отражает не только функциональные нарушения при хронических заболеваниях печени различной этиологии, но и может служить диагностическим индикатором их прогрессирования.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: морская медицина, кишечная микробиота, микробиом, хронический гепатит С, неалкогольная жировая болезнь печени, НАЖБП, фиброз печени, цирроз печени, микробиота при гепатите С, микробиота при НАЖБП, микробиота при фиброзе печени

© Авторы, 2023. Издатель ООО Балтийский медицинский образовательный центр. Данная статья распространяется на условиях «открытого доступа», в соответствии с лицензией ССВУ-NC-SA 4.0 («Attribution-NonCommercial-Share-Alike») / «Атрибуция-Некоммерчески-Сохранение Условий» 4.0), которая разрешает неограниченное некоммерческое использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии указания автора и источника. Чтобы ознакомиться с полными условиями данной лицензии на русском языке, посетите сайт: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ru>

*Для корреспонденции: Ефремова Наталья Александровна, e-mail: efremova_na@list.ru

*For correspondence: Natalya A. Efremova, e-mail: efremova_na@list.ru

Для цитирования: Ефремова Н.А., Никифорова А.О., Грешнякова В.А. Изменение состава кишечной микробиоты у пациентов с хроническим гепатитом С, неалкогольной жировой болезнью печени на различных стадиях заболеваний печени // *Морская медицина*. 2023. Т. 9, № 3. С. 24-39, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2413-5747-2023-9-3-24-39>.

For citation: Efremova N.A., Nikiforova A.O., Greshnyakova V.A. Changes in the composition of gut microbiota in patients with chronic hepatitis c, non-alcoholic fatty liver disease at different stages of liver disease // *Marine medicine*. 2023. Vol. 9, No. 3. P. 24-39, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2413-5747-2023-9-3-24-39>.

CHANGES IN THE COMPOSITION OF GUT MICROBIOTA IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C, NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE AT DIFFERENT STAGES OF LIVER DISEASE: A REVIEW

¹Natalya A. Efremova*, ¹Alexandra O. Nikiforova, ^{1,2}Vera A. Greshnyakova

¹Children's Research and Clinical Center for Infectious Diseases, St. Petersburg, Russia

²Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

INTRODUCTION. The human gut microbiota is a set of microorganisms that are in symbiosis with the host organism. The predominance of bacteria of Bacteroidetes, Firmicutes, Actinobacteria types is a characteristic feature of human gut microbiota. However, the composition of the gut microbiota is subject to change under the influence of a number of factors. The influence of the gut-liver axis on the pathogenesis of many chronic liver diseases of various etiologies, both infectious and metabolic, has been proven. At the same time, in the analyzed literature, the data on the relationship between the nature of GM changes and the stage of liver damage are quite controversial.

OBJECTIVE. Updating and systematization of ideas about the nature of changes in the composition of intestinal microbiota in chronic hepatitis C (CHC) and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) at different stages of the disease.

MATERIALS AND METHODS. We analyzed the scientific literature on GM changes in chronic liver diseases with regard to their etiology and disease stage, in particular in chronic viral hepatitis C and NAFLD. The search was conducted in PubMed, Google Scholar, and eLIBRARY databases for 2000-2023 using the following keywords: gut microbiota; microbiota in hepatitis C; microbiota in NAFLD; microbiota in liver fibrosis; liver fibrosis progression. Sixty scientific articles were analyzed and 42 sources were selected, of which more than 60% were published within the last five years.

RESULTS. This review presents the results of original studies describing the main taxonomic differences between the microbiomes of healthy individuals and patients with CHC complicated by the formation of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC). Thus, patients with viral cirrhosis showed impoverishment of intestinal commensals *Lachnospiraceae* and *Ruminococcaceae* and significant enrichment of *Streptococcaceae*, *Lactobacillaceae* and *Enterobacteriaceae*. In patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and F>II, enrichment of GM *Phylum Bacteroides* and *Proteobacteria*, *Families Lachnospiraceae* and *Enterobacteriaceae*, *Genera Blautia* and *Escherichia*, with a concomitant decrease of *Prevotella* was detected.

DISCUSSION. The analysis of GM taxonomic units in the previously described studies did not reveal significant differences depending on the etiology of the underlying disease. However, a decrease in the representative of the *phylum Firmicutes - Ruminococcaceae* was observed in CHC in contrast to NAFLD. A more distinct relationship can be observed in the changes of intestinal microbiota in F(III-IV) irrespective of etiology. Thus, in advanced liver fibrosis and cirrhosis of both CHC and NAFLD etiologies, enrichment of GM has been described due to an increase in *phylum Proteobacteria*, in particular the *genus Escherichia* and *phylum Firmicutes (Blautia, Veillonellaceae)*. In the studies analyzed, at F(III-IV), an enrichment of the microbiota is observed due to an increase in the *phylum Bacteroidetes*. Regarding the *genus Prevotella*, contradictory results were found. In addition, there are ambiguous data regarding the *genera Lactobacillus, Ruminococcaceae* and *Bifidobacteria*.

CONCLUSION. Based on the results of the literature review, we obtained contradictory data on GM composition in patients with CHC and NAFLD. This may be due to the size of samples, heterogeneity of initial data during the selection of patients in the study. The relationship between the composition of microbiota and persistent inflammatory process, expressed liver fibrosis is observed. GM reflects not only functional disorders in chronic liver diseases of various etiologies, but can also serve as a diagnostic indicator of their progression.

KEYWORDS: marine medicine, gut microbiota; microbiome; chronic hepatitis C; non-alcoholic fatty liver disease; NAFLD; liver fibrosis; cirrhosis of the liver; progression of liver fibrosis; microbiota in hepatitis C; microbiota in NAFLD; microbiota in liver fibrosis

Введение. Заболевания печени являются одной из ведущих причин инвалидизации и смертности во всем мире. Патогенетические механизмы их развития и прогрессирования, несмотря на многочисленные исследования, изучены недостаточно [1]. До настоящего времени существует пробелы в понимании некоторых аспектов – фиброгенеза, воспалительной активности, а также регресса фиброза. Нет полного представления и в отношении роли кишечной микробиоты (КМ), как патогенетического звена патологии печени.

Кишечная микробиота заселяет кишечный тракт человека и представляет собой сложную симбиотическую экосистему, включающую, по разным данным, около 100 триллионов бактерий, вирусов и грибов. Геном этих микроорганизмов превосходит геном человека стократно [1]. КМ сосуществует в гармонии с макроорганизмом, и их взаимовыгодные отношения приводят к осуществлению множества полезных функций в организме, таких как поддержание нормального функционирования иммунной системы, предотвращение колонизации патогенными микроорганизмами, абсорбция и переваривание питательных веществ.

При изучении КМ особое внимание уделяется не только видовому составу микроорганизмов, но и соотношению потенциально патогенных штаммов с представителями нормальной флоры. На основании изменения данного соотношения были разработаны индексы, предназначенные для прогноза течения хронических гепатитов, осложненных циррозом печени, и оценки риска возможных осложнений. Так, низкое значение коэффициента цирроза и дисбактериоза *cirrhosis dysbiosis ratio (CDR)*, предложенного J.S. Вajaј позволяет прогнозировать высокий риск летальности в течение 30 дней [2, 3]. Кроме того, добавление CDR к шкале оценки терминальной стадии заболеваний печени MELD (*Model for End Stage Liver Disease*) повышает ее прогностическую ценность у пациентов с циррозом печени [2].

Секвенирование рибосомальной РНК 16S позволило изучить состав КМ, который представлен следующими основными группами: *Firmicutes*, *Bacteroides*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria* и *Verrucomicrobia*, при этом на типы *Firmicutes* и *Bacteroides*, как правило, приходится около 90 % всей микробиоты [4, 5].

