

PROBIOTYKI W CHOROBYCH WĄTROBY

Probiotics in liver diseases

Halina **Cichoż-Lach**

Klinika Gastroenterologii z Pracownią Endoskopową
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Streszczenie

Mikrobiota jelitowa odgrywa kluczową rolę w czynności jelitowego układu odpornościowego, wpływa na cały system immunologiczny w ustroju człowieka i jest istotnym czynnikiem utrzymującym hemostazę i dobrostan organizmu ludzkiego. Zaburzenie fizjologicznego składu mikrobioty jelitowej, a co za tym idzie, upośledzenie funkcji bariery jelitowej leży u podstaw patogenetycznych wielu różnych chorób, także przewlekłych chorób wątroby. Próby jej modyfikacji przez stosowanie probiotyków mogą być istotnym elementem terapii. W tym artykule przedstawiono efekty stosowania wieloszczepowych probiotyków w przewlekłych chorobach wątroby. Te efekty wskazują na korzystny wpływ tej formy leczenia w niealkoholowej stłuszczeniowej chorobie wątroby i w alkoholowej chorobie wątroby. Są skuteczne w pierwotnej i wtórnej profilaktyce encefalopatii wątrobowej. Wyniki badań sugerują, że probiotyki poprawiają wydolność wątroby ocenianą w skali Childa-Turcotte'a-Pugha i w MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*).

Abstract

The gut microbiota plays a key role in the intestinal immune system, and is an important factor in maintaining hemostasis and well-being of the human body. The disturbance of the physiological gut microbiota causes the impairment of the intestinal barrier function and is the pathogenetic basis of many different diseases, including chronic liver diseases. Attempts to modify the gut microbiota through the use of probiotics can be an important element of the therapy. This article presents the effects of multi-strain probiotics in chronic liver diseases. They indicate the beneficial effect of probiotics in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease and alcohol-related liver disease. Probiotics are effective in primary and secondary prevention of hepatic encephalopathy. The results of the research suggest that probiotics improve liver efficiency assessed by the Child-Turcotte-Pugh scale and Model for End-Stage Liver Disease (MELD).

Fizjologiczna mikrobiota jelitowa w organizmie człowieka składa się z ok. 10^{14} komórek różnych drobnoustrojów: bakterii, wirusów, grzybów i archeonów. Obejmuje ona ponad 10^4 gatunków bakterii, głównie Gram-ujemnych i beztlenowych, wśród których przeważają dwa typy: *Bacteroidetes* i *Firmicutes*, stanowiące ok. 60-90% składu całej mikrobioty [1]. W warunkach fizjologicznych tylko nieznaczna ilość bakterii Gram-dodatnich i bakterii tlenowych kolonizuje jelito cienkie. Taki stan utrzymuje się dzięki kwaśnemu pH soku żołądkowego, perystaltyce jelit, przeciwbakteryjnemu działaniu soku trzustkowego zawierającego enzymy proteolityczne i lipolityczne, warstwie śluzu jelitowego z zawartością wydzielniczych immunoglobulin IgA i prawidłowej czynności zastawki krętniczokątniczej.

Zaburzenie któregośkolwiek mechanizmu kształtującego prawidłową florę jelita cienkiego upośledza jej skład i sprzyja rozwojowi bakterii zwykle kolonizujących jelito grube. Inne elementy wpływające na mikrobiotę jelitową to: sposób odżywiania, infekcje przewodu pokarmowego, stosowane leki (antybiotyki, inhibitory pompy protonowej, niesteroidowe leki przeciwzapalne), wiek pacjenta, wskaźnik masy ciała, przebyte zabiegi operacyjne i choroby towarzyszące [2-4]. Mikrobiota jelitowa odgrywa kluczową rolę w czynności jelitowego układu odpornościowego, wpływa na cały system immunologiczny w ustroju człowieka i jest istotnym czynnikiem utrzymującym hemostazę i dobrostan ludzkiego organizmu. Zaburzenia mikrobioty (dysbioza), przez zmiany składu flory bakteryjnej, powodują zmniejszenie jej różnorodności

Słowa kluczowe:

mikrobiota jelitowa, dysbioza, probiotyki, przewlekłe choroby wątroby, encefalopatia wątrobowa

Key words:

gut microbiota, dysbiosis, probiotics, chronic liver diseases, hepatic encephalopathy

genetycznej (*low gene account* – LGC). Konsekwencją tego stanu jest większa zawartość bakterii działających prozapalnie, zmniejszenie ilości bakterii syntetyzujących maślan (główne źródło energii dla kolonocytów, poprawia szczelność nabłonka jelitowego, sprzyja jego regeneracji, zmniejsza przepuszczalność bariery jelitowej) i rozwój bakterii odpowiedzialnych za degradację śluzu, co upośledza funkcję bariery jelitowej, sprzyja translokacji bakteryjnej i promuje rozwój stresu oksydacyjnego ze wszystkimi jego konsekwencjami [5-9].

Dane z piśmiennictwa pokazują, że zaburzenie składu mikroflory jelitowej leży u podstaw patogenetycznych wielu chorób [10]. Szacuje się, że dysbioza towarzyszy ponad 50% chorych z zespołem jelita drażliwego, 30-40% pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, 30-40% przypadków przewlekłego zapalenia trzustki. Jest obecna u pacjentów z kamicą pęcherzyka żółciowego, z celiakią, u chorych z cukrzycą typu 2, otyłością i miażdżycą, u pacjentów z przewlekłymi chorobami wątroby. Zaburzenia mikroflory jelitowej występują również w chorobach alergicznych, neurodegeneracyjnych, autoimmunologicznych (twardzina uogólniona), w depresji, autyzmie i schizofrenii [11-15].

