

# БАКТЕРИАЛЬНАЯ ТРАНСЛОКАЦИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ ОСЛОЖНЕНИЙ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

<sup>1</sup>Д. И. Гавриленко, <sup>2</sup>Н. Н. Силивончик

<sup>1</sup>Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, Гомель, Беларусь

<sup>2</sup>Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

*Введение.* Понимание физиологии взаимодействия бактерий кишки и организма хозяина, особенностей бактериальной транслокации на начальных стадиях и в случае прогрессирующего ЦП подчеркивает важность подходов, минимизирующих миграцию микроорганизмов и их компонентов из просвета кишки.

*Цель исследования* – краткий обзор публикаций, освещающих проблему бактериальной кишечной транслокации – основного механизма развития бактериальных инфекций и провоспалительного статуса при циррозе печени.

*Материал и методы.* Выполнялись изучение и анализ англо- и русскоязычных статей с глубиной поиска 30 лет, содержащихся в базах данных PubMed, Cochrane Collaboration, UpToDate. Ключевыми словами были: «транслокация кишечной микрофлоры», «бактериальная транслокация», «маркеры транслокации».

*Результаты.* Рассмотрены современные представления об изменении кишечного барьера, систем врожденного и адаптивного иммунитета при заболеваниях печени. Приведены данные о возможности и значимости обнаружения бактериальной транслокации. Обсуждаются современные методы, используемые для анализа микробиома кишечника, а также некоторые области для будущих исследований.

*Заключение.* Для изучения бактериальной транслокации при циррозе печени необходимы валидированные маркер/маркеры.

**Ключевые слова:** цирроз печени, транслокация, липополисахарид, бактериальная ДНК.

## TRANSLOCATION OF INTESTINAL MICROFLORA IN CIRRHOSIS.

<sup>1</sup>D. I. Haurlyenka, <sup>2</sup>N. N. Silivontchik

<sup>1</sup>Republican Research Centre for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Belarus

<sup>2</sup>Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk, Belarus

*Background.* Understanding of intestinal bacteria-host interaction physiology as well as bacterial translocation characteristics at the initial stages and in advanced cirrhosis emphasizes the importance of approaches minimizing the migration of microorganisms and their components from the intestinal lumen.

*Objective* – to provide a brief review of publications highlighting the problem of bacterial intestinal translocation as the main mechanism for the development of bacterial infections and pro-inflammatory status in patients with liver cirrhosis.

*Material and methods.* We performed the study and analysis of English- and Russian-language articles over the past 30 years contained in the following databases: PubMed, Cochrane Collaboration, UpToDate. The key words were: «intestinal microflora translocation», «bacterial translocation», «translocation markers».

*Results.* Contemporary views on changes of the intestinal barrier and those of innate and adaptive immunity systems in liver diseases are considered. Data on possibility and significance of detecting bacterial translocation are presented. Current methods used for gut microbiome analysis as well as some areas for future research are discussed.

*Conclusion.* A validated marker/markers is required to study bacterial translocation in cirrhosis.

**Keywords:** cirrhosis, translocation, lipopolysaccharide, bacterial DNA.

### Автор, ответственный за переписку:

Гавриленко Дмитрий Иванович, ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»; e-mail: dm.gavrilenko891@gmail.com

### Corresponding author:

Haurlyenka Dzmitry; State Institution "Republican Research Centre for Radiation Medicine and Human Ecology", Gomel, Belarus; e-mail: dm.gavrilenko891@gmail.com

Для цитирования: Гавриленко, Д. И. Бактериальная транслокация в патогенезе осложнений цирроза печени / Д. И. Гавриленко, Н. Н. Силивончик // Гепатология и гастроэнтерология. 2020. Т. 4, № 2. С. 143-150. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2020-4-2-143-150>.

For citation: Haurlyenka DI, Silivontchik NN. Translocation of intestinal microflora in cirrhosis. Hepatology and Gastroenterology. 2020;4(2):143-150. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2020-4-2-143-150>.

Декомпенсация цирроза печени (ЦП) характеризуется развитием явных клинических признаков и осложнений, наиболее частые из которых – асцит, кровотечение, печёночная энцефалопатия, желтуха с мультиорганной/системной дисфункцией [EASL, 2019]. На данном этапе пациенты восприимчивы к бактериальным инфекциям, приводящим к развитию спонтанного бактериального перитонита (СБП), спонтанной бактериальной эмпиемы плевры и не-СБП-инфекций (мочевых путей, кожи и мягких тканей, органов дыхания, бактериемии и др.). Бактериальные инфекции – наиболее распространенная причина госпитализации при декомпенсированном ЦП [1, 2] и обуславливают 25% летальных исходов пациентов [3].

Подверженность бактериальным инфекциям пациентов с ЦП объясняется несколькими факторами – дисфункцией печени, портосистемным шунтированием, дисбиозом кишечника, увеличением бактериальной транслокации (БТ), цирроз-ассоциированной иммунной дисфункцией, генетическими дефектами [3]. БТ определяется как миграция жизнеспособных микроорганизмов и/или их продуктов из просвета кишечника в мезентериальные лимфатические узлы (МЛУ) и другие внекишечные участки, является постоянным триггером иммунной системы и рассматривается в качестве одного из ведущих механизмов формирования бактериальных инфекций у пациентов с ЦП.

*Основные мигрирующие микроорганизмы и факторы миграции.* Интенсивная БТ представляет собой нарушение равновесных отношений хозяин/кишечная флора, является проявлением дисфункции кишечного барьера кишечника, именуемого в англоязычной литературе «leaky gut» (синдром повышенной кишечной проницаемости, дословно – «протекающая кишка») [4]. Следует отметить, что перемещение бактерий из кишечного просвета возможно и в норме. Такое перемещение при отсутствии иммуносупрессии (например декомпенсированный ЦП) не имеет клинических последствий, т. к. бактерии распознаются и нейтрализуются на уровне локального иммунного ответа.

