



DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-3-213-220

УДК 579.61:616.36-004

EDN: RDRFSI



Е. Г. Малаева*, И. О. Стома

Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Республика Беларусь

МИКРОБИОТА И ДОЛГОСРОЧНЫЙ ПРОГНОЗ ПРИ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ

E. G. Malaeva*, I. O. Stoma

Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

Microbiota and Long-Term Prognosis in Liver Cirrhosis

Резюме

Цель. Провести сравнение микробиоты кишечника у пациентов с анамнезом цирроза печени менее и более 10 лет. **Материалы и методы.** Проведено одномоментное исследование и метагеномное секвенирование кала 40 госпитализированных пациентов с циррозом печени, из них 35 — с анамнезом цирроза менее 10 лет и 5 — более 10 лет. Высокопроизводительное секвенирование проводилось с использованием генетического анализатора MiSeq (Illumina, США) и протокола, основанного на анализе переменных регионов гена 16s рРНК. Исследование зарегистрировано в Clinicaltrials.gov (NCT05335213). Анализ данных проводили с использованием алгоритма Kraken2. Анализ различия пропорционального состава микробиома между группами осуществлялся с помощью полиномиального моделирования Дирихле (Likelihood-Ratio-Test Statistics: Several Sample Dirichlet-Multinomial Test Comparison), теста Манна-Уитни с предварительным преобразованием данных методом CLR-преобразования (Centered log ratio transform), дифференциального анализа экспрессии генов на основе отрицательного биномиального распределения (DESeq2). Уровень значимости α принят равным 0,05. **Результаты.** У пациентов с циррозом печени доминирующими флотипами микробиоты кала являются *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, к минорным компонентам относятся таксоны *Aquificae*, *Coprothermobacterota*, *Tenericutes*, *Verrucomicrobia*, *Chloroflexi*, *Deinococcus-Thermus*, *Thermotogae*, *Chlorobi*, *Candidatus Saccharibacteria*, *Synergistetes*. Установлены значимые различия плотности доминирующих и минорных флотипов кишечных бактерий, таких как *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Coprothermobacterota*, *Candidatus Saccharibacteria*, *Synergistetes*, а также некоторых классов, родов, видов бактерий у пациентов с разной продолжительностью заболевания ($p < 0,05$). **Заключение.** Не вызывает сомнения влияние кишечной микробиоты на компенсацию функций печени. Установленные различия композиционного состава микробиоты у пациентов с циррозом печени в зависимости от выживаемости на протяжении 10 лет имеют научное и практическое значение для формирования научно-обоснованного подхода применения микробиом-ассоциированных интервенций.

Ключевые слова: цирроз печени, микробиота, флотипы бактерий

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 31.01.2024 г.

Принята к публикации 10.04.2024 г.

Для цитирования: Малаева Е. Г., Стома И. О. МИКРОБИОТА И ДОЛГОСРОЧНЫЙ ПРОГНОЗ ПРИ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ. Архивъ внутренней медицины. 2024; 14(3): 213-220. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-3-213-220. EDN: RDRFSI

Abstract

Purpose. To compare the gut microbiota in patients with an anamnesis of liver cirrhosis of less than and more than 10 years. **Materials and methods.** A one-stage study and metagenomic fecal sequencing of 40 hospitalized patients with liver cirrhosis were conducted, of which 35 were with a history of cirrhosis of less than 10 years and 5 — more than 10 years. High-throughput sequencing was performed using a MiSeq genetic analyzer (Illumina, USA) and a protocol based on analysis of 16s rRNA gene variable regions. The study was registered in Clinicaltrials.gov (NCT05335213). Data analysis was performed using Kraken2 algorithm. The analysis of the difference in the proportional composition of the microbiome between the groups was carried out using polynomial Dirichlet modeling (Likelihood-Ratio-Test Statistics: Several Sample Dirichlet-Multinomial Test Comparison), the Mann-Whitney

*Контакты: Екатерина Геннадьевна Малаева, e-mail: dr-malaeva@mail.ru

*Contacts: Ekaterina G. Malaeva, e-mail: dr-malaeva@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1051-0787>

test with preliminary data transformation by CLR transformation (Centered log ratio transform), differential analysis of gene expression based on negative binomial distribution (DESeq2). The significance level α assumed to be 0.05. **Results.** In patients with liver cirrhosis, the dominant phylotypes of fecal microbiota are *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, minor components include taxa *Aquificae*, *Coprothermobacterota*, *Tenericutes*, *Verrucomicrobia*, *Chloroflexi*, *Deinococcus-Thermus*, *Thermotogae*, *Chlorobi*. Significant differences have been established in the density of dominant and minor phylotypes of gut bacteria, such as *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Tenericutes*, *Coprothermobacterota*, as well as some classes, genera, bacterial species in patients with different disease duration ($p < 0.05$). **Conclusion.** There is no doubt about the effect of gut microbiota on compensation for liver function. The established differences in the composition of the microbiota in patients with liver cirrhosis depending on survival over 10 years are of scientific and practical importance for the formation of an evidence-based approach to the use of microbiome-associated interventions

Key words: liver cirrhosis, microbiota, bacterial phylotypes

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 31.01.2024

Accepted for publication on 10.04.2024

For citation: Malaeva E. G., Stoma I. O. Microbiota and Long-Term Prognosis in Liver Cirrhosis. The Russian Archives of Internal Medicine. 2024; 14(3): 213-220. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-3-213-220. EDN: RDRFSI

ЦП — цирроз печени

Введение

Цирроз печени (ЦП) является распространенной терминальной стадией хронических заболеваний печени и связан с каскадом событий, к которым относятся избыточный рост бактерий в кишечнике и дисбактериоз. Бактериальные токсины, попадающие в портальный или системный кровоток, могут непосредственно вызывать гибель гепатоцитов, в то время как дисбактериоз также влияет на барьерную функцию кишечника и увеличивает транслокацию бактерий, приводя к инфекциям, системному воспалению и расширению сосудов, которые способствуют острой декомпенсации и органной недостаточности. Различный состав микробиоты может влиять на частоту осложнений, прогноз заболевания и выживаемость пациентов [1, 2].

Во многих исследованиях были выявлены специфические для цирроза профили микробиоты, в которых преобладают *Fusobacteria*, *Proteobacteria*, *Enterococcaceae* и *Streptococcaceae* с относительным снижением *Bacteroidetes*, *Ruminococcus*, *Roseburia*, *Veillonellaceae* и *Lachnospiraceae* независимо от этиологии цирроза [1, 2, 3]. В дополнение к увеличению числа патогенных таксонов при ЦП наблюдается уменьшение числа потенциально полезных таксонов, таких как *Akkermansia* [1].

Генная насыщенность фекалий микробами, микробная плотность и видовое разнообразие снижаются у пациентов с декомпенсированным циррозом по сравнению с компенсированным ЦП [4]. Значительное снижение количества фекальных *Clostridiales XIV*, *Ruminococcaceae* и *Lachnospiraceae* при значительном увеличении патогенных таксонов, таких как *Enterococcaceae*, *Staphylococcaceae* и *Enterobacteriaceae*, было обнаружено у пациентов с декомпенсацией цирроза [2]. Используя метагеномное секвенирование в кале выделены бактерии *Alistipes indistinctus*, *Bilophila wadsworthia*, *Bilophila sp. 4_1_30*, *Ruminococcus champanellensis*, *Tannerella sp. 6_1_58FAA_CT1*, *Clostridium botulinum*, *Clostridium leptum*, *Clostridium methylpentosum* и *Clostridium sp. MSTE9*, концентрация которых была ниже, в то время

как насыщенность кала бактериями *Veillonella atypica*, *Veillonella sp. ACP1*, *Veillonella dispar* и *Veillonella sp.* была выше у пациентов с декомпенсированным циррозом по сравнению с компенсированным циррозом печени [1].

Традиционно прогрессирование от компенсированного к декомпенсированному циррозу печени рассматривалось как точка невозврата в естественной истории заболевания. Однако эта точка зрения все чаще ставится под сомнение новыми данными о регрессии заболевания и рекомпенсации функции печени при подавлении/излечении основной этиологии. Для создания единообразного определения рекомпенсированного цирроза печени консенсусом Бавено VII были установлены стандартизированные критерии, которые включают устранение первичного этиологического фактора, разрешение любых декомпенсирующих явлений и устойчивое улучшение функции печени. Первоначальное представление о концепции печеночной рекомпенсации получено из предыдущих исследований, которые продемонстрировали, что излечение/подавление основной этиологии у пациентов с предшествующей декомпенсацией приводит к значительным клиническим улучшениям и благоприятным исходам и может даже позволить исключить кандидатов на трансплантацию печени [5, 6]. Не вызывает сомнения влияние кишечной микробиоты на регресс заболеваний печени и рекомпенсацию функций печени, что приводит к увеличению продолжительности жизни пациентов. Это новое направление исследований в гепатологии является перспективным и практико-ориентированным.

Изменение микробиома кишечника связано с ухудшением долгосрочного прогноза при ЦП в течении 5 лет наблюдения, что было показано в работе российских ученых [7]. Интересным является изучение как доминирующих, так и минорных таксонов фекальной микробиоты при ЦП, в том числе у пациентов с долгосрочной выживаемостью более 10 лет и поиск новых биомаркеров [8].

Цель

Провести сравнение микробиоты кишечника у пациентов с анамнезом цирроза печени менее и более 10 лет.

Материалы и методы

Взрослые пациенты, госпитализированные в отделение гастроэнтерологии ГУЗ «Гомельская городская клиническая больница № 3» (Республика Беларусь) с установленным диагнозом «Цирроз печени» в 2022-2023 году были включены в протокол сбора и низкотемпературного замораживания образцов кала. Протокол исследования одобрен этическим комитетом УО «Гомельский государственный медицинский университет» (протокол № 4 от 30.09.2021 г.). Исследование зарегистрировано в Clinicaltrials.gov (NCT05335213).

Выполнено метагеномное секвенирование 40 образцов кала у пациентов с ЦП, из них 35 — с анамнезом цирроза менее 10 лет и 5 — более 10 лет. Критерии включения: возраст пациентов старше 18 лет, установленный диагноз ЦП на основании клинических, лабораторных, инструментальных и/или морфологических данных. Критерии исключения: прием антибактериальных лекарственных средств за 1 месяц до исследования, наличие аутоиммунных, онкологических заболеваний, ВИЧ-инфекции, трансплантация органов.

Сбор биоматериала для метагеномного секвенирования проводился утром в специальные сухие стерильные флаконы, при сборе образцов кала использовали одноразовые стерильные лопатки. Транспортировка образцов в лабораторию осуществлялась в течение 1-2 часов после забора биоматериала, в транспортном контейнере поддерживалась температура +2 — +8°C. Хранение образцов кала и мочи осуществлялось при температуре до -80°C. Разморозка образцов кала и мочи для экстракции ДНК для метагеномного секвенирования проводилась при комнатной температуре [9].

Высокопроизводительное секвенирование проводилось на генетическом анализаторе MiSeq (Illumina, США) с использованием протокола, основанного на анализе переменных регионов гена 16s рРНК. Анализ данных проводили с использованием алгоритма Kraken2. Удаление последовательностей праймеров производилось на основании использования сервиса Preprocess 16S (<https://github.com/masikol/preprocess16S>), низкокачественных прочтений — Trimmomatic. Расчет статистических показателей осуществлялся с помощью среды программирования для статистической обработки данных R (версия 4.2.1) с применением библиотеки tidyverse (version 1.3.1) и пакетов rstatix (version 0.7.0), HMP (version 2.0.1), DESeq2 (version 1.37.4), ANCOMBC (version 1.99.1), ggpubr (version 0.4.0), phyloseq (version 1.41.0), datawizard (version 0.4.1), microbiome (version 1.19.0), vegan (version 2.6-2).

Для описания результатов применяли стандартные методы описательной статистики. Анализ различия состава микробиома между группами осуществлялся с применением различных методов: теста Манна-Уитни с предварительным преобразованием данных методом

CLR-преобразования (Centered log ratio transform); дифференциального анализа экспрессии генов на основе отрицательного биномиального распределения (DESeq2); анализа составов микробиома с коррекцией смещения (ANCOM-BC). Анализ различия пропорционального состава микробиома между группами осуществлялся с помощью полиномиального моделирования Дирихле (Likelihood-Ratio-Test Statistics: Several Sample Dirichlet-Multinomial Test Comparison).

В качестве индексов биоразнообразия использованы индексы Шеннона, Симпсона, Chao1. Анализ бета-разнообразия осуществлялся с помощью метода главных координат (PCoA), в качестве меры расстояния выбран индекс Брея-Кертиса. Для анализа значимости различий между группами применялся перестановочный многомерный дисперсионный анализ (PERMANOVA). Уровень значимости α принят равным 0,05.

Результаты

В исследование включено 22 мужчин и 18 женщин, средний возраст пациентов составил 51,9 лет. Из них у 23 — ЦП алкогольной, 8 — неуточненной, 9 — смешанной (HCV+алкоголь) этиологии. У всех пациентов заболевание проявлялось симптомами печеночной энцефалопатии, у 29 пациентов диагностирован асцит, у 6 пациентов ЦП осложнился развитием кровотечения из варикозных вен пищевода. В соответствии с целью исследования пациенты распределены на группы: анамнез ЦП до и более 10 лет (табл. 1).

Следует отметить, что степень компенсации функционального состояния печени была выше у пациентов со стажем заболевания более 10 лет, что отражают показатели билирубина, альбумина, протромбина.

У пациентов с ЦП доминирующими флотипами микробиоты кала являются *Firmicutes* (медиана плотности более 50%), *Bacteroidetes* (медиана плотности более 38%), *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, к минорным компонентам относятся таксоны *Aquificae*, *Coprothermobacterota*, *Tenericutes*, *Verrucomicrobia*, *Chloroflexi*, *Deinococcus-Thermus*, *Thermotogae*, *Chlorobi* (медиана относительной представленности таксонов менее 0,05%, но более 0,005%) (рис. 1).

Индексы альфа-разнообразия кишечной микробиоты у пациентов ЦП с разной длительностью заболевания характеризуются отсутствием значимых различий. Однако, показатели бета-разнообразия, которые оценивают несходство между экосистемами, сообщая, в какой степени одно сообщество отличается от другого, имеют тенденцию к наличию различия таксономического состава между группами пациентов с циррозом с выживаемостью менее и более 10 лет ($p = 0,067$).

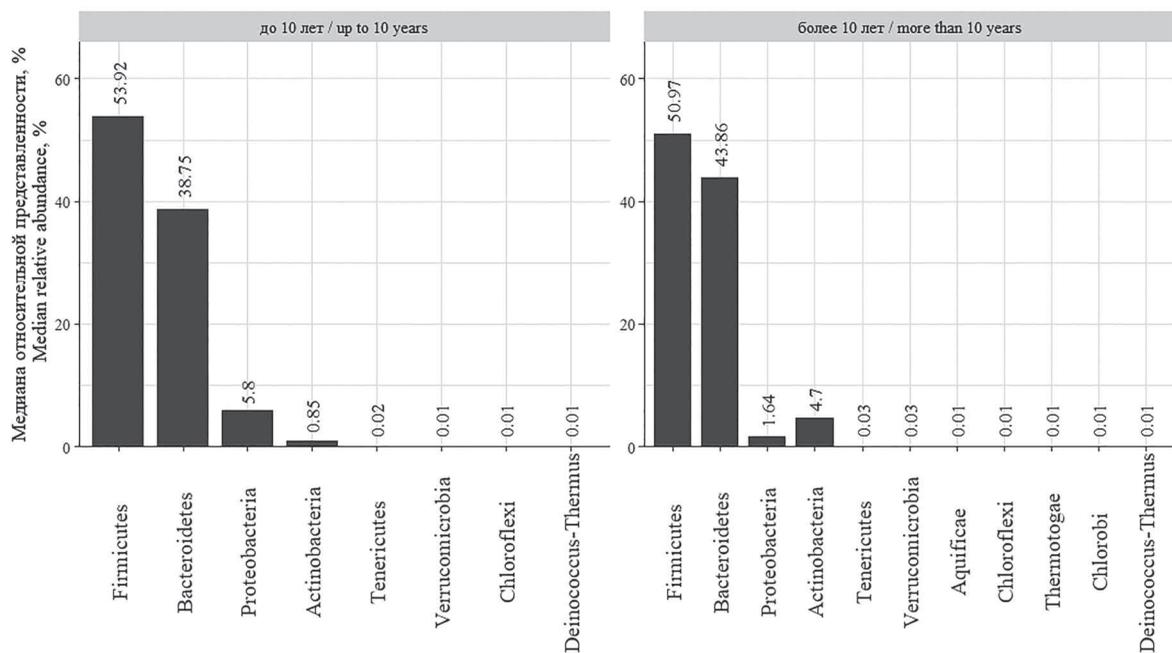
Многомерный тест Dirichlet-Multinomial parameter test на различия в общем составе микробиома между образцами кала у пациентов с различным долгосрочным прогнозом показал отсутствие различий ($\chi^2_{dc} = 6,62$, $p = 0,25$) (рис. 2).

Результаты сравнения относительной представленности доминирующих таксонов на уровне флотипа в группах представлены в таблице 2.

Таблица 1. Клинические и демографические базовые характеристики пациентов с циррозом печени
Table 1. Clinical and demographic basic characteristics of patients with liver cirrhosis (LC)

Параметры (для количественных — Me) Parameters (for quantitative — Me)	Группы Groups		p-value
	ЦП до 10 лет, LC up to 10 years n=35	ЦП более 10 лет, LC more than 10 years n=5	
Пол, м/ж Gender, m/f	18/17	4/1	0,47
Возраст, лет Age, years	49,5	68,6	0,003
Общий билирубин, мкмоль/л Total bilirubin, mkmol/l	128,4	38,8	0,03
Альбумин, г/л Albumin, g/l	28,6	37	0,005
Протромбиновый индекс The prothrombin index	64,5	81,6	0,03
Мочевина, ммоль/л Urea, mmol/l	8,5	7,46	0,75
Креатинин, мкмоль/л Creatinine, mmol	109,2	96,2	0,75
ПЭ, стадия I-II/III-IV HE, stage I-II/III-IV	35/0	5/0	0,99
Асцит, -/+ Ascites, -/+	6/29	5/0	0,0007
Кровотечение из ВРВП, -/+ Varices bleeding, -/+	29/6	5/0	0,99
Класс тяжести A+B/C Severity class A+B/C	7/28	4/1	0,02

Примечание: ПЭ — печеночная энцефалопатия, ВРВП — варикозно-расширенные вены пищевода
 Note: HE — hepatic encephalopathy



Приведены таксоны, медиана относительной представленности которых в группах больше 0.005%
 Taxa are presented whose median relative representation in groups is greater than 0.005%

Рисунок 1. Плотность и разнообразие филотипов микробиоты кишечника при длительности цирроза печени до 10 лет (слева) и более 10 лет (справа)

Figure 1. Density and diversity of intestinal microbiota phylotypes with liver cirrhosis duration up to 10 years (left) and more than 10 years (right)

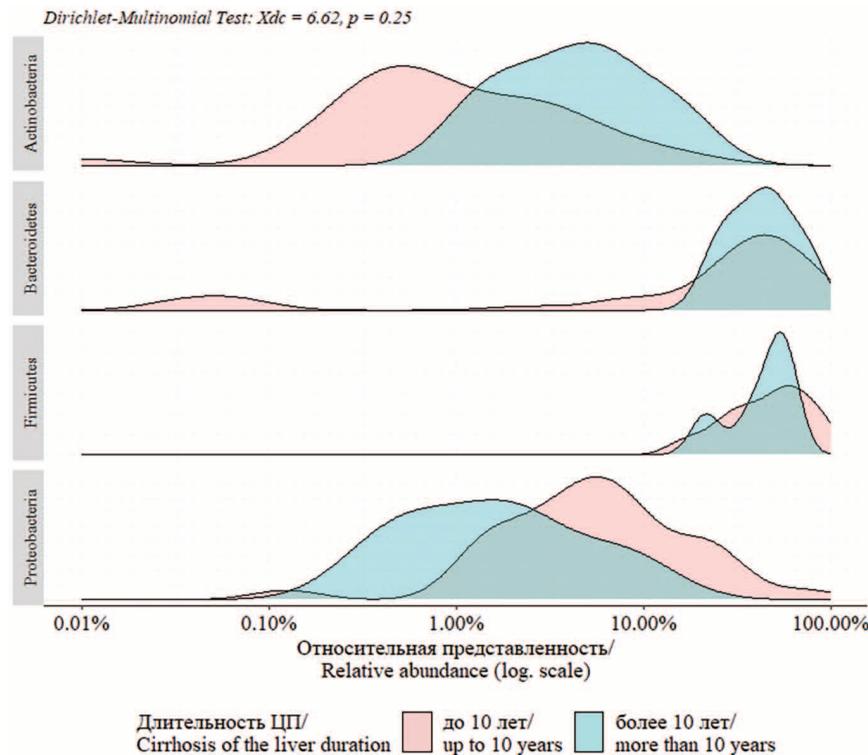


Рисунок 2. Графики ядерной плотности распределения относительной представленности наиболее многочисленных таксонов при циррозе печени длительностью до 10 лет и более 10 лет

Figure 2. Graphs of the nuclear density distribution of the relative representation of the most numerous taxa in cirrhosis of the liver duration up to 10 years and more than 10 years

Таблица 2. Сравнение плотности доминирующих филотипов кала у пациентов с длительностью цирроза печени менее и более 10 лет. Тест Манна-Уитни
Table 2. Comparison of the density of dominant fecal phylotypes in patients with liver cirrhosis duration less than and more than 10 years. Mann-Whitney Test

Филотип Phylum	ЦП до 10 лет LC up to 10 years Me (LQ;UQ), %	ЦП более 10 лет LC more than 10 years Me (LQ;UQ), %	p
Actinobacteria	0,85 (0,40; 2,39)	4,70 (2,45; 6,73)	0,01
Bacteroidetes	38,75 (14,41; 53,21)	43,86 (33,01; 52,48)	0,40
Firmicutes	53,92 (32,31; 67,74)	50,97 (37,73; 55,60)	0,63
Proteobacteria	5,80 (2,73; 9,52)	1,64 (0,73; 2,55)	0,047

По результатам этого теста установлены значимые различия плотности доминирующих филотипов *Actinobacteria* и *Proteobacteria* в кале у пациентов с разной продолжительностью заболевания. Представители таксона *Proteobacteria* вовлечены в процессы бактериальной транслокации и ассоциированы с развитием осложнений при ЦП [7], их концентрация преобладает при анамнезе заболевания менее 10 лет по сравнению с пациентами с длительным стажем заболевания и благоприятным долгосрочным прогнозом ($p=0,047$). В то же время плотность фило типа *Actinobacteria*, в том числе представителями которого является род *Bifidobacterium*, выше у пациентов с выживаемостью более 10 лет ($p=0,01$). Аналогичные результаты получены при использовании метода анализа дифференциальной представленности DESeq2 с включенными в модель ковариантами пол, класс тяжести и возраст (рис. 3).

Кроме указанных выше, определены значимые различия плотности минорных филотипов микробиоты кала и установлено, что у пациентов с длительностью ЦП менее 10 лет преобладают *Coprothermobacterota* и *Candidatus Saccharibacteria*, более 10 лет — *Synergistetes*.

Так как большинство бактерий стали известны относительно недавно и до настоящего времени не культивированы, невозможно окончательно оценить их функцию в организме человека.

В дальнейшем проведено исследование значимых различий плотности бактерий некоторых классов, родов и видов у пациентов обеих групп.

Наиболее представленными классами бактерий в фекальной микробиоте пациентов с ЦП являются *Bacteroidia* (более 35%), *Clostridia* (более 24%), *Bacilli*, *Actinomycetia*, *Negativicutes*, *Gammaproteobacteria*, *Coriobacteriia*, *Erysipelotrichia*.

У пациентов с циррозом и разной долгосрочной выживаемостью выявлены значимые различия плотности бактериальных классов *Actinomycetia*, *Coriobacteriia*, *Synergistia*, *Opitutae*, *Coprothermobacteria*, *Epsilonproteobacteria*, *Betaproteobacteria* (рис. 4).

Основными родами бактерий кала пациентов с ЦП являются *Prevotella*, *Faecalibacterium*, *Bifidobacterium*, *Lachnospira*, *Roseburia*, *Ruminococcus*, *Streptococcus*, *Bacteroides*, *Blautia*. Пациенты с ЦП и различным долгосрочным прогнозом заболевания имеют отличия по

плотности таких родов бактериальных таксонов кала, как *Anaerobutyricum*, *Anaerostipes*, *Bifidobacterium*, *Coproccoccus*, *Dialister* (таб. 3).

В настоящее время считается, что представители рода *Bifidobacterium* оказывают благотворный эффект на здоровье человека. Они широко применяются в качестве пробиотиков при лечении многих заболеваний желудочно-кишечного тракта человека, особенно *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium animalis* и *Bifidobacterium adolescentis*.

У пациентов с ЦП и длительностью заболевания более 10 лет насыщенность кала *Bifidobacterium adolescentis* и *Bifidobacterium bifidum* значительно превышает этот показатель, чем при стаже заболевания менее 10 лет (рис. 5).

Интервенционные исследования с использованием различных лекарств и методов лечения привели к увеличению численности рода *Bifidobacterium* и улучшению клинических исходов у пациентов с заболеваниями печени, что подтверждает перспективность модификации микробиоты у пациентов с ЦП [10, 11].

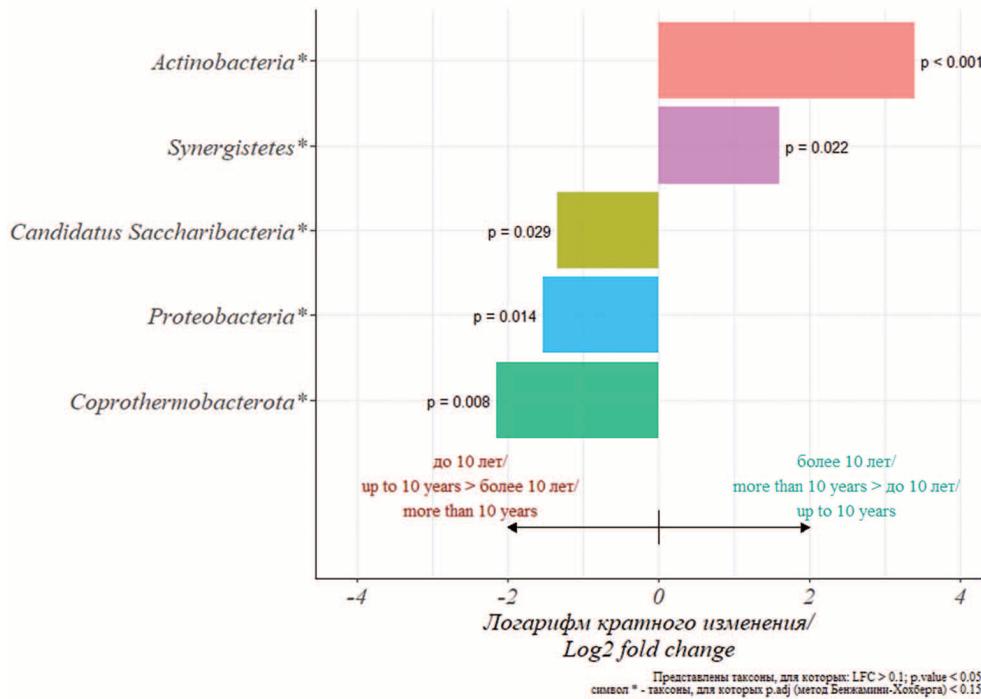


Рисунок 3. Анализ дифференциальной представленности таксонов кала на уровне филотипа при циррозе печени длительностью до 10 лет (слева) и более 10 лет (справа). Метод DESeq2
Figure 3. Analysis of the differential representation of fecal taxa at the phylotype level in cirrhosis of the liver duration up to 10 years (left) and more than 10 years (right). DESeq2 method

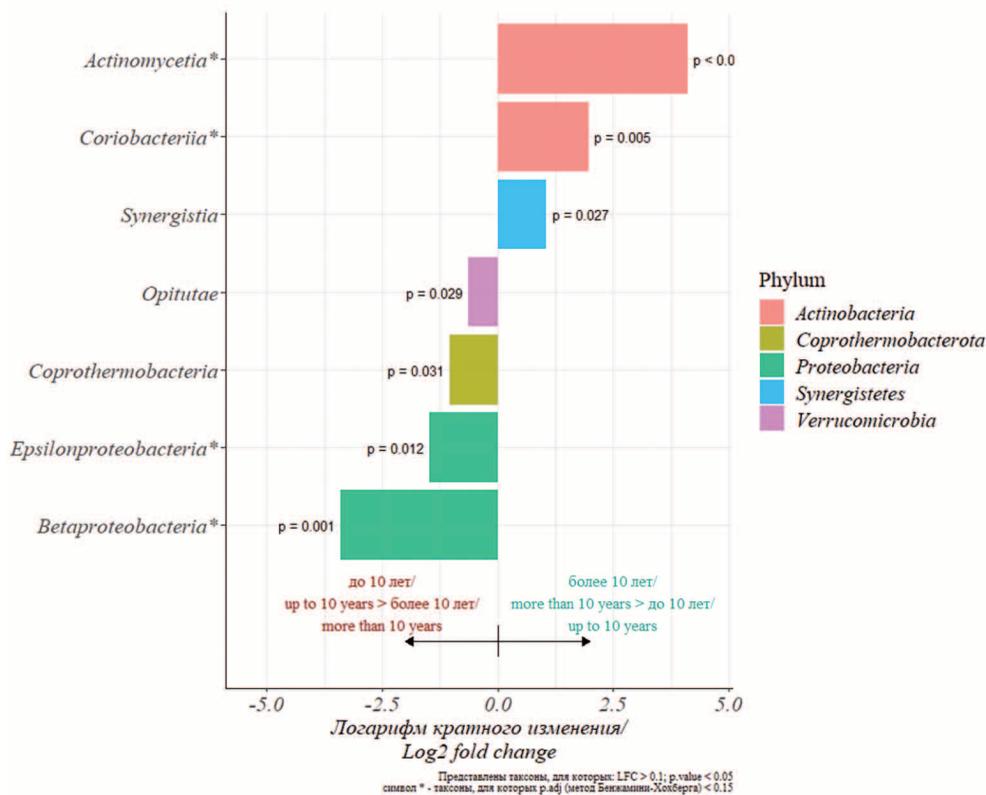


Рисунок 4. Анализ дифференциальной представленности классов бактерий кала при циррозе печени длительностью до 10 лет (слева) и более 10 лет (справа). Метод DESeq2 с включенными в модель ковариантами пол, класс тяжести и возраст
Figure 4. Analysis of the differential representation of classes of fecal bacteria in cirrhosis of the liver duration up to 10 years (left) and more than 10 years (right). The DESeq2 method with the covariants gender, severity class and age included in the model

Таблица 3. Сравнение плотности родов фекальных бактерий у пациентов с циррозом печени длительностью менее и более 10 лет. Тест Манна-Уитни

Table 3. Comparison of the density of fecal bacterial genera in patients with liver cirrhosis duration less than and more than 10 years. Mann-Whitney Test

Род Genus	ЦП до 10 лет LC up to 10 years Me (LQ;UQ), %	ЦП более 10 лет LC more than 10 years Me (LQ;UQ), %	p
<i>Anaerobutyricum</i>	4,90 (3,19; 5,73)	6,45 (6,08; 6,53)	0,003
<i>Anaerostipes</i>	5,24 (4,25; 6,39)	6,55 (6,47; 6,56)	0,02
<i>Bifidobacterium</i>	5,27 (4,00; 6,49)	7,99 (7,95; 8,33)	0,03
<i>Coprococcus</i>	6,05 (4,64; 6,68)	7,61 (6,94; 7,76)	0,008
<i>Dialister</i>	4,74 (3,14; 5,48)	6,72 (5,79; 7,24)	0,04

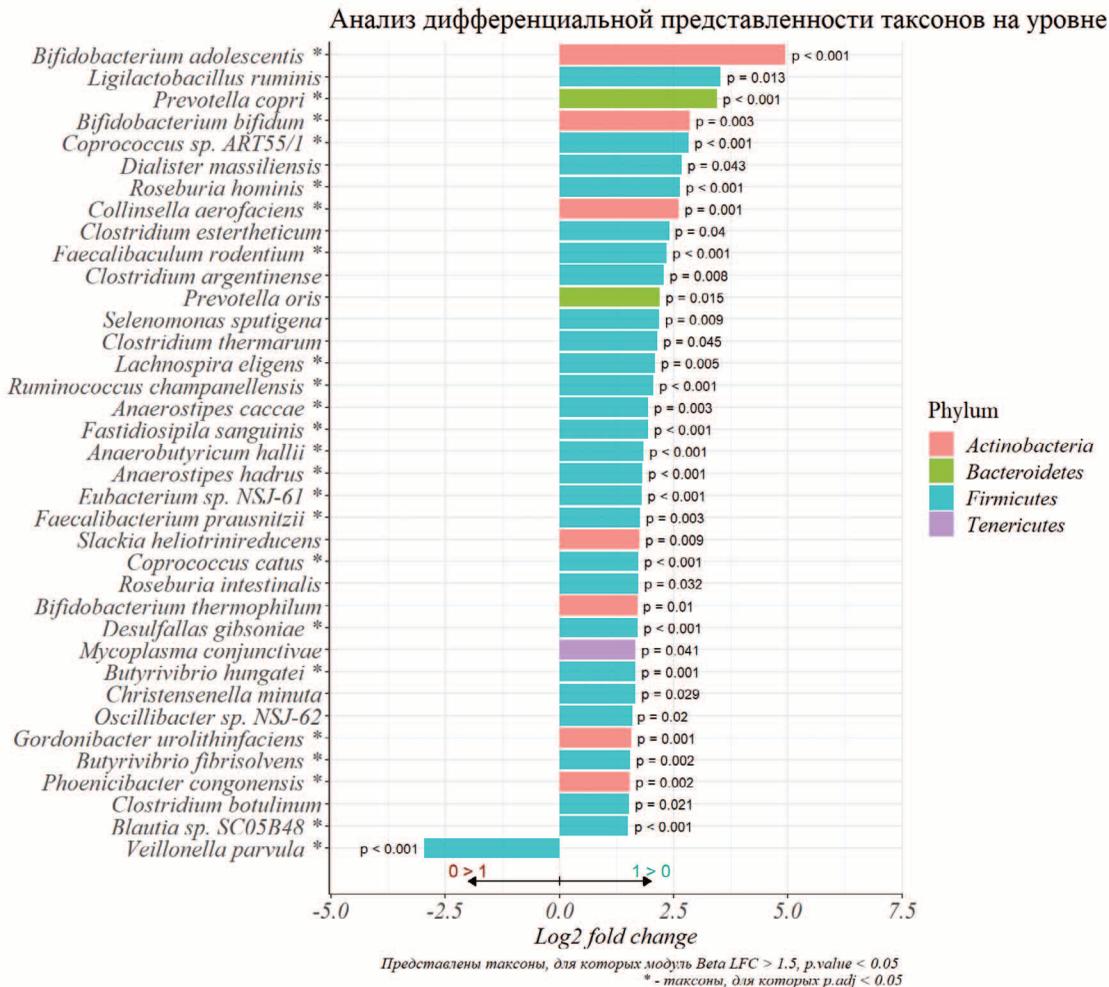


Рисунок 5. Анализ дифференциальной представленности видов бактерий кала при циррозе печени длительностью до 10 лет (слева) и более 10 лет (справа). Модель ANCOM-BC

Figure 5. Analysis of the differential representation of fecal bacterial species in liver cirrhosis duration up to 10 years (left) and more than 10 years (right). ANCOM-BC model

Насыщенность фекалий *Veillonella parvula* при ЦП может быть ассоциирована с развитием инфекций на фоне ослабленного иммунитета при циррозе, так как эта бактерия распространена у пациентов с инфекционным эндокардитом, менингитом, остеомиелитом. При длительном стаже заболевания фекалии пациентов обогащены бактериями рода *Faecalibacterium prausnitzii*, *Anaerobutyricum hallii*, *Anaerostipes hadrus*,

Prevotella copri, *Enterococcus hirae*, *Roseburia hominis*, *Faecalibaculum rodentium*, которые участвуют в синтезе короткоцепочечных жирных кислот, укреплении кишечного барьера, поддержании местного иммунитета слизистой оболочки кишечника и других защитных функциях [12]. *Faecalibacterium prausnitzii* — противовоспалительная бактерия, стимулирующая выработку интерлейкина-10 и ингибирующая экспрессию

интерлейкина-12 и интерферона-гамма. *Ruminococcaceae*, *Lachnospiraceae* и *Faecalibacterium prausnitzii* являются бактериями, продуцирующими бутират, который является важным источником энергии для энтероцитов и влияет на барьерную функцию кишечника посредством стимуляции плотных соединений и выработки слизи. Таким образом, уникальный состав микробиоты кишечника может оказывать как протективную роль в естественном течении ЦП и компенсации печеночных функций, так и, наоборот, являться фактором, влияющим на прогрессирование, декомпенсацию заболевания, развитие ассоциированных осложнений и выживаемость пациентов [13–15].