Z funkcją mikroflory jelitowej bardzo ściśle wiąże się czynność wątroby. Z uwagi na swoją anatomię wątroba jest przez żyłę wrotną zaopatrywana w krew bogatą w produkty trawienne i składniki mikrobiologiczne pochodzące z mikroflory. Jest ona szczególnie narażona na kontakt z produktami rozpadu bakterii, z endotoksynami bakteryjnymi, głównie lipopolisacharydami (LPS), niemetylo-

wanymi sekwencjami DNA, które po uwolnieniu do wątroby mogą wywołać reakcję zapalną w obrębie jej mięszu, powodować zmiany w układzie odpornościowym i hemodynamice układu wrotnego, inicjując wiele niekorzystnych, patologicznych reakcji w zakresie funkcji wątroby, prowadzących do upośledzenia jej czynności.

Zaburzenia mikroflory w przewlekłych chorobach wątroby przedstawiono w tabeli 1. Zwraca uwagę fakt, w jak wielu różnych przewlekłych chorobach wątroby dochodzi do zaburzeń mikroflory jelitowej. Dysbioza jest obecna zarówno w mięszowych, jak i w cholestatycznych chorobach wątroby, w uszkodzeniach wywołanych różnymi czynnikami etiologicznymi, jak również na różnym stopniu zaawansowania: stłuszczenie, zapalenie, marskość.

Poza powszechnie uznanymi czynnikami sprzyjającymi dysbiozie, w chorobach wątroby dodatkowo podkreśla się rolę alkoholu, sposobu odżywiania [w odniesieniu do niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby (*non-alcoholic fatty liver disease* – NAFLD)] i znaczenie czynników etiologicznych prowadzących do cholestazy, które redukując tempo przepływu żółci, zaburzają krążenie wątrobowo-jelitowe i destabilizują mikroflorę jelitową [16, 17].

Najnowsze dane z piśmiennictwa sugerują, że marskość, końcowy etap przewlekłej choroby wątroby, wiąże się z kaskadą licznych zdarzeń, z których centralnym punktem jest dysbioza. Toksyny bakteryjne przedostające się do krążenia wrotnego mogą bezpośrednio powodować śmierć hepatocytów. Dysbioza, zwiększając translokację bakterii, prowadzi

Tabela 1. Zaburzenia mikroflory w przewlekłych chorobach wątroby [1, 19]

Table 1. Microbiota alterations in chronic liver diseases [1, 19]

Choroba wątroby	Zaburzenie mikroflory jelitowej
Marskość	↓ <i>Bacteroidetes</i> , <i>Firmicutes</i> , <i>Lachnospiraceae</i> , <i>Ruminococcus</i> , <i>Clostridiales</i> , <i>Bifidobacterium</i> ↑ <i>Proteobacteria</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Enterococcaceae</i> , <i>Staphylococcaceae</i>
NAFLD i NASH	↓ lub ↑ <i>Bacteroidetes</i> ↓ <i>Firmicutes</i> ↑ <i>Proteobacteria</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Escherichia coli</i>
Alkoholowa choroba wątroby	↑ <i>Bifidobacteria</i> , <i>Prevotellaceae</i> , <i>Streptococci</i> ↓ <i>Bacteroidaceae</i>
Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych	↑ <i>Enterococcus</i> , <i>Fusobacterium</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Escherichia</i> , <i>Veillonella</i>
Pierwotne zapalenie dróg żółciowych	↓ <i>Bacteroidetes</i> ↑ <i>Proteobacteria</i> , <i>Fusobacteria</i>
Autoimmunologiczne zapalenie wątroby	↓ <i>Bifidobacterium</i> , <i>Lactobacillus</i>
Rak wątrobowokomórkowy	↑ <i>Escherichia coli</i>
Wirusowe zapalenie wątroby	↑ <i>Veillonella</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Alloprevotella</i> , <i>Flavonifractor</i> , <i>Megasphaera</i> , <i>Acetivibrio</i>

NAFLD (*non-alcoholic fatty liver disease*) – niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby; NASH (*non-alcoholic steatohepatitis*) – niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby.

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. n. med.

Halina Cichoż-Lach

Klinika Gastroenterologii

z Pracownią Endoskopową

Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

ul. Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin

do infekcji, ogólnoustrojowego zapalenia i dylatacji krążenia, czego konsekwencją jest ostra dekompenacja wątroby i nagła niewydolność narządowa charakteryzująca się wysoką śmiertelnością w krótkim okresie. Uważa się, że u 30% pacjentów z ostrą dekompenacją wątroby, u których nie zidentyfikowano żadnego bezpośredniego czynnika sprawczego, zaburzenie funkcji bariery jelitowej i translokacja bakterii odpowiadają za towarzyszący ogólnoustrojowy stan zapalny i dekompenację. Różne profile mikrobioty mogą wpływać na tempo tej dekompenacji, a tym samym na przebieg choroby [18]. U chorych z marskością wątroby notuje się zmniejszenie różnorodności genetycznej bakterii, a w stadium dekompenacji ta różnorodność jest wielokrotnie zmniejszona. W kilku badaniach zidentyfikowano profile mikrobioty specyficzne dla marskości. Wydają się one zdominowane przez *Fusobacteria*, *Proteobacteria*, *Enterococcaceae* i *Streptococcaceae*, przy zmniejszeniu ilości *Bacteroidetes*, *Ruminococcus*, *Roseburia*, *Veillonellaceae* i *Lachnospiraceae* niezależnie od etiologii marskości wątroby [19-21]. Badania pokazują, że zmiany mikrobioty jelitowej zwykle wyprzedzają rozwój przewlekłych chorób wątroby, także marskości, i zazwyczaj takie zmiany obserwuje się jeszcze przed rozpoznaniem choroby wątroby [22].