Однако состав КМ во многом зависит от этнической группы, возраста, типа питания и других факторов. Так, цельногеномный анализ микробиомов кишечника в Российской Федерации хотя и показал, что доминирующий состав был схож с таковыми в других популяциях, тем не менее было выявлено преобладание в структуре бактерий из *phylum Firmicutes* и *Actinobacteria*, питательно ориентированных на крахмал, что непосредственно связано с особенностями пищевого поведения человека [6].

Особую группу пациентов представляют дети, так как КМ претерпевает значительные изменения по мере взросления ребенка: от «младенческой» до «взрослой». Состав «младенческой» зависит от гестационного возраста на момент рождения, способа родоразрешения, рациона питания. Несмотря на сходство со «взрослой», КМ у детей может отличаться соотношением представленных видов. Таким образом, кишечная микрофлора и микробиом претерпевают непрерывное и стойкое развитие на протяжении всей жизни от простой неонатальной микробиоты с преобладанием факультативных анаэробных бактерий, таких как *Enterobacteria*, *Enterococci* и *Streptococci*, к более сложному близкому по составу «взрослому» типу, который формируется к первым нескольким годам жизни с большим разнообразием и способностью к биосинтезу витаминов и перевариванию полисахаридов [7, 8].

Научный интерес к кишечной микробиоте обусловлен наличием ее тесной связи с печенью, именуемой осью кишечник–печень, а также рядом внекишечных органов.

Существующая двусторонняя связь в оси кишечник–печень возникает в результате интеграции сигналов, генерируемых диетическими, генетическими факторами и факторами окружающей среды [9, 10].

Ось кишечник–печень является результатом тесного анатомического, функционального и иммунологического двунаправленного взаимодействия желудочно-кишечного тракта и печени. Это взаимодействие реализуется посредством портального кровообращения и функционирования ретикуло-эндотелиальной системы печени, охватывая сложные метаболические и иммунные механизмы. Эпителий кишечника представляет собой естественный барьер для микроорганизмов и продуктов их метаболизма. В случае увеличения его прони-

цаемости компоненты клеточной стенки бактерий – пептидогликаны, липополисахариды, являясь патоген-ассоциированными молекулярными паттернами (РАМР), распознаются через Toll-like-рецепторы и NOD-like-рецепторы, что приводит к активации ядерного фактора каппа В и выработке провоспалительных цитокинов и хемокинов [11]. Помимо непосредственного повреждения гепатоцитов РАМР способны активировать звездчатые клетки печени, участвующие в гиперпродукции коллагена и прогрессировании фиброза [12]. Наряду с повышенной проницаемостью кишечника бактериальная транслокация ухудшает метаболизм желчных кислот, что, в свою очередь, способствует изменению КМ в виде разрастания бактериальных микробных сообществ [13]. Было доказано влияние оси кишечник–печень на патогенез многих хронических заболеваний печени различной этиологии – как инфекционной, так и метаболической. Вместе с тем в проанализированной литературе данные о взаимосвязи характера изменений КМ и стадии поражения печени весьма противоречивы [14].

Таким образом, нарушение функциональной активности печени может приводить к нарушениям состава микробиоты, и состав микробиома впоследствии способен влиять на отдельные звенья патогенеза заболевания печени, что может приводить к их прогрессированию.

Цель. Обновление и систематизация представлений о характере изменений состава кишечной микробиоты при хроническом гепатите С (ХГС) и НАЖБП на различных стадиях заболевания.

Материалы и методы. Проведен анализ научной литературы, посвященной изменениям кишечной микробиоты при хронических заболеваниях печени с учетом их этиологии и стадии заболевания, в частности при хроническом вирусном гепатите С и НАЖБП. Поиск проводился в базах данных PubMed, Google Scholar, eLIBRARY за 2011–2023 гг. по ключевым словам: кишечная микробиота; микробиота при гепатите С; микробиота при НАЖБП; микробиота при фиброзе печени; прогрессирование фиброза печени. Было проанализировано 60 научных статей, отобрано 42 источника, из которых более 60 % изданы в течение последних пяти лет.

Результаты. Микробиота кишечника человека представляет собой сложную, динамичную

и пространственно неоднородную экосистему, населенную мириадами микроорганизмов, взаимодействующих друг с другом и с макроорганизмом, которую представляют в достаточной степени устойчивые саморегулирующиеся сообщества [10]. Микробиом кишечника играет важную роль в поддержании гомеостаза организма хозяина, однако под воздействием хорошо знакомых нам факторов (питание, воздействие окружающей среды, заболевания, антибиотики) происходит подавление нормальной микрофлоры кишечника. В этих условиях освободившиеся ниши слизистой оболочки кишечника занимают патобионты, или условно-патогенные микроорганизмы. Однако важно заметить, что помимо видового состава микробиоты кишечника, видоизменяется и метаболом. Развивающиеся метаболические нарушения в конечном итоге приводят к функциональным и регуляторным нарушениям, препятствуют полноценному взаимодействию микробиома и макроорганизма. Одним из важных шагов в понимании роли микробиоты в жизни человека было формирование концепции так называемых микробных осей влияния: кишечник–печень, кишечник–головной мозг, кишечник – сердце и других. Такой подход позволяет систематизировать знания о механизмах взаимодействия микробиоты, находящейся в кишечнике, с различными органами и системами макроорганизма, а также планировать научные и клинические исследования.

Изменение состава кишечной микробиоты при хроническом гепатите С (ХГС). Среди оригинальных исследований, посвященных анализу состава КМ у пациентов с ХГС на различных стадиях заболевания (ХГС без/с ЦП, ГЦК), в доступных источниках нами был найден ряд работ, проведенных преимущественно на когортах взрослых пациентов. У детей с ХГС подобные исследования не найдены, что, вероятно, обусловлено низкой частотой развития продвинутого фиброза печени в детской популяции.

В исследовании А.М. Алу описаны основные таксономические различия между микробиомами здоровых людей и пациентов с ХГС, осложненным формированием цирроза печени. На уровне родов выявлено значимое обогащение *Prevotella*, *Acinetobacter*, *Veillonella*, *Phascolarctobacterium* и *Faecalibacterium* у группы пациентов с вирусным циррозом (табл. 1).

Особенности кишечной микробиоты при хроническом гепатите С (ХГС)

Features of the gut microbiota in chronic hepatitis C

Исследование	Дизайн исследования	Стадия фиброза печени	Обогащение микробиоты	Обеднение микробиоты
Aly A.M., et al. Gut microbiome alterations in patients with stage 4 hepatitis C. 2016	6 пациентов F(IV); 8 человек – контроль	ХГС F(IV)	Genera <i>Prevotella</i> <i>Faecalibacterium</i> <i>Acinetobacter</i> <i>Veillonella</i> <i>Phascolarctobacterium</i>	Genera <i>Ruminococcus</i> <i>Bifidobacterium</i> <i>Clostridium</i>
Bajaj J.S., et al. HCV eradication does not impact gut dysbiosis or systemic inflammation in cirrhotic patients. 2016	105 пациентов – F(IV) (21 – с УВО, 84 – без УВО) 45 – контроль	ХГС F(IV)	Families <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Clostridiales XIV</i> <i>Lachnospiraceae</i> <i>Ruminococcaceae</i>	
Heidrich B., et al. Intestinal microbiota in patients with chronic hepatitis C with and without cirrhosis compared with healthy controls. 2018	95 пациентов с ХГС 57 – < F(IV) 38 – F(IV) 50 человек – контроль	ХГС < F(IV)	Genera <i>Butyricimonas</i> spp. <i>Victivallis</i> spp. <i>Citrobacter</i> spp. <i>Clostridium sensu stricto</i> spp. <i>Pediococcus</i> spp.	Genera <i>Flavonifractor</i> spp. <i>Megasphaera</i> spp. <i>Pseudoflavonifractor</i> spp. <i>Acetivibrio</i> spp.
		ХГС F(IV)	<i>Veillonella</i> spp. <i>Lactobacillus</i> spp. <i>Streptococcus</i> ssp. <i>Alloprevotella</i> spp. <i>Akkermansia</i> spp. <i>Bifidobacterium</i> spp. <i>Escherichia/Shigella</i> spp. <i>Haemophilus</i> spp. <i>Micrococcus</i> spp <i>Weissella</i> spp <i>Citrobacter</i> spp. <i>Clostridium sensu stricto</i> spp. и <i>Pediococcus</i> spp.	<i>Flavonifractor</i> spp. <i>Megasphaera</i> spp. <i>Pseudoflavonifractor</i> spp. <i>Acetivibrio</i> spp. <i>Bilophila</i> spp. <i>Clostridium IV</i> spp. <i>Clostridium XIVb</i> spp. <i>Mitsuokella</i> spp. <i>Vampirovibrio</i> spp.
Inoue T., et al. Gut Dysbiosis Associated With Hepatitis C Virus Infection. 2018	166 пациентов с ХГС 102 – < F(IV) 40 – F(IV) 24 – ГЦК 23 – контроль	ХГС < F(IV)	Genera <i>Bacilli (viridans streptococci and lactobacilli)</i>	Families <i>Lachnospiraceae</i> <i>Ruminococcaceae</i>
		ХГС F(IV) ГЦК	Genera <i>Bacilli (viridans streptococci and lactobacilli)</i> <i>Streptococcus</i> <i>Lactobacillus</i>	Families <i>Lachnospiraceae</i> <i>Ruminococcaceae</i>

