BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-178

Обзорная статья / Review article

Гастроэнтерология

Микробиота кишечника у детей с хроническими вирусными гепатитами

О.В. Первишко[1]✉, https://orcid.org/0000-0003-1083-2807, ole-pervishko@yandex.ru
Д.К. Дмитриева[2], https://orcid.org/0000-0002-1593-0732, dmitrievadi@mail.ru
И.Н. Захарова[2], https://orcid.org/0000-0003-4200-4598, zakharova-rmapo@yandex.ru
[1] Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4
[2] Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Резюме
Статья посвящена обзору литературы по изучению микробиоты кишечника при хронических вирусных гепатитах у детей. Представлены результаты последних исследований микробного разнообразия содержимого толстой кишки с помощью секвенирования *16S* рибосомной РНК. Научные исследования последних лет доказывают влияние изменений микробиоты и ее отдельных представителей на формирование осложнений у пациентов с хроническими вирусными гепатитами, развитие фиброза/цирроза. Измененные количественные и видовые соотношения микроорганизмов могут приводить к запуску патологических реакций в системе «кишечник – печень». Значительное сокращение количества бактерий, таких как Clostridia и Bacteroidia (*Faecalibacterium*, *Roseburia inilinivorans*, *Roseburia intestinalis*, *Coprococcus comes*) обусловливает низкую выработку короткоцепочечной жирной кислоты – бутирата, что может нарушать работу белков плотных контактов. Негерметичность и повышенная проницаемость кишечника создают условия для формирования воспаления из-за активности провоспалительных цитокинов. Нарушение барьерной функции кишечника создает возможность для проникновения бактерий, липополисахаридных комплексов, бактериальных лигандов и метаболитов, приводя к развитию иммунопатологических реакций. Данные изменения в детской популяции менее заметны, чем у взрослой когорты пациентов, так как клиническое течение хронических вирусных гепатитов у детей является более гладким. Однако периоды обострения, которые характеризуются клинико-лабораторными изменениями, могут сохранять риск развития активности фиброгенеза в более старших возрастных группах. Отдельно представлены данные по микробному разнообразию кишечника у взрослых пациентов с хроническими вирусными гепатитами В и С. Рассмотрены возможности использования пре- и пробиотической терапии в комплексном лечении хронических заболеваний печени у взрослых и детей.

Ключевые слова: микробиота, хронические вирусные гепатиты, дети, система кишечник – печень, плотные контакты кишечника

Для цитирования: Первишко ОВ, Дмитриева ДК, Захарова ИН. Микробиота кишечника у детей с хроническими вирусными гепатитами. *Медицинский совет*. 2024;18(11):100–105. https://doi.org/10.21518/ms2024-178.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Intestinal microbiota in children with chronic viral hepatitis

Olesya V. Pervishko[1]✉, https://orcid.org/0000-0003-1083-2807, ole-pervishko@yandex.ru
Diana K. Dmitrieva[2], https://orcid.org/0000-0002-1593-0732, dmitrievadi@mail.ru
Irina N. Zakharova[2], https://orcid.org/0000-0003-4200-4598, zakharova-rmapo@yandex.ru
[1] Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia
[2] Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Abstract
The article is devoted to a review of the literature on the study of intestinal microbiota in chronic viral hepatitis in children. The results of recent studies of microbial diversity of colon contents using 16S ribosomal RNA sequencing are presented. Scientific research in recent years has proven the influence of changes in the microbiota and its individual representatives on the formation of complications in patients with chronic viral hepatitis, the development of fibrosis/cirrhosis. Changed quantitative and species ratios of microorganisms can lead to the launch of pathological reactions in the intestinal-liver axis system. A significant reduction in the number of bacteria such as Clostridia and Bacteroidia (*Faecalibacterium*, *Roseburia inilinivorans*, *Roseburia intestinalis*, *Coprococcus comes*) causes low production of short-chain fatty acid butyrate, which can interfere with the functioning of tight junction proteins. Leaks and increased intestinal permeability create conditions for the formation of inflammation due to the activity of pro-inflammatory cytokines. Violation of the intestinal barrier function creates the opportunity for the penetration of bacteria, lipopolysaccharide complexes, bacterial ligands and metabolites, leading to the development of immunopathological reactions. These changes in the pediatric population are less noticeable than in the adult cohort of patients, since the clinical course of chronic viral hepatitis in children has a smoother course. However, periods

© Первишко ОВ, Дмитриева ДК, Захарова ИН, 2024

of exacerbation, which are characterized by clinical and laboratory changes, may maintain the risk of developing fibrogenesis activity in older age groups. Data on intestinal microbial diversity in adult patients with chronic viral hepatitis B and C are presented separately. The possibilities of using pre- and probiotic therapy in the complex treatment of chronic liver diseases in adults and children are considered.

