



Применение фекальной трансплантации в лечении заболеваний пищеварительного тракта (первый клинический опыт)

П.Л. Щербаков^{1,2}, Н.Д. Белова³, Э.В. Генерозов³, Е.С. Жгун³, О.И. Иванова³, Е.Н. Ильина³, Т.Н. Калачнюк³, А.В. Павленко³, В.В. Подгорский³, А.И. Манолов³, Р.И. Маторин³, Е.И. Олехнович³, М.Ю. Щербакова⁴

¹ Медицинская академия АО «ГК «Медси», г. Москва

² ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского»

³ ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины» ФМБА России, г. Москва

⁴ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва

Цель исследования: показать эффективность трансплантации микробиоты кишечника при различных заболеваниях желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Дизайн: открытое несравнительное исследование.

Материалы и методы. После первичной идентификации и типирования состава микрофлоры кишечника с использованием микробиологических, генетических и метаболомных методов субстрат микробиоты, предварительно забранной у подготовленных здоровых доноров, вводили 30 больным различными заболеваниями ЖКТ (псевдомембранозным клостридийным колитом, язвенным колитом, болезнью Крона, синдромом раздраженного кишечника, синдромом хронической усталости).

Эффективность процедуры определяли по динамике клинической картины, общеклинических лабораторных показателей и путем сравнения состояния микробиоты до пересадки и в минимум трех реперных точках — через 2 недели, 1 и 3 месяца после трансплантации, с использованием микробиологических и метагеномных методов.

Результаты. У всех пациентов с антибиотико-ассоциированным *Clostridium difficile*-колитом после однократной процедуры наступали ремиссия и восстановление нормальной микрофлоры. Больным с воспалительными заболеваниями кишечника на фоне базовой терапии проводилось от 1 до 2 процедур (в зависимости от степени выраженности процесса) с положительным эффектом у всех (наступление ремиссии, возможность снижения доз принимаемых препаратов).

Заключение. Опыт проведения трансплантации фекальных масс при различных патологических состояниях пищеварительного тракта показал ее перспективность, огромный терапевтический потенциал в отношении таких заболеваний, как язвенный колит, болезнь Крона, *C. difficile*-ассоциированный колит, функциональные заболевания ЖКТ, метаболические нарушения. Эффективность эндоскопического перорального метода проведения трансплантации оказалась выше по сравнению с таковой ректального введения или использования лиофилизированного материала в капсулах.

Ключевые слова: микробиота, желудочно-кишечный тракт, микрофлора кишечника, трансплантация фекальной микрофлоры, эндоскопия, гастроэнтерология, язвенный колит, болезнь Крона, *Clostridium difficile*.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Щербаков П.Л., Белова Н.Д., Генерозов Э.В., Жгун Е.С., Иванова О.И., Ильина Е.Н., Калачнюк Т.Н., Павленко А.В., Подгорский В.В., Манолов А.И., Маторин Р.И., Олехнович Е.И., Щербакова М.Ю. Применение фекальной трансплантации в лечении заболеваний пищеварительного тракта (первый клинический опыт) // Доктор.Ру. 2019. № 3 (158). С. 40–46. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-158-3-40-46



Faecal Transplant in GIT Treatment (Pilot Clinical Experience)

P.L. Scherbakov^{1,2}, N.D. Belova³, E.V. Generozov³, E.S. Zhgun³, O.I. Ivanova³, E.N. Ilyina³, T.N. Kalachnyuk³, A.V. Pavlenko³, V.V. Podgorskiy³, A.I. Manolov³, R.I. Matorin³, E.I. Olekhovich³, M.Yu. Scherbakova⁴

¹ GC Medsi Medical Academy (JSC); 16 Krasnaya Presnya, Moscow, Russian Federation 123242

² M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Scientific and Research Clinical Institute; 61/2-1 Schepkin Str., Moscow, Russian Federation 129110

³ Federal Scientific and Clinical Centre of Physical and Chemical Medicine; 1A Malaya Pirogovskaya, Moscow, Russian Federation 119435

⁴ People's Friendship University of Russia; 6 Miklukho-Maklay, Moscow, Russian Federation 117198

Study Objective: To demonstrate the efficiency of faecal microbiota transplantation in various GIT conditions.

Study Design: Open single-arm study.

Materials and Methods: Following primary identification and typing of gut flora composition using microbiological, genetic and metabolomic methods, microbiota substrate pre-sampled from prepared healthy donors was administered to 30 patients with various GIT conditions (pseudomembranous *Clostridium* colitis, Colitis ulcerosa, Grohn's disease, irritable bowel syndrome, chronic fatigue syndrome).

Белова Наталья Дмитриевна — аналитик ФГБУ ФНКЦ ФХМ ФМБА России. 119435, г. Москва, ул. Малая Пироговская, д. 1А. E-mail: natalia2484@gmail.com

Генерозов Эдуард Викторович — к. б. н., заведующий лабораторией генетики человека ФГБУ ФНКЦ ФХМ ФМБА России. 119435, г. Москва, ул. Малая Пироговская, д. 1А. eLIBRARY.RU SPIN: 9986-7842. E-mail: generozov@gmail.com (Окончание на с. 41.)

The efficiency of the procedure was determined on the basis of the clinical presentation, lab test results and comparison of microbiota condition prior to transplantation and at least at three points after transplantation – in 2 weeks, 1 and 3 months, using microbiological and metagenomic methods.

Study Results: Following one procedure, all patients with antibiotic-associated *Clostridium difficile* colitis had remission and their normal microflora recovered. Patients with inflammatory GIT conditions had 1 to 2 procedures (depending on the process severity) in addition to their basic therapy, and the positive effect was recorded in all patients (remission, possible drug dose reduction).

Conclusion: Faecal transplantation in various pathological GIT conditions demonstrated its perspective and huge therapeutic potential for Colitis ulcerosa, Grohn's disease, *C. difficile*-associated colitis, functional GIT conditions, metabolic disorders. The efficiency of endoscopic oral transplantation was higher as compared to rectal administration or lyophilized material in capsules.

Keywords: microbiota, gastrointestinal tract, gut flora, faecal microflora transplantation, endoscopy, gastroenterology, Colitis ulcerosa, Grohn's disease, *Clostridium difficile*.

The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For reference: Scherbakov P.L., Belova N.D., Generozov E.V., Zhgun E.S., Ivanova O.I., Ilyina E.N., Kalachnyuk T.N., Pavlenko A.V., Podgorskiy V.V., Manolov A.I., Matorin R.I., Olekhovich E.I., Scherbakova M.Yu. Faecal Transplant in GIT Treatment (Pilot Clinical Experience). Doctor.Ru. 2019; 3(158): 40–46. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-158-3-40-46

Микроэкологическое сообщество ЖКТ человека прошло огромный эволюционный путь филогенетического развития, прежде чем сформировался современный пул микроорганизмов, обитающих в просвете пищеварительного канала и называемых микробиотой кишечника. И.И. Мечников в конце XIX века обратил внимание на значение микробной флоры в функционировании организма в целом и пищеварительной системы в частности, а свои рассуждения о значении сообщества микробов, обитающих в ЖКТ, и их влиянии на организм человека он опубликовал в своем фундаментальном труде в 1907 году [1]. В 1908 году им же был опубликован научный труд, посвященный значению болгарской палочки, открытой Стаменом Григоровым [2]. Эти публикации, пожалуй, можно считать первыми научными работами, посвященными изучению микробиоты кишечника и ее значению для жизни человека. С этого момента прошло немало времени, и многие ученые исследовали процессы взаимодействия микроорганизмов, обитающих в кишечнике, и собственно слизистой оболочки. Этому достаточно сложному взаимоотношению посвящено немало научных работ [3–6].

В настоящее время всю микрофлору кишечника можно условно разделить на три группы: основная флора, среди которой наибольший интерес представляют бифидобактерии (*Bifidobacterium bifidum*, *B. brevis*, *B. longum*, *B. adolescentis*

и др.) и лактобациллы (*Lactobacillus acidophilus*, *L. fermentum*, *L. brevis*, *L. lactis* и др.), сопутствующая флора, представленная в основном кишечными палочками с типичными биологическими свойствами и энтерококками (*Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*), и остаточная флора, которая включает условно-патогенные микроорганизмы семейства энтеробактерий: клебсиеллы, цитробактеры, протеи и др., стафилококки (*Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*) и дрожжеподобные грибы.

Одна из основных функций нормальной микрофлоры — защитная, так как бактерии-симбионты человека обладают выраженной антагонистической активностью по отношению к патогенным и условно-патогенным микроорганизмам. Участие нормальной микрофлоры кишечника в обменных процессах организма человека определяется, с одной стороны, утилизацией кишечными микроорганизмами непереваренных пищевых соединений и инактивацией биологически активных веществ, выделяющихся с пищеварительными соками, а с другой — синтезом витаминов, различных биологически активных соединений: эстрогенов, промазина, морфина, колхицина, диэтилбестрена, дигоксина и др. Присутствие микробных ассоциаций в кишечнике определяет состояние синтетической функции печеночных клеток.

Велика роль отдельных видов микроорганизмов, так называемой симбионтной флоры, благоприятно воздействующей

