

**Д.В. Гарбузенко**ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет»
Минздрава России, Челябинск, Россия

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ФЕКАЛЬНОЙ МИКРОБИОТЫ ПРИ ТЯЖЁЛОМ АЛКОГОЛЬНОМ ГЕПАТИТЕ

D.V. Garbuzenko

South Ural State Medical University; Chelyabinsk, Russia

Pathophysiological Prerequisites and Therapeutic Potential of Fecal Microbiota Transplantation in Severe Alcoholic Hepatitis

Резюме

Из-за высокой заболеваемости и смертности проблема тяжёлого алкогольного гепатита до настоящего времени не теряет своей актуальности. При отсутствии специфической терапии, связанная с ним одномоментная выживаемость невелика, а показатели летальности достигают 30-50 %. Хотя назначение кортикостероидов является научно обоснованным лечением первой линии тяжёлого алкогольного гепатита, кратковременный ответ наблюдается примерно у 60 % пациентов, без преимуществ в долгосрочной выживаемости по сравнению с плацебо. Следует также учитывать возникновение неблагоприятных побочных реакций на их применение примерно у 50 % пациентов, а также риск осложнений, в частности, бактериальных и грибковых инфекций. Препараты второй линии, например, пентоксифиллин, этанерцепт, инфликсимаб, N-ацетилцистеин и др. при тяжёлом алкогольном гепатите улучшения клинического исхода не показали. В современных руководствах обсуждается целесообразность трансплантации печени у тщательно отобранных, не отвечающих на лечение кортикостероидами больных тяжёлым алкогольным гепатитом. Тем не менее, из-за многочисленных противоречий говорить о внедрении данного подхода в клиническую практику ещё рано. В последние годы были достигнуты определённые успехи в понимании патофизиологических механизмов развития алкогольного гепатита, что послужило толчком для новых направлений его патогенетической терапии. Одно из таких направлений — разработка и совершенствование методик, обеспечивающих кишечный эубиоз, в частности, посредством трансплантации фекальной микробиоты. Целью обзора было описать патофизиологические предпосылки и терапевтический потенциал трансплантации фекальной микробиоты от здоровых доноров больным тяжёлым алкогольным гепатитом. Экспериментальные исследования показали положительное влияние трансплантации фекальной микробиоты на микрофлору кишечника, которое приводило к ослаблению индуцированного алкоголем повреждения печени. У пациентов с тяжёлым алкогольным гепатитом данная методика уменьшала выраженность его симптоматики и способствовала увеличению выживаемости по сравнению с получавшими кортикостероиды. Эти предварительные результаты вселяют оптимизм и создают условия для дальнейших клинических испытаний с включением большой когорты больных тяжёлым алкогольным гепатитом для определения групп пациентов, кому трансплантация фекальной микробиоты будет наиболее эффективна с минимальным риском осложнений.

Ключевые слова: тяжёлый алкогольный гепатит, патогенез, терапия, микробиота кишечника, трансплантация фекальной микробиоты

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 02.04.2022 г.

Принята к публикации 11.05.2022 г.

Для цитирования: Гарбузенко Д.В. ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ФЕКАЛЬНОЙ МИКРОБИОТЫ ПРИ ТЯЖЁЛОМ АЛКОГОЛЬНОМ ГЕПАТИТЕ. Архив внутренней медицины. 2022; 12(5): 352-362. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-5-352-362. EDN: GYWNEQ

*Контакты: Дмитрий Викторович Гарбузенко, e-mail: garb@inbox.ru

*Contacts: Dmitry V. Garbuzenko, e-mail: garb@inbox.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9809-8015>

Abstract

Due to the high morbidity and mortality, the problem of severe alcoholic hepatitis has not lost its relevance to date. In the absence of specific therapy, the associated to him one-month survival rate is low, and mortality rates reach 30-50 %. Although the use of corticosteroids is a scientifically proven first-line treatment for severe alcoholic hepatitis, a short-term response is observed in approximately 60 % of patients with no long-term survival benefits compared to placebo. It should also take into account the occurrence of adverse side reactions to their use in about 50 % of patients, as well as the risk of complications, in particular, bacterial and fungal infections. The second-line drugs, for example, pentoxifylline, etanercept, infliximab, N-acetylcysteine, etc. in severe alcoholic hepatitis did not show an improvement in the clinical outcome. The modern guidelines discuss the feasibility of liver transplantation in carefully selected patients who do not respond to corticosteroid treatment with severe alcoholic hepatitis. Nevertheless, due to numerous contradictions, it is too early to talk about the introduction of this approach into clinical practice. In recent years, some progress has been made in understanding the pathophysiological mechanisms of the development of alcoholic hepatitis, which served as an impetus for new directions of its pathogenetic therapy. One of them is the techniques that provide intestinal eubiosis, in particular, through the fecal microbiota transplantation. The purpose of the review was to describe the pathophysiological prerequisites and therapeutic potential of fecal microbiota transplantation from healthy donors to patients with severe alcoholic hepatitis. Experimental studies have shown a positive effect of fecal microbiota transplantation on the intestinal microflora, which led to a weakening of alcohol-induced liver damage. In patients with severe alcoholic hepatitis, it improved the severity of its symptoms and contributed to increased survival compared to those receiving corticosteroids. These preliminary results are encouraging and create conditions for further clinical trials involving a large cohort of patients with severe alcoholic hepatitis, which will allow us to identify those for whom fecal microbiota transplantation will be most effective with minimal risk of complications.

Key words: *severe alcoholic hepatitis, pathogenesis, therapy, gut microbiota, fecal microbiota transplantation*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 02.04.2022

Accepted for publication on 11.05.2022

For citation: Garbuzenko D.V. Pathophysiological Prerequisites and Therapeutic Potential of Fecal Microbiota Transplantation in Severe Alcoholic Hepatitis. The Russian Archives of Internal Medicine. 2022; 12(5): 352-362. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-5-352-362. EDN: GYWNEQ

АГ — алкогольный гепатит, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ИЛ — интерлейкин, ЛПС — липополисахариды, ТФМ — трансплантации фекальной микробиоты, СТП — Child-Turcotte-Pugh, DAMPs — ассоциированные с повреждением молекулярные паттерны, FDA — Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США, MDF — модифицированная дискриминантная функция Мэддрей, MELD — Model for End-stage Liver Disease, PAMPs — патоген-ассоциированные молекулярные паттерны, TLR — Toll-подобные рецепторы

Введение

Алкогольный гепатит (АГ) — синдром, характеризующийся развитием острой печёночной недостаточности на фоне хронической (англ. acute-on-chronic liver failure), вызванной длительным и активным употреблением алкоголя. Его отличительными клиническими признаками являются прогрессирующая желтуха, которая сопровождается лихорадкой (даже при отсутствии инфекции), недомоганием, потерей веса и нутритивной недостаточностью, с наличием или отсутствием других проявлений печёночной декомпенсации (например, асцита и/или энцефалопатии). Лабораторный профиль при АГ, как правило, выявляет нейтрофилию, гипербилирубинемия (>50 моль/л), повышение уровня аспартатаминотрансферазы (АСТ) в сыворотке крови более чем в два раза (хотя редко >300 МЕ/мл), при этом соотношение АСТ/АЛТ (аланинаминотрансфераза) обычно превышает 1,5–2,0. При тяжёлом течении заболевания часто наблюдаются увеличение протромбинового времени, гипоальбуминемия и тромбоцитопения. Такие гистологические признаки как баллонная дистрофия гепатоцитов, содержащих окруженные нейтрофилами аморфные эозинофильные включения, называемые тельцами Мэллори-Денка, канальцевый и/или протоковый холестаз, фиброз и мегамитохондрии считаются

независимыми предикторами краткосрочного прогноза [1]. Неблагоприятное влияние на исход АГ оказывают инфекционные осложнения, которые встречаются примерно у половины страдающих им пациентов [2]. При наличии полиорганной недостаточности одномесячная летальность достигает 35-50 %, а в течение ближайшего года умирают ещё 50 % выживших [3].