Keywords: microbiota, chronic viral hepatitis, children, gut-liver system, tight junctions of the intestine

For citation: Pervishko OV, Dmitrieva DK, Zakharova IN. Intestinal microbiota in children with chronic viral hepatitis. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(11):100–105. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-178.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

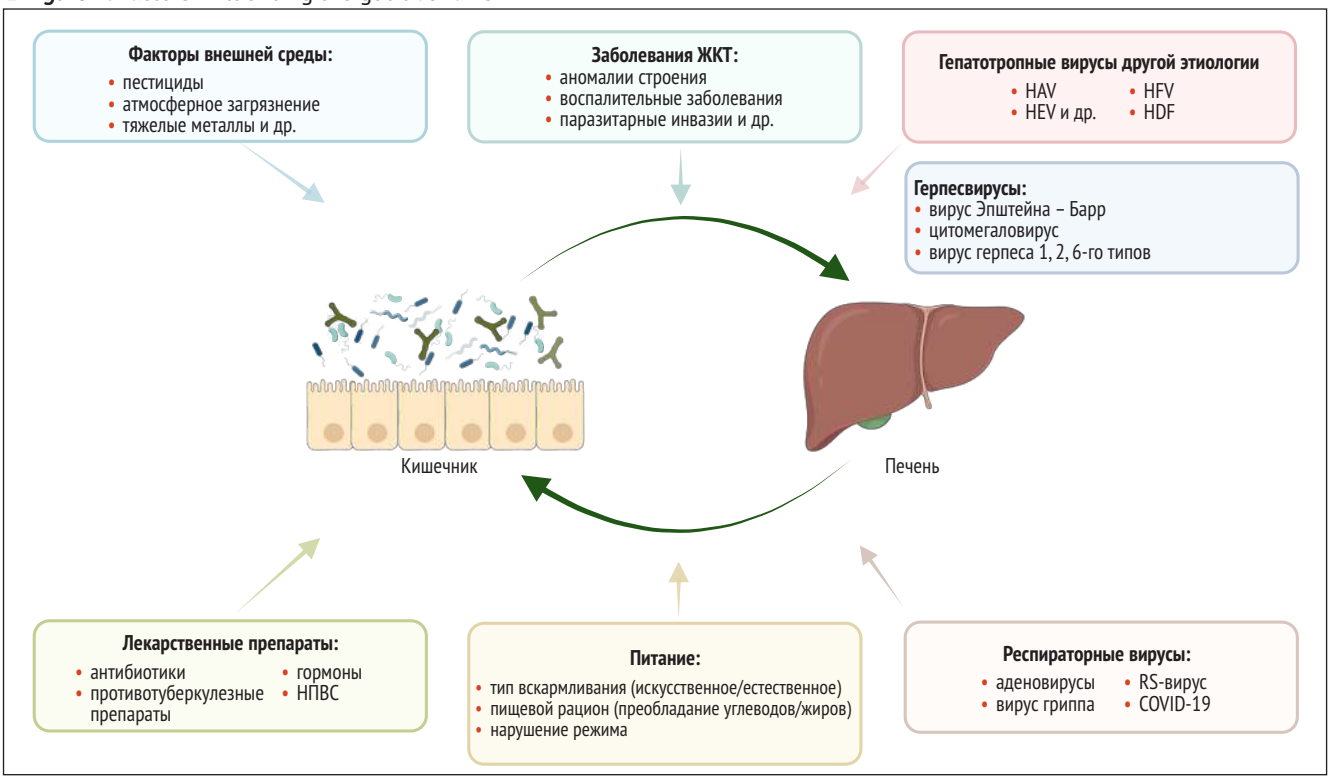
ВВЕДЕНИЕ

Накапливаемые научные доказательства о двунаправленном влиянии печени и микробиоты кишечника лежат в основе представлений о гомеостазе метаболических процессов, обмене веществ, а следовательно, и развитии патологических состояний. Благодаря внедрению в научные исследования новых подходов в молекулярной диагностике на основе секвенирования *16S* рибосомной РНК, было установлено, что микрофлора человека представлена следующими представителями: Firmicutes (79,4% – *Ruminococcus*, *Clostridium* и *Eubacteria*), Bacteroidetes (16,9% – *Porphyromonas*, *Prevotella*), Actinobacteria (2,5% – *Bifidobacterium*), Proteobacteria (1%) и Verrumicrobia (0,1%) [1, 2]. Однако данное разделение является весьма условным, так как имеются научные исследования, которыми доказана смена энтеротипов каждые 5–10 лет [3–5].

