

Л.М. КАРЗАКОВА, А.Л. ИВАНОВА,
С.И. КУДРЯШОВ, Е.В. СОКОЛОВА, Т.С. ЛУТКОВА

ИММУННЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ГЕПАТОРЕНАЛЬНОГО СИНДРОМА ПРИ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ

Ключевые слова: гепаторенальный синдром, цирроз печени, врожденный иммунитет, цитокины.

Гепаторенальный синдром является жизнеугрожающим осложнением цирроза печени. 90% больных циррозом печени умирают в течение 2 месяцев от момента развития гепаторенального синдрома. Долгие годы принималась как единственно верная гипотеза гемодинамического механизма возникновения гепаторенального синдрома, согласно которой компенсаторная системная вазодилатация в ответ на портальную гипертензию обуславливает ишемию почек и развитие функционального специфического острого повреждения почек, так называемого «гепаторенального синдрома – острого повреждения почек». В последние годы появились работы, в которых обосновывается роль в развитии гепаторенального синдрома системной воспалительной реакции, связанной с активизацией клеток врожденного иммунитета в ответ на бактериальную инфекцию, в том числе на микрофлору соседнего с печенью кишечника. Получены данные, свидетельствующие об участии Toll-подобных рецепторов (TLR), в частности, TLR4 и TLR9, в развитии гепаторенального синдрома.

Изменения представлений о циррозе печени. Цирроз печени (ЦП), который поражает миллионы людей во всем мире, зачастую вызывает жизнеугрожающие осложнения. Благодаря новым данным по изучению патофизиологических механизмов ЦП и его осложнений произошли коренные изменения в представлениях о данной патологии печени. Во-первых, ЦП больше не считается необратимым прогрессирующим заболеванием. Действительно, декомпенсированный цирроз может вернуться к компенсированному циррозу, если причина заболевания устранена. Во-вторых, список дисфункций органов или систем при ЦП (печеночной, почечной, мозговой и кровеносной) был расширен и включает иммунную систему, кишечник, сердце, легкие, надпочечники, мышцы и щитовидную железу. В-третьих, были признаны такие новые механизмы, участвующие в патогенезе осложнений ЦП, как дисбактериоз микробиоты [32, 55] и системное воспаление [25]. Наконец, становится все более очевидным, что пациенты редко умирают вследствие терминальной стадии необратимого разрушения печени. Скорее всего, у большинства пациентов причиной смерти является острое ухудшение их клинического состояния, вызванное острым повреждением почек на фоне гепаторенального синдрома (ГРС-ОПП), или полиорганной недостаточностью. Данное состояние называют «острая-на-хроническую» печеночной недостаточностью (ОХПН) в соответствии с англоязычным термином «acute-on-chronic liver failure» (ACLF), предложенным Азиатско-Тихоокеанской ассоциацией по изучению печени (APASL) [23]. У трети пациентов, госпитализированных по поводу острой декомпенсации, ОХПН присутствует при поступлении или развивается во время госпитализации. ОХПН часто возникает в связи с бактериальной инфекцией или гепатитом различной этиологии (алкогольной, лекарственной или вирусной).

Гепаторенальный синдром при циррозе печени: классификация, диагностика. ЦП приводит в 20–70% случаев к развитию почечной дисфункции,

наиболее тяжелым проявлением которой является гепаторенальный синдром (ГРС), возникающий у пациентов с прогрессирующим ЦП с портальной гипертензией и асцитом, характеризующийся клиническими проявлениями острого повреждения почек – ГРС-ОПП [50]. ГРС встречается у 10% пациентов, госпитализированных по поводу ЦП и асцита, формируется у 18% пациентов с декомпенсацией ЦП в течение первого года и в среднем у 39% на пятом году течения декомпенсированного ЦП [15]. Нередко ГРС возникает и при компенсированной форме ЦП при наличии таких провоцирующих факторов, как бактериальная инфекция или сепсис (57%), высокообъемный парацентез (15%), желудочно-кишечное кровотечение (36%), применение нефротоксичных препаратов, гиповолемия на фоне интенсивной терапии диуретиками [4].

На протяжении почти века совершенствовались критерии диагностики ГРС. Международный клуб асцита (International Ascites Club) в 2011 г. определил новые критерии установления и стратификации стадий ОПП при ЦП. Так, ОПП стадия 1 характеризуется повышением уровня сывороточного креатинина на 26,4 мкмоль/л менее чем за 48 часов, или на 50% от исходного уровня, за период менее чем 3 месяца. При повышении уровня креатинина в 2 раза устанавливают стадию 2, в 3 раза – стадию 3. ГРС соответствует ОПП стадии 2 или 3. ОПП, установленная по приведенным критериям, отмечается как ГРС 1-го типа (специфическая форма ГРС, обозначаемая как ГРС-ОПП). ЦП может способствовать развитию специфической формы хронической болезни почек (ХБП) – ГРС 2-го типа, для которого характерно снижение клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин в течение 3 месяцев и более. И, наконец, может развиваться так называемая острая-на-ХБП форма, при которой повышается уровень сывороточного креатинина на 26,4 мкмоль/л в течение менее чем за 48 часов, или на 50% от исходного уровня, за период менее чем 3 месяцев у пациентов с ЦП, у которых наблюдалось до этого клубочковая фильтрация менее 60 мл/мин в течение 3 месяцев и более [50]. Развитие ГРС 1-го типа в большинстве случаев провоцирует бактериальная инфекция, в том числе спонтанный бактериальный перитонит (СБП), при этом возникает тяжелая полиорганная недостаточность. ГРС 2-го типа возникает без видимых провоцирующих факторов и представляет собой результат крайней степени нарушения гемодинамики, проявляющейся артериальной гипотонией, при этом на первый план выходит рефрактерный асцит [18].

Патофизиологические механизмы ГРС. Среди почечных дисфункций, развивающихся у больных ЦП в стадии декомпенсации при развитии ОХПН, наиболее опасным является ГРС-ОПП, обуславливающий высокую летальность при ЦП. Долгие годы принималась как единственно верная – гипотеза гемодинамического механизма возникновения ГРС-ОПП, в соответствии с которой компенсаторная экстрапеченочная вазодилатация, развивающаяся рефлекторно в ответ на портальную гипертензию [51], вызывает уменьшение эффективного объема циркулирующей крови и, как следствие, артериальную гипотонию, на которую реагируют барорецепторы и включается защитный механизм – активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) – одной из основных вазоконстрикторных систем организма. В результате развивается стойкая вазоконстрикция почек, так как включается механизм порочного круга, когда дефицит кровоснабжения почек вызывает еще больший выброс вазоконстрикторов и относительную ишемию почек и, как следствие, уменьшаются почечная перфузия, скорость клубочковой фильтрации, возникает азотемия, повышается содержание креатинина в сыворотке крови, и в

итоге формируется функциональная почечная недостаточность [9]. В условиях активации РААС усиливается повреждение гепатоцитов, усугубляется печеночная недостаточность.