Основные мигрирующие микроорганизмы – представители семейства Enterobacteriaceae (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. и др.), энтерококки и другие представители стрептококков [3, 5]. В последнее время все чаще сообщается об изоляции у пациентов с ЦП, подвергавшихся селективной кишечной деконтаминации фторхинолонами, хинолон-устойчивых грамотрицательных микроорганизмов, в частности *E. coli*. Резистентность к фторхинолонам различается в разных регионах Северной Америки и Европы, и в некоторых группах пациентов с ЦП достигает 60% [5, 6]. Следует отметить, что использование фторхинолонов (норфлоксацин) увеличивает

выживаемость в некоторых группах пациентов с ЦП и бактериальными инфекциями, а также эффективно для профилактики гепаторенального синдрома [7, 8]. Механизм последнего эффекта недостаточно понятен. В то же время очевидно, что при назначении антибактериальной терапии необходимо руководствоваться локальными данными по резистентности микроорганизмов. Так, по результатам нашего исследования, среди этиопатогенов ИМП (семейство Enterobacteriaceae) 94% сохраняли чувствительность к фторхинолонам, что, вероятно, связано с отсутствием практики использования фторхинолонов для профилактики СБП в нашем регионе [9].

Главным фактором, способствующим БТ, является избыточный кишечный бактериальный рост, обнаруживаемый у большинства пациентов с прогрессирующей печёночной дисфункцией.

Для анализа состава, численности и функции кишечной микрофлоры в течение последних нескольких десятилетий применяются разные методы. Молекулярно-генетические методы имеют большую разрешающую способность для идентификации микроорганизмов (табл.) [10].

Учитывая то, что основным местом БТ является тонкая кишка, очевидно, что рутинное культуральное исследование кала не дает представления о том, какие микроорганизмы могут перемещаться.

Кишечные бактерии преодолевают измененный в условиях ЦП местный физиологический барьер. Первый уровень кишечного барьера – эпителиальный защитный слой, компонентами его являются защитная слизь, иммуноглобулины А1 и А2, связанные с гликопротеинами слизи, метаболиты нормальной микрофлоры кишки, обеспечивающие колонизационную устойчивость слизистой. Второй уровень – эпителиальный (внутренний) защитный барьер, состоит из апикальных клеточных мембран, блокирующих пассаж в клетку макромолекул, плотных межклеточных соединений (tight junctions), блокирующих межклеточный пассаж макромолекул. Третий уровень – постэпителиальный защитный барьер, который представлен кровотоком в сети капилляров, обеспечивающим гуморальные иммунные реакции. Еще одним уровнем является крупнейший иммунологический орган человека – ассоциированная с кишечником лимфатическая ткань (Gut Associated Lymphoid Tissue, GALT), которая включает четыре компартмента: пейеровы бляшки, лимфоциты собственной пластинки кишечника (в том числе дендритные клетки), внутриэпителиальные лимфоциты, МЛУ [10].

*Роль иммунной системы в реализации последствий БТ.* Изменения иммунного статуса при ЦП носят не только локальный, но и системный характер. Многочисленные механизмы повреждения системного иммунитета у пациентов

**Таблица** – Сравнительная характеристика методов определения видового состава кишечного микробиома

**Table** – Comparative characteristics of methods for assaying the intestinal microbiome

Методы	Преимущества	Недостатки
Культуральный	Дешевый, полуколичественный	Культивируется <30% микробиома кишечника, трудоемкий
Количественная ПЦР	Филогенетическая идентификация, быстрый, количественный	Не идентифицирует неизвестные виды, трудоемкий
Анализ полиморфизма длин рестрикционных фрагментов ДНК микроорганизмов (T-RFLP)	Относительно дешевый, быстрый, полуколичественный	Нет филогенетической идентификации, невысокая чувствительность
Электрофорез ДНК (PHK) в денатурирующем геле (DGGE)	Быстрый, полуколичественный	Нет филогенетической идентификации
ДНК-микрочипирование	Филогенетическая идентификация, быстрый, полуколичественный	Перекрестная гибридизация, сложности при обнаружении видов, содержащихся в небольшом количестве
Флюоресцентная гибридизация in situ (FISH)	Филогенетическая идентификация, полуколичественный	Не идентифицирует неизвестные виды (но возможна разработка зондов для конкретных видов)
Секвенирование клонированных ампликонов гена 16S рНК	Филогенетическая идентификация, количественный, быстрый, идентификация неизвестных бактерий	Дорогостоящий, трудоемкий

с ЦП, включающие нарушение выработки антител и факторов комплемента, угнетение киллинга нейтрофилов, снижение фагоцитарной активности купферовских клеток, сравниваются в литературе с таковыми при СПИДе [2, 11]. Такие инфекционные заболевания, как аспергиллёз, кандидоз, а также внелёгочные формы туберкулёза, связанные с иммунодепрессией у пациентов с ЦП, регулярно описываются в литературе [12, 13].

Согласно современным представлениям, выделяют четыре уровня транслокации бактерий через стенку кишки [14]:

– 0 уровень – бактерии и/или их компоненты проникают в слизистую оболочку кишки (средством диффузии, межклеточной абсорбции, эндцитоза или фагоцитоза макрофагами);

– 1 уровень – бактерии и/или их компоненты достигают мезентериальной лимфатической системы и проникают в МЛУ;

– 2 уровень – бактерии и/или их компоненты обнаруживаются в системном кровотоке и в некоторых органах;

– 3 уровень – иммунная система организма контактирует с бактериями и/или их компонентами, формируется системный воспалительный ответ.