Многообразие видов, состав, количество микробиоты обусловлено генетическими факторами, типом питания, окружающей средой индивидуума (*рис. 1*). Функционально здоровый кишечный эпителий обеспечивает метаболизм питательных веществ, ограничивая влияние на печень патогенных, условно патогенных микроорганизмов и продуктов их жизнедеятельности [6]. Нарушение соотношения, видового разнообразия микроорганизмов обусловливает развитие патологических состояний в системе «кишечник – печень». Транслокация бактериальных, вирусных, грибковых продуктов и их метаболитов из кишечника через барьеры эпителия и лимфоидных клеток приводит к их проникновению через систему воротной вены в печеночную ткань.

Одним из семейств микробиоты кишечника, которые вырабатывают липополисахаридный комплекс (ЛПС), являются грамотрицательные бактерии семейства Enterobacteriaceae. Их действие на гепатоциты обусловлено массивной выработкой провоспалительных цитокинов (интерлейкин-1 и -6, фактор некроза опухоли-α) через систему рецепторов. Влияние ЛПС на повреждение эпителия кишечника реализуется через подавление

Рисунок 1. Факторы, влияющие на ось «кишечник – печень»
Figure 1. Factors influencing the gut-liver axis



ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; НПВС – нестероидные противовоспалительные средства.

экспрессии белков плотных контактов (zonula occludens, киназа легкой цепи миозина), что приводит к проникновению содержимого просвета кишечника в портальную систему. Синусоиды печеночной дольки восприимчивы к измененным метаболитам кишечной микробиоты, что обусловливает реакции цитотоксичности и воспаления через экспрессию генов [7]. Молекулярные паттерны рецепторов (PRRs), в частности, располагающиеся на мембране клетки Toll-рецепторы, запускают провоспалительные реакции и фибротическую способность гепатоцитов и звездчатых клеток Купфера [8–11].

Имеются научные работы по изучению влияния на хронические заболевания печени растворимых и нерастворимых пищевых волокон [12], способных стабилизировать проницаемость эпителия кишечника за счет влияния на белки плотных контактов. В проспективном когортном исследовании в течение 4 лет изучали влияние пищевой клетчатки в зависимости от ее растворимости на риск развития прогрессирующего цирроза печени во взрослой когорте пациентов [13].

Доказано, что пребиотический эффект пищевых волокон может снижать риск окислительного стресса в патогенезе заболеваний печени за счет восстановления межклеточных соединений между энтероцитами, а также нормализации концентрации эндотоксина грамотрицательных бактерий. В то же время печеночный транскриптом также реагирует на пищевые сигналы и подвергается перепрограммированию для поддержания метаболического гомеостаза.

Особый интерес приобретает изучение изменений микробного разнообразия кишечника на фоне влияния на человека гепатотропных вирусов начиная с детского возраста и на протяжении всей жизни с целью возможности прогнозирования тяжелых и жизнеугрожающих осложнений.

ПРОФИЛЬ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА ВО ВЗРОСЛОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Длительная персистенция вирусов гепатита В и С может проходить через реализацию последовательности следующих клинических форм: острый гепатит, хронический гепатит, при этом стадии могут сопровождаться как формированием фиброза/цирроза, так и без него.

Большинство научных исследований описывают возможности влияния микробного сообщества кишечника на патогенез многих хронических заболеваний печени у взрослых, в частности хронические гепатиты (В, С), алкогольная болезнь печени, метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЖБП), развитие цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [14–16].

Микробиота кишечника при заболеваниях печени характеризуется увеличением количества Enterococcaceae, Staphylococcaceae и Enterobacteriaceae в зависимости от тяжести клинической картины. В то же время количество Lachnospiraceae, Ruminococcaceae и Clostridiales XIV снижено при циррозе и гепатоцеллюлярной карциноме [17]. Нарушенный микробный баланс кишечника связан с повышенной выработкой эндотоксина и (или) липополисахаридного комплекса семейством Enterobacteriaceae как предрасполагающего фактора формирования цирротических осложнений [18, 19]. У взрослых пациентов с прогрессирующим циррозом печени выявлена прямая связь между микробиотой ротоглотки и разновидностями бактериального состава кала. Микробиота кишечника, в частности такая, как *Enterococcus spp.*, *Clostridium spp.* и *Erysipelatoclostridium ramosum*, сочеталась со *Streptococcus oralis*, *Streptococcus parasanguinis* [2].