Ранее считали, что морфологические изменения в почечных клубочках и канальцах при ГРС минимальны и неспецифичны [21], и почечную недостаточность расценивали как сугубо функциональную. В последние годы были обобщены новые взгляды на патогенез ГРС, в соответствии с которыми ГРС-ОПП связана с повреждением клеток почечных канальцев. Свидетельством тому является обнаружение у больных ГРС-ОПП повышения уровней маркеров повреждения канальцев: молекулы-1 почечного повреждения (KIM-1), $\alpha 1/\beta 2$ -микроглобулина, нейтрофильного желатиназа-ассоциированный липокалина, цистатина С и др. [19]. На модели ЦП у животных подтверждено с помощью световой и электронной микроскопии развитие некроза проксимальных канальцев при развитии почечной дисфункции [29]. В других исследованиях обнаружена гиперцеллюлярность мезангиального матрикса клубочков на ранних стадиях ГРС, на поздних стадиях – гидропическая дегенерация эпителия проксимальных и дистальных канальцев [34]. На модели лабораторных крыс с ЦП продемонстрировано, что имитация инфекционного процесса путем введения бактериальных липополисахаридов вызывает повышение экспрессии каспазы-3 и индукцию апоптоза в клетках почечных канальцев [39].

К настоящему времени установлена важная роль в развитии ГРС-ОПП иммунных дисфункций, касающихся как врожденного, так и приобретенного компонентов иммунитета.

Нарушение Т-клеточного звена иммунитета в развитии ГРС-ОПП. Результаты исследования McGovern B.H. и соавт., включающие 60 пациентов с ЦП, показали, что по мере прогрессирования ЦП возникает абсолютный дефицит Т-хелперных клеток ($CD4^+$), связанный с развитием спленомегалии [30]. В другом исследовании изучалась функция Т-клеток у пациентов с алкогольным ЦП [38]. Полученные данные свидетельствовали о снижении Т-клеточного иммунного ответа на такие антигены, как столбнячный анатоксин, кандидозный антиген, по сравнению с аналогами у пациентов в здоровых контрольных группах. Кроме того, у пяти из восьми пациентов, прошедших вакцинацию против вирусного гепатита В, нарушался процесс сероконверсии. Приведенные факты свидетельствуют о развитии у больных с тяжелыми заболеваниями печени количественной недостаточности клеточного звена адаптивного иммунитета, а также – о нарушении функции Т-клеток *in vivo*. Точные механизмы, стоящие за этим наблюдением расщепления иммунологической толерантности, остаются неизвестными [14].

Бактериальный перитонит и ГРС. Развитие ГРС в большинстве случаев связано со СБП, встречающимся у 10–30% больных ЦП с асцитом [41]. Критериями установления СБП являются: 1) обнаружение более 250 полиморфноядерных клеток в 1 мм³ асцитной жидкости, 2) выявление бактериальной микрофлоры в асцитной жидкости в отсутствие признаков внутрибрюшной инфекции [37]. СБП ассоциируется с высокой смертностью. Так, смертность в течение одного года после первого эпизода СБП колеблется от 30% до 90% [17]. В эксперименте было показано, что меченная радиоактивной меткой *Escherichia coli*, введенная перорально лабораторным крысам с ЦП, обнаруживается не только в кишечнике, но и в асцитной жидкости и брыжеечных лимфатических узлах [45]. Это явление известно как бактериальная

транслокация – миграция бактерий из просвета кишечника через брыжеечные лимфатические узлы и воротную вену в системный кровоток. Бактериальная транслокация способствует развитию СБП. Брыжеечные лимфатические узлы являются наиболее распространенным местом транслокации, куда перемещаются такие микроорганизмы, как *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, стрептококки и другие микроорганизмы из семейства *Enterobacteriaceae* [48]. Бактериальная транслокация может усиливаться у пациентов с ЦП в условиях расстройства врожденного и адаптивного иммунитета, нарушения моторики и повышенной проницаемости кишечника [6]. Развитию СБП у пациентов с декомпенсированным ЦП способствует нарушение иммунореактивности из-за нарушения фагоцитарной активности нейтрофилов и макрофагов, а также вследствие недостаточной активации комплемента. В этих условиях бактерии могут распространяться из лимфатических узлов в кровоток, легкие или мочевыводящие пути и впоследствии обнаруживаться в асцитной жидкости. Помимо нарушения протективных иммунологических механизмов способствуют развитию СБП такие дополнительные факторы, как чрезмерный рост бактерий в кишечнике и нарушения барьерной функции слизистой оболочки кишечника [47]. У пациентов со СБП обнаруживаются изменения в микробиоте кишечника, проявляющиеся избыточным ростом патогенных штаммов бактерий [54]. При этом наибольший вклад в развитие СБП вносит избыточный рост бактерий в тонкой кишке (число колониеобразующих единиц более 10^5 в 1 мл аспирата тощей кишки) [7], чему способствуют сниженная перистальтика кишечника, гипохлоргидрия и нарушение секреции желчи [11]. *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae* часто обнаруживаются при СБП или инфекциях мочевыводящих путей, а *Streptococcus pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae* ассоциированы с легочными инфекциями. Смертность у инфицированных пациентов с ЦП в 4 раза выше, чем у пациентов без инфекций. Значимость избыточного роста бактерий в развитии СБП подтверждается тем, что его отсутствие при СБП встречается только у 0–11% пациентов [15].

Транслокация бактерий через слизистую оболочку кишечника обусловлена повышенной проницаемостью кишечника. ЦП обуславливает изменение структуры и функции слизистой оболочки кишечника. Механизмы влияния ЦП на слизистую кишечника до конца не выяснены, но исследования на животных свидетельствуют об отрицательном влиянии на слизистую кишечника окислительного стресса, связанного с ЦП [33]. В исследованиях, проведенных Chiva M. с соавт., установлено, что ЦП действует отрицательно на митохондриальную функцию энтероцитов, усиливает перекисное окисление липидов и окислительный стресс у крыс с ЦП, что вызывает повреждение энтероцитов [12]. В другом экспериментальном исследовании обнаружено у крыс с ЦП повышение уровня малонового диальдегида, маркера перекисного окисления липидов и окислительного стресса [33]. Кроме того, было показано, что развитие СБП может быть связано со снижением способности клеток Панета к образованию природных антимикробных веществ [12]. Провоспалительные цитокины также способны нарушать проницаемость эпителиальных клеток слизистой оболочки кишечника [8].