На каждом из перечисленных уровней мигрирующие бактерии и их компоненты контактируют с эволюционно более древней системой врожденного (неспецифического, инантного) иммунитета. В первую очередь это toll-подобные рецепторы (TLR) и NOD-рецепторы – классы

клеточных рецепторов, распознающие структуры микроорганизмов и активизирующие клеточный иммунный ответ. У млекопитающих известно 14 TLR, у человека обнаружено 10 вариантов TLR [14]. TLR имеют сходное строение, экспрессируются на эндотелиальных, эпителиальных клетках, фибробластах и др., но связываются со специфическим лигандом. Так, например, при связывании липополисахарида (ЛПС) клеточной стенки грамотрицательных бактерий с TLR4 через молекулы-адаптеры активизируется транскрипционный нуклеарный фактор-кВ (NF-кВ). Это приводит к экспрессии генов эффекторов – начинается активная выработка провоспалительных, антибактериальных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , IL-6 и IL-12) [15, 16]. Модулирование сигналов с TLR обеспечивает контролируемый иммунный ответ, сохраняя при этом гипореактивность к комменсалам. Наличие врожденной гипореактивности инантного иммунитета вполне естественно, учитывая, что печень постоянно контактирует с продуктами кишечной микробиоты.

Однако в некоторых экспериментальных и клинических исследованиях при ЦП были получены несколько противоречивые данные о гипореактивности инантного иммунитета. В одном из исследований сообщается о низкой экспрессии TLR4 на печеночных дендритных клетках, а также о том, что такая гипореактивность может быть преодолена более высокими дозами ЛПС [17]. В другом аналогичном исследовании установлена высокая степень экспрессии TLR2 и TLR4 на дендритных клетках наряду со слабой

стимуляцией нативных Т-клеток печёночными дендритными клетками в сравнении с селезёночными [18]. Установлено, что повышенный синтез циркулирующего ЛПС-связывающего белка при сепсисе активирует передачу сигналов через TLR4 в резидентных клетках почек, что приводит к острому повреждению почек [19].

Одна из причин недостаточной элиминации транслоцированных в асцитическую жидкость (АЖ) кишечных бактерий – мутации в гене, ответственном за участок распознавания NOD2-рецепторов [20, 21]. Так, пациенты со СБП и бактериальным асцитом чаще были носителями вариантов NOD2, чем пациенты со стерильным невоспалительным асцитом. Мутации 1007fs и G908R были связаны с наличием классического СБП, а R702W – бактериального асцита. При оценке риска инфицирования АЖ у пациентов с ЦП установлено, что, помимо модели терминальной стадии заболевания печени (MELD – model for end-stage liver disease), наличие вариантов NOD2 было независимым предиктором [20].

Клиническим эквивалентом БТ в отсутствие инфекционного эпизода является провоспалительный статус, обусловленный циркуляцией в системном кровотоке ЛПС и индуцированных цитокинов. Провоспалительный статус у пациентов с ЦП характеризуется рядом негативных проявлений:

- гипердинамическим типом кровообращения вследствие повышенной продукции оксида азота (NO) и сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) [22];

- почечной дисфункцией, которая развивается в результате артериальной органной вазодилатации и активации в ответ ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [23];

- относительной надпочечниковой недостаточностью, которая у пациентов с ЦП коррелирует с госпитальной смертностью и низким показателем выживаемости [24];

- появлением и/или нарастанием печёночной энцефалопатии вследствие модулирования цитокинами и NO церебрального эффекта аммиака [25];

- коагулопатией из-за увеличения продукции гепариноидов, нарушения функции тромбоцитов [26, 27].

*Маркеры бактериальной транслокации.* С учетом важности БТ в генезе провоспалительного статуса и инфекционных осложнений ведется поиск биомаркеров БТ, который затруднен особенностями самого ЦП и бактериальных инфекций при ЦП, а именно печёночной дисфункцией, провоспалительным статусом, субклиническим течением инфекционного процесса.

*С-реактивный белок и прокальцитонин.* Исторически, С-реактивный белок (СРБ) и прокальцитонин (ПКТ) исследовались одновременно

но в качестве биомаркеров БТ [28-30]. Долгое время сохранялись разногласия относительно диагностических уровней СРБ и ПКТ у пациентов с ЦП. В многоцентровом исследовании CANONIC предикторами, связанными с 3-месячной смертностью, были высокое значение индекса MELD, возраст и постоянно повышенный уровень СРБ [31]. Так как СРБ продуцируется гепатоцитами, концентрация его может быть снижена при прогрессирующей хронической или фульминантной печеночной недостаточности, в связи с чем изменение данного показателя может быть неверно трактовано [32]. В то же время СРБ стимулируется провоспалительным ИЛ-6, активирующимся при прогрессирующем заболевании печени, и его уровень отражает степень системного воспаления независимо от первопричины, выше у пациентов с синдромом системного воспалительного ответа, инфекциями и алкогольным гепатитом [33]. В сравнении с другими острофазовыми белками (фибриноген, гаптоглобин, ферритин,  $\beta$ 2-микроглобулин, компоненты комплемента), СРБ демонстрирует лучшую диагностическую точность (ППК=0,91) для распознавания инфекционных эпизодов. Уровень ПКТ в сыворотке крови выше у пациентов с установленной инфекцией, чем у пациентов без инфекций и связан с 50% смертностью в первые два месяца, тогда как ПКТ АЖ оказался менее точным маркером в определении первичной инфекции [33].