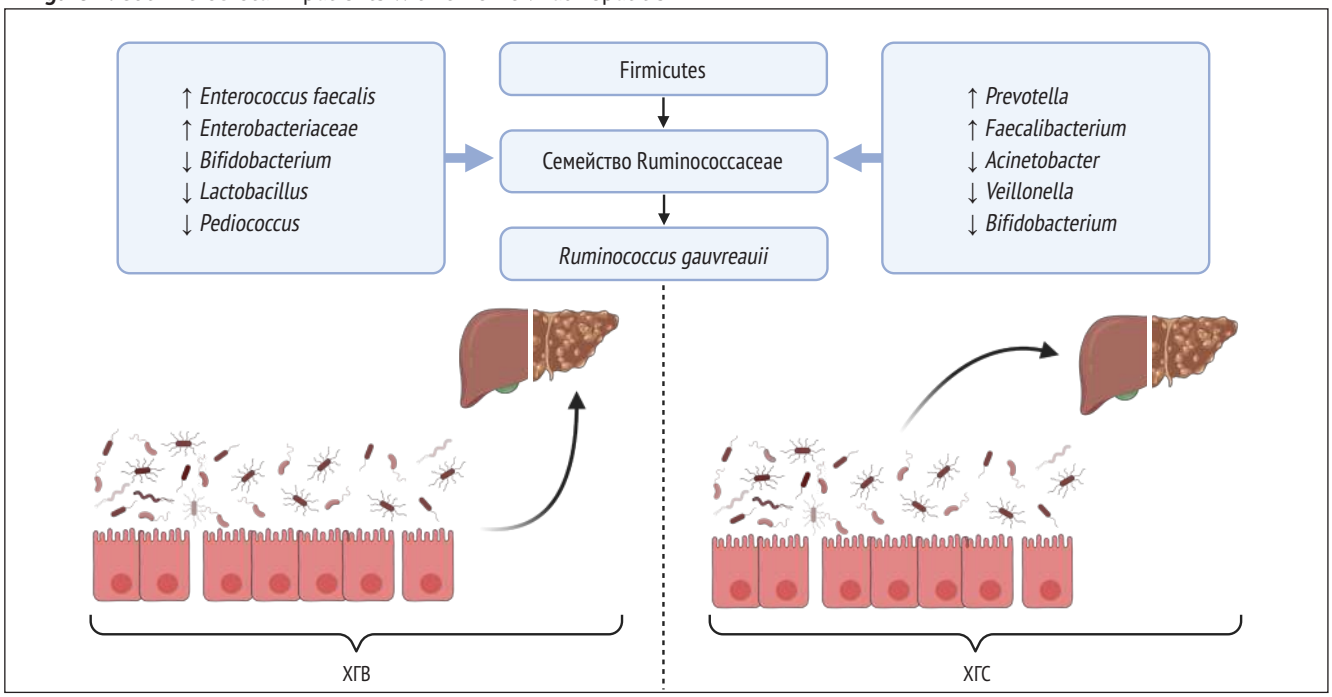
Альфа-разнообразие бактерий желудочно-кишечного тракта значительно изменялось у пациентов с хроническим гепатитом С и прогрессирующим циррозом печени по сравнению со здоровыми пациентами (*рис. 2*) [20]. При этом на фоне ухудшения клинико-гистологической картины заболевания количество конкретного вида микроорганизмов (*Streptococcus salivarius*) значительно увеличивалось.

Кроме того, по мере прогрессирования хронического гепатита С постепенно увеличивается число других второстепенных видов, принадлежащих к зеленящим стрептококкам. Микробиота взрослых пациентов с хроническим гепатитом С, проживающих в Египте, была изменена и содержала большое количество *Prevotella*, *Faecalibacterium*, тогда как количество *Acinetobacter*, *Veillonella* и *Phascolarctobacterium* значительно уменьшалось [20]. По данным J.S. Bajaj et al. [17], метагеномный состав бактерий у пациентов с циррозом печени характеризовался уменьшением альфа- и бета-разнообразия с более высоким содержанием *Clostridioides difficile*, *Enterococcus*, *Veillonella spp.* и низким – *Ruminococcus torques*, *Faecalibacterium prausnitzii*.

Уровни данных микроорганизмов напрямую коррелировали с продукцией короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК). Образцы стула пациентов с циррозом печени показали их более низкое содержание и сниженную способность продуцировать КЦЖК. Эти функциональные отклонения определялись у пациентов с тяжелым клиническим течением и находились в тесной взаимосвязи с увеличением количества лейкоцитов, уровнем С-реактивного белка, прокальцитонина в сыворотке крови, а также ухудшением оценки фиброза/цирроза по шкале Чайлд – Пью.

По данным J. Sung et al. [21], показано значительное увеличение Alcaligenaceae, Porphyromonadaceae, Veillonellaceae, *Enterococcus*, *Megasphaera* и *Burkholderia*, что приводило к гипераммониемии и системному воспалению у пациентов с циррозом печени и печеночной энцефалопатией. Опубликовано ограниченное количество научных исследований, посвященных осложнениям хронического гепатита С и их связи с целостностью кишечного эпителия, а также иммунной системой [22]. В частности, на фоне данной патологии может меняться состав микробиоты за счет секреторного IgA, продуцируемого В-лимфоцитами желудка, инфицированного вирусом гепатита. Единичные исследования посвящены изучению влияния микробиоты кишечника у пациентов с хроническим вирусным гепатитом В, где рассмотрены и объяснены механизмы влияния метаболитов микрофлоры на иммунные механизмы воспаления, возникшие до формирования тяжелых поражений печени [23].