Toll-подобные рецепторы, цитокины и ГРС. В последние годы получила распространение гипотеза дисрегуляции иммунного ответа как основного механизма развития ГРС [10]. В соответствии с данной гипотезой, основная причина ГРС – системная гиперцитокинемия, обусловленная активацией кле-

ток врожденного иммунитета, в первую очередь макрофагов. Последние способны распознавать с помощью патогенраспознающих рецепторов (ПРР) патогенассоциированные молекулярные паттерны микроорганизмов (PAMP – от англ. *Pathogen-associated molecular patterns*) [31] и в результате перейти в состояние активности. Наиболее значимой разновидностью ПРР являются так называемые Toll-подобные рецепторы (TLR). TLR активируются в ответ на распознавание не только PAMP, но и молекул, освобождающихся при повреждении или воспалении собственных клеток организма – DAMP (от англ. *Danger-associated molecular patterns*), в роли которых выступают ДНК-связывающий белок – HMGB1, S100, белки теплового шока, отрицательно заряженный гликозаминогликан – гиалуронан, фибронектин, желчная кислота [24]. Источником PAMP при декомпенсированном ЦП может служить микрофлора, которая проникает в асцитическую жидкость, системный кровоток через брыжеечные лимфатические узлы в результате повышенной проницаемости сосудов и кишечного барьера для микроорганизмов кишечника. У человека описано 10 видов патогенраспознающих рецепторов, относящихся к семейству TLR (TLR1 – TLR10) [44]. На модели ЦП у животных обнаружена повышенная экспрессия на клетках проксимальных канальцев почек TLR4. Данные рецепторы реагируют на липополисахариды клеточных мембран грамотрицательных бактерий, выступающие в роли лигандов TLR4 [40]. В экспериментах показано, что у мутантных TLR4-дефицитных мышей наблюдается снижение фиброгенеза при попытке создать билиарный и токсический фиброз печени. У TLR9-дефицитных мышей также подавляется процесс фиброобразования печени [20]. Результаты исследования Shah N. и соавт. показывают, что при развитии почечной дисфункции у больных алкогольным декомпенсированным ЦП повышается экспрессия на клетках почечных канальцев TLR4 и увеличивается экскреция TLR4 с мочой, при этом обнаруживаются значительные повреждения канальцев и активация апоптоза. Полученные данные свидетельствуют об ассоциации повреждения почек с TLR4 [40]. Данные о роли TLR2 в развитии печеночного фиброза противоречивы. Так, по данным Hartmann P. и соавт., у TLR2-дефицитных нарушался процесс фиброобразования после перевязки желчного протока [22]. В другой серии экспериментов с использованием такой же модели фиброза печени дефицит TLR2 существенно не влиял на процесс фиброобразования [12]. При ЦП, вызванных вирусами HCV и HBV, обнаруживали повышенную экспрессию TLR9, лигандом которых, как известно, выступают ДНК и РНК вирусов и, возможно, DAMP (HMGB1, S100, белки теплового шока, гиалуронан, фибронектин) [24]. У больных ЦП алкогольной этиологии продемонстрировано повреждающее влияние TLR2- и TLR9-опосредованной активации клеток врожденного иммунитета на гепатоциты [35]. Приведенные данные свидетельствуют о несомненной связи развития ЦП с активностью TLR4 и TLR9, в то время как данные по влиянию TLR1, TLR2, TLR3 на процессы фиброобразования печени противоречивы [56], а TLR5 способствуют очищению печени от бактерий и предотвращают повреждение гепатоцитов и фиброобразование печени [16].

После взаимодействия TLR с соответствующим лигандом наступает следующий этап активации клеток врожденного иммунитета – индукция каскада сигнального пути, по которому запускается продукция провоспалительных цитокинов. У больных ЦП описано повышение уровней таких провоспалительных цитокинов, как интерлейкин (IL)-6, IL-8, способных оказывать цито-

токсическое и профиброгенное действие на печень [1, 2, 53, 57]. Возможно, эти же цитокины, участвующие в разрушении гепатоцитов, попадая в кровь и почки, могут обуславливать и повреждение канальцев почек с последующим развитием ГРС. Подтверждением тому является обнаружение у больных ГРС-ОПП повышенных уровней IL-6, IL-8, а также фактора некроза опухоли (TNF)- α , по сравнению с аналогами у больных ЦП, у которых отсутствовали нарушения функций почек [13].

Установление повышенной экспрессии ряда TLR у больных ГРС подтверждает важную роль воспаления, врожденного иммунитета в развитии ГРС у больных ЦП. Активация TLR и врожденного иммунитета является важным механизмом защиты млекопитающих от патогенов. Однако чрезмерная или длительно существующая активация способна вызвать функциональные и морфологические изменения (например, путем включения апоптоза и процесса фиброобразования), а также индуцировать компенсаторное снижение активности иммунной системы при хронической активации (например, через IL-10 или растворимые рецепторы цитокинов), тем самым повышая восприимчивость к инфекциям [43]. Например, хроническое воздействие липополисахаридов грамотрицательных бактерий может индуцировать толерантность к эндотоксину по TLR4-зависимым путям, в результате нарушается презентация антигена, снижается образование провоспалительных медиаторов на фоне чрезмерной экспрессии противовоспалительных сигнальных молекул [26].

Роль воспаления, апоптоза и гибели гепатоцитов в развитии ГРС-ОПП. Воспалительный процесс является основным компонентом инициации и прогрессирования повреждения печени [36, 42]. Триггерами воспалительного процесса печени и повреждения гепатоцитов при хронических заболеваниях печени могут выступать системная инфекция, желудочно-кишечное кровотечение, алкоголь, вирусная инфекция. Активация купферовских клеток (резидентные макрофаги печени), выполняющих роль клеток врожденного иммунного ответа, приводит к запуску сигнального пути индукции образования провоспалительных цитокинов и хемокинов. Последние, выступая в роли хемоаттрактантов, обуславливают рекрутирование моноцитов и нейтрофилов крови, происходящих из костного мозга и поступление их в печень [5]. Предполагается, что преобладание провоспалительного каскада является фоном развития ОПП. Однако функциональное перепрограммирование как активированных макрофагов, так и активированных моноцитов может ослабить воспалительный процесс, что способствует разрешению и заживлению ткани печени [52].

Дисбаланс воспалительного ответа на локальном уровне в печени способствует развитию синдрома системного воспалительного ответа (SIRS) различной степени выраженности и впоследствии переходит в синдром компенсаторного противовоспалительного ответа (CARS) [3]. В то время как SIRS относится к чрезмерному воспалению печени и внепеченочной дисфункции органов, CARS является контррегуляторным механизмом против неадекватного гиперовоспалительного процесса. Преобладание активированной функции моноцитов может способствовать развитию ОПП, аналогичной септическому ОПП (ОПП, связанному с воспалением).

Предполагают, что развитие SIRS и CARS зависит от фенотипа активирующихся купферовских клеток. Если последние в процессе активации приобретают фенотип макрофагов M1, способных, как известно, продуцировать провоспалительные цитокины, цитотоксические молекулы и участвовать в

клеточных реакциях, опосредованных Т-хелперными клетками – Th1, формируется SIRS. Если же купферовские клетки поляризуются по типу фенотипа макрофагов M2, выполняющих фагоцитарные функции и участвующих в реакциях, опосредованных Th2-клетками, развивается CARS [5]. Ингибирование купферовских клеток, предотвращение рекрутирования моноцитов в печень и содействие правильной поляризации макрофагов могут быть новыми стратегиями ослабления повреждения печени [46].

