

## РОЛЬ ОСИ «КИШЕЧНИК-ПЕЧЕНЬ» В ПАТОГЕНЕЗЕ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ И ЕГО ОСЛОЖНЕНИЙ

В. А. Саварина, В. М. Мицура

Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

*Введение.* Цирроз печени – тяжелое заболевание, способное спровоцировать развитие гепатоцеллюлярной карциномы. Известно, что у таких пациентов повышена кишечная проницаемость, что провоцирует транслокацию живых бактерий и бактериальных продуктов через систему нижней полой вены в печёночную ткань, что приводит к каскаду иммунных и молекулярных событий.

*Цель исследования* – установить роль оси «кишечник-печень» в патогенезе цирроза печени и его исходы.

*Материал и методы.* Были отобраны публикации на электронном ресурсе PubMed давностью преимущественно не более 10 лет, по ключевым словам, «intestinal permeability», «cirrhosis».

*Результаты.* Повышение кишечной проницаемости и бактериальная транслокация имеют высокую значимость в развитии цирроза печени. В свою очередь прогрессирование заболевания еще больше усиливает переход бактерий из кишечника в систему нижней полой вены. Выраженность этого процесса пропорциональна стадии цирроза и коррелирует с прогнозом заболевания.

*Заключение.* Повышенная кишечная проницаемость, изменение микробиоты кишечника и бактериальная транслокация вносят вклад в поражение печени и развитие фиброза вплоть до развития цирроза печени и его осложнений. Требуется дальнейшие исследования для выяснения, способна ли модуляция кишечной микробиоты повлиять на течение заболевания печени.

*Ключевые слова:* печень, кишечник, проницаемость, бактериальная транслокация.

## THE ROLE OF THE GUT-LIVER AXIS IN LIVER CIRRHOSIS PATHOGENESIS AND COMPLICATIONS

V. A. Savarina, V. M. Mitsura

Gomel State Medical University, Gomel, the Republic of Belarus

*Background.* Liver cirrhosis is a severe disease that can provoke hepatocellular carcinoma. It is known that such patients have increased intestinal permeability causing the translocation of living bacteria and bacterial products through the inferior vena cava system into the liver, that leads to a cascade of immune and molecular events.

*Objective* – to establish the role of the gut-liver axis in the pathogenesis and outcomes of liver cirrhosis.

*Material and methods.* We performed a PubMed search of publications over the last 10 years, using the keywords ‘intestinal permeability’, ‘cirrhosis’.

*Results.* Increased intestinal permeability and bacterial translocation are of great importance in the development of liver cirrhosis. In turn, the progression of the disease further enhances the transfer of bacteria from the intestine into the inferior vena cava system. The severity of this process is proportional to the stage of cirrhosis and correlates with the prognosis of the disease.

*Conclusion.* Increased intestinal permeability, altered gut microbiota and bacterial translocation contribute to liver damage and fibrosis up to the development of liver cirrhosis and its complications. Further research is required to determine if modulation of the gut microbiota can affect the course of liver disease.

*Keywords.* Liver, intestines, permeability, bacterial translocation.

### Автор, ответственный за переписку:

Саварина Валерия Александровна; Гомельский государственный медицинский университет; e-mail: savarina-valeria@rambler.ru

### Corresponding author:

Savarina Valeriya; Gomel State Medical University; e-mail: savarina-valeria@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-7323-7012

**Для цитирования:** Саварина, В. А. Роль оси «кишечник-печень» в патогенезе цирроза печени и его осложнений / В. А. Саварина, В. М. Мицура // Гепатология и гастроэнтерология. 2020. Т. 4, № 2. С. 151-154. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2020-4-2-151-154>.

**For citation:** Savarina VA, Mitsura VM. Role of the gut-liver axis in the liver cirrhosis pathogenesis and its complications. Hepatology and Gastroenterology. 2020;4(2):151-154. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2020-4-2-151-154>.