Рисунок 2. Микробиота кишечника у пациентов с хроническими вирусными гепатитами
Figure 2. Gut microbiota in patients with chronic viral hepatitis



ХГВ – хронический гепатит В; ХГС – хронический гепатит С.

ПРОФИЛЬ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ

У детей спектр заболеваний печени отличается от взрослой популяции: инфекционные (вирусные гепатиты В и С, герпетические инфекции и др.), аутоиммунные, врожденные гепатобилиарные нарушения. Микробный пейзаж кишечника детей представлен схожими со взрослыми типами микроорганизмов, но при этом видовое разнообразие увеличивается с возрастом [24]. Исследования фекального микробиома у детей весьма ограничены, имеются работы по изучению микробного разнообразия у пациентов с МАЖБП, неалкогольным стеатогепатитом, где выявляются высокие уровни *Prevotella copri*, что коррелирует с тяжестью фиброгенеза в печени. При этом риск развития серьезных осложнений на фоне хронического воспаления печеночной ткани в детской популяции невысок и составляет около 5% [25]. В то же время особенности клинического течения указывают на менее выраженное развитие фиброза/цирроза у детей, чем во взрослой возрастной группе пациентов, сохраняя риск развития патологического процесса до цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы в более старших возрастных группах [26]. Именно в подростковом возрасте формируются вышеуказанные осложнения, на фоне волнообразного клинического течения болезни с периодическими обострениями. В связи с этим возникает необходимость изучения микробного разнообразия с целью определения триггерных факторов развития осложнений, возможности прогнозирования и профилактики.

Изучение микробиоты кишечника при заболеваниях печени (аутоиммунной и неаутоиммунной природы) в детской популяции характеризуется не только видовой изменчивостью, но и количественным непостоянством. В частности, по данным Г.В. Волынец и др. [27], *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium adolescentis*, *Blautia massiliensis* в пробах кала многократно превышали количество по сравнению со здоровыми детьми. Однако избыток бифидобактерий может быть источником воспаления слизистой оболочки, что снижает образование ферментов и сопровождается еще более тяжелыми нарушениями переваривания и всасывания пищи, приводя к возникновению болевого синдрома, метеоризма, диареи и снижению массы тела ребенка. Авторы считают, что клинические проявления в виде диспептических расстройств, снижения массы тела пациента являются следствием воспалительных реакций и измененной ферментативной активности, связанных с увеличение бифидофлоры в образцах в 8 раз.

На фоне течения вирусного гепатита С отмечается значительное снижение количества бактерий, продуцирующих бутират, – Clostridia и Bacteroidia (например, *Faecalibacterium*, *Roseburia inilinivorans*, *Roseburia intestinalis*, *Coprococcus comes*). При этом имеются работы о влиянии бутирата на плотность эпителиальных клеток кишечника и снижение его проницаемости под действием липополисахаридного комплекса. T. Inoue et al. [15] в 2018 г. определили, что при хроническом течении гепатита С с периодическими периодами обострения отмечается заметное повышение уровня ЛПС в сыворотке крови, что связано с нарушением плотных контактов между энтероцитами. Также было показано, что полезные бактерии, продуцирующие КЦЖК, такие как Lachnospiraceae, могут снижать секрецию ЛПС [28]. В то же время применение для лечения хронического гепатита С препаратов прямого

противовирусного действия показало, что в группе пациентов с использованием данных препаратов улучшилась активность родов *Lachnospira* и *Dorea*, восстанавливался уровень фактора некроза опухоли-α [29].

В представленных научных исследованиях доказывается роль микробиоты и ее отдельных представителей в формировании осложнений у пациентов с хроническими заболеваниями печени. В то же время механизмы влияния, доказывающие эту связь, до конца не изучены. Последующий поиск направленных взаимоотношений в системе «кишечник – печень» начиная с детского возраста и в процессе взросления позволит ответить на вопросы о прогнозировании хронического течения заболевания, возможности профилактики и лечения жизнеугрожающих состояний.

Вопросы возможности коррекции состояния микробного пейзажа кишечника с помощью пре- и пробиотической терапии напрямую зависят от продолжающихся исследований по изучению биоразнообразия, метаболических процессов и геохимической деятельности микроорганизмов [30]. Одним из возможных вариантов влияния на микробиоту кишечника новорожденного ребенка является модуляция микробиоты матери. Проведен ряд исследований, где с помощью изменения диетического рациона матери предполагается влияние на перенос пищевых метаболитов и иммуноглобулинов с воздействием на иммунную систему плода [31]. В частности, при приеме во время беременности препаратов цинка повысился уровень антител против гепатита В у новорожденных детей [32].

Продолжаются попытки путем воздействия на микробиом кишечника влиять на риски формирования фиброза печени, а также на клинические проявления прогрессирующего течения заболевания печени у взрослой когорты пациентов. Проведенное исследование с использованием пробиотика на основе *Lactobacillus GG* у пациентов с циррозом печени позволило выявить снижение эндотоксемии, общее снижение выраженности дисбиотических изменений со стороны кишечника [33]. За последние годы выполнен ряд исследований у взрослых по оценке влияния пробиотиков (главным образом *Lactobacillus LLG*, *Bifidobacterium*) у пациентов с МАЖБП [34]. Основными результатами этих исследований было доказательство улучшения таких показателей, как печеночные ферменты – сывороточные аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы, маркеры воспаления, а также антропометрические данные. Однако ни в одном из исследований не обнаружено улучшения гистологической картины со стороны печени в ответ на лечение пробиотиками [35].

Рандомизированное контролируемое исследование, проведенное у пациентов с МАЖБП [36], заключающееся в применении *Lactobacillus reuteri*, выявляло уменьшение стеатоза, массы тела, окружности талии и индекса массы тела. Это улучшение произошло, несмотря на отсутствие влияния на проницаемость кишечника.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вышеперечисленные научные данные доказывают влияние микробиома кишечника на течение хронических заболеваний печени как в детской популяции, так и во взрослой. Изучение тонких взаимодействий в системе «кишечник – печень» в возрастном аспекте, особенности проницаемости кишечного эпителия, механизмы метаболических реакций позволят понять патогенез формирующихся осложнений и избежать развития у пациентов тяжелых жизнеугрожающих состояний.

Весьма перспективными направлениями изучения у пациентов детского возраста с хроническими заболеваниями печени является подбор профилактических и лечебных методов коррекции с помощью индивидуального диетического режима, микро-РНК, трансплантации фекальной микробиоты.

Поступила / Received 19.03.2024
Поступила после рецензирования / Revised 08.04.2024
Принята в печать / Accepted 15.04.2024

Список литературы / References

1. Tap J, Mondot S, Levenez F, Pelletier E, Caron C, Furet JP et al. Towards the human intestinal microbiota phylogenetic core. *Environ Microbiol.* 2009;11(10):2574–2584. https://doi.org/10.1111/j.1462-2920.2009.01982.x.
2. Milosevic I, Vujovic A, Barac A, Djelic M, Korac M, Radovanovic Spurnic A et al. Gut-Liver Axis, Gut Microbiota, and Its Modulation in the Management of Liver Diseases: A Review of the Literature. *Int J Mol Sci.* 2019;20(2):395. https://doi.org/10.3390/ijms20020395.
3. Knights D, Ward TL, McKinlay CE, Miller H, Gonzalez A, McDonald D, Knight R. Rethinking "enterotypes". *Cell Host Microbe.* 2014;16(4):433–437. https://doi.org/10.1016/j.chom.2014.09.013.
4. Cheng M, Ning K. Stereotypes About Enterotype: the Old and New Ideas. *Genomics Proteomics Bioinformatics.* 2019;17(1):4–12. https://doi.org/10.1016/j.gpb.2018.02.004.
5. Кайбышева ВО, Жарова МЕ, Филимендикова КЮ, Никонов ЕЛ. Микробиом человека: возрастные изменения и функции. *Доказательная гастроэнтерология.* 2020;9(2):42–55. https://doi.org/10.17116/dokgastro2020902142.
Kaibysheva VO, Zharova ME, Filimendikova KYu, Nikonov EL. Human Microbiome: age-related changes and functions. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology.* 2020;9(2):42–55. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/dokgastro2020902142.
6. Manzoor R, Ahmed W, Afify N, Memon M, Yasin M, Memon H et al. Trust Your Gut: The Association of Gut Microbiota and Liver Disease. *Microorganisms.* 2022;10(5):1045. https://doi.org/10.3390/microorganisms10051045.
7. Park JW, Kim SE, Lee NY, Kim JH, Jung JH, Jang MK et al. Role of Microbiota-Derived Metabolites in Alcoholic and Non-Alcoholic Fatty Liver Diseases. *Int J Mol Sci.* 2021;23(1):426. https://doi.org/10.3390/ijms23010426.
8. Ridlon JM, Kang DJ, Hylemon PB, Bajaj JS. Gut microbiota, cirrhosis, and alcohol regulate bile acid metabolism in the gut. *Dig Dis.* 2015;33(3):338–345. https://doi.org/10.1159/000371678.
9. Fukui H. Gut Microbiota and Host Reaction in Liver Diseases. *Microorganisms.* 2015;3(4):759–791. https://doi.org/10.3390/microorganisms3040759.
10. Neish AS. Microbes in gastrointestinal health and disease. *Gastroenterology.* 2009;136(1):65–80. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.10.080.
11. Rakoff-Nahoum S, Paglino J, Eslami-Varzaneh F, Edberg S, Medzhitov R. Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis. *Cell.* 2004;118(2):229–241. https://doi.org/10.1016/j.cell.2004.07.002.
12. Zolfaghari H, Askari G, Siassi F, Feizi A, Sotoudeh G. Intake of Nutrients, Fiber, and Sugar in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Comparison to Healthy Individuals. *Int J Prev Med.* 2016;7:98. https://doi.org/10.4103/2008-7802.188083.
13. Zhao H, Yang A, Mao L, Quan Y, Cui J, Sun Y. Association Between Dietary Fiber Intake and Non-alcoholic Fatty Liver Disease in Adults. *Front Nutr.* 2020;7:593735. https://doi.org/10.3389/fnut.2020.593735.
14. Wiest R, Albillos A, Trauner M, Bajaj JS, Jalan R. Targeting the gut-liver axis in liver disease. *J Hepatol.* 2017;67(5):1084–1103. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.05.007.