- Жгун Елена Сергеевна — к. б. н., старший научный сотрудник ФГБУ ФНКЦ ФХМ ФМБА России. 119435, г. Москва, ул. Малая Пироговская, д. 1А. eLIBRARY.RU SPIN: 7696-5117. E-mail: al.androva@gmail.com
- Иванова Ольга Ивановна — врач-гастроэнтеролог отделения гастроэнтерологии ФГБУ ФНКЦ ФХМ ФМБА России. 143001, Одинцово, Красногорское шоссе, д. 15. E-mail: olgaiwanova-75@yandex.ru
- Ильина Елена Николаевна — д. б. н., профессор РАН, заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ ФНКЦ ФХМ ФМБА России. 119435, г. Москва, ул. Малая Пироговская, д. 1А. eLIBRARY.RU SPIN: 6720-8230. E-mail: ilinaen@gmail.com
- Калачнюк Татьяна Николаевна — заведующая отделением гастроэнтерологии ФГБУ ФНКЦ ФХМ ФМБА России. 143001, Одинцово, Красногорское шоссе, д. 15. E-mail: ktn-25@mail.ru
- Манолов Александр Иванович — младший научный сотрудник ФГБУ ФНКЦ ФХМ ФМБА России. 119435, г. Москва, ул. Малая Пироговская, д. 1А. eLIBRARY.RU SPIN: 9922-3621. E-mail: paraslonic@gmail.com
- Маторин Роман Игоревич — врач-эндоскопист ФГБУ ФНКЦ ФХМ ФМБА России. 143001, Одинцово, Красногорское шоссе, д. 15. E-mail: matorinroman@gmail.com
- Олеkhovich Евгений Иванович — научный сотрудник ФГБУ ФНКЦ ФХМ ФМБА России. 119435, г. Москва, ул. Малая Пироговская, д. 1А. eLIBRARY.RU SPIN: 4366-8269. E-mail: jeniaole@mail.ru
- Павленко Александр Владимирович — научный сотрудник ФГБУ ФНКЦ ФХМ ФМБА России. 119435, г. Москва, ул. Малая Пироговская, д. 1А. eLIBRARY.RU SPIN: 4495-6259. E-mail: ravav@mail.ru
- Подгорский Виктор Викторович — научный сотрудник ФГБУ ФНКЦ ФХМ ФМБА России. 119435, г. Москва, ул. Малая Пироговская, д. 1А. eLIBRARY.RU SPIN: 7181-7002. E-mail: jeniaole@mail.ru
- Щербakov Петр Леонидович — профессор кафедры гастроэнтерологии Медицинской академии АО «ГК «Медси», профессор кафедры гастроэнтерологии ГБУЗ МО «МНИКИ им М.Ф. Владимирского»; д. м. н., профессор. 129110, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, кор. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 1297-7933. E-mail: shcherbakov.pl@medsigroup.ru
- Щербakova Марина Юрьевна — профессор кафедры детской кардиологии факультета последипломного образования ФGAOУ ВО РУДН, д. м. н., профессор. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 5790-3591. E-mail: shcherbakova732@gmail.com
- (Окончание. Начало см. на с. 40.)

на эпителий кишечника и на макроорганизм в целом. Так, например, бифидобактерии образуют в процессе своей жизнедеятельности молочную, уксусную, муравьиную и янтарную кислоты, что снижает pH среды кишечника и препятствует колонизации его посторонними микроорганизмами, попавшими извне. Лактобациллы в процессе брожения молочной кислоты образуют антибиотические вещества — лактолин, лактоцидин, ацидофилин. Полноценная кишечная палочка способна к синтезу колицинов и микроцинов — специфических белков, обладающих антибактериальной активностью. Таким образом, представители основной и сопутствующей микрофлоры кишечника тормозят рост и размножение гнилостных и патогенных микроорганизмов [4–9].

Еще одной из важнейших функций микрофлоры организма человека является участие в формировании иммунобиологической реактивности макроорганизма. Показано, что в результате антигенной стимуляции аутофлорой иммунной системы в организме человека создается и поддерживается общий пул иммуноглобулинов [10].

Все эти функции микроорганизмов кишечника известны уже более 100 лет, и ученые проводили исследования особенностей и механизмов осуществления этих функций.

Однако еще одно свойство микробиоты в настоящее время менее изучено, но не менее важно — это обеспечение жизнедеятельности эпителиального покрова кишечника. Известно, что энтероциты кишечника, основная функция которых — всасывать питательные вещества из просвета кишки, не получают полноценное питание через базальную мембрану. Это объясняется тем, что процессы инфузии в клетках эпителия кишечника протекают только в одну сторону — от верхушки энтероцитов к базальной мембране, а не наоборот. Вот и приходится энтероцитам «добывать пропитание» для себя также из просвета кишки.

Указанная питательная субстанция для клеток эпителия, называемая бутиратом, состоит из различных продуктов жизнедеятельности симбиотной флоры, обитающей в просвете кишки, которая представляет собой смесь короткоцепочечных жирных и летучих кислот, моносахаров и липидов.

При подавлении симбиотной флоры условно-патогенными и патогенными бактериями выработка бутирата снижается или прекращается вовсе, энтероциты в состоянии дефицита питания атрофируются и процессы пищеварения нарушаются.

Таким образом, нормальная микрофлора с ее специфическими функциями — защитной, обменной и иммуноиндуцирующей, питательной — определяет микробную экологию пищеварительного тракта и участвует в поддержании гомеостаза макроорганизма. Нарушения состава и количественного соотношения в микробиоценозе кишечника возникают от разнообразных причин: характера питания, возраста, проведения антибактериальной, гормональной или лучевой терапии, наличия хронических заболеваний ЖКТ, измененной иммунобиологической реактивности организма и состояния окружающей среды. Они наступают задолго до клинических проявлений и служат предвестником отклонений в клинко-физиологическом статусе организма.

Эти изменения нормальной микрофлоры получили название дисбактериоза, или дисбиоза, который со временем проявляет себя клиническими местными симптомами, а затем и общими нарушениями, которые отягощают течение различных заболеваний и затрудняют их лечение. Преобладание роста каких-либо представителей микробной флоры кишечника, происходящее в силу перечисленных выше обстоя-

тельств, получило название синдрома избыточного бактериального роста и является вариантом дисбактериоза [11].

Одно из наиболее грозных проявлений дисбактериоза — нарушение микробиоты кишечника, при котором рост практически всех симбиотных микроорганизмов подавляется за счет роста какого-либо одного патогенного микроорганизма с развитием выраженного инфекционного процесса. Яркий пример тому — *Vibrio cholerae* — холерный вибрион, ставший причиной 7 крупнейших пандемий, последняя из которых закончилась в середине XX века, а последняя эпидемия произошла в 2010 году на Гаити и унесла жизни более 9700 человек [12].