Продолжение табл. 1 см. на стр. 29.

Исследование	Дизайн исследования	Стадия фиброза печени	Обогащение микробиоты	Обеднение микробиоты
Ullah N., et al. Structural and compositional segregation of the gut microbiota in HCV and liver cirrhotic patients: A clinical pilot study. 2022	14 пациентов с ХГС 6 – ХГС 8 – F(IV) 9 – контроль	ХГС F(IV)	Phylum <i>Proteobacteria</i> <i>Verrucomicrobia</i> Genera <i>Blautia</i> <i>Collinsella</i> <i>Holdemanella</i> <i>Streptococcus</i>	Phylum <i>Actinobacteria</i> <i>Bacteroidetes</i> <i>Firmicutes</i> <i>Tenericutes</i>

В группе контроля, которую составили взрослые мужчины в возрасте от 21 до 65 лет с неотягощенным коморбидным фоном, были более распространены роды *Bifidobacterium*, *Ruminococcus* и *Clostridium* [15].

На основании проведенного исследования на большой когорте взрослых пациентов с вирусным циррозом печени, Вајај J.S. и соавт. показали отсутствие различий в общем составе КМ между группами больных с ЦП с устойчивым вирусологическим ответом (УВО) и без УВО. Вместе с тем по сравнению с группой контроля было выявлено обогащение семейств *Enterobacteriaceae*, *Clostridiales XIV*, *Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae* у пациентов с ЦП, независимо от достижения УВО [2]. Кроме того, у всех пациентов с ЦП, независимо от достижения УВО, уровень эндотоксинемии, а также провоспалительных цитокинов IL6, TNF-α был значимо выше относительно контрольной группы.

Анализ изменений КМ у пациентов с ХГС позволил В. Heidrich и соавт. выявить ряд паттернов, характерных для продвинутого фиброза печени [16]. Так, у пациентов с вирусным ЦП (табл.1.) было отмечено обогащение *Veillonella spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Streptococcus spp.* и *Alloprevotella spp.* и обеднение *Bilophila spp.*, *Clostridium IV spp.*, *Clostridium XIVb spp.*, *Mitsuokella spp.*, *Vampirovibrio spp.*, в отличие от группы пациентов с ХГС без цирроза и группы контроля. Однако содержание *Citrobacter spp.*, *Clostridium sensu stricto spp.* и *Pediococcus spp.* было значимо выше в группах с ХГС, независимо от наличия ЦП.

Исследование Т. Inoue и соавт. показало значимое снижение микробного разнообразия КМ в

группах пациентов с ХГС, ЦП, ГЦК по сравнению с группой контроля, которое было связано с тяжестью клинической стадии заболевания печени. Данные изменения были ассоциированы с потерей ряда операционных таксономических единиц (OTU), принадлежащих к семействам кишечных комменсалов *Lachnospiraceae* и *Ruminococcaceae* [17]. Кроме того, количество OTU, принадлежащих к семействам *Streptococcaceae*, *Lactobacillaceae* и *Enterobacteriaceae*, значительно увеличилось у пациентов с ЦП и ГЦК. Прогрессирующее увеличение числа *Streptococcus* у пациентов коррелировало с геном уреазы KO1429 и повышением pH кала по мере нарастания стадии ХГС (ХГС, ЦП, ГЦК).

Пилотное исследование N. Ullah и соавт., направленное на изучение состава КМ у пациентов с ХГС, ЦП, показало значимые различия *бета-разнообразия* во всех группах. Так, по мере прогрессирования стадии заболевания, у пациентов с ЦП наблюдалось повышение родов *Bacteroides*, *Blautia*, *Collinsella* и *Streptococcus* по сравнению с контролем [18].

L. Zhiming и соавт. были выявлены достоверные различия по метаболическим функциям между четырьмя группами фиброза печени: F(I), F(II), F(III), F(IV), что позволило авторам рассматривать КМ как потенциальный биомаркер для определения стадии фиброза [19].

Изменение состава кишечной микробиоты при НАЖБП / НАСГ. С целью изучения особенностей изменения КМ при НАЖБП были проанализированы данные оригинальных исследований (табл. 2). Учитывая растущий с каждым годом процент детского ожирения, повышающий актуальность проблемы в детской популяции, отдельным направлением по-

Таблица 2

Особенности кишечной микробиоты при НАЖБП

Table 2

Features of the gut microbiota in NAFLD

Исследование	Дизайн исследования	Стадия заболевания	Обогащение микробиоты	Обеднение микробиоты
J. Boursier, et al. The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota. 2016	57 пациентов: 30 – F(0-I), 10 – НАСГ 27 – F ≥ II, 25 – НАСГ	F(0-I)	Phylum <i>Erysipelotrichaceae</i> Genera <i>Prevotella</i>	
		F ≥ II	Phylum <i>Bacteroides</i> Genera <i>Ruminococcus</i>	Genera <i>Prevotella</i>
		НАСГ	Phylum <i>Bacteroides</i>	Genera <i>Prevotella</i>
F. Shen, et al. Gut microbiota dysbiosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. 2017	47 пациентов 25 НАЖБП: 21 – F(0-I) 4 – F > II 6 – НАСГ 22 – контроль	F(0-I)	Phylum <i>Proteobacteria</i> <i>Fusobacteria</i> Families <i>Lachnospiraceae</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Erysipelotrichaceae</i> <i>Streptococcaceae</i> Genera <i>Escherichia_</i> <i>Shigella</i> <i>Lachnospiraceae_</i> <i>Incertae_Sedis</i> <i>Blautia</i>	Genera <i>Prevotella</i> <i>Faecalibacterium</i>
		F > II	Families <i>Lachnospiraceae</i> <i>Enterobacteriaceae</i> Genera <i>Blautia</i> <i>Escherichia_</i> <i>Shigella</i>	Families <i>Veillonellaceae</i> Genera <i>Prevotella</i>
		НАСГ	Families <i>Lachnospiraceae</i> <i>Enterobacteriaceae</i> Genera <i>Blautia</i> <i>Escherichia_</i> <i>Shigella</i>	Genera <i>Prevotella</i>

Продолжение табл. 2 см. на стр. 31.