15. Inoue T, Nakayama J, Moriya K, Kawaratani H, Momoda R, Ito K et al. Gut Dysbiosis Associated With Hepatitis C Virus Infection. *Clin Infect Dis.* 2018;67(6):869–877. https://doi.org/10.1093/cid/ciy205.
16. Dapito DH, Mencin A, Gwak GY, Pradere JP, Jang MK, Mederacke I et al. Promotion of hepatocellular carcinoma by the intestinal microbiota and TLR4. *Cancer Cell.* 2012;21(4):504–516. https://doi.org/10.1016/j.ccr.2012.02.007.
17. Bajaj JS, Betrapally NS, Hylemon PB, Heuman DM, Daita K, White MB et al. Salivary microbiota reflects changes in gut microbiota in cirrhosis with hepatic encephalopathy. *Hepatology.* 2015;62(4):1260–1271. https://doi.org/10.1002/hep.27819.
18. Betrapally NS, Gillevet PM, Bajaj JS. Gut microbiome and liver disease. *Transl Res.* 2017;179:49–59. https://doi.org/10.1016/j.trsl.2016.07.005.
19. Lee NY, Suk KT. The Role of the Gut Microbiome in Liver Cirrhosis Treatment. *Int J Mol Sci.* 2020;22(1):199. https://doi.org/10.3390/ijms22010199.
20. Ahmed EA, Ahmed SM, Zakaria NH, Baddour NM, Header DA. Study of the gut microbiome in Egyptian patients with active ulcerative colitis. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed).* 2023;88(3):246–255. https://doi.org/10.1016/j.rgmxen.2022.07.006.
21. Sung J, Kim S, Cabatbat JJT, Jang S, Jin YS, Jung GY et al. Global metabolic interaction network of the human gut microbiota for context-specific community-scale analysis. *Nat Commun.* 2017;8:15393. https://doi.org/10.1038/ncomms15393.
22. Sandler NG, Koh C, Roque A, Eccleston JL, Siegel RB, Demino M et al. Host response to translocated microbial products predicts outcomes of patients with HBV or HCV infection. *Gastroenterology.* 2011;141(4):1220–1230. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.06.063.
23. Wang J, Wang Y, Zhang X, Liu J, Zhang Q, Zhao Y et al. Gut Microbial Dysbiosis Is Associated with Altered Hepatic Functions and Serum Metabolites in Chronic Hepatitis B Patients. *Front Microbiol.* 2017;8:2222. https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.02222.
24. Ringel-Kulka T, Cheng J, Ringel Y, Salojärvi J, Carroll I, Palva A et al. Intestinal microbiota in healthy U.S. young children and adults – a high throughput microarray analysis. *PLoS ONE.* 2013;8(5):e64315. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0064315.
25. Goodman ZD, Makhlouf HR, Liu L, Balistreri W, Gonzalez-Peralta RP, Haber B et al. Pathology of chronic hepatitis C in children: liver biopsy findings in the Peds-C Trial. *Hepatology.* 2008;47(3):836–843. https://doi.org/10.1002/hep.22094.
26. Shaker OG, Nassar YH, Nour ZA, El Raziky M. Single-nucleotide polymorphisms of IL-10 and IL-28B as predictors of the response of IFN therapy in HCV genotype 4-infected children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;57(2):155–160. https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31828febf0.
27. Волынец ГВ, Никитин АВ, Скворцова ТА, Потапов АС, Дудурич ВВ, Данилов ЛГ. Кишечная микробиота при хронических заболеваниях печени у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2023;68(2):69–73. https://doi.org/10.21508/1027-4065-2023-68-2-69-73. Volynets GV, Nikitin AV, Skvortsova TA, Potapov AS, Dudurich VV, Danilov LG. Gut microbiota in chronic liver diseases in children. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2023;68(2):69–73. (In Russ.) https://doi.org/10.21508/1027-4065-2023-68-2-69-73.
28. Chen Y, Yang F, Lu H, Wang B, Chen Y, Lei D et al. Characterization of fecal microbial communities in patients with liver cirrhosis. *Hepatology.* 2011;54(2):562–572. https://doi.org/10.1002/hep.24423.
29. Pérez-Matute P, Íñiguez M, Villanueva-Millán MJ, Recio-Fernández E, Vázquez AM, Sánchez SC et al. Short-term effects of direct-acting antiviral agents on inflammation and gut microbiota in hepatitis C-infected patients. *Eur J Intern Med.* 2019;67:47–58. https://doi.org/10.1016/j.ejim.2019.06.005.
30. Сизенцов АН, Карпова ГВ, Володченко ВФ, Тимофеева АА. Оценка эффективности совместного применения антибиотиков и пробиотиков в условиях *in vitro*. *Современные проблемы науки и образования.* 2017;(3). Режим доступа: https://science-education.ru/ru/article/view?id=26374. Sizentsov AN, Karpova GV, Volodchenko VF, Timofeeva AA. Evaluation of the effectiveness of joint application of antibiotics and probiotics *in vitro*. *Modern Problems of Science and Education.* 2017;(3). (In Russ.) Available at: https://science-education.ru/ru/article/view?id=26374.
31. Prentice S. They Are What You Eat: Can Nutritional Factors during Gestation and Early Infancy Modulate the Neonatal Immune Response? *Front Immunol.* 2017;8:1641. https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01641.
32. Ahmad SM, Hossain MB, Monirujjaman M, Islam S, Huda MN, Kabir Y et al. Maternal zinc supplementation improves hepatitis B antibody responses in infants but decreases plasma zinc level. *Eur J Nutr.* 2016;55(5):1823–1829. https://doi.org/10.1007/s00394-015-0999-6.
33. Xue L, He J, Gao N, Lu X, Li M, Wu X et al. Probiotics may delay the progression of nonalcoholic fatty liver disease by restoring the gut microbiota structure and improving intestinal endotoxemia. *Sci Rep.* 2017;7:45176. https://doi.org/10.1038/srep45176.
34. Wang Y, Pan CQ, Xing H. Advances in Gut Microbiota of Viral Hepatitis Cirrhosis. *Biomed Res Int.* 2019:9726786. https://doi.org/10.1155/2019/9726786.
35. Wong VW, Won GL, Chim AM, Chu WC, Yeung DK, Li KC, Chan HL. Treatment of nonalcoholic steatohepatitis with probiotics. A proof-of-concept study. *Ann Hepatol.* 2013;12(2):256–262. https://doi.org/10.1016/S1665-2681(19)31364-X.
36. Ma YY, Li L, Yu CH, Shen Z, Chen LH, Li YM. Effects of probiotics on nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2013;19(40):6911–6918. https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i40.6911