### Введение

Кишечник и печень анатомически связаны портальной циркуляцией, являя собой ось «кишечник-печень»: любое вещество, покинув пределы кишечного барьера, может достичь печени, где будет метаболизироваться или вступит во

взаимодействие с клетками иммунной системы или резидентными клетками [1].

Заболевания печени оказывают влияние на гомеостаз кишечника, изменяя проницаемость кишечника (ПК) и состав его микробиоты пропорционально степени нарушения функции печени. Это подтверждается снижением барьерной

функции кишечника при развитии портальной гипертензии. Перемещение бактериальных фрагментов или продуктов в кровоток активирует иммунную систему, стимулируя воспаление. Данный процесс еще более ухудшает функцию печени и провоцирует серию цепных реакций во всем организме, приводя к системному воспалению, типичному для прогрессирующего цирроза печени (ЦП) [2].

**Цель исследования** – представить роль оси «кишечник-печень» в патогенезе ЦП и его осложнений.

### **Материал и методы**

Были отобраны публикации на электронном ресурсе PubMed давностью преимущественно не более 10 лет, по ключевым словам – «intestinal permeability», «cirrhosis».

### **Результаты и обсуждение**

Повышение ПК и бактериальной транслокации (БТ) – отличительные признаки ЦП, при этом БТ может иметь решающее значение в его развитии. С другой стороны, прогрессирование ЦП еще больше усиливает БТ. Выраженность БТ пропорциональна стадии заболевания и коррелирует с прогнозом [2].

Портальную гипертензию (ПГ) можно считать основным фактором, определяющим начало изменения КП при выраженном поражении печени. Вазодилатация вызывает уменьшение кровотока и венозную застой в слизистой оболочке кишечника, что приводит к ишемии и отеку, вплоть до нарушения функции плотных межклеточных контактов и эпителиального барьера [3]. БТ усиливается и в большинстве случаев становится клинически значимой из-за участия слизистой в патогенном механизме [4]. Роль ПГ в патогенезе повышенной кишечной проницаемости подтверждается снижением градиента венозного давления в печени на фоне приема неселективных бета-блокаторов [3].

Эндотоксемия еще больше ухудшает гемодинамику при ЦП. Системный воспалительный ответ, запускаемый бактериями и их продуктами/фрагментами, приводит к высвобождению цитокинов и последующему синтезу NO индуцибельной синтазой оксида азота. В результате снижается системное сосудистое сопротивление и происходит вторичное развитие гипердинамического типа кровообращения, что еще больше ухудшает КП и БТ [5, 6]. Есть данные о том, что деконтаминация кишечника улучшает данное состояние при ЦП [7].

Повышенная КП и последующая БТ – значимые патогенетические звенья в развитии осложнений ЦП [8]. У пациентов с ЦП на поздних стадиях нарушение гемодинамики может отрицательно повлиять на функцию почек, вплоть до

развития гепаторенального синдрома (ГРС) [9]. Бактериальные липополисахариды (ЛПС) вызывают спазм почечных сосудов и повышают уровень эндотелина, еще больше ухудшая функцию почек [10]. Рецепторы TLR4 также могут играть роль в патогенезе ГРС посредством последующей активации путей NF-κB и ФНО-α, поскольку в почках на фоне эндотоксемии происходит их сверхэкспрессия. В исследованиях как на животных, так и на людях деконтаминация кишечника с помощью норфлоксацина, паромомицина или рифаксимины улучшила функцию почек, что подчеркивает роль данного механизма в развитии ГРС [11].

Имеются данные о значении БТ из ЖКТ при спонтанном бактериальном перитоните (СБП) [12]. Эксперименты на мышиных моделях ЦП показали идентичность бактерий, выделенных из культур мезентериальных лимфоузлов и асцитической жидкости. Положительные культуры были получены от мышей как с СБП, так и без него, что показало: БТ – частое явление при циррозе [13]. Еще один факт, объясняющий связь между дисбиозом кишечника, нарушением КП, БТ и СБП – это снижение частоты СБП (-72%) у пациентов с асцитом на фоне приема рифаксимины [14]. Схожие результаты при первичной и вторичной профилактике СБП получены для норфлоксацина [15].

