

**Анищенко Владислав Сергеевич**, студент,  
Белгородский государственный национальный  
исследовательский университет, Белгород

**Бочарова Ксения Александровна**, доцент, кандидат медицинских наук,  
заведующий кафедрой микробиологии и вирусологии с курсом  
клинической иммунологии, Белгородский государственный  
национальный исследовательский университет, Белгород

**Пилюгин Сергей Валерьевич**, ассистент кафедры микробиологии  
и вирусологии с курсом клинической иммунологии,  
Белгородский государственный национальный  
исследовательский университет, Белгород

## **ВНЕДРЕНИЕ И ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ФЕКАЛЬНОЙ МИКРОБИОТЫ**

**Аннотация.** В статье обсуждаются последние достижения и перспективы трансплантации фекальной микробиоты, а также её роль в лечении различных заболеваний кишечника. Авторы также рассматривают потенциальные риски, подчеркивая необходимость дальнейших исследований в этой области.

**Ключевые слова:** трансплантация фекальной микробиоты, инфекция *Clostridium difficile*, воспалительные заболевания кишечника, ожирение, метаболический синдром, функциональные желудочно-кишечные расстройства.

### **Введение.**

Трансплантация фекальной микробиоты – это введение раствора фекалий от донора в кишечный тракт реципиента с целью непосредственного изменения микробного состава реципиента и оказания пользы для здоровья. Первое известное описание использования фекалий в качестве терапии было описано Гэ Хонгом в Китае IV века для лечения различных состояний, включая диарею. В 1958 году Эйсман и коллеги описали использование фекальных клизм для лечения псевдомембранозного колита, что ознаменовало внедрение трансплантации фекальной микробиоты в медицину. Процесс обычно включает в себя сначала выбор донора без семейного анамнеза аутоиммунных, метаболических и злокачественных заболеваний и скрининг на любые потенциальные патогены. Процедура фекальной трансплантации изучена и стандартизирована. Донорский стул смешивают с физиологическим раствором, гомогенизируют и фильтруют для отделения твердых частей с получением жидкого материала [1]. Фекальный трансплантат вводится через пероральные капсулы, нижние отделы желудочно-кишечного тракта (колоноскопия, удерживающая клизма) или верхние отделы желудочно-кишечного тракта (назоюнональная/назодуоденальная трубка). Большая часть клинического опыта была накоплена при лечении рецидивирующей или рефрактерной инфекции *Clostridium difficile* [2].

С момента появления первых современных описаний применения фекальной микробиоты, ее трансплантация за последние 10 лет завоевывает все больший интерес и быстрое признание. Предполагаемым механизмом действия, по-видимому, является создание нового сообщества кишечной микробиоты для восстановления нормальной функции кишечника. На основе концепции повторного заселения кишечника здоровым микробиомом трансплантация фекальной микробиоты успешно используется при лечении инфекции



*Clostridium difficile* и рекомендуется при других состояниях, таких как воспалительные заболевания кишечника, аутоиммунные нарушения, некоторые аллергические заболевания и нарушения обмена веществ, такие как ожирение [3]. При рецидивирующей инфекции *Clostridium difficile* эффективность и безопасность трансплантации фекальной микробиоты была доказана несколькими рандомизированными клиническими исследованиями, и клинические рекомендации позволяют использовать ее в качестве лечения второй линии. При лечении рецидивирующей инфекции *Clostridium difficile* были продемонстрированы показатели успеха, приближающиеся к 92%.

Растет интерес к пониманию роли микробиома кишечника человека для использования терапевтического потенциала манипуляций с ним. Метагеномные исследования показали, что богатство и разнообразие видов бактерий в кишечнике человека может быть показателем здоровья. Кроме того, присутствие определенных групп бактерий может принести пользу здоровью. Было показано, что определенные микробы улучшают обмен веществ, иммунную систему, устойчивость к раку, передачу эндокринных сигналов и функцию мозга. Некоторые бактериальные таксоны, связанные с этими преимуществами, включают: *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Clostridium* и *Lactobacillus*. Микробиом кишечника, по-видимому, остается относительно устойчивым с течением времени, однако использование антибиотиков, путешествия и болезни могут привести к его изменению [4]. Исследования продемонстрировали способность кишечного микробиома восстанавливаться после нарушений, однако периодические и длительные нарушения могут привести к потере этой устойчивости и могут иметь последствия для здоровья человека.

В настоящее время предпринимается множество усилий по изучению роли кишечной микробиоты в патофизиологии многих других состояний, включая некротизирующий энтероколит, заболевания печени, колоректальный рак, аденокарциному пищевода и желудка и аутизм [5].