Заключение

Композиционный состав микробиоты кишечника у пациентов с ЦП имеет свои особенности в зависимости от долгосрочной выживаемости более 10 лет. У пациентов с циррозом доминирующими флототипами фекальной микробиоты являются *Firmicutes* (медиана плотности более 50%), *Bacteroidetes* (медиана плотности более 38%), *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, к минорным компонентам относятся таксоны *Aquificae*, *Coprothermobacterota*, *Tenericutes*, *Verrucomicrobia*, *Chloroflexi*, *Deinococcus-Thermus*, *Thermotogae*, *Chlorobi*, *Candidatus Saccharibacteria*, *Synergistetes*. Наиболее представленными классами бактерий являются *Bacteroidia* (более 35%), *Clostridia* (более 24%), *Bacilli*, *Actinomyetia*, *Negativicutes*, *Gammaproteobacteria*, *Coriobacteriia*, *Erysipelotrichia*. Основными родами бактерий кишечника являются *Prevotella*, *Faecalibacterium*, *Bifidobacterium*, *Lachnospira*, *Roseburia*, *Ruminococcus*, *Streptococcus*, *Bacteroides*, *Blautia*. У пациентов с ЦП и длительностью заболевания более 10 лет насыщенность фекальной микробиоты флототипами *Actinobacteria* и *Synergistetes*, бактериями классов *Actinomyetia*, *Coriobacteriia*, *Synergistia*, родов *Anaerobutyricum*, *Anaerostipes*, *Bifidobacterium*, *Coprococcus*, *Dialister*, видов *Bifidobacterium adolescentis*, *Bifidobacterium bifidum*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Anaerobutyricum hallii* и других значительно превышает этот показатель, чем при стаже заболевания менее 10 лет. Полученные данные о доминирующих и минорных бактериальных таксонах кишечника у пациентов с ЦП с различным долгосрочным прогнозом имеют прикладное значение, так как могут лежать в основе формирования представления о модуляции микробиоты и применения микробиом-ассоциированных интервенций.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Малаева Е. Г. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1051-0787>): концепция и дизайн исследования, сбор, анализ и интерпретация данных, обоснование и написание рукописи

Стома И. О. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0483-7329>): концепция и дизайн исследования, проверка критически важного интеллектуального содержания, редактирование рукописи, окончательное утверждение рукописи для публикации

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Malaeva E. G. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1051-0787>): research concept and design, data collection, analysis and interpretation, justification and manuscript writing

Stoma I. O. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0483-7329>): concept and design of the study, verification of critical intellectual content, editing of the manuscript, final approval of the manuscript for publication

Список литературы/ References:

1. Trebicka J., Macnaughtan J., Schnabl B., et al. The microbiota in cirrhosis and its role in hepatic decompensation. *J Hepatol.* 2021; 75: S67-S81. doi: 10.1016/j.jhep.2020.11.013.
2. 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; 60: 940–947. doi: 10.1016/j.jhep.2013.12.019.
3. Oh T. G., Kim S. M., Caussy C., et al. A universal gut-microbiome-derived signature predicts cirrhosis. *Cell Metab.* 2020; 32(5): 901. doi: 10.1016/j.cmet.2020.10.015.
4. Shao L., Ling Z., Chen D., et al. Disorganized gut microbiome contributed to liver cirrhosis progression: a meta-omics-based study. *Front Microbiol.* 2018; 9: 3166. doi: 10.3389/fmicb.2018.03166.
5. Reiberger T., Hofer B. S. The Baveno VII concept of cirrhosis re-compensation. *Dig Liver Dis.* 2023; 55(4): 431-441. doi: 10.1016/j.dld.2022.12.014.
6. Sharma S., Roy A. Re-compensation in cirrhosis: current evidence and future directions. *J Clin Exp Hepatol.* 2023; 13(2): 329-334. doi: 10.1016/j.jceh.2022.08.002.
7. Maslennikov R., Ivashkin V., Efremova I., et al. Gut dysbiosis is associated with poorer long-term prognosis in cirrhosis. *World J Hepatol.* 2021; 13(5): 557-570. doi: 10.4254/wjh.v13.i5.557.
8. Bajaj J. S. Gut microbiota as biosensors in patients with cirrhosis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2019; 8(2): 231-233. doi: 10.1016/j.jcmgh.2019.04.016.
9. Byrd D. A., Sinha R., Hoffman K. L. Comparison of methods to collect fecal samples for microbiome studies using whole-genome shotgun metagenomic sequencing. *mSphere.* 2020; 5(1): e00827-19. doi: 10.1128/mSphere.00827-19.
10. Hizo G. H., Rampelotto P. H. The role of *Bifidobacterium* in liver diseases: a systematic review of next-generation sequencing studies. *Microorganisms.* 2023; 11(12): 2999. doi: 10.3390/microorganisms11122999.
11. Sarkar A., Mandal S. *Bifidobacteria* — insight into clinical outcomes and mechanisms of its probiotic action. *Microbiol. Res.* 2016; 192: 159–171. doi: 10.1016/j.micres.2016.07.001.
12. Малаева Е. Г., Воробаев Е. В., Стома И. О. Биоразнообразие микробиоты кишечника и уробиоты при циррозе печени. *Клиническая инфектология и паразитология.* 2022; 11(4): 295-306. doi: 10.34883/PI.2022.11.4.023.
Malaeva E. G., Voropaev E. V., Stoma I. O. Biodiversity of gut microbiota and urobiota in liver cirrhosis. *Clinical infectology and parasitology.* 2022; 11(4): 295-306. doi: 10.34883/PI.2022.11.4.023 [in Russian].
13. Li O., Xu H., Kim D., et al. Roles of human gut microbiota in liver cirrhosis risk: a two-sample mendelian randomization study. *J Nutr.* 2024; 154(1): 143-151. doi: 10.1016/j.tjnut.2023.11.011.
14. Garbuzenko D. V. Therapeutic possibilities of gut microbiota modulation in acute decompensation of liver cirrhosis. *World J Hepatol.* 2023; 15(4): 525-537. doi: 10.4254/wjh.v15.i4.525.
15. Kirundi J., Moghadamrad S., Urbaniak C. Microbiome-liver crosstalk: a multihit therapeutic target for liver disease. *World J Gastroenterol.* 2023; 29(11): 1651-1668. doi: 10.3748/wjg.v29.i11.1651.