



Пробиотики и гепатопротекторы в лечении острых вирусных гепатитов

Жданович Л. Г. Мартынов В. А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Высоковольная, д. 9, г. Рязань, 390026, Россия

Для цитирования: Жданович Л. Г. Мартынов В. А. Пробиотики и гепатопротекторы в лечении острых вирусных гепатитов. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;206(10): 8–13. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-206-10-8-13

✉ Для переписки:

Жданович

Людмила

Геннадьевна

Pyatovaluda@mail.ru

Жданович Людмила Геннадьевна, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней и фтизиатрии

Мартынов Владимир Александрович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней и фтизиатрии

Резюме

Актуальность. У больных острыми вирусными гепатитами А и В создаются благоприятные условия для развития дисбиотических сдвигов. В результате этого увеличивается токсическая нагрузка на печень. Для эффективного лечения острых вирусных гепатитов А и В необходимо комбинированное назначение пробиотиков и гепатопротекторов.

Цель исследования. Изучить клиническое течение, функциональное состояние печени, микрофлору кишечника у больных острыми вирусными гепатитами А и В и эффективность применения комбинации пробиотиков и гепатопротекторов для коррекции микрофлоры кишечника.

Материалы и методы. В работе использованы клиничко-лабораторные данные 74 больных ОВГА и ОВГВ. Основная группа пациентов, получала комплексную терапию пробиотиками и гепатопротекторами на фоне базисной терапии.

Пациенты группы сравнения находились на традиционной терапии. Клинические, биохимические, бактериологические показатели наблюдали до начала терапии и через 15 дней после ее начала, серологические маркеры — при поступлении.

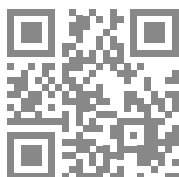
Результаты. У пациентов с ОВГА и ОВГВ основной группы основные клинические проявления исчезали достоверно раньше, чем в контрольной группе. Пациенты основной группы с ОВГА после лечения имели достоверно более низкие значения АЛТ, общего билирубина, непрямого билирубина, холестерина, чем в контрольной группе. Больные с ОВГВ, получавшие комплексное лечение, после его завершения имели значения АЛТ, общего, прямого билирубина и холестерина достоверно ниже, чем в контрольной группе. После проведенного лечения в основной группе выявлено достоверное увеличение общего количества бифидобактерий, также в основной группе у больных с ОВГА после лечения отмечено достоверное увеличение общего количества *E. coli*.

Заключение. Применение у больных острыми вирусными гепатитами А и В комбинированной терапии пробиотиками и гепатопротекторами на фоне базисного лечения положительно влияет на клинические показатели, функциональное состояние печени и микробиоценоз кишечника.

Ключевые слова: острый вирусный гепатит А, острый вирусный гепатит В, микробиоценоз кишечника, пробиотики, гепатопротекторы, комплексная терапия

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: YTZHUB





Probiotics and hepatoprotectors in the treatment of acute viral hepatitis

L.G. Zhdanovich, V.A. Martynov

Ryazan State Medical University, build. 9, Vysokovoltnaia str., Ryazan, 390026, Russia

For citation: Zhdanovich L.G., Martynov V.A. Probiotics and hepatoprotectors in the treatment of acute viral hepatitis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;206(10): 8–13. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-206-10-8-13

✉ **Corresponding author:**

Ludmila G. Zhdanovich

Pyatovaluda@mail.ru

Ludmila G. Zhdanovich, candidate of medical sciences, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and phthysiology; ORCID: 0000–0001–5955–8074, SPIN: 3286–3200

Vladimir A. Martynov, doctor of medical science, professor, the Head of the Department of Infectious Diseases and phthysiology; ORCID: 0000–0002–0117–0613

Summary

Relevance. In patients with acute viral hepatitis A and B, favorable conditions are created for the development of dysbiotic changes. As a result, the toxic load on the liver increases. For effective treatment of acute viral hepatitis A and B, the combined administration of probiotics and hepatoprotectors is necessary.

Aim. To study the clinical course, the functional state of the liver, the intestinal microflora in patients with acute viral hepatitis A and B, and the effect of using a combination of probiotics and hepatoprotectors to correct the intestinal microflora.

Materials and methods. The work used clinical and laboratory data of 74 patients with AVHA and AVHB. The main group of patients received complex therapy with probiotics and hepatoprotectors on the background of basic therapy.