В мире работает несколько крупных «банков кала». В Нидерландах лечение трансплантацией фекальной микробиоты организовано на национальном уровне «Нидерландский банк доноров фекалий» в Медицинском центре Лейденского университета. С 2016 года он получил более 120 запросов на лечение для пациентов с рецидивирующей инфекцией *Clostridium difficile*. Каждый запрос обсуждается группой экспертов, состоящей из медицинских микробиологов, гастроэнтерологов и врачей-инфекционистов. В России можно пройти лечение при помощи фекальной трансплантации под руководством специалистов TransBiom [6].

*Clostridium difficile* инфекция. Широкое применение антибиотиков в России в течение 2020 (не в последнюю очередь обусловленное пандемией вируса SARS-CoV-2) привело к тому, что врачи-гастроэнтерологи стали чаще встречаться с такими осложнениями антибиотикотерапии как антибиотик-ассоциированные диареи и колиты. Одной из наиболее частых причин этих нарушений – 15-25% случаев – является инфекция *Clostridium difficile* (по новой классификации *Clostridiodes difficile*) [7].

*C. difficile* – грамположительная, анаэробная, спорообразующая и продуцирующая токсины палочка. Это ведущая внутрибольничная инфекция, которая становится все более вирулентной. Она вызывает симптомы, варьирующиеся от легкой диареи до потенциально смертельных состояний, таких как псевдомембранозный колит. Стандартным лечением является курс ванкомицина или метронидазола, однако у значительной части пациентов с развивается рецидив, который может привести к летальному исходу. Антибиотики были вовлечены в патогенез инфекции *Clostridium difficile*. Применение антибиотиков может привести к дисбиозу (микробному дисбалансу), и это позволяет *C. difficile* «процветать» [8].



Трансплантация фекальной микробиоты использовалась для успешного лечения рецидива инфекции *Clostridium difficile*, и, хотя в основном основана на серии случаев, в более чем 500 случаях, о которых сообщалось в литературе на сегодняшний день, было отмечено в среднем 87-90% излечения (определяемое по разрешению диареи). Более того, трансплантация фекальной микробиоты приводит к устойчивому восстановлению микробных сообществ кишечника [9]. Рандомизированное контрольное исследование показало, что дуоденальная инфузия донорских фекалий приводила к излечению 81%, против излечения 31% у пациентов, получавших стандартный курс перорального приема ванкомицина. Литература на сегодняшний день поддерживает применение трансплантации фекальной микробиоты при инфекции *Clostridium difficile* в качестве безопасного, хорошо переносимого, эффективного лечения с небольшим количеством побочных эффектов. Общими побочными эффектами являются незначительные побочные явления, включая временную диарею, спазмы или боль в животе, субфебрильную температуру, вздутие живота, метеоризм и запор [10].

Воспалительные заболевания кишечника включают язвенный колит и болезнь Крона. Воспалительные заболевания кишечника характеризуются хроническим воспалением желудочно-кишечного тракта и имеют циклический характер прогрессирования и ремиссии заболевания. В периоды активности заболевания у пациентов могут наблюдаться диарея, тошнота, потеря веса, потеря аппетита, лихорадка и боли в животе. Точная патофизиология неизвестна, но причина многофакторна из-за дисбаланса кишечной микробиоты, кишечного эпителия и иммунной системы у генетически восприимчивых лиц. Предполагается, что данные заболевания возникают из-за постоянной неадекватной антигенной стимуляции лимфатической ткани, ассоциированной со слизистой оболочкой кишечника, микробами-комменсалами [11].

Доказательства, связывающие кишечный микробный дисбиоз с воспалительными заболеваниями кишечника, привели к изучению трансплантации фекальной микробиоты в качестве терапии этих заболеваний. Недавний систематический обзор и мета-анализ проанализировали 18 исследований, включающих 122 пациента с воспалительными заболеваниями кишечника, получавших трансплантацию фекальной микробиоты, и обнаружили общую частоту клинических ремиссий в 36,2%. Анализ подгрупп показал, что частота клинической ремиссии у пациентов с язвенным колитом составила 22%, тогда как у более молодых пациентов (в возрасте 7-20 лет) этот показатель составил 64,1%, а у пациентов с болезнью Крона – 60,5%. Похоже, что трансплантация фекальной микробиоты может быть более эффективной при болезни Крона и у более молодых пациентов, чем при язвенном колите, однако трудно сделать окончательные выводы из-за небольших размеров выборки, короткого времени наблюдения и неоднородных результатов [12].