*Липополисахарид (ЛПС), липополисахарид-связывающий белок.* ЛПС, или эндотоксин, является основным компонентом грамотрицательных бактерий (компонент внешней мембраны) и при обнаружении в системном кровотоке является маркером БТ [16]. ЛПС состоит из липидов и молекулы полисахарида, имеет короткий период полураспада (2-3 часа), зависит от многих факторов, включая концентрацию транспортеров ЛПС, антител, липопротеинов высокой плотности и других иммуногенных и микробиологических параметров [16]. Последняя характеристика не позволяет рассматривать ЛПС как надежный суррогатный маркер БТ.

Липополисахарид-связывающий белок (ЛСБ) представляет собой белок острой фазы воспаления, синтезируется гепатоцитами в ответ на бактериемию и эндотоксемию [36]. ЛСБ специфически связывается с липидом А бактериального ЛПС, чтобы облегчить его перенос на клеточные рецепторы CD14 [36]. Таким образом, комплекс ЛПС-ЛСБ связывается с CD14 в миелоидных клетках и индуцирует каскад воспалительного ответа [34]. Клетки Купфера, являясь специализированными макрофагами печени, активируются при воздействии ЛПС и продуцируют ряд цитокинов – TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 и IL-12. Данный механизм – ключевой в патогенезе повреждения печени [35]. Из-за большого периода полураспада

да (2-3 дня) уровни ЛСБ могут обнаруживаться в сыворотке крови длительное время после эпизода бактериемии [35]. Таким образом, ЛСБ – относительно надежный маркер БТ. Установлено, что повышенный уровень ЛСБ связан с гемодинамической нестабильностью у пациентов с ЦП, а также позволяет прогнозировать развитие бактериальной инфекции, что подтверждено в одном из исследований [36].

У пациентов с низким/нормализованным порталным давлением после лечения неселективными  $\beta$ -блокаторами в сравнении с пациентами с тяжелой порталной гипертензией концентрация ЛСБ понижена, что может быть связано с положительным эффектом на проницаемость кишечной стенки и процесс БТ [37].

**Пресепсин.** Пресепсин, или растворимый подтип CD14 (sCD14-ST), представляет собой фрагмент рецептора CD14 макрофагов, который распознает клеточную поверхность как грамотрицательных, так и положительных бактерий. Уровень циркулирующего пресепсина отражает степень фагоцитоза, используется как биомаркер для диагностики и прогноза сепсиса [38]. Тем не менее, в литературе имеется немного данных относительно полезности определения уровня пресепсина в сыворотке для диагностики сепсиса у пациентов с ЦП. Интересно, что исходный уровень пресепсина у пациентов с неосложненным ЦП выше в сравнении с общей популяцией. Таким образом, уровень пресепсина у пациентов с ЦП без установленной инфекции не только существенно превышает референтные значения, но и выше порогового значения, предложенного для установления сепсиса у тяжелых пациентов (415 пг/мл) [39]. Так как пресепсин – фрагмент рецепторов активированных моноцитов/макрофагов, следовательно, может рассматриваться как потенциальный маркер интестинальной БТ. Полученные данные позволили высказать предположение, что более высокие исходные уровни пресепсина у пациентов с ЦП без установленной бактериальной инфекции могут отражать более выраженную степень БТ (а также ее связь со стадией ЦП) в данной группе в сравнении с компенсированными пациентами [39, 40]. Следует отметить, что стоимость определения пресепсина наиболее высокая в сравнении с СРБ (23,6\$ против 0,3) и ПКТ (23,6\$ против 12,5).

**Бактериальная ДНК.** Обнаружение фрагментов бактериальной ДНК (бДНК) в системном кровотоке и АЖ (методом ПЦР) ассоциируется с системным воспалительным ответом и плохим прогнозом при ЦП [41]. В исследованиях указывается, что бДНК является актуальным и чувствительным маркером БТ. Показано, что бДНК может обнаруживаться в сыворотке крови и АЖ у 30-40% пациентов с ЦП при отсутствии нейтрофилиза (анейтрофильный асцит) и с отрицательной культурой АЖ [42]. Наиболее ча-

сто обнаруживалась *E. coli*, реже *S. aureus* [41]. В большинстве бДНК-положительных образцов АЖ общее количество лейкоцитов составило  $\leq 500$  клеток/мм<sup>3</sup>, что указывает на отсутствие значимой воспалительной реакции, несмотря на наличие фрагментов бактериальной ДНК [42]. Исследование образцов АЖ и сыворотки крови пациентов каждые 8 часов после поступления методом секвенирования нуклеотидов позволило зафиксировать перманентное выявление идентичных бактерий в течение 3 суток. В некоторых случаях фрагменты бДНК сохранялись в крови в течение 24-72 часов, что предположительно, было связано с повторными эпизодами БТ. Использование метода проточной цитометрии для оценки функциональной активности перитонеальных макрофагов у пациентов с ЦП без установленной инфекции продемонстрировало, что в образцах с обнаруженной бДНК макрофаги активизированы для синтеза значительно более высоких количеств NO и цитокинов (IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-2, IL-12), чем в образцах без бДНК [42]. Характерен тот факт, что бДНК не обнаруживалась в АЖ пациентов, получавших норфлоксацин [43].