Системный окислительный стресс и ряд воспалительных цитокинов (IL-6 и IL-8) выше у пациентов с ОХПН по сравнению с таковыми у больных ЦП без ОХПН [13]. Выраженность ГРС связана с апоптозом гепатоцитов, определяемым индексом апоптоза: расщепленный каспазой кератин плазмы 18 (сK18; биомаркер апоптоза)/кератин 18 (K18; индикатор общей гибели клеток) [28], что подтверждает влияние системного воспаления и апоптоза на развитие ГРС. В крупном когортном исследовании показано, что у больных ЦП при возникновении ОХПН уровни провоспалительных цитокинов становились существенно выше, чем у пациентов с ЦП с отсутствием ОХПН. При этом выраженность почечной дисфункции была связана с увеличением маркеров воспаления – IL-6 и IL-8, но не с концентрацией ренина или копептина в плазме крови [13], что является свидетельством связи развития ГРС-ОПП с системным воспалением, а не с гемодинамической дисфункцией ОПП, как считали ранее. Кроме того, все больше данных, демонстрирующих сходство природы воспаления при ГРС-ОПП с ОПП, развивающимся на фоне хронических системных заболеваний, в частности волчаночного нефрита [42].

В лечении ГРС-ОПП широко используют инфузии альбумина, что продиктовано наличием у него противовоспалительного и антиоксидантного действий, а также объемно-расширяющих и эндотелиостабилизирующих свойств. Однако у больных ЦП нередко обнаруживаются аутоантитела к альбумину. Проведенные рядом авторов исследования позволяют рассматривать аутоантитела к альбумину как естественные антитела [27]. Высокая частота встречаемости комплексов аутоантитела к альбумину/альбумин у пациентов с заболеваниями печени может отражать ограниченную клиренсную функцию из-за обхода портальной циркуляции. Антиальбуминовые иммунные реакции возникают в связи с заболеваниями печени, однако патофизиологическая значимость этого явления остается неясной [49].

Заключение. Изучение патофизиологических механизмов дисфункции иммунной системы у больных ЦП позволило установить, что иммунологические нарушения происходят в разных звеньях иммунного ответа, обуславливая ухудшение механизмов распознавания, представления и элиминации микробных антигенов купферовскими клетками и циркулирующими моноцитами. Бактериальная транслокация поддерживает неконтролируемую активацию иммунных клеточных реакций и/или потерю толерантности к TLR, способствующую трансформации воспалительных реакций в системное воспаление. Бактериальные липополисахариды и эндотоксины усиливают системную воспалительную активность за счет активации TLR4- и TLR9-зависимых путей активации макрофагов и способствуют массивной продукции провоспалительных цитокинов, в том числе IL-6, IL-8, обладающих профиброгенным действием. Это, в свою очередь, приводит к повышенной секреции активных форм кислорода, что еще больше повышает кишечную гиперпроницаемость и, таким образом, поддерживает порочный круг событий, широко известный

как «дырявый кишечник». Описанные патофизиологические механизмы можно рассматривать как основополагающие в патогенезе ГРС-ОПП у больных ЦП. Хотя изучение патофизиологических механизмов ГРС привлекает внимание многих исследователей, по сей день многие вопросы возникновения ГРС остаются нерешенными. Большинство данных, свидетельствующих об участии TLR и провоспалительных цитокинов в развитии ГРС, получены на моделях лабораторных животных или *in vitro*. Необходимо продолжить исследования по изучению особенностей функционирования врожденного иммунитета у пациентов с ЦП и декомпенсированным ЦП, осложненным ГРС-ОПП. В частности, требуется уточнить особенности экспрессии TLR различных видов и их генов на моноцитах периферической крови у пациентов с ГРС. Понимание роли факторов врожденного иммунитета в патогенезе ГРС позволит найти лабораторные маркеры прогрессирования ЦП, показатели прогноза развития почечной дисфункции и эффективности проводимого лечения, а в перспективе разработать новые подходы к лечению и профилактике ГРС.

Литература

1. Булатова И.А., Щёктова А.П., Долгих О.В., Падучева С.В. Цитокиновый статус у больных циррозами печени разной этиологии [Электронный ресурс] // Современные проблемы науки и образования. 2016. № 3. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=24755> (дата обращения: 13.08.2020).
2. Тонеева М.А., Куликов В.Е. Взаимосвязь между количественными параметрами печени и уровнями цитокинов у пациентов с циррозами печени вирусной этиологии // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2015. № 5S. С. 173а.
3. Albillos A., Lario M., Álvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: Distinctive features and clinical relevance. *J Hepatol.*, 2014, vol. 61, pp. 1385–1396.
4. Angeli P., Merkel C. Pathogenesis and management of hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis. *J Hepatol.*, 2008, vol. 48, Suppl 1, pp. S93–S103.
5. Antoniadou C.G., Khamri W., Abeles R.D., Taams L.S., Triantafyllou E., Possamai L.A. et al. Secretory leukocyte protease inhibitor: A pivotal mediator of anti-inflammatory responses in acetaminophen-induced acute liver failure. *Hepatology*, 2014, vol. 59, pp. 1564–1576.
6. Bajaj J.S., Heuman D.M., Hylemon P.B., Sanyal A.J., White M.B., Monteith P. et al. Altered profile of human gut microbiome is associated with cirrhosis and its complications. *J. Hepatol.*, 2014, vol. 60, pp. 940–947.
7. Bauer T.M., Steinbrückner B., Brinkmann F.E., Ditzel A.K., Schwacha H., Aponte J.J. et al. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with cirrhosis: Prevalence and relation with spontaneous bacterial peritonitis. *Am. J. Gastroenterol.*, 2001, vol. 96, pp. 2962–2967.
8. Bruwer M., Luegering A., Kucharzik T., Parkos C.A., Madara J.L., Hopkins A.M., Nusrat A. Proinflammatory cytokines disrupt epithelial barrier function by apoptosis-independent mechanisms. *J. Immunol.*, 2003, vol. 171, pp. 6164–6172.
9. Busk T.M., Bendtsen F., Møller S. Hepatorenal syndrome in cirrhosis: diagnostic, pathophysiological, and therapeutic aspects. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 2016, vol. 10, no. 10, pp. 1153–1161.
10. Chanchaonthana W., Leelahavanichkul A. Acute kidney injury spectrum in patients with chronic liver disease: Where do we stand? *World J. Gastroenterol.*, 2019, vol. 25, no. 28, pp. 3684–3703.
11. 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, vol. 54, pp. 562–572.
12. Chiva M., Guarner C., Peralta C., Llovet T., Gomez G., Soriano G. et al. Intestinal mucosal oxidative damage and bacterial translocation in cirrhotic rats. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2003, vol. 15, pp. 145–150.
13. Clària J., Stauber R.E., Coenraad M.J., Moreau R., Jalan R., Pavesi M. et al. Systemic inflammation in decompensated cirrhosis: Characterization and role in acute-on-chronic liver failure. *Hepatology*, 2016, vol. 64, pp. 1249–1264.
14. Colino J., Duke L., Snapper C. M. Autologous albumin enhances the humoral immune response to capsular polysaccharide covalently coattached to bacteria-sized latex beads. *European Journal of Immunology*, 2014, vol. 44, no. 5, pp. 1433–1443.
15. Dagher L., Moore K. The hepatorenal syndrome. *Gut.*, 2001, vol. 49, no. 5, pp. 729–737.
16. Etienne-Mesmin L., Vijay-Kumar M., Gewirtz A.T., Chassaing B. Hepatocyte Toll-Like Receptor 5 Promotes Bacterial Clearance and Protects Mice Against High-Fat Diet-Induced Liver Disease. *Cell Mol. Gastroenterol. Hepatol.*, 2016, vol. 2, pp. 584–604.