Недавно были опубликованы два рандомизированных контролируемых исследования, изучавших использование трансплантации фекальной микробиоты для лечения, со смешанными результатами. В первом исследовании приняли участие 75 пациентов с активным язвенным колитом и рандомизировали их на еженедельную трансплантацию клизмой в течение 6 недель, и обнаружили ремиссию у 24% пациентов. В другом исследовании 50 пациентов с язвенным колитом легкой и умеренно активной формы были рандомизированы для донорской или аутологичной трансплантации фекальной микробиоты через назодуоденальный зонд, которые вводились один раз в начале исследования и повторно через 3 недели. У 37 пациентов, завершивших наблюдение, не было различий в ремиссии между двумя группами [13].

Однако ясно, что трансплантация фекальной микробиоты не так эффективна при воспалительных заболеваниях кишечника, как при инфекции *Clostridium difficile* (которая имеет высокие показатели излечения независимо от метода), и это, вероятно, связано с многофакторной патофизиологией воспалительных заболеваний кишечника [14].



Ожирение – это заболевание, характеризующееся избыточным отложением жировой ткани. Метаболический синдром характеризуется совокупностью признаков, таких как центральное ожирение, гипертония, дислипидемия и гипергликемия, которые повышают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета. Исследования показывают, что кишечная микробиота может быть вовлечена в патофизиологию ожирения [15].

Недавно небольшое двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование показало, что пересадка фекалий от худых людей тучным (с метаболическим синдромом) людям привела к улучшению чувствительности к инсулину, увеличению разнообразия кишечных микробов и увеличению количества бактерий, продуцирующих бутират (*Roseburia intestinalis*) у реципиентов с ожирением. Это исследование демонстрирует принципиальное обоснование будущего изучения трансплантации фекальной микробиоты для лечения ожирения, метаболического синдрома и сахарного диабета. И наоборот, потенциал кишечной микробиоты влиять на увеличение веса привел к предположению, что индекс массы тела донора, возможно, необходимо принимать во внимание при выборе доноров-кандидатов для трансплантации [16].

Функциональные желудочно-кишечные расстройства являются наиболее часто диагностируемой группой желудочно-кишечных заболеваний. Они характеризуются наличием желудочно-кишечных симптомов при отсутствии каких-либо идентифицируемых анатомических или биохимических аномалий. Синдром раздраженного кишечника является наиболее распространенной формой данной группы патологий и поражает до 5% населения мира. Он оказывает пагубное влияние на качество жизни пациента и ложится проблемой на систему здравоохранения [17]. Существует четыре подтипа, основанные на доминирующих симптомах, испытываемых пациентом. Синдром раздраженного кишечника с преобладанием диареи, синдром раздраженного кишечника с преобладанием запора, смешанный тип, когда запоры и диарея чередуются и неспецифический тип, когда невозможно отнести пациента ни к одному из 3 типов. Патофизиология четко не определена, но включает висцеральную гиперчувствительность, измененную барьерную функцию, измененную перистальтику желудочно-кишечного тракта и измененную ось кишечник-мозг. Эти изменения могут быть связаны с изменениями в микробиоте кишечника. Опубликованы небольшие, ограниченные серии случаев, демонстрирующих использование трансплантации для лечения функциональных желудочно-кишечных расстройств [18]. В одном исследовании 45 пациентам с хроническими запорами назначали трансплантацию с помощью колоноскопии и последующей удерживающей клизмы, и было обнаружено, что у 89% пациентов наблюдалось немедленное облегчение симптомов, в то время как у 60% сохранялся эффект через 9-19 месяцев. В другом исследовании 13 пациентам была проведена трансплантация с помощью эзофагогастродуоденоскопии и было обнаружено, что у 70% симптомов облегчение через 6-18 месяцев. Похоже, что трансплантация фекальной микробиоты может оказывать терапевтический эффект при лечении функциональных желудочно-кишечных расстройств, однако выводы не могут быть сделаны, поскольку доступные данные крайне ограничены [19].

#### **Заключение.**

Трансплантация фекальной микробиоты является общепринятым методом лечения рецидивирующей инфекции *Clostridium difficile* и считается методом лечения второй линии. Она также рассматривается при других заболеваниях желудочно-кишечного тракта, таких как воспалительные заболевания кишечника, синдром раздраженного кишечника, стеатоз печени и печеночная энцефалопатия. Другие нарушения, которые могут быть связаны с дисбактериозом кишечника, такие как ожирение, метаболический синдром, аутоиммунные нарушения и неврологические заболевания, также могут быть излечены с помощью трансплантации фекальной микробиоты. Благодаря тому, что банки кала предоставляют



универсальный фекальный материал, прошедший тщательный отбор и каталогизацию, можно преодолеть такие барьеры, как стоимость и доступность, что упрощает исследования и лечение. Кроме того, с появлением капсульной трансплантации фекальной микробиоты может произойти дальнейшее расширение использования этого метода лечения с улучшением удобства, снижением нежелания пациентов и упрощением подготовки к процедурам. Для обеспечения безопасности пациентов и надлежащего использования трансплантации ожидается появление стандартизированных протоколов скрининга доноров, подготовки кала, методов проведения и показаний реципиента к лечению.