The comparison group patients were on conventional therapy. Clinical, biochemical, bacteriological parameters were observed before the start of therapy and 15 days later, serological markers — upon admission.

Results. In patients with AVHA and AVHB of the main group, the main clinical manifestations disappeared significantly earlier than in the control group. Patients of the main group with AVHA after treatment had significantly lower values of ALT, total bilirubin, indirect bilirubin, cholesterol than in the control group. Patients with AVHB who received complex treatment, after its completion, had values of ALT, total, direct bilirubin and cholesterol significantly lower than control group. After the treatment in the main group, a significant increase in the total number of bifidobacteria was revealed, and in the main group, patients with AVHA after treatment showed a significant increase in the total number of *E. coli*.

Conclusion. The use of combination therapy with probiotics and hepatoprotectors against the background of basic treatment in patients with acute viral hepatitis A and B has a positive effect on clinical parameters, the functional state of the liver and intestinal microbiocenosis.

Keywords: acute viral hepatitis A, acute viral hepatitis B, intestinal microbiocenosis, probiotics, hepatoprotectors, complex therapy

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Исследования последних лет изменили представления о патогенезе различных заболеваний. Исследование микробиоценоза кишечника актуально при различных инфекциях, в том числе острых вирусных гепатитах А и В [1, 2, 3].

При острых вирусных гепатитах А и В возникают благоприятные условия для развития дисбиотических сдвигов. Это связано с изменениями среды обитания микроорганизмов в кишечнике из-за нарушений функционального состояния печени, желчеотделения, морфофункциональных расстройств желудка, поджелудочной железы,

кишечника, дисрегуляции выделения и изменения свойств пищеварительных соков, а также нарушениями иммунного статуса макроорганизма [4, 5, 6].

Нарушения количественного и качественного состава микрофлоры кишечника снижают его детоксикационную функцию и увеличивают токсическую нагрузку на печень, что негативно влияет на развитие основного патологического процесса [7, 8].

Для результативного лечения гепатита необходимы как коррекция микрофлоры кишечника, так и восстановление поврежденных клеток печени [9, 10, 11].

Традиционно для ускорения восстановления гепатоцитов используются препараты – гепатопротекторы, большая часть которых составляет растительные препараты. Разнообразие механизмов их гепатопротекторного действия, широкий спектр применения, достаточно полная ассимиляция в организме человека, высокая безопасность и хорошая переносимость обуславливают интерес к этим препаратам. Препараты, содержащие флавоноиды расторопши пятнистой, действующим веществом которой является силимарин, получили широкое применение среди средств растительного происхождения [12].

Для ускорения восстановления гепатоцитов также возможно применение пробиотиков, содержащих бифидо- и лактобактерии, которые эффективно корректируют дисбактериоз и восстанавливают функциональное состояние печени [13–16].

Широкое применение при патологии печени получил пребиотический препарат лактулозы Дюфалак, который обладает гепатопротективным

действием. При использовании этого препарата как источника углеводов и энергии происходит увеличение бактериальной массы и активная утилизация аммиака и азота аминокислот [17, 18].

В связи с выше изложенным, применение пробиотиков и гепатопротекторов в лечении острых вирусных гепатитов изучено недостаточно и представляет значительный интерес.

Цели исследования: изучить клиническое течение, функциональное состояние печени, микрофлору кишечника у больных острыми вирусными гепатитами А и В и эффективность применения комбинации пробиотиков и гепатопротекторов для коррекции микрофлоры кишечника.

Задачи: определить клиничко-лабораторную эффективность комплексной терапии (бифидумбактерин форте, лактобактерин, дюфалак и силимар) у больных острыми вирусными гепатитами А и В на фоне базисной терапии при помощи динамического наблюдения за клиническими, биохимическими показателями и состоянием кишечной микрофлоры.

Материалы и методы

Из числа обследованных 47 (63,51%) человек перенесли острый вирусный гепатит А, острый вирусный гепатит В – (36,49%), подтвержденные серологическим методом. В исследование включены больные в возрасте от 18 до 40 лет, преимущественно пациенты с ОВГА от 18 до 20 лет (50,82%) и пациенты с ОВГВ от 21 до 30 лет (65,85%). Мужчин было с ОВГА (34,43%), с ОВГВ (43,90%); женщин с ОВГА (65,57%), с ОВГВ (56,10%). У больных ОВГА приблизительно с одинаковой частотой отмечались легкое (57,38%) и среднетяжелое (42,62%) течения заболевания. У пациентов с ОВГВ преобладало среднетяжелое течение болезни (85,36%).