При ЦП ее способность обезвреживать аммиак, нейротоксические вещества и «ложные» нейротрансмиттеры, продуцируемые микробиотой кишечника в результате катаболизма пищевых белков, снижена [16]. При этом формирование портосистемных шунтов дополнительно ухудшает детоксикационную функцию печени. Попадая в кровоток, эти вещества доставляются в головной мозг, где они оказывают токсическое воздействие, вызывая отек и нарушая передачу нервного импульса, что приводит к развитию печеночной энцефалопатии (ПЭ) [17].

Развитие ПЭ также связано с нарушением в составе микробиоты кишечника. Численность Alcaligenaceae, Porphyromonadaceae, Enterobacteriaceae коррелировала с когнитивными нарушениями и нейровоспалением у пациентов с ЦП [18]. Помимо того, системная воспалительная реакция, возникающая на фоне персистирующей БТ, независимо влияет на головной мозг и ухудшает когнитивные функции. Воспаление вторично распространяется на мозг, где устанавливается самоподдерживающийся процесс. Вероятно, модуляция микробиоты кишечника и ее метаболизма окажется перспективной для лечения и профилактики ПЭ [19].

Патогенез тромбоза воротной вены (ТВВ) изучен не полностью. Однако известно, что БТ в воротную вену печени (ВВП) способствует активации коагуляционного каскада. Помимо того, происходит снижение скорости кровотока в ВВП

и развитие протромботического состояния [20]. ЛПС способны увеличить образование тромбина за счет увеличения синтеза тканевого фактора, а также высвобождение фактора VIII и фактора фон Виллебранда, вероятно, через активацию рецепторов TLR4 [20, 21]. Концентрация ЛПС в системе ВВП значительно превышает таковую в периферическом венозном кровотоке [22]. Все это может вызвать микроэмболию синусоидов печени, способствуя ее повреждению [23].

Имеются данные, подтверждающие участие оси «кишечник-печень» в гепатоканцерогенезе. Активация рецепторов TLR бактериальными ЛПС стимулирует передачу сигналов NF-κB, что запускает воспалительный каскад [24, 25]. На животных моделях показано, что инфузия ЛПС стимулирует рост и развитие опухолей печени [26]. В свою очередь отсутствие IKK-β, киназы, которая освобождает NF-κB от ингибирующих белков, подавляет гепатоканцерогенез [27].

Сохраняющееся воспаление имеет решающее значение для развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Провоспалительные цитокины рекрутируют клетки врожденного иммунитета, изменяют внеклеточный матрикс. Воспаление стимулирует клеточный обмен и пролиферацию, способствуя накоплению мутаций ДНК, а образование активных форм кислорода повреждает ДНК напрямую [25, 28].

Другие патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (MAMP, PAMP) и микробные метаболиты также были рассмотрены как потенциальные канцерогены [28]. Описана микробиота кишечника пациентов с ЦП, НАЖБП и ГЦК [29]. Отмечено значительное увеличение численности родов *Phascolarctobacterium*, *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Gemella*, *Bifidobacterium*.

В одном из исследований наблюдалось значительное (в 2-3 раза) увеличение численности родов *Haemophilus*, *Eggerthella*, *Bifidobacterium*, *Butyrivibrio*, *Christensenella*, *Odoribacter*, неизвестного рода из типа *Tenericutes* и неизвестного рода из типа *Firmicutes* у пациентов с ГЦК. Установлена корреляция между изменениями микробиоты кишечника и активностью воспаления в печени [30].

Наблюдалось снижение бактериального разнообразия кишечного микробиома при ГЦК по сравнению со здоровыми добровольцами. Количество *Bacteroidetes* снижалось, в то время как количество *Proteobacteria* и *Fusobacteria* увеличивалось. Увеличение численности условно патогенных бактерий, таких как *Streptococcus*, *Veillonella* и *Enterobacteriaceae*, может объяснить их частое участие в патогенезе инфекционных осложнений у данных пациентов [31].

Перемещение микроорганизмов по желудочно-кишечному тракту также коррелировало с частотой осложнений ЦП [31]. В частности, более высокая численность *Streptococcus salivarius* коррелировала с минимальной выраженностью ПЭ [32]. Параллельно сообщалось о снижении численности потенциально полезных бактерий *Lachnospiraceae* и *Clostridium cluster XIVa* [31].

### Выводы

Повышенная кишечная проницаемость, изменение микробиоты кишечника и бактериальная транслокация приводят к поражению печени и прогрессированию фиброза вплоть до развития ЦП и его осложнений. Требуются дальнейшие исследования, чтобы установить, способна ли модуляция кишечной микробиоты повлиять на течение заболевания печени.

### References

- Brandl K, Kumar V, Eckmann L. Gut-liver axis at the frontier of host-microbial interactions. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2017;312(5):413-419. doi: 10.1152/ajpgi.00361.2016.
- Wiest R, Lawson M, Geuking M. Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis. *J. Hepatol.* 2014;60(1):197-209. doi: 10.1016/j.jhep.2013.07.044.
- Reiberger T, Ferlitsch A, Payer BA, Mandorfer M, Heinisch BB, Hayden H, Lammert F, Trauner M, Peck-Radosav M, Vogelsang H. Non-selective betablocker 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.
- Baffy G. Potential mechanisms linking gut microbiota and portal hypertension. *Liver Int.* 2019;39(4):598-609. doi: 10.1111/liv.13986.
- McAvoy NC, Semple S, Richards JMJ, Robson AJ, Patel D, Jardine AGM, Leyland K, Cooper AS, Newby DE, Hayes PC. Differential visceral blood flow in the hyperdynamic circulation of patients with liver cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43(9):947-954. doi: 10.1111/apt.13571.
- Du Plessis J, Vanheel H, Janssen CEI, Roos L, Slavik T, Stivaktas PI, Nieuwoudt M, van Wyk SG, Vieira W, Pretorius E, Beukes M, Farre R, Nack J, Laleman W, Fevery J, Nevens F, Roskams T, van der Merwe S. Activated intestinal macrophages in patients with cirrhosis release NO and IL-6 that may disrupt intestinal barrier function. *J. Hepatol.* 2013;58(6):1125-1132. doi: 10.1016/j.jhep.2013.01.038.
- Zhu Q, Zou L, Jagavelu R, Simonetto DA, Huebert RC, Zhi-Dong J, DuPont HL, Vijay H. Shah Intestinal decontamination inhibits TLR4 dependent fibronectin-mediated cross-talk between stellate cells and endothelial cells in liver fibrosis in mice. *J. Hepatol.* 2012;56(4):893-899. doi: 10.1016/j.jhep.2011.11.013.
- Lin RS, Lee FY, Lee SD, Tsai IT, Lin CH, Lu RH, Hsu WC, Huang CC, Wang SS, Lo KJ. Endotoxemia in patients with chronic liver diseases: relationship to severity of liver diseases, presence of esophageal varices, and hyperdynamic circulation. *J. Hepatol.* 2015;22(2):165-172. doi: 10.1016/0168-8278(95)80424-2.
- Mindikoglu AY, Pappas SC. New developments in hepatorenal syndrome. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2018;16(2):162-177.
- Huang L, Hung J, Chen C, Hsieh C, Yu H, Hsu C, Tain Y. Endotoxemia exacerbates kidney injury and increases asymmetric dimethyl arginine in young bile duct-ligated rats. *Shock.* 2012;37(4):441-448. doi: 10.1097/SHK.0b013e318244b787.

11. Shah N, Dhar D, Mohammed FEZ, Habtesion A, Davies NA, Jover-Cobos M, Macnaughtan J, Sharma V, Olde Damink SWM, Mookerjee RP, Jalan R. Prevention of acute kidney injury in a rodent model of cirrhosis following selective gut decontamination is associated with reduced renal TLR4 expression. *J. Hepatol.* 2012;56(5):1047-1053. doi: 10.1016/j.jhep.2011.11.024.
12. Ancel D, Barraud H, Peyrin-Biroulet L, Bronowicki J. Intestinal permeability and cirrhosis. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 2006;30(3):460-468. doi: 10.1016/s0399-8320(06)73203-1.
13. Llovet JM, Bartoli R, March F, Planas R, Viñado B, Cabré E, Arnal J, Coll P, Ausina V, Gassull MA. Translocated intestinal bacteria cause spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic rats: molecular epidemiologic evidence. *J. Hepatol.* 2010;28(2):307-313. doi: 10.1016/0168-8278(88)80018-7.
14. Hanouneh MA, Hanouneh IA, Hashash JG, Law R, Esfeh JM, Lopez R, Hazratjée N, Smith T, Zein NN. The role of rifaximin in the primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis. *J. Clin. Gastroenterol.* 2012;46(8):709-715. doi: 10.1097/MCG.0b013e3182506dbb.
15. Soriano G, Guamer C, Tomàs A, Villanueva C, Torras X, González D, Sáinz S, Anguera A, Cussó X, Balanzó J, Vilardeii F. Norfloxacin prevents bacterial infection in cirrhotics with gastrointestinal hemorrhage. *Gastroenterology.* 2012;103(4):1267-1272. doi: 10.1016/0016-5085(92)91514-5.
16. Wijdsicks EF. Hepatic Encephalopathy. *N. Engl. J. Med.* 2016;375:1660-1670. doi: 10.1056/NEJMra1600561.
17. Bajaj JS, Ridlon JM, Hylemon PB, Thacker LR, Heuman DM, Smith S, Sikaroodi M, Gillevet PM. Linkage of gut microbiome with cognition in hepatic encephalopathy. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2012;302(1):168-175. doi: 10.1152/ajpgi.00190.2011.
18. Murta V, Fariás MI, Pitossi FJ, Ferrari CC. Chronic systemic IL-1 $\beta$  exacerbates central neuroinflammation independently of the blood-brain barrier integrity. *J. Neuroimmunol.* 2015;278:30-43. doi: 10.1016/j.jneuroim.2014.11.023.
19. Ponziani FR, Gerardi V, Pecere S, D'Aversa F, Lopetuso L, Zocco MA, Pompili M, Gasbarrini A. Effect of rifaximin on gut microbiota composition in advanced liver disease and its complications. *World J. Gastroenterol.* 2015;21(43):12322-12333. doi: 10.3748/wjg.v21.i43.12322.
20. Violi F, Lip GY, Cangemi R. Endotoxemia as a trigger of thrombosis in cirrhosis. *Haematologica.* 2016;101(4):162-163. doi: 10.3324/haematol.2015.139972.
21. Carnevale R, Raparelli V, Nocella C, Bartimoccia S, Novo M, Severino A, De Falco E, Cammisotto V, Pasquale C, Crescioli C, Scavalli AS, Riggio O, Basili S, Violi F. Gut-derived endotoxin stimulates factor VIII secretion from endothelial cells. Implications for hypercoagulability in cirrhosis. *J. Hepatol.* 2017;67(5):950-956. doi: 10.1016/j.jhep.2017.07.002.
22. Lumsden AB, Henderson JM, Kutner MH. Endotoxin levels measured by a chromogenic assay in portal, hepatic and peripheral venous blood in patients with cirrhosis. *Hepatology.* 1988;8(2):232-236. doi: 10.1002/hep.1840080207.
23. Shibayama Y. Sinusoidal circulatory disturbance by microthrombosis as a cause of endotoxin-induced hepatic injury. *J. Pathol.* 2007;151(4):315-321.