Вклад авторов:

Концепция статьи – **О.В. Первишко**
Концепция и дизайн исследования – **Захарова И.Н.**
Написание текста – **О.В. Первишко**
Сбор и обработка материала – **О.В. Первишко**
Обзор литературы – **О.В. Первишко**
Анализ материала – **Д.К. Дмитриева**
Статистическая обработка – **Д.К. Дмитриева**
Редактирование – **И.Н. Захарова**
Утверждение окончательного варианта статьи – **И.Н. Захарова**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Olesya V. Pervishko**
Study concept and design – **Irina N. Zakharova**
Text development – **Olesya V. Pervishko**
Collection and processing of material – **Olesya V. Pervishko**
Literature review – **Olesya V. Pervishko**
Material analysis – **Diana K. Dmitrieva**
Statistical processing – **Diana K. Dmitrieva**
Editing – **Irina N. Zakharova**
Approval of the final version of the article – **Irina N. Zakharova**

Информация об авторах:

Первишко Олеся Валерьевна, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой педиатрии №1, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; ole-pervishko@yandex.ru
Дмитриева Диана Кирилловна, аспирант кафедры педиатрии имени акад. Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; dmitrievadi@mail.ru
Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, заслуженный врач России, заведующая кафедрой педиатрии имени акад. Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; zakharova-rmapo@yandex.ru

Information about the authors:

Olesya V. Pervishko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Pediatrics No. 1, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; ole-pervishko@yandex.ru
Diana K. Dmitrieva, Postgraduate Student of the Department of Pediatrics named after Acad. G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; dmitrievadi@mail.ru
Irina N. Zakharova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics named after Acad. G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; zakharova-rmapo@yandex.ru