Исследование	Дизайн исследования	Стадия заболевания	Обогащение микробиоты	Обеднение микробиоты
R. Loomba, et al. Gut Microbiome-Based Metagenomic Signature for Non-invasive Detection of Advanced Fibrosis in Human Nonalcoholic Fatty Liver Disease. 2017	86 пациентов с НАЖБП (биопсия) 72 – F(0-II), 14 – F(III-IV)	F(0-II)	Phylum <i>Firmicutes</i> <i>Bacteroidetes</i> <i>Proteobacteria</i> <i>Actinobacteria</i> Genera: <i>E. rectale</i> <i>B. vulgatus</i>	
		F(III-IV)	Phylum <i>Proteobacteria</i> <i>Bacteroides</i> Genera <i>B. vulgatus</i> <i>E. coli</i>	Phylum <i>Firmicutes</i>
W.P. Bastian, et al. Gut Microbiota Profiles in Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Its Possible Impact on Disease Progression Evaluated with Transient Elastography: Lesson Learnt from 60 Cases. 2019	60 пациентов с НАЖБП 35 – F(0-II), 25 – F(III-IV)	F(0-II)	Genera <i>Bifidobacteria</i> <i>Actinobacteria</i>	
		F(III-IV)	Phylum <i>Bacteroides</i> <i>Lactobacillus</i>	Genera <i>Bifidobacteria</i>
J.B. Schwimmer, et al. Microbiome Signatures Associated With Steatohepatitis and Moderate to Severe Fibrosis in Children With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. 2019	124 пациента 87 детей с НАЖБП (биопсия) 80 – F(0-II), 7 – F(III-IV) 37 – контроль (дети с ожирением)	F(0-II)	Phylum <i>Fusobacteria</i> <i>Verrucomicrobia</i> <i>Firmicutes</i> <i>Lentisphaeraea</i> Genera <i>Oscillibacter</i> <i>Lactonifactor</i> <i>Akkermansia</i> <i>Enterococcus</i>	
		F(III-IV)	Phylum <i>Proteobacteria</i> <i>Bacteroidetes</i> TM7 (<i>Saccharibacteria</i>) Genera <i>Lactobacillus</i> <i>Prevotella</i> <i>Copri</i>	
		НАСТ	Phylum <i>Proteobacteria</i> TM7 Genera <i>Lactobacillus</i> <i>Oribacterium</i>	

Продолжение табл. 2 см. на стр. 32.

Исследование	Дизайн исследования	Стадия заболевания	Обогащение микробиоты	Обеднение микробиоты
S.R. Sharpton, et al. Changes in the gut microbiome associated with liver stiffness improvement in nonalcoholic steatohepatitis. 2022	69 взрослых с НАСГ (биопсия) F(II-III)	F(II-III)	Phylum <i>Firmicutes</i> <i>Proteobacteria</i> <i>Actinobacteria</i> <i>Verrucomicrobia</i> Genera <i>Blautia</i> <i>Escherichia</i> <i>Dorea</i> <i>Streptococcus</i> <i>Bifidobacterium</i>	Families <i>Ruminococcaceae</i> <i>Parabacteroides</i>

иска были работы, проведенные не только на взрослой, но и на детской группах населения.

В исследовании J. Boursier и соавт. было доказано, что более серьезное поражение печени при НАЖБП (НАСГ и выраженный фиброз) ассоциируются с нарушением микробиоты кишечника. Проведенный многофакторный анализ показал, что обогащение микробиоты *Bacteroides* независимо связано с НАСГ, в то время как *Ruminococcus* – с выраженностью фиброза печени.

По сравнению с группой F(0-I) у пациентов с выраженным фиброзом выявлено более высокое содержание *Bacteroides* и *Ruminococcus*, а также более низкая численность *Prevotella*. Также была выявлена связь с увеличением численности *Bacteroides* в фекалиях, которая сопровождалась уменьшением численности *Prevotella*, что доказывает конкурентные отношения данных микроорганизмов [20].

F. Shen и соавт. сравнили изменения состава микробиоты в трех группах: НАЖБП F(0-I)/ F > (II), НАСГ, группа контроля. Для пациентов с НАЖБП выявлена закономерность в обогащении КМ некоторыми таксонами: *Phylum Proteobacteria* и *Fusobacteria*, *Families Lachnospiraceae*, *Enterobacteriaceae*, *Erysipelotrichaceae*, *Streptococcaceae* и *Genera Escherichia Shigella*, *Lachnospiraceae Incertae Sedis*, *Blautia*.

Отмечено, что в группе с НАСГ и выраженным фиброзом было повышено количество *Lachnospiraceae*, *Enterobacteriaceae* (*Escherichia Shigella*, *Blautia*), снижено количество *Prevotella* [21].

Согласно данным, полученным R. Loomba и соавт., в микробиоте кишечника пациен-

тов с НАЖБП преобладали представители *Firmicutes* и *Bacteroidetes*, за которыми следовали *Proteobacteria* и *Actinobacteria*, но в гораздо меньшем количестве. Однако по мере прогрессирования заболевания от НАЖБП с минимальным/средним фиброзом F(0-I) до прогрессирующего фиброза численность типа *Proteobacteria* статистически значимо увеличивалась, в то время как численность типа *Firmicutes* уменьшалась.

Для определения изменений в соотношении представителей кишечной микробиоты у пациентов с НАЖБП в зависимости от стадий фиброза печени W.P. и соавт. провели исследование, по результатам которого выяснили, что при минимальном фиброзе печени отмечено обогащение *Phylum Bifidobacteria* и *Actinobacteria*, а при выраженном фиброзе печени значительно повышалось количество *Phylum Bacteroides* и *Lactobacillus*, но наблюдалось снижение *Phylum Bifidobacteria* [22].

В исследовании S.R. Sharpton и соавт. был проведен анализ состава микробиоты путем секвенирования 16S у 69 взрослых, включенных в многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование, в котором оценивали монотерапию селонсертибом и в комбинации с симтузумабом. У всех пациентов, вошедших в исследование, НАСГ и выраженный фиброз F(II-III) был подтвержден биопсией печени. Оценку состава КМ проводили до и после терапии. Анализ состава КМ до терапии у когорты с НАСГ позволил выявить обогащение КМ *Bacteroidetes* в сравнении с группой контроля.

Кроме того, *Proteobacteria*, *Actinobacteria* и *Verrucomicrobia* значимо преобладали в

микробиоме у лиц с НАСГ по сравнению с группой контроля. У пациентов с НАСГ и выраженным фиброзом F(II-III) отмечено обогащение КМ *Blautia*, *Escherichia*, *Dorea*, *Streptococcus* и *Bifidobacterium*, а также снижение *Ruminococcaceae* и *Parabacteroides* по сравнению со здоровыми людьми [23].

Одна из немногих работ, посвященных КМ у детей с НАЖБП была выполнена J.V. Schwimmer и соавт. В исследование вошли две группы: дети с НАЖБП с различной выраженностью фиброза и контрольная группа (с ожирением, но без НАЖБП).

Более низкое α -разнообразие отмечено у пациентов с НАЖБП. По результатам данных анализа связи КМ с тяжестью заболевания было выявлено, что при НАСГ происходит обогащение КМ *Phylum Proteobacteria* и *TM7* на уровне родов *Lactobacillus*, *Oribacterium*. У детей с НАЖБП и минимальным/средним фиброзом печени определено обогащение микробиоты *Fusobacteria*, *Verrucomicrobia*, *Firmicutes*, *Lentisphaeraea*, на уровне родов повышение *Oscillibacter*, *Lactonifactor*, *Akkermansia*, *Enterococcus*. Для выраженного фиброза печени, так же как и для НАСГ, увеличивается количество *Phylum Proteobacteria*, *TM7*, *Bacteroidetes*; на уровне родов повышение – *Lactobacillus*, *Prevotella Copri* [24].