Другим не менее опасным микроорганизмом является *Clostridium difficile* — грамположительная спорообразующая анаэробная бактерия. Впервые она была изолирована из фекалий здоровых детей в 1935 году. Свое видовое название получила за сложность культивирования.

Данный микроорганизм может встречаться у здоровых людей (колонизирует примерно 3% здорового населения). Интересно, что у детей эта клостридия встречается довольно часто. Колонизация происходит в первую неделю жизни. Согласно результатам исследования 2010 года, 37% младенцев в возрасте до месяца и 30% детей в возрасте до 6 месяцев колонизированы *C. difficile* [13]. К трем годам встречаемость ее у детей падает до взрослых показателей (1–3%).

Только в 1970 году были определены патогенные свойства этого микроорганизма. Факторами вирулентности являются токсины А и В, а также белок, угнетающий перистальтику кишечника. Токсин В (цитотоксин) способствует раскрытию межклеточных плотных соединений (tight junctions) эпителия кишечника, что приводит к повышению проницаемости сосудов и, как следствие, к кровоизлияниям. Токсин А (энтеротоксин) вызывает диарею путем повреждения клеток кишечника [14]. При этом у младенцев в течение первых месяцев жизни на присутствие клостридии в организме не возникает никаких негативных реакций. Предполагается, что это происходит из-за отсутствия соответствующих токсинам рецепторов в клетках эпителия. Диарея, в свою очередь, становится эффективным способом распространения спор микроорганизма. Инфицирование токсигенными штаммами *C. difficile* может привести к развитию тяжелого энтероколита, называемого псевдомембранозным.

Основным способом лечения клостридиальной инфекции и вызванного ей псевдомембранозного колита является применение антибиотиков: макролидов (кларитромицин и др.) и модифицированных пенициллинов (ванкомицин и др.). Недостатки этого метода лечения: повышение вероятности появления устойчивых к антибиотикам штаммов (что и наблюдается в настоящее время) и большая вероятность рецидивов, связанная с дисбалансом микробного сообщества в ЖКТ.

Значительный фактор риска при развитии клостридиальной инфекции — употребление антибиотиков. Это связано с тем, что *C. difficile* обладает высокой степенью устойчивости к антибиотикам и может колонизировать высвобождающиеся при антибиотикотерапии биологические ниши. Стоит учесть и тот факт, что *C. difficile* не очень требовательна к ресурсам и способна обходиться без симбиотического взаимодействия с другими бактериями, хотя механизм такого взаимодействия существует. Известно, что *Bacteroides thetaiotaomicron* может отщеплять свободную сиаловую кислоту из гликопротеинов кишечника, но не способен ее утилизировать. При этом сиаловая кислота может быть

нутриентом для *C. difficile*. Поскольку *B. thetaiotaomicron*, как и *C. difficile*, обладает повышенной устойчивостью к антибиотикам, действуя совместно, эти организмы получают преимущество в росте при воздействии антибиотиков [15].

Связь формирования микробиоты в ходе жизни у детей с исчезновением *C. difficile* и повышение вероятности инфицирования вследствие нарушения в микробном сообществе, вызванного приемом антибиотиков, ингибиторов протонной помпы, иммуносупрессорных препаратов, а также ряд других наблюдений свидетельствуют в пользу того, что нормальная микрофлора здоровых людей препятствует приживанию и распространению *C. difficile*. Нормализация микрофлоры, таким образом, будет оптимальным воздействием, направленным не только на излечение от клостридиальной инфекции, но и на уменьшение риска последующих рецидивов. Одним из многообещающих способов нормализации микрофлоры в настоящее время является процедура трансплантации фекальных масс (ТФМ). ТФМ подразумевает пересадку гомогенизированных и отфильтрованных от фракций крупного размера фекальных масс от донора в ЖКТ реципиента.

Употребление фекалий широко распространено в животном мире, но, как правило, табуируется в современном человеческом обществе. В то же время существуют свидетельства того, что уже в IV веке нашей эры в Китае фекалии применялись для лечения пищевых отравлений и сильной диареи. Выдающийся китайский врач XVI века Ли Ши Чжэнь в фундаментальном трактате *Ben cao Gang tu* описал применение разбавленных фекальных масс, называемых также желтым или золотым супом, для лечения заболеваний ЖКТ (1593). Этот метод долго оставался прерогативой только высокопоставленных мандаринов в Поднебесной империи. Однако после путешествия средневековых исследователей в Китай Кристиан Франц Пауллин выпустил в 1696 году книгу *Heilsame Dreck-Apotheke*, в которой впервые описал способ лечения диареи с помощью фекальной трансплантации [16]. Но подобный метод не прижился в Европе и сохранился только для лечения диареи в ветеринарии.

В XX веке в связи с все возрастающей распространенностью различных заболеваний кишечника и падающей эффективностью противомикробной терапии данный метод вновь обрел актуальность. В 1958 году появилась первая научная публикация [17], в которой описывалось применение ТФМ в случае псевдомембранозного колита. У всех четырех пациентов, у которых был опробован данный метод, наступило быстрое выздоровление. В 2003 году исследование эффективности ТФМ, проведенное на 18 пациентах, показало эффективность в случае антибиотикорезистентной клостридиальной инфекции около 90%. [18]. В 2013 году Американское управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов одобрило процедуру ТФМ при псевдомембранозном колите, вызванном клостридиальной ванкомицин-устойчивой инфекцией [19].