Jedną z form dysbiozy, jaką jest zespół rozrostu bakteryjnego jelita cienkiego (*small intestinal bacterial overgrowth* – SIBO), występuje średnio u 20-40% pacjentów z marskością wątroby [23]. Istotnie statystycznie częściej towarzyszy chorobie na etapie dekompenacji: odpowiednio 61% chorych, w porównaniu ze stadium skompensowanej marskości – 20% ($p = 0,019$). Podobnie zaawansowanie procesu chorobowego sprzyja tym zaburzeniom. Dane z piśmiennictwa pokazują, że u pacjentów w klasie A według klasyfikacji Childa-Turcotte'a-Pugha SIBO dotyczy co piątego pacjenta (20%), natomiast w klasie C SIBO był obecny u ok. 73% chorych [24].

Metaanaliza 21 randomizowanych badań, obejmująca 1264 chorych z marskością wątroby i 306 osób należących do grupy kontrolnej, pokazała również zwiększoną częstość występowania SIBO u pacjentów z marskością wątroby, odpowiednio: 40,8% (95% CI 34,8-47,1) i 10,7% (95% CI 5,7-19,0); OR 6,83 (95% CI 4,16-11,21; $p < 0,001$). Podobnie dekompenacja marskości wątroby zwiększała częstość występowania SIBO w stosunku do przypadków wyrównanej marskości (50,5% vs 31,2%; $p < 0,001$). Wyniki tego badania pokazały również, że wodobrzusze, minimalna encefalopatia wątrobowa i spontaniczne bakteryjne zapalenie otrzewnej zwiększały ryzyko rozwoju SIBO w porównaniu z pacjentami bez wymienionych cech dekompenacji, odpowiednio:

$p < 0,001$, $p = 0,001$, $p = 0,008$. Zaobserwowano, że przedłużony czas pasażu jelitowego istotnie sprzyjał rozwojowi SIBO ($p < 0,001$), natomiast nie wykazano takiego związku w odniesieniu do zaburzeń krzepnięcia w grupie pacjentów z marskością wątroby. Udokumentowano, że wodobrzusze i stężenie bilirubiny powyżej 2,2 mg% były niezależnymi predyktorami SIBO [25].

Uznanie roli mikrobioty w patogenezie wielu różnych chorób spowodowało ogromne zainteresowanie metodami jej modyfikacji. Należą do nich: stosowanie probiotyków i prebiotyków, antybiotyków, które się nie wchłaniają i działają tylko w świetle przewodu pokarmowego, przez co nie dają efektu systemowego (ryfaksymina α), przeszczep mikrobioty jelitowej od zdrowego dawcy [8, 9]. Sugeruje się, że modyfikacja mikrobioty jelitowej stanowi istotny element terapii wielu różnych chorób.

Przywrócenie prawidłowej funkcji bariery jelitowej jest szczególnie istotne w terapii marskości wątroby, zwłaszcza przebiegającej z epizodami nagłej dekompenacji, prowadzącej do niewydolności wątroby, nerek i tkanki mózgowej, gdyż, jak wcześniej wspomniano, to dysbioza leży u podłoża tych zaburzeń i inicjuje liczne niekorzystne zjawiska w zakresie funkcjonowania wątroby i innych narządów [18].

Wiele gastroenterologicznych towarzystw naukowych wskazuje na zasadność stosowania probiotyków w leczeniu m.in. zespołu jelita drażliwego, nieswoistych zapaleń jelit. W 2017 r. *World Gastroenterology Organisation* zaproponowała stosowanie wieloszczepowych probiotyków również w profilaktyce pierwotnej i wtórnej encefalopatii wątrobowej, w leczeniu minimalnej encefalopatii wątrobowej, jak również jako element terapii u pacjentów z NAFLD [26-31].

Jednym z zalecanych probiotyków jest De Simone Formulation (DSF) [26]. Jest to kompozycja probiotyczna o dużej sile działania, zawierająca żywe, liofilizowane kultury ośmiu szczepów bakteryjnych: *Streptococcus thermophilus* DSM24731^o, *Bifidobacterium longum* DSM24736^o, *Bifidobacterium breve* DSM24732^o, *Bifidobacterium infantis* DSM24737^o, *Lactobacillus acidophilus* DSM24735^o, *Lactobacillus plantarum* DSM24730^o, *Lactobacillus paracasei* DSM24733^o, *Lactobacillus delbrueckii ssp. bulgaricus* DSM24734. Jego twórcą jest Claudio De Simone, emerytowany profesor Kliniki Chorób Zakaźnych Uniwersytetu L'Aquila we Włoszech, członek *American College of Gastroenterology*, specjalista gastroenterolog, alergolog i immunolog kliniczny, który od ponad 25 lat zajmuje się tematem ludzkiej mikrobioty. Mechanizm działania DSF obejmuje odbudowę i przywrócenie funkcji bariery jelitowej przez poprawę szczelności nabłonka jelitowej