Количественное исследование бДНК в образцах АЖ (определение нуклеотидных последовательностей генов 16S рРНК), независимо от культурального исследования, дало основание авторам работы использовать в своей публикации новый термин – «молекулярный бактериальный асцит» [44]. Справедливо отметить, что в русскоязычных публикациях описан подобный способ определения фрагментов бактерий в стерильных биологических средах методом газовой хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией [45]. Определение возбудителя инфекционного процесса производится без предварительного посева биологического материала, по наличию маркеров, специфичных для данного рода, вида, группы. Для идентификации микст-инфекции используется банк химического состава микроорганизмов, который может дополняться введением сведений о вновь обнаруженных возбудителях. Использование данного метода позволило российским исследователям также обсуждать существование еще одного вида СБП – «культуро-негативного ненейтрофильного асцита». При этом варианте АЖ содержит  $< 250$  нейтрофилов/мм<sup>3</sup>, не дает роста культуры при посеве, но сопровождается достоверным повышением содержания микробных маркеров в АЖ [45].

Во всех вышеупомянутых исследованиях бДНК определяли с помощью ПЦР для универсальной амплификации области гена 16S рибосомной РНК (16SrRNA) с последующим секвенированием нуклеотидов. В ряде исследований использовалось качественное определение наличия или отсутствия бДНК методом ПЦР, в то же время в других исследованиях проводи-

лась количественная оценка бДНК [21, 44]. В последнее время используются более стандартизированные методы, такие как мультиплексная ПЦР. В одном из таких исследований фрагменты бактерий были обнаружены у 61% пациентов с подозрением на инфекцию при госпитализации. Наличие бДНК было связано со СБП и бактериемией, «острой-на-хроническую» печёночной недостаточностью, печёночной энцефалопатией и маркерами воспаления, но не было предиктором выживаемости пациентов с ЦП [46].

Таким образом, в приведенных выше исследованиях сопоставление клинической и диагностической значимости обнаружения бДНК у пациентов с ЦП не позволяет однозначно относить данный показатель к надежному маркеру БТ.

Кальпротектин – кальций и цинк-связывающий белок. Обнаруживается почти исключительно в цитоплазме нейтрофилов, активированных макрофагов, в меньшей степени – моноцитов [47]. Учитывая признание кальпротектина в качестве маркера воспаления в кишечнике, было предложено его определение в АЖ в качестве метода диагностики СБП у пациентов с ЦП и асцитом, а также маркера БТ. Использование коммерчески доступного теста в повседневной практике не получило широкого распространения из-за ограниченных данных о его диагностической пользе, которая изучалась в нескольких исследованиях [48, 49]. Уровень кальпротектина выше в образцах с количеством ПЯЛ >250/мкл, что вполне закономерно, учитывая патофизиологическую роль данного маркера. В качестве маркера СБП предлагалось оценивать отношение кальпротектина к уровню общего белка АЖ, которое имело, более оптимальные операционные характеристики, чем один кальпротектин (ППК=0,93,  $p<0,001$ , чувствительность 93%, специфичность 79%), а высокий уровень соотношения ассоциировался с плохой 30-дневной выживаемостью [48]. В то же время последние результаты не подтвердились в более поздней работе группы португальских специалистов, которые в своем исследовании использовали валидированный для определения кальпротектина в АЖ коммерческий набор [49]. Таким образом, несмотря на преимущество «быстрого» теста, определение кальпротектина в АЖ изучено недостаточно, а стоимость применения для диагностики СБП существенно выше в сравнении с «золотым» стандартом подсчетом ПЯЛ (40,5 \$ против 10,4 \$).

*Роль бактериальной транслокации в прогрессировании ЦП.* Между тем результаты выполненных исследований в определенной степени противоречивы в отношении особенностей иммунного ответа у пациентов с ЦП. По этой причине сохраняет свою актуальность вопрос: интестинальная бактериальная транслокация – следствие или причина ЦП? Уточнение данных механизмов позволит принимать рациональные превентивные решения на доклинических и/или ранних стадиях заболевания, безопасно воздействовать (модифицировать) на кишечную флору и проницаемость кишечной стенки. Реальной терапевтической перспективой для предотвращения БТ и развития осложнений ЦП являются таргетные лекарственные средства, специфичные к TLR и проходящие в настоящее время клинические испытания. По современным представлениям, повышенная БТ имеет решающее значение в развитии и прогрессировании заболеваний печени [4].

### Выводы

Бактериальные инфекции при ЦП часто развиваются и протекают субклинически. Большинство современных суррогатных маркеров не позволяют отличить асептическое воспаление при БТ от инфекции вследствие транслокации жизнеспособных микроорганизмов. Ни один из маркеров БТ не оказался надежным для прогнозирования инфекции и смертности, а те, по которым получены обнадеживающие результаты, исследовались на небольших и/или гетерогенных популяциях пациентов с ЦП. Поэтому оценка БТ и кишечной проницаемости в настоящее время фактически не используется в клинической практике. В то же время обнаружение некоторых маркеров БТ/провоспалительного статуса имеет ценность в качестве элемента тактики ведения пациентов с ЦП. Например, использование специфической гемосорбции, направленной на удаление ЛПС из крови, позволяет улучшить показатели гемодинамики (среднее АД, периферическое сосудистое сопротивление), снизить зависимость от вазопрессорной поддержки [50]. На основании мета-анализа выполненных исследований по изучению экстракорпоральных методов поддержки печени Азиатско-Тихоокеанская ассоциация по изучению печени включила экстракорпоральные методы лечения в обновленные рекомендации по ведению пациентов с «острой-на-хроническую» печёночной недостаточностью.

