

ОБЗОРЫ

УДК 616-035.1+616.345

3.1.18 Внутренние болезни

DOI: 10.37903/vsgma.2022.2.19

EDN: QMZWJO

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА ТРАНСПЛАНТАЦИИ ФЕКАЛЬНОЙ МИКРОБИОТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДИСБИОТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ И СВЯЗАННЫХ С НИМИ ЗАБОЛЕВАНИЙ

© Волк Т.Г., Савин М.В., Томилина П.А.

*Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 2**Резюме*

Цель. Обобщить и представить материалы о результатах использования и эффективности метода трансплантации фекальной микробиоты для лечения заболеваний, протекающих с нарушением нормального состава микрофлоры толстого кишечника и косвенно связанных с ним расстройств. Осветить вопросы отбора доноров, способов проведения процедуры трансплантации, механизма лечебного действия, некоторые исторические аспекты, а также оценить перспективы данной методики и её терапевтический потенциал, в частности, текущее состояние и возможности развития трансплантации фекальной микробиоты в Российской Федерации.

Методика. Анализ нескольких десятков работ, включающих в себя отдельные клинические исследования, некоторые метаанализы, материалы конференций и ряд исторических монографий, посвященных вопросу применения, пользы и условий проведения процедуры фекальной трансплантации.

Результаты. Продемонстрированы данные, свидетельствующие о высокой эффективности ТФМ в лечении дисбиотических заболеваний и состояний, в частности, для терапии *Cl. difficile*-ассоциированной инфекции. Также фекальная трансплантация показала обнадеживающие результаты купирования симптоматики при других заболеваниях ЖКТ и определённых внекишечных заболеваниях, таких как болезнь Крона, синдром раздраженного кишечника, неспецифический язвенный колит, запоры и диареи различной этиологии, детский аутизм, рассеянный склероз, синдром Паркинсона, метаболический синдром. Представлены сведения о методике и развитии ТФМ в мировой медицине, а также информация о тенденциях в изучении данного способа в России.

Заключение. Трансплантация фекальной микробиоты может быть рекомендована для лечения дисбиоза и связанных с ним патологических процессов. Потенциально ТФМ может быть применим и для терапии других расстройств гастроэнтерологического, неврологического и иммунологического профиля, о чём свидетельствует высокий интерес к методу за рубежом, но в отечественной медицине лишь некоторые специализированные и общие исследовательские институты стараются развивать это направление терапии.

Ключевые слова: трансплантация фекальной микробиоты, микрофлора кишечника, дисбиоз кишечника, *Clostridium difficile*-ассоциированные инфекции

PROSPECTS FOR USING THE METHOD OF FECAL MICROBIOTA TRANSPLANTATION FOR THE TREATMENT OF DYSBIOTIC CONDITIONS AND RELATED DISEASES

Volk T.G., Savin M.V., Tomilina P.A.

*Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia**Abstract*

Objective. To generalize and present materials about results of use and efficiency of the method of fecal microbiota transplantation for treatment of diseases with disturbances of normal composition of the microbiota of the large intestine and indirectly related to it disorders. To elucidate questions of selection of donors, methods of carrying out of procedure of transplantation, a mechanism of therapeutic action, some historical aspects as well as to estimate prospects of this technique and its therapeutic potential, in particular, current state and possibilities of development of fecal microbiota transplantation in the Russian Federation.

Methods. Analysis of several dozens of works including separate clinical trials, some meta-analyses, conference materials and a number of historical monographs devoted to the question of application, benefits and conditions of fecal microbiota transplantation procedure.

Results. Evidence has been demonstrated that FMT is highly effective in the treatment of dysbiotic diseases and conditions, particularly for the treatment of *Cl. difficile*-associated infection. Fecal transplantation has also shown encouraging results in relieving symptoms in other GI diseases and certain extraintestinal diseases such as Crohn's disease, irritable bowel syndrome, ulcerative colitis, constipation and diarrhea of various etiologies, childhood autism, multiple sclerosis, Parkinson's syndrome, metabolic syndrome. Information is presented about the methodology and development of FMT in medical world, as well as information about tendencies in the study of this method in Russia.

Conclusion. Transplantation of fecal microbiota may be recommended for the treatment of dysbiosis and related pathological processes. Potentially, FMT can also be applicable to the treatment of other disorders of the gastroenterological, neurological and immunological specialties, as evidenced by the high interest in the method abroad, but in domestic medicine, only some specialized and general research institutes try to develop this direction of therapy.