Обсуждение. Патогенетические механизмы влияния вируса гепатита С на кишечную микробиоту. Одним из патогенетических аспектов влияния вируса гепатита С на печень является снижение продукции желчных кислот, обладающих антибактериальным действием. Следствием этого является патологическое повышение роста патогенных и условно-патогенных микроорганизмов (*Bacteroides spp.*, *Prevotella spp.*, *Veilonella spp.*, *Blautia spp.*) [25]. Снижение выработки желчи приводит к чрезмерному росту патогенных и провоспалительных микроорганизмов, включая *Enterobacteriaceae* и *Porphyromonadaceae*, с другой стороны, происходит уменьшение количества *Firmicutes* (*Clostridium cluster XIVa*), включая вторичных продуцентов желчных кислот. Считается, что клостридии являются доминирующими комменсальными бактериями, продуцирующими бутират, играют важную роль в индукции регуляторных Т-клеток толстой кишки (Treg), которые подавляют воспаление. В то же время *Ruminococcaceae* и

Lachnospiraceae являются основными продуцентами короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), необходимых для дифференцировки Treg-клеток. Снижение содержания данных бактерий приводит к уменьшению КЦЖК, что, в свою очередь, приводит к повышению pH кала, продукции аммиака, и, как следствие, формированию печеночной энцефалопатии за счет гипераммониемии. Таким образом, уменьшение продукции желчи и модуляция профиля желчных кислот кишечной микробиотой являются ключевыми факторами, благодаря которым поддерживается неблагоприятная кишечная микросреда, опосредованная вирусом гепатита С. Вместе с тем в изученных нами литературных источниках имеются противоречивые данные об изменении количества *Ruminococcaceae* и *Lachnospiraceae* на стадиях продвинутого фиброза у пациентов с ХГС [2,17].

С другой стороны, вирус гепатита С инфицирует В-лимфоциты кишечника, снижая уровень IgA и повышая проницаемость кишечника, тем самым создавая благоприятные условия для бактериальной транслокации [26, 27].

Кроме того, проведенные исследования показали, что вирус также индуцирует метаболические нарушения и связан с развитием инсулинорезистентности, а также нарушением метаболизма липидов [28,29]. Механизмы, с помощью которых вирус гепатита С вызывает стеатоз, сложны и специфичны в зависимости от генотипа вируса. При ХГС, вызванном 3-м генотипом вируса, формируется «вирусный стеатоз», обусловленный непосредственным действием возбудителя. В то же время у пациентов, инфицированных не 3-м генотипом, НАЖБП в основном связана с такими факторами хозяина, как индекс массы тела, ожирение, резистентность к инсулину и сахарный диабет 2-го типа, приводящих к «метаболическому стеатозу» [30]. В настоящее время микробиом больных с ХГС остается недостаточно изученным. Имеются противоречивые данные о составе КМ у пациентов с ХГС, что связано с проведением большинства исследований на когорте больных с циррозом. Согласно немногочисленным публикациям относительно состава КМ при ХГС, исследователи отмечают снижение микробного альфа-разнообразия даже на стадии минимального фиброза печени по сравнению со здоровыми людьми [15, 26]. У взрослых пациентов с ХГС с продвинутым фиброзом пе-

чени и циррозом F(III-IV) обнаружено повышение *Prevotella*, *Acinetobacter* и *Veillonella*. Кроме того, обнаружение одновременного снижения *Bifidobacterium* указывает на возможную роль соотношения *Prevotella/Faecalibacterium* vs. *Bifidobacterium* в качестве биомаркера прогрессирования фиброза [1]. У пациентов с циррозом печени было обнаружено значительное увеличение количества *Streptococcus salivarius* и уменьшение количества семейств *Ruminococcaceae* и *Lachnospiraceae* [17]. Также показано низкое разнообразие КМ у больных с ХГС, осложненным ЦП, по сравнению с больными ХГС без ЦП [16].

Цирроз печени в исходе ХГС является независимым фактором риска нарушения КМ даже после получения УВО на фоне противовирусной терапии. Это обусловлено бактериальной транслокацией и антигенной стимуляцией, независимо от эрадикации вируса гепатита С [2].

Таким образом, реализуется смещение фокуса оси кишечник–печень в сторону персистирующего патогенного влияния КМ на печень, что может способствовать замыканию “порочного круга” и дальнейшему прогрессированию поражения печени.

Кроме того, сохраняющаяся эндотоксинемия и рефрактерное системное воспаление создают предпосылки для канцерогенеза. Так, TLR4, экспрессируемый активированными звездчатыми клетками, реагируя даже на низкие концентрации ЛПС, способствует развитию ГЦК путем увеличения пролиферации клеток и подавления апоптоза [31].

Полученные данные доказывают необходимость в раннем проведении противовирусной терапии ХГС до стадии продвинутого фиброза во избежание формирования необратимых изменений во взаимоотношениях оси кишечник–печень.

Патогенетические механизмы влияния НАЖБП/НАСГ на кишечную микробиоту. Генетические факторы и диета с высоким содержанием жиров способствуют формированию резистентности к инсулину и повышению уровня свободных жирных кислот в плазме, что может привести к развитию метаболического синдрома, который способствует изменению микробиома кишечника.

НАЖБП, которая включает в себя простой стеатоз, НАСГ и фиброз/цирроз печени, как результат прогрессирования заболевания ши-

роко изучалась с точки зрения изменения микробиоты. Особой проблемой при оценке состояния микробиоты при НАЖБП являются метаболические нарушения: диабет, метаболический синдром и ожирение. Это зачастую создает трудности в дифференцировке между влиянием заболевания печени на микробиоту и лежащими в его основе метаболическими факторами, которые сопровождают течение основного заболевания.

Учитывая, что ожирение является основным фактором риска НАЖБП, существуют доказательства того, что микробиота кишечника может напрямую влиять на массу тела несколькими способами. Так, описано влияние КМ на всасывание и эмульгирование жиров и жирорастворимых витаминов в тонком кишечнике, что косвенно может влиять на долю калорий, получаемых из содержимого кишечника. Помимо этого, КМ принимает активное участие в формировании резистентности к инсулину. Также описан косвенный механизм гепатотоксичности при НАЖБП, который включает микробное превращение холина в триметиламин, что приводит к снижению биодоступности холина, привлечению в печень жирных кислот с образованием свободных радикалов [32]. Кишечная микробиота является основным источником эндогенного алкоголя у здоровых людей в нормальных условиях, о чем свидетельствует повышенный уровень алкоголя в крови после приема безалкогольной пищи. Эндогенный алкоголь немедленно и практически полностью удаляется из портальной крови алкогольдегидрогеназами печени (АДГ), каталазами и микросомальной этанолокисляющей системой. Когда АДГ ингибируется, уровень алкоголя в крови увеличивается. Согласно данным L. Zhu и соавт, для КМ пациентов с НАСГ характерно значительное повышение *Proteobacteria/Enterobacteriaceae/Escherichia* по сравнению с пациентами с ожирением и группой здоровых [33]. Эндогенное производство алкоголя в результате бактериальной ферментации пищевых углеводов может способствовать патогенезу жировой дистрофии печени, являясь постоянным источником окислительного стресса [24]. В анаэробных условиях *Enterobacteriaceae*, включая *Escherichia*, вступают в смешанно-кислотный путь брожения, основным продуктом которого является этанол. Была установлена роль метаболизма алкоголя в об-

разовании активных форм кислорода (АФК) и, следовательно, воспалении печени. Проведенный коллективом соавторов анализ ранее опубликованных исследований показал, что и другие роды кишечных микробов, включая *Bacteroides*, *Bifidobacterium* и *Clostridium*, способны продуцировать алкоголь, и в совокупности продукты жизнедеятельности этих микробов могут создавать значительную нагрузку на механизмы очистки печени от алкоголя.

Таким образом, можно предположить один из основных механизмов патогенеза НАСГ: кишечная микробиота, обогащенная спиртообразующими бактериями, производит больше алкоголя, увеличение количества АФК, что поддерживает воспалительный процесс в тканях печени [33].