24. Seki E, Schnabl B. Role of innate immunity and the microbiota in liver fibrosis: crosstalk between the liver and gut. *J. Physiol.* 2012;590(3):447-458. doi: 10.1113/jphysiol.2011.219691.
25. Bishayee A. The role of inflammation and liver cancer. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2014;816:401-435. doi: 10.1007/978-3-0348-0837-8\_16.
26. Liu W, Jing Y, Gao L, Li R, Yang X, Pan X, Yang Y, Meng Y, Hou X, Zhao Q, Han Z, Wei L. Lipopolysaccharide induces the differentiation of hepatic progenitor cells into myofibroblasts constitutes the hepatocarcinogenesis-associated microenvironment. *Cell Death Differ.* 2020;27(1):85-101. doi: 10.1038/s41418-019-0340-7.
27. Maeda S, Kamata H, Luo L, Leffert, H, Karin M. IKK-beta couples hepatocyte death to cytokine-driven compensatory proliferation that promotes chemical hepatocarcinogenesis. *Cell.* 2010;121(7):977-990. doi: 10.1016/j.cell.2005.04.014.
28. Ma-on C, Sanpavat A, Whongsiri P, Suwannasin S, Hirankarn N, Tangkijjanich P, Boonla C. Oxidative stress indicated by elevated expression of Nrf2 and 8-OHdG promotes hepatocellular carcinoma progression. *Med. Oncol.* 2017;34(4):57. doi: 10.1007/s12032-017-0914-5.
29. Ponziani FR, Bhoori S, Castelli C, Putignani L, Rivoltini L, Chierico FD, Sanguinetti M, Morelli D, Sterbini FP, Petito V, Reddel S, Calvani R, Camisaschi C, Picca A, Tuccitto A, Gasbarrini A, Pompili M, Mazzaferro V. Hepatocellular carcinoma is associated with gut microbiota profile and inflammation in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2019;69(1):107-120. doi: 10.1002/hep.30036.
30. Piñero F, Vazquez M, Baré P, Rohr C, Mendizabal M, Sciara M, Alonso C, Fay F, Silva M. A different gut microbiome linked to inflammation found in cirrhotic patients with and without hepatocellular carcinoma. *Ann. Hepatol.* 2019;18(3):480-487. doi: 10.1016/j.aohep.2018.10.003.
31. Qin N, Yang F, Li A, Prifti E, Chen Y, Shao L, Guo J, Le Chatelier E, Yao J, Wu L, Zhou J, Ni S, Liu L, Pons N, Batto JM, Kennedy SP, Leonard P, Yuan C, Ding W, Chen Y, Hu X, Zheng B, Qian G, Xu W, Ehrlich D, et al. Alterations of the human gut microbiome in liver cirrhosis. *Nature.* 2014;513(7516):59-64. doi: 10.1038/nature13568.
32. Zhang Z, Zhai H, Geng J, Yu R, Ren H, Fan H, Shi P. Large-scale survey of gut microbiota associated with MHE via 16S rRNA-based pyrosequencing. *Am. J. Gastroenterol.* 2013;108(10):1601-1611. doi: 10.1038/ajg.2013.221.

**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:**

Саварина Валерия Александровна; Гомельский государственный медицинский университет; e-mail: savarina-valeria@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-7323-7012

Мицура Виктор Михайлович, д-р мед. наук, проф.; Гомельский государственный медицинский университет; e-mail: mitsura\_victor@tut.by; ORCID: 0000-0002-0449-5026

**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:**

Savarina Valeriya; Gomel State Medical University; e-mail: savarina-valeria@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-7323-7012

Mitsura Viktor, PhD, MD (Medicine), Professor; Gomel State Medical University; e-mail: mitsura\_victor@tut.by; ORCID: 0000-0002-0449-5026

Поступила: 23.10.2020

Принята к печати: 02.11.2020

Received: 23.10.2020

Accepted: 02.11.2020