17. Fernandez J., Navasa M., Gomez J., Colmenero J., Vila J., Arroyo V. et al. Bacterial Infections in cirrhosis: Epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology*, 2002, vol. 35, pp. 140–148.
18. Francoz C., Glotz D., Moreau R., Durand F. The evaluation of renal function and disease in patients with cirrhosis. *J. Hepatol.*, 2010, vol. 52, no. 4, pp. 605–613.
19. Francoz C., Nadim M.K., Durand F. Kidney biomarkers in cirrhosis. *J. Hepatol.*, 2016, vol. 65, no. 4, pp. 809–824.
20. Gäbele E., Mühlbauer M., Dorn C., Weiss T.S., Froh M., Schnabl B. et al. Role of TLR9 in hepatic stellate cells and experimental liver fibrosis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2008, vol. 376, no. 2, pp. 271–276.
21. Ginès A., Salmerón J.M., Ginès P., Arroyo V., Jiménez W., Rivera F., Rodés J. et al. Oral misoprostol or intravenous prostaglandin E2 do not improve renal function in patients with cirrhosis and ascites with hyponatremia or renal failure. *J. Hepatol.*, 1993, vol. 17, no. 2, pp. 220–226.
22. Hartmann P., Haimerl M., Mazagova M., Brenner D.A., Schnabl B. Toll-like receptor 2-mediated intestinal injury and enteric tumor necrosis factor receptor I contribute to liver fibrosis in mice. *Gastroenterology*, 2012, vol. 143, no. 5, pp. 1330–1340.e1.
23. Hernaez R., Solà E., Moreau R., Ginès P. Acute-on-chronic liver failure: an update. *Gut.*, 2017, vol. 66, no. 3, pp. 541–553.
24. Heymann F., Tacke F. Immunology in the liver-from homeostasis to disease. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 2016, vol. 13, pp. 88–110.
25. Lange C.M. Systemic inflammation in hepatorenal syndrome – A target for novel treatment strategies?. *Liver Int.*, 2019, vol. 39, no. 7, pp. 1199–1201.
26. Liu D., Cao S., Zhou Y., Xiong Y. Recent advances in endotoxin tolerance. *J. Cell Biochem.*, 2019, vol. 120, pp. 56–70.
27. Lutz H. U., Binder C. J., Kaveri S. Naturally occurring auto-antibodies in homeostasis and disease. *Trends in Immunology*, 2009, vol. 30, no. 1, pp. 43–51.
28. Macdonald S., Andreola F., Bachtiger P., Amoros A., Pavesi M., Mookerjee R. et al. Cell death markers in patients with cirrhosis and acute decompensation. *Hepatology*, 2018, vol. 67, pp. 989–1002.
29. Mandal A.K., Lansing M., Fahmy A. Acute tubular necrosis in hepatorenal syndrome: an electron microscopy study. *Am. J. Kidney Dis.*, 1982, vol. 2, no. 3, pp. 363–374.
30. McGovern B.H., Golan Y., Lopez M., Pratt D., Lawton A., Moore G. et al. The impact of cirrhosis on CD4⁺ T cell counts in HIV-seronegative patients. *Clinical Infectious Diseases*, 2007, vol. 44, no. 3, pp. 431–437.
31. Mogensen T.H. Pathogen recognition and inflammatory signaling in innate immune defenses. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2009, vol. 22, no. 2, pp. 240–273.
32. Qin N., Yang F., Li A., Prifti E., Chen Y., Shao L. et al. Alterations of the human gut microbiome in liver cirrhosis. *Nature*, 2014, vol. 513, no. 7516, pp. 59–64.
33. Ramachandran A., Prabhu R., Thomas S., Reddy J.B., Pulimood A., Balasubramanian K.A. Intestinal mucosal alterations in experimental cirrhosis in the rat: Role of oxygen free radicals. *Hepatology*, 2002, vol. 35, pp. 622–629.
34. Rivera-Huizar S., Rincón-Sánchez A.R., Covarrubias-Pinedo A., Islas-Carbajal M.C., Gabriel-Ortiz G., Pedraza-Chaverrí J. et al. Renal dysfunction as a consequence of acute liver damage by bile duct ligation in cirrhotic rats. *Exp. Toxicol. Pathol.*, 2006, vol. 58, no. 2-3, pp. 185–195.
35. Roh Y.S., Zhang B., Loomba R., Seki E. TLR2 and TLR9 contribute to alcohol-mediated liver injury through induction of CXCL1 and neutrophil infiltration. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 2015, vol. 309, no. 1, pp. 30–41.
36. Rolando N., Wade J., Davalos M., Wendon J., Philpott-Howard J., Williams R. The systemic inflammatory response syndrome in acute liver failure. *Hepatology*, 2000, vol. 32, pp. 734–739.
37. Runyon B.A., AASLD Practice Guidelines Committee. Management of Adult Patients with Ascites Due to Cirrhosis: Update 2012. *Hepatology*, 2013, vol. 57, pp. 2087–2107.
38. Schirren, C.A., Jung, M.C., Zachoval R., Diepolder H., Hoffmann R., Riethmüller G., Pape G.R. Analysis of T cell activation pathways in patients with liver cirrhosis, impaired delayed hypersensitivity and other T cell-dependent functions. *Clinical and Experimental Immunology*, 1997, vol. 108, no. 1, pp. 144–150.
39. Shah N., Dhar D., El Zahraa Mohammed F., Habtesion A., Davies N.A., Jover-Cobos M. et al. Prevention of acute kidney injury in a rodent model of cirrhosis following selective gut decontamination is associated with reduced renal TLR4 expression. *J. Hepatol.*, 2012, vol. 56, no. 5, pp. 1047–1053.
40. Shah N., Mohamed F.E., Jover-Cobos M., Macnaughtan J., Davies N., Moreau R. et al. Increased renal expression and urinary excretion of TLR4 in acute kidney injury associated with cirrhosis. *Liver Int.*, 2013, vol. 33, no. 3, pp. 398–409.
41. Singal A. K., Salameh H., Kamath P. S. Prevalence and in-hospital mortality trends of infections among patients with cirrhosis: a nationwide study of hospitalized patients in the United States. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2014, vol. 40, pp. 105–112.