### References

1. Bunchorntavakul C, Chamroonkul N, Chavalitthamrong D. Bacterial infections in cirrhosis: A critical review and practical guidance. *World J Hepatol.* 2016;8(6):307-321. doi: 10.4254/wjh.v8.i6.307.
2. Bartoletti M, Giannella M, Lewis RE, Viale P. Bloodstream infections in patients with liver cirrhosis. *Virulence.* 2016;7(3):309-319. doi: 10.1080/21505594.2016.1141162.
3. Wong F, Bernardi M, Balk R, Cristman B, Moreau R, Garsia-Tsao G, Path D, Soriano G, Hoefs J, Navasa M. Sepsis in cirrhosis: report on the 7th meeting of the International Ascites Club. *Gut.* 2005;54(5):718-725. doi: 10.1136/gut.2004.038679.

4. Konturek PC, Harsch IA, Konturek K, Schink M, Konturek K, Neurath MF, Zopf Y. Gut-Liver Axis: How Do Gut Bacteria Influence the Liver? *Med Sci (Basel)*. 2018;6(3):79. doi: 10.3390/medsci6030079.
5. Oliveira JDC, Carrera E, Petry RC, Deutschendorf C, Mantovani A, Barcelos STA, Cassales S, Schacher FC, Lopes AB, Alvares-Da-Silva MR. High prevalence of multidrug resistant bacteria in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis: is it time to change the standard antimicrobial approach? *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2019;6963910. doi: 10.1155/2019/6963910.
6. Fernández J, Bert F, Nicolas-Chanoine MH. The challenges of multi-drug-resistance in hepatology. *J Hepatol*. 2016;65(5):1043-1054. doi: 10.1016/j.jhep.2016.08.006.
7. Moreau R, Elkrief L, Bureau C, Perarnau JM, Thévenot T, Saliba F, Louvet A, Nahon P, Lannes A, Anty R, Hillaire S, Pasquet B, Ozenne V, Rudler M, Ollivier-Hourmand I, Robic MA, d'Alteroche L, Di Martino V, Ripault MP, Pauwels A, Grangé JD, Carbonell N, Bronowicki JP, Payancé A, Rautou PE, et al. Effects of long-term norfloxacin therapy in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology*. 2018;155(6):1816-1827.e9. doi: 10.1053/j.gastro.2018.08.026.
8. Fernández J, Navasa M, Planas R, Montoliu S, Monfort D, Soriano G, Vila C, Pardo A, Quintero E, Vargas V, Such J, Ginès P, Arroyo V. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. *Gastroenterology*. 2007;133(3):818-824. doi: 10.1053/j.gastro.2007.06.065.
9. Gavrilenko DI, Siliwonchik NN. Struktura i antibiotikorezistentnost' vzbuditelej infekcij u gositalizirovannyh pacientov s dekompensirovannyh cirrozom pecheni [The structure and antibiotic resistance of infectious pathogens in hospitalized patients with decompensated cirrhosis]. *Klinicheskaya infektologiya i parazitologiya* [Clinical infectious and parasitology]. 2015;2:34-45. (Russian).
10. Sekirov I, Russell SL, Antunes LC, Finlay BB. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev*. 2010;90(3):859-904. doi: 10.1152/physrev.00045.2009.
11. Brann OS. Infectious complications of cirrhosis. *Curr Gastroenterol Rep*. 2001;3(4):285-292. doi: 10.1007/s11894-001-0051-2.
12. Falcone M, Massetti AP, Russo A, Vullo V, Venditti M. Invasive aspergillosis in patients with liver disease. *Med Mycol*. 2011;49(4):406-413. doi: 10.3109/13693786.2010.535030.
13. Gavrilenko DI. Ostryj miliarnyj tuberkulez u pacientki s cirrozom pecheni [Acute miliary tuberculosis in patients with liver cirrhosis]. *Lechebnoe delo* [General Medicine]. 2015;2:81-83. (Russian).
14. Janeway CA, Medzhitov Jr, Medzhitov R. Innate immune recognition. *Annu Rev Immunol*. 2002;20:197-216. doi: 10.1146/annurev.immunol.20.083001.084359.
15. Aoyama T, Paik YH, Seki E. Toll-like receptor signaling and liver fibrosis. *Gastroenterol Res Pract*. 2010;2010:192543. doi: 10.1155/2010/192543.
16. Soares JB, Pimentel-Nunes P, Roncon-Albuquerque R, Leite-Moreira A. The role of lipopolysaccharide/toll-like receptor 4 signaling in chronic liver diseases. *Hepatol Int*. 2010;4(4):659-672. doi: 10.1007/s12072-010-9219-x.
17. De Creus A, Abe M, Lau AH, Hackstein H, Raimondi G, Thomson AW. Low TLR4 expression by liver dendritic cells correlates with reduced capacity to activate allogeneic T cells in response to endotoxin. *J Immunol*. 2005;174(4):2037-2045. doi: 10.4049/jimmunol.174.4.2037.
18. Shu SA, Lian ZX, Chuang YH, Yang GX, Moritoki Y, Comstock SS, Zhong RQ, Ansari AA, Liu YJ, Gershwin ME. The role of CD11c(+) hepatic dendritic cells in the induction of innate immune responses. *Clin Exp Immunol*. 2007;149(2):335-343. doi: 10.1111/j.1365-2249.2007.03419.x.
19. Castellano G, Stasi A, Intini A, Gigante M, Di Palma AM, Divella C, Netti GS, Prattichizzo C, Pontrelli P, Crovace A, Staffieri F, Fiaccadori E, Brienza N, Grandaliano G, Pertosa G, Gesualdo L. Endothelial dysfunction and renal fibrosis in endotoxemia-induced oliguric kidney injury: possible role of LPS-binding protein. *Crit Care*. 2014;18(5):520. doi: 10.1186/s13054-014-0520-2.