go, zwiększanie ilości międzykomórkowych wiązań białkowych i wzmacnianie ich struktury, pogrubienie warstwy śluzu jelitowego i poprawę jego gęstości. DSF wykazuje działanie immunomodulacyjne, utrzymuje homeostazę tkanki limfatycznej przewodu pokarmowego (*gut associated lymphoid tissue* – GALT), która jest głównym generatorem odporności organizmu, ponieważ stymuluje właściwą odpowiedź immunologiczną przez produkcję cytokin przeciwzapalnych (m.in. interleukiny 10) i wzmacnianie specyficznej odpowiedzi przeciwciał na organizmy patogenne. DSF zapewnia prawidłową sygnalizację w osi mózg – jelita, wpływa na mechanizmy neuronalne (*enteric nervous system* – ENS), neuroendokrynne (*hypothalamic pituitary adrenal axis* – HPA) i neuroimmunologiczne.

Biorąc pod uwagę patogenезę wielu chorób wątroby, zasadne wydaje się stosowanie wieloszczepowych probiotyków w ich terapii. Coraz więcej prac prezentowanych w piśmiennictwie dotyczy tych zagadnień. Niektóre z nich koncentrują się na NAFLD, w której dysbioza leży u podstaw patogenetycznych choroby.

Randomizowane badanie, podwójnie zaslepiene, kontrolowane placebo, obejmujące 44 otyłych dzieci z niealkoholowym stłuszczeniowym zapaleniem wątroby (*non-alcoholic steatohepatitis* – NASH) potwierdzonym w biopsji wątroby pokazało, że po 4 miesiącach stosowania DSF (22 pacjentów) obserwowano istotną statystycznie redukcję stłuszczenia wątroby ocenianą w badaniu ultrasonograficznym w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Odsetek pacjentów z brakiem stłuszczenia, obecnym lekkim, umiarkowanym lub ciężkim stłuszczeniem wątroby w grupie dzieci stosujących probiotyk i w grupie otrzymującej placebo pod koniec badania wynosił odpowiednio: 21%, 70%, 9%, 0% i 0%, 7%, 76% i 17% ($p < 0,001$). Nie zanotowano różnic w stężeniu surowiczych trójglicerydów, w teście HOMA i aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) między badanymi grupami. Nastąpiła wyraźna redukcja wskaźnika masy ciała, wzrosły stężenia peptydu glukagono-podobnego-1 (*glucagon-like peptide 1* – GLP-1) i aktywowanego GLP-1 (*activated GLP-1* – aGLP-1) wśród otrzymujących DSF w porównaniu ze stosującymi placebo ($p < 0,001$ dla wszystkich porównań) [32]. Wyniki tych badań potwierdzili Famouri i wsp., którzy oceniali 64 otyłych dzieci z NAFLD rozpoznaną na podstawie badania ultrasonograficznego. W grupie otrzymującej probiotyki (32 pacjentów) przez 12 tygodni zanotowano istotny statystycznie spadek aktywności ALT (z 32,8 U do 23,1 U; $p = 0,02$) i aminotransferazy asparaginianowej (AST) (z 32,2 U do 24,3 U; $p = 0,02$), redukcję stężenia cholesterolu, lipoprote-

iny C o niskiej gęstości, trójglicerydów i zmniejszenie obwodu talii. W tym badaniu nie zaobserwowano istotnego spadku masy ciała ani wskaźnika masy ciała. Po 12 tygodniach prawidłowy obraz ultrasonograficzny wątroby był obecny u 53,1% pacjentów otrzymujących probiotyk i u 16,5% chorych otrzymujących placebo [33].

Kolejne randomizowane badanie oceniało skuteczność DSF u dorosłych pacjentów z NAFLD potwierdzoną w biopsji wątroby. Trzydziestu dziewięciu pacjentów zrandomizowano do dwóch grup: jedna obejmowała 19 badanych przez okres 1 roku stosujących powszechnie zalecaną modyfikację stylu życia i otrzymujących wieloszczepowy probiotyk (675 miliardów CFU bakterii dziennie), druga (20 pacjentów) – modyfikację stylu życia i placebo. Na modyfikację stylu życia składały się regularne ćwiczenia fizyczne, ograniczenia żywieniowe mające na celu kontrolę nadwagi lub otyłości oraz kontrola nadciśnienia tętniczego i zaburzeń gospodarki lipidowej u osób z tymi czynnikami ryzyka. Pierwszorzędnym celem badania była poprawa histologiczna obrazu wątroby z uwzględnieniem stopnia aktywności według NAS (*NAFLD Activity Score*), a drugorzędowym poprawa aktywności ALT i profilu cytokin. U 52,6% pacjentów z grupy stosującej probiotyk i u 25% z grupy placebo po zakończeniu badania wykonano biopsję wątroby. Porównując z obrazem wyjściowym, zaobserwowano poprawę w zakresie zwyrodnienia balonowego hepatocytów ($p = 0,036$), płacikowego zapalenia ($p = 0,003$) i NAS ($p = 0,007$) wśród badanych otrzymujących wieloszczepowy probiotyk. W porównaniu z grupą stosującą placebo zaobserwowano istotną statystycznie redukcję NAS ($p = 0,004$), zmniejszenie zwyrodnienia balonowego hepatocytów ($p = 0,05$) i włóknienia wątroby ($p = 0,018$). Odnotowano także poprawę aktywności ALT ($p = 0,046$), spadek stężenia leptyny ($p = 0,006$), czynnika martwicy guza (*tumour necrosis factor- α* – TNF- α) ($p = 0,016$) i endotoksyn bakteryjnych ($p = 0,017$). Nie zanotowano w tym badaniu żadnych działań ubocznych stosowanej terapii [34].