В работе S. Michail выявлено увеличение числа *Gamma*proteobacteria и *Prevotella* у детей с НАЖБП, а также значительно более высокие уровни этанола [34]. Считается, что *Prevotella* играет роль в ферментации углеводов, продуцируя экзогенные КЦЖК. Некоторые КЦЖК, особенно формиат, ацетат и валерат, по данным проведенного анализа, были менее распространены в группе детей с НАЖБП по сравнению со здоровыми. Однако содержание других КЦЖК, таких как бутират и пропионат не были изменены. *Gamma*proteobacteria и *Prevotella* связаны с эндогенной выработкой алкоголя, что может объяснить высокий уровень этанола, обнаруженный в группе детей с НАЖБП.

Ранее были проведены оригинальные исследования на животных. Одно из них демонстрирует повышенный уровень алкоголя в выдыхаемом воздухе у мышей с ожирением, у которых аномальная КМ является источником повышенного производства алкоголя, а лечение неомицином позволило снизить концентрацию алкоголя [35].

J. Schwimmer и соавт. также продемонстрировали достоверное повышение *Prevotella copri* у детей в возрасте от 8 до 17 лет с НАЖБП при выраженном фиброзе печени [24]. В своем исследовании L. Zhu и соавт. показали, что у детей и подростков с НАСГ было обнаружено обилие бактерий, продуцирующих алкоголь и более высокий уровень этанола в сыворотке крови [33]. Проанализировав данные, посвященные изучению КМ при жировой болезни печени у детей было обнаружено снижение альфа-разнообразия при ожирении, НАСГ и

НАЖБП. Анализ полученных данных показал снижение *Oscillospira* и *Rikenellaceae* в группах НАЖБП и НАСГ и увеличение *Lachnospiraceae*, *Ruminococcus*, *Blautia* и *Dorea* у пациентов с НАСГ по сравнению с контролем [36]. Повышение перечисленных выше микроорганизмов, наблюдаемых у детей с НАСГ, позволяет предположить, что изменения в КМ связаны с тяжестью заболевания. Кроме того, сочетание низкого содержания *Oscillospira*, повышения концентрации 2-бутанона и повышения *Ruminococcus* и *Dorea* были расценены как специфический профиль кишечного метагенома и метаболома для стеатоза печени у детей и возможный критерий прогрессирования заболевания. У группы пациентов с НАЖБП были выявлены положительные корреляция между уровнями *Ruminococcus* и уровнем инсулина, а также между уровнем *Dorea* и индексом массы тела [37].

У детей, страдающих ожирением или имеющих НАСГ, подтвержденный биопсией печени, продемонстрировано значительное увеличение числа *Bacteroidetes* и снижение числа *Firmicutes* по сравнению со здоровыми людьми из контрольной группы. Однако у взрослых пациентов с аналогичной патологией результаты исследования микробиоты были иными.

Так, при обследовании взрослых с ожирением и клинически подозреваемой НАЖБП показано, что существенной разницы в соотношении *Firmicutes* и *Bacteroidetes* между НАЖБП и контрольными группами нет. Было отмечено увеличение эндотоксинемии и относительного содержания *Enterobacteraceae* в кале по мере прогрессирования заболевания [20, 38].

Согласно опубликованным данным, у взрослых пациентов с НАЖБП, подтвержденной результатами биопсии печени, осложненное течение с формированием выраженного фиброза печени F(III-IV) по шкале METAVIR сопровождалось тенденцией к увеличению количества граммотрицательных бактерий *Escherichia coli*. [39]. *Lactobacillus* были более распространены у пациентов с НАЖБП также с F(III-IV), тогда как увеличение *Akkermansia* наблюдалось при жировой болезни печени с F(0-II) [24, 40]. Ряд исследований продемонстрировал связь между нарушением КМ и полным клиническим спектром НАЖБП, включая прогрессирующий фиброз, связанный с НАЖБП. Так, КМ у взрослых пациентов с ЦП, ассоциированным с НАЖБП,

включает более высокое содержание *Porphyromonadaceae* и *Bacteroidaceae* и более низкое содержание *Veillonellaceae* [21, 23]. На основании данных, полученных при стратификации пациентов в зависимости от стадии заболевания и степени выраженности фиброза печени, нами выявлены некоторые особенности, дополняющие имеющиеся представления об изменениях в КМ при жировой болезни печени. Прослеживается связь между составом микробиоты при значимом длительно текущем воспалительном процессе и выраженном фиброзе печени. У пациентов с НАСГ и F > II выявлено обогащение КМ *Phylum Bacteroides* и *Proteobacteria*, *Families Lachnospiraceae* и *Enterobacteriaceae*, *Genera Blautia* и *Escherichia* при одновременном снижении *Prevotella* [20–24, 41].

Проявление двустороннего влияния оси кишечник–печень со стороны КМ у пациентов с НАЖБП/НАСГ связывают с нарушением функции кишечного барьера и повышением проницаемости кишечной стенки, кишечной эндотоксемией, выработкой эндогенного алкоголя, усилением печеночного липогенеза *de*

novo и синтеза триглицеридов, а также со снижением биодоступности холина и усугублением резистентности к инсулину [21, 32]. Таким образом, количественный и качественный состав КМ может активно способствовать патогенезу НАЖБП.

Влияние этиологии и стадии поражения печени на изменения состава КМ. На основании данных, полученных при стратификации пациентов в зависимости от этиологии заболевания и степени выраженности фиброза печени (табл. 3), нами выявлены некоторые особенности. Анализ таксономических единиц КМ, в описанных ранее исследованиях, не выявил значимых различий в зависимости от этиологии основного заболевания. Однако при ХГС отмечалось снижение представителя *phylum Firmicutes – Ruminococcaceae* в отличие от НАЖБП.

Более четкая связь прослеживается в изменении КМ при F(III-IV) независимо от этиологии. При продвинутом фиброзе печени и ЦП как ХГС, так и НАЖБП этиологии описано обогащение КМ за счет увеличения *phylum*

Таблица 3

Особенности КМ в зависимости от этиологии и стадии фиброза печени

Table 3

Features of gut microbiota depending on the etiology and stage of liver fibrosis

Компонент микробиоты	ХГС		НАЖБП	
	F(0-II)	F(III-IV)	F(0-II)	F(III-IV)
phylum Bacteroidetes		↑		↑
<i>Prevotella</i>		↑	↑	↑↓
phylum Proteobacteria		↑		
<i>Escherichia</i>		↑		
phylum Firmicutes				
<i>Blautia</i>		↑		
<i>Lactobacillus</i>	↑	↑		↑
<i>Veillonellaceae</i>		↑		
<i>Ruminococcaceae</i>	↓	↓		↑
phylum Actinobacteria				
<i>Bifidobacteria</i>		↑↓	↑	↓

Proteobacteria, в частности рода *Escherichia* и *phylum Firmicutes (Blautia, Veillonellaceae)*. В проанализированных исследованиях при F(III-IV) отмечается обогащение микробиоты благодаря увеличению *phylum Bacteroidetes*, однако относительно рода *Prevotella* обнаружены противоречивые результаты. Кроме того, приводятся неоднозначные данные относительно родов *Lactobacillus*, *Ruminococcaceae* и *Bifidobacteria*.

Противоречивость результатов, возможно, обусловлена недостаточной величиной выборок. Немаловажно и то, что исследования микробиоты кишечника у пациентов с ХГС проводили преимущественно на когортах пациентов с ЦП. В настоящее время однозначно говорить о характерных изменениях КМ при конкретной нозологической форме хронического заболевания печени довольно сложно.

Влияние КМ на прогрессирование фиброза печени также требует проведения дополнительных исследований. Вместе с тем научный интерес представляет изучение нарушений КМ при сочетанном поражении печени при ХГС и НАЖБП, поскольку коморбидность способствует более агрессивному течению с возможным прогрессированием фиброгенеза.