42. Solé C., Solà E., Huelin P., Carol M., Moreira R., Cereijo U. et al. Characterization of inflammatory response in hepatorenal syndrome: Relationship with kidney outcome and survival. *Liver Int.*, 2019, vol. 39, no. 7, pp. 1246–1255.
43. Sriskandan S., Altmann D.M. The immunology of sepsis. *J. Pathol.*, 2008, vol. 214, pp. 211–223.
44. Takeda K., Akira S. TLR signaling pathways. *Semin. Immunol.*, 2004, vol. 16, no. 1, pp. 3–9.
45. Teltschik Z., Wiest R., Beisner J., Nuding S., Hofmann C., Schoelmerich J. et al. Intestinal bacterial translocation in cirrhotic rats is related to compromised Paneth cell antimicrobial host defence. *Hepatology*, 2012, vol. 55, pp. 1154–1163.
46. Triantafyllou E., Woollard K.J., McPhail M.J.W., Antoniadou C.G., Possamai L.A. The Role of Monocytes and Macrophages in Acute and Acute-on-Chronic Liver Failure. *Front Immunol.*, 2018, vol. 9, p. 2948.
47. Weist R., Garcia-Tsao G. Bacterial Translocation (BT) in cirrhosis. *Hepatology*, 2005, vol. 41, pp. 422–433.
48. Wiest R., Krag A., Gerbes A. Spontaneous bacterial peritonitis: Recent guidelines and beyond. *Gut*, 2012, vol. 61, pp. 297–310.
49. Wilde B., Katsounas A. Immune Dysfunction and Albumin-Related Immunity in Liver Cirrhosis. *Mediators Inflamm.*, 2019, p. 7537649.
50. Wong F. Diagnosing and treating renal disease in cirrhotic patients. *Minerva Gastroenterol. Dietol.* 2016, vol. 62, no. 3, pp. 253–266.
51. Wong F. Recent advances in our understanding of hepatorenal syndrome. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 2012, vol. 9, no. 7, pp. 382–391.
52. Woolbright B.L., Jaeschke H. The impact of sterile inflammation in acute liver injury. *J. Clin. Transl. Res.*, 2017, vol. 3, pp. 170–188.
53. Yakut M., Özkan H.F., Karakaya M., Erdal H. Diagnostic and Prognostic Role of Serum Interleukin-6 in Malignant Transformation of Liver Cirrhosis. *Euroasian J. Hepatogastroenterol.*, 2018, vol. 8, no. 1, pp. 23–30.
54. Yan A.W., Fouts D.E., Brandl J., Starkel P., Torralba M., Schott E. et al. Enteric dysbiosis associated with a mouse model of alcoholic liver disease. *Hepatology*, 2011, vol. 53, pp. 96–105.
55. Youssef Al-Okbi S., Abdou Mohamed D., El-Sayed Hamed T., Bayoumi Abd El Khalek A., Elsayed Mohammed S. Role of Probiotic Mixture with and Without Green Tea Extract in Prevention of Hepatorenal Syndrome in Rat Model. *Pak. J. Biol. Sci.*, 2019, vol. 22, no. 1, pp. 21–27.
56. Zhangdi H.J., Su S.B., Wang F., Carol M., Moreira R., Cereijo U. et al. Crosstalk network among multiple inflammatory mediators in liver fibrosis. *World J. Gastroenterol.*, 2019, vol. 25, no. 33, pp. 4835–4849.
57. Zimmermann H.W., Seidler S., Gassler N., Nattermann J., Luedde T., Trautwein C., Tacke F. Interleukin-8 is activated in patients with chronic liver diseases and associated with hepatic macrophage accumulation in human liver fibrosis. *PLoS One*, 2011, vol. 6, no. 6, p. e21381.

КАРЗАКОВА ЛУИЗА МИХАЙЛОВНА – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (luizak58@mail.ru).

ИВАНОВА АНТОНИНА ЛЬВОВНА – аспирант кафедры внутренних болезней, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (gkb1@med.cap.ru).

КУДРЯШОВ СЕРГЕЙ ИГОРЕВИЧ – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (medicpro21@mail.ru).

СОКОЛОВА ЕВГЕНИЯ ВАСИЛЬЕВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры иммунологии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Россия, Москва (ev.v.sokolova@yandex.ru).

ЛУТКОВА ТАТЬЯНА СЕРГЕЕВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (lts21@mail.ru).

Louise M. KARZAKOVA, Antonina L. IVANOVA, Sergey I. KUDRYASHOV,
Evgeniya V. SOKOLOVA, Tatyana S. LUTKOVA

IMMUNE MECHANISMS FOR THE DEVELOPMENT OF HEPATORENAL SYNDROME IN LIVER CIRRHOSIS

Key words: hepato-renal syndrome, cirrhosis of the liver, innate immunity, cytokines.

Hepatorenal syndrome is a life-threatening complication of liver cirrhosis. 90% of patients with liver cirrhosis die within 2 months since the onset of hepatorenal syndrome development. For many years the hypothesis of the hemodynamic mechanism of hepatorenal syn-

drome development was accepted as the only true one, according to this hypothesis compensatory systemic vasodilation in response to portal hypertension causes renal ischemia and the development of functional specific acute kidney damage, the so-called "hepatorenal syndrome – acute kidney damage". In recent years some works were published that substantiate the role of a systemic inflammatory reaction in the development of hepatorenal syndrome; this inflammatory reaction being associated with activation of innate immunity cells in response to a bacterial infection, including that to the microflora of the intestine which is adjacent to the liver. Data has been obtained which indicated that Toll-like receptors (TLRs), in particular TLR4 and TLR9 are involved in the development of hepatorenal syndrome.