Probiotyki podawane w NAFLD modyfikują skład mikrobioty jelitowej, poprawiają funkcję bariery jelitowej, a także usprawniają metabolizm związków lipidowych i obniżają stężenia cytokin prozapalnych. Mogą być zatem korzystnym elementem strategii postępowania u pacjentów z NAFLD i NASH. Dane z piśmiennictwa nie doprecyzowują jasno długofalowych efektów stosowania probiotyków w tej grupie chorych. Potrzeba więc dalszych badań w tym obszarze, zwłaszcza wobec narastającej globalnej epidemii NAFLD [35].

Translokacja bakterii jelitowych ma istotny wpływ na rozwój nadciśnienia wrotnego, zwiększa jego wartości z powodu hiperdynamicznego stanu krążenia w układzie wrotnym i wzrostu oporu w naczyń w wątroby. Dane z piśmiennictwa wskazują na korzystny wpływ probiotyków na hemodynamikę układu wrotnego u pacjentów z marskością wątroby. Badanie opublikowane na łamach „Liver International” obejmowało 94 pacjentów z marskością wątroby i dużymi żylakami przełyku dotychczas bez krwawienia, których przydzielono losowo do trzech grup terapeutycznych. Pierwsza otrzymała dwumiesięczne leczenie propranololem z placebo, druga – propranololem z antybiotykiem (norfloksacyna 400 mg dwa razy dziennie), trzecia propranololem z probiotykiem (DSF w dawce 900 mld CFU/dobę). Miarą efektu leczenia były: redukcja gradientu ciśnienia żylnego wątrobowo-wrotnego (*hepatic venous pressure gradient* – HVPG) o 20% w stosunku do wartości wyjściowej albo spadek HVPG do 12 mm Hg lub poniżej i spadek stężenia biochemicznych markerów stanu zapalnego. Dołączenie wieloszczepowego probiotyku do stosowanego propranololu zwiększało odsetek pozytywnych odpowiedzi w porównaniu z samym propranololem (58% vs 31%; $p = 0,046$). Średni spadek HVPG był większy w grupie chorych stosujących dodatkowo probiotyk (3,7 mm Hg) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi tylko propranolol (2,1 mm Hg; $p = 0,061$), podobne obserwacje dotyczyły pacjentów, u których podawano norfloksacynę. Obie terapie wspomagające – norfloksacyna i probiotyk – wiązały się z większym spadkiem stężenia TNF- α (zarówno w obwodowej, jak i wątrobowej krwi żyłnej) niż izolowane leczenie propranololem. Wszystkie stosowane formy leczenia były bezpieczne i dobrze tolerowane, nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic w częstości występowania działań niepożądanych między badanymi grupami chorych. Autorzy tej publikacji wysunęli konkluzję, że adjuwantowa probiotykoterapia poprawiała hemodynamiczną odpowiedź na leczenie β -blokerem i u pacjentów z marskością wątroby [36]. Z kolei wyniki dwóch innych badań z wykorzystaniem DSF nie pokazały redukcji ciśnienia wrotnego u pacjentów z wyrównaną lub zdekompensowaną marskością wątroby. Nie zaobserwowano także wpływu probiotyku na skład mikroflory stolca [37, 38].

Dysbioza odgrywa istotną rolę w patogenezie alkoholowej choroby wątroby (*alcohol related liver disease* – ALD). Oprócz istotnego znaczenia stresu oksydacyjnego związanego z metabolizmem etanolu i nieprawidłowego metabolizmu metioniny podkreśla się upośledzenie funkcji bariery jelitowej i wyciek endotoksyn jelitowych, których produkcję dodatkowo indukuje etanol. Wynika-

jąca z tego endotoksemia uruchamia szlaki prozapalne powodujące alkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby. Przewlekły alkoholizm wiąże się również z wyższym stężeniem *Proteobacteria* (bakterie Gram-ujemne, które obejmują kilka gatunków patogennych, takich jak *Salmonella* i *Escherichia*) oraz mniejszą liczebnością *Bacteroidetes* [40]. Wykazano, że leczenie ALD probiotykami zawierającymi szczepy *Escherichia coli* Nissle odbudowuje mikroflorę jelitową przez zwiększenie stężenia bakterii *Lactobacilli* i *Bifidobacilli*, co zmniejsza endotoksemię i poprawia czynność wątroby [39]. Ten korzystny efekt potwierdzono w innym, większym badaniu z użyciem preparatu probiotycznego zawierającego *Bifidobacterium bifidum* i *Lactobacillus plantarum* [40]. Pojawiające się dane wykazały również korzystny wpływ *Lactobacillus casei* Shirota na przywracanie zdolności fagocytarnej neutrofilii, przez co zmniejsza się ryzyko infekcji i śmiertelności w ALD [41].

Skuteczność probiotyków w ALD potwierdza wzmocnienie odpowiedzi immunologicznej, redukcja stężenia cytokin prozapalnych i reaktywnych form tlenu (*reactive oxygen species* – ROS) w wątrobie i jelicie, indukowanych przez etanol [43]. Probiotyki zmniejszają także akumulację związków tłuszczowych w wątrobie przez wzrost β -oksydacji kwasów tłuszczowych i zmniejszenie lipogenezy, a także redukują skutki morfologiczne wywołane przez ALD [43]. Wydaje się zatem, że mogą być obiecującą formą terapii w tej chorobie [44].