Keywords: fecal microbiota transplantation, gut microbiota, intestinal dysbiosis, *Clostridium difficile*-associated infections

Введение

Трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ) – метод коррекции и лечения патологий желудочно-кишечного тракта, преимущественно связанных с состояниями нарушения нормального состава микрофлоры толстого кишечника, суть которого заключается в переносе кишечных бактерий и бактериофагов, содержащихся в организме в кале здорового донора, в организм реципиента, страдающего разными заболеваниями, при которых ТФМ показан. Первая публикация о применении пересадки донорских фекалий для лечения псевдомембранозного колита появилась в 1958 г., когда ещё даже не была известна решающая этиологическая роль *Cl. difficile* [5]. Наибольшую эффективность ТФМ показала как раз при лечении заболеваний связанных с *Cl. difficile*-ассоциированной диареей [2, 3, 7, 9, 20, 29, 35], развивающейся на фоне дисбиоза в толстом кишечнике, но по мере развития экспериментов по применению фекальной трансплантации в разных публикациях приводились данные о хороших результатах лечения или купирования данным методом других болезней ЖКТ, таких как синдром раздраженного кишечника, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, диарея и запоры различной этиологии [4, 17, 31, 34, 39], а также проводились клинические исследования по оценке эффективности и улучшению нервно-психического статуса у больных детским аутизмом, рассеянным склерозом и болезнью Паркинсона [11, 14, 18, 36], работы по применению ТФМ при системных заболеваниях, иммунодефицитных состояниях, в частности, при ВИЧ-инфекции, и даже небольшие статьи по использованию этого метода при COVID-19 [13, 19, 21, 30]. Трансплантация фекальной микробиоты активно изучается в зарубежных странах, но в России, несмотря на убедительные данные о действенности данного способа лечения, исследованиями этой области занимаются лишь некоторые научные центры – ЦНМТ в Новосибирске, ФНКЦ ФМБА РФ в Москве и также в последнее время КГМУ в Казани. В этой связи, написание данной статьи во многом мотивированно стремлением расширить центры изучения ТФМ в России посредством демонстрации материалов, доказывающих эффективность и перспективность применения фекальной трансплантации в качестве альтернативы или действенного дополнения традиционным антимикробным методам лечения.

Общие представления о трансплантации фекальной микробиоты

В источниках указывается, что разновидности метода ТФМ были известны уже в древние времена. В китайских трактатах ещё в VI в. описано применение местным врачом Гэ Хун разбавленного материала фекалий для перорального лечения своих пациентов с пищевыми отравлениями. Метод был достаточно эффективен, но данных о нежелательных реакциях в трактах не было указано [38]. В XVI в. всё в том же Китае врачом Ли Ши Чжэнем в трактате «Бэньцао ганму» были описаны результаты и методики применения разбавленных фекальных масс, называемых в книге «желтым» или «золотым супом», для лечения заболеваний ЖКТ. Там же содержались указания на то, что этот метод использовался только у высокопоставленных мандаринов китайской империи Мин [38, 40]. После путешествия в Китай немецкий исследователь Кристиан Франц Пауллини в 1696 г. выпустил книгу «Heilsame Dreck-Apotheke», в которой впервые для европейской аудитории

описал способ лечения диареи и пищевых отравлений посредством пероральной трансплантации разведенных фекальных масс [37]. Но подобный метод не прижился в Европе и сохранился только для лечения диареи в ветеринарии. В животноводстве трансплантация фекалий активно применялась в прошлом и применяется сейчас, как правило, для лечения диарейных колитов у лошадей, а в современных условиях ведутся исследования по применению ТФМ у несельскохозяйственных животных, в частности у щенков [26].

Как уже было сказано, первая публикация по поводу лечения псевдомембранозного колита методом трансплантации фекальной микробиоты при помощи клизм была издана в 1958 г.. В. Eisman и соавт. издал статью, в которой описал успешный опыт применения ТМФ четырем пациентам с псевдомембранозным энтероколитом [5]. Особо примечателен тот факт, что трое пациентов находились в крайне тяжелом состоянии, но после проведения процедуры пересадки уже после первого введения в течение одного-двух дней их состояние стабилизировалось, а тяжёлая клиническая симптоматика редуцировалась. В 1978 г. J.G. Bartlett и соавт. в статье «Antibiotic-associated pseudomembranous colitis due to toxin-producing clostridia» установили, что основной причиной развития антибиотик-ассоциированной диареи и псевдомембранозного колита являются анаэробные спорообразующие грамположительные бактерии *Cl. difficile* из семейства *Peptostreptococcaceae* класса *Clostridia* [2]. Позