



VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Medicina

Klinikinės medicinos instituto,
Gastroenterologijos, nefrourologijos ir chirurgijos klinika

Akvilė Lagunavičiūtė, VI kursas, 13 grupė

VIENTISŲJŲ STUDIJŲ MAGISTRO BAIGIAMASIS DARBAS

Hepatinės encefalopatijos ir mikrobiotos ryšys

The Role of Microbiota in Hepatic Encephalopathy

Darbo vadovas

Gyd. Gabrielė Milaknytė

Klinikos vadovas

Prof. habil. dr. Kęstutis Strupas

Vilnius, 2026

Studento elektroninio pašto adresas: akvile.lagunaviciute@mf.stud.vu.lt

TURINYS

SANTRAUKA	4
SUMMARY	6
1. ĮVADAS	8
1.1 DARBO AKTUALUMAS	8
1.2 DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI	8
2. DARBO METODIKA	9
2.1 PAIEŠKOS STRATEGIJA IR ATRANKOS KRITERIJAI	9
2.2 INFORMACIJOS ŠALTINIAI IR PAIEŠKOS REZULTATAI	10
3. REZULTATAI	11
3.1 BENDRYBĖS	11
3.1.1 HEPATINĖS ENCEFALOPATIJOS SAMPRATA, KLINIKINIS PASIREIŠKIMAS	11
3.1.2 HEPATINĖS ENCEFALOPATIJOS KLASIFIKACIJA	12
3.1.3 HEPATINĖS ENCEFALOPATIJOS EPIDEMIOLOGIJA	13
3.1.4 HEPATINĖS ENCEFALOPATIJOS PATOFIZIOLOGIJA	14
3.1.5 ŽARNYNO MIKROBIOTA, DISBIOZĖ	17
3.2 DISBIOZĖ HEPATINĖS ENCEFALOPATIJOS METU	19
3.3 HEPATINĖS ENCEFALOPATIJOS GYDYMAS IR JO RYŠYS SU MIKROBIOTA ..	26
3.3.1 HEPATINĖS ENCEFALOPATIJOS GYDYMAS	26
3.3.2 LAKTULIOZĖ IR PROBIOTIKAI	27
3.3.3 RIFAKSIMINAS	31
3.3.4 IŠMATŲ MIKROBIOTOS TRANSPLANTACIJA	34
4. IŠVADOS	39
5. REKOMENDACIJA	40
LITERATŪROS SĄRAŠAS	40
PADĖKA	46

SANTRUMPOS

AHE – akivaizdi hepatinė encefalopatija

HE – hepatinė encefalopatija

IMT – išmatų mikrobiotos transplantacija

KC – kepenų cirozė

LBP - lipopolisacharidus prisijungiantis baltymas

MASLD – su metaboline disfunkcija susijusi steatozinė kepenų liga

MHE – minimali hepatinė encefalopatija

MO – mikroorganizmai

NAFLD - nealkoholinė suriebėjusių kepenų liga

SIBO - plonosios žarnos bakterijų išvešėjimo sindromas

TIPS – transjugulinis intrahepatinis portosisteminis šuntas

TGRR – trumpųjų grandinių riebalų rūgštys

TNF- α - tumoro nekrozės faktorius- α

ŪHE – ūmus akivaizdžios hepatinės encefalopatijos epizodas

SANTRAUKA

Darbo tikslas. Atlikti literatūros apžvalgą ir apibendrinti esamas žinias apie hepatinę encefalopatiją, vertinant 2015–2025 m. mokslinius tyrimus, nagrinėjančius hepatinės encefalopatijos ir žarnyno mikrobiotos sąsajas.

Darbo uždaviniai. Apibrėžti hepatinės encefalopatijos sampratą, klinikinį pasireiškimą, klasifikaciją, epidemiologiją, patofiziologinius mechanizmus ir gydymo taktiką. Įvertinti žarnyno mikrobiotos taksonominės sudėties pokyčius pacientams, sergantiems hepatine encefalopatija bei laktuliozės, probiotikų, rifaksimino, išmatų mikrobiotos transplantacijos poveikį žarnyno mikrobiotai ir klinikinėms baigtims.

Darbo metodika. Publikacijų paieška atlikta *PubMed* duomenų bazėje. Naudoti *MeSH* terminai "*hepatic encephalopathy*" ir "*gastrointestinal microbiome*" bei raktiniai žodžiai "*microbiota*", "*microbiome*", "*dysbiosis*", "*gut-liver axis*", "*gut-liver-brain axis*". Į literatūros apžvalgą įtrauktos 25 publikacijos, publikuotos 2015–2025 metais, atitinkančios nustatytus įtraukimo ir neįtraukimo kriterijus. Bendrajai literatūros apžvalgos daliai papildomai įtrauktos 32 publikacijos.

Darbo rezultatai ir išvados. Hepatinės encefalopatijos klinikiniam pasireiškimui būdingas platus kognityvinių sutrikimų spektras. Simptomų intensyvumas svyruoja nuo kliniškai nepastebimų, kognityviniais ir neurofiziologiniais testais nustatomų pakitimų iki sąmoningumo sumažėjimo, ryškos dezorientacijos ir komos. Hepatinė encefalopatija yra klasifikuojama pagal keturias ašis: etiologiją, simptomų intensyvumą, pasireiškimą eigą laike ir provokuojančius veiksnius. Dažniausiai hepatinė encefalopatija pasireiškia pacientams, sergantiems kepenų ciroze, o jos pasireiškimas rodo, kad kepenų cirozė yra dekompensuota. Vertinant epidemiologinius duomenis, stebimas stabiliai didėjantis dekompensuotos kepenų cirozės ir kartu hepatinės encefalopatijos paplitimas. Hiperamonemijos sukeltas neurotoksiškumas išlieka pagrindine hepatinės encefalopatijos patogenezės teorija, tačiau pastarųjų metų mokslinėje literatūroje yra pabrėžiama disbiozės, sisteminio uždegimo, sutrikusio žarnyno barjero svarba. Nagrinėti tyrimai rodo, kad pacientams, sergantiems hepatine encefalopatija, būdinga sumažėjusi žarnyno mikrobiotos įvairovė ir gausumas. Hepatinei encefalopatijai, skirtingiems jos laipsniams, yra būdinga specifinė disbiozė, bakterijų taksonų bei metabolitų koncentracijos. Šie pokyčiai siejami su hepatinės encefalopatijos išsivystymu ir progresavimu, blogesnėmis klinikinėmis baigtimis, tačiau priežastiniai ryšiai nėra nustatyti ir patvirtinti. Šiuo metu standartinis hepatinės encefalopatijos gydymas apima laktuliozę, rifaksimį, taip pat gali būti skiriamos geriamosios šakotosios amino rūgštys, L-ornitino L-aspartatas, neomicinas ar metronidazolis. Nagrinėti tyrimai pabrėžia, kad laktuliozės gydymo fone pradinė pacientų žarnyno mikrobiota gali lemti atsaką į gydymą, o didėjantis potencialiai naudingų bakterijų

gausumas siejamas su geresnėmis klinikinėmis išėtimis. Nagrinėjant rifaksimino poveikį nustatyta, kad jis mažina sisteminį uždegimą ir gerina klinikines baigtis. Vertinant profilaktinį šio preparato poveikį ir gydymą mažesnėmis dozėmis, yra stebimi teigiami rezultatai, geresnės klinikinės išėitys. Vertinti tyrimai, nagrinėjantys naujus, rutiniškai nepatvirtintus gydymo metodus rodo, kad probiotikai pacientams, sergantiems kepenų ciroze, hepatine encefalopatija yra gerai toleruojami, o profilaktinis probiotikų skyrimas gali gerinti klinikines baigtis. Išmatų mikrobiotos transplantacija taip pat gerina klinikines išėitis, o efektyvumas priklauso nuo donoro ir recipiento savybių bei mikrobiotos įsitvirtinimo.

Raktažodžiai: hepatinė encefalopatija; žarnyno mikrobiota; disbiozė; gydymas.

SUMMARY

Aim of the study. To conduct a literature review and summarize current knowledge on hepatic encephalopathy by analyzing scientific studies from 2015 to 2025 that investigate the links between hepatic encephalopathy and the gut microbiota.

Objectives of the study. To define the concept, clinical manifestations, classification, epidemiology, pathophysiological mechanisms, and treatment strategies of hepatic encephalopathy. To evaluate changes in the taxonomic composition of the gut microbiota in patients with hepatic encephalopathy and the effects of lactulose, probiotics, rifaximin, and fecal microbiota transplantation on the gut microbiota and clinical outcomes.

Materials and methods. The literature search was conducted in the PubMed database. The MeSH terms "hepatic encephalopathy" and "gastrointestinal microbiome" were used, along with the keywords "microbiota," "microbiome," "dysbiosis," "gut-liver axis," and "gut-liver-brain axis." The literature review included 25 publications published between 2015 and 2025 that met the established inclusion and exclusion criteria. An additional 32 publications were included in the general section of the literature review.

Results and conclusions. The clinical presentation of hepatic encephalopathy is characterized by a wide spectrum of cognitive impairments. The severity of symptoms ranges from clinically imperceptible changes detected by cognitive and neurophysiological tests to impaired consciousness, marked disorientation, and coma. Hepatic encephalopathy is classified according to four axes: etiology, severity of symptoms, temporal course, and precipitating factors. Hepatic encephalopathy most commonly occurs in patients with liver cirrhosis, and its onset indicates that the cirrhosis is decompensated. An analysis of epidemiological data reveals a steadily increasing prevalence of decompensated liver cirrhosis and, consequently, hepatic encephalopathy. Neurotoxicity caused by hyperammonemia remains the primary theory regarding the pathogenesis of hepatic encephalopathy; however, recent scientific literature emphasizes the importance of dysbiosis, systemic inflammation, and a compromised intestinal barrier. Studies indicate that patients with hepatic encephalopathy exhibit reduced diversity and abundance of the gut microbiota. Hepatic encephalopathy, across its various stages, is characterized by specific dysbiosis, as well as distinct concentrations of bacterial taxa and metabolites. These changes are associated with the development and progression of hepatic encephalopathy and poorer clinical outcomes; however, causal relationships have not been established or confirmed. Currently, standard treatment for hepatic encephalopathy includes lactulose and rifaximin; oral branched-chain amino acids, L-ornithine L-aspartate, neomycin, or metronidazole may also be prescribed. The studies reviewed emphasize that, in the context of lactulose treatment, patients' baseline gut microbiota may determine the response to treatment, and an increase in the

abundance of potentially beneficial bacteria is associated with better clinical outcomes. An analysis of rifaximin's effects found that it reduces systemic inflammation and improves clinical outcomes. When evaluating the prophylactic effects of this drug and treatment with lower doses, positive results and better clinical outcomes are observed. Studies evaluating new, non-routinely approved treatment methods indicate that probiotics are well-tolerated by patients with liver cirrhosis and hepatic encephalopathy, and that the prophylactic administration of probiotics may improve clinical outcomes. Fecal microbiota transplantation also improves clinical outcomes, and its effectiveness depends on the characteristics of the donor and recipient as well as the establishment of the microbiota.

Keywords: hepatic encephalopathy; gut microbiota; dysbiosis; treatment.

1. ĮVADAS

1.1 DARBO AKTUALUMAS

Hepatinė encefalopatija yra tiek ūminio, tiek lėtinio kepenų nepakankamumo sąlygota komplikacija, kurios išsivystymas reikšmingai blogina pacientų prognozę, gyvenimo kokybę ir didina sveikatos priežiūros sistemos apkrovą (1,2). Dažniausia hepatinės encefalopatijos priežastis – kepenų cirozė (3). Nepaisant naujų prevencijos ir gydymo strategijų, kepenų cirozės paplitimas pasaulyje didėja, o dekompensuota kepenų cirozė yra susijusi su dideliu mirštamumu (4). Panašios tendencijos stebimos ir Lietuvoje (5).

Hepatinės encefalopatijos patogenezė yra siejama su hiperamonemija, tačiau pastaraisiais metais yra vis plačiau analizuojami ir kiti veiksniai, lemiantys hepatinės encefalopatijos pasireiškimą (6). Disbiozė yra mikrobiotos disbalansas, kuris, kaip manoma, gali lemti įvairių ligų išsivystymą, įskaitant kepenų ligas (7).

Mokslinėje literatūroje vis plačiau analizuojama, kokią įtaką hepatinės encefalopatijos patogenezėje daro žarnyno barjero pasikeitimas, žarnyno mikrobiotos, metabolitų poveikis ir sisteminis uždegimas (6). Todėl svarbu įvertinti ir apibendrinti naujausius tyrimus, analizuojančius žarnyno mikrobiotą bei jos pokyčius sergant hepatine encefalopatija, taip pat įvertinti gydymo metodus ir tai, kaip gydymas laktulioze ir rifaksiminu bei tiriami nauji gydymo metodai, tokie kaip išmatų mikrobiotos transplantacija ir probiotikai, veikia žarnyno mikrobiotą ir hepatinės encefalopatijos pasireiškimą.

1.2 DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI

Tikslas:

Atlikti literatūros apžvalgą ir apibendrinti esamas žinias apie hepatinę encefalopatiją, analizuojant 2015–2025 m. mokslinius tyrimus, nagrinėjančius hepatinės encefalopatijos ir žarnyno mikrobiotos sąsajas.

Uždaviniai:

1. Apibrėžti hepatinės encefalopatijos sampratą, aprašyti jos klinikinį pasireiškimą, klasifikaciją, epidemiologiją, patofiziologinius mechanizmus ir gydymo taktiką.
2. Įvertinti žarnyno mikrobiotos taksonominės sudėties pokyčius pacientams, sergantiems hepatine encefalopatija.
3. Įvertinti laktuliozės, probiotikų, rifaksimino, išmatų mikrobiotos transplantacijos poveikį žarnyno mikrobiotai bei klinikinėms baigtims pacientams, sergantiems hepatine encefalopatija.

2. DARBO METODIKA

2.1 PAIEŠKOS STRATEGIJA IR ATRANKOS KRITERIJAI

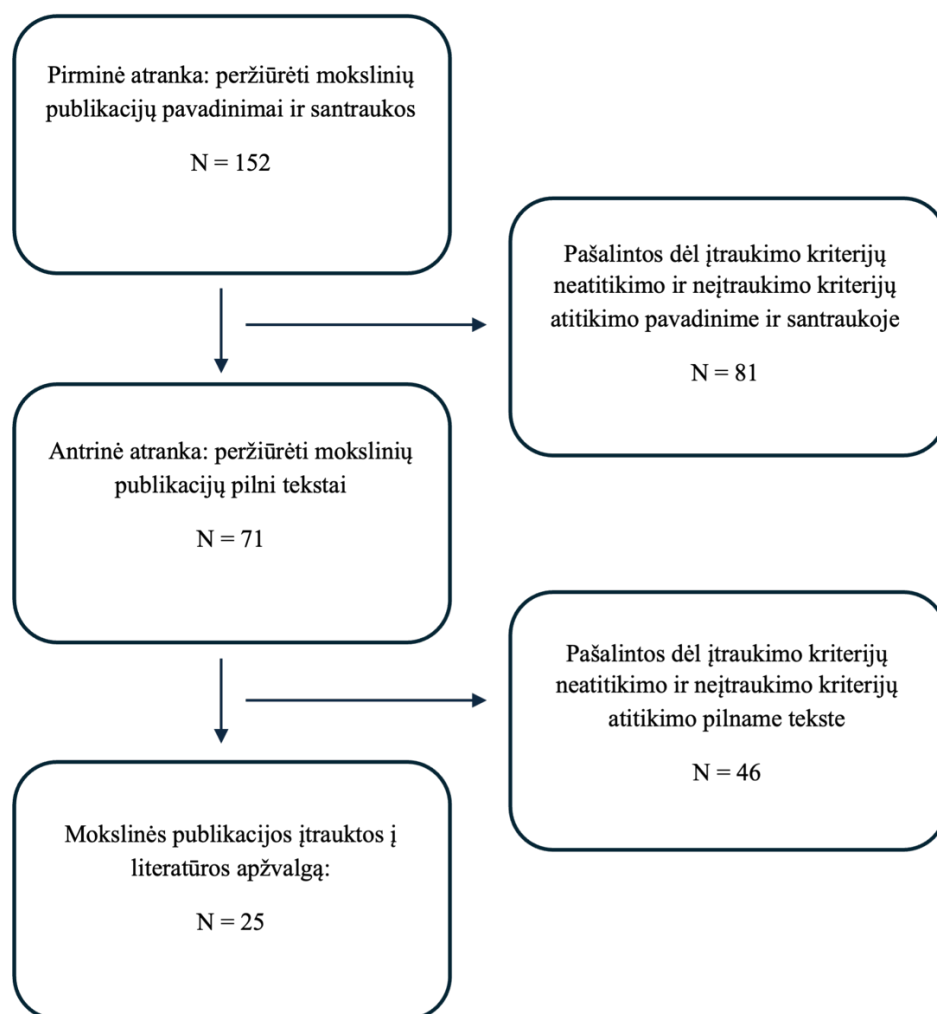
Publikacijų paieška atlikta *PubMed* duomenų bazėje 2025 metų lapkričio – gruodžio mėnesiais, paskutinė paieška – 2025 m. gruodžio 4 d.. Naudoti *MeSH* terminai "*hepatic encephalopathy*" ir "*gastrointestinal microbiome*" bei raktiniai žodžiai "*microbiota*", "*microbiome*", "*dysbiosis*", "*gut-liver axis*", "*gut-liver-brain axis*". Į literatūros apžvalgą įtrauktos 2015–2025 m. publikacijos anglų kalba, tiriant suaugusiųjų populiaciją, taip pat atitinkančios nustatytus įtraukimo ir neįtraukimo kriterijus. Detalūs kriterijai pateikiami 1-oje lentelėje. Atranka atlikta pagal pavadinimą, santrauką ir pilną tekstą.

1 lentelė. Mokslinių publikacijų įtraukimo ir neįtraukimo kriterijai.

Įtraukimo kriterijai	
Pagal tyrimo tipą, laikotarpį ir kalbą	Eksperimentiniai ir stebėjimo tyrimai
	Straipsniai, publikuoti 2015 – 2025 metų laikotarpyje
	Straipsniai pateikiami anglų kalba
	Tyrimai atlikti bet kurioje pasaulio šalyje
Pagal populiaciją	Tiriamieji yra suaugę žmonės (≥ 18 metų amžiaus; viršutinė amžiaus riba netaikoma)
	Tiriamieji yra moterys ir (arba) vyrai
	Visi tiriamieji arba dalis tiriamųjų serga/praeityje sirgo hepatine encefalopatija ir yra sudarytos lyginamosios grupės
	Vertinama tiriamųjų žarnyno mikrobiota
Neįtraukimo kriterijai	
Pagal tyrimo tipą, laikotarpį ir kalbą	Literatūros ir sisteminės apžvalgos, meta-analizės, atvejo pristatymai, atvejų serijos ir tyrimų protokolai
	Straipsniai, kurių publikavimo data nepatenka į nustatytą intervalą
	Straipsniai pateikiami ne anglų kalba
Pagal populiaciją	Tiriamieji yra jaunesni nei 18 metų amžiaus asmenys
	Nei viena tiriamųjų dalis neserga ar nesirgo hepatine encefalopatija
	Nevertinama tiriamųjų žarnyno mikrobiota
	Tiriamieji yra gyvūnai
Kita	Straipsniai, kurių pilno teksto peržiūra yra mokama

2.2 INFORMACIJOS ŠALTINIAI IR PAIEŠKOS REZULTATAI

PubMed duomenų bazėje atlikus paiešką ir pritaikius 2015–2025 metų filtrą, gauti 152 rezultatai. Pirminės atrankos metu iš 152 rezultatų, dėl įtraukimo kriterijų neatitikimo ir neįtraukimo kriterijų atitikimo pavadinimuose ir santraukose, pašalintos 81 publikacijos. Antrinės atrankos metu, peržiūrėjus 71 publikacijos pilnus tekstus ir remiantis atrankos kriterijais, pašalintos 46 publikacijos. Į literatūros apžvalgą įtrauktos 25 publikacijos. Publikacijų atrankos schema pateikiama 1-ame paveiksle. Bendrajai literatūros apžvalgos daliai papildomai pridėtos 32 aktualios publikacijos, atitinkančios nagrinėjamą temą.



1 paveikslas. Publikacijų atrankos schema.

3. REZULTATAI

3.1 BENDRYBĖS

3.1.1 HEPATINĖS ENCEFALOPATIJOS SAMPRATA, KLINIKINIS PASIREIŠKIMAS

Hepatinė encefalopatija (HE) yra dažna lėtinių ir ūminių kepenų ligų sukelta komplikacija (1,8). Tai – potencialiai grįžtama, nespecifinių neurologinių ir (ar) psichiatrinių simptomų visuma, pasireiškianti pacientams, sergantiems ūminiu kepenų funkcijos nepakankamumu, galutinės stadijos kepenų liga ir (arba) turintiems portosisteminių šuntų, kuomet nėra kitų sąmonės sutrikimo priežasčių (1,8–10). Svarbu ankstyva ir tinkama diagnostika bei pagrindinės ligos gydymas, kadangi hepatinė encefalopatija susijusi su ligos dekomensacijos, sergamumo ir mirtinumų rizika. Trejų metų išgyvenamumas šiems pacientams be kepenų transplantacijos siekia tik iki 20 procentų (2,8,9,11).

Hepatinė encefalopatija pacientams pasireiškia įvairiais kognityviniais ir elgesio sutrikimais. Ankstyvose ligos stadijose būdingi sunkiau aptinkami psichomotorikos greičio ir darbinės atminties pakitimai, nustatomi psichometriniais ir neuropsichologiniais testais. Ligai progresuojant, ryškėja elgesio sutrikimai. Stebimas keistas, neadekvatus elgesys, apatija, galiausiai – ataksija, ryški dezorientacija (laike, vietoje) ir koma (3,6,8). Detalus klinikinis pasireiškimas pateikiamas 2-oje lentelėje.

2 lentelė. Klinikinis hepatinės encefalopatijos pasireiškimas ir klasifikacija (8).

ISHEN	West-Haven kriterijai	Pasireiškimas
Nesutrikusi kognityvinė funkcija		Nėra klinikinių hepatinės encefalopatijos požymių ir pakitimų psichometrinuose, neuropsichologiniuose, neurofiziologiniuose testuose
Slaptoji hepatinė encefalopatija	Minimali hepatinė encefalopatija	Psichometrinių ar neuropsichologinių testų, vertinančių psichomotorinį greitį ir (ar) vykdomąsias funkcijas, pakitimai arba neurofiziologiniai pokyčiai, nesant klinikinių psichinės būklės pakitimų požymių
	I laipsnio	Nedidelis suvokimo, sąmoningumo sumažėjimas Sutrumpėjusi dėmesio koncentracija Paprastų aritmetinių veiksmų (sudėtis, atimtis) atlikimo sutrikimai Euforija, nerimas Miego – būdravimo ciklo sutrikimai
	II laipsnio	Keistas, neadekvatus elgesys

Akivaizdi hepatinė encefalopatija		Akivaizdūs asmenybės pokyčiai Dezorientacija (laike) Apatija, letargija Asteriksė, dispraksija
	III laipsnio	Keistas, neadekvatus elgesys Sumišimas, ryški dezorientacija (laike, vietoje) Somnolencija, dalinis stuporas (reaguoja į dirgiklius)
	IV laipsnio	Koma (nereaguoja į skausminius dirgiklius)

Toks klinikinis pasireiškimas tiesiogiai veikia ir blogina pacientų gyvenimo kokybę, apsunkina kasdienes veiklas, todėl neigiamas poveikis pasireiškia ne tik sergantiesiems, bet ir jais besirūpinantiems asmenims, sveikatos priežiūros sistemai ir visai visuomenei (2,3).

3.1.2 HEPATINĖS ENCEFALOPATIJOS KLASIFIKACIJA

Hepatinė encefalopatija remiantis skirtingais kriterijais yra klasifikuojama pagal keturias pagrindines ašis. Skirstoma gali būti pagal tai, kokia kepenų liga ją sukėlė, pagal klinikinio pasireiškimo sunkumą, taip pat pagal ligos pasireiškimo eigą laike ir provokuojančių veiksnių buvimą (8,12). Pagal kepenų ligos tipą, hepatinė encefalopatija skirstoma į tris subtipus: A tipas – išsivystanti dėl ūminio kepenų nepakankamumo, B tipas – atsirandanti dėl portosisteminių šuntų, nesant kepenų ligos. O didžiąją dalį visų hepatinės encefalopatijos atvejų sudaro C tipas – hepatinė encefalopatija susijusi su kepenų ciroze (KC) ir portine hipertenzija arba portosisteminiais šuntais (8,12,13).

Klasifikacija pagal klinikinio pasireiškimo sunkumą lemia gydymo pasirinkimą ir pacientų prognozę. Šiai klasifikacijai yra naudojamos dvi skalės: *ISHEN* ir *West Haven* kriterijai. Remiantis *ISHEN* kriterijais hepatinė encefalopatija gali būti slaptoji (angl. *covert*) ir akivaizdi (angl. *overt*). Tuo tarpu *West Haven* kriterijai išskiria šešis hepatinės encefalopatijos laipsnius: nesutrikusi kognityvinė funkcija, minimali hepatinė encefalopatija (MHE) ir I-IV hepatinės encefalopatijos laipsniai (3,8). Slaptosios hepatinės encefalopatijos metu (apima minimalią ir I laipsnio hepatinę encefalopatiją) simptomų nėra arba jie nežymūs, tačiau nustatomi patologiniai neuropsichologinių ir/arba elektrofiziologinių tyrimų rezultatai. Akivaizdžios hepatinės encefalopatijos (AHE) metu (apima II – IV hepatinės encefalopatijos laipsnį) pasireiškia ryškūs neurologiniai ir/arba psichiatriniai sutrikimai (1,3,14). Klasifikacija su klinikiniu pasireiškimu pateikiama 2-oje lentelėje.

Pagal ligos pasireiškimo eigą laike yra išskiriami trys tipai: epizodinė, pasikartojanti ir nuolatinė hepatinė encefalopatija (8). Šis skirstymas svarbus profilaktinių priemonių ir gydymo parinkimui (3). Epizodinės hepatinės encefalopatijos metu pacientai patiria hepatinės encefalopatijos

epizodus rečiau nei vieną kartą per šešis mėnesius, pasikartojančios – vieną kartą, arba dažniau nei vieną kartą per šešis mėnesius. O nuolatinės hepatinės encefalopatijos metu pacientams būdingi pastovūs elgesio sutrikimai kartu būklės paūmėjimu (8,15). Hepatinė encefalopatija taip pat klasifikuojama į spontanine (neišprovokuotą) ir išprovokuotą, remiantis provokuojančių veiksnių buvimu/nebuvimu. Epizodinę ir pasikartojančią hepatinę encefalopatiją provokuoja infekcijos, kraujavimas iš virškinamojo trakto, diuretikų perdozavimas, elektrolitų disbalansas, obstipacijos ir kiti veiksniai. Svarbu kontroliuoti šiuos veiksniai, siekiant sumažinti epizodų dažnį (3,8).

3.1.3 HEPATINĖS ENCEFALOPATIJOS EPIDEMIOLOGIJA

Hepatinė encefalopatija yra lėtinių ir ūminių kepenų ligų sukelta komplikacija, kurios sergamumas ir paplitimas priklauso nuo kepenų funkcijos nepakankamumo sunkumo, portosisteminų šuntų buvimo bei pirminės kepenų ligos trukmės (3,8,16). Pagrindinis rizikos veiksnys hepatinės encefalopatijos išsivystymui ir pasireiškimui yra stabiliai didėjantis kepenų cirozės paplitimas tiek vyrų, tiek moterų populiacijose (3,17). Virusiniai hepatitai (daugiausiai hepatitas B, hepatitas C), alkoholio sukeltas kepenų pažeidimas ir nealkoholinė suriebėjusių kepenų liga (angl. *Non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD*) išlieka vyraujančiomis kepenų cirozės priežastimis pasaulyje (4,10,18). Šiuo metu nomenklatūra yra atnaujinta, NAFLD terminas pakeistas į su metaboline disfunkcija susijusią steatozinę kepenų ligą (angl. *Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease, MASLD*), tačiau apžvelgiamose publikacijose vis dar vartojamas ankstesnis terminas (19).

Kepenų cirozė gali būti kompensuota, asimptominė ir dekompensuota, progresuojanti iki kepenų nepakankamumo ir mirties. Dekompensuotai kepenų cirozei būdingos tokios komplikacijos kaip gelta, ascitas, kraujavimas iš gastroezofaginių varikozinių venų ir hepatinė encefalopatija (4,20). Tyrimų duomenimis, perėjimas iš kompensuotos kepenų cirozės į dekompensuotą įvyksta apie 5–12 % pacientų per metus. Kepenų cirozės dekompensacijos potencialiai būtų galima išvengti arba jos riziką sumažinti koreguojant rizikos veiksniai: gyvenseną, alkoholio vartojimą, taikant antivirusinę terapiją. Tačiau nepaisant galimybių sumažinti dekompensacijos riziką, statistiniai duomenys rodo, kad ligos paplitimas pasaulyje didėja (4). Remiantis Pasaulinės ligų naštos (angl. *Global Burden of Disease, GBD*) tyrimo duomenimis, nuo 1990 m. iki 2017 m. dekompensuotos kepenų cirozės atvejų skaičius pasaulyje išaugo beveik dvigubai. 1990 m. atvejų skaičius siekė daugiau nei 5,2 mln., o 2017 m. - 10,6 mln., iš kurių apytiksliai apie 6,4 mln. nustatyta vyrams ir 4,2 mln. moterims. Amžiuui standartizuotas dekompensuotos kepenų cirozės paplitimas per tą patį laikotarpį padidėjo nuo 110,6 iki 132,5 atvejų 100 000 gyventojų (18). Atitinkamai, didėjant dekompensuotos cirozės paplitimui,

didėja ir hepatinės encefalopatijos pasireiškimas ir našta populiacijoje (8). Panašios sergamumo tendencijos stebimos ir Lietuvoje. Kepenų cirozės ir jos sukiamų komplikacijų pasireiškimas auga, o kasmet yra diagnozuojama daugiau nei 1500 naujų KC atvejų (5).

Sergant kepenų ciroze, akivaizdi hepatinė encefalopatija yra susijusi su blogesniu pacientų išgyvenamumu, o jos pasireiškimo riziką didina minimali hepatinė encefalopatija, sarkopenija, hiponatremija, 2 tipo cukrinis diabetas, padidėjęs kreatininas, bilirubinas ir hipoalbuminemija (3). Taip pat hepatinės encefalopatijos pasireiškimo rizika didėja ilgėjant laikotarpiui nuo kepenų cirozės diagnozės nustatymo. Pirmaisiais ligos metais hepatinės encefalopatijos sergamumas svyruoja nuo 0 % iki 21 %, sergant 5 metus – nuo 5 % iki 25 %, o sergant 10 metų - nuo 7 % iki 42 %. Bendrai, sergant KC, minimalios hepatinės encefalopatijos paplitimas svyruoja nuo 20% iki 80%, dekompensuotos KC metu hepatinės encefalopatijos paplitimas svyruoja nuo 16 % iki 21 %, o po transjugulinio intrahepatinio portosisteminio šunto suformavimo (TIPS) paplitimas siekia nuo 10 % iki 50 % (3).

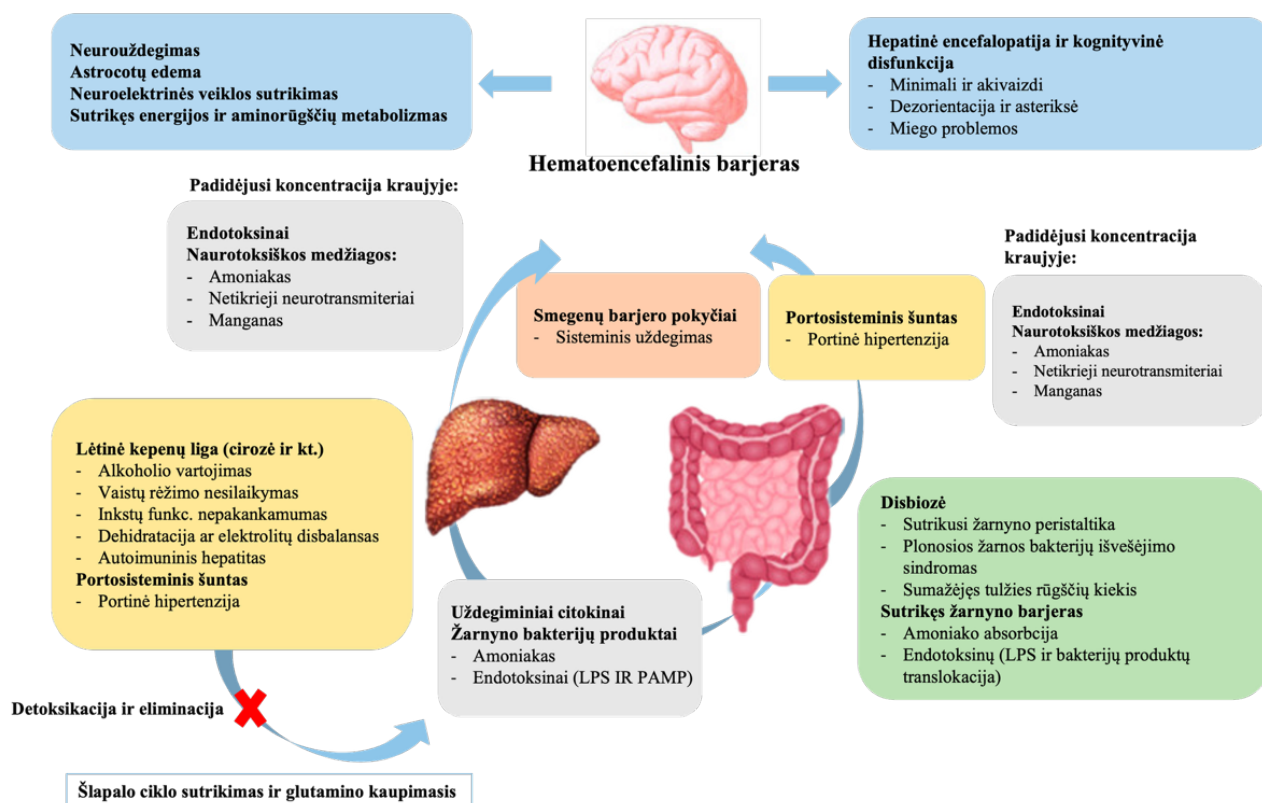
3.1.4 HEPATINĖS ENCEFALOPATIJOS PATOFIZIOLOGIJA

Hepatinės encefalopatijos patogenezės mechanizmai nėra iki galo supracasti, tačiau pastarąjį dešimtmetį ši sritis yra intensyviai tiriama. Yra žinoma, kad patofiziologija yra multifaktorinė, apimanti daugybę veiksnių, kurie gali veikti atskirai arba sąveikaudami tarpusavyje. Taip pat yra nustatomi nauji ligos išsivystymo mechanizmai, siejami su sisteminiu uždegimu, žarnyno mikrobiotos pokyčiais, neurotransmiteriais (2,6,9).

Sergant kepenų ciroze, HE provokuojantys veiksniai ir portosisteminiai šuntai lemia sutrikusią kepenų detoksikacijos funkciją ir tiesioginį neurotoksiškų medžiagų patekimą į sisteminę kraujotaką. Geriausiai ištirtas yra amoniakas, tačiau manoma, kad hepatinės encefalopatijos pasireiškimui įtaką daro ir įvairios kitos neurotoksiškos medžiagos, tokios kaip netikrieji neurotransmiteriai (oktopaminas, tiraminas) bei manganas. Kepenų cirozės metu dėl sulėtėjusios žarnyno peristaltikos, plonosios žarnos bakterijų išvešėjimo sindromo (angl. *small intestinal bacterial overgrowth*, SIBO), sumažėjusio tulžies rūgščių kiekio vystosi disbiozė, sutrinka žarnyno barjeras. Tai lemia padidėjusią amoniako absorbciją, endotoksinų bei bakterijų produktų (lipopolisacharidų, su patogenais susijusių molekulinų modelių) translokaciją į sisteminę kraujotaką. Manoma, kad padidėjusi amoniako, mangano, netikrųjų neurotransmiterių koncentracija kraujyje lemia neurotoksiškumą, o endotoksinų, bakterijų produktų koncentracija skatina imuninės sistemos aktyvaciją ir didina sisteminį uždegiminį atsaką. Dėl šių procesų yra pažeidžiamas hematoencefalinis

barjeras, vystosi neurouždegimas, astrocitų edema ir progresuoja hepatinė encefalopatija (21). Hepatinės encefalopatijos patofiziologijos schema pateikiama 2-ame paveiksle.

Pacientams, sergantiems kepenų ciroze, yra nustatoma padidėjusi uždegiminių citokinių: tumoro nekrozės faktoriaus- α (TNF- α), interleukino-1B (IL-1B) ir interleukino-6 (IL-6) koncentracija kraujyje (6). Tačiau pagrindiniu hepatinės encefalopatijos patogenetiniu veiksniu ir gydymo taikiniu išlieka būtent hiperamonemijos sukeltas neurotoksiškumas (6,9,16). Nepaisant to, hiperamonemija, nustatyta laboratoriniais tyrimais, negali patvirtinti hepatinės encefalopatijos diagnozės ar lemti pacientų prognozės. Taip pat amoniako koncentracija kraujo tyrime nekoreliuoja su simptomų intensyvumu, tačiau nustačius normalią koncentraciją, reikėtų iš naujo įvertinti hepatinės encefalopatijos diagnozės tikslumą (8,22).



2 paveikslas. Hepatinės encefalopatijos patofiziologija. Adaptuota pagal Sung-Min Won et al., 2022 m. (21). LPS – lipopolisacharidai; PAMP – su patogenais susiję molekuliniai modeliai.

Neurotoksiškumas pasireiškia dėl padidėjusios amoniako gamybos, sutrikusios detoksikacijos, išskyrimo arba padidėjusio neurotoksinio poveikio (6). Šiuos procesus lemia sutrikusi kepenų funkcija, portosisteminiai šuntai, sarkopenija ir hepatinę encefalopatiją provokuojantys veiksniai, tokie kaip infekcijos, kraujavimai iš virškinamojo trakto, didelės diuretikų dozės, elektrolitų disbalansas, inkstų funkcijos sutrikimas, obstipacijos ir kiti veiksniai (8,9,21).

Amoniakas žmogaus organizme susidaro baltymų ir aminorūgščių skaidymo metu, pagrinde plonajame ir storajame žarnyne (apie 50 procentų), ir inkstuose (apie 40 procentų), o mažesnė dalis - raumenyse ir irstant eritrocitams. Amoniaką gamybą plonajame žarnyne lemia enterocituose veikiantis fermentas glutaminazė. Glutaminazė skaido aminorūgštį glutaminą, susidaro laisvas, nejonizuotas amoniakas ir glutamatas. Amoniaką jonizacija priklauso nuo žarnyno pH terpės. Rūgštinėje terpėje amoniakas jonizuojasi, mažėja jo absorbcija iš žarnyno spindžio į sisteminę kraujotaką. Storajame žarnyne amoniako gamybą lemia bakterijos, gaminančios ureazę. Dėl jų iš su maistu gautų baltymų susidaręs šlapalas yra skaidomas į amoniaką ir CO₂. Inkstų proksimaliniuose kanalėliuose amoniako gamyba suaktyvėja, kuomet yra hipokalemija, hipovolemija, metabolinė acidozė. Dėl šių priežasčių didėja glutamino skaidymas, susidaro amoniakas ir bikarbonatai, didėja amoniako koncentracija arteriniame kraujyje (6).

Normaliomis sąlygomis, organizme susidaręs amoniakas yra metabolizuojamas kepenyse dviem pagrindiniais būdais, o maža amoniako dalis detoksikuojama per skeleto raumenis. Kepenyse amoniakas yra verčiamas šlapalu ir toliau šalinamas per inkstus arba laikinai detoksikacijai verčiamas glutaminu. (2,21,23). Amoniaką detoksikacija ir išskyrimas sutrinka esant hepatocitų pažeidimui, portosisteminiam šuntams, sarkopenijai. Tokiu atveju kepenys negali efektyviai detoksikuoti amoniako, jis kaupiasi sisteminėje kraujotakoje, pereina hematoencefalinį barjerą. Astrocitai metabolizuoja amoniaką, susidaro glutaminas, didėja osmoliariškumas. Tai lemia smegenų edemą ir galiausiai hepatinės encefalopatijos klinikinių simptomų pasireiškimą (2,6,21).

Dabartinės hepatinės encefalopatijos gydymo strategijos siekia sumažinti amoniako ir endotoksinų koncentracijas, moduluojant žarnyno mikrobiotą (21). Aktyvus gydymo planas yra sudaromas, kuomet yra nustatoma akivaizdi hepatinė encefalopatija, po jos pasireiškimo yra rekomenduojama taikyti antrinę profilaktiką. Pirminė profilaktika rekomenduojama tik tais atvejais, kuomet yra nustatoma kepenų cirozė bei didelė hepatinės encefalopatijos rizika. Hepatinės encefalopatijos gydymas apima bendros paciento būklės stabilizavimą, kitų psichikos sutrikimų priežasčių atmetimą, provokuojančių veiksnių nustatymą ir eliminavimą, ir empirinės terapijos pradėjimą (8).

Gydymui naudojami neabsorbuojami disacharidai (laktuliozė), kurie sukelia osmosinį laisvinamąjį poveikį, mažina žarnyno pH, amoniako absorbciją ir neabsorbuojami antibiotikai (rifaksiminas), moduluojantys žarnyno mikrobiotą ir taip pat mažinantys žarnyno pH ir amoniako absorbciją. Gali būti skiriamas ir L-ornitino L-aspartatas (angl. L-Ornithine L-Aspartate, LOLA), kuris didina amoniako virtimą glutaminu ir taip mažina amoniako koncentraciją kraujyje, taip pat šakotosios grandinės amino rūgštys (angl. *Branched-Chain Amino Acids*, BCAA), neomicinas ar

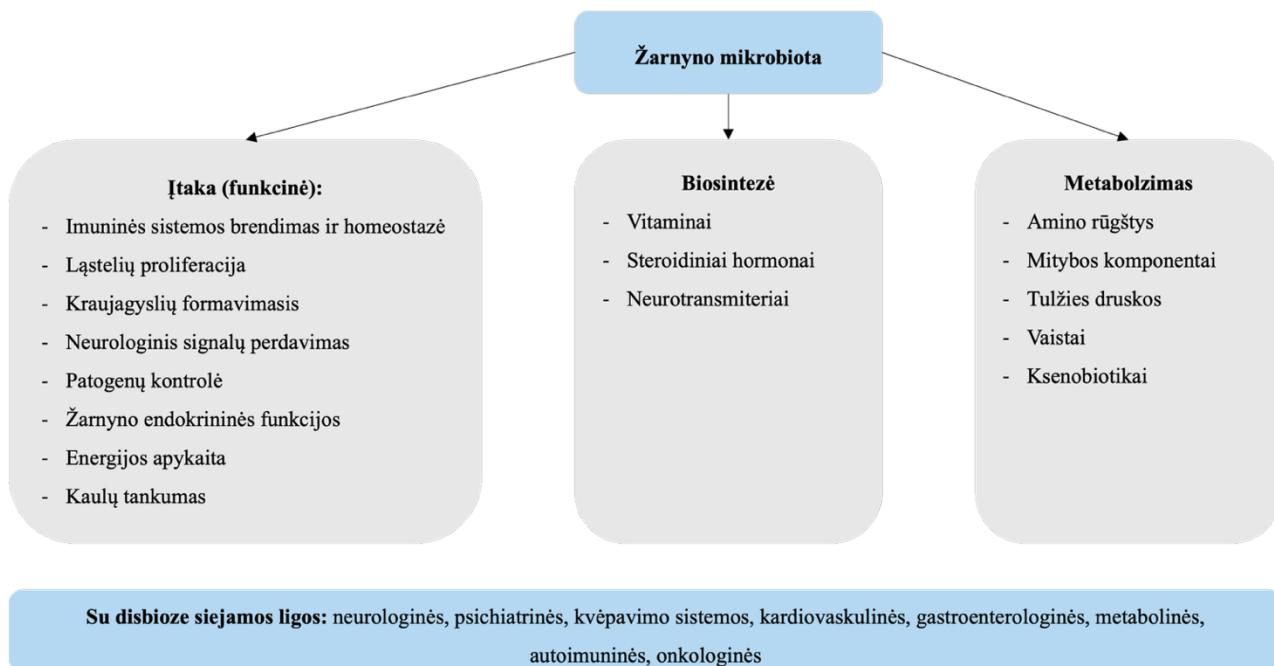
metronidazolis (8,9). Į gydymą siekiama įvesti probiotikus, prebiotikus, išmatų mikrobiotos transplantacijas (angl. *Faecal microbiota transplantation*, IMT), siekiant padidinti potencialiai naudingų bakterijų kiekį, tačiau klinikinis veiksmingumas išlieka nevienareikšmis dėl ribotų įrodymų ir tyrimų trūkumo šioje srityje (24). Šios gydymo taktikos, orientuotos į žarnyno mikrobiotą rodo, kad mikrobiota yra svarbi hepatinės encefalopatijos patogenezės dalis. Tolimesnė mikrobiotos analizė, tikslinamas jos ryšys su hepatine encefalopatija gali turėti reikšmės ne tik HE gydyme, bet ir diagnostikoje.

3.1.5 ŽARNYNO MIKROBIOTA, DISBIOZĖ

Žarnyno mikrobiota yra dinamiška ir kompleksiška mikroorganizmų (MO) visuma, kurią sudaro apie 100 trilijonų MO (25,26). Ją sudaro daugiausiai anaerobinės bakterijos, taip pat virusai, pirmuonys, archėjos ir grybeliai (25).

Mikroorganizmų įvairovė varijuoja priklausomai nuo anatomicinės virškinimo trakto dalies. O šiuos skirtumus lemia fiziologinės sąlygos: pH, tulžies kiekis, žarnyno tranzito laikas. Dėl lengvesnio mėginių surinkimo būdo, labiausiai ištirta yra storosios žarnos mikrobiota. Šioje žarnyno dalyje yra didelė ir įvairi MO gausa (27). Dominuojantys filai apima *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Verrucomicrobia*, *Proteobacteria* ir *Actinobacteria*, o vertinant MO šeimų lygiu, gausiausios yra *Clostridiaceae*, *Lachnospiraceae* ir *Bacteroidaceae*, tačiau gausa nėra pastovi ir varijuoja tarp individų (27,28). Mikrobiotos įvairovė nuolat kinta nes yra veikiami įvairių veiksnių: amžiaus (įvairovė didėja vaikystėje, paauglystėje ir suaugus – stabilizuojasi, senatvėje - mažėja), lyties, mitybos, socioekonominio statuso, gyvenamosios vietos, antibiotikų, kitų vaistų vartojimo (7,27).

Žarnyno mikrobiota palaiko žarnyno barjero vientisumą, stimuliuoja žarnyno epitelinių ląstelių regeneraciją, palaiko gleivių ir trumpųjų grandinių riebalų rūgščių (TGRR) sekreciją ir maitina gleivinę. Taip pat dalyvauja imuninės sistemos susidaryme ir reguliacijoje, formuoja barjerą prieš patogenus, atlieka svarbų vaidmenį maistinių medžiagų, hormonų, vitaminų sintezėje ir metabolizme, vaistų ir toksinių medžiagų šalinime (25). Fiziologinėmis sąlygomis, kuomet nėra sutrikimų, žarnyno mikrobiota užtikrina simbiotinį ryšį su šeimininko organizmu, išlaiko stabilumą ir atsparumą, o žarnyno mikrobiotos disbiozė gali lemti uždegiminius ir imuninius atsakus, netiesiogiai siejamus su kancerogenezės procesais ir kitomis ligomis (7,26). Kol kas nėra galutinai aišku, ar mikrobiotos pokyčiai yra ligų priežastis ar pasekmė (27). Žarnyno mikrobiotos funkcijos ir su disbioze siejamos ligos pateikiamos 3-ame paveiksle.



3 paveikslas. Žarnyno mikrobiotos funkcijos ir su disbioze siejamos ligos. Adaptuota pagal Susan V. Lynch et al., 2016 m. (7).

Žarnyno mikrobiotos disbiozė yra mikroorganizmų įvairovės ir jų funkcijos sutrikimas, siejamas tiek su lokalizuotomis gastroenterologinėmis ligomis, tiek su sisteminėmis (7). Disbiozės metu kinta mikrobiotos pusiausvyra, mažėja naudingų ir didėja potencialiai patogeninių mikroorganizmų (29). Tai sutrikdo normalias mikrobiotos funkcijas, reikalingas išlaikyti homeostazę, žarnyno epitelinio barjero vientisumą. Dėl padidėjusio žarnyno pralaidumo (angl. “leaky gut”) vyksta patogenų ir jų metabolitų translokacija į sisteminę kraujotaką, tai lemia imuninės sistemos disfunkciją. Didėjantis patogenų ir nepakankamas naudingų mikroorganizmų gausumas skatina uždegiminių mediatorių išskyrimą, inicijuojamas sisteminis uždegiminis atsakas. Su žarnyno mikrobiotos disbioze yra siejamos tokios ligos kaip nutukimas, dirgliosios žarnos sindromas, opinis kolitas, kolorektalinis vėžys, cholestazinis kepenų pažeidimas, alkoholinis hepatitas, 2 tipo cukrinis diabetas, depresija, Alzheimerio ir Parkinsono ligos ir kt. (30). Yra tikimasi, kad priežastinių ryšių nustatymas, disbiozės mechanizmų supratimas galėtų atverti naujas galimybes prevencinėms strategijoms, neinvazyviems diagnostikos metodams, naujiems gydymo metodams (7,29).

Tyrimai rodo, kad žarnyno mikrobiota gali turėti diagnostinę ir prognostinę reikšmę kepenų ligų kontekste. Atlikti tyrimai, vertinę sąsajas tarp NAFLD (pagal seną nomenklatūrą) ir žarnyno mikrobiotos, nustatė reikšmingus ryšius. Viena iš tyrimų pacientams, sergantiems NAFLD, buvo nustatytas specifinis žarnyno mikrobiotos bakterijų profilis iš 37 padermių, galintis identifikuoti pažengusią fibrozę. Kitame tyrime pacientams sergantiems NAFLD be nutukimo nustatyta sąsaja tarp *Veillonellaceae* bakterijų šeimos ir kepenų fibrozės (29). Pacientai sergantys kepenų ligomis iš esmės

pasižymi pakitusia žarnyno mikrobiotos sudėtimi ir jos funkcinio aktyvumu. Yra nustatoma sumažėjusi mikrobiotos įvairovė ir metabolitų (TGR, tulžies rūgščių darinių) trūkumas. Tai siejama su sumažėjusia imunine apsauga ir epitelinio barjero vientisumo pažeidimu (31). Nustačius ligai būdingas mikrobiotos variacijas žarnyno mikrobiota taip pat galėtų būti moduluojama mažinant žalingų metabolitų gamybą ir skatinant naudingų metabolitų sintezę. Probiotikų taikymas galėtų padėti atkurti naudingų mikroorganizmų padermių grupes, o antibiotikai, priešgrybeliniai vaistai, bakteriofagai galėtų būti naudojami neigiamą poveikį darančioms padermėms slopinti. Taip pat būtų galima taikyti išmatų mikrobiotos transplantaciją, kuri leistų atkurti žarnyno mikrobiotos balansą (29).

3.2 DISBIOZĖ HEPATINĖS ENCEFALOPATIJOS METU

Pastaraisiais metais daugėja tyrimų, norinčių įvertinti disbiozės ir hepatinės encefalopatijos sąsajas. Siekiama nustatyti kaip mikrobiotos sudėties ir funkciniai pokyčiai gali lemti hepatinės encefalopatijos išsivystymą, progresavimą bei kokia gali būti žarnyno mikrobiotos „parašo“ reikšmė hepatinės encefalopatijos prevencijoje ir diagnostikoje. Vertinant žarnyno mikrobiotos pokyčius hepatinės encefalopatijos metu, atrinktuose tyrimuose mažiausias imties dydis buvo 24 (32), didžiausias – 267 (33). Dažniausiai analizuoti išmatų mėginiai (13,34–40), rečiau išmatų ir seilių mėginiai (33) ir storosios žarnos gleivinės biopsijos (32). Nagrinėti tyrimai patvirtina statistiškai reikšmingus mikrobiotos sudėties pokyčius tarp pacientų sergančių HE, lyginant su kitomis tiriamųjų grupėmis, tačiau tyrimų rezultatai nėra vienareikšmiai (3 lentelė). Dalyje tyrimų statistiškai reikšmingi mikrobiotos sudėties pokyčiai identifikuojami filų, dalyje – šeimų, genčių ir rūšių lygmeniu (13,32,33,35–42).

3 lentelė. Žarnyno mikrobiotos įtaka hepatinei encefalopatijai.

Autorius, metai	Tyrimo tipas	Vertinama	Imties dydis	Lyginamosios grupės	Rezultatai
Wu et al., 2024 m. (42)	MR	Priežastinė asociacija tarp žarnyno mikrobiotos ir HE rizikos	N=18 340 (ekspozicijos imtis – mikrobiota) Ir N= 319 137 (išėitės)	1) Sveiki individai 2) Pacientai su HE	Neigiamai susiję su HE (mažina HE riziką): Eilė <i>Bifidobacteriales</i> , Šeima <i>Bifidobacteriaceae</i> , Gentis <i>Bifidobacterium</i>

			intis, be ir su HE)		
Sung et al., 2019 m. (13)	PKA	Mikrobiotos profilis pacientams su ŪHE	N=110	1) Sveiki individa 2) Pacientai su kompensuota KC 3) Pacientai su dekompensuot a KC be HE 4) Pacientai su KC ir ŪHE	ŪHE, lyginant su kompensuota KC: ↓ <i>Bacteroidetes</i> ↑ <i>Firmicutes, Actinobacteria,</i> <i>Proteobacteria,</i> ŪHE lyginant su dekompensuota KC: ↑ <i>Veillonella parvula</i>
Bajaj et al., 2019 m. (33)	ST	Mikrobiotos profilis pacientams su MHE	N=267	1) Pacientai su KC 2) Pacientai su KC ir MHE	Pacientai su MHE: ↑ <i>Lactobacillaceae</i> Pacientai be MHE: ↑ <i>Lachnospiraceae</i> (<i>Ruminococcus, Clostridium</i> <i>XIVb</i>)
Jinato et al., 2023 m. (34)	ST ir PKA	Ryšys tarp žarnyno viromos, bakterijų ir kognityvinės funkcijos	N=174	1) Pacientai su KC 2) Pacientai su KC ir MHE	Pacientai su MHE: ↑ bakteriofagai, siejami su <i>Streptococcus, Faecalibacter</i> <i>ium</i> ir <i>Lactobacillus</i>
Wang et al., 2023 m. (35)	ST	Mikrobiotos pokyčiai pacientams sergantiems KC su HE	N=80	1) Sveiki individa 2) Pacientai su KC 3) Pacientai su KC ir AHE	Pacientai su KC ir AHE (lyginant su kitomis grupėmis) Filų lygmeniu: ↓ <i>Bacteroidetes</i> ↑ <i>Proteobacteria</i> Genčių lygmeniu: ↓ <i>Bacteroides,</i>

					↑ <i>Enterococcus</i>, <i>Escherichia-Shigella</i>, <i>Streptococcus</i> <i>Ralstonia</i> Šeimų lygmeniu: ↓ <i>Lachnospiraceae</i>, <i>Ruminococcaceae</i> ↑ <i>Enterobacteriaceae</i>
Bloom et al., 2021 m. (36)	PKA	Mikrobiotos ryšys su buvusia ar išsivysčiusia AHE	N=49	1) Pacientai su KC 2) Pacientai su KC ir AHE anamneze	Pacientams su AHE anamnezėje: Rūšių lygmeniu: ↓ <i>Anaeromassilibacillus</i> rūšys, <i>Clostridium</i> rūšys, <i>Ruminococcus</i> rūšys, <i>Anaerostipes caccae</i>, <i>Bacteroides eggerthii</i>, <i>Faecalicatena contorta</i>, <i>Holdemania filiformi</i>, <i>Neglecta timonensis</i>
Haraguchi et al., 2019 m. (32)	ST	Storosios žarnos gleivinės mikrobiotos ryšys su MHE	N=24	1) Dominuojanti bakterijų grupė gleivinėje: <i>Bacteroides</i> 2) Nedominuojanti bakterijų grupė gleivinėje: <i>Bacteroides</i>	Genčių lygmeniu MHE rizika didesnė pacientam, kurių gleivinėje nedominuoja <i>Bacteroides</i> gentis: ↓ <i>Bacteroides</i>
Yukawa-Muto et al., 2022 m. (37)	ST	Mikrobiotos mirkoorganizmų rūšys, susiusios su HE patofiziologija	N=79	1) Sveiki individai 2) Pacientai su kompensuota KC 3) Pacientai su dekompensuota KC ir HE	Pacientai su HE (lyginant su kitomis grupėmis) Rūšių lygmeniu: ↑ <i>Streptococcus salivarius</i>

Ahluwalia et al., 2016 m. (38)	ST	Ryšiai tarp mikrobiotos ir HE	N=187	1) Sveiki individai 2) Pacientai su KC 3) Pacientai su KC ir HE	Pacientai su HE (lyginant su kitomis grupėmis) Filų lygmeniu (bendrai): ↓ <i>Firmicutes</i> , <i>Bacteroidetes</i> ↑ <i>Proteobacteria</i> Filų (šeimų) lygmeniu: ↓ <i>Bacteroidetes</i> (<i>Bacteroidaceae</i> , <i>Prevotellaceae</i> , <i>Rikenellaceae</i>) ↓ <i>Firmicutes</i> (<i>Clostridiales XIV</i> , <i>Lachnospiraceae</i> , <i>Ruminococcaceae</i>) ↑ <i>Firmicutes</i> (<i>Lactobacillaceae</i> , <i>Enterococcaceae</i>) ↑ <i>Proteobacteria</i> (<i>Enterobacteriaceae</i>) Šeimų lygmeniu: ↑ <i>Staphylococcaceae</i> , <i>Enterococcaceae</i> , <i>Porphyromonadaceae</i> , <i>Lactobacillaceae</i>
Li et al., 2025 m. (39)	PKA	Ryšiai tarp žarnyno mikrobiotos ir klinikinių rodiklių pacientams sergantiems kepenų ciroze po TIPS	N=67	1) Pacientai su KC kuriems po TIPS nepasireiškė HE 2) Pacientai su KC, kuriems po TIPS pasireiškė HE	Didina HE riziką po TIPS procedūros: Rūšių lygmeniu: ↑ <i>Phocaeicola vulgatus</i>

Yokoyama et al., 2022 m. (41)	PKA	Įvertinti ryšį tarp SIBO, skirtingų SIBO tipų ir HE	N=107	1) H-SIBO 2) Kiti	Slaptoji HE susijusi su H-SIBO, bet ne M-SIBO.
Wang et al., 2019 (40)	RCT	Mikrobiotos profils pacientams su MHE	N=77	1) Sveiki individai 2) Pacientai su KC ir MHE	Pacientai su MHE: Filų lygmeniu: ↑ <i>Proteobacteria</i> Genčių lygmeniu: ↑ <i>Haemophilus</i> ↑ <i>Parasutterella</i>

MR, Stebimasis, dviejų imčių Mendelio randomizacijos tyrimas; HE, hepatinė encefalopatija; PKA, prospektyvinė kohortinė analizė; ŪHE, ūmus akivaizdžios hepatinės encefalopatijos epizodas; KC, kepenų cirozė; ST, stebimasis skerspjūvio tyrimas; MHE, minimali hepatinė encefalopatija; AHE, akivaizdi hepatinė encefalopatija; TIPS, transjugulinis intrahepatinis portosisteminis šuntas; SIBO, plonosios žarnos bakterijų išvesėjimo sindromas; H-SIBO, vandenilį gaminantis SIBO; M-SIBO, metaną gaminantis SIBO.

Bendrai pacientams, sergantiems kepenų ciroze ir HE, arba tiems, kuriems buvo pasireiškęs HE epizodas dažniausiai nustatomas sumažėjęs žarnyno mikrobiotos gausumas ir įvairovė (13,35–37). Mikrobiotos pokyčiai kepenų cirozės ir ypatingai HE metu yra siejami su sisteminiu uždegimu, amoniako koncentracijos didėjimu, neuronų ir astrocitų disfunkcija (38). Vertinant filų lygmeniu, su HE yra siejama sumažėjęs *Bacteroidetes*, padidėjęs *Proteobacteria* ir *Acinobacteria* gausumas. *Firmicutes* filo gausumo vertinimo rezultatai nustatomi nevienareikšmiai. Dalis autorių nustato šio filo gausumo mažėjimą, dalis – didėjimą (13,35,38,40).

Minimalios hepatinės encefalopatijos metu, nesant akivaizdžių klinikinių simptomų, diagnozės nustatymas dažnai kelia iššūkius. Yra naudojami skirtingi diagnostiniai testai, iš dalies dėl to gaunami skirtingi rezultatai. Dėl šios priežasties svarbu vertinti naujas diagnostikos strategijas, atlikti tyrimus, kurie galėtų papildyti įprastą kognityvinį testavimą. Šios būklės metu, nustatomas specifinis mikrobiotos „parašas“ potencialiai galėtų palengvinti diagnostiką, laiku nustatyti kognityvinius sutrikimus ir padėti išvengti ligos progresavimo. Vertinant pacientų sergančių kepenų ciroze ir MHE mikrobiotą buvo nustatyti statistiškai reikšmingi seilių ir išmatų mikrobiotos skirtumai, lyginant su pacientais sergančiais kepenų ciroze be nustatytos MHE. Patvirtintas didesnis šeimos *Lactobacillaceae* santykinis gausumas pacientams su MHE, o *Lachnospiraceae* šeimai priklausančios *Ruminococcus*, *Clostridium XIVb* gentys – siejamos su gera kognityvine funkcija (33).

Kitame tyrime, vertinant sveikus individus ir pacientus su kepenų ciroze bei MHE, MHE grupėje buvo nustatytas statistiškai reikšmingai didesnis *Proteobacteria* filo ir genčių *Haemophilus* bei *Parasutterella* santykinis gausumas (40).

Tiriant storosios žarnos gleivinės biopsijų mėginius buvo nustatyta, kad gleivinėje dominuojanti *Bacteroides* gentis siejama su mažesne MHE rizika pacientams, sergantiems kepenų ciroze. Tarp pacientų, kurių gleivinėje dominavo *Bacteroides*, nustatytas statistiškai reikšmingai mažesnis MHE dažnis, o šios genties santykinio gausumo mažėjimas buvo siejamas su blogėjančia kepenų funkcija. Taip pat buvo nustatyta teigiama koreliacija tarp *Bacteroides* genties santykinio gausumo ir šeimos *Clostridiaceae*, bei genties *Ruminococcus* santykinio gausumo (32). Vertinant pacientų sergančių kepenų ciroze bei MHE viromą nustatyta, kad lyginant su pacientais, sergančiais kepenų ciroze be MHE, pacientai su kognityviniais sutrikimais turi didesnę santykinę gausumą bakteriofagų, siejamų su *Streptococcus*, *Faecalibacterium* ir *Lactobacillus*. Šios sąsajos gali būti stebimos dėl galimo bakteriofagų poveikio bakterijoms, produkuojančioms neuroaktyvius metabolitus taip pat jų įtakos amoniako, laktato ir TGRR gamybai (34). Specifinių bakterijų taksonų nustatymas ateityje potencialiai galėtų padėti vertinti MHE riziką, papildyti ar pakeisti įprastą kognityvinį testavimą psichometriniais testų rinkiniais hepatinei encefalopatijai nustatyti (angl. *Psychometric hepatic encephalopathy score, PHES*), inhibiciniais kontrolės (angl. *Inhibitory control test, ICT*) ir *EncephalApp Stroop* testais, o bakteriofagai galėtų tapti potencialiais MHE gydymo taikiniais, tačiau reikalingi tolesni, didesnių apimčių tyrimai šioje srityje (32–34).

Vertinant žarnyno mikrobiotą pacientams sergantiems kepenų ciroze ūmaus akivaizdžios hepatinės encefalopatijos epizodo (ŪHE) metu nustatyta, kad lyginant su sveikais individualais, kompensuota ir dekompensuota kepenų ciroze be HE, ŪHE metu taip pat būdingas bendras žarnyno mikrobiotos įvairovės sumažėjimas ir specifinė disbiozė. Dekompensuotos kepenų cirozės be HE ir ŪHE metu, lyginant su kompensuota kepenų ciroze, yra nustatomi reikšmingi filų santykinio gausumo pokyčiai: sumažėjęs *Bacteroidetes* ir padidėjęs *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria* santykinis gausumas. Šie pokyčiai leidžia diferencijuoti dekompensuotą cirozę be HE ir ŪHE nuo kompensuotos cirozės. O ŪHE metu būtent *Veillonella parvula* ir kiti filo *Firmicutes* atstovai, ypač pagausėja, lyginant su dekompensuota ciroze. Tyrimo autoriai taip pat nustatė ryšius tarp konkrečių operacinių taksonominių vienetų (angl. *operational taxonomic units, OTU*) ir hepatinės encefalopatijos epizodų pasikartojimų, bendro pacientų vienerių metų išgyvenamumo. Atlikus daugiau tyrimų, tokie pokyčiai galėtų būti naudojami kaip potencialūs prognostiniai ligos eigos žymenys, prevencijos ir gydymo taikiniai (13).

Tyrimuose, kuriuose buvo vertinami kepenų ciroze su akivaizdžia hepatine encefalopatija sergantys pacientai, identifikuoti statistiškai reikšmingi filų, genčių šeimų ir rūšių santykinio gausumo pokyčiai (35,36). Tačiau pastaraisiais metais atliekamuose tyrimuose siekiama įvertinti ne tik mikrobiotos taksonominės sudėties pokyčius hepatinės encefalopatijos metu, bet ir nustatyti kaip kinta metabolitų koncentracijos. Yra žinoma, kad kepenų cirozė sukelia žarnyno mikrobiotos disbiozę, kas lemia ir tam tikrų metabolitų koncentracijų pokyčius išmatose ir kraujyje. Tyrime, kuriame buvo lyginami sveiki individai, pacientai sergantys kepenų ciroze be HE ir pacientai sergantys kepenų ciroze su AHE, buvo nustatyta, kad AHE grupėje buvo mažesnis *Bacteroides* genties santykinis gausumas ir didesnis *Enterococcus*, *Escherichia-Shigella*, *Streptococcus*, *Ralstonia* genčių santykinis gausumas. *Enterococcus*, *Escherichia-Shigella*, *Streptococcus* genčių santykinis gausumas buvo mažiausias sveikų individų grupėje, didesnis kepenų cirozės be HE grupėje ir didžiausias kepenų ciroze su AHE grupėje. Šis santykinio gausumo didėjimas gali būti siejamas su kepenų ligos progresavimu ir ligos sunkumu. Šeimų lygmeniu AHE grupėje buvo nustatytas *Enterobacteriaceae* šeimos santykinio gausumo padidėjimas ir TGRR produkuojančių *Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae* šeimų santykinio gausumo sumažėjimas. Šie pokyčiai gali rodyti TGRR svarbą HE patogenezėje. (35).

TGRR produkuojančių bakterijų svarbą pabrėžia ir kitas tyrimas. Jame nustatyta, kad daugelis bakterijų rūšių, teigiamai koreliuojančių su TGRR gamyba, buvo atvirkščiai susijusios su AHE pasireiškimu ir kepenų cirozės sunkumu. Vertinant pacientus, sergančius kepenų ciroze, buvo siekiama nustatyti mikrobiotos sąsajas su buvusiu ar naujai pasireiškusiu AHE. Išskirtos 8 bakterijų rūšys, kurių santykinis gausumas pacientams su AHE anamneze yra mažesnis. Vertinant bakterijas, kurių santykinio gausumo pokyčiai galėtų prognozuoti AHE pasireiškimą ateityje – statistiškai reikšmingų rezultatų nustatyta nebuvo (36). Kitame tyrime buvo nustatyta, kad lyginant su sveikais individais bei kompensuota ciroze, dekompensuotos cirozės su HE grupėje reikšmingai padidėjo ureazę gaminančio, amoniaką produkuojančio *Streptococcus salivarius*, gausumas (37). Su HE taip pat siejama siejama ir *Phocaeicola vulgatus* rūšis, kurios santykinio gausumo padidėjimas siejamas su didesne HE ir hiperamonemijos rizika po TIPS implantavimo (39).

Su kepenų ciroze ir HE taip pat yra siejama ir SIBO, kuris siejamas su žarnyno epitelinio barjero pažeidimu, gleivinės uždegimu ir malabsorbcija. Viename iš tyrimų vertinant pacientus, su nustatytu SIBO, buvo patvirtinta sąsaja tarp blogesnės kepenų funkcijos, slaptosios HE pasireiškimu ir vandenilį produkuojančio SIBO (H-SIBO), tačiau reikšmingos sąsajos su metaną produkuojančiu SIBO (M-SIBO) nustatyta nebuvo (41).

Hepatinei encefalopatijia būdingas mikrobiotos išskyrimas ir patvirtinimas priežastiniais ryšiais galėtų sukurti naujas prevencines, diagnostines ir gydymo kryptis. Siekiant nustatyti galimą priežastinį ryšį tarp HE ir žarnyno mikrobiotos, buvo analizuoti plataus masto viso genomo asociacijų tyrimų (angl. *genome-wide association studies*, *GWAS*) statistiniai duomenys. Tyrime nustatyta su HE neigiamai susijusi eilė *Bifidobacteriales*, šeima *Bifidobacteriaceae*, gentis *Bifidobacterium*, tačiau pritaikius bonferroni korekciją, statistiškai reikšmingas priežastinis ryšys patvirtintas nebuvo. Ateityje, nustčius priežastinius ryšius, jie galėtų tapti naujais terapiniais taikiniais ir papildyti naudojamą gydymo algoritmą (42).

Vertinant atliktus tyrimus, šiuo metu šios tematikos tyrimai yra per daug heterogeniški, jų dizainai skiriasi, imties dydžiai yra maži, tiriamos ir lyginamos skirtingos žmonių populiacijos ir mėginių tipai: seilės, išmatos, biopsijos. Taip pat vertinami įvairūs HE laipsniai ne vienodo gydymo fone. Dėl šių priežasčių vienos išvados daryti negalima, tačiau visi analizuoti tyrimai pateikia statistiškai reikšmingus rezultatus, kurių analizė leidžia pamatyti mikrobiotos įvairovės, gausumo ir specifinių pokyčių potencialią svarbą HE patofiziologijoje, diagnostikoje ir gydyme.

3.3 HEPATINĖS ENCEFALOPATIJOS GYDYMAS IR JO RYŠYS SU MIKROBIOTA

3.3.1 HEPATINĖS ENCEFALOPATIJOS GYDYMAS

Remiantis Amerikos kepenų ligų tyrimų asociacijos (angl. *American Association for the Study of Liver Disease*, *AASLD*) bei Europos kepenų ligų tyrimų asociacijos (angl. *The European Association for the Study of the Liver*, *EASL*) gairėmis, hepatinės encefalopatijos gydyme yra taikomos nemedikamentinės ir medikamentinės priemonės. Lietuvoje hepatinės encefalopatijos gydymas taip pat remiasi šiomis gairėmis (5). Nemedikamentinės HE gydymo priemonės apima pakankamą paros energijos poreikio sunaudojimą (35–40 kcal/kg), suvartojamos baltymų normos (1,2–1,5 g/kg) per parą palaikymą, valgymą nedideliais kiekiais, jeigu yra indikacijų – papildų vartojimą (8).

Slaptosios hepatinės encefalopatijos gydymui yra pirmiausiai skiriami neabsorbuojami disacharidai (laktuliozė), taip pat gali būti skiriamas ir/arba rifaksiminas. Šiuo metu nėra patikimų įrodymų, kad tai sumažina akivaizdžios hepatinės encefalopatijos riziką, tačiau klinikinis pagerėjimas šios būklės metu leidžia netiesiogiai patvirtinti diagnozę (lot. *ex juvantibus* principas) (22).

Nustačius III–IV laipsnio akivaizdžią hepatinę encefalopatiją pacientas turi būti gydomas intensyvios terapijos skyriuje dėl didelės kvėpavimo funkcijos sutrikimo rizikos. Po pirmojo akivaizdžios hepatinės encefalopatijos epizodo, pacientui turėtų būti taikoma provokuojančių

veiksnių korekcija, antrinė profilaktika laktulioze. Pacientas turėtų būti nukreipiamas į transplantacijos centrą siekiant įvertinti galimus tolimesnius gydymo veiksmus, įskaitant kepenų transplantaciją. Jeigu epizodas pasikartoja 6 mėnesių bėgyje nuo pirmojo epizodo, antrinė profilaktika taikoma skiriant laktuliozę ir rifaksimną (22). Jeigu gydymas nėra veiksmingas, išlieka klinikiniai požymiai gali būti skiriamos BCAA, LOLA, neomicinas arba metronidazolis (8).

Kepenų transplantacija svarstyta pacientams, sergantiems pasikartojančia arba nuolatine HE, o įvertinimas turėtų būti atliekamas po pirmojo akivaizdžios hepatinės encefalopatijos epizodo. Indikacija kepenų transplantacijai yra gydymui refrakteri HE esant kepenų nepakankamumui (8,22).

Atliekami tyrimai siekiant įvertinti išmatų mikrobiotos transplantacijos naudą, kuri šiuo metu nėra rutiniškai rekomenduojama. Šis metodas padėtų atkurti žarnyno mikrobiotą, tačiau kol kas trūksta didelės apimties klinikinių tyrimų, nagrinėjančių šios procedūros veiksmingumą, efektyvumą (22).

3.3.2 LAKTULIOZĖ IR PROBIOTIKAI

Laktuliozė, neabsorbuojamas disacharidas, yra pirmo pasirinkimo HE prevencijos ir gydymo būdas. Tikslinė dozė nėra nustatyta, tačiau skiriant laktulioze, vaisto dozė turėtų būti titruojama taip, kad pacientas tuštintųsi 2-3 kartus per dieną. Laktuliozė sukelia laisvinamąjį osmosinį poveikį, taip trumpina žarnyno tranzito laiką, rūgština terpę, sumažina amoniako absorbciją iš žarnyno spindžio (8,9,22). Pastaraisiais metais yra atliekami tyrimai su laktulioze, siekiant įvertinti jos įtaką žarnyno mikrobiotai, metabolitų produkcijai ir su šiais pokyčiais siejamoms klinikinėms baigtims pacientams, sergantiems kepenų ciroze ir hepatine encefalopatija (4 lentelė).

Laktuliozės poveikis gali būti susijęs ir su žarnyno mikrobiotos moduliacija. Manoma, kad laktuliozė veikia kaip prebiotikas, gali moduluoti žarnyno mikrobiotos sudėtį ir metabolitų produkciją. Viena tyrimų, vertinant pacientus, sergančius kepenų ligomis nustatyta, kad laktulioze gydytiems pacientams, lyginant su negydytais, išmatų mėginiuose buvo nustatytas reikšmingai padidėjęs *Bifidobacterium* rūšių santykinis gausumas. Pacientams su padidėjusiu *Bifidobacterium* gausumu išmatų mėginyje buvo nustatyta padidėjusi TGRR (ypač acetato), antrinių ir modifikuotų tulžies rūgščių ir indolo metabolitų koncentracija bei sumažėjusi konjuguotų pirminių tulžies rūgščių koncentracija. Tai rodo, kad laktuliozė didina *Bifidobacterium* santykinį gausumą, o tas lemia pasikeitusį žarnyno metabolizmą. *Bifidobacterium* metabolizuoja laktuliozę, produkuoja dideles acetato koncentracijas, rūgština žarnų spindį. Padidėjusi *Bifidobacterium* gausa buvo statistiškai reikšmingai neigiamai susijusi su spontaniniu bakteriniu peritonitu. Vertinant pacientų išgyvenamumą, nustatyta, kad padidėjęs *Bifidobacterium* rūšių gausumas yra siejamas su geresniu 90

dienų išgyvenamumu. Bifidobakterijos ir laktuliozė – galimas simbiotinis ryšys (31). O teigiamą bifidobakterijų naudą patvirtina ir anksčiau nagrinėtas tyrimas, kuris rodo, kad didesnis bifidobakterijų santykinis gausumas yra susijęs ir su mažesne HE rizika (42).

Vis dėl to šie pokyčiai nėra vienareikšmiai. Kitame tyrime, lyginant MHE sergančius pacientus, gydytus laktulioze ir negydytus, statistiškai reikšmingų mikrobiotos sudėties skirtumų nustatyta nebuvo. Tačiau vertinant atsaką į gydymą laktulioze, tarp pacientų reagavusių į gydymą (po gydymo laktulioze nenustatyta MHE, arba patvirtinta tik vienu, bet ne dviem testais) ir nereagavusių, buvo nustatytas statistiškai reikšmingas skirtumas tarp žarnyno mikrobiotos sudėties filų lygmeniu. Taip pat į laktuliozę reaguojantiems pacientams nustatytas sumažėjęs aminorūgščių ir angliavandenių metabolizmas, tuo tarpu nereaguojantiems – padidėjęs šių metabolinių kelių aktyvumas. Šie duomenys rodo, kad žarnyno mikrobiotos sudėtis ir funkcinės savybės gali daryti įtaką laktuliozės terapiniam veiksmingumui. Vertinant klinikinės baigtis laktuliozės grupėje buvo nustatytas statistiškai reikšmingai didesnis MHE atsistatymo dažnis, pagerėjusi kepenų funkcija, sumažėjusi amoniako koncentracija. Vertinant gyvenimo kokybės pokyčius, statistiškai reikšmingas rezultato pagerėjimas laktuliozės grupėje buvo nustatytas tik vertinant pacientų fizinį pajėgumą, bet ne kitus gyvenimo kokybės vertinimo aspektus (40).

Siekiant praplėsti gydymo galimybes yra pradėti tirti ir probiotikai. Manoma, kad žarnyno mikrobiotos moduliacija gali būti reikšminga ne tik HE gydyme, bet ir prevencijoje. TIPS implantavimas yra veiksmingas metodas, taikomas pacientams, sergantiems kepenų ciroze, kuriems pasireiškė portinės hipertenzijos komplikacijos. Tačiau po šios procedūros ženkliai didėja HE rizika. Atliktame tyrime siekiant įvertinti probiotikų (*Bifidobacterium* ir *Lactobacillus*) naudą po TIPS implantavimo, buvo nustatyta, kad pacientams, gaunantiems probiotikus, buvo nustatytas statistiškai reikšmingai mažesnis AHE dažnis ir hospitalizacijų poreikis, taip pat - pagerėjusios kognityvinės funkcijos. Vertinant pacientus, gaunančius probiotikus ir kontrolinę grupę, kitų, su ciroze susijusių komplikacijų dažnis (kraujavimas iš varikozinių venų, infekcijos ir kt.) statistiškai reikšmingai nesiskyrė. Remiantis šio tyrimo rezultatais, galima daryti išvadą, kad probiotikų skyrimas, kaip prevencijos priemonė, gali gerinti pacientų klinikines išėtis (43).

Šiuo metu HE gydymui ir mikrobiotos moduliacijai yra pradėtas tirti VE303 – apibrėžtas 8 kloninių bakterijų padermių konsorciūmas. Šiuo metu yra publikuotas tik vienas klinikinis tyrimas, vertinantis VE303 poveikį HE gydyme. Tyrime nustatyta, kad VE303 taikytas pacientams su AHE anamneze, jau gydomiems laktulioze ir rifaksiminu buvo saugus ir gerai toleruojamas. Taip pat nustatyta, kad žarnyne įsitvirtino 2 iš 8 VE303 bakterijų padermių, o išmatų mėginiuose padidėjo

butirato kiekis. Šie pokyčiai - siejami su PHES rezultatų pagerėjimu, tačiau kol kas statistiškai reikšmingų rezultatų nėra (44).

4 lentelė. Laktuliozės ir probiotikų įtaka žarnyno mikrobiota, klinikinėms baigtims.

Autorius, metai	Tyrimo tipas	Vertinama	Imties dydis	Tiriamieji	Intervencija	Rezultatai
Odenwald et al., 2023 m. (31)	PKA	Laktuliozės vartojimo įtaką žarnyno mikrobiotai ir klinikinėms baigtims	N=262	Pacientai, sergantys ūminėmis ir lėtinėmis kepenų ligomis 1) Gydyti laktulioze 2) Negydyti laktulioze	-	Laktuliozės grupėje: • Padidėjęs <i>Bifidobacterium</i> gausumas* • Padidėjęs <i>Bifidobacterium</i> gausumas siejamas sumažėjusiu SBP dažniu* • Padidėjęs <i>Bifidobacterium</i> gausumas siejamas su geresniu 90 d. išgyvenamumu*
Wang et al., 2019 (40)	RCT	Laktuliozės vartojimo įtaką žarnyno mikrobiotai, klinikinėms baigtims	N=98	Pacientai sergantys KC ir MHE	1) Kontrolė 2) Laktuliozė (dozė parenkama individualiai, 60d.)	Laktuliozės grupėje: • Nenustatyta statistiškai reikšmingų mikrobiotos sudėties skirtumų • Statistiškai reikšmingi mikrobiotos skirtumai nustatyti tarp pacientų, reagavusių į gydymą laktulioze ir nereagavusių, vertinant <i>Actinobacteria</i>, <i>Bacteroidetes</i>,

						Firmicutes ir Proteobacteria filus • Sumažėjusi amoniako koncentracija* • Dažnesnė MHE regresija* • Geresnė kepenų funkcija* • Geresnis fizinis pajėgumas*
Quan et al., 2025 m. (43)	RCT	Ar probiotikai (<i>Bifidobacterium</i> ir <i>Lactobacillus</i>) sumažina AHE riziką ir pagerina kognityvines funkcijas per 24 savaites po TIPS	N=142	Pacientai sergantys KC, kuriems atliekama TIPS	1) Kontrolė 2) Probiotikai (<i>Bifidobacterium</i> ir <i>Lactobacillus</i>) (2 g 3k./d., 3 mėn. po TIPS)	Probiotikų grupėje: • Mažesnis AHE dažnis po TIPS* • Pagerėję kognityvinių testų rezultatai (NCT-A, DST)* • Nebuvo stebėtas statistiškai reikšmingas su KC susijusių komplikacijų dažnio sumažėjimas
Bloom et al., 2025 m. (44)	RCT	VE303 (8 kloninių bakterijų konsorciumo) saugumą ir efektyvumą gydant HE.	N=18	Pacientai sergantys KC ir nustatyta AHE anamnezėje	1) Placebo 2) VE303 (14d.)	VE303 buvo gerai toleruojamas, nustatytos tendencijos, tačiau statistiškai reikšmingų rezultatų nenustatyta

*p < 0.05

PKA, prospektyvinė kohortinė analizė; SBP, spontaninis bakterinis peritonitas; RCT, atviras atsitiktinių imčių kontroliuojamas klinikinis tyrimas; KC, kepenų cirozė; MHE, minimali hepatinė encefalopatija; AHE, akivaizdi hepatinė encefalopatija; TIPS, transjugulinis intrahepatinis portosisteminis šuntas; NCT-A, skaičių sujungimo testas A; DST, skaičių ir simbolių testas; HE, hepatinė encefalopatija.

3.3.3 RIFAKSIMINAS

Rifaksiminas yra geriamasis, plataus veikimo spektro antibiotikas, veikiantis žarnyne ir beveik neabsorbuojamas sistemiškai (45). Įprastai rifaksiminas yra skiriamas po 1100-1200 mg per parą, kuomet laktuliozė nėra pakankamai veiksminga (22,46). Jis veikia prieš gram neigiamas ir gram teigiamas bakterijas, ir yra plačiai naudojamas pacientams, sergantiems kepenų ciroze (45). Yra įrodytas šio vaisto saugumas ir efektyvumas gydant pasikartojančią hepatinę encefalopatiją, tačiau jo veikimo mechanizmas nėra iki galo paaiškintas (45,47).

Manoma, kad rifaksiminas mažina žarnyno mikrobiotos pokyčių sukeltą sisteminių uždegiminių atsaką moduliuojant žarnyno mikrobiotą (5 lentelė). Viena iš tyrimų, pacientams su kepenų ciroze ir HE, rifaksimino vartojimas buvo siejamas su sumažėjusiu burnos ertmės mikroorganizmų santykinio gausumo žarnyno mikrobiotoje. Rifaksiminas sumažino *Streptococcus spp.*, *Veillonella spp.*, *Akkermansia* ir *Hungatella* santykinį gausumą, o šios bakterijos pasižymi sialidazės aktyvumu ir prisideda prie žarnyno mucino barjero pažeidimo. Po rifaksimino vartojimo taip pat buvo nustatyta mažesnė cirkuliuojančių neutrofilų *Toll-like* 4 receptorių (TLR-4) ekspresiją ir TNF- α koncentracija plazmoje ir didesnė TNF- α , interleukino-17E (IL-17E), interleukino-17A (IL-17A) koncentracija išmatose. Šie pokyčiai siejami su sumažėjusiu sisteminiu uždegiminiu atsaku, žarnyno barjero atsistatymu ir padidėjusiu atsparumu patogenams. Vertinant klinikinę baigtį, pacientams, vartojusiems rifaksimino buvo nustatytos geresnės kognityvinės funkcijos ir mažesnė infekcijų tikimybė (47).

Kitame tyrime buvo siekiama įvertinti rifaksimino poveikį amoniako koncentracijai, endotoksinų aktyvumui ir kognityvinėms funkcijoms, pacientams, sergantiems dekompensuota ciroze. Pacientams, kuriems tyrimo pradžioje buvo nustatyta didelė amoniako koncentracija ir endotoksinų aktyvumas, po gydymo rifaksimino buvo stebimi statistiškai reikšmingi sumažėjimai, o endotoksinų aktyvumo pokytis tiesiogiai koreliavo su amoniako koncentracijos mažėjimu. Vertinant žarnyno mikrobiotos sudėtį ir kognityvines funkcijas, gauti rezultatai antrino anksčiau aptarto tyrimo rezultatus. Po gydymo rifaksimino buvo nustatytas statistiškai reikšmingas *Veillonella* ir *Streptococcus* santykinio gausumo sumažėjimas bei kognityvinių funkcijų pagerėjimas. Vertinant bendrą mikrobiotos įvairovę, rifaksimino vartojimas nebuvo susijęs su reikšmingais įvairovės pokyčiais (48).

Vertinant rifaksimino, kaip ilgalaikę (12 sav.) profilaktikos priemonę kepenų ciroze sergantiems pacientams, su buvusia HE, taip pat buvo nustatyta, kad rifaksiminas mažina amoniako koncentraciją, gerina kognityvines funkcijas. Taip pat buvo įrodyta, kad profilaktinis, ilgas

rifaksimino vartojimas nebuvo susijęs su rezistomo pokyčiais (49). Kitame tyrime buvo nustatyta, kad ilgas rifaksimino vartojimas (6 mėn.) mažesne nei įprasta doze (800 mg per parą), mažina bendrą komplikacijų riziką. Rifaksimino vartojimas statistiškai reikšmingai sumažino ne tik hepatinės encefalopatijos, bet ir ascito paūmėjimų, kraujavimo iš skrandžio varikozinių venų dažnį. Tyrime buvo nustatyta, kad rifaksimino vartojimas lėmė ilgesnį išgyvenamumą pacientams, su pažengusia dekompenzuota kepenų ciroze, tačiau bendro išgyvenamumo, lyginant su kontrolinę grupę – nepakeitė (46).

5 lentelė. Rifaksimino įtaka žarnyno mikrobiotai, klinikinėms baigtims.

Autorius, metai	Tyrimo tipas	Vertinama	Imties dydis	Tiriamieji	Intervencija	Rezultatai
Patel et al., 2021 m. (47)	RCT	Rifaksimino poveikis sisteminiam uždegimui	N=38	Pacientai sergantys KC ir HE	1) Placebas 2) Rifaksim iną (550mg 2k./d., 90 d.)	Rifaksiminas: • Nesumažino 50 % neutrofilų oksidacinio atsako ($p = 0,48$) • Pagerino kognityvinę funkciją (PHES testas)* • Sumažino cirkuliuojančių neutrofilų TLR-4 ekspresiją ir TNF-α konc. plazmoje* • Sumažino <i>Streptococcus spp</i>, <i>Veillonella spp</i>, <i>Akkermansia</i> ir <i>Hungatella</i> santykinį gausumą išmatose • Padidino TNF-α, IL-17E, IL-17A konc. išmatose* • Rifaksimino vartojimas siejamas su mažesne infekcijų rizika

Kaji et al., 2017 m. (48)	PIT	Rifaksimino poveikis HE ir žarnyno mikrobiotai	N=20	Pacientai, sergantys dekompensuota KC	Rifaksiminas (400 mg, 3k./d., 4 sav.)	Rifaksiminas: • Sumažino hiperamonemiją* • Sumažino endotoksino aktyvumą* • Pagerino kognityvines funkcijas (NCT-A testas)* • Žarnyno mikrobiotos įvairovės pokyčiai (p = 0.544) • Sumažino <i>Veillonella</i> ir <i>Streptococcus</i> santykinį gausumą*
Yu et al., 2022 m. (49)	PIT	Profilaktinis rifaksimino vartojimas	N=21	Pacientai, sergantys KC ir nustatyta HE anamnezėje	Rifaksiminas (400 mg, 3k./d., 12 sav.)	• Sumažino hiperamonemiją* • Pagerino kognityvines funkcijas (NCT-A, DST testai)* • Žarnyno mikrobiotos įvairovės ir sudėties pokyčiai (p > 0.05) • Rezistomo (antibiotikų atsparumo genų) pokyčiai (p > 0.05)
Zeng et al., 2021 m. (46)	RCT	Mažos rifaksimino dozės ir komplikacijų dažnis, išgyvenamumas	N=20 0	Pacientai sergantys dekompensuota cirozė	1) Kontrolė 2) Rifaksiminas (400 mg 2 k./d., 6 mėn.)	• Mažesnis bendrų cirozės komplikacijų dažnis* • Mažesnis ascito paūmėjimo, HE ir kraujavimo iš skrandžio varikozinių venų dažnis* • Ilgesnis išgyvenamumas be

						kepenų transplantacijos ($p > 0.05$) • Ilgesnis išgyvenamumas be kepenų transplantacijos, kai Child-Pugh $\geq 9^*$
--	--	--	--	--	--	---

* $p < 0.05$

RCT, atviras atsitiktinių imčių kontroliuojamas klinikinis tyrimas; KC, kepenų cirozė; HE, hepatinė encefalopatija; PHES, psichometrinis testų rinkinys; TLR-4, Tool-like 4 receptoriai; TNF- α , tumoro nekrozės faktorius- α ; IL-17E, interleukinas-17E; IL-17A, interleukinas-17A; PIT, prospektyvus intervencinis vienos grupės tyrimas; NCT-A, skaičių sujungimo testas A; DST, skaičių ir simbolių testas

3.3.4 IŠMATŲ MIKROBIOTOS TRANSPLANTACIJA

Prieš tai analizuoti gydymo būdai yra patvirtinti ir naudojami rutiniškai (22). Tačiau pastaraisiais metais yra ieškoma naujų gydymo būdų pacientams, sergantiems kepenų ciroze ir HE, kurie jau vartoja laktuliozę ir rifaksimį. Vienas iš plačiai tiriamų gydymo metodų, kuris tiesiogiai moduliuoja žarnyno mikrobiotą, yra išmatų mikrobiotos transplantacija (50,51). Tai yra sveiko donoro išmatų transplantacija į recipientų žarnyną, siekiant moduluoti žarnyno mikrobiotą ir gydyti ligas, susijusias su disbioze. Išmatų mikrobiotos transplantacija gali būti atliekama keliais būdais: kolonoskopijos metu, taikant klizmą, taip pat per viršutinį virškinimo traktą ezofagogastroduodenoskopijos metu arba per enterinius zondus. Tiriamos galimybės šią procedūrą atlikti ir vartojant kapsules, tačiau kol kas rezultatai nėra vienareikšmiai. Šiuo metu yra įrodyta, kad tai yra efektyvus ir saugus būdas gydyti pasikartojančią *Clostridium difficile* infekciją, tačiau yra aktyviai tiriamos ir kitos indikacijos šiai procedūrai (52). Yra tikimasi, kad pacientams, sergantiems HE, išmatų mikrobiotos transplantacija galėtų moduluoti mikrobiotos sudėtį, atkurti žarnyno epitelinio barjero vientisumą ir sumažinti amoniako absorbciją (21).

Klinikiniuose tyrimuose nustatyta, kad ši procedūra turi teigiamą poveikį pacientams, sergantiems kepenų ciroze ir hepatine encefalopatija (6 lentelė). Vienne iš tyrimų, siekiant įvertinti veiksmingumą buvo nustatyta, kad nepriklausomai nuo taikomos IMT dozės ir būdo, HE recidyvo dažnis IMT grupėse buvo mažesnis, lyginant su placebo grupe (50). Kitame tyrime nustatyta, kad pacientams gaunantiems IMT pagerėja kognityvinės funkcijos, vertinamos *PHES* ir *EncephalApp Stroop* testais ir fiksuojamas mažesnis hospitalizacijų dažnis (53).

Tyrimas, vertinęs ilgalaikį IMT poveikį (>12 mėn.) parodė, kad teigiami gydymo rezultatai gali išlikti. Lyginant su standartiniu gydymu, pacientams, kuriems buvo atlikta IMT, viso stebėjimo

laikotarpiu nustatoma geresnė kognityvinė funkcija, mažesnis hospitalizacijų ir HE pasikartojimų dažnis (54).

Svarbu vertinti, kad IMT saugumas ir efektyvumas priklauso ir nuo donorų bei recipientų savybių. Tiriant šiuos veiksnius, nustatyta, kad bendrai, IMT pagerina pacientų kognityvines funkcijas, tačiau šis poveikis priklauso nuo IMT donoro ir recipiento žarnyno mikrobiotos. Su PHES gerėjimu siejamos *Bifidobacterium adolescentis* ir *Bifidobacterium angulatum*, produkujančios TGRR. Recipientai, kurie geriausiai reagavo į IMT, turėjo didesnę *Bifidobacterium* santykinį gausumą, taip pat didesnę kitų žinomų naudingų taksonų kiekį tiek tyrimo pradžioje, tiek viso tyrimo metu. Mažesni rezultatai buvo stebimi tų recipientų, kurie IMT gavo iš donorų, kurių TGRR koncentracija išmatose buvo mažiausia (55). Didžiausias mikrobiotos įsitvirtinimas nustatytas pacientams, kuriems prieš IMT buvo nustatytas didesnis *Lachnospiraceae* santykinis gausumas, kas buvo siejama su retesniu HE recidyvu. Pacientams, kuriems pasikartėjo HE, buvo nustatytas mažesnis FMT mikrobiotos įsitvirtinimas. Taip pat nustatytos bakterijų šeimos, kurių santykinis gausumas prieš intervenciją, buvo susijęs su didesne arba mažesne HE recidyvo rizika (50).

Bendrai, IMT moduliuoja žarnyno mikrobiotą. Lyginant su pacientais, gaunančiais standartinį gydymą, IMT pacientams nustatoma padidėjusi žarnyno mikrobiotos įvairovė (53,56). O tyrimas, vertinęs ilgalaikį efektą nustatė, kad mikrobiotos sudėtis išlieka pastovi, lyginant ankstyvąjį ir vėlyvąjį laikotarpį po IMT, bet negrįžtą į prieš intervenciją buvusią sudėtį. Tai rodo, kad mikrobiotos sudėties pokyčiai po IMT gali būti ilgalaikiai (54).

Tyrime, kuriame buvo vertinamas IMT poveikis žarnyno mikrobiotos funkciniais pokyčiams taip pat buvo nustatyti teigiami pokyčiai. Po IMT Žarnyne padidėjo E-kadherino ir defenzino A5 ir sumažėjo uždegimo žymenų IL-6 ir serumo lipopolisacharidus prisijungiančio baltymo (angl. *Lipopolysaccharide-binding protein*, LBP) (56). Nustatyta, kad IMT mažina sisteminį uždegimą o tai lemia geresnę kognityvinę funkciją (57).

Nors ir nagrinėjamuose tyrimuose yra nustatyta IMT nauda, tačiau šiuo metu klinikiniai tyrimai yra atliekami su mažomis pacientų imtimis, tiriamos skirtingos populiacijos ir taikoma ne vienoda intervencija, todėl siekiant patvirtinti IMT naudą hepatinės encefalopatijos gydyme, reikalingi didesnės apimties tyrimai šioje srityje.

6 lentelė. Išmatų mikrobiotos transplantacijos įtaka žarnyno mikrobiotai, klinikinėms baigtims.

Publikacijos	Tyrimo tipas	Tyrimo tikslas	Imties dydis	Tiriamieji	Intervencija	Rezultatai
--------------	--------------	----------------	--------------	------------	--------------	------------

autorius, metai						
Bajaj et al., 2025 (50)	RCT	Įvertinti IMT (klizma, kapsulės) saugumą ir efektyvumą	N=60	Pacientai, sergantys ciroze ir HE, gydomi laktulioze ir rifaksiminu	1) 3 Placebo dozės 2) 2 placebo dozės, 1 aktyvi IMT dozė 3) 1 placebo dozė, 2 aktyvios IMT dozės 4) 3 aktyvios IMT dozės (IMT iš dviejų donorų)	• IMT grupėse – retesnis HE recidyvas, geresnė gyvenimo kokybė • Didesnis mikrobiotos įsitvirtinimas siejamas su didesniu <i>Lachnospiraceae</i> santykiniu gausumu ir retesniu HE recidyvu • <i>Prevotellaceae</i>, <i>Leuconostocaceae</i> buvo susijusios su didesne HE recidyvo rizika • <i>Bacteroidaceae</i>, <i>Eubacteriaceae</i>, <i>Lachnospiraceae</i> – susijusios su mažesne HE recidyvo rizika
Bajaj et al., 2017 m. (53)	RCT	Įvertinti IMT (klizma) saugumą ir efektyvumą lyginant su standartiniu gydymu	N=20	Pacientai, sergantys ciroze ir pasikartojančia AHE (>2 epizodai), gydomi laktulioze ir rifaksiminu	1) Standartinis gydymas 2) 5 dienas antibakterinis gydymas, po jo – viena dozė IMT (iš vieno donoro su ↑ <i>Lachnospiraceae</i> ir	IMT grupėje: • IMT buvo saugus, vertinant su IMT susijusius rimtus nepageidaujamus reiškinius. • Fiksuota mažiau nepageidaujamų reiškinių,

					Ruminococcae)	pakartotinių hospitalizacijų. • Pagerėję kognityvinių testų rezultatai (<i>PHES</i>, <i>EncephalApp Stroop</i>) • Didesnė mikrobiotos įvairovė ir naudingų bakterijų taksonų santykinis gausumas
Bloom et al., 2022 m. (55)	PT	Įvertinti IMT (kapsulės) saugumą ir efektyvumą vertinant donorus ir recipientus	N=10	Pacientai, sergantys ciroze su AHE (≥ 1 epizodas), gydomi laktulioze ir rifaksiminu	15 IMT kapsulių (5 dozės per 3 sav.) iš 5 skirtingų donorų	• IMT pagerino kognityvines funkcijas (PHES testas) • Geresni PHES rezultatai siejami su <i>Bifidobacterium adolescentis</i> ir <i>Bifidobacterium angulatum</i>
Bajaj et al., 2019 m. (54)	RCT	Įvertinti ilgalaikį IMT (klizma) poveikį (>12 mėn.)	N=17	Pacientai, sergantys ciroze su HE, gydomi laktulioze, rifaksiminu ir PPI	1) Standartinis gydymas 2) 5 dienas antibakterinis gydymas, po jo – viena dozė IMT (iš vieno donoro)	IMT grupėje: • Mažiau hospitalizacijų, recidyvų • Geresnė kognityvinė funkcija • Ilgalaikis mikrobiotos persitvarkymas

Bajaj et al. 2019 m. (56)	RCT	Įvertinti IMT (kapsulės) saugumą ir efektyvumą, įtaką žarnyno mikrobiotai	N=20	Pacientai, sergantys ciroze ir pasikartojančia HE (>2 epizodai), gydomi laktulioze ir rifaksiminu	1) Placebo 2) IMT 15 kapsulių (iš vieno donoro, su ↑ Lachnospiraceae ir Ruminococcaceae)	IMT grupėje: • Pagerėjo kognityvinė funkcija (EncephalApp) • Didesnė žarnyno gleivinės mikrobiotos įvairovė (↑<i>Ruminococcaceae</i> ir <i>Bifidobacteriaceae</i>, ↓ <i>Streptococcaceae</i> ir <i>Veillonellaceae</i>) • Žarnyne padidėjo E-kadherino ir defenzino A5, sumažėjo IL-6 ir serumo LBP
Bajaj et al., 2019 m. (57)	RCT	Įvertinti IMT (kapsulės) poveikį žarnyno-smegenų ašiai	N=20	Pacientai, sergantys ciroze ir pasikartojančia HE (>2 epizodai), gydomi laktulioze ir rifaksiminu	1) Placebo 2) IMT 15 kapsulių (iš vieno donoro, su ↑ Lachnospiraceae ir Ruminococcaceae)	IMT grupėje • Pagerėjo kognityvinė funkcija (EncephalApp) • Sumažėjo serumo IL-6, LBP • IMT padidino tulžies rūgščių dekonjugaciją ir antrinių tulžies rūgščių formavimą išmatose ir serume. • Placebo grupėje reikšmingų

						pokyčių nenustatyta
--	--	--	--	--	--	------------------------

RCT, atviras atsitiktinių imčių kontroliuojamas klinikinis tyrimas; IMT, išmatų mikrobiotos transplantacija; HE, hepatinė encefalopatija; AHE, akivaizdi hepatinė encefalopatija; PHES, psichometrinis testų rinkinys; PT, pilotinis tyrimas; PPI, protonų pompos inhibitoriai; IL-6, interleukinas-6, LBP, lipopolisacharidus prisijungiantis baltymas.

4. IŠVADOS

1. Hepatinė encefalopatija yra dažna lėtinių ir ūminių kepenų ligų komplikacija, kurios klinikiniam pasireiškimui būdingas platus kognityvinių sutrikimų spektras. Hepatinės encefalopatija yra klasifikuojama pagal keturias ašis: etiologiją, simptomų intensyvumą, pasireiškimo eigą laike ir provokuojančius veiksnius. Dažniausiai hepatinė encefalopatija pasireiškia pacientams, sergantiems kepenų ciroze, o jos pasireiškimas rodo, kad kepenų cirozė yra dekompensuota. Vertinant epidemiologinius duomenis yra stebimas stabiliai didėjantis dekompensuotos kepenų cirozės ir kartu hepatinės encefalopatijos paplitimas. Hiperamonemijos sukeltas neurotoksiškumas išlieka pagrindine hepatinės encefalopatijos patogenezės teorija, tačiau pastarųjų metų moksliniuose straipsniuose yra pabrėžiama sisteminio uždegimo, disbiozės, sutrikusio žarnyno barjero svarba. Geresnis patogenezės supratimas, disbiozės mechanizmo supratimas leistų praplėsti iki šiol naudojamas gydymo taktikas. Šiuo metu standartinis hepatinės encefalopatijos gydymas apima laktuliozę, rifaksimimą, taip pat gali būti skiriamos geriamosios šakotosios amino rūgštys, L-ornitino L-aspartatas, neomicinas ar metronidazolis.
2. Pacientams, sergantiems hepatine encefalopatija, būdinga sumažėjusi žarnyno mikrobiotos įvairovė ir gausumas. Hepatinei encefalopatijai, skirtingiems jos laipsniams, yra būdinga specifinė disbiozė, bakterijų taksonų, metabolitų koncentracijos. Šie pokyčiai siejami su hepatinės encefalopatijos išsivystymu ir progresavimu, klinikinėmis baigtimis, tačiau priežastiniai ryšiai nėra nustatyti ir patvirtinti. Mikrobiotos ištyrimas pacientams, sergantiems kepenų ciroze, galėtų leisti įvertinti hepatinės encefalopatijos pasireiškimo riziką, o mikrobiotos „parašo“ nustatymas galėtų papildyti ar palengvinti įprastą diagnostiką. Naujų terapinių taikinių nustatymas, galėtų atverti naujas gydymo galimybes, orientuotas į žarnyno mikrobiotos ir barjero stiprinimą.
3. Laktuliozės gydymo fone pradinė pacientų žarnyno mikrobiota gali lemti atsaką į gydymą, o didėjantis potencialiai naudingų bakterijų gausumas siejamas su geresnėmis klinikinėmis išieitimis. Probiotikai pacientams, sergantiems kepenų ciroze, hepatine encefalopatija yra gerai toleruojami. Nustatyta, kad profilaktinis probiotikų skyrimas gali gerinti klinikines baigtis, tačiau rezultatai išlieka nevienareikšmiai dėl tyrimų heterogeniškumo ir jų trukumo šioje srityje. Rifaksiminas mažina sisteminį uždegimą ir gerina klinikines baigtis. Vertinant profilaktinį

rifaksimino poveikį, gydymą mažesnėmis dozėmis yra stebimi teigiami rezultatai ir geresnės klinikinės išeitys. Išmatų mikrobiotos transplantacija taip pat gerina klinikines išeitis, tačiau šio metodo efektyvumas priklauso nuo donoro ir recipiento savybių, mikrobiotos įsitvirtinimo.

5. REKOMENDACIJA

Žarnyno mikrobiotos ir hepatinės encefalopatijos ryšys mokslinėje literatūroje ir klinikiniuose tyrimuose yra plačiai nagrinėjamas, tačiau vis dar trūksta tyrimų, galinčių aiškiai įvardinti hepatinės encefalopatijos patogenezę, ligą provokuojančius mikrobiotos pokyčius ir taikomo gydymo poveikį žarnyno mikrobiotai. Yra įrodytas laktuliozės ir rifaksimino saugumas ir efektyvumas, tačiau tyrimų su probiotikais ir išmatų mikrobiotos transplantacija trūksta. Ateities tyrimai turėtų tikslinti hepatinės encefalopatijos patofiziologiją, mikrobiotos ir metabolitų koncentracijos pokyčius, taip pat naujų potencialių gydymo metodų saugumą ir efektyvumą. Tai leistų plėsti diagnostikos metodus, taikyti efektyvias profilaktikos priemones ir naujus gydymo metodus.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Sen BK, Pan K, Chakravarty A. Hepatic Encephalopathy: Current Thoughts on Pathophysiology and Management. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2025 Dec 28;25(1):28. doi:10.1007/s11910-025-01415-9
2. Patidar KR, Bajaj JS. Covert and Overt Hepatic Encephalopathy: Diagnosis and Management. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015 Nov;13(12):2048–61. doi:10.1016/j.cgh.2015.06.039
3. Elsaid MI, Rustgi VK. Epidemiology of Hepatic Encephalopathy. *Clin Liver Dis.* 2020 May;24(2):157–74. doi:10.1016/j.cld.2020.01.001
4. Huang DQ, Terrault NA, Tacke F, Gluud LL, Arrese M, Bugianesi E, et al. Global epidemiology of cirrhosis - aetiology, trends and predictions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2023 Jun;20(6):388–98. doi:10.1038/s41575-023-00759-2 PubMed PMID: 36977794.
5. Lietuvos respublikos sveikatos apsaugos ministerija. SUAUGUSIŲJŲ KEPENŲ CIROZĖS IR KOMPLIKACIJŲ (STEMPLĖS IR SKRANDŽIO VARIKOZINIŲ VENŲ, ASCITO, HEPATINĖS ENCEFALOPATIJOS, HEPATORENALINIO SINDROMO) DIAGNOSTIKA IR GYDYMAS [Internet]. 2021 [cited 2026 Mar 9]. Available from: https://sam.lrv.lt/uploads/sam/documents/files/Veiklos_sritys/Asmens_sveikatos_prieziura/Metodiniai%20dokumentai/SUAUGUSI%C5%B2J%C5%B2%20KEPEN%C5%B2%20CIRO

Z%C4%96S%20IR%20KOMPLIKACIJ%C5%B2%20%28STEMPL%C4%96S%20IR%20SKRAND%C5%BDIO%20VARIKOZINI%C5%B2%20VEN%C5%B2%2C%20ASCITO%2C%20HEPATIN%C4%96S%20ENCEFALOPATIJOS%2C%20HEPATORENALINIO%20SINDROMO%29%20DIAGNOSTIKA%20IR%20GYDYMAS.pdf

6. Jaffe A, Lim JK, Jakab SS. Pathophysiology of Hepatic Encephalopathy. *Clin Liver Dis*. 2020 May;24(2):175–88. doi:10.1016/j.cld.2020.01.002
7. Lynch S V., Pedersen O. The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease. *New England Journal of Medicine*. 2016 Dec 15;375(24):2369–79. doi:10.1056/NEJMra1600266
8. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study Of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology*. 2014 Aug;60(2):715–35. doi:10.1002/hep.27210
9. Srinivasan Shanthi, Friedman LS. Sitaraman and Friedman’s essentials of gastroenterology. Second edition. John Wiley & Sons, Inc.; 2018.
10. Devarbhavi H, Asrani SK, Arab JP, Nartey YA, Pose E, Kamath PS. Global burden of liver disease: 2023 update. *J Hepatol*. 2023 Aug;79(2):516–37. doi:10.1016/j.jhep.2023.03.017
11. Ohikere K, Wong RJ. Hepatic Encephalopathy. *Clin Liver Dis*. 2024 May;28(2):253–63. doi:10.1016/j.cld.2024.01.005
12. Dellatore P, Cheung M, Mahpour NY, Tawadros A, Rustgi VK. Clinical Manifestations of Hepatic Encephalopathy. *Clin Liver Dis*. 2020 May;24(2):189–96. doi:10.1016/j.cld.2020.01.010
13. Sung CM, Lin YF, Chen KF, Ke HM, Huang HY, Gong YN, et al. Predicting Clinical Outcomes of Cirrhosis Patients With Hepatic Encephalopathy From the Fecal Microbiome. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2019;8(2):301-318.e2. doi:10.1016/j.jcmgh.2019.04.008 PubMed PMID: 31004827.
14. Weissenborn K. Hepatic Encephalopathy: Definition, Clinical Grading and Diagnostic Principles. *Drugs*. 2019 Feb 31;79(S1):5–9. doi:10.1007/s40265-018-1018-z
15. Dharel N, Bajaj JS. Definition and Nomenclature of Hepatic Encephalopathy. *J Clin Exp Hepatol*. 2015 Mar;5:S37–41. doi:10.1016/j.jceh.2014.10.001
16. Wijdsicks EFM. Hepatic Encephalopathy. *New England Journal of Medicine*. 2016 Oct 27;375(17):1660–70. doi:10.1056/NEJMra1600561

17. Liu YB, Chen MK. Epidemiology of liver cirrhosis and associated complications: Current knowledge and future directions. *World J Gastroenterol*. 2022 Nov 7;28(41):5910–30. doi:10.3748/wjg.v28.i41.5910 PubMed PMID: 36405106.
18. GBD 2017 Cirrhosis Collaborators. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 Mar;5(3):245–66. doi:10.1016/S2468-1253(19)30349-8 PubMed PMID: 31981519.
19. Rinella ME, Lazarus J V., Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Ann Hepatol*. 2024 Jan;29(1):101133. doi:10.1016/j.aohep.2023.101133
20. D’Amico G, Morabito A, D’Amico M, Pasta L, Malizia G, Rebora P, et al. Clinical states of cirrhosis and competing risks. *J Hepatol*. 2018 Mar;68(3):563–76. doi:10.1016/j.jhep.2017.10.020
21. Won SM, Oh KK, Gupta H, Ganesan R, Sharma SP, Jeong JJ, et al. The Link between Gut Microbiota and Hepatic Encephalopathy. *Int J Mol Sci*. 2022 Aug 12;23(16). doi:10.3390/ijms23168999 PubMed PMID: 36012266.
22. Montagnese S, Rautou PE, Romero-Gómez M, Larsen FS, Shawcross DL, Thabut D, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatic encephalopathy. *J Hepatol*. 2022 Sep;77(3):807–24. doi:10.1016/j.jhep.2022.06.001
23. Zhu R, Liu L, Zhang G, Dong J, Ren Z, Li Z. The pathogenesis of gut microbiota in hepatic encephalopathy by the gut-liver-brain axis. *Biosci Rep*. 2023 Jun 28;43(6). doi:10.1042/BSR20222524 PubMed PMID: 37279097.
24. Bloom PP, Tapper EB, Young VB, Lok AS. Microbiome therapeutics for hepatic encephalopathy. *J Hepatol*. 2021 Dec;75(6):1452–64. doi:10.1016/j.jhep.2021.08.004 PubMed PMID: 34453966.
25. Wang HX, Wang YP. Gut Microbiota-brain Axis. *Chin Med J (Engl)*. 2016 Oct 5;129(19):2373–80. doi:10.4103/0366-6999.190667 PubMed PMID: 27647198.
26. Hou K, Wu ZX, Chen XY, Wang JQ, Zhang D, Xiao C, et al. Microbiota in health and diseases. *Signal Transduct Target Ther*. 2022 Apr 23;7(1):135. doi:10.1038/s41392-022-00974-4

27. Ruan W, Engevik MA, Spinler JK, Versalovic J. Healthy Human Gastrointestinal Microbiome: Composition and Function After a Decade of Exploration. *Dig Dis Sci*. 2020 Mar 18;65(3):695–705. doi:10.1007/s10620-020-06118-4
28. Hillman ET, Lu H, Yao T, Nakatsu CH. Microbial Ecology along the Gastrointestinal Tract. *Microbes Environ*. 2017 Dec 27;32(4):300–13. doi:10.1264/jsme2.ME17017 PubMed PMID: 29129876.
29. Hrnčir T. Gut Microbiota Dysbiosis: Triggers, Consequences, Diagnostic and Therapeutic Options. *Microorganisms*. 2022 Mar 7;10(3). doi:10.3390/microorganisms10030578 PubMed PMID: 35336153.
30. Shen Y, Fan N, Ma S, Cheng X, Yang X, Wang G. Gut Microbiota Dysbiosis: Pathogenesis, Diseases, Prevention, and Therapy. *MedComm (Beijing)*. 2025 May 18;6(5). doi:10.1002/mco2.70168
31. Odenwald MA, Lin H, Lehmann C, Dylla NP, Cole CG, Mostad JD, et al. Bifidobacteria metabolize lactulose to optimize gut metabolites and prevent systemic infection in patients with liver disease. *Nat Microbiol*. 2023 Oct 16;8(11):2033–49. doi:10.1038/s41564-023-01493-w
32. Haraguchi M, Miuma S, Masumoto H, Ichikawa T, Kanda Y, Sasaki R, et al. Bacteroides in colonic mucosa-associated microbiota affects the development of minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Hepatol Int*. 2019 Jul;13(4):482–9. doi:10.1007/s12072-019-09963-2 PubMed PMID: 31290070.
33. Bajaj JS, Fagan A, White MB, Wade JB, Hylemon PB, Heuman DM, et al. Specific Gut and Salivary Microbiota Patterns Are Linked With Different Cognitive Testing Strategies in Minimal Hepatic Encephalopathy. *Am J Gastroenterol*. 2019 Jul;114(7):1080–90. doi:10.14309/ajg.0000000000000102 PubMed PMID: 30816877.
34. Jinato T, Sikaroodi M, Fagan A, Sterling RK, Lee H, Puri P, et al. Alterations in gut virome are associated with cognitive function and minimal hepatic encephalopathy cross-sectionally and longitudinally in cirrhosis. *Gut Microbes*. 2023 Dec;15(2):2288168. doi:10.1080/19490976.2023.2288168 PubMed PMID: 38010871.
35. Wang Q, Chen C, Zuo S, Cao K, Li H. Integrative analysis of the gut microbiota and faecal and serum short-chain fatty acids and tryptophan metabolites in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy. *J Transl Med*. 2023 Jun 17;21(1):395. doi:10.1186/s12967-023-04262-9 PubMed PMID: 37330571.

36. Bloom PP, Luévano JM, Miller KJ, Chung RT. Deep stool microbiome analysis in cirrhosis reveals an association between short-chain fatty acids and hepatic encephalopathy. *Ann Hepatol*. 2021;25:100333. doi:10.1016/j.aohep.2021.100333 PubMed PMID: 33621653.
37. Yukawa-Muto Y, Kamiya T, Fujii H, Mori H, Toyoda A, Sato I, et al. Distinct responsiveness to rifaximin in patients with hepatic encephalopathy depends on functional gut microbial species. *Hepatol Commun*. 2022 Aug;6(8):2090–104. doi:10.1002/hep4.1954 PubMed PMID: 35429147.
38. Ahluwalia V, Betrapally NS, Hylemon PB, White MB, Gillevet PM, Unser AB, et al. Impaired Gut-Liver-Brain Axis in Patients with Cirrhosis. *Sci Rep*. 2016 May 26;6:26800. doi:10.1038/srep26800 PubMed PMID: 27225869.
39. Li S, Xu Z, Diao H, Zhou A, Tu D, Wang S, et al. Gut microbiome alterations and hepatic encephalopathy post-TIPS in liver cirrhosis patients. *J Transl Med*. 2025 Jul 4;23(1):745. doi:10.1186/s12967-025-06774-y PubMed PMID: 40615853.
40. Wang JY, Bajaj JS, Wang J Bin, Shang J, Zhou XM, Guo XL, et al. Lactulose improves cognition, quality of life, and gut microbiota in minimal hepatic encephalopathy: A multicenter, randomized controlled trial. *J Dig Dis*. 2019 Oct 18;20(10):547–56. doi:10.1111/1751-2980.12816
41. Yokoyama K, Sakamaki A, Takahashi K, Naruse T, Sato C, Kawata Y, et al. Hydrogen-producing small intestinal bacterial overgrowth is associated with hepatic encephalopathy and liver function. *PLoS One*. 2022;17(2):e0264459. doi:10.1371/journal.pone.0264459 PubMed PMID: 35213654.
42. Wu JL, Chen JW, Huang MS, Deng XY, Deng JJ, Lau TY, et al. The causal effect of gut microbiota on hepatic encephalopathy: a mendelian randomization analysis. *BMC Med Genomics*. 2024 Aug 19;17(1):216. doi:10.1186/s12920-024-01939-y PubMed PMID: 39160503.
43. Quan X, Li Y, Ye X, Wei B, Tai Y, Qian S, et al. Probiotics Prevent Hepatic Encephalopathy After Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt: A Randomised Controlled Trial. *Liver International*. 2025 Sep 12;45(9). doi:10.1111/liv.70289
44. Bloom PP, Bassis CM, Crossette E, Silber JL, Norman JM, Young VB, et al. Safety and efficacy of a defined bacterial consortium, VE303, to treat HE. *Hepatol Commun*. 2025 Mar;9(3). doi:10.1097/HC9.0000000000000650

45. Caraceni P, Vargas V, Solà E, Alessandria C, de Wit K, Trebicka J, et al. The Use of Rifaximin in Patients With Cirrhosis. *Hepatology*. 2021 Sep 7;74(3):1660–73. doi:10.1002/hep.31708
46. Zeng X, Sheng X, Wang PQ, Xin HG, Guo YB, Lin Y, et al. Low-dose rifaximin prevents complications and improves survival in patients with decompensated liver cirrhosis. *Hepatol Int*. 2021 Feb 1;15(1):155–65. doi:10.1007/s12072-020-10117-y
47. Patel VC, Lee S, McPhail MJW, Da Silva K, Guilly S, Zamalloa A, et al. Rifaximin- α reduces gut-derived inflammation and mucin degradation in cirrhosis and encephalopathy: RIFSYS randomised controlled trial. *J Hepatol*. 2022 Feb;76(2):332–42. doi:10.1016/j.jhep.2021.09.010
48. Kaji K, Takaya H, Saikawa S, Furukawa M, Sato S, Kawaratani H, et al. Rifaximin ameliorates hepatic encephalopathy and endotoxemia without affecting the gut microbiome diversity. *World J Gastroenterol*. 2017 Dec 21;23(47):8355–66. doi:10.3748/wjg.v23.i47.8355
49. Yu X, Jin Y, Zhou W, Xiao T, Wu Z, Su J, et al. Rifaximin Modulates the Gut Microbiota to Prevent Hepatic Encephalopathy in Liver Cirrhosis Without Impacting the Resistome. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022 Jan 18;11. doi:10.3389/fcimb.2021.761192
50. Bajaj JS, Fagan A, Gavis EA, Sterling RK, Gallagher ML, Lee H, et al. Microbiota transplant for hepatic encephalopathy in cirrhosis: The THEMATIC trial. *J Hepatol*. 2025 Jul;83(1):81–91. doi:10.1016/j.jhep.2024.12.047
51. Wang JW, Kuo CH, Kuo FC, Wang YK, Hsu WH, Yu FJ, et al. Fecal microbiota transplantation: Review and update. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2019 Mar;118:S23–31. doi:10.1016/j.jfma.2018.08.011
52. Cammarota G, Ianiro G, Tilg H, Rajilić-Stojanović M, Kump P, Satokari R, et al. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut*. 2017 Apr;66(4):569–80. doi:10.1136/gutjnl-2016-313017
53. Bajaj JS, Kassam Z, Fagan A, Gavis EA, Liu E, Cox IJ, et al. Fecal microbiota transplant from a rational stool donor improves hepatic encephalopathy: A randomized clinical trial. *Hepatology*. 2017 Dec 30;66(6):1727–38. doi:10.1002/hep.29306
54. Bajaj JS, Fagan A, Gavis EA, Kassam Z, Sikaroodi M, Gillevet PM. Long-term Outcomes of Fecal Microbiota Transplantation in Patients With Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2019 May;156(6):1921–1923.e3. doi:10.1053/j.gastro.2019.01.033

55. Bloom PP, Donlan J, Torres Soto M, Daidone M, Hohmann E, Chung RT. Fecal microbiota transplant improves cognition in hepatic encephalopathy and its effect varies by donor and recipient. *Hepatol Commun*. 2022 Aug 5;6(8):2079–89. doi:10.1002/hep4.1950
56. Bajaj JS, Salzman NH, Acharya C, Sterling RK, White MB, Gavis EA, et al. Fecal Microbial Transplant Capsules Are Safe in Hepatic Encephalopathy: A Phase 1, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Hepatology*. 2019 Nov 18;70(5):1690–703. doi:10.1002/hep.30690
57. Bajaj JS, Salzman N, Acharya C, Takei H, Kakiyama G, Fagan A, et al. Microbial functional change is linked with clinical outcomes after capsular fecal transplant in cirrhosis. *JCI Insight*. 2019 Dec 19;4(24). doi:10.1172/jci.insight.133410

PADĖKA

Dėkoju darbo vadovei gyd. Gabrielei Milaknytei už baigiamojo darbo rengimo metu suteiktą pagalbą ir palaikymą.