

A BÉL MŰKÖDÉSÉNEK VÁLTOZÁSA ÉS ANNAK JELENTŐSÉGE MÁJCIRRHOISISBAN

Dr. Tornai Tamás, Dr. Papp Mária

Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Gasztroenterológiai Tanszék,
Debrecen

ÖSSZEFOGLALÁS: *Májcirrhosisban a bél működészavara sokrétű. A vékonybél strukturális és funkcionális károsodása, a bélnyálkahártya csökkent védekezőképessége, a megváltozott bélflóra és a vékonybélben a bakteriális túlnövekedés együttesen kóros bakteriális transzlokációhoz vezetnek. A bakteriális transzlokáció jelentős szerepet játszik a betegség akut és krónikus szövődményeinek kialakulásában. A bakteriális transzlokáció mérséklése alapvető fontosságú a májcirrhosis szövődményeinek uralásában, a betegség progressziójának lassításában és a halálozás csökkentésében. A klinikai gyakorlatban a bélműködés zavarát és/vagy a bakteriális transzlokációt megbízhatóan jelző, széles körben elérhető biomarkerek bevezetése elősegítheti a bakteriális infekciók és a betegség progressziója szempontjából leginkább veszélyeztetett betegcsoport azonosítását, akiknek szorosabb követése, illetőleg profilaktikus kezelése (antibiotikum- és nem antibiotikum-alapú terápia) leginkább indokolt lehet. A szerzők összefoglalják a bélműködés zavarával és annak klinikai jelentőségével kapcsolatos ismereteket májcirrhosisban. Tárgyalják továbbá azon ígéretes biomarkereket, amelyek a jövőben segítséget jelenthetnek a bakteriális transzlokáció diagnosztikájában, végül pedig ismertetik annak jelenlegi és jövőben lehetséges új kezelési módszereit.*

Kulcsszavak: *májcirrhosis, bélbarrier működészavara, bakteriális transzlokáció, profilaxis*

**Tornai T, Papp M: INTESTINAL DYSFUNCTION AND ITS CLINICAL SIGNIFICANCE
IN THE PATHOGENESIS AND PROGRESSION OF LIVER CIRRHOSIS**

SUMMARY: *The mechanism of intestinal barrier dysfunction in cirrhosis is multifactorial. Structural and functional impairment of small bowel, mucosal immune dysfunction, altered gut microbial composition and small bowel bacterial overgrowth all together result in “pathological” bacterial translocation, the process that plays a key role in the acute deterioration of the disease and in the chronic progression of the cirrhosis as well. Amelioration of the bacterial translocation is substantial to surmount the diseases specific complications and delay the disease progression leading to reduce mortality rate. In every day clinical practice widely available biomarkers that accurately indicate the presence of intestinal dysfunction and/or bacterial translocation are highly needed to aid the delineation of the high-risk group for the development of bacterial infection. The group in which more frequent follow-up and administration of prophylaxis (antibiotic and non-antibiotic therapies) is principally justified. This review summarizes the mechanisms of intestinal dysfunction in cirrhosis and their clinical relevance in the pathogenesis of the disease. Promising new biomarkers aiding the serologic diagnosis of bacterial translocation is also discussed. Lastly, currently used antibiotic-based prophylactic treatment strategy and various novels, mainly non-antibiotic therapies that potentially ameliorate the development of bacterial translocation are also covered.*

Keywords: *liver cirrhosis, gut barrier failure, bacterial translocation, prophylaxis*

Magy Belorv Arch 2017; 70: 198–207.

Májcirrhosisban a bél mint szervrendszer működése számos ponton zavart szenved. A vékonybél szerkeze-

ti és működési károsodása, a bélnyálkahártya csökkent védekezőképessége, a megváltozott bélflóra és a vé-

Rövidítések: ACLF: acute-on-chronic liver failure, krónikus májbetegsége rakódott akut májelégtelenség; AD: akut dekompenzáció; BT: bakteriális transzlokáció; CARS: kompenzatórikus antiinflammatorikus válasz; FXR: farnesoid X receptor; GALT: bélhez kapcsolódó lymphoid szövet (gut-associated lymphoid tissue); G-CSF: granulocytakolónia-stimuláló faktor; MMC: migráló mioelektromos komplex; SIBO: vékonybél bakteriális túlnövekedés; SIRS: szisztémás gyulladásos válasz szindróma; TJ: tight junction

konybélben a bakteriális túlnövekedés (SIBO) együttes és fontos következményeként kóros bakteriális transzlokáció (BT) alakul ki, amelynek során a különféle luminalis baktériumok és/vagy bakteriális termékek, mint például az endotoxin és a bakteriális DNS, kontrollálatlanul felvételre kerülnek és a szisztémás keringésbe jutnak.⁶² A BT megléte és annak mértéke májcirrhosisban szoros összefüggést mutat a májműködés károsodásával és a portalis hypertensio jelenlétével. A kóros BT jelentős szerepet tölt be a betegség kulcsfontosságú patogenetikai folyamataiban, és nyílt infekciók hiányában is tovább súlyosbítja a már zajló lokális és szisztémás gyulladást, elősegítve ezáltal a betegség progresszióját és a különféle szövödmények kialakulását. A BT a szisztémás fertőzések kialakulásának is fontos mechanizmusa, amely a morbiditás és a mortalitás jelentős kockázati tényezője májcirrhosisban.¹⁰ A bakteriális fertőzések a májcirrhosis heveny rosszabbodását (AD, akut dekompenzáció) idézhetik elő. Az AD epizódok mintegy harmadában rövid időn belül a májelégtelenség gyorsan tovább romlik, és egy vagy több extrahepaticus szerv működése is elégtelenné válik. Ez utóbbi a krónikus májbetegségre rakódott akut májelégtelenség (*acute-on-chronic liver failure*, ACLF) szindróma.¹¹ Májcirrhosisban a szisztémás infekció jelenlétében a halálozás mintegy négyszeresére emelkedik, függetlenül a májcirrhosis súlyosságától. A betegek 30%-a az infekciót követően egy hónapon belül, míg további 30%-a egy éven belül meghal.⁶ A bél barrierfunkciójának károsodása azonban nemcsak oka lehet a szisztémás infekciónak és az AD epizód kialakulásának, hanem a szisztémás gyulladással válasz (SIRS) kialakulása során a gyulladással citokineknek a bélhámsejtekre gyakorolt károsító hatásán keresztül tovább fokozhatja a BT-t, amely mintegy circulus vitiosusként további rosszabbodáshoz, sokszervi elégtelenség kialakulásához vezethet. Az irodalomban azonban ez egyelőre még kevésbé vizsgált terület.

A BT mérséklése alapvető fontosságú a májcirrhosis szövödményeinek uralásában, a betegség progressziójának lassításában és a mortalitás csökkentésében. A klinikai gyakorlatban a bélműködés zavarát és/vagy a BT-t megbízhatóan jelző, széles körben elérhető biomarkerek bevezetése elősegítheti a bakteriális fertőzések szempontjából leginkább veszélyeztetett betegcsoport azonosítását, akiknek szorosabb követése, profilaktikus antibiotikum-kezelése leginkább indokoltnak látszik. Az antibiotikum-profilaxis hatékonyabb tervezésének fontosságát támasztja alá az egyre növekvő bakteriális rezisztencia problémája. A bélműködés zavarához vezető folyamatok pontos mechanizmusainak megismerése új terápiás célpontok azonosítását és a jövőben nem antibiotikum-alapú kezelési módok kifejlesztését teheti lehetővé, amelyek egyre inkább az érdeklődés középpontjába kerülnek.