Практически все исследователи отмечают быстрый эффект от ТФМ. А молекулярные методы исследования позволили наблюдать также и нормализацию микробного сообщества в течение первых дней (1–3) после процедуры [20].

В недавнем метаанализе эффективности ТФМ при клостридиальной инфекции, проведенном на основе 37 независимых исследований, выявлено, что эффективность данного метода выше, чем у терапии антибиотиками (ванкомицином). Показано, что предпочтительным способом доставки трансплантата является доставка через верхние отделы ЖКТ.

При таком способе эффективность была выше: 95% против 88% в случае доставки при помощи колоноскопии, а также ниже количество осложнений. Разницы в действенности применения замороженного и свежего стула не было [21].

При изучении эффективности ТФМ при клостридиальной инфекции с сопутствующими воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), такими как болезнь Крона или язвенный колит, не обнаружены отличия от группы больных без сопутствующих ВЗК. Это исследование позволяет рассматривать ТФМ как важный метод лечения пациентов с ВЗК, имеющих осложнение в виде клостридиальной инфекции [22].

Эффективной оказалась данная процедура и у людей с иммунной недостаточностью. Согласно результатам работы С.Р. Kelly и соавт. (2014), эффективность однократной пересадки фекальных масс составила 78%. После проведения повторной процедуры она достигла 89% [23].

Следует отметить, что исследования эффективности ТФМ редко бывают контролируруемыми. Одним из возможных способов контроля является пересадка фекальных масс, полученных не от здорового донора, а от самого пациента — так называемая аутологичная пересадка. Такой контроль был использован в работе С.Р. Kelly и соавт. 2016 года. Исследование проводилось на 46 пациентах, у которых диагностировали 3 или более рецидивов *C. difficile*-инфекции, прошедших полный курс лечения ванкомицином. В качестве метода воздействия применялась ТФМ с помощью донорского стула (гетерологичная) или с помощью стула пациента (аутологичная). ТФМ осуществляли во время колоноскопии.

Статистический анализ данных всех рандомизированных пациентов показал, что 20 из 22 (90,9%) в группе донорской ТФМ достигли клинического излечения против 15 из 24 (62,5%) больных в группе аутологичной ТФМ. Девять пациентов, у которых после аутологичной ТФМ развилась рецидивирующая *C. difficile*-инфекция, излечились после последующей ТФМ от здорового донора [24].

В настоящее время существует несколько способов доставки биоматериала. В зависимости от нозологической единицы и поставленных клинических задач процедура может быть однократной или многократной. Пути доставки фекального материала делятся на 4 группы:

- 1) желудочная доставка (через назогастральный зонд или перкутанную гатростому);
- 2) энтеральная доставка (через назоудоенальный или назоюнональный зонд; с помощью эндоскопии; капсульная ТФМ с лиофилизированным биоматериалом);
- 3) доставка в правые отделы толстой кишки (при помощи колоноскопии);
- 4) доставка в левые отделы толстой кишки (при помощи ретенционных клизм).

Цель данного исследования: показать эффективность трансплантации микробиоты кишечника при различных заболеваниях ЖКТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с 2016 по 2018 год на базе эндоскопического отделения ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины» ФМБА России 30 больным была осуществлена ТФМ, из них 18 — в 2016 и 12 — в 2017 году.

Все процедуры проводились на основании решения локального этического комитета. Все пациенты были проинформированы о проводимой терапии и подписали информированное согласие на участие. В большинстве стран

Европы, где используется ТФМ, микробиота относится к биологически активным добавкам и не требует специальной регистрации.

Для того чтобы произвести фекальную трансплантацию, необходимо предварительно подготовить биоматериал. Существует несколько рекомендаций по его забору. В нашей клинике был отработан метод подготовки биоматериала у доноров. Как правило, его пересадка ведется по гендерному типу — от доноров мужского пола пересадку делают мужчинам и наоборот. Возможна (и мы это осуществляли) родственная пересадка больным от здоровых доноров-родственников.

Самое важное слово в предыдущей фразе — **здоровый**. Мы проводили достаточно строгий отбор доноров первичной микробной флоры. Требования к донорам:

- возраст от 18 до 50 лет, но на практике доноры были в возрасте 21–34 лет;
- ИМТ донора — 18,5–24,99 кг/м²;
- нормальный ежедневный стул в течение 3 недель (4–6-й класс по Бристольской шкале);
- отсутствие в анамнезе ВЗК и онкологических заболеваний органов ЖКТ, хронических инфекционных, аутоиммунных, атопических заболеваний или каких-либо аллергических проявлений;
- отсутствие признаков метаболического синдрома;
- отказ от приема антибиотиков в течение последних 6 месяцев до сдачи кала;
- отказ от приема наркотических и психотропных средств, ядовитых и сильнодействующих веществ, гормональных препаратов в течение последних 6 месяцев;
- отказ от употребления алкоголя, табакокурения в течение минимум 3 недель;
- отказ от нанесения татуировок, татуажа, пирсинга и пр. в течение последних 6 месяцев.

Если доноры отвечали всем этим требованиям, то забор материала производился следующим образом. После утреннего туалета и опорожнения кишечника (конечный «мертвый» кал не используется) донор принимал 1 л раствора полиэтиленгликоля. При позыве на дефекацию получаемый материал собирался, очищался от крупных фрагментов (при наличии), гомогенизировался, смешивался с глицерином и замораживался при –70°C, если только не планировалась нативная пересадка. Все образцы полученного биоматериала исследовались и при обнаружении в них патологических химических веществ или патогенной флоры выбраковывались. Большинство пересадок осуществлялись эндоскопически, когда эндоскоп проводился в начальные отделы тощей кишки (за связку Трейца), и через инструментальный канал вводился в просвет кишки субстрат подогретого до температуры тела биоматериала.

Первая трансплантация была осуществлена 09.06.2016 года, пересадку провели 18 больным, из них 5 — с язвенным колитом, 3 — с болезнью Крона, 5 — с СРК (в том числе одному пациенту с синдромом хронической усталости), 5 — с инфекцией *C. difficile*; в 2017 году — 12 больным: 2 — с болезнью Крона, 5 — с язвенным колитом, 4 — с СРК с диареей, 1 — с постинфекционным СРК на фоне рецидивирующей клостридиальной инфекции. Средний возраст составил $42,9 \pm 12,8$ года. Всем больным, кроме двух с тяжелой формой течения язвенного колита с тотальным поражением ободочной кишки, ТФМ проводилась однократно, указанным пациентам пересадка проводилась по два раза.

Под нашим наблюдением находились 10 больных язвенным колитом. Все они до проведения ТФМ получали базовую

терапию 5-АСК в дозе 2–3 г/сут. У 7 больных заболевание протекало с сегментарным поражением: у 3 — дистальная форма поражения, у 4 — левосторонний колит. Поражение у них было легкой степени, с индексом Мейо до 5 баллов. У 3 пациентов наблюдалось тотальное поражение всех отделов ободочной кишки, причем двое были с рецидивирующим гормонозависимым течением умеренной степени активности по Truelove и индексом Мейо до 9 баллов.

Болезнь Крона имела у 5 больных, причем у 3 она проявлялась с поражением только подвздошной и слепой кишки, у 2 пациентов изменения определялись во всех отделах ободочной кишки (кроме прямой). У 4 человек была среднетяжелая форма с 4–5-кратным стулом с примесью крови. Все эти пациенты получали базовую терапию 5-АСК (до 2 г/сут). У одного больного также имело место среднетяжелое течение илеоколита, однако он получал 3 г/сут препаратов 5-АСК и оказался резистентным к предыдущему лечению инфликсимабом.

Из 6 человек с антибиотико-ассоциированным колитом с инфекцией *C. difficile* у 2 определялась резистентность к ванкомицину, и один из них страдал псевдомембранозным колитом с рецидивирующим течением.

У всех 9 человек с СРК отмечались умеренная общая слабость, утомляемость, боли в животе по утрам с диареей, преимущественно в первой половине дня до 5–6 раз, или, наоборот (у одного больного), с задержкой стула до 2–3 дней. После фекотрансплантации у всех пациентов с СРК на 1–2-й день после процедуры наблюдалась положительная динамика. У всех нормализовался стул. Дефекации становились однократными, с консистенцией 4–5-й степени по Бристольской шкале. При болевой форме всем больным удалось перейти от регулярного приема спазмолитиков к приему «по требованию». При СРК с диареей наступал стойкий эффект после первой процедуры. При контрольных исследованиях микробиоты в референтных точках состав ее приближался к нормальному.

После ТФМ у пациентов с инфекцией *C. difficile* отмечены выраженный и стойкий клинический эффект, а также прекращение выработки токсинов А и В. Лабораторные показатели крови соответствовали таковым у здорового человека. При этом микробиологические и лабораторные показатели кала и мочи тоже нормализовались.

ТФМ у пациентов с язвенным колитом способствовала положительной клинической и эндоскопической динамике, в связи с чем удалось снизить дозу 5-АСК, используемой для базовой терапии. У двух пациентов с тотальным поражением ободочной кишки ТФМ проводилась дважды, с интервалом в 7 дней.

У всех пациентов с болезнью Крона достигнута положительная клиническая и эндоскопическая динамика в виде минимизации синдрома кишечной диспепсии, отмечалось уменьшение лабораторных показателей активности процесса.

Анализ контрольных исследований после ТФМ показал, что после пересадки донорской флоры происходит значительное улучшение профиля микробиоты реципиентов (*рис.*). На *рисунке* изображено изменение микробного профиля на уровне типов бактерий по сравнению с пересаживаемыми донорскими образцами. Пациентам TFM_001 и TFM_003 делалась пересадка от 1-го донора мужского пола, пациентке TFM_002 — от донора женского пола. Для пациента TFM_001 собраны 2 точки — до ТФМ и при первом стуле после нее, далее он после явного улучшения состояния уехал в ЯНАО, и забрать остальные

точки у него не получилось. У больного TFM_003 были забраны 2 точки — до ТФМ и через неделю после. В целом видно, что флора изменяется в сторону донорской (красная и синяя стрелка — изменения у TFM_001 и TFM_003, зеленые стрелки — у TFM_002).

Для иллюстрации эффективности ТФМ приводим два клинических примера.

1. Пациент ГР, 1947 г.р.

Диагноз: Дивертикулярная болезнь, абсцесс брыжейки (от августа 2014 года), реконструктивная операция от января 2015 года. Аденокарцинома сигмовидной кишки. Синдром избыточного бактериального роста.

Симптомы до проведения ТФМ: умеренная общая слабость, утомляемость, снижение работоспособности; неустойчивый характер стула с периодическим учащением до 5–8 раз в сутки малыми порциями, наличие в нем светлой слизи, остатков непереваренной пищи, периферические отеки нижних конечностей.

После ТФМ состояние улучшилось: диспептический синдром сведен к минимуму, частота стула снизилась до 1–2 раз в сутки без патологических примесей.

Лекарственная терапия: симетикон по 1 таблетке за 30 минут до еды 2 раза в день в течение 10–15 дней, ферментные препараты (панкреатин) «по требованию», кардиотропная терапия.

2. Пациент ВД, 54 года.

Диагноз: Язвенный колит, тотальное поражение, рецидивирующее гормонозависимое течение умеренной степени активности по Truelove.

Симптомы до проведения ТФМ: учащенный (до 10–15 раз) стул малыми порциями с примесью слизи и крови, ноющие боли в области прямой кишки при акте дефекации.

Лекарственная терапия: 5-АСК 3 г/сут, преднизолон 150 мг в сутки.

После ТФМ состояние больного также улучшилось (минимизация диспептического синдрома, уменьшение частоты стула до 3–4 раз в сутки без патологических примесей).

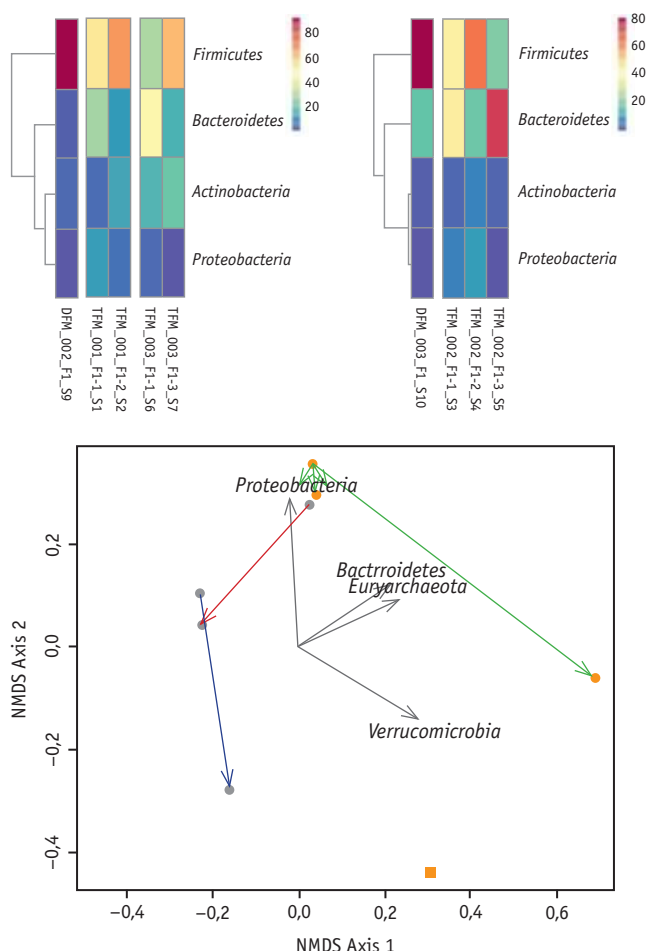
Лекарственная терапия: преднизолон 10 мг в сутки, 5-АСК 1,5 г/сут.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наш первый опыт применения трансплантации фекальной микробиоты при различных патологических состояниях пищеварительного тракта показал его перспективность, огромный терапевтический потенциал в отношении таких заболеваний, как язвенный колит, болезнь Крона, *C. difficile*-ассоциированный колит, функциональные заболевания ЖКТ, метаболические нарушения. Положительный клинический эффект наблюдается при различных спосо-

Рис. Динамика профиля микробиоты на уровне типов.

Примечание. TFM_001 — М, 32 года, болезнь Крона (терминальный илеит) низкой степени активности; TFM_002 — Ж, 25 лет, синдром раздраженного кишечника (рецидив клостридиальной инфекции); TFM_003 — М, 20 лет, язвенный колит умеренной активности, субтотальное поражение. Цветовая диаграмма показывает плотность колонизации отдельными видами микробиоты в процентах.



бах доставки материала, однако наиболее выраженный — при эндоскопическом. Дальнейшие исследования должны быть направлены на совершенствование методов забора и хранения биологического материала и отработки способов неинвазивной доставки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Metchnikoff E. Études sur la flore intestinale. Ann. Inst. Pasteur. 1908; 22: 929–55.
2. Metchnikoff E. The Anaerobic Bacteria and Their Activities in Nature and Disease. Compt. Rend. Acad. Sci. (Paris). 1908; 147: 576–82.
3. Куваева И.Б., Ладодо К.С. Микроэкологические и иммунные нарушения у детей: диетическая коррекция. М.; 1991. 240 с. [Kuvaeva I.B., Ladodo K.S. Mikroekologicheskie i immunnye narusheniya u detei: dieticheskaya korrektsiya. M.; 1991. 240 s. (in Russian)]
4. Запруднов А.М., Мазанкова Л.Н. Микробная флора кишечника и пробиотики. М.; 1999. 48 с. [Zaprudnov A.M., Mazankova L.N. Mikrobnaya flora kishechnika i probiotiki. M.; 1999. 48 s. (in Russian)]

5. Rosebury T. Microorganisms indigenous to man. N.Y., 1962. 436 p.
6. Урсова Н.И. Дисбактериозы кишечника в детском возрасте: инновации в диагностике, коррекции, профилактике. М.; 2013. 328 с. [Ursova N.I. Disbakteriozy kishechnika v detskom vozraste: innovatsii v diagnostike, korrektsii, profilaktike. M.; 2013. 328 s. (in Russian)]
7. Парфенов А.И. Энтерология. М.: МИА; 2009. 880 с. [Parfenov A.I. Enterologiya. M.: MIA; 2009. 880 s. (in Russian)]
8. Rambaud J.-C., Buisson J.-P., Corthier G., Flourie B. Gut microflora: digestive physiology and pathology (hardback). Paris: John Libbey eurotext; 2006. 247 p.
9. Xiao S., Fei N., Pang X., Shen J., Wang L., Zhang B. et al. A gut microbiota-targeted dietary intervention for amelioration of chronic inflammation underlying metabolic syndrome. FEMS Microbiol. Ecol. 2014; 87(2): 357–67. DOI: 10.1111/1574-6941.12228

10. Щербаков П.Л., Нарушение микробиоценоза у детей и его коррекция. *Лечащий врач*. 2015; 9: 26–8. [Shcherbakov P.L., *Narushenie mikrobiotsenoza u detei i ego korrektsiya. Lechashchii vrach*. 2015; 9: 26–8. (in Russian)]
11. Топчий Т.Б., Минушкин О.Н., Скибина Ю.С., Евсиков А.Е. Синдром избыточного бактериального роста в клинической практике. *Эксперим. и клин. гастроэнтерология*. 2017; 139(3): 71–8. [Topchii T.B., Minushkin O.N., Skibina Yu.S., Evsikov A.E. *Sindrom izbytochnogo bakterial'nogo rosta v klinicheskoi praktike. Ekspirim. i klin. gastroenterologiya*. 2017; 139(3): 71–8. (in Russian)]
12. Cholera. URL: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=article&id=13&Itemid=40745&lang=en (дата обращения — 15.12.2018).
13. Jangi S., Lamont J.T. Asymptomatic colonization by *Clostridium difficile* in infants: implications for disease in later life. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2010; 51(1): 2–7. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181d29767
14. Lyerly D.M., Krivan H.C., Wilkins T.D. *Clostridium difficile*: its disease and toxins. *Clin. Microbiol. rev.* 1988; 1(1): 1–8.
15. Khoruts A., Sadowsky M.J. Understanding the mechanisms of faecal microbiota transplantation. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2016; 13(9): 508–16. DOI: 10.1038/nrgastro.2016.98
16. Paullini Ch.F. Heilsame Dreck-Apotheke: wie nemlich Koth und Urin fast alle, ja auch die schwerste, giftige Kranckheiten, und bezauberte Schaden, vom Haupt biss zun Füssen, inn- und äusserlich, glücklich curirt worden. *Franckfurt am Mayn: Knoche*; 1696.
17. Eiseman B., Silen W., Bascom G.S., Kauvar A.J. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. *Surgery*. 1958; 44(5): 854–9.
18. Aas J., Gessert C., Bakken J. Recurrent *Clostridium difficile* colitis: case series involving 18 patients treated with donor stool administered via a nasogastric tube. *Clin. Infect. Dis.* 2003; 36(5): 580–5. DOI: 10.1086/367657
19. Federal Register of February 25, 2013 (78 FR 12763), FDA announced a public workshop, entitled “Fecal Microbiota for Transplantation”. URL: <https://books.google.ru/books?id=1b2KnelCQR8C> (дата обращения — 15.12.2018).
20. Shankar V., Hamilton M.J., Khoruts A., Kilburn A., Unno T., Paliy O. et al. Species and genus level resolution analysis of gut microbiota in *Clostridium difficile* patients following fecal microbiota transplantation. *Microbiome*. 2014; 2: 13. DOI: 10.1186/2049-2618-2-13
21. Quraishi M.N., Widlak M., Bhala N., Moore D., Price M., Sharma N. et al. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of faecal microbiota transplantation for the treatment of recurrent and refractory *Clostridium difficile* infection. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2017; 46(5): 479–93. DOI: 10.1111/apt.14201
22. Meighani A., Hart B.R., Bourgi K., Miller N., John A., Ramesh M. Outcomes of fecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection in patients with inflammatory bowel disease. *Dig. Dis. Sci.* 2017; 62(10): 2870–5. DOI: 10.1007/s10620-017-4580-4
23. Kelly C.R., Ihunnah C., Fischer M., Khoruts A., Surawicz C., Afzali A. et al. Fecal microbiota transplant for treatment of *Clostridium difficile* infection in immunocompromised patients. *Am. J. Gastroenterol.* 2014; 109(7): 1065–71. DOI: 10.1038/ajg.2014.133
24. Kelly C.R., Khoruts A., Staley C., Sadowsky M.J., Abd M., Alani M. et al. Effect of fecal microbiota transplantation on recurrence in multiply recurrent *Clostridium difficile* infection: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2016; 165(9): 609–16. DOI: 10.7326/M16-0271

ЧИТАЙТЕ
Доктор.Ру

в научной
электронной
библиотеке
eLIBRARY.RU

Импакт-
фактор
РИНЦ 2017:
0,402



По всем интересующим вас вопросам звоните в редакцию «Доктор.Ру» по тел.: + 7 (495) 580-09-96

Реклама