Заключение. Кишечная микробиота является значимой частью взаимодействия оси печень–кишечник. Она отражает не только функциональные нарушения при хронических заболеваниях печени различной этиологии, но и может служить диагностическим индикатором их прогрессирования.

Сведения об авторах:

Ефремова Наталья Александровна – младший научный сотрудник отдела вирусных гепатитов и заболеваний печени Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9; e-mail: efremova_na@list.ru; ORCID 0000-0001-7976-1045

Никифорова Александра Олеговна – младший научный сотрудник отдела вирусных гепатитов и заболеваний печени Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9; e-mail: alexanikiforova@mail.ru; ORCID 0000-0001-7836-1883

Грешнякова Вера Александровна – кандидат медицинских наук, руководитель отдела, старший научный сотрудник отдела вирусных гепатитов и заболеваний печени Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9; доцент кафедры инфекционных заболеваний у детей Санкт-Петербургского педиатрического университета; e-mail: veramamayeva@gmail.com; ORCID 0000-0002-4509-5352

Information about the authors:

Natalya A. Efremova – Junior Researcher of viral hepatitis department, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases; 197022, Saint Petersburg, Professor Popov St., 9; e-mail: efremova_na@list.ru; ORCID 0000-0001-7976-1045

Alexandra O. Nikiforova – Junior Researcher of viral hepatitis department, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, 197022, Saint Petersburg, Professor Popov St., 9; e-mail: alexa-nikiforova@mail.ru; ORCID 0000-0001-7836-1883

Vera A. Greshnyakova – Cand. of Sci. (Med.), department head, Senior Researcher of Department of viral hepatitis and liver diseases of Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, 197022, Saint Petersburg, Professor Popov St., 9; e-mail: veramamayeva@gmail.com; ORCID 0000-0002-4509-5352

По результатам проведенного анализа, были получены противоречивые данные о составе КМ у пациентов с ХГС и НАЖБП. Возможно, это обусловлено малой величиной выборок, неоднородностью исходных данных при отборе пациентов в исследование. Несмотря на неоднозначность данных прослеживается связь между представителями состава микробиоты и хроническим воспалительным процессом, а также продвинутом фиброзе печени.

Требуются дальнейшие метагеномные исследования, основанные на анализе 16S рРНК, с целью уточнения характера изменений КМ при хронических поражениях печени различной этиологии, в том числе в педиатрической популяции, а также при сочетанных поражениях печени, в частности ХГС и НАЖБП.

Ввиду отсутствия универсальности в оценке КМ у разных когорт многообещающим является создание и совершенствование индексов неблагоприятного течения заболевания на основании соотношения групп микроорганизмов. Кроме того, отсутствие четкости в понимании влияния КМ на патогенез заболевания и неоднозначность ее эффектов подводят к выводу, что большую роль может играть не только КМ, но и ее метаболиты.

Углубленное изучение метаболома кишечника, оценка его взаимосвязи с генетическими предикторами метаболической активности клеток макроорганизма являются наиболее перспективными для понимания патогенетических процессов прогрессирования фиброза и может обеспечить новые терапевтические стратегии.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Наибольший вклад распределен следующим образом: концепция и план исследования – Н. А. Ефремова, А. О. Никифорова, В. А. Грешнякова; сбор и анализ данных – Н. А. Ефремова, А. О. Никифорова; подготовка рукописи – Н. А. Ефремова; подготовка иллюстраций – А. О. Никифорова; редакция – В. А. Грешнякова

Authors' contributions. All authors according to the ICMJE criteria participated in the development of the concept of the article, obtaining and analyzing factual data, writing and editing the text of the article, checking and approving the text of the article.

Special contribution: NAE, AON, VAG aided in the concept and plan of the study; NAE, AON provided collection and analysis of data; NAE, AON prepared the manuscript; AON prepared illustrations; VAG edited; LGG final approved

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Соответствие принципам этики. Информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФБУН НИИ Эпидемиологии и микробиологии имени Пастера (Санкт-Петербург).

Adherence to ethical standards. Informed consent is obtained from each patient. The study was approved by the local Ethics Committee of the Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology (St. Petersburg).

Финансирование. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-45-10017.

Financing. The research was carried out at the expense of the grant of the Russian Science Foundation No. 23-45-10017.

Поступила/Received: 25.07.2023

Принята к печати/Accepted: 10.09.2023

Опубликована/Published: 30.09.2023

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Milosevic I, Vujovic A., Barac A. Gut-Liver Axis, Gut Microbiota, and Its Modulation in the Management of Liver Diseases: A Review of the Literature. *Int. J. Mol. Sci.*, 2019, Vol. 20, pp. 395. doi: 10.3390/ijms20020395.
- 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, N 5. pp. 940–947. doi: 10.1016/j.jhep.2013.12.019.
- Венцловяйте Н.Д., Горячева Л.Г., Гончар Н.В., Грешнякова В.А., Ефремова Н.А. Патогенетическая связь между состоянием микробиоты кишечника и заболеваниями печени // *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.* 2022. Т. 11, № 2. С. 97–105. doi: 10.33029/2305-3496-2022-11-2-97-105. [Venclovayte N.D., Goryacheva L.G., Gonchar N.V., Greshnyakova V.A., Efremova N.A. Pathogenetic relationship between the state of the intestinal microbiota and liver diseases. *Infectious diseases: news, opinions, training*, 2022, Vol. 11, No. 2, pp. 97–105 (In Russ.).]
- Tap J., Mondot S., Levenez F., et al. Towards the human intestinal microbiota phylogenetic core. *Environ. Microbiol.* 2009, 11, pp. 2574–2584. doi: 10.1111/j.1462-2920.2009.01982.x.
- Arumugam M., et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature.* 2011; Vol.7346, No. 473, pp. 174–180. doi: 10.1038/nature09944.
- Tyakht A., Kostyukova E., Popenko A., et al. Human gut microbiota community structures in urban and rural populations in Russia. *Nat Commun*, 2013, No. 4, pp. 2469. doi: 10.1038/ncomms3469.
- Saeed N.K., Al-Beltagi M., Bediwy A.S. Gut microbiota in various childhood disorders: Implication and indications. *World J Gastroenterol*, 2022, Vol. 28, No. 18, 1875–1901. doi: 10.3748/wjg.v28.i18.1875.
- Yatsunenkov T., Rey F.E., Manary M.J. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature.* 2012, Vol. 7402, No. 486, 222–227. doi: 10.1038/nature11053.
- Albillos A., de Gottardi A., Rescigno M. The gut-liver axis in liver disease: Pathophysiological basis for therapy. *J Hepatol.* 2020, Vol. 72, No. 3, 558–577. doi: 10.1016/j.jhep.2019.10.003.
- Tilg H., Adolph T.E., Trauner M. Gut-liver axis: Pathophysiological concepts and clinical implications. *Cell Metab.* 2022, Vol. 34, No. 11, pp. 1700–1718. doi: 10.1016/j.cmet.2022.09.017.
- Yiu J.H., Dorweiler B., Woo C.W. Interaction between gut microbiota and toll-like receptor: From immunity to metabolism. *J. Mol. Med.* 2017, No. 95, pp. 13–20. Munteanu D., Negru A., Radulescu M. Evaluation of bacterial translocation in patients with chronic HCV infection. *Rom. J. Intern. Med.*, 2014, Vol. 52, pp. 91–96. doi: 10.1007/s00109-016-1474-4.
- Suk K.T., Kim D.J. Gut microbiota: Novel therapeutic target for nonalcoholic fatty liver disease. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2019, No. 13, pp. 193–204. doi: 10.1080/17474124.2019.1569513.
- Ebrahimzadeh L. H., Ghotaslou R., Samadi Kafil H. Non-alcoholic fatty liver diseases: from role of gut microbiota to microbial-based therapies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020, Vol. 39, No. 4, 613–627. doi: 10.1007/s10096-019-03746-1.
- Yang R., Xu Y., Dai Z. The Immunologic Role of Gut Microbiota in Patients with Chronic HBV Infection. *J. Immunol. Res.*, 2018, Vol. 2018, pp. 2361963. doi: 10.1155/2018/2361963.
- Aly A.M., Adel A., El-Gendy A.O. Gut microbiome alterations in patients with stage 4 hepatitis C. *Gut Pathog.*, 2016, No. 8, pp. 42. doi: 10.1186/s13099-016-0124-2.
- Heidrich B., Vital M., Plumeier I., et al. Intestinal microbiota in patients with chronic hepatitis C with and without cirrhosis compared with healthy controls. *Liver Int.* 2018, Vol. 38, pp. 50–58.
- Inoue T., Nakayama J., Moriya K., Kawaratani H. et al. Gut Dysbiosis associated with hepatitis C virus infection. *Clin. Infect. Dis.* 2018; No. 67, pp. 869–877. doi: 10.1093/cid/ciy205. doi: 10.1111/liv.13485.