20. Appenrodt B, Grünhage F, Gentemann MG, Thyssen L, Sauerbruch T, Lammert F. Nucleotide-binding oligomerization domain containing 2 (NOD2) variants are genetic risk factors for death and spontaneous bacterial peritonitis in liver cirrhosis. *Hepatology*. 2010;51(4):1327-1333. doi: 10.1002/hep.23440.
21. Francés R, Muñoz C, Zapater P, Uceda F, Gascón I, Pascual S, Pérez-Mateo M, Such J. Bacterial DNA activates cell mediated immune response and nitric oxide overproduction in peritoneal macrophages from patients with cirrhosis and ascites. *Gut*. 2004;53(6):860-864. doi: 10.1136/gut.2003.027425.
22. Bruns T, Peter J, Reuken PA, Grabe DH, Schuldes SR, Brenmoehl J, Schölmerich J, Wiest R, Stallmach A. NOD2 gene variants are a risk factor for culture-positive spontaneous bacterial peritonitis and monomicrobial bacterascites in cirrhosis. *Liver Int*. 2012;32(2):223-230. doi: 10.1111/j.1478-3231.2011.02561.x.
23. Ginès P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis. *N Engl J Med*. 2009;361(13):1279-1290. doi: 10.1056/NEJMra0809139.
24. Tsai MH, Peng YS, Chen YC, Liu NJ, Ho YP, Fang JT, Lien JM, Yang C, Chen PC, Wu CS. Adrenal insufficiency in patients with cirrhosis, severe sepsis and septic shock. *Hepatology*. 2006;43(4):673-681. doi: 10.1002/hep.21101.
25. Tandon P, Garcia-Tsao G. Bacterial infections, sepsis, and multiorgan failure in cirrhosis. *Semin Liver Dis*. 2008;28(1):26-42. doi: 10.1055/s-2008-1040319.
26. Fukui H. How leaky gut and endotoxemia induce bacterial infection in cirrhosis and gastrointestinal hemorrhage? *J Gastroenterol Hepatol*. 2011;26(3):423-425. doi: 10.1111/j.1440-1746.2011.06668.x.
27. Goulis J, Armonis A, Patch D, Sabin C, Greenslade L, Burroughs A.K. Bacterial infection is independently associated with failure to control bleeding in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage. *Hepatology*. 1998;27(5):1207-1212. doi: 10.1002/hep.510270504.
28. Cervoni JP, Amorós A, Bañares R, Luis Montero J, Soriano G, Weil D, Moreau R, Pavesi M, Thévenot T, Di Martino V; EASL-CLIF Consortium. Prognostic value of C-reactive protein in cirrhosis: external validation from the CANONIC cohort. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016;28(9):1028-1034. doi: 10.1097/MEG.0000000000000676.
29. Lazzarotto C, Ronsoni MF, Fayad L, Nogueira CL, Bazzo ML, Narciso-Schiavon JL, de Lucca Schiavon L, Dantas-Corrêa EB. Acute phase proteins for the diagnosis of bacterial infection and prediction of mortality in acute complications of cirrhosis. *Ann Hepatol*. 2013;12(4):599-607.
30. Kadam N, Acharya S, Shukla S, Gupta K. Ascitic Fluid High Sensitive C-Reactive Protein (hs-CRP). A Prognostic Marker in Cirrhosis with Spontaneous Bacterial Peritonitis. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(4):20-24. doi: 10.7860/JCDR/2016/17931.7610.
31. Lesińska M, Hartleb M, Gutkowski K, Nowakowska-Duława E. Procalcitonin and macrophage inflammatory protein-1 beta (MIP-1β) in serum and peritoneal fluid of patients with decompensated cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *Adv Med Sci*. 2014;59(1):52-56. doi: 10.1016/j.advms.2013.07.006.
32. Bota DP, Van Nuffelen M, Zakariah AN, Vincent JL. Serum levels of C-reactive protein and procalcitonin in critically ill patients with cirrhosis of the liver. *J Lab Clin Med*. 2005;146(6):347-351. doi: 10.1016/j.lab.2005.08.005.
33. Cervoni JP, Thévenot T, Weil D, Muel E, Barbot O, Sheppard F, Monnet E, Di Martino V. C-reactive protein predicts short-term mortality in patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 2012;56(6):1299-1304. doi: 10.1016/j.jhep.2011.12.030.
34. Leventhal JS, Schröppel B. Toll-like receptors in transplantation: sensing and reacting to injury. *Kidney Int*. 2012;81(9):826-832. doi: 10.1038/ki.2011.498.
35. Dhiman RK, Rana B, Agrawal S, Garg A, Chopra M, Thumburu KK, Khattri A, Malhotra S, Duseja A, Chawla YK. Probiotic VSL#3 reduces liver disease severity and hospitalization in patients with cirrhosis: a randomized, controlled trial. *Gastroenterology*. 2014;147(6):1327-1337. doi: 10.1053/j.gastro.2014.08.031.
36. Albillos A, de-la-Hera A, Alvarez-Mon M. Serum lipopolysaccharide-binding protein prediction of severe bacterial infection in cirrhotic patients with ascites. *Lancet*. 2004;363(9421):1608-1610. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16206-5.