Общепризнанной прогностической моделью для оценки тяжести АГ является дискриминантная функция Мэддрей (DF). В её модифицированной версии (MDF) пороговое значение 32 позволяет идентифицировать больных тяжёлым АГ и обычно служит величиной, используемой для начала специфической терапии. При отсутствии лечения одномесячная летальность пациентов с $MDF \geq 32$ составляет 30-50 %, в то время как при $MDF < 32$ менее 10 %. Кроме того, было установлено, что значения шкалы MELD (англ. Model for End-stage Liver Disease) ≥ 21 предполагают высокий риск 90-дневной летальности, а пациенты с показателями $MDF \geq 32$ и шкалы Глазго ≥ 9 имеют плохой прогноз и 84-дневную выживаемость при лечении кортикостероидами. Шкала ABIC (англ. Age — Bilirubin — International Normalized Ratio — Creatinine) позволяет стратифицировать больных АГ в соответствии с низким, средним и высоким риском смерти в течение 90 дней [4, 5].

Назначение кортикостероидов является научно обоснованным лечением первой линии тяжёлого АГ, хотя их эффективность оценивается неоднозначно [6]. Кратковременный ответ на кортикостероиды наблюдается примерно у 60 % пациентов без преимуществ в долгосрочной выживаемости по сравнению с плацебо. Важными проблемами, связанными с их использованием, являются возникновение неблагоприятных побочных реакций (примерно у 50 % пациентов) и риск осложнений, в частности, бактериальных и грибковых

инфекций. Применение препаратов второй линии, например, пентоксифиллина, этанерцепта, инфликсимаба, N-ацетилцистеина и др. при тяжёлом АГ улучшения клинического исхода не показало [7]. В современных руководствах обсуждается целесообразность трансплантации печени у тщательно отобранных, не отвечающих на лечение кортикостероидами больных тяжёлым АГ. Тем не менее, из-за многочисленных противоречий говорить о внедрении данного подхода в клиническую практику ещё рано [8].

Таблица 1. Опыт трансплантации фекальной микробиоты при различных заболеваниях [12]
Table 1. Experience of fecal microbiota transplantation in various diseases [12]

Заболевание	Уровень доказательности	Доказательная база научного исследования
Инфекция <i>Clostridium difficile</i> / <i>Clostridium difficile</i> infection		
Рецидивирующая инфекция <i>Clostridium difficile</i> / Recurrent <i>Clostridium difficile</i> infection	I	Многочисленные мета-анализы РКИ (польза)/ Multiple meta-analyses of RCTs (benefit)
Тяжёлая инфекция <i>Clostridium difficile</i> / Severe <i>Clostridium difficile</i> infection	III-2	Ретроспективное когортное исследование (данные РКИ отсутствуют)/ Retrospective cohort study (no RCT data)
Первичная инфекция <i>Clostridium difficile</i> / Primary <i>Clostridium difficile</i> infection	II	РКИ (вероятная эквивалентность стандартным антибиотикам)/ RCTs (likely equivalence to standard antibiotics)
Воспалительные заболевания кишечника/ Inflammatory bowel disease		
Индукционная терапия неспецифического язвенного колита/ Ulcerative colitis induction therapy	I	Многочисленные мета-анализы РКИ (польза)/ Multiple meta-analyses of RCTs (benefit)
Поддерживающая терапия неспецифического язвенного колита/ Ulcerative colitis maintenance therapy	IV	Описания случаев/ Case reports
Болезнь Крона/ Crohn's disease	III-2	Многочисленные мета-анализы РКИ (польза)/ Multiple meta-analyses of RCTs (benefit)
Резервуарный илеит (паучит)/ Pouch ileitis (pouchitis)	IV	Серии случаев (одно негативное РКИ)/ Case series (one negative RCT)
Микроскопический колит/ Microscopic colitis	IV	Серии случаев/ Case series
Функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта/ Functional gastrointestinal disorders		
Синдром раздраженного кишечника/ Irritable bowel syndrome	II	РКИ (неоднозначные результаты; систематический обзор негативный)/ RCTs (mixed results; systematic review negative)
Функциональный запор/ Functional constipation	I	Систематический обзор РКИ (неоднородность)/ Systematic review of RCTs (heterogeneity)
Эрадикация микроорганизмов с множественной лекарственной устойчивостью/ Multi-drug — resistant microorganisms eradication	III-2	Исследования случай-контроль (РКИ негативные)/ Case control study (RCT negative)
Колит, вызванный ингибиторами иммунных контрольных точек/ Checkpoint inhibitor colitis	IV	Серии случаев/ Case series
Усиление терапии рака/ Augmenting cancer therapeutics	IV	Серии случаев/ Case series
Метаболический синдром/ Metabolic syndrome	IV	Серии случаев (РКИ негативные по потере веса)/ Case series (RCTs negative for weight loss)
Неврологические и психические нарушения/ Neurologic and psychiatric disorders		
Аутизм/ Autism	II (абстракт)/ II (abstract)	РКИ (только в абстрактной форме)/ RCT (abstract form only)
Болезнь Паркинсона/ Parkinson's disease	IV	Серии случаев/ Case series
Шизофрения, болезнь Альцгеймера, рассеянный склероз, тревожные и депрессивные расстройства/ Schizophrenia, Alzheimer's, multiple sclerosis, anxiety and depression	IV	Серии случаев/ Case series

Примечание. Уровень доказательности основан на критериях, разработанных Национальным советом по здоровью и медицинским исследованиям Австралии; РКИ — рандомизированные контролируемые исследования
Note: The level of evidence is based on criteria developed by the National Health and Medical Research Council of Australia; RCTs — randomized controlled trials

Учитывая актуальность проблемы, в последние годы активно разрабатываются новые направления терапии тяжёлого АГ. В частности, изучаются методики, связанные с модуляцией микробиоты кишечника, которая является первым метаболически активным местом взаимодействия факторов внешней среды с организмом человека и играет важную роль в развитии различных заболеваний, включая АГ. Исходя из этого, обеспечение кишечного эубиоза, например, назначением пробиотиков, пребиотиков или посредством трансплантации фекальной микробиоты (ТФМ) может быть патогенетически обоснованным способом лечения АГ [9].

Об использовании фекальной микробиоты с лечебной целью известно с древности: ещё в IV веке н. э. врачи традиционной китайской медицины назначали суспензию человеческих фекалий при пищевых отравлениях или тяжелой диарее. Тем не менее, лишь в конце 50-х годов прошлого столетия впервые было описано успешное применение фекальных клизм у пациентов с тяжелым псевдомембранозным энтероколитом [10]. С этого времени началось активное изучение данной методики, а в последнее десятилетие ТФМ стала активно внедряться в клиническую практику и уже одобрена Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для лечения трудно поддающейся инфекции *Clostridium difficile* [11]. На текущий момент получены хорошие предварительные результаты ТФМ у пациентов не только с заболеваниями органов пищеварения, но и других систем (табл. 1) [12].

Несмотря на наличие многочисленных нерешённых проблем [13], существует немало публикаций, где описываются связанные с ней технические и организационные вопросы [14, 15]. Предполагается, что в основе эффективности ТФМ лежит создание в кишечнике конкурентной среды за счёт непатогенных микроорганизмов и выработки ими антимикробных веществ, таких как бактериоцины. Кроме того, не исключается позитивное влияние донорского фекального материала на виром и микобиоту кишечника, метаболизм короткоцепочечных жирных кислот и некоторых желчных кислот, а также различные иммунологические механизмы [16].

Целью обзора было описать патофизиологические предпосылки и терапевтический потенциал ТФМ от здоровых доноров больным тяжёлым АГ.

Роль микробиоты кишечника в физиологии человека

Микробиота кишечника — это микрозкосистема, которая часто рассматривается как «виртуальный орган» человека. Она состоит из 100 млрд бактерий более чем 500 различных видов. Геном микробиоты кишечника, определяемый как кишечный микробиом, содержит примерно в 150 раз больше генов, чем геном человека. Микробиота колонизирует кишечник тотчас после рождения и присутствует в организме хозяина на протяжении всей его жизни. Её состав меняется в зависимости от возраста, окружающей среды, физиологического или патологического статуса [17].