References

1. Bulatova I.A., Shhokotova A.P., Dolgih O.V., Paducheva S.V. *Citokinovyi status u bol'nykh tsirroзами печени разной этиологии* [Cytokine status in patients with cirrhosis of the liver of different etiology]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*, 2016, no. 3. Available at: www.science-education.ru/ru/article/view?id=24755 (Accessed 13.08.2020).
2. Toneeva M.A., Kulikov V.E. *Vzaimosvyaz' mezhdu kolichestvennymi parametrami печени i urovnymi tsitokinov u pacientov s cirroзами печени вирусной этиологии* [Relationship between quantitative parameters of the liver and cytokine levels in patients with cirrhosis of the liver of viral etiology]. *Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika*, 2015, no. 5S, p. 173a.
3. Albillos A., Lario M., Álvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: Distinctive features and clinical relevance. *J Hepatol.*, 2014, vol. 61, pp. 1385–1396.
4. Angeli P., Merkel C. Pathogenesis and management of hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis. *J Hepatol.*, 2008, vol. 48, Suppl 1, pp. S93–S103.
5. Antoniadis C.G., Khamri W., Abeles R.D., Taams L.S., Triantafyllou E., Possamai L.A. et al. Secretory leukocyte protease inhibitor: A pivotal mediator of anti-inflammatory responses in acetaminophen-induced acute liver failure. *Hepatology*, 2014, vol. 59, pp. 1564–1576.
6. Bajaj J.S., Heuman D.M., Hylemon P.B., Sanyal A.J., White M.B., Monteith P. et al. Altered profile of human gut microbiome is associated with cirrhosis and its complications. *J. Hepatol.*, 2014, vol. 60, pp. 940–947.
7. Bauer T.M., Steinbrückner B., Brinkmann F.E., Ditzel A.K., Schwacha H., Aponte J.J. et al. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with cirrhosis: Prevalence and relation with spontaneous bacterial peritonitis. *Am. J. Gastroenterol.*, 2001, vol. 96, pp. 2962–2967.
8. Bruewer M., Luegering A., Kucharzik T., Parkos C.A., Madara J.L., Hopkins A.M., Nusrat A. Proinflammatory cytokines disrupt epithelial barrier function by apoptosis-independent mechanisms. *J. Immunol.*, 2003, vol. 171, pp. 6164–6172.
9. Busk T.M., Bendtsen F., Möller S. Hepatorenal syndrome in cirrhosis: diagnostic, pathophysiological, and therapeutic aspects. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 2016, vol. 10, no. 10, pp. 1153–1161.
10. Chanchaonthana W., Leelahavanichkul A. Acute kidney injury spectrum in patients with chronic liver disease: Where do we stand?. *World J. Gastroenterol.*, 2019, vol. 25, no. 28, pp. 3684–3703.
11. 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, vol. 54, pp. 562–572.
12. Chiva M., Guarner C., Peralta C., Llovet T., Gomez G., Soriano G. et al. Intestinal mucosal oxidative damage and bacterial translocation in cirrhotic rats. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2003, vol. 15, pp. 145–150.
13. Clària J., Stauber R.E., Coenraad M.J., Moreau R., Jalan R., Pavesi M. et al. Systemic inflammation in decompensated cirrhosis: Characterization and role in acute-on-chronic liver failure. *Hepatology*, 2016, vol. 64, pp. 1249–1264.
14. Colino J., Duke L., Snapper C. M. Autologous albumin enhances the humoral immune response to capsular polysaccharide covalently coattached to bacteria-sized latex beads. *European Journal of Immunology*, 2014, vol. 44, no. 5, pp. 1433–1443.
15. Dagher L., Moore K. The hepatorenal syndrome. *Gut.*, 2001, vol. 49, no. 5, pp. 729–737.
16. Etienne-Mesmin L., Vijay-Kumar M., Gewirtz A.T., Chassaing B. Hepatocyte Toll-Like Receptor 5 Promotes Bacterial Clearance and Protects Mice Against High-Fat Diet-Induced Liver Disease. *Cell Mol. Gastroenterol. Hepatol.*, 2016, vol. 2, pp. 584–604.
17. Fernandez J., Navasa M., Gomez J., Colmenero J., Vila J., Arroyo V. et al. Bacterial Infections in cirrhosis: Epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology*, 2002, vol. 35, pp. 140–148.
18. Francoz C., Glotz D., Moreau R., Durand F. The evaluation of renal function and disease in patients with cirrhosis. *J. Hepatol.*, 2010, vol. 52, no. 4, pp. 605–613.
19. Francoz C., Nadim M.K., Durand F. Kidney biomarkers in cirrhosis. *J. Hepatol.*, 2016, vol. 65, no. 4, pp. 809–824.