*Список литературы:*

1. Hvas CL, Dahl Jorgensen SM, Jorgensen SP, et al. Fecal microbiota transplantation is superior to fidaxomicin for treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection. *Gastroenterology*. 2019.
2. Sood A., Mahajan R., Singh A., Midha V., Mehta V., Narang V., Singh T., Singh Pannu A. Role of Faecal Microbiota Transplantation for Maintenance of Remission in Patients With Ulcerative Colitis: A Pilot Study. *J Crohns Colitis*. 2019.
3. Costello SP, Hughes PA, Waters O, et al. Effect of fecal microbiota transplantation on 8-week remission in patients with ulcerative colitis. *JAMA*. 2019.
4. Sood A, Mahajan R, Singh A, et al. Role of faecal microbiota transplantation for maintenance of remission in patients with ulcerative colitis: a pilot study. *J Crohns Colitis*. 2019.
5. Щербаков П.Л., Белова Н.Д., Генерозов Э.В. и др. Применение фекальной трансплантации в лечении заболеваний пищеварительного тракта (первый клинический опыт). *Доктор.Ру*. 2019.
6. Holster S, Lindqvist CM, Repsilber D, et al. The effect of allogenic versus autologous fecal microbiota transfer on symptoms, visceral perception and fecal and mucosal microbiota in irritable bowel syndrome. *Clin Transl Gastroenterol*. 2019.
7. Ianiro G, Eusebi LH, Black CJ, et al. Systematic review with metaanalysis: efficacy of faecal microbiota transplantation for the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019.
8. Якупова А. А., Абдулхаков С. Р., Сафин А. Г., Алиева И. М., Ослопова Ю. В., Абдулхаков Р. А. Трансплантация фекальной микробиоты: критерии выбора донора, подготовки и хранения биоматериала // *Терапевтический архив*. - 2021.
9. Huttner BD, de Lastours V, Wassenberg M, et al. A 5-day course of oral antibiotics followed by faecal transplantation to eradicate carriage of multidrug-resistant *Enterobacteriaceae*: a randomized clinical trial. *Clin Microbiol Infect*. 2019.
10. Kuijper EJ, Vendrik KEW, Vehreschild MJGT. Manipulation of the microbiota to eradicate multidrug-resistant *Enterobacteriaceae* from the human intestinal tract. *Clin Microbiol Infect*. 2019.
11. Youlian Z, Haoming X, Hongli H, et al. Are There Potential Applications of Fecal Microbiota Transplantation beyond Intestinal Disorders? *Hindawi BioMed Res Int Vol*. 2019.
12. Cammarota G, Ianiro G, Kelly CR, Mullish BH, et al. International consensus conference on stool banking for faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut*. 2019.
13. Zhong H.J., Zeng H. L., Cai Y. L., Zhuang Y. P., Liou Y. L., Wu Q., He X. X. Washed Microbiota Transplantation Lowers Blood Pressure in Patients With Hypertension. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021.
14. Kassam Z, Dubois NE, Ling K. 512 – donor health screening for fecal microbiota transplantation: prospective evaluation of 15,317 candidate donors. *Gastroenterology*. 2019.
15. Никонов Е.Л. Микробиота. Монография под редакцией Е. Л. Никонова и Е. Н. Поповой. Москва. Издательство «Медиа Сфера», 2019 г., 256 с. ISBN 978-5-89084-058-5.



16. DeFilipp Z., Bloom P. P., Torres Soto M., et al. Drug-Resistant E. coli Bacteremia Transmitted by Fecal Microbiota Transplant. *N Engl J Med.* 2019.

17. Голощапов О. В. Роль фекального кальпротектина и коррекции микробиоты в диагностике и терапии острой реакции трансплантат против хозяина желудочно-кишечного тракта после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток крови. Дисс. канд. мед наук. Санкт-Петербург. 2021.

18. Ianiro G., Eusebi L. H., Black C. J., Gasbarrini A., Cammarota G., Ford A. C. Systematic review with meta-analysis: efficacy of faecal microbiota transplantation for the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019.

19. Стома И. О. Микробиом в медицине: руководство для врачей / И. О. Стома. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. - 320 с. - ISBN 978-5-9704-5844-0. - Текст: электронный URL: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970458440.html> (дата обращения: 19.11.2023).