A szerzők összefoglalják a bélműködés zavarával és annak klinikai jelentőségével kapcsolatos ismereteket májcirrhosisban. Tárgyalják továbbá azon ígéretes

biomarkereket, amelyek a jövőben segítséget jelenthetnek a BT diagnosztikájában, végül pedig ismertetik annak jelenlegi és a jövőben lehetséges új kezelési módszereit.

A bél működésének változása

A bélbarrier struktúrális károsodása

Szervezetünben a bélbarriert egy hármassal védelt vonal együttese képezi. Az epithelsejtek alkotta fizikai barrier mellett különféle szekretoros komponensek is segítik a védekezést (szekretoros IgA, a nyákréteg proteinjai, antimikrobiális peptidek). A bélhez kapcsolódó lymphoid szövet (GALT, gut-associated lymphoid tissue) pedig az emberi szervezet legnagyobb immunszervének tekintendő, és egyben a külvilág felől érkező mikroorganizmusok elleni első védelt vonal.

Májcirrhosisban a bélnyárcsatorna szerkezeti változása magában foglalja a sejtközötti terek kiszélesedését, a bélrendszeri pangást, az oedemát, a fibromuscularis proliferációt, a csökkent bélboholy/crypta arányt és a muscularis mucosae megvastagodását.³⁵ A bélnyárcsatorna gyulladására utal a neutrofil granulocita eredetű enzimek (elasztáz⁵¹ és kalprotektin⁶³) koncentrációjának megemelkedése a székletben. Funkcionális tesztekkel (kettős cukorabszorpciós tesztek, egyéb tesztanyagok) igazolták a fokozott bélpermeabilitást.⁴⁶ A tight junctionok (TJ) működése, amelyek az apicolateralis epithelialis felszínen, aktív módon szabályozzák a paracelluláris transzportot, is zavart szenved, lazábbá válik a kapcsolódás, ami lehetővé teszi a különféle bakteriális termékek szabadabb átjutását. A TJ lazulásának egyik oka, hogy a TJ-t alkotó különböző fehérjék (occludin és zonulin-1) expressziója csökken. Másrészt pedig fokozódik a TJ szabályozó jelátvivő molekulájának, a miozin könnyű lánc kinázának az aktivitása. A baktériumok transzcelluláris fokozott átjutását pedig az magyarázhatja, hogy epithelialis stressz esetén csökken a transepithelialis rezisztencia, amely kedvez a bél saját florájához tartozó baktériumok átjutásának.⁶²

Az antimikrobiális peptidek nem megfelelő működése dysbiosist okoz, illetve elősegíti a vékonybélben a bakteriális túlnövekedést (SIBO), és így fokozott BT-hez vezet. Májcirrhosisban az intestinalis cryptákban található Paneth-sejtek és a neutrofil granulocyták által termelt α -defenzin szintje csökken. A Paneth-sejtekben az antimikrobiális peptidek szekrécióját a bakteriális és lipopoliszacharid- [LPS-] expozíció váltja ki. A vékony- és vastagbél epithelsejtjeiben konstitutív módon termelődő β -defenzin szintje ezzel szemben májcirrhosisban nem változik.⁵⁴ Ezzel együtt a szintén antimikrobiális hatású, a Gram-pozitív baktériumok peptidoglikánjához kötődni képes lektinek (regenerating islet-derived protein, RegIII- β és γ fehérje) szintje is csökken előrehaladott májcirrhosisban, valamint krónikus alkoholfogyasztás esetén is.⁶⁴

Májcirrhosisban a GALT kompartmentet érintő változásokról csak keveset tudunk. Ugyanakkor jól ismeretek azok a mechanizmusok, amelyek elősegítik a bakteriális termékeknek és/vagy az élő baktériumok továbbjutását a mesenterialis nyirokcsomókba és a szisztémás keringésbe. Májcirrhosisban mind a veleszületett, mind a szerzett immunrendszer működése zavart szenved. Ennek következtében csökken a kemotaxis, az opszonizáció, a fagocitózis és a mononukleáris sejtek ölükapacitása, a tuftsinaktivitás, és zavart szenved a reticuloendothelialis rendszer működése is.²

A bél motilitásának zavara

Májcirrhosisban számos tanulmány támasztja alá elsősorban a vékonybél diszmotilitását, amelynek mértéke összefüggést mutat a betegség Child–Pugh-stádium szerinti súlyosságával,¹⁹ a portalis hypertensio mértékével^{16, 27, 32} és bizonyos betegségspecifikus komplikációk jelenlétével (mint pl. hepaticus encephalopathia²⁸ vagy korábbi SBP-epizód¹⁷). Májtranszplantációt követően a bél motilitási zavara ugyanakkor javulást mutat.³¹

Manometria segítségével vizsgálható a gastrointestinalis traktusnak az interdigestív fázisban jellegzetes motoros működése. A motoros aktivitás, az ún. migráló mioelektromos komplex (MMC) szabályos időközönként jelentkezik, amelyet a bélfal körkörös izomzatának intenzív, percekig tartó összehúzódási hullámai jellemeznek. Az MMC folyamatosan végighalad a teljes vékonybélben, és fiziológiás „tisztogató” funkciója van. Májcirrhosisban az MMC-ciklus hossza megnyúlik, és mind kontrakciós mintázata, mind időbelisége megváltozik. Ezek következményeként csökken a vékonybél perisztaltikus aktivitása és annak hatékonysága. A megnövekedett vékonybél-tranzitidó a májbetegség súlyosságával párhuzamosan növekszik, és kedvez a bakteriális túlnövekedésnek.^{17, 19, 27}

Vékonybél bakteriális túlnövekedés (SIBO)

SIBO-ról akkor beszélünk, ha a vékonybélben a vastagbél baktériumflórájára jellemző törzsek [Gram-negatív baktériumok (*Escherichia coli*) és anaerob baktériumok (*Clostridium* és *Bacteroides* fajok)] jelennek meg nagy csíraszámokban ($\geq 10^5$ /ml). Egészséges egyéneknél a bélperisztaltika, a gyomorsav, az epe és a hasnyálmirigynedvek, valamint a nyálkahártya védekező immunmechanizmusai (pl. antimikrobiális peptidok szekréciója) jelentenek védelmet a SIBO kialakulása ellen. E tényezők közül egynek vagy többnek a károsodása esetén alakul ki a SIBO.⁵⁰ A jejunumspirátum mikrobiológiai tenyésztésével mint a diagnosztikus arany standarddal a májcirrhosisos betegek 48–73%-ában található SIBO,⁶² ami egyértelműen összefügg a májbetegség súlyosságával,³³ a korábban lezajlott SBP-epizóddal és/vagy a hepaticus encephalopathia jelenlétével.¹⁸ A SIBO jelenléte összefügg a BT-vel,

SBP-vel és endotoxaemiával.⁹ A SIBO szükséges, de nem elégséges feltétele a BT-nek. Kísérletes cirrhosismodellben SIBO hiányában a BT ritka (0–11%), ugyanakkor a SIBO jelenléte esetén BT csak 50%-ban alakul ki. Így egyéb tényezők, mint pl. a lokális immunválasz zavara is, jelentős szerepet játszanak a BT kialakulásában.⁶²