Пациенты с ОВГА и ОВГВ, получали комплексную терапию пробиотиками: бифидумбактерин форте, лактобактерин; пребиотиком лактулоза и гепатопротектором силимар.

Выбор лечения был обусловлен их способностью восстанавливать функцию печени и нормализовать микрофлору кишечника. Все компоненты хорошо изучены и широко используются в клинической практике. Препараты назначались в средних терапевтических дозах на 4–6 день желтухи. Общая продолжительность лечения составила 15 дней.

Наблюдались 34 пациента – основная группа, из них ОВГА (23) и ОВГВ (11), которые получали комплексную терапию 3 раза в сутки за 30 минут до еды на фоне базисной терапии.

Клиничко-лабораторную эффективность комплексной терапии: бифидумбактерин форте в суточной дозе – 15 доз, лактобактерин в суточной дозе – 15 доз, лактулоза 6,67г (дюфалак 10 мл) в сутки, силимар в суточной дозе – 0,3 г устанавливали на основании сопоставления динамики основных клинических синдромов ОВГ, биохимических

показателей, характеризующих функцию печени, и микрофлоры кишечника в двух группах больных (основной и контрольной).

Группа сравнения включала больных ОВГА (24) и ОВГВ (16), находившихся на традиционной терапии. Основная группа больных и группа сравнения были сопоставимы для статистической обработки по возрастному-половому составу, тяжести течения и срокам начала лечения.

Применение комплексной терапии, бифидумбактерина форте и силимара в сочетании с общепринятой базисной терапией не вызывало осложнений и побочных реакций – аллергических, послабляющего эффекта.

Всем больным ОВГ при поступлении, проводились общеклинические, биохимические, серологические исследования и дополнительно бактериологический анализ кала. Биохимическое исследование крови проводили с определением уровня общего билирубина и его фракций, активности аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, холестерина, протромбина, общего белка и его фракций, с динамической их оценкой по показаниям, с использованием общепринятых методов лабораторной диагностики.

Серологические маркеры HAV и HBV инфекций: анти – HAVIgM, анти – HAVIgG, HBsAg, HBeAg, анти – HBe, анти – HbcorIgM определяли методом ИФА.

Клинические, биохимические, бактериологические показатели наблюдали до начала терапии и через 15 дней после ее начала, серологические маркеры – при поступлении. Оценивались ведущие клиничко-биохимические критерии достаточные для постановки диагноза, а также определялась кишечная микрофлора.

Таблица 1.

Продолжительность основных клинических симптомов заболевания у пациентов с ОБГА, получавших и не получавших комплексную терапию (в днях).

Примечания:

* $t=5,35$; $p<0,001$;

** $t=3,22$; $p<0,01$;

*** $t=4,83$; $p<0,001$

Таблица 2.

Продолжительность основных клинических симптомов заболевания у пациентов с ОБГВ, получавших и не получавших комплексную терапию (в днях).

Примечания:

* $t=2,23$; $p<0,05$;

** $t=3,67$; $p<0,01$;

*** $t=5,51$; $p<0,001$

Группа	Симптом	Основная n=23	Контрольная n=24
		M±m	M±m
Интоксикация		7,43±0,28*	9,54±0,37*
Исчезновение желтушности кожных покровов		9,95±0,69**	13,46±0,84**
Нормализация размеров печени		11,13±0,61	12,58±0,68
Исчезновение тяжести в правом подреберье		7,09±0,19***	10,75±0,73***

Группа	Симптом	Основная n=11	Контрольная n=16
		M±m	M±m
Интоксикация		8,73±0,53	8,75±0,32
Исчезновение желтушности кожных покровов		15,82±0,87*	18,25±0,65*
Нормализация размеров печени		14,54±1,22**	19,37±0,48**
Исчезновение тяжести в правом подреберье		8,54±0,62	12,23±1,87
Боли в суставах		5,83±0,18***	8,00±0,35***

Результаты исследования

О клинической эффективности комплексного лечения можно было судить по продолжительности основных клинических симптомов заболевания у больных с ОБГА и ОБГВ, получавших и не получавших комплексную терапию. У пациентов с ОБГА основной группы явления интоксикации, иктеричность кожных покровов, тяжесть в правом подреберье исчезали достоверно раньше, чем в контрольной группе. У больных ОБГВ достоверно раньше, чем в контрольной группе исчезали иктеричность кожи и склер, боли в суставах, нормализовались размеры печени, результаты представленные в таблицах 1 и 2.

Влияние комплексной терапии на биохимические показатели у больных ОБГА и ОБГВ оценивалось по динамике их значений в связи с лечением, результаты представлены в таблицах 3 и 4.

У пациентов основной группы с ОБГА после лечения наблюдались достоверно более низкие значения АЛТ, общего билирубина, непрямого билирубина, холестерина, чем в контрольной группе. Показатели прямого билирубина и протромбина у больных с данным заболеванием основной и контрольной групп значимых различий не имели.

У больных с ОБГВ, получавших комплексное лечение, после его завершения значения АЛТ, общего, прямого билирубина и холестерина были достоверно ниже, чем в контрольной группе.

Показатели непрямого билирубина и протромбина у больных с ОБГВ основной и контрольной групп значимых различий не имели.

Для изучения влияния пробиотика на кишечный микробиоценоз были оценены количественная и качественная характеристики состояния микрофлоры кишечника: распространенность отклонений, средний показатель логарифма числа микробных клеток, выраженность дисбиоза и динамика перечисленных показателей.

После проведенного лечения в основной группе выявлено достоверное увеличение общего количества бифидобактерий в среднем от $6,52\pm0,11$ lg (КОЕ/г) до $7,21\pm0,17$ lg (КОЕ/г); $t=3,34$; $p<0,01$ у больных ОБГА и от $6,54\pm0,22$ lg (КОЕ/г) до $7,30\pm0,22$ lg (КОЕ/г); $t=2,46$; $p<0,05$ у больных ОБГВ.

Среди пациентов контрольной группы общее количество бифидобактерий на фоне терапии значимо не изменялось: у пациентов с ОБГА в среднем от $6,73\pm0,18$ lg (КОЕ/г) до $6,52\pm0,15$ lg (КОЕ/г); $p>0,05$ и у больных с ОБГВ от $6,80\pm0,18$ lg (КОЕ/г) до $6,60\pm0,16$ lg (КОЕ/г); $p>0,05$.

В основной группе у больных с ОБГА после лечения отмечено достоверное увеличение общего количества E. coli от $224,00\pm26,70$ млн. КОЕ/г до $323,00\pm37,00$ млн. КОЕ/г; $t=2,17$; $p<0,05$, в то время как в контрольной группе значимых различий не было: от $253,00\pm40,20$ млн. КОЕ/г до $207,00\pm17,00$ млн. КОЕ/г; $p>0,05$.

У пациентов с ОБГВ основной и контрольной групп достоверного изменения среднего количества E. coli после лечения не наблюдалось (соответственно по группам – от $283,00\pm41,00$ млн. КОЕ/г до $307,00\pm69,00$ млн. КОЕ/г; $p>0,05$ и от $263,00\pm23,00$ млн. КОЕ/г до $234,00\pm28,80$ млн. КОЕ/г; $p>0,05$).

В основной группе на фоне комбинированной терапии общее количество лактобактерий существенно не изменялось: от $6,89\pm0,11$ lg (КОЕ/г) до $7,00\pm0,00$ lg (КОЕ/г); $p>0,05$ у больных ОБГА и от $6,85\pm0,10$ lg (КОЕ/г) до $6,92\pm0,08$ lg (КОЕ/г); $p>0,05$ у больных ОБГВ.

Среди пациентов контрольной группы общее количество лактобактерий на фоне лечения также достоверно не изменялось: у пациентов с ОБГА в среднем от $6,80\pm0,13$ lg (КОЕ/г) до $7,00\pm0,00$ lg (КОЕ/г); $p>0,05$ и у больных с ОБГВ от $6,83\pm0,11$ lg (КОЕ/г) до $6,92\pm0,08$ lg (КОЕ/г); $p>0,05$.

Таблица 3.
Биохимические показатели у больных ОВГА, получавших и не получавших комплексную терапию до и после лечения
Примечания:
* t=4,838; p<0,001,
** t=4,438; p<0,001,
*** t=2,073; p<0,05
**** t=2,885; p<0,01

Группы	Показатель	Пациенты с ОВГА до лечения		Пациенты с ОВГА после лечения	
		Основная n=23	Контрольная n=23	Основная n=23	Контрольная n=24
		M±m	M±m	M±m	M±m
	АЛТ, МЕ/л	1720±205,00	1693±195,70	46,45±7,48*	135,30±16,48*
	АСТ, МЕ/л	1072±174,30	969,00±184,50	85,64±23,87	100,50±21,85
	Общий билирубин, мкмоль/л	122,60±12,19	116,79±7,85	29,05±3,69**	60,92±5,67**
	прямой билирубин, мкмоль/л	91,87±10,81	88,04±6,62	24,22±7,68	17,08±3,80
	непрямой билирубин, мкмоль/л	30,00±2,62	28,33±2,49	21,57±2,11***	27,04±1,61***
	холестерин, ммоль/л	3,59±0,31	3,24±0,28	2,67±0,19****	3,52±0,21****
	протромбиновый индекс	0,79±0,03	0,82±0,02	0,89±0,03	0,92±0,07

Таблица 4.
Биохимические показатели у больных ОВГВ, получавших и не получавших комплексную терапию до и после лечения
Примечания:
* t=2,253; p<0,05,
** t=2,242; p<0,05,
*** t=2,103; p<0,05,
**** t=2,160; p<0,05

Группы	Показатель	Пациенты с ОВГВ до лечения		Пациенты с ОВГВ после лечения	
		Основная n=11	Контрольная n=16	Основная n=11	Контрольная n=16
		M±m	M±m	M±m	M±m
	АЛТ, МЕ/л	2207±233,60	1859±170,00	655,60±104,20*	973,90±92,60*
	АСТ, МЕ/л	1414±157,60	1020±142,20	341,00±56,04	335,30±76,17
	Общий билирубин, мкмоль/л	125,80±11,57	116,10±12,73	45,55±6,89**	78,94±11,35**
	прямой билирубин, мкмоль/л	102,30±10,61	92,69±10,94	25,36±6,81***	57,88±11,88***
	непрямой билирубин, мкмоль/л	24,00±3,68	23,31±3,24	20,18±4,15	18,38±1,71
	холестерин, ммоль/л	4,15±0,40	3,33±0,24	2,64±0,21****	3,97±0,44****
	протромбиновый индекс	0,71±0,04	0,79±0,03	0,79±0,05	0,80±0,04

Обсуждение

Применение у больных острыми вирусными гепатитами А и В комбинированной терапии в составе: бифидумбактерин форте, лактобактерин, лактулоза и силимар на фоне базисного лечения способствует более быстрой нормализации размеров печени, исчезновению интоксикации, тяжести в правом подреберье, иктеричности кожных покровов и боли в суставах, в сравнении с группой обычного патогенетического лечения.

Такая терапия положительно влияет на функциональное состояние печени по показателям билирубина, холестерина, активности АЛТ и микробиоценоз кишечника, способствует росту бифидобактерий.

Заключение

Всем больным острыми вирусными гепатитами А и В рекомендуется обследование на кишечный дисбиоз до, и после лечения и последующая кор-

рекция выявленных нарушений с целью восстановления функции печени и предупреждения развития функциональных нарушений ЖКТ.

Литература | References

1. Asrani S. K., Devarbhavi H., Eaton J., Kamath P. S. Burden of liver diseases in the world. *J. Hepatol.* 2019; 70: 151–171. doi: 10.1016/j.jhep.2018.09.014.

2. Yu L. X., Schwabe R. F. The gut microbiome and liver cancer: Mechanisms and clinical translation. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2017; 14: 527–539. doi: 10.1038/nrgastro.2017.72.

3. Klochkov I. N., Martynov V. A. Clinical and morphological characteristics of alterations of mucous membrane of the upper sections of the gastrointestinal tract in patients with tularemia. *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2020; 8 (2): 229–238. (In Russ.) doi: 10.23888/HMJ202082229–238.

Клочков И. Н., Мартынов В. А. Клинико-морфологическая характеристика изменений слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта у больных туляремией. *Наука молодых* (Eruditio Juvenium). 2020; 8(2): 229–238. doi: 10.23888/HMJ202082229–238.

4. Jiang L., Lang S., Duan Y., Zhang X., et al. Intestinal Virome in Patients With Alcoholic Hepatitis. *Hepatol.* 2020; 72: 2182–2196. doi: 10.1002/hep.31459.

5. Karaseva E. A., Martynov V. A., Zhdanovich L. G., Ageeva K. A. Dyspepsia syndrome and pathological changes of the upper gastrointestinal mucosa in patients with acute viral hepatitis A and B. *Bulletin of Medical Science.* 2019; 14 (2): 70–73. (In Russ.) doi: 10.31684/2541–8475.2019.2(14).70–73.

Карасева Е. А. Мартынов В. А., Жданович Л. Г., Агеева К. А. Синдром диспепсии и патологические изменения слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта у больных острыми вирусными гепатитами А и В. *Бюллетень медицин-*

12

- ской науки. 2019; 2 (14): 70–73. doi: 10.31684/2541–8475.2019.2(14).70–73.
6. Wang Y., Liu L., Moore D. J., Shen X., et al.. An LGG-derived protein promotes IgA production through up-regulation of APRIL expression in intestinal epithelial cells. *Mucosal Immunol.* 2017; 10: 373–384. doi:10.1038/mi.2016.57.
7. Farrell R. J. Microbial factors in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol. Clin. North. Am.* 2002; 31: 41–62. doi: 10.31684/2541–8475.2019.2(14).70–73.
8. Schnabl B., Brenner D. A. Interactions between the intestinal microbiome and liver diseases. *Gastroenterology.* 2014; 146: 1513–1524. doi: 10.1053/j.gastro.2014.01.020.
9. Pyatova L. G. Clinical efficacy of probiotics and hepatoprotectors in the complex treatment of acute viral hepatitis. I. P. Pavlov *Russian Medical Biological Herald.* 2008; 1: 45–49. (In Russ.)
 Пятава Л. Г. Клиническая эффективность применения пробиотиков и гепатопротекторов в комплексном лечении острых вирусных гепатитов. Российский медико-биологический вестник им. академика И. П. Павлова. 2008; 1: 45–49.
10. Libertucci J., Young V. B. The role of the microbiota in infectious diseases. *Nat. Microbiol.* 2019; 4: 35–45. doi: 10.1038/s41564–018–0278–4.
11. Floch M. H. Probiotics and functional foods in gastrointestinal disorders. *Gastroenterol. Rep.* 2001; 3(4): 343–350. doi: 10.1007/s11938–002–0054–6.
12. Frascini F. Pharmacology of Silymarin. *Clin. Drug. Invest.* 2002; 22 (1): 51–65. doi:10.12691/jnh-2–3–1.
13. Su G., Ko C., Bercik P., Falck-Ytter Y., et al.. AGA Clinical Practice Guidelines on the Role of Probiotics in the Management of Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology.* 2020; 159 (2): 697–705. doi:10.1053/j.gastro.2020.05.059.
14. Wang J., Wang Y., Zhang X., Liu J., et al.. Gut microbial dysbiosis is associated with altered hepatic functions and serum metabolites in chronic hepatitis B patients. *Front. Microbiol.* 2017; 8: 1–12. doi: 10.3389/fmicb.2017.02222.
15. Zeng Y., Chen S., Fu Y., Wu W., et al.. Gut microbiota dysbiosis in patients with hepatitis B virus–induced chronic liver disease covering chronic hepatitis, liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J. Viral Hepat.* 2020; 27 (2): 143–155. doi: 10.1111/jvh.13216.
16. Jiang L., Lang S., Duan Y., Zhang X., et al. Intestinal Virome in Patients With Alcoholic Hepatitis. *Hepatology.* 2020; 72:2182–2196. doi: 10.1002/hep.31459.
17. Aly A. M., Adel A., El-Gendy A. O., Essam T. M., et al. Gut microbiome alterations in patients with stage 4 hepatitis C. *Gut Pathog.* 2016; 8: 42. doi: 10.1186/s13099–016–0124–2.
18. Sung C. M., Chen K. F., Lin Y. F., Ke H. M., et al. Predicting Clinical Outcomes of Cirrhosis Patients with Hepatic Encephalopathy from the Fecal Microbiome. *Cmgh.* 2019; 8: 301–318. doi: 10.1016/j.jcmgh.2019.04.008.