18. Ullah N., Kakakhel M.A., Khan I. et al. Structural and compositional segregation of the gut microbiota in HCV and liver cirrhotic patients: A clinical pilot study. *Microb Pathog.*, 2022, No. 171, pp. 105739. doi: 10.1016/j.micpath.2022.105739.
19. Zhiming L., Ming N., Haiyang Yu. Gut Microbiota and Liver Fibrosis: One Potential Biomarker for Predict Liver Fibrosis. *Bio Med Research International*, vol. 2020. doi: 10.1155/2020/3905130.
20. Boursier J., Mueller O., Barret M. The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota. *Hepatology.*, 2016, Vol. 63, No. 3, pp. 764–775. doi: 10.1002/hep.28356.
21. Shen F., Zheng R.D., Sun X.Q. Gut microbiota dysbiosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.*, 2017, Vol. 16, No. 4, pp. 375–381. doi: 10.1016/S1499-3872(17)60019-5.
22. Loomba R., Seguritan V., Li W. Gut Microbiome-Based Metagenomic Signature for Non-invasive Detection of Advanced Fibrosis in Human Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Cell Metab.*, 2017, Vol. 25, No. 5, 1054–1062. e5. doi: 10.1016/j.cmet.2017.04.001.
23. Sharpton S.R., Podlaha O., Chuang J.C. Changes in the gut microbiome associated with liver stiffness improvement in nonalcoholicsteatohepatitis. *TherapAdvGastroenterol.*, 2022, No. 15, 17562848221098243. doi: 10.1177/17562848221098243.
24. Schwimmer J.B., Johnson J.S., Angeles J.E. et al. Microbiome Signatures Associated With Steatohepatitis and Moderate to Severe Fibrosis in Children With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*, 2019, Vol. 157, No. 4, 1109–1122. doi: 10.1053/j.gastro.2019.06.028.
25. Marascio N., De Caro C., Quirino A. The Role of the Microbiota Gut-Liver Axis during HCV Chronic Infection: A Schematic Overview. *J Clin Med.*, 2022, Vol. 19, No. 11, pp. 5936. doi: 10.3390/jcm11195936.
26. Preveden T., Scarpellini E., Milic N., Luzzza F., Abenavoli L. Gut microbiota changes and chronic hepatitis C virus infection. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 2017, No. 11, pp. 813–819. doi: 10.1080/17474124.2017.1343663.
27. El-Mowafy M., Elgamal A., El-Mesery M. Changes of Gut-Microbiota-Liver Axis in Hepatitis C Virus Infection. *Biology (Basel).*, 2021, Vol. 10, No. 1, pp. 55. doi: 10.3390/biology10010055.
28. Lim T.R., Hazlehurst J.M., Oprescu A.I., Armstrong M.J., Abdullah S.F., Davies N.P., Flintham R., Balfe P., Mutimer D.J., McKeating J.A., Tomlinson J.W. Hepatitis C virus infection is associated with hepatic and adipose tissue insulin resistance that improves after viral cure. *Clin Endocrinol (Oxf.)*, 2019, Vol. 90, No. 3, 440–448. doi: 10.1111/cen.13924.
29. Wang C.C., Cheng P.N., Kao J.H. Systematic review: chronic viral hepatitis and metabolic derangement. *Aliment Pharmacol Ther.*, 2020, Vol. 51, No. 2, pp. 216–230. doi: 10.1111/apt.15575
30. Adinolfi LE, Rinaldi L, Guerrera B. NAFLD and NASH in HCV Infection: Prevalence and Significance in Hepatic and Extrahepatic Manifestations. *Int J Mol Sci.*, 2016, Vol. 17, No. 6, pp. 803. doi: 10.3390/ijms17060803.
31. Chen D., Le T.H., Shahidipour H. The Role of Gut-Derived Microbial Antigens on Liver Fibrosis Initiation and Progression. *Cells*, 2019, No. 8, pp. 1324. doi: 10.3390/cells8111324.
32. Vajro P., Paoletta G., Fasano A. Microbiota and Gut–Liver Axis: Their Influences on Obesity and Obesity-Related Liver Disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 2013, Vol. 56, No. 5, pp. 461–468. doi: 10.1097/MPG.0b013e-318284abb5.
33. Zhu L., Baker S.S., Gill C., Characterization of gut microbiomes in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients: a connection between endogenous alcohol and NASH. *Hepatology*, 2013, Vol. 57, No. 2, pp. 601–609. doi: 10.1002/hep.26093.
34. Michail S., Lin M., Frey M.R. Altered gut microbial energy and metabolism in children with non-alcoholic fatty liver disease. *FEMS Microbiol Ecol.*, 2015, Vol. 91, No. 2, pp. 1–9. doi: 10.1093/femsec/fiu002.
35. Cope K., Risby T., Diehl A.M. Increased gastrointestinal ethanol production in obese mice: implications for fatty liver disease pathogenesis. *Gastroenterology*, 2000, Vol. 119, No. 5, 1340–1347. doi: 10.1053/gast.2000.19267.
36. Raman M., Ahmed I., Gillevet P.M. Fecal microbiome and volatile organic compound metabolome in obese humans with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.*, 2013, Vol. 11, No. 7, pp. 868–875.e1–3. doi: 10.1016/j.cgh.2013.02.015.
37. Del Chierico F., Nobili V., Vernocchi P. Gut microbiota profiling of pediatric nonalcoholic fatty liver disease and obese patients unveiled by an integrated meta-omics-based approach. *Hepatology.*, 2017, Vol. 65, No. 2, pp. 451–464. doi: 10.1002/hep.28572.
38. Yuan J., Chen C., Cui J., et al. Fatty Liver Disease Caused by High-Alcohol-Producing *Klebsiella pneumoniae*. *Cell Metab.*, 2019, Vol. 30, No. 4, pp. 675–688.e7. doi: 10.1016/j.cmet.2019.08.018.
39. Zhu L., Baker R.D., Baker S.S. Gut microbiome and nonalcoholic fatty liver diseases. *Pediatr Res.*, 2015, Vol. 77, No. 1–2, pp. 245–251. doi: 10.1038/pr.2014.157.
40. Iogna Prat L., Tsochatzis E.A. Pediatric NAFLD: lessons from the gut. *Hepatobiliary Surg Nutr.*, 2020, Vol. 9, No. 4, pp. 534–536. doi: 10.21037/hbsn.2020.01.06.
41. Bastian W.P., Hasan I., Lesmana C.R.A. Gut Microbiota Profiles in Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Its Possible Impact on Disease Progression Evaluated with Transient Elastography: Lesson Learnt from 60 Cases. *Case Rep Gastroenterol.* 2019, Vol. 13, No. 1, 125–133. doi: 10.1159/000498946.