Микробиота кишечника играет важную роль в физиологии человека, а именно:

- осуществляет ферментацию неперевариваемых компонентов пищи;
- обеспечивает хозяина полезными метаболитами, такими как короткоцепочечные жирные кислоты, которые могут быть источником энергии, а также обладают противовоспалительной активностью;
- способствует синтезу некоторых витаминов, в том числе витамина К и витаминов группы В;
- защищает кишечный барьер, например, усиливая функцию слизистого слоя;
- регулирует иммунитет, в частности, посредством стимуляции развития лимфоидной структуры и повышения уровня участвующих в нём ферментов и факторов транскрипции;
- предотвращает попадание токсичных компонентов в желудочно-кишечный тракт;
- подавляет некоторые виды патогенных бактерий [18].

Значение индуцированных этанолом изменений микробиоты кишечника и повышенной проницаемости кишечной стенки в патогенезе алкогольного гепатита

В настоящее время установлено, что повреждение печени при АГ помимо прямого воздействия этанола на гепатоциты может быть обусловлено воспалительной реакцией вследствие попадания в печень микроорганизмов, связанных с ними молекулярных структур и продуктов их метаболизма в результате индуцированного этанолом изменения микробиоты кишечника и повышенной проницаемости кишечной стенки. Действительно, образовавшийся в процессе окисления этанола ацетальдегид, накопление реактивных форм кислорода и перекисное окисление липидов вызывают апоптоз гепатоцитов и высвобождение внеклеточных везикул, которые вместе с интерлейкином (ИЛ)-1 β влияют на другие типы клеток, включая полиморфно-ядерные лейкоциты, звездчатые клетки печени и синусоидальные эндотелиальные клетки, способствуя некровоспалительной реакции в тканях печени [19]. Одновременно с этим этанол подавляет экспрессию обширного набора антимикробных белков и пептидов системы врождённого иммунитета, содействуя дисбиозу кишечника, избыточному росту бактерий и бактериальной транслокации. В результате, патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMPs), в частности, липополисахариды (ЛПС) клеточной стенки грамотрицательных бактерий по воротной вене попадают в печень, где посредством ЛПС-связывающего белка соединяются с расположенным на мембране клеток Купфера рецептором CD14, что приводит к активации множества генов провоспалительных цитокинов и усугубляет повреждение печени [20] (рис. 1).

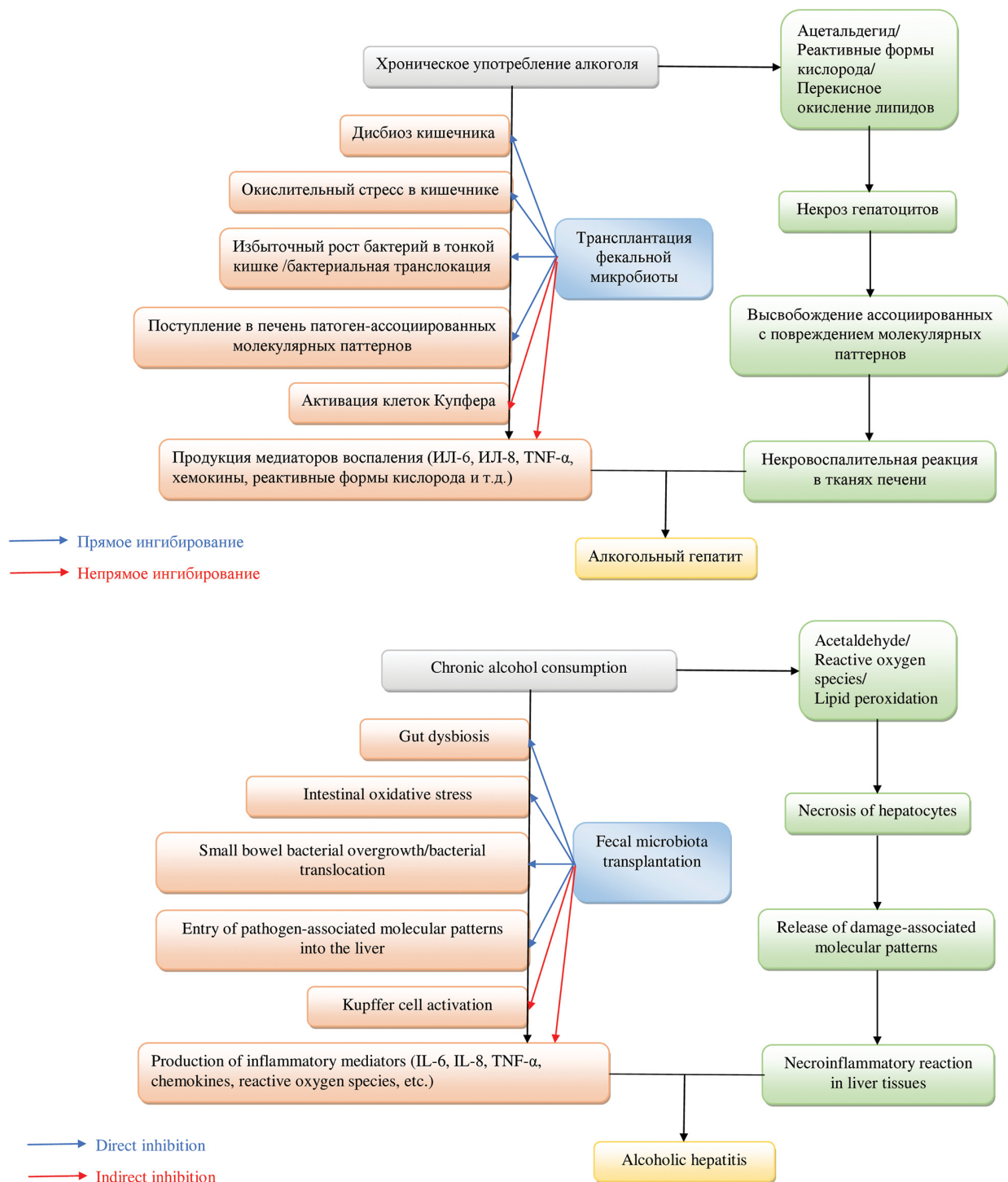


Рисунок 1. Потенциальные механизмы положительного влияния трансплантации фекальной микробиоты на ключевые звенья патогенеза алкогольного гепатита. ИЛ-6 — интерлейкин-6, ИЛ-8 — интерлейкин-8, TNF-α — фактор некроза опухоли-альфа

Figure 1. Potential mechanisms of the positive effect of fecal microbiota transplantation on key links in the pathogenesis of alcoholic hepatitis. IL-6 — interleukin-6; IL-8 — interleukin-8; TNF-α — tumor necrosis factor-alpha

Индукцированные этанолом изменения микробиоты кишечника характеризуются прежде всего уменьшением численности различных видов *Lactobacillus spp.* и *Ruminococcaceae spp.*, которые прикрепляясь к эпителиальным клеткам участвуют в защите организма от патогенных и инвазивных бактерий. Их продуктами ферментации являются короткоцепочечные жирные кислоты, в частности, бутират и пропионат, служащие ключевым энергетическим субстратом как для энтероцитов, так и для колоноцитов [21]. Кроме того, вырабатывая бактериоцины, *Lactobacillus spp.* подавляют микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae*, например, *Salmonella* или *Shigella* [22]. Вдобавок, связанный с АГ дисбиоз кишечника проявляется снижением

обладающих противовоспалительными свойствами бактерий *Clostridium leptum* и *Faecalibacterium prausnitzii*, а также увеличением количества *Streptococcaceae spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Enterobacter spp.*, *Veillonella spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Actinomyces spp.* и *Proteobacteria*, что наряду с уменьшением *Akkermansia muciniphila* сильно коррелирует с тяжестью заболевания печени [23-26].

У мышей, которых в течение трёх недель поили алкоголем, наблюдался избыточный рост бактерий в тонкой кишке, дисбиоз в слепой кишке, подавление экспрессии генов и белков противомикробных лектинов типа C Reg3 β и Reg3 γ в тонкой кишке, а также уменьшение количества бактерий *Firmicutes* и увеличение *Bacteroidetes* и *Verrucomicrobia* [27].

Злоупотребляющие алкоголем пациенты имеют потенциально более активную провоспалительную микробиоту кишечника со значительным количеством способствующих эндотоксемии *Proteobacteria*, *Clostridium spp.*, *Holdemania spp.* (*Firmicutes*) и *Sutterella spp.* и снижением числа противовоспалительных бактерий *Faecalibacterium spp.* [28]. В образцах кала у них отмечалось примерно в 2700 раз больше *Enterococcus faecalis*, чем у не употреблявших алкоголь субъектов. Было показано вредное влияние на индуцированные этанолом заболевания печени экзотоксина цитолизина, секретируемого этими бактериями, выявлена корреляция численности данных микроорганизмов с тяжестью АГ и смертностью страдающих им пациентов [29].

В исследовании Sundaram V. et al. (2014) [30] больные АГ с инфекцией *Clostridium difficile* имели более высокую госпитальную летальность (скорректированное отношение шансов (OR) 1,75; P = 0,04), более длительный прогнозируемый срок госпитализации (10,63 против 5,75 дней; P < 0,001) и более высокие прогнозируемые расходы на лечение (\$36924,30 против \$29136,58; P < 0,001) по сравнению с её не имеющими.

На сегодняшний день причина избыточного роста бактерий у алкоголиков не установлена. Возможно, это связано с характерной для них ослабленной перистальтикой, а также с подавлением врожденного и адаптивного иммунного ответа. У здоровых людей обширный набор секретируемых кишечными эпителиальными клетками антимикробных белков и пептидов системы врожденного иммунитета не только уничтожает патогенные микроорганизмы, но и участвует в поддержании нормальной микрофлоры кишечника. Вызванное алкоголем подавление его экспрессии, приводит к дисбиозу кишечника и избыточному росту бактерий, что способствует нарушению метаболизма триптофана и снижению выработки индола. Некоторые производные индола являются лигандами рецептора арильных углеводов, которые, в свою очередь, участвуют в противомикробной защите посредством индукции ИЛ-22. ИЛ-22 увеличивает экспрессию полученных из регенерирующих островков кишечника противомикробных Reg3 лектинов, способных поддерживать низкую бактериальную колонизацию слизистой оболочки [31]. В то же время, мыши с дефицитом Reg3 γ имели повышенную бактериальную колонизацию слизистой оболочки и поверхности эпителиальных клеток,

большую транслокацию бактерий в брыжеечные лимфатические узлы и печень, что приводило к более выраженному индуцированному этанолом её повреждению. Кроме того, длительное интрагастральное введение мышам алкоголя снижало кишечную экспрессию мРНК Reg3 β и Reg3 γ , способствуя дисбиозу кишечника, избыточному росту бактерий и бактериальной транслокации [32].

Бактериальная транслокация — это физиологический процесс, который встречается у 5 % здорового населения и играет важную роль в поддержании иммунитета хозяина за счёт доставки небольшого количества бактерий и их компонентов в ретикулоэндотелиальную систему печени. При различных патологических состояниях происходит устойчивое увеличение скорости и/или степени бактериальной транслокации [33]. Важным препятствующим ей физическим барьером являются эпителиальные клетки кишечника, которые тесно связаны друг с другом белками плотных контактов, прежде всего семейства клаудина. Этанол и его метаболиты, в условиях окислительного стресса могут увеличивать проницаемость кишечной стенки, оказывая прямое вредное воздействие на адгезионные соединения и на целостность белков плотных контактов, в частности, ZO-1 (англ. Zonula Occludens 1) [34]. Кроме того, нарушая гликозилирование белков слизистой оболочки, они способны вызывать её эрозии и изъязвления, и, возможно, изменять количество и состав энтероадгезивных видов бактерий [35]. Опосредовать нарушение кишечного барьера и повышать проницаемость кишечной стенки могут вызванное дисбиозом субклиническое воспаление и передача сигналов рецептора фактора некроза опухоли (TNFR)1 в энтероцитах [36]. Этому также способствует изменение под действием алкоголя микробных метаболитов, в частности, короткоцепочечных жирных кислот (бутират, ацетат и пропионат) [37]. Так, уменьшение количества продуцирующих бутират бактерий ослабляет прочную связь между эпителиальными клетками кишечника за счет снижения выраженности белков плотных контактов и муцинов [38]. Негативное влияние на белки плотных контактов, в том числе ZO-1, может оказывать повышенная кишечная экспрессия некоторых мРНК, например, miR-122 и miR-212 [39]. Наконец, ухудшать барьерную функцию кишечника способна дезоксихолевая кислота, в то время как урсодезоксихолевая кислота препятствует этому [40].

В результате повышенной проницаемости кишечной стенки микроорганизмы, связанные с ними молекулярные структуры (ЛПС, ДНК бактерий, пептидогликаны и липопептиды), а также продукты их метаболизма не могут быть адекватно обезврежены локальными брыжеечными лимфатическими узлами и в большом количестве по мезентериальному и портальному кровотоку поступают в печень [41]. Здесь они специфически распознаются и связываются семейством Toll-подобных рецепторов (TLR), которые запускают механизмы их очистки и являются триггером каскада воспалительной сигнализации. При этом, рецепторами двух наиболее иммуногенных бактериальных продуктов ЛПС и ДНК бактерий служат соответственно TLR4 и TLR9 [42].

Расположенные на клетках Купфера TLR4 активируются ЛПС посредством молекулярного сигнального пути NF- κ B (англ. Nuclear Factor κ B), который стимулирует экспрессию мРНК инфламماسомы NLRP3, адаптерного белка ASC (англ. Apoptosis-associated Speck-like protein containing a CARD), расщепленной каспазы 1, каспазы 1, pro-ИЛ-1 β и pro-ИЛ-18 [43]. Вдобавок, при участии TIR домен-содержащего адаптера, индуцирующего интерферон- β (англ. TIR domain-containing adaptor inducing interferon-beta, TRIF) и независимо от ATP/P2X7R пути передачи сигналов, ЛПС стимулирует NLRP3-индуцированную активацию каспазы 1 и секрецию ИЛ-1 β [44]. ИЛ-1/ИЛ-1R путь передачи сигналов также играет критическую роль в связанном с ЛПС повреждении печени [45].

TLR9 локализуется в эндоплазматическом ретикулуме дендритных клеток, макрофагов, эндотелиальных клеток и гепатоцитов, и в основном распознает неметилованные последовательности CpG в ДНК бактерий [46].

Взаимодействие бактерий и продуктов их метаболизма с TLR стимулирует внутриклеточные молекулярные пути, содействуя активации NF- κ B и экспрессии воспалительных цитокинов TNF- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-18, хемокинов CXCL1, CXCL2, CCL2, CCL5, CCL3, CCL4, вазоактивных субстанций NO и реактивных форм кислорода. Этот локальный воспалительный шторм приводит к рекрутированию системных лейкоцитов, таких как нейтрофилы, CD4(+) T-клетки и моноциты, что способствует повреждению печени [47].

Таким образом, индуцированное этанолом повреждение печени вызывает высвобождение ассоциированных с повреждением молекулярных паттернов (DAMPs). DAMPs в свою очередь активируют макрофаги, способствуя их трансдифференцировке в провоспалительный фенотип и последующему каноническому воспалительному ответу, конечным итогом которого является апоптоз и некроз гепатоцитов. С другой стороны, этанол также изменяет микробиоту кишечника, а обусловленная им повышенная проницаемость кишечной стенки приводит к доставке через воротную вену в печень бактериальных продуктов с развитием связанной с активацией макрофагов классической опосредованной RAMPs воспалительной реакции.

Ведущей причиной смерти больных тяжёлым АГ является полиорганная недостаточность, которая обычно развивается на фоне синдрома системного воспалительного ответа. Он может быть обусловлен инфекционными осложнениями и прежде всего сепсисом вследствие бактериемии в результате бактериальной транслокации [48], а также иметь неинфекционную природу из-за индуцированного этанолом повреждения печени, вызванного RAMPs и DAMPs [49].

При назначении кортикостероидов чрезмерно выраженный компенсаторный противовоспалительный ответ приводит к иммунному параличу, который характеризуется уменьшением экспрессии антигена HLA-DR на поверхности макрофагов, повышенной экспрессией маркеров иммунного ингибирования, таких как PD1 (англ. programmed cell death 1), TIM-3 (англ. T-cell

immunoglobulin and mucin domain 3) и снижением фагоцитарной активности нейтрофилов и моноцитов, что создает предпосылки для восприимчивости к инфекциям [50]. Среди многих других типов иммунных клеток, функция которых нарушена при тяжёлом АГ, недавно был показан недостаточный антибактериальный цитокиновый/цитотоксический ответ МАИТ-клеток (англ. Mucosal Associated Invariant T-cells) [51].

Исследование эффективности трансплантации фекальной микробиоты при тяжёлом алкогольном гепатите

В доклинических экспериментальных исследованиях было показано, что ТФМ ослабляет индуцированное алкоголем повреждение печени, например, в результате восстановления бокаловидных клеток кишечника. Продуцируемый ими муцин покрывает эпителиальную выстилку поверхности слизистой оболочки и крипт, являясь первым барьером, препятствующим контакту бактерий с эпителием. Кроме того, ТФМ повышала уровни мРНК Reg3 β и Reg3 γ в толстой кишке, что предотвращало дисбиоз кишечника, избыточный рост бактерий и бактериальную транслокацию, а также обращала вспять изменения метаболизма некоторых желчных кислот, в частности, дезоксихолевой кислоты [52].

На текущий момент, эффективность ТФМ при тяжёлом АГ была изучена лишь в небольших клинических испытаниях с участием ограниченного количества пациентов. В первом пилотном исследовании восьми больным тяжёлым АГ, имеющим противопоказания к назначению кортикостероидов (средние значения шкалы MELD $31 \pm 5,6$; шкалы MELD-Na $33,6 \pm 4,3$; шкалы Child-Turcotte-Pugh (СТП) $14 \pm 0,8$; сывороточного уровня АСТ 137 ± 57 МЕ/мл), ежедневно на протяжении 7 дней через назодуоденальный зонд вводили 30 г фекального материала от тщательно отобранных здоровых доноров. Уже в процессе лечения имело место значительное улучшение показателей тяжести заболевания по сравнению с пациентами контрольной группы, получавшими стандартную терапию. Положительный эффект оставался в течение всего периода наблюдения (в среднем 355 дней; диапазон 220-368 дней), при этом асцит разрешился у 5 (57,1 %), а печеночная энцефалопатия — у 6 (71,4 %) пациентов. Средний уровень сывороточного билирубина снизился с $20,5 \pm 7,6$ мг/дл до $2,86 \pm 0,69$ мг/дл ($P = 0,001$). Значения шкал СТП, MELD и MELD-Na уменьшились с $14,5 \pm 0,8$ до $7,7 \pm 1,2$, $31,0 \pm 5,6$ до $12,3 \pm 3,7$ и с $33,6 \pm 4,3$ до $13,7 \pm 4,6$ ($P < 0,001$) соответственно. Выживаемость была значительно лучше у перенёсших ТФМ по сравнению с контрольной группой (87,5 % против 33,3 %; $P = 0,018$). У половины из них наблюдался чрезмерный метеоризм. Анализ микробиоты через год после ТФМ показал доминирование бактерий *Firmicutes*, уменьшение *Proteobacteria* и увеличение *Actinobacteria*. Заслуживает внимание изменение относительной численности как некоторых

патогенных видов, в частности, *Klebsiella pneumoniae* (от 10 % до <1 % через 1 год), так и непатогенных видов, например, *Enterococcus villorum* (9-23 % через 6 месяцев), *Bifidobacterium longum* (6-50 % через 6 месяцев) и *Megasphaera elsdenii* (10-60 % через 1 год). Исходно повышенные уровни метаболизма метана, деградации 4-фторбензойной кислоты (опосредованной группами *Pseudomonas* и *Escherichia coli*) и бактериальной инвазии эпителиальных клеток, уменьшались через год после ТФМ. В то же время, исходно пониженные уровни секреции желчи, биосинтеза каротиноидов и биосинтеза пантотената улучшались почти до нормальных значений [53].

Позднее, сотрудниками этой же клиники было проведено исследование с участием 61 больного тяжёлым АГ, в котором сравнивалась эффективность ТФМ ($n = 35$) с лечением кортикостероидами ($n = 26$) в отдалённой перспективе. Асцит, печёночная энцефалопатия, инфекционные осложнения и случаи длительных госпитализаций наблюдались чаще у получавших кортикостероиды ($P < 0,05$), тогда как возврат к приёму алкоголя встречался реже (28,6 % против 53,8 %), а связанный с этим промежуток времени был более продолжительным у перенёсших ТФМ ($P = 0,04$). Трёхлетняя выживаемость оказалась больше после ТФМ (65,7 % против 38,5 %, $P = 0,052$), а смертность от сепсиса значительно выше у получавших кортикостероиды ($N = 13/16$, 81,2 %; $P = 0,008$). Анализ микробиоты кишечника показал значительное увеличение в течение одного-двух лет относительного изобилия *Bifidobacterium spp.* а также снижение относительного изобилия *Acinetobacter spp.* и *Porphyromonas spp.* у перенёсших ТФМ по сравнению с получавшими кортикостероиды [54].

В исследовании Dhiman R. et al. (2020) [55], включающем 33 больных тяжёлым АГ, 13 была выполнена ТФМ, в то время как 20 получали лечение кортикостероидами. Средний возраст (39,6 против 40,7 лет), исходные значения шкал СТР (11,5 против 12,1) и MELD (25,2 против 25,6), а также DF (87,0 против 83,6) между группами практически не отличались. ТФМ осуществлялась после пятидневного перорального приёма антибиотиков посредством однократного введения 30 г свежеприготовленного фекального материала от тщательно отобранных здоровых доноров через назоеюнальный зонд. По сравнению с получавшими кортикостероиды, пациенты, перенёсшие ТФМ имели лучшие показатели 1- и 3-месячной выживаемости, частоту разрешения печёночной энцефалопатии и асцита. Спонтанный бактериальный перитонит и кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта встречались одинаково часто в обеих группах. Наиболее распространёнными связанными с ТФМ побочными эффектами были чрезмерный метеоризм (100 %), гастроэзофагеальный рефлюкс (53,8 %) и тошнота (23,1 %).

Предварительные результаты одного из продолжающихся в настоящее время рандомизированных клинических исследований (NCT03091010) с участием в общей сложности 82 больных тяжёлым АГ также показали лучшую выживаемость после ТФМ, чем при лечении кортикостероидами [56].

Потенциальные осложнения и риски, связанные с трансплантацией фекальной микробиоты

Несмотря на то, что ТФМ технически несложная процедура, при её проведении надо учитывать вероятность развития ряда осложнений. Например, из-за риска аспирации, не рекомендуется вводить через назоеюнальный зонд или при помощи верхней эндоскопии большой объём фекального материала [57], при этом следует избегать седации, а при необходимости использовать противорвотные средства [58]. Опыт показал, что ТФМ через нижние отделы желудочно-кишечного тракта более безопасна, хотя описаны случаи поверхностного разрыва слизистой оболочки толстой кишки при осуществлении её посредством колоноскопии [59].

Недавний систематический обзор и мета-анализ 61 клинического исследования, включающий в общей сложности 5099 пациентов с инфекцией *Clostridium difficile*, показал наличие связанных с ТФМ серьезных побочных эффектов менее чем в 1 % случаев [60]. Некоторые пациенты после ТФМ могут отмечать лихорадку, а также преходящие нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, в частности, отрыжку, тошноту, рвоту, диарею, запор, дискомфорт, спазмы урчание в животе, метеоризм [61]. Они встречаются чаще у лиц молодого возраста или при наличии ранее установленного синдрома раздраженного кишечника либо воспалительных заболеваний кишечника [62]. Сообщалось об отдельных случаях дивертикулита, острого аппендицита и перитонита, хотя они могли быть связаны как с ТФМ, так и сопутствующими заболеваниями [63]. Предполагалось, что ТФМ будет способствовать обострению предсуществующих воспалительных заболеваний кишечника [64]. Тем не менее, в проспективном многоцентровом исследовании (NCT03106844), включающем 50 страдающих ими пациентов, которые перенесли ТФМ по поводу рецидивирующей инфекции *Clostridium difficile*, эти опасения подтвердились лишь в 2 % случаев [65].

Важной проблемой ТФМ является риск передачи тяжёлой инфекции, что имеет особое значение у пациентов с ослабленным иммунитетом, которые к ней наиболее уязвимы [66]. Например, были описаны два случая цитомегаловирусной инфекции у больных неспецифическим язвенным колитом. У одного из них она развилась после самостоятельного введения фекального материала из стула своего ребенка [67], у другого — после аутологичной ТФМ [68]. Американские авторы сообщили о двух пациентах с бактериемией после ТФМ, вызванной продуцирующей бета-лактамазы расширенного спектра действия *Escherichia coli*, которая была обнаружена в кале донора с помощью геномного секвенирования [69]. Следует отметить, что фекальный материал был им пересажен без проверки на микроорганизмы с множественной лекарственной устойчивостью, такие как бактерии, продуцирующие бета-лактамазы расширенного спектра действия, устойчивый к метициллину *Staphylococcus aureus*, устойчивые

к карбапенему *Enterobacteriaceae* и др., хотя контроль за их наличием является стандартной практикой в государственном банке данных США (OpenBiome, Cambridge, Massachusetts) с 2016 года [70]. В 2019 году FDA опубликовало список минимальных требований к скринингу и тестированию доноров фекального материала на наличие микроорганизмов с множественной лекарственной устойчивостью [71].

Zellmer C. et al. (2021) [72] описали четырёх пациентов, у которых после ТФМ развилась самоограничивающаяся диарея, связанная с продуцирующей шига-токсин *Escherichia coli*. Донор фекального материала прошел отрицательный скрининг на шига-токсин с помощью иммуноферментного анализа, но впоследствии дал положительный результат более чувствительного теста образцов кала на основе амплификации нуклеиновых кислот.

Также сообщалось об инфекциях, вызванных энтеропатогенными *Escherichia coli*, при этом до сих пор неизвестно, являются ли они патогеном или могут быть частью нормальной микробиоты кишечника. Текущие клинические рекомендации считают излишним проводить скрининг доноров фекального материала на энтеропатогенные *Escherichia coli* [73], однако в требованиях FDA говорится о необходимости соответствующего тестирования вместе с обследованием доноров на продуцирующую шига-токсин *Escherichia coli* для лучшего выявления этих патогенов и предотвращения возможной их передачи, особенно у лиц с ослабленным иммунитетом [74].

Пандемия COVID-19 вызвала озабоченность по поводу возможной передачи коронавируса SARS-CoV-2 при ТФМ. Хотя генетический материал SARS-CoV-2, включая живой вирус, был обнаружен в кале перенёсших новую коронавирусную инфекцию даже после устранения респираторных симптомов [75], о фактических случаях заражения через донорский фекальный материал не сообщалось. Тестирование кала на SARS-CoV-2 в настоящее время не является широкодоступным. Тем не менее, эксперты выступают за скрининг доноров на наличие симптомов новой коронавирусной инфекции с карантином их кала при дальнейшем мониторинге заболевания [76].

Заключение

Тяжёлое течение АГ часто связано с развитием полиорганной недостаточности, которая определяет неблагоприятный прогноз и сопровождается высокой летальностью. В соответствии с текущими клиническими рекомендациями лечением первой линии тяжёлого АГ являются кортикостероиды, однако их эффективность отмечена далеко не у каждого пациента. Кроме того, ни один из терапевтических подходов второй линии не показал снижения одномосячной летальности. Учитывая актуальность проблемы, в настоящее время стадию клинических испытаний проходят ряд перспективных методов, одним из которых является ТФМ. Предварительные результаты её применения вселяют оптимизм и создают условия для дальнейших

исследований с включением большой когорты больных тяжёлым АГ для определения групп пациентов, кому ТФМ будет наиболее эффективна с минимальным риском осложнений.

Список литературы/ References:

1. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *J Hepatol.* 2018; 69(1): 154-181. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.018>
2. Parker R, Im G, Jones F, et al. Clinical and microbiological features of infection in alcoholic hepatitis: an international cohort study. *J Gastroenterol.* 2017; 52(11): 1192-1200. <https://doi.org/10.1007/s00535-017-1336-z>
3. Dugum M, McCullough A. Diagnosis and management of alcoholic liver disease. *J Clin Transl Hepatol.* 2015; 3(2): 109-116. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2015.00008>
4. Ивашкин ВТ, Маевская МВ, Павлов ЧС и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени по ведению взрослых пациентов с алкогольной болезнью печени. *Российский журнал гастроэнтерологии гепатологии колопроктологии.* 2017; 27(6): 20-40. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2017-27-6-20-40>
5. Ivashkin VT, Mayevskaya MV, Pavlov ChS, et al. Management of adult patients with alcoholic liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society. *Russian Journal of Gastroenterology Hepatology Coloproctology.* 2017; 27(6): 20-40. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2017-27-6-20-40> [in Russian]
6. Crabb DW, Im GY, Szabo G, et al. Diagnosis and Treatment of Alcohol-Associated Liver Diseases: 2019 Practice Guidance From the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2020; 71(1): 306-333. <https://doi.org/10.1002/hep.30866>
7. Павлов ЧС, Варганова ДЛ, Касаца Д и др. Глюкокортикостероиды в лечении алкогольного гепатита (Кокрейновский метаанализ). *Терапевтический архив.* 2019; 91(8): 52-66. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.08.000354>
8. Pavlov CS, Varganova DL, Casazza G, et al. Glucocorticosteroids for people with alcoholic hepatitis (Cochrane review). *Therapeutic Archive.* 2019; 91(8): 52-66. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.08.000354> [in Russian]
9. Saberi B, Dadabhai AS, Jang YY, et al. Current Management of Alcoholic Hepatitis and Future Therapies. *J Clin Transl Hepatol.* 2016; 4(2): 113-122. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2016.00006>
10. Im GY, Cameron AM, Lucey MR. Liver transplantation for alcoholic hepatitis. *J Hepatol.* 2019; 70(2): 328-334. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.11.007>
11. Philips CA, Augustine P, Yerol PK, et al. Severe alcoholic hepatitis: current perspectives. *Hepat Med.* 2019; 11: 97-108. <https://doi.org/10.2147/HMER.S197933>
12. Eiseman B, Silen W, Bascom G, et al. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. *Surgery.* 1958; 44(5): 854-859. PMID: 13592638
13. Shashtry SM. Fecal microbiota transplantation in alcohol related liver diseases. *Clin Mol Hepatol.* 2020; 26(3): 294-301. <https://doi.org/10.3350/cmh.2020.0057>
14. Waller KMJ, Leong RW, Paramsothy S. An update on fecal microbiota transplantation for the treatment of gastrointestinal diseases. *J Gastroenterol Hepatol.* 2022; 37(2): 246-255. <https://doi.org/10.1111/jgh.15731>
15. Sung JY, Wong SH. What is unknown in using microbiota as a therapeutic? *J Gastroenterol Hepatol.* 2022; 37(1): 39-44. <https://doi.org/10.1111/jgh.15716>

14. Якупова АА, Абдулхаков СР, Сафин АГ и др. Трансплантация фекальной микробиоты: критерии выбора донора, подготовки и хранения биоматериала (обзор современных рекомендаций). *Терапевтический архив*. 2021; 93(2): 215–221. <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.02.200615>
- Iakupova AA, Abdulkhakov SR, Safin AG, et al. Fecal microbiota transplantation: donor selection criteria, storage and preparation of biomaterials (review of current recommendations). *Terapevticheskii Arkhiv*. 2021; 93(2): 215–221. <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.02.200615> [in Russian]
15. Tkach S, Dorofeyev A, Kuzenko I, et al. Current Status and Future Therapeutic Options for Fecal Microbiota Transplantation. *Medicina (Kaunas)*. 2022; 58(1): 84. <https://doi.org/10.3390/medicina58010084>
16. Segal JP, Mullish BH, Quraishi MN, et al. Mechanisms underpinning the efficacy of faecal microbiota transplantation in treating gastrointestinal disease. *Therap Adv Gastroenterol*. 2020; 13: 1756284820946904. <https://doi.org/10.1177/1756284820946904>
17. Ивашкин ВТ, Ивашкин КВ. Микробиом человека в приложении к клинической практике. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017; 27(6): 4–13. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2017-27-6-4-13>
- Ivashkin VT, Ivashkin KV. Human microbiome, applied to clinical practice. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017; 27(6): 4–13. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2017-27-6-4-13> [in Russian]
18. Liu ZZ, Sun JH, Wang WJ. Gut microbiota in gastrointestinal diseases during pregnancy. *World J Clin Cases*. 2022; 10(10): 2976–2989. <https://doi.org/10.1111/jgh.15716>
19. Singal AK, Louvet A, Shah VH, et al. Grand Rounds: Alcoholic Hepatitis. *J Hepatol*. 2018; 69(2): 534–543. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.05.001>
20. Fung P, Prysopoulou N. Emerging concepts in alcoholic hepatitis. *World J Hepatol*. 2017; 9(12): 567–585. <https://doi.org/10.4254/wjgh.v9.i12.567>
21. Fairfield B, Schnabl B. Gut dysbiosis as a driver in alcohol-induced liver injury. *JHEP Rep*. 2020; 3(2): 100220. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100220>
22. Turrone F, Ventura M, Buttó LF, et al. Molecular dialogue between the human gut microbiota and the host: a *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* perspective. *Cell Mol Life Sci*. 2014; 71(2): 183–203. <https://doi.org/10.1007/s00018-013-1318-0>
23. Llopis M, Cassard AM, Wrzosek L, et al. Intestinal microbiota contributes to individual susceptibility to alcoholic liver disease. *Gut*. 2016; 65(5): 830–839. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-310585>
24. Grander C, Adolph TE, Wieser V, et al. Recovery of ethanol-induced *Akkermansia muciniphila* depletion ameliorates alcoholic liver disease. *Gut*. 2018; 67(5): 891–901. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-313432>
25. Lang S, Fairfield B, Gao B, et al. Changes in the fecal bacterial microbiota associated with disease severity in alcoholic hepatitis patients. *Gut Microbes*. 2020; 12(1): 1785251. <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1785251>
26. Smirnova E, Puri P, Muthiah MD, et al. Fecal Microbiome Distinguishes Alcohol Consumption From Alcoholic Hepatitis But Does Not Discriminate Disease Severity. *Hepatology*. 2020; 72(1): 271–286. <https://doi.org/10.1002/hep.31178>
27. Yan AW, Fouts DE, Brandl J, et al. Enteric dysbiosis associated with a mouse model of alcoholic liver disease. *Hepatology*. 2011; 53(1): 96–105. <https://doi.org/10.1002/hep.24018>
28. Bjørkhaug ST, Aanes H, Neupane SP, et al. Characterization of gut microbiota composition and functions in patients with chronic alcohol overconsumption. *Gut Microbes*. 2019; 10(6): 663–675. <https://doi.org/10.1080/19490976.2019.1580097>
29. Duan Y, Llorente C, Lang S, et al. Bacteriophage targeting of gut bacterium attenuates alcoholic liver disease. *Nature*. 2019; 575(7783): 505–511. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1742-x>
30. Sundaram V, May FP, Manne V, et al. Effects of *Clostridium difficile* infection in patients with alcoholic hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014; 12(10): 1745–1752. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.02.041>
31. Mendes BG, Schnabl B. From intestinal dysbiosis to alcohol-associated liver disease. *Clin Mol Hepatol*. 2020; 26(4): 595–605. <https://doi.org/10.3350/cmh.2020.0086>
32. Wang L, Fouts DE, Stärkel P, et al. Intestinal REG3 Lectins Protect against Alcoholic Steatohepatitis by Reducing Mucosa-Associated Microbiota and Preventing Bacterial Translocation. *Cell Host Microbe*. 2016; 19(2): 227–239. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2016.01.003>
33. Skinner C, Thompson AJ, Thursz MR, et al. Intestinal permeability and bacterial translocation in patients with liver disease, focusing on alcoholic aetiology: methods of assessment and therapeutic intervention. *Therap Adv Gastroenterol*. 2020; 13: 1756284820942616. <https://doi.org/10.1177/1756284820942616>
34. Rao RK. Acetaldehyde-induced barrier disruption and paracellular permeability in Caco-2 cell monolayer. *Methods Mol Biol*. 2008; 447: 171–183. https://doi.org/10.1007/978-1-59745-242-7_13
35. Grewal RK, Mahmood A. Ethanol induced changes in glycosylation of mucins in rat intestine. *Ann Gastroenterol*. 2009; 22: 178–183.
36. Chen P, Stärkel P, Turner JR, et al. Dysbiosis-induced intestinal inflammation activates tumor necrosis factor receptor 1 and mediates alcoholic liver disease in mice. *Hepatology*. 2015; 61(3): 883–894. <https://doi.org/10.1002/hep.27489>
37. Xie G, Zhong W, Zheng X, et al. Chronic ethanol consumption alters mammalian gastrointestinal content metabolites. *J Proteome Res*. 2013; 12(7): 3297–3306. <https://doi.org/10.1021/pr400362z>
38. Cresci GA, Glueck B, McMullen MR, et al. Prophylactic tributyrin treatment mitigates chronic-binge ethanol-induced intestinal barrier and liver injury. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017; 32(9): 1587–1597. <https://doi.org/10.1111/jgh.13731>
39. Meroni M, Longo M, Rametta R, et al. Genetic and Epigenetic Modifiers of Alcoholic Liver Disease. *Int J Mol Sci*. 2018; 19(12): 3857. <https://doi.org/10.3390/ijms19123857>
40. Stenman LK, Holma R, Forsgård R, et al. Higher fecal bile acid hydrophobicity is associated with exacerbation of dextran sodium sulfate colitis in mice. *J Nutr*. 2013; 143(11): 1691–1697. <http://dx.doi.org/10.3945/jn.113.180810>
41. Гарбузенко Д.В. Роль микрофлоры кишечника в развитии осложнений портальной гипертензии при циррозе печени. *Клиническая медицина*. 2007; 85(8): 15–19. PMID: 17926483
- Garbuzenko D.V. The role of intestinal microflora in the development of complications of hepatic cirrhosis-associated portal hypertension. *Clinical medicine*. 2007; 85(8): 15–19. PMID: 17926483 [in Russian]
42. Piñero P, Juanola O, Caparrós E, et al. Toll-like receptor polymorphisms compromise the inflammatory response against bacterial antigen translocation in cirrhosis. *Sci Rep*. 2017; 7: 46425. <https://doi.org/10.1038/srep46425>
43. Budai MM, Varga A, Miliesz S, et al. Aloe vera downregulates LPS-induced inflammatory cytokine production and expression of NLRP3 inflammasome in human macrophages. *Mol Immunol*. 2013; 56(4): 471–479. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2013.05.005>
44. He Y, Franchi L, Núñez G. TLR agonists stimulate Nlrp3-dependent IL-1 β production independently of the purinergic P2X7 receptor in dendritic cells and in vivo. *J Immunol*. 2013; 190(1): 334–339. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1202737>