A megváltozott bélflóra

A szabályos bélflóra az emberi szervezet egészséges működésének feltétele, és számos jótékony hatása van a szervezet számára. Többek között elősegíti a nyálkahártya mechanikus védelmét, és trofikus hatást kifejtve részt vesz annak regenerációjában. Ezen felül az immunrendszert ellenanyag-termelésre készíteti, valamint különféle enzimek termelése révén részt vesz a tápanyagok emésztésben, valamint a számunkra emésztetlen szénhidrátokat (rostok) is képesek bontani. A fermentálást követően felszabaduló monoszacharidok és rövid szénláncú zsírsavak (butirát, propionát, acetát) a vastagbél hámszövetében felszívódnak, és szervezetünk számára energiaforrásként szolgálnak. Ugyanakkor a bélbaktériumok K- és B-vitaminokat termelnek, elősegítik bizonyos nyomelemek felszívódását (kalcium, vas és magnézium) és jelentős hatásuk van az epesavháztartásra is.⁵⁶

A bél mikroflórájában bekövetkező változás a dysbiosis, ilyenkor mennyiségi változás jöhet létre bizonyos fajokat illetően, vagy a baktériumok aránya kóros irányba mozdul el, csökkenhet a baktériumtörzsek diverzitása vagy bakteriális túlnövekedés alakulhat ki. Dysbiosist számos betegségben megfigyeltek, azonban az ok-okozati összefüggés továbbra sem tisztázott. A tenyésztéstől független molekuláris biológiai módszerek bevezetése (16S rRNS szekvenálás) jelentősen elősegítette a bélmikroflóra összetételének megismerését és a diverzitás vizsgálatát is.⁶¹ Májcirrhosisban a bél mikroflórájának diverzitása csökken. Bizonyos „jótékony baktériumtörzsek”, mint pl. a butiráttermelő *Bacteroidetes* vagy a *Lachnospiraceae* (elsősorban a *Clostridiaceae*) aránya csökken, míg a *Proteobacterium* törzs (Gammaproteobacteria osztály) aránya nő, ez utóbbihoz tartozik a potenciálisan patogén *Enterobacteriaceae* család is.⁶² Az antiinflammatorikus hatású *Faecalibacterium prausnitzii* előfordulása szintén csökken, míg a proinflammatorikus hatású *Veilonella specieseké* növekszik. További jellegzetesség májcirrhosisban a bél mikroflórájának oralizációja, azaz orális baktériumflórához tartozó speciesek nagyobb arányú megjelenése a béltraktusban.⁴⁴

Az epesavaknak fontos szerepe van a mikroflóra összetételének szabályozásában. Csökkent mennyiségük dysbiosishoz vezet, és elősegíti a SIBO kialakulását. Az epesavak ugyanis detergens hatásúak (antiadherens, endotoxin-neutralizáció), csökkentik a bakteriális internalizációt és közvetlen membránkárosító hatással is rendelkeznek (baktericid hatás). Retinoid for-

rást jelentenek a bél immunsejtjei számára, míg a bélhámsejtekre trofikus hatásuk van. Előrehaladott májcirrhosisban az intraluminalis epeasavak mennyisége jelentősen csökken, egyrészt a máj kiválasztó kapacitásának csökkenése, másrészt a gyulladós folyamatoknak az epeasv szintézist gátló hatása következtében. A SIBO következtében fokozott az epeasav dekonjugációja is.⁴⁷ A konjugált epeasavak számos nukleáris receptor természetes ligandjai, mint pl. a farnezoid X receptornak (FXR).⁴ Az intestinalis FXR gátolja a bakteriális túlnövekedést és BT-t.²⁵

Biomarkerek a bélműködés zavarának kimutatásában

A klinikai gyakorlatban a bélműködés zavarát és/vagy a BT-t megbízhatóan jelző, széles körben elérhető biomarkerek bevezetése elősegítheti a bakteriális infekciók szempontjából leginkább veszélyeztetett betegcsoport azonosítását, akiknek szorosabb követése, profilaktikus antibiotikum-kezelése leginkább indokoltnak látszik. Az antibiotikum-profilaxis hatékonyabb tervezésének fontosságát támasztja alá az egyre növekvő bakteriális rezisztencia problémája.

Egyes *akut fázis fehérjék (APP)* emelkedett szintje, mint amilyen a lipopoliszacharid-kötő fehérje (LBP) vagy a C-reactív protein (CRP), nyílt bakteriális infekció hiányában fokozott BT-t jelez. Egy spanyol tanulmányban a klinikailag jelentős bakteriális infekciók (CSI) kialakulásának valószínűségét infekciómentes, ascitesszel szövődött májcirrhosisos betegekben négy-szeresnek találták emelkedett LBP-szint (>9,6 mg/l) esetén.¹ Munkacsoportunk az emelkedett CRP-szint (≥ 10 mg/l) esetén számolt be hasonló eredményekről.⁴¹ A CSI előfordulásának kockázatát 3 hónapon belül háromszorosan találtuk. Hasonló összefüggést egyéb APP (mint pl. prokalcitonin, szolúbilis CD14 vagy pre-sepszin) esetén nem tudtunk igazolni.⁴⁰ Eredményeink alapján javasolható a CRP-szint-meghatározás rutinszerű alkalmazásának bevezetése a májbetegség gondozása során. Emelkedett CRP-szint esetén a beteg szorosabb kontrollja és a jelenlegi klinikai gyakorlatnál gyakoribb utánkövetése indokoltnak látszik.⁴⁹

Újabbán a bél mechanikai barrierfunkciójának jellemzésére megbízható biomarkereket azonosítottak, amelyek májcirrhosisban is ígéretes új markerek lehetnek. A bélhámsejtek mitokondriumaiból származó *cit-rullin* jól jellemzi a nyálkahártya integritását, és felvilágosítást ad az érett enterocyták tömegéről és azok szintetikus kapacitásáról is. Az *intestinalis zsírsavkötő protein (I-FABP)* specifikusan az enterocyták által termelt citoplazmatikus fehérje. A fehérjének a plazmában vagy vizeletben mért magas szintje a bélhámsejtek sérülését jelzi. Az I-FABP emiatt akár a „bél troponin-jának” is tekinthető. Mindkét molekula a vékonybélbolyhok felső részében található és az érett nyálkahártyasejtekről ad információt.⁴³ Az antiaktin IgA antitest (AAA-IgA) a citoskeleton aktin komponense ellen ter-

melődik. Coeliakiás betegben az AAA-IgA jelenléte szoros összefüggést mutat a szövettanilag igazolt totális vagy szubtotális boholyatrófiával.⁵² Az *antigliadin IgA antitest (AGA-IgA)* jelenléte májcirrhosisban összefüggést mutatott a per os cukorteszttel mért megnövekedett intestinalis permeabilitással és a klinikailag jelentős portális hipertenszióval.⁴⁶ A kalprotektin a neutrofil granulocyták citoszoljában nagy mennyiségben előforduló protein. A bél gyulladós folyamatai során a neutrofil granulocyták a keringésből a bélfalba vándorolnak, ahol a mucosa szerkezetét megbontó gyulladás kapcsán a bél átteresztővé válik, így a granulocyták és a bennük lévő *kalprotektin* is a lumenbe jut és a széklettel ürül. Székletkoncentrációja szoros összefüggést mutat az intestinalis (nagyobb mértékben a vastagbélre lokalizálódó) gyulladás súlyosságával.⁵⁹