20. Gäbele E., Mühlbauer M., Dorn C., Weiss T.S., Froh M., Schnabl B. et al. Role of TLR9 in hepatic stellate cells and experimental liver fibrosis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2008, vol. 376, no. 2, pp. 271–276.
21. Ginès A., Salmerón J.M., Ginès P., Arroyo V., Jiménez W., Rivera F., Rodés J. et al. Oral misoprostol or intravenous prostaglandin E2 do not improve renal function in patients with cirrhosis and ascites with hyponatremia or renal failure. *J. Hepatol.*, 1993, vol. 17, no. 2, pp. 220–226.
22. Hartmann P., Haimerl M., Mazagova M., Brenner D.A., Schnabl B. Toll-like receptor 2-mediated intestinal injury and enteric tumor necrosis factor receptor 1 contribute to liver fibrosis in mice. *Gastroenterology*, 2012, vol. 143, no. 5, pp. 1330–1340.e1.
23. Hernaez R., Solà E., Moreau R., Ginès P. Acute-on-chronic liver failure: an update. *Gut*, 2017, vol. 66, no. 3, pp. 541–553.
24. Heymann F., Tacke F. Immunology in the liver-from homeostasis to disease. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 2016, vol. 13, pp. 88–110.
25. Lange C.M. Systemic inflammation in hepatorenal syndrome – A target for novel treatment strategies?. *Liver Int.*, 2019, vol. 39, no. 7, pp. 1199–1201.
26. Liu D., Cao S., Zhou Y., Xiong Y. Recent advances in endotoxin tolerance. *J. Cell Biochem*, 2019, vol. 120, pp. 56–70.
27. Lutz H. U., Binder C. J., Kaveri S. Naturally occurring auto-antibodies in homeostasis and disease. *Trends in Immunology*, 2009, vol. 30, no. 1, pp. 43–51.
28. Macdonald S., Andreola F., Bachtiger P., Amorós A., Pavesi M., Mookerjee R. et al. Cell death markers in patients with cirrhosis and acute decompensation. *Hepatology*, 2018, vol. 67, pp. 989–1002.
29. Mandal A.K., Lansing M., Fahmy A. Acute tubular necrosis in hepatorenal syndrome: an electron microscopy study. *Am. J. Kidney Dis.*, 1982, vol. 2, no. 3, pp. 363–374.
30. McGovern B.H., Golan Y., Lopez M., Pratt D., Lawton A., Moore G. et al. The impact of cirrhosis on CD4⁺ T cell counts in HIV-seronegative patients. *Clinical Infectious Diseases*, 2007, vol. 44, no. 3, pp. 431–437.
31. Mogensen T.H. Pathogen recognition and inflammatory signaling in innate immune defenses. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2009, vol. 22, no. 2, pp. 240–273.
32. Qin N., Yang F., Li A., Pfrift E., Chen Y., Shao L. et al. Alterations of the human gut microbiome in liver cirrhosis. *Nature*, 2014, vol. 513, no. 7516, pp. 59–64.
33. Ramachandran A., Prabhu R., Thomas S., Reddy J.B., Pulimood A., Balasubramanian K.A. Intestinal mucosal alterations in experimental cirrhosis in the rat: Role of oxygen free radicals. *Hepatology*. 2002, vol. 35, pp. 622–629.
34. Rivera-Huizar S., Rincón-Sánchez A.R., Covarrubias-Pinedo A., Islas-Carbajal M.C., Gabriel-Ortiz G., Pedraza-Chaverrí J. et al. Renal dysfunction as a consequence of acute liver damage by bile duct ligation in cirrhotic rats. *Exp. Toxicol. Pathol.*, 2006, vol. 58, no. 2-3, pp. 185–195.
35. Roh Y.S., Zhang B., Loomba R., Seki E. TLR2 and TLR9 contribute to alcohol-mediated liver injury through induction of CXCL1 and neutrophil infiltration. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 2015, vol. 309, no. 1, pp. 30–41.
36. Rolando N., Wade J., Davalos M., Wendon J., Philpott-Howard J., Williams R. The systemic inflammatory response syndrome in acute liver failure. *Hepatology*, 2000, vol. 32, pp. 734–739.
37. Runyon B.A., AASLD Practice Guidelines Committee. Management of Adult Patients with Ascites Due to Cirrhosis: Update 2012. *Hepatology*, 2013, vol. 57, pp. 2087–2107.
38. Schirren, C.A., Jung, M.C., Zachoval R., Diepolder H., Hoffmann R., Riethmüller G., Pape G.R. Analysis of T cell activation pathways in patients with liver cirrhosis, impaired delayed hypersensitivity and other T cell-dependent functions. *Clinical and Experimental Immunology*, 1997, vol. 108, no. 1, pp. 144–150.
39. Shah N., Dhar D., El Zahraa Mohammed F., Habtesion A., Davies N.A., Jover-Cobos M. et al. Prevention of acute kidney injury in a rodent model of cirrhosis following selective gut decontamination is associated with reduced renal TLR4 expression. *J. Hepatol.*, 2012, vol. 56, no. 5, pp. 1047–1053.
40. Shah N., Mohamed F.E., Jover-Cobos M., Macnaughtan J., Davies N., Moreau R. et al. Increased renal expression and urinary excretion of TLR4 in acute kidney injury associated with cirrhosis. *Liver Int.*, 2013, vol. 33, no. 3, pp. 398–409.
41. Singal A. K., Salameh H., Kamath P. S. Prevalence and in-hospital mortality trends of infections among patients with cirrhosis: a nationwide study of hospitalized patients in the United States. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2014, vol. 40, pp. 105–112.
42. Solé C., Solà E., Huelin P., Carol M., Moreira R., Cereijo U. et al. Characterization of inflammatory response in hepatorenal syndrome: Relationship with kidney outcome and survival. *Liver Int.*, 2019, vol. 39, no. 7, pp. 1246–1255.
43. Srisakandan S., Altmann D.M. The immunology of sepsis. *J. Pathol.* 2008, vol. 214, pp. 211–223.
44. Takeda K., Akira S. TLR signaling pathways. *Semin. Immunol.*, 2004, vol. 16, no. 1, pp. 3–9.

45. Teltschik Z., Wiest R., Beisner J., Nuding S., Hofmann C., Schoelmerich J. et al. Intestinal bacterial translocation in cirrhotic rats is related to compromised Paneth cell antimicrobial host defence. *Hepatology*, 2012, vol. 55, pp. 1154–1163.
46. Triantafyllou E., Woollard K.J., McPhail M.J.W., Antoniadis C.G., Possamai L.A. The Role of Monocytes and Macrophages in Acute and Acute-on-Chronic Liver Failure. *Front Immunol.*, 2018, vol. 9, p. 2948.
47. Weist R., Garcia-Tsao G. Bacterial Translocation (BT) in cirrhosis. *Hepatology*, 2005, vol. 41, pp. 422–433.
48. Wiest R., Krag A., Gerbes A. Spontaneous bacterial peritonitis: Recent guidelines and beyond. *Gut*, 2012, vol. 61, pp. 297–310.
49. Wilde B., Katsounas A. Immune Dysfunction and Albumin-Related Immunity in Liver Cirrhosis. *Mediators Inflamm.*, 2019, 2019, p. 7537649.
50. Wong F. Diagnosing and treating renal disease in cirrhotic patients. *Minerva Gastroenterol. Dietol.*, 2016, vol. 62, no. 3, pp. 253–266.
51. Wong F. Recent advances in our understanding of hepatorenal syndrome. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 2012, vol. 9, no. 7, pp. 382–391.
52. Woolbright B.L., Jaeschke H. The impact of sterile inflammation in acute liver injury. *J. Clin. Transl. Res.*, 2017, vol. 3, pp. 170–188.
53. Yakut M., Özkan H.F., Karakaya M., Erdal H. Diagnostic and Prognostic Role of Serum Interleukin-6 in Malignant Transformation of Liver Cirrhosis. *Euroasian J. Hepatogastroenterol.*, 2018, vol. 8, no. 1, pp. 23–30.
54. Yan A.W., Fouts D.E., Brandl J., Starkel P., Torralba M., Schott E. et al. Enteric dysbiosis associated with a mouse model of alcoholic liver disease. *Hepatology*, 2011, vol. 53, pp. 96–105.
55. Youssef Al-Okbi S., Abdou Mohamed D., El-Sayed Hamed T., Bayoumi Abd El Khalek A., Elsayed Mohammed S. Role of Probiotic Mixture with and Without Green Tea Extract in Prevention of Hepatorenal Syndrome in Rat Model. *Pak. J. Biol. Sci.*, 2019, vol. 22, no. 1, pp. 21–27.
56. Zhangdi H.J., Su S.B., Wang F., Carol M., Moreira R., Cereijo U. et al. Crosstalk network among multiple inflammatory mediators in liver fibrosis. *World J. Gastroenterol.*, 2019, vol. 25, no. 33, pp. 4835–4849.
57. Zimmermann H.W., Seidler S., Gassler N., Nattermann J., Luedde T., Trautwein C., Tacke F. Interleukin-8 is activated in patients with chronic liver diseases and associated with hepatic macrophage accumulation in human liver fibrosis. *PLoS One*, 2011, vol. 6, no. 6, p.e21381.

LOUISE M. KARZAKOVA – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Internal Diseases Department, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (luizak58@mail.ru).

ANTONINA L. IVANOVA – Post-Graduate Student of Internal Diseases Department, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (gkb1@med.cap.ru).

SERGEY I. KUDRYASHOV – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Internal Diseases Department, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (medicpro21@mail.ru).

EVGENIYA V. SOKOLOVA – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Immunology, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Russia, Moscow (ev.v.sokolova@yandex.ru).

TATYANA S. LUTKOVA – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Internal Diseases Department, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (lts21@mail.ru).