37. Reiberger T, Ferlitsch A, Payer BA, Mandorfer M, Heinisch BB, Hayden H, Lammert F, Trauner M, Peck-Radosavljevic M, Vogelsang H; Vienna Hepatic Hemodynamic Lab. Non-selective beta-blocker therapy decreases intestinal permeability and serum levels of LBP and IL-6 in patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 2013;58(5):911-921. doi: 10.1016/j.jhep.2012.12.011.
38. Ishikura H, Nishida T, Murai A, Nakamura Y, Irie Y, Tanaka J, Umemura T. New diagnostic strategy for sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: a prospective single-center observational study. *Crit Care.* 2014;18(1):R19. doi: 10.1186/cc13700.
39. Papp M, Tornai T, Vitalis Z, Tornai I, Tornai D, Dinya T, Sumegi A, Antal-Szalmas P. Presepsin teardown - pitfalls of biomarkers in the diagnosis and prognosis of bacterial infection in cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2016;22(41):9172-9185. doi: 10.3748/wjg.v22.i41.9172.
40. Bernardi M, Moreau R, Angeli P, Schnabl B, Arroyo V. Mechanisms of decompensation and organ failure in cirrhosis: From peripheral arterial vasodilation to systemic inflammation hypothesis. *J Hepatol.* 2015;63(5):1272-1284. doi: 10.1016/j.jhep.2015.07.004.
41. Bellot P, García-Pagán JC, Francés R, Abalde JG, Navasa M, Pérez-Mateo M, Such J, Bosch J. Bacterial DNA translocation is associated with systemic circulatory abnormalities and intrahepatic endothelial dysfunction in patients with cirrhosis. *Hepatology.* 2010;52(6):2044-2052. doi: 10.1002/hep.23918.
42. Krohn S, Böhm S, Engelmann C, Hartmann J, Brodzinski A, Chatzinotas A, Zeller K, Prywerek D, Fetzer I, Berg T. Application of qualitative and quantitative real-time PCR, direct sequencing, and terminal restriction fragment length polymorphism analysis for detection and identification of polymicrobial 16S rRNA genes in ascites. *J Clin Microbiol.* 2014;52(5):1754-1757. doi: 10.1128/JCM.00552-14.
43. Francés R, Zapater P, González-Navajas JM, Muñoz C, Caño R, Moreu R, Pascual S, Bellot P, Pérez-Mateo M, Such J. Bacterial DNA in patients with cirrhosis and non-infected ascites mimics the soluble immune response established in patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology.* 2008;47(3):978-985. doi: 10.1002/hep.22083.
44. Engelmann C, Krohn S, Prywerek D, Hartmann J, Herber A, Boehlig A, Zeller K, Boehm S, Berg T. Detection of molecular bacterascites in decompensated cirrhosis defines a risk with decreased survival. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2016;28(11):1285-1292. doi: 10.1097/MEG.0000000000000712.
45. Vinnitskaya EV. Spontannyj bakterialnyj peritonit: novye podhody k diagnostike pri alkoholnom cirroze pecheni [Spontaneous bacterial peritonitis: new approaches to diagnosis in alcoholic liver cirrhosis]. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya* [Experimental and Clinical Gastroenterology]. 2008;4:97-102. (Russian).
46. Bruns T, Reuken PA, Stengel S, Gerber L, Appenrodt B, Schade JH, Lammert F, Zeuzem S, Stallmach A. The prognostic significance of bacterial DNA in patients with decompensated cirrhosis and suspected infection. *Liver Int.* 2016;36(8):1133-1142. doi: 10.1111/liv.13095.
47. Kopicinovic L, Culej J, Jokic A, Bozovic M, Kocijan I. Laboratory testing of extravascular body fluids: National recommendations on behalf of the Croatian Society of Medical Biochemistry and Laboratory Medicine. Part I - Serous fluids. *Biochem Med (Zagreb).* 2020;30(1):010502. doi: 10.11613/BM.2020.010502.
48. Lutz P, Pfarr K, Nischalke HD, Krämer B, Goeser F, Glässner A, Wolter F, Kokordelis P, Nattermann J, Sauerbruch T, Hoerauf A, Strassburg CP, Spengler U. The ratio of calprotectin to total protein as a diagnostic and prognostic marker for spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis and ascites. *Clin Chem Lab Med.* 2015;53(12):2031-2039. doi: 10.1515/cclm-2015-0284.
49. Fernandes SR, Santos P, Fatela N, Baldaia C, Tato Marinho R, Proença H, Ramalho F, Velosa J. Ascitic Calprotectin is a Novel and Accurate Marker for Spontaneous Bacterial Peritonitis. *J Clin Lab Anal.* 2016;30(6):1139-1145. doi: 10.1002/jcla.21994.
50. Kirkovskij VV, Dzjadzko AM, Gapanovich VN, Priluckij PS, Rjabceva TV. Izmenenie srednego arterialnogo davlenija i obshhego perifericheskogo soprotivlenija pri provedenii LPS-sorbicii u pacientov s septicheskim shokom v posleoperacionnom periode ortotopicheskoj transplantacii pecheni [Changing average blood pressure and general peripheral resistance under LPS sorption in patients with septic shock in postoperative period after orthotopic liver transplantation]. *Zdravoohranenie.* [Healthcare]. 2019;5:51-55. (Russian).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Соответствие принципам этики.** Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

**Сведения об авторах:**

Гавриленко Дмитрий Иванович, канд. мед. наук; ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»; e-mail: dm.gavrilenko891@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7496-6164

Силивончик Наталья Николаевна, д-р мед. наук, проф.; ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»; e-mail: silivonschik\_nn@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6167-9737

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Financing.** The study was performed without external funding.

**Conformity with the principles of ethics.** The study was approved by the local ethics committee.

**Information about authors:**

Haurlyenka Dzmitry; State Institution Republican Research Centre for Radiation Medicine and Human Ecology; e-mail: dm.gavrilenko891@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7496-6164

Silivontchik Natalya, PhD, MD (Medicine), Professor; Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education; e-mail: silivonschik\_nn@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6167-9737

Поступила: 23.10.2020

Принята к печати: 02.11.2020

Received: 23.10.2020

Accepted: 02.11.2020