45. Gehrke N, Hövelmeyer N, Waisman A, et al. Hepatocyte-specific deletion of IL1-R1 attenuates liver injury by blocking IL-1 driven autoinflammation. *J Hepatol.* 2018; 68(5): 986-995. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.01.008>
46. Müller T, Hamm S, Bauer S. TLR9-mediated recognition of DNA. *Handb Exp Pharmacol.* 2008; 183: 51-70. https://doi.org/10.1007/978-3-540-72167-3_3
47. Nicoletti A, Ponziani FR, Biolato M, et al. Intestinal permeability in the pathogenesis of liver damage: From non-alcoholic fatty liver disease to liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2019; 25(33): 4814-4834. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i33.4814>
48. Vassallo GA, Dionisi T, Tarli C, et al. Alcohol-related Liver Disease and sepsis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021; 25(13): 4563-4569. https://doi.org/10.26355/eurrev_202107_26249
49. Michelena J, Altamirano J, Abalde JG, et al. Systemic inflammatory response and serum lipopolysaccharide levels predict multiple organ failure and death in alcoholic hepatitis. *Hepatology.* 2015; 62(3): 762-772. <https://doi.org/10.1002/hep.27779>
50. Singal AK, Shah VH, Kamath PS. Infection in Severe Alcoholic Hepatitis: Yet Another Piece in the Puzzle. *Gastroenterology.* 2017; 152(5): 938-940. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.02.030>
51. Riva A, Patel V, Kurioka A, et al. Mucosa-associated invariant T cells link intestinal immunity with antibacterial immune defects in alcoholic liver disease. *Gut.* 2018; 67(5): 918-930. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314458>
52. Ferrere G, Wrzosek L, Cailleux F, et al. Fecal microbiota manipulation prevents dysbiosis and alcohol-induced liver injury in mice. *J Hepatol.* 2017; 66(4): 806-815. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.11.008>
53. Philips CA, Pande A, Shasthry SM, et al. Healthy Donor Fecal Microbiota Transplantation in Steroid-Ineligible Severe Alcoholic Hepatitis: A Pilot Study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017; 15(4): 600-602. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.10.029>
54. Philips CA, Ahamed R, Rajesh S, et al. Long-term Outcomes of Stool Transplant in Alcohol-associated Hepatitis — Analysis of Clinical Outcomes, Relapse, Gut Microbiota and Comparisons with Standard Care. *J Clin Exp Hepatol.* 2022 (In Press). <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2022.01.001>
55. Dhiman R, Sharma A, Roy A, et al. Role of fecal microbiota transplantation in severe alcoholic hepatitis: assessment of impact on prognosis and short-term outcomes. *J Hepatol.* 2020; 73(Suppl 1): 179.
56. Sarin SK, Pande A, Schnabl B. Microbiome as a therapeutic target in alcohol-related liver disease. *J Hepatol.* 2019; 70(2): 260-272. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.10.019>
57. Link A, Lachmund T, Schulz C, et al. Endoscopic peroral jejunal fecal microbiota transplantation. *Dig Liver Dis.* 2016; 48(11): 1336-1339. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2016.08.110>
58. Baxter M, Ahmad T, Colville A, et al. Fatal Aspiration Pneumonia as a Complication of Fecal Microbiota Transplant. *Clin Infect Dis.* 2015; 61(1): 136-137. <https://doi.org/10.1093/cid/civ247>
59. Cheng YW, Alhaffar D, Saha S, et al. Fecal Microbiota Transplantation Is Safe and Effective in Patients With *Clostridioides difficile* Infection and Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021; 19(8): 1627-1634. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.06.051>
60. Rapoport EA, Baig M, Puli SR. Adverse events in fecal microbiota transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Ann Gastroenterol.* 2022; 35(2):150-163. <https://doi.org/10.20524/aog.2022.0695>
61. Baxter M, Colville A. Adverse events in faecal microbiota transplant: a review of the literature. *J Hosp Infect.* 2016; 92(2): 117-127. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2015.10.024>
62. Allegretti JR, Kassam Z, Fischer M, et al. Risk Factors for Gastrointestinal Symptoms Following Successful Eradication of *Clostridium difficile* by Fecal Microbiota Transplantation (FMT). *J Clin Gastroenterol.* 2019; 53(9): 405-408. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000001194>
63. Wang S, Xu M, Wang W, et al. Systematic Review: Adverse Events of Fecal Microbiota Transplantation. *PLoS One.* 2016; 11(8): e0161174. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161174>
64. Qazi T, Amaratunga T, Barnes EL, et al. The risk of inflammatory bowel disease flares after fecal microbiota transplantation: Systematic review and meta-analysis. *Gut Microbes.* 2017; 8(6): 574-588. <https://doi.org/10.1080/19490976.2017.1353848>
65. Allegretti JR, Kelly CR, Grinspan A, et al. Outcomes of Fecal Microbiota Transplantation in Patients With Inflammatory Bowel Diseases and Recurrent *Clostridioides difficile* Infection. *Gastroenterology.* 2020; 159(5): 1982-1984. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.07.045>
66. Gupta S, Mullish BH, Allegretti JR. Fecal Microbiota Transplantation: The Evolving Risk Landscape. *Am J Gastroenterol.* 2021; 116(4): 647-656. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001075>
67. Hohmann EL, Ananthakrishnan AN, Deshpande V. Case Records of the Massachusetts General Hospital. Case 25-2014. A 37-year-old man with ulcerative colitis and bloody diarrhea. *N Engl J Med.* 2014; 371(7): 668-675. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1400842>
68. Rossen NG, Fuentes S, van der Spek MJ, et al. Findings From a Randomized Controlled Trial of Fecal Transplantation for Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology.* 2015; 149(1): 110-118. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.03.045>
69. DeFilipp Z, Bloom PP, Torres Soto M, et al. Drug-resistant *E. coli* bacteremia transmitted by fecal microbiota transplant. *N Engl J Med.* 2019; 381(21): 2043-2050. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910437>
70. Kassam Z, Dubois N, Ramakrishna B, et al. Donor Screening for Fecal Microbiota Transplantation. *N Engl J Med.* 2019; 381(21): 2070-2072. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1913670>
71. US Food and Drug Administration. Information pertaining to additional safety protections regarding use of fecal microbiota for transplantation—screening and testing of stool donors for multi-drug resistant organisms [internet] (<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/information-pertaining-additional-safety-protections-regarding-use-fecal-microbiota-transplantation>) (2019). Accessed June 30, 2020.
72. Zellmer C, Sater MRA, Huntley MH, et al. Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* Transmission via Fecal Microbiota Transplant. *Clin Infect Dis.* 2021; 72(11): 876-880. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1486>
73. Cammarota G, Ianiro G, Kelly CR, et al. International consensus conference on stool banking for faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut.* 2019; 68(12): 2111-2121. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319548>
74. US Food and Drug Administration. Information pertaining to additional safety protections regarding use of fecal microbiota for transplantation: Testing of stool donors for enteropathogenic *Escherichia coli* and Shiga toxin-producing *Escherichia coli* [internet] (<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/information-pertaining-additional-safety-protections-regarding-use-fecal-microbiota-transplantation-0>) (2020). Accessed June 30, 2020.
75. Han C, Duan C, Zhang S, et al. Digestive Symptoms in COVID-19 Patients With Mild Disease Severity: Clinical Presentation, Stool Viral RNA Testing, and Outcomes. *Am J Gastroenterol.* 2020; 115(6): 916-923. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000664>
76. Ianiro G, Mullish BH, Kelly CR, et al. Reorganisation of faecal microbiota transplant services during the COVID-19 pandemic. *Gut.* 2020; 69(9): 1555-1563. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321829>