Wiele badań klinicznych wskazuje na istotną rolę probiotyków w leczeniu encefalopatii wątrobowej (EW). Amoniak pochodzący z mikroflory jelitowej jest powszechnie uznawany za główny czynnik patogenetyczny EW. Farmakologiczna modulacja flory jelitowej pozostaje obecnie podstawą leczenia tej patologii, a powszechną rekomendacją jest stosowanie ryfaksyminy w dawce 1200 mg/dobę łącznie z laktulozą [46, 47].

Prospektywne badanie przeprowadzone przez Lunię i wsp., oceniające skuteczność probiotyków w profilaktyce pierwotnej EW w grupie 160 pacjentów w różnym stopniu zaawansowania marskości wątroby mierzonej w skali Childa-Turcotte’a-Pugha, wskazało na ich korzystny efekt. Stosowanie wieloszczepowego probiotyku przez 3 miesiące istotnie redukowało stężenie surowiczego amoniaku, zmniejszało ryzyko rozwoju SIBO i redukowało czas pasażu jelitowego w porównaniu z parametrami wyjściowymi [27].

Zbadano również rolę probiotyków we wtórnej profilaktyce EW. Leczenie probiotykami przyniosło taki sam istotnie korzystny wpływ jak laktuloza w zmniejszaniu ryzyka nawrotów jawnej EW w okresie 12-miesięcznej obserwacji [28].

Metaanaliza 14 randomizowanych badań obejmująca 1152 chorych oceniała skuteczność probiotyków w leczeniu minimalnej i jawnej EW u chorych z marskością wątroby o różnej etiologii w porównaniu z placebo i laktulozą. Cztery badania porównywały stosowanie probiotyków z laktulozą, siedem z placebo. W pozostałych trzech badaniach zastosowano porównanie wielowariantowe: probiotyku, laktulozy, placebo. Większość prezentowanych w tej metaanalizie badań pochodziła z Indii, pozostałe z: Chin, Włoch, USA, Izraela, Egiptu i Iranu. Pokazały one, że stosowanie jakiegokolwiek ocenianej formy leczenia: probiotyk, laktuloza czy placebo, nie wpływało na śmiertelność chorych z EW (odpowiednio: OR: 1,07; 95% CI: 0,47-2,44; $p = 0,88$ vs placebo; OR: 0,69; 95% CI: 0,42-1,14; $p = 0,15$ vs placebo). Natomiast probiotyki, podobnie jak laktuloza, w porównaniu z placebo istotnie statystycznie poprawiały przebieg minimalnej EW (OR: 3,91; 95% CI: 2,25-6,80; $p < 0,00001$), zmniejszały ryzyko hospitalizacji z powodu EW (OR: 0,53; 95% CI: 0,33-0,86; $p = 0,01$) i redukowały ryzyko progresji do jawnej EW (OR: 0,40; 95% CI: 0,26-0,60; $p < 0,0001$). Skuteczność probiotyków była podobna do efektywności laktulozy w ocenianych obszarach [48].

Podobne rezultaty uzyskali autorzy badający 130 pacjentów z Indii z marskością wątroby i z epizodem EW: 66 otrzymywało DSF w dawce 9×10^{11} CFU/dobę, a 64 chorych placebo. Po 6-miesięcznym okresie leczenia w grupie chorych stosujących wieloszczepowy probiotyk nastąpiło zmniejszenie ryzyka nawrotu EW (punkt pierwszorzędowy badania) w porównaniu z grupą stosujących placebo (34,8% vs 51,6%; $p = 0,12$), zaobserwowano redukcję ryzyka hospitalizacji z powodu EW (19,7% vs 42,2%; $p = 0,02$) i powikłań marskości wątroby (24,2% vs 45,3%; $p = 0,034$) (punkt drugorzędowy). Probiotyk poprawiał także wydolność wątroby ocenianą w skali Childa-Turcotte'a-Pugha i w MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*) u pacjentów z marskością wątroby [49].

W 2019 r. Román i wsp. przedstawili wyniki pracy, w której oceniano wpływ wieloszczepowego

probiotyku na funkcje poznawcze, ryzyko upadków i odpowiedź zapalną u pacjentów z marskością wątroby. Do badania zakwalifikowano 36 pacjentów z marskością wątroby i zaburzeniami poznawczymi definiowanymi według *Psychometric Hepatic Encephalopathy Score* (PHES) poniżej -4. Osiemnastu pacjentów przez 12 tygodni otrzymywało wieloszczepowy probiotyk w dawce 450 mld CFU dwa razy dziennie, pozostałych 18 pacjentów – placebo. Rezultaty badań wskazały, że probiotyk poprawiał funkcje poznawcze ($p = 0,006$ vs placebo) i zmniejszał ryzyko upadków [oceniane testem *Timed Up and Go* (TUG) $p = 0,015$, szybkością chodu $p = 0,02$] (0% vs 22,2% w grupie placebo $p = 0,10$). Istotnie modulował odpowiedź zapalną w stosunku do placebo, zmniejszając stężenie białka ostrej fazy (*C-reactive protein* – CPR) ($p = 0,01$) i TNF- α ($p = 0,01$); nie wpływał na stężenie interleukiny 6 (IL-6) ani interleukiny 10 (IL-10). Poprawiał również integralność bariery jelitowej mierzoną surowiczym stężeniem białka 6 wiążącego kwasy tłuszczowe (*fatty acid-binding protein 6* – FABP-6) ($p = 0,009$) i stężeniem klaudyny 3 (*claudin 3*) w moczu ($p = 0,002$) [50].

PODSUMOWANIE

Wieloszczepowe probiotyki znajdują swoje miejsce w terapii przewlekłych chorób wątroby, zwłaszcza NAFLD, poprawiają funkcję bariery jelitowej, powodują spadek wskaźnika masy ciała, redukcję aktywności ALT i zmniejszają stłuszczenie wątroby. Wzmacniają odpowiedź immunologiczną i redukują skutki morfologiczne wywołane przez ALD. Są skuteczne w pierwotnej i wtórnej profilaktyce EW, zmniejszają stężenie amoniaku i endotoksyn bakteryjnych. Wyniki badań sugerują, że probiotyki poprawiają wydolność wątroby ocenianą w skali Childa-Turcotte'a-Pugha i w MELD. Niemniej jednak potrzeba dalszych ocen klinicznych, aby potwierdzić skuteczność probiotyków w terapii innych przewlekłych chorób wątroby.

Piśmiennictwo

1. Minemura M., Shimizu Y.: Gut microbiota and liver diseases. *World J Gastroenterol* 2015, 21 (6), 1691-1702.
2. Duca F.A., Lam T.K.T.: Gut microbiota, nutrient sensing and energy balance. *Diabetes Obes Metab* 2014, 16 (supl. 1), 68-76.
3. Mayer E.A., Savidge T., Shulman R.J.: Brain-gut microbiome interactions and functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2014, 146 (6), 1500-1512.
4. De Palma G., Collins S.M., Bercik P.: The microbiota-gut-brain axis in functional gastrointestinal disorders. *Gut Microbes* 2014, 5 (3), 419-429.
5. Neish A.S.: Mucosal immunity and the microbiome. *Ann Am Thorac Soc* 2014, 11 (supl. 1), S28-S32.
6. Kamada N., Seo S.U., Chen G.Y. i wsp.: Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. *Nat Rev Immunol* 2013, 13, 321-335.

7. Spasova D.S., Surh C.D.: Blowing on embers: commensal microbiota and our immune system. *Front Immunol* 2014, 5, 318.
8. Szajewska H.: Probiotyki – aktualny stan wiedzy i zalecenia dla praktyki klinicznej. *Med Prakt* 2017, 7-8, 1-10.
9. Skrzydło-Radomańska B., Wronecki J.: Czy mikrobiotę jelitową można modyfikować? *Gastroenterol Klin* 2018, 10 (4), 123-134.
10. Ivanov I.I., Honda K.: Intestinal commensal microbes as immune modulators. *Cell Host Microbe* 2012, 12, 496-508.
11. Dinan T.G., Stilling R.M., Stanton C. i wsp.: Collective unconscious: how gut microbes shape human behavior. *J Psychiatr Res* 2015, 63, 1-9.
12. de Vos W.M., de Vos E.A.J.: Role of the intestinal microbiome in health and disease: from correlation to causation. *Nutr Rev* 2012, 70 (supl. 1), S45-S56.
13. Lynch S.V., Pedersen O.: The human intestinal microbiome in health and disease. *N Engl J Med* 2016, 375 (24), 2369-2379.
14. Rudzki L., Frank M., Szulc A. i wsp.: Od jelit do depresji – rola zaburzeń ciągłości bariery jelitowej i następcza aktywacja układu immunologicznego w zapalnej hipotezie depresji. *Neuropsychiatria i Neuropsychologia* 2012, 7 (2), 76-84.
15. Gilbert J.A., Krajmalnik-Brown R., Porazinska D.L. i wsp.: Toward effective probiotics for autism and other neurodevelopmental disorders. *Cell* 2013, 155 (7), 1446-1448.
16. Tilg H., Cani P.D., Mayer E.A.: Gut microbiome and liver diseases. *Gut* 2016, 65, 2035-2244.
17. Tripathi A., Debelius J., Brenner D.A. i wsp.: The gut-liver axis and the intersection with the microbiome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018, 15, 397-411.
18. Trebicka J., Macnaughtan J., Schnabi B. i wsp.: The microbiota in cirrhosis and its role in hepatic decompensation. *J Hepatol* 2021, 75, S67-S81.
19. Bajaj J.S., Heuman D.M., Hylemon P.B. i wsp.: Altered profile of human gut microbiome is associated with cirrhosis and its complications. *J Hepatol* 2014, 60, 940-947.
20. Qin N., Yang F., Li A. i wsp.: Alterations of the human gut microbiome in cirrhosis. *Nature* 2014, 513, 59-64.
21. Oh T.G., Kim S.M., Caussy C. i wsp.: A universal gut-microbiome-derived signature predicts cirrhosis. *Cell Metab* 2020, 32, 878-888.e1-e6.
22. Schnabi B., Brenner D.A.: Interaction between the intestinal microbiome and liver disease. *Gastroenterol* 2014, 146, 1513-1524.
23. Ghosh G., Jesudian A.B.: Small intestinal bacterial overgrowth in patients with cirrhosis: *J Clin Exp Hepatology* 2019, 9 (2), 257-667.
24. Pande C., Kumar A., Sarin S.K.: Small-intestinal bacterial overgrowth in cirrhosis is related to the severity of liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009, 29, 1273-1281.
25. Maslennikov R., Pavlov C., Ivashkin V.: Small intestinal bacterial overgrowth in cirrhosis: systematic review and meta-analysis. *Hepatol Int* 2018, 12 (6), 567-576.
26. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Probiotics and Prebiotics, February 2017, WGO Review Team.
27. Lunia M.K., Sharma B.C., Sharma P. i wsp.: Probiotics prevent hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a randomized controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014, 12 (6), 1003-1008.e1.
28. Agrawal A., Sharma B.C., Sharma P. i wsp.: Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy in cirrhosis: an open-label, randomized controlled trial of lactulose, probiotics, and no therapy. *Am J Gastroenterol* 2012, 107 (7), 1043-1050.
29. Zhao L.N., Yu T., Lan S.Y. i wsp.: Probiotics can improve the clinical outcomes of hepatic encephalopathy: an update meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2015, 39 (6), 674-682.
30. Shukla S., Shukla A., Mehboob S. i wsp.: Meta-analysis: the effects of gut flora modulation using prebiotics, probiotics and synbiotics on minimal hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2011, 33 (6), 662-671.
31. Eslamparast T., Poustchi H., Zamani F. i wsp.: Synbiotic supplementation in non-alcoholic fatty liver disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Am J Clin Nutr* 2014, 99 (3), 535-542.
32. Shavakhi A., Minakari M., Firouzian H. i wsp.: Effect of a probiotic and metformin on liver aminotransferases in non-alcoholic steatohepatitis: a double blind randomized clinical trial. *Int J Prev Med* 2013, 4 (5), 531-517.
33. Alisi A., Bedogni G., Baviera G. i wsp.: Randomised clinical trial: the beneficial effects of VSL#3 in obese children with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2014, 39, 1276-1285.
34. Famouri F., Shariat Z., Hashemipour M. i wsp.: Effects of probiotics on nonalcoholic fatty liver disease in obese children and adolescents. *JPGN* 2017, 64 (3), 413-417.
35. Duseja A., Acharya S.K., Mehta M. i wsp.: High potency multistrain probiotic improves liver histology in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a randomised, double-blind, proof of concept study. *BMJ Open Gastro* 2019, 6, e000315.
36. Xie C., Halegoua-DeMarzio D.: Role of probiotics in non-alcoholic fatty liver disease: does gut microbiota matter? *Nutrients* 2019, 11 (11), 2837.
37. Gupta N., Kumar A., Sharma P. i wsp.: Effects of the adjunctive probiotic VSL#3 on portal haemodynamics in patients with cirrhosis and large varices: a randomized trial. *Liv Int* 2013, 33, 1148-1157.
38. Jayakumar S., Carbonneau M., Hotte N. i wsp.: VSL#3 probiotic therapy does not reduce portal pressures in patients with decompensated cirrhosis. *Liv Int* 2013, 33 (10), 1470-1407.
39. Tandon P., Moncrief K., Madsen K. i wsp.: Effects of probiotic therapy on portal pressure in patients with cirrhosis: a pilot study. *Liv Int* 2009, 29 (7), 1110-1115.
40. Mutlu E.A., Gillevet P.M., Rangwala H. i wsp.: Colonic microbiome is altered in alcoholism. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012, 302 (9), G966-G978.
41. Kirpich I.A., Solovieva N.V., Leikhter S.N. i wsp.: Probiotics restore bowel flora and improve liver enzymes in human alcohol-induced liver injury: a pilot study. *Alcohol* 2008, 42 (8), 675-682.
42. Stadlbauer V., Mookerjee R.P., Hodges S. i wsp.: Effect of probiotic treatment on deranged neutrophil function and cytokine responses in patients with compensated alcoholic cirrhosis. *J Hepatology* 2008, 48 (6), 945-951.
43. Li F., Duan K., Wang C. i wsp.: Probiotics and alcoholic liver disease: treatment and potential mechanisms. *Gastroenterol Res Pract* 2016, 2016, 5491465.
44. Gu Z., Liu Y., Hu S. i wsp.: Probiotics for alleviating alcoholic liver injury. *Gastroenterol Res Pract* 2019, 2019, 9097276.
45. Hong M., Han D.H., Hong J. i wsp.: Are probiotics effective in targeting alcoholic liver diseases? *Probiotics Antimicro Prot* 2019, 11, 335-347.
46. Kang S.H., Lee Y.B., Lee J.H. i wsp.: Rifaximin treatment is associated with reduced risk of cirrhotic complications and prolonged overall survival in patients experiencing hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2017, 46 (9), 845-855.
47. Montagnese S., Russo F.P., Amodio P. i wsp.: Hepatic encephalopathy 2018: a clinical practice guideline by the Italian Association for the Study of the Liver (AISF). *Dig Liv Dis* 2019, 51 (2), P190-P205.
48. Saab S., Suraweera D., Au J. i wsp.: Probiotics are helpful in hepatic encephalopathy: a meta-analysis of randomized trials. *Liver Int* 2016, 36 (7), 986-993.
49. Dhiman R.K., Rana B., Agrawal S. i wsp.: Probiotic VSL#3 reduces liver disease severity and hospitalization in patients with cirrhosis: a randomized, controlled trial. *Gastroenterology* 2014, 147 (6), 1327-1337.e3.
50. Román E., Nieto J.C., Gely C. i wsp.: Effect of a multistrain probiotic on cognitive function and risk of falls in patients with cirrhosis: a randomized trial. *Hepatol Commun* 2019, 3, 632-645.