A mechanikai barrierfunkció károsodását jelző markerek mellett a bél mikroorganizmusai ellen termelő *antimikrobiális antitestek* és bizonyos *autoantitestek*, amelyek egyrészt intestinalis mikroorganizmusok ellen, valószínűleg molekuláris mimikri útján [pl. neutrofil granulocyták citoplazmaenzimeit elleni antitest (anti-neutrophil cytoplasmic antibody, ANCA)], illetve a veleszületett immunrendszer egyes fehérjéit ellen (pl. anti-GP2) termelődnék, a májcirrhosisban jelentkező immunológiai barrier működési zavarairól informálnak. Munkacsoportunk számolt be az irodalomban először arról, hogy a gyulladós bélbetegségekhez társuló különféle antitestek, mint a *Saccharomyces cerevisiae* elleni antitest (ASCA)³⁶ és a neutrofil granulocyták citoplazmaenzimeit elleni antitest (atípusos P-ANCA) májcirrhosisban szenvedő betegekben is gyakoriak.³⁸ Ezek az elsősorban IgA izotípusú antitestek a krónikus BT szerológiai markereinek tekinthetők, és a CSI kialakulásának független kockázati tényezői. Májcirrhosisban a bélnyálkahártya immunrendszerének részvételét az antitestképződésben az ANCA IgA típusú antitest szubtipizálásával igazoltuk. Az IgA2 szubtípus és a molekulákon lévő szekretoros komponens (SC) jelentős emelkedését mértük.³⁸ Bizonyos, a nyálkahártya felől érkező bakteriális antigének (pl. az LPS) ugyanis képesek erőteljes IgA2-termelés beindítására és az IgA1/IgA2 arány következményes eltolására. Az izotípusarány eltolódása és az SC jelenléte így a mucosalis transzlokáció szerepét bizonyítja. *Terjung és mtsai* az atípusos P-ANCA jelenlétét autoimmun májbeteggekben az intestinalis mikroorganizmusokra adott kóros reakció jeleként értékelték. Az atípusos P-ANCA ezekben a kórképekben a humán béta-tubulin 5 izotípusa ellen termelődik, és keresztreakciót ad az FtsZ bakteriális proteinnel, amely csaknem minden bélflorához tartozó baktériumban jelen van.⁵⁵ A közelmúltban igazoltuk, hogy az IgA típusú antiglikoprotein 2 (anti-GP2) antitestek jelenléte primer sclerotizáló cholangitises betegekben gyakori, és összefügg a progresszív betegségfolyással.³⁹ A GP2 elsősorban a gastrointestinalis traktusban fordul elő, szelektíven kötődik a kommenzális és a patogén baktériumok egy részéhez

is. A fehérje szükséges az I-es típusú ostoros baktériumok ellen induló nyálkahártya-immunválasz kialakulásához a bélben.³⁷

A bakteriális transzlokáció genetikai hajlamossító tényezői

A mintázatfelismerő receptorokat (pattern recognition receptors, PRR) kódoló gének örökletes eltérései, amelyek a receptor működését is érintik, hozzájárulnak májcirrhosisban a fertőzések kialakulásához. *Nischalke és mtsai* egy prospektív tanulmányban igazolták, hogy a TLR2 GT mikroszatellita polimorfizmus és a nukleotidkötő oligomerizációs domén (NOD) 2 variánsai az SBP kialakulásának független kockázati tényezői (OR = 3,8; $p = 0,002$, illetve OR = 3,3, $p = 0,011$).³⁴ Mind a NOD2 variánsok, mind a TLR2 mikroszatellita polimorfizmus csökkent nukleáris faktor (NF- κ B) működéssel társultak.^{13, 57} *In vitro* körülmények között igazolták, hogy a csökkent NF- κ B-szint eredményeként jelátviteli zavar alakul ki, valamint bakteriális lizátumokkal történő stimulálás hatására a gyulladásos citokinek (pl. TNF- α , IL-12, IL-6) felszabadulása csökken. *Bruns és mtsai* igazolták továbbá, hogy az Arg753Gln (GA genotípus) TLR2-polimorfizmust hordozó betegek esetében is gyakrabban alakul ki SBP, mint a GG genotípust hordozóknál (55,6% vs. 18,2%, $p = 0,019$).¹⁵ Az immunrendszer működésnek örökletes zavarai májcirrhosisban az SBP mellett egyéb szisztémás bakteriális fertőzések kockázatát is fokozhatják. Igazolódtott továbbá az is, hogy a marker kombinációja (mindkét genetikai variáns, a TLR2 GT mikroszatellita polimorfizmus és a NOD2 kockázati variáns megléte) esetén az SBP-re nézve nagy kockázatú betegek azonosítása hatékonyabb (OR = 11,3, $p < 0,001$).³⁴

Egy spanyol retrospektív vizsgálatban dekompenzált májcirrhosisos betegekben, TLR4 D299G polimorfizmus hordozása esetén egyértelműen nagyobbak találták a szisztémás infekciók kialakulásának arányát a vad genotípushoz képest.²⁶ Erről az egyponthoz nukleotid-polimorfizmusról (SNP) kimutatták, hogy megváltoztatja a receptor ligandkötő helyét, mivel az közel helyezkedik el a TLR-4-MD-2 kötőrégiójához, illetve összefüggést mutat az LPS-re adott csökkent élettani válasszal.^{5, 45} Ismert azonban, hogy a TLR4-(D299G) polimorfizmusok hatása az LPS-indukált citokinválaszra meglehetősen ellentmondásos.^{7, 20, 21} A mannózkötő lektin (MBL-) deficiencia és az I-1 típusú haptoglobin- (Hp-) polimorfizmus májcirrhosisos betegeknel a betegség súlyosságától függetlenül szintén fokozta a szisztémás bakteriális fertőzések gyakoriságát (OR = 2,14, $p = 0,04$, illetve OR = 2,74, $p = 0,015$) saját megfigyeléseink szerint.^{3, 58} A C típusú lektinek családjába tartozó MBL számos különböző patogén felszíni szénhidrátmintázatát felismeri, és a komplementrendszer lektinútvonalán keresztül direkt opsonofagocitózist idéz elő. MBL-deficiencia esetén a

patogének felismerése és eradikációja egyaránt zavart szenved. A Hp egy akut fázis plazmafehérje. A molekulának három fenotípusa ismert, amelyek mindegyike egyedi, élettanilag jelentős antioxidáns, scavenger és immunmoduláns tulajdonságokkal rendelkezik. Ezek a különbségek befolyásolják a kialakuló gyulladásos kórképek lefolyását is. A Hp1-1 bakteriosztatikus hatása gyengébb, mint a Hp2-2-é, és a Th2 immunválaszt potenciózza, ezáltal a Hp1-1 fenotípusú betegek esetében a bakteriális fertőzések kialakulása gyakoribb. Összefüggés mutatható ki továbbá a Hp-polimorfizmus és a szervezet vasraktározása között is. A túlzott vasfelhalmozódás kedvezőtlenül hat az immunműködésre. A vastúlterhelés azáltal hathat az immunrendszerre, hogy megváltoztatja a T- és B-lymphocyták proliferációját. Mi több, a baktériumok számára a gazdaszervezet vaskészlete fontos tápanyagként szolgál.^{14, 42, 60}

A bélműködés zavarának kezelési lehetőségei

A BT gátlására jelenleg orális rosszul, vagy egyáltalán nem felszívódó antibiotikumokat használunk. Ezek prototípusa a norfloxacin, amely a cirrhosisban leggyakrabban spontán bakteriális fertőzéseket okozó specierekre hat (Enterobacteriaceae és nem enterococcus streptococcusok). A *szelektív intestinalis dekontamináció* stratégiájának lényege, hogy a rosszul felszívódó antibiotikum megváltoztatja a bélmikrobiom összetételét és elősegíti a „jótékony” anaerob baktériumok növekedését, és visszaszorítja a „kártékony” Gram-negatív baktériumokat.⁶⁵ Az antibiotikum-profilaxis azonban nemcsak a bakteriális infekciók kialakulását gátolja meg,²³ hanem nyelőcsővarix-vérzés esetén a korai újrávérzést is,²⁹ valamint csökkenti a hepatorenalis szindróma kialakulását,²² illetve a halálozást.^{12, 22} A primer és szekunder antibiotikus profilaxis alkalmazását azonban egyre inkább korlátozza a növekvő bakteriális rezisztencia kialakulása, illetőleg a multirezisztens törzsek megjelenése, amelyek esetén a szepikus shock kockázata és a halálozás jelentősen fokozódik. Az antibiotikum-használat jelentős kockázati tényezője a *Clostridium difficile* infekció kialakulásának is, amely májcirrhosisban is növeli a halálozást.⁸ Az antibiotikum-profilaxist ezért csak a bakteriális infekciók kialakulásának szempontjából leginkább veszélyeztetett betegcsoportban alkalmazzuk. Az Amerikai (AASLD) és az Európai Májkutató Társaság (EASL) által jelenleg elfogadott indikációs területeket az *I. táblázat* foglalja össze.^{24, 30, 48} Fontos megjegyezni, hogy a norfloxacin alternatívájaként ajánlott ciprofloxacinn (500 mg/nap) vagy trimetoprim/sulfamethoxazol (160/800 mg/nap) elfogadható másodvonalbeli választás, azonban ezeknek az antibiotikumoknak a biológiai hozzáférhetősége jelentős, és szisztémás hatással is rendelkeznek, így nem tudják a norfloxacin szelektív intestinalis dekontaminációs hatását biztosítani. Újabb az antibiotikumprofilaxis-stratégia néhány kiegészítését javasolták. Különösen indokolt az SBP pri-

1. táblázat. Antibiotikum-profilaxis indikációi májcirrhosisban

Indikáció	Antibiotikum és dózis	Időtartam
Gastrointestinalis vérzés	Norfloxacin 400 mg/12 h PO vagy ciprofloxacín 500 mg/12 h PO	5-7 nap
	IV ceftriaxon 1 g/nap előrehaladott cirrhosisban (minimum kettő az alábbiak közül: ascites, icterus, hepaticus encephalopathia és malnutritio) vagy zajló kinolonrezisztens törzs okozta fertőzés és/vagy kinolonprofilaxisban részesülők	5-7 nap
Elsődleges SBP-profilaxis ascites alacsony fehérjetartalom (<15 g/l) és előrehaladott cirrhosis [§]	Norfloxacin 400 mg/nap PO vagy ciprofloxacín 500 mg/nap	LTx-ig vagy élethossziglan
Másodlagos SBP profilaxisa	Norfloxacin 400 mg/nap PO vagy ciprofloxacín 500 mg/nap	LTx-ig vagy élethossziglan ascites megszűnéséig

BUN: vér ureanitrogén; IV: intavénás; LTx: májtranszplantáció; SBP: spontán bakteriális peritonitis; PO: per os
[§]Child-Pugh-score ≥9 pont és szérumbilirubin ≥51,3 μmol/l (3 mg/dl) és/vagy veseelégtelenség (szérumkreatinin ≥106 μmol/l (1,2 mg/dl), BUN ≥ 8,9 mmol/l (25 mg/dl) és/vagy szérum-Na ≤130 mEq/l

mer profilaxisa, amennyiben a beteg májtranszplantációs várólistán van és a fokozott kockázatnak kitett csoportba tartozik. A szisztémás infekció kialakulása ugyanis a beteg várólistáról való ideiglenes levételét jelenti. Az SBP szekunder profilaxisa szükségtelemé válik, amennyiben az ascites megszűnik (alkoholabsztinencia vagy sikeres antivirális kezelés következtében). Emellett újabban jelent már meg adat arról is, hogy Child–Pugh A stádiumú májcirrhosisos betegek akut felső tápcsatornai vérzése esetén az antibiotikum-profilaxis nem feltétlenül járul hozzá a bakteriális fertőzések megelőzéséhez és a halálozás csökkentéséhez.⁵³ Nem Gram-negatív kórokozó okozta fertőzés esetén az antibiotikum-profilaxis szükségessége és típusa vitatott. Ezen felül, amennyiben az index SBP-epizód esetén a kórokozó multidrugrezisztens törzs volt, a másodlagos profilaxis szükségessége szintén nem tisztázott, de nagy valószínűség szerint ezen betegeknek nem kell antibiotikum-profilaxisban részesülniük.

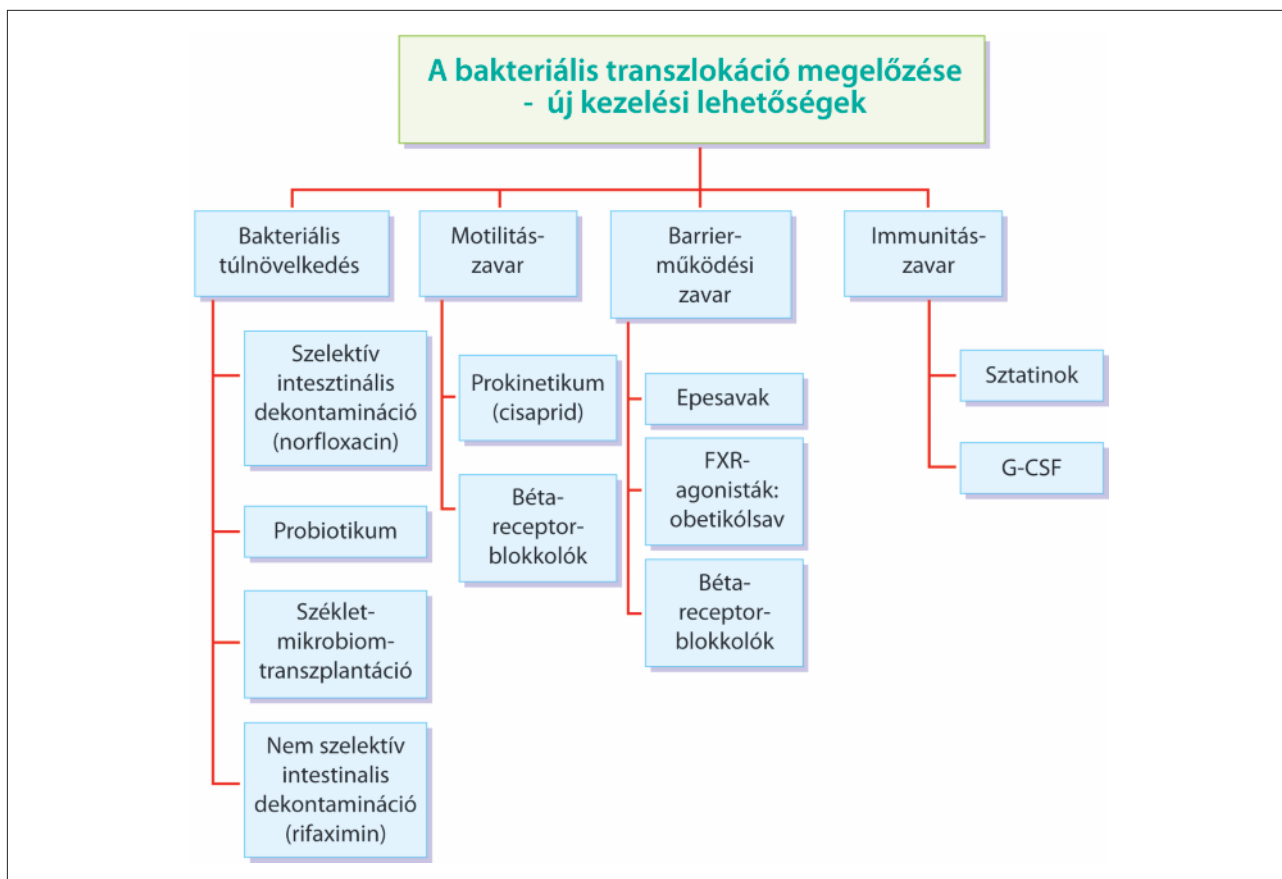
Egyre nagyobb az érdeklődés a *nem antibiotikum típusú* megelőzési formák iránt, a jelenleg rendelkezésre álló elméleti és gyakorlati lehetőségeket az 1. ábra foglalja össze. Az új kezelési lehetőségek a BT különböző mechanizmusainak gátlását célozzák meg, egyeseknek több hatásmechanizmusuk is van. A mindenna-

pi klinikai gyakorlatba való bevezetésük azonban egyelőre még nem javasolható, ehhez további klinikai vizsgálatok szükségesek. A probiotikumok, a nem szelektív intestinalis dekontamináló hatású rifaximin és a nem szelektív béta-receptor-blokkolók vagy a széklettranszplantáció a megváltozott bélflórára hatnak, míg az epesavak és az FXR-agonisták szelektív intestinalis dekontaminációra alkalmasak. A prokinetikumok és a nem szelektív béta-receptor-blokkolók a bélmotilitást, míg az epesavak és az FXR-agonisták a bélbarriert javítják. Végül pedig a granulo-cytokolónia-stimuláló faktor (G-CSF) és a sztatinek májcirrhosisban mint új, az immundiszfunkciót javító szerek jönnek szóba.⁶⁵

A kézirat a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal Kutatási Pályázatának (K115818/2015/1) támogatásával készült. Dr. Papp Mária a Magyar Tudományos Akadémia Bolyai János Kutatási Ösztöndíjasa volt. Dr. Tornai Tamás és dr. Papp Mária az Emberi Erőforrások Minisztériuma Új Nemzeti Kiválóság Programjának támogatásában részesült.

Irodalom

1. **Albillos A, de-la-Hera A, Alvarez-Mon M:** Serum lipopolysaccharide-binding protein prediction of severe bacterial infec-



1. ábra. A bakteriális transzlokáció megelőzésének új kezelési lehetőségei májcirrhosisban

FXR: farnezoid X receptor; G-CSF: granulocytakolónia-stimuláló faktor

- tion in cirrhotic patients with ascites. *Lancet* (London, England) 2004; **363**: 1608–1610. doi:10.1016/S0140-6736(04)16206-5.
2. **Albillos A, Lario M, Álvarez-Mon M**: Cirrhosis-associated immune dysfunction: Distinctive features and clinical relevance. *J Hepatol* 2014; **61**: 1385–1396. doi:10.1016/j.jhep.2014.08.010.
 3. **Altörjay I, Vitalis Z, Tornai I, Palatka K, Kacska S, Farkas G, Udvardy M, Harsfalvi J, Dinya T, Orosz P, Lombay B Jr, Par G, Par A, Csak T, Osztoivits J, Szalay F, Csepregi A, Lakatos PL, Papp M**: Mannose-binding lectin deficiency confers risk for bacterial infections in a large Hungarian cohort of patients with liver cirrhosis. *J Hepatol* 2010; **53**: 484–491. doi:10.1016/j.jhep.2010.03.028.
 4. **Arab JP, Karpen SJ, Dawson PA, Arrese M, Trauner M**: Bile acids and nonalcoholic fatty liver disease: Molecular insights and therapeutic perspectives. *Hepatology* 2017; **65**: 350–362. doi:10.1002/hep.28709.
 5. **Arbour NC, Lorenz E, Schutte BC, Zabner J, Kline JN, Jones M, Frees K, Watt JL, Schwartz DA**: TLR4 mutations are associated with endotoxin hyporesponsiveness in humans. *Nat Genet* 2000; **25**: 187–191. doi:10.1038/76048.
 6. **Arvaniti V, D’Amico G, Fede G, Manousou P, Tsochatzis E, Pleguezuelo M, Burroughs AK**: Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology* 2010; **139**: 1246–1256, 1256–5. doi:10.1053/j.gastro.2010.06.019.
 7. **von Aulock S, Schroder NWJ, Gueinzus K, Traub S, Hoffmann S, Graf K, Dimmeler S, Hartung T, Schumann RR, Hermann C**: Heterozygous toll-like receptor 4 polymorphism does not influence lipopolysaccharide-induced cytokine release in human whole blood. *J Infect Dis* 2003; **188**: 938–943. doi:10.1086/378095.
 8. **Bajaj JS, Ananthakrishnan AN, Hafeezullah M, Zadvarnova Y, Dye A, McGinley EL, Saeian K, Heuman D, Sanyal AJ, Hoffmann RG**: Clostridium difficile is associated with poor outcomes in patients with cirrhosis: A national and tertiary center perspective. *Am J Gastroenterol* 2010; **105**: 106–113. doi:10.1038/ajg.2009.615.
 9. **Bauer TM, Schwacha H, Steinbrückner B, Brinkmann FE, Ditzel AK, Aponte JJ, Pelz K, Berger D, Kist M, Blum HE**: Small intestinal bacterial overgrowth in human cirrhosis is associated with systemic endotoxemia. *Am J Gastroenterol* 2002; **97**: 2364–2370. doi:10.1111/j.1572-0241.2002.05791.x.
 10. **Bellot P, Frances R, Such J**: Pathological bacterial translocation in cirrhosis: pathophysiology, diagnosis and clinical implications. *Liver Int* 2013; **33**: 31–39. doi:10.1111/liv.12021.

11. **Bernal W, Jalan R, Quaglia A, Simpson K, Wendon J, Burroughs A:** Acute-on-chronic liver failure. *Lancet* 2015; **386:** 1576–1587. doi:10.1016/S0140-6736(15)00309-8.
12. **Bernard B, Grange JD, Khac EN, Amiot X, Opolon P, Poynard T:** Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology* 1999; **29:** 1655–1661. doi:10.1002/hep.510290608.
13. **Bonen DK, Ogura Y, Nicolae DL, Inohara N, Saab L, Tanabe T, Chen FF, Foster SJ, Duerr RH, Brant SR, Cho JH, Nuñez G:** Crohn's disease-associated NOD2 variants share a signaling defect in response to lipopolysaccharide and peptidoglycan. *Gastroenterology* 2003; **124:** 140–146. doi:10.1053/gast.2003.50019.
14. **Brock JH, Djeha A, Ismail M, Oria R, Sinclair RH:** Cellular responses to iron and iron compounds. *Adv Exp Med Biol* 1994; **356:** 91–100.
15. **Bruns T, Reuken PA, Fischer J, Berg T, Stallmach A:** Further evidence for the relevance of TLR2 gene variants in spontaneous bacterial peritonitis. *J Hepatol* 2012; **56:** 1207–1209. doi:10.1016/j.jhep.2011.09.010.
16. **Chander Roland B, Garcia-Tsao G, Ciarleglio MM, Deng Y, Sheth A:** Decompensated cirrhotics have slower intestinal transit times as compared with compensated cirrhotics and healthy controls. *J Clin Gastroenterol* 2013; **47:** 888–893. doi:10.1097/MCG.0b013e31829006bb.
17. **Chang CS, Chen GH, Lien HC, Yeh HZ:** Small intestine dysmotility and bacterial overgrowth in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1998; **28:** 1187–1190. doi:10.1002/hep.510280504.
18. **Chang CS, Yang SS, Kao CH, Yeh HZ, Chen GH:** Small intestinal bacterial overgrowth versus antimicrobial capacity in patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Scand J Gastroenterol* 2001; **36:** 92–96.
19. **Chesta J, Defilippi C, Defilippi C:** Abnormalities in proximal small bowel motility in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1993; **17:** 828–832.
20. **Dehus O, Bunk S, von Aulock S, Hermann C:** IL-10 release requires stronger toll-like receptor 4-triggering than TNF: a possible explanation for the selective effects of heterozygous TLR4 polymorphism Asp(299)Gly on IL-10 release. *Immunobiology* 2008; **213:** 621–627. doi:10.1016/j.imbio.2008.03.001.
21. **Erridge C, Stewart J, Poxton IR:** Monocytes heterozygous for the Asp299Gly and Thr399Ile mutations in the Toll-like receptor 4 gene show no deficit in lipopolysaccharide signalling. *J Exp Med* 2003; **197:** 1787–1791. doi:10.1084/jem.20022078.
22. **Fernandez J, Navasa M, Planas R, Montoliu S, Monfort D, Soriano G, Vila C, Pardo A, Quintero E, Vargas V, Such J, Ginès P, Arroyo V:** Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. *Gastroenterology* 2007; **133:** 818–824. doi:10.1053/j.gastro.2007.06.065.
23. **Fernandez J, Tandon P, Mensa J, Garcia-Tsao G:** Antibiotic prophylaxis in cirrhosis: Good and bad. *Hepatology* 2016; **63:** 2019–2031. doi:10.1002/hep.28330.
24. **de Franchis R:** Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015; **63:** 743–752. doi:10.1016/j.jhep.2015.05.022.
25. **Gadaleta RM, van Erpecum KJ, Oldenburg B, Willemsen ECL, Renooij W, Murzilli S, Klomp LW, Siersema PD, Schipper ME, Danese S, Penna G, Laverny G, Adorini L, Moschetta A, van Mil SW:** Farnesoid X receptor activation inhibits inflammation and preserves the intestinal barrier in inflammatory bowel disease. *Gut* 2011; **60:** 463–472. doi:10.1136/gut.2010.212159.
26. **Guarner-Argente C, Sanchez E, Vidal S, Roman E, Concepcion M, Poca M, Sánchez D, Juárez C, Soriano G, Guarner C:** Toll-like receptor 4 D299G polymorphism and the incidence of infections in cirrhotic patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; **31:** 1192–1199. doi:10.1111/j.1365-2036.2010.04291.x.
27. **Gunnarsdottir SA, Sadik R, Shev S, Simren M, Sjøvall H, Stotzer PO, Abrahamsson H, Olsson R, Björnsson ES:** Small intestinal motility disturbances and bacterial overgrowth in patients with liver cirrhosis and portal hypertension. *Am J Gastroenterol* 2003; **98:** 1362–1370. doi:10.1111/j.1572-0241.2003.07475.x.
28. **Gupta A, Dhiman RK, Kumari S, Rana S, Agarwal R, Duseja A, Chawla Y:** Role of small intestinal bacterial overgrowth and delayed gastrointestinal transit time in cirrhotic patients with minimal hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2010; **53:** 849–855. doi:10.1016/j.jhep.2010.05.017.
29. **Hou M-C, Lin H-C, Liu T-T, Kuo BI-T, Lee F-Y, Chang F-Y, Lee S-D:** Antibiotic prophylaxis after endoscopic therapy prevents rebleeding in acute variceal hemorrhage: a randomized trial. *Hepatology* 2004; **39:** 746–753. doi:10.1002/hep.20126.
30. **Jalan R, Fernandez J, Wiest R, Schnabl B, Moreau R, Angeli P, Stadlbauer V, Gustot T, Bernardi M, Canton R, Albillos A, Lammert F, Wilmer A, Mookerjee R, Vila J, Garcia-Martinez R, Wendon J, Such J, Cordoba J, Sanyal A, Garcia-Tsao G, Arroyo V, Burroughs A, Ginès P:** Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference 2013. *J Hepatol* 2014; **60:** 1310–1324. doi:10.1016/j.jhep.2014.01.024.
31. **Madrid AM, Brahm J, Buckel E, Silva G, Defilippi C:** Orthotopic liver transplantation improves small bowel motility disorders in cirrhotic patients. *Am J Gastroenterol* 1997; **92:** 1044–1045.
32. **Madrid AM, Cumsille F, Defilippi C:** Altered small bowel motility in patients with liver cirrhosis depends on severity of liver disease. *Dig Dis Sci* 1997; **42:** 738–742.
33. **Morencos FC, de las Heras Castano G, Martin Ramos L, Lopez Arias MJ, Ledesma F, Pons Romero F:** Small bowel bacterial overgrowth in patients with alcoholic cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1995; **40:** 1252–1256.
34. **Nischalke HD, Berger C, Aldenhoff K, Thyssen L, Gentemann M, Grunhage F, Lammert F, Nattermann J, Sauerbruch T, Spengler U, Appenrodt B:** Toll-like receptor (TLR) 2 promoter and intron 2 polymorphisms are associated with increased risk for spontaneous bacterial peritonitis in liver cirrhosis. *J Hepatol* 2011; **55:** 1010–1016. doi:10.1016/j.jhep.2011.02.022.
35. **Norman Kristina, Pirlich Matthias:** Gastrointestinal tract in liver disease: which organ is sick? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008; **11:** 613–619.

36. **Papp M, Norman GL, Vitalis Z, Tornai I, Altorjay I, Foldi I, Udvardy M, Shums Z, Dinya T, Orosz P, Lombay B Jr, Par G, Par A, Veres G, Csak T, Osztovits J, Szalay F, Lakatos PL:** Presence of anti-microbial antibodies in liver cirrhosis—a tell-tale sign of compromised immunity? *PLoS One* 2010; **5**: e12957. doi:10.1371/journal.pone.0012957.
37. **Papp M, Sipeki N, Tornai T, Altorjay I, Norman GL, Shums Z, Roggenbuck D, Fechner K, Stöcker W, Antal-Szalmas P, Veres G, Lakatos PL:** Rediscovery of the Anti-Pancreatic Antibodies and Evaluation of their Prognostic Value in a Prospective Clinical Cohort of Crohn's Patients: The Importance of Specific Target Antigens [GP2 and CUZD1]. *J Crohns Colitis* 2015; **9**: 659–68. doi:10.1093/ecco-jcc/jjv087.
38. **Papp M, Sipeki N, Vitalis Z, Tornai T, Altorjay I, Tornai I, Udvardy M, Fechner K, Jacobsen S, Teegen B, Sumegi A, Veres G, Lakatos PL, Kappelmayer J, Antal-Szalmas P:** High prevalence of IgA class anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) is associated with increased risk of bacterial infection in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2013; **59**: 457–466. doi:10.1016/j.jhep.2013.04.018.
39. **Papp M, Tornai T, Kovács G, Vitális Z, Tornai I, Fechner K, Roggenbuck D, Tornai D, Norman GL, Shums Z, Veres G, Orosz P, Lomaby B, Gervain J, Par G, Par A, Lakatos PL, Szalay F, Antal-Szalmas P:** Target-specific anti-pancreatic antibodies are frequent in patients with primary sclerosing cholangitis and associated with poor disease outcome. *Falk Symp. 201 – Gut-Liver Interact. From IBD to NASH*, Innsbruck: 2016, p. 33–34.
40. **Papp M, Tornai T, Vitalis Z, Tornai I, Tornai D, Dinya T, Sumegi A, Antal-Szalmas P:** Presepsin teardown – pitfalls of biomarkers in the diagnosis and prognosis of bacterial infection in cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2016; **22**: 9172–9185. doi:10.3748/wjg.v22.i41.9172.
41. **Papp M, Vitalis Z, Altorjay I, Tornai I, Udvardy M, Harsfalvi J, Vida A, Kappelmayer J, Lakatos PL, Antal-Szalmas P:** Acute phase proteins in the diagnosis and prediction of cirrhosis associated bacterial infections. *Liver Int* 2012; **32**: 603–611. doi:10.1111/j.1478-3231.2011.02689.x.
42. **Parrow NL, Fleming RE, Minnick MF:** Sequestration and scavenging of iron in infection. *Infect Immun* 2013; **81**: 3503–3514. doi:10.1128/IAI.00602-13.
43. **Piton G, Capellier G:** Biomarkers of gut barrier failure in the ICU. *Curr Opin Crit Care* 2016; **22**: 152–160. doi:10.1097/MCC.0000000000000283.
44. **Qin N, Yang F, Li A, Prifti E, Chen Y, Shao L, Guo J, Le Chatelier E, Yao J, Wu L, Zhou J, Ni S, Liu L, Pons N, Batto JM, Kennedy SP, Leonard P, Yuan C, Ding W, Chen Y, Hu X, Zheng B, Qian G, Xu W, Ehrlich SD, Zheng S, Li L:** Alterations of the human gut microbiome in liver cirrhosis. *Nature* 2014; **513**. doi:10.1038/nature13568.
45. **Rallabhandi P, Bell J, Boukhvalova MS, Medvedev A, Lorenz E, Arditi M, Hemming VG, Blanco JC, Segal DM, Vogel SN:** Analysis of TLR4 polymorphic variants: new insights into TLR4/MD-2/CD14 stoichiometry, structure, and signaling. *J Immunol* 2006; **177**: 322–332.
46. **Reiberger T, Ferlitsch A, Payer BA, Mandorfer M, Heinisch BB, Hayden H, Lammert F, Trauner M, Peck-Radosavljevic M, Vogelsang H; Vienna Hepatic Hemodynamic Lab:** Non-selective betablocker therapy decreases intestinal permeability and serum levels of LBP and IL-6 in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2013; **58**: 911–921. doi:10.1016/j.jhep.2012.12.011.
47. **Ridlon JM, Alves JM, Hylemon PB, Bajaj JS:** Cirrhosis, bile acids and gut microbiota: Unraveling a complex relationship. *Gut Microbes* 2013; **4**: 382–387. doi:10.4161/gmic.25723.
48. **Runyon BA:** Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. *Hepatology* 2009; **49**: 2087–2107. doi:10.1002/hep.22853.
49. **Runyon BA:** Acute phase proteins in patients with cirrhosis. *Liver Int* 2012; **32**: 526–527. doi:10.1111/j.1478-3231.2011.02746.x.
50. **Saad RJ, Chey WD:** Breath tests for gastrointestinal disease: the real deal or just a lot of hot air? *Gastroenterology* 2007; **133**: 1763–1766. doi:10.1053/j.gastro.2007.10.059.
51. **Saitoh O, Sugi K, Lojima K, Matsumoto H, Nakagawa K, Kayazawa M, Tanaka S, Teranishi T, Hirata I, Katsu Ki KI:** Increased prevalence of intestinal inflammation in patients with liver cirrhosis. *World J Gastroenterol* 1999; **5**: 391–396.
52. **Schirru E, Danjou F, Cicotto L, Rossino R, Macis MD, Lampis R, Jores RD, Congia M:** Anti-actin IgA antibodies identify celiac disease patients with a Marsh 3 intestinal damage among subjects with moderate anti-TG2 levels. *Biomed Res Int* 2013; **2013**: 630463. doi:10.1155/2013/630463.
53. **Tandon P, Abraldes JG, Keough A, Bastiampillai R, Jayakumar S, Carbonneau M, Wong E, Kao D, Bain VG, Ma M:** Risk of Bacterial Infection in Patients With Cirrhosis and Acute Variceal Hemorrhage, Based on Child-Pugh Class, and Effects of Antibiotics. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; **13**: 1189–1196.e2. doi:10.1016/j.cgh.2014.11.019.
54. **Teltschik Z, Wiest R, Beisner J, Nuding S, Hofmann C, Schoelmerich J, Bevins CL, Stange EF, Wehkamp J:** Intestinal bacterial translocation in rats with cirrhosis is related to compromised Paneth cell antimicrobial host defense. *Hepatology* 2012; **55**: 1154–1163. doi:10.1002/hep.24789.
55. **Terjung B, Sohne J, Lechtenberg B, Gottwein J, Muennich M, Herzog V, Mähler M, Sauerbruch T, Spengler U:** p-ANCA in autoimmune liver disorders recognise human beta-tubulin isotype 5 and cross-react with microbial protein FtsZ. *Gut* 2010; **59**: 808–816. doi:10.1136/gut.2008.157818.
56. **Tilg H, Moschen AR, Kaser A:** Obesity and the microbiota. *Gastroenterology* 2009; **136**: 1476–1483. doi:10.1053/j.gastro.2009.03.030.
57. **Veltkamp M, Wijnen PAHM, van Moorsel CHM, Rijkers GT, Ruven HJT, Heron M, Bekers O, Claessen AM, Drent M, van den Bosch JM, Grutters JC:** Linkage between Toll-like receptor (TLR) 2 promotor and intron polymorphisms: functional effects and relevance to sarcoidosis. *Clin Exp Immunol* 2007; **149**: 453–462. doi:10.1111/j.1365-2249.2007.03428.x.
58. **Vitalis Z, Altorjay I, Tornai I, Palatka K, Kacska S, Palyu E, Tornai D, Udvardy M, Harsfalvi J, Dinya T, Veres G, Lakatos PL, Papp M:** Phenotypic polymorphism of haptoglobin: a novel risk factor for the development of infection in liver cirrhosis. *Hum Immunol* 2011; **72**: 348–354. doi:10.1016/j.humimm.2011.01.008.
59. **Walsham NE, Sherwood RA:** Fecal calprotectin in inflammatory bowel disease. *Clin Exp Gastroenterol* 2016; **9**: 21–29. doi:10.2147/CEG.S51902.

60. **Weiss G, Wachter H, Fuchs D:** Linkage of cell-mediated immunity to iron metabolism. *Immunol Today* 1995; **16:** 495–500.
61. **Wieland A, Frank DN, Harnke B, Bambha K:** Systematic review: microbial dysbiosis and nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; **42:** 1051–1063. doi:10.1111/apt.13376.
62. **Wiest R, Lawson M, Geuking M:** Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis. *J Hepatol* 2014; **60:** 197–209. doi:10.1016/j.jhep.2013.07.044.
63. **Yagmur E, Schnyder B, Scholten D, Schirin-Sokhan R, Koch A, Winograd R, Gressner AM, Trautwein C, Wasmuth HE:** [Elevated concentrations of fecal calprotectin in patients with liver cirrhosis]. *Dtsch Med Wochenschr* 2006; **131:** 1930–1934. doi:10.1055/s-2006-949189.
64. **Yan AW, Fouts DE, Brandl J, Starkel P, Torralba M, Schott E, Tsukamoto H, Nelson KE, Brenner DA, Schnabl B:** Enteric dysbiosis associated with a mouse model of alcoholic liver disease. *Hepatology* 2011; **53:** 96–105. doi:10.1002/hep.24018.
65. **Yan K, Garcia-Tsao G:** Novel prevention strategies for bacterial infections in cirrhosis. *Expert Opin Pharmacother* 2016; **17:** 689–701. doi:10.1517/14656566.2016.1145663.

Levelezési cím: Dr. Papp Mária
 Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet,
 Gasztroenterológiai Tanszék, Debrecen
 4032 Debrecen, Nagyerdői krt. 98.
 e-mail: papp.maria@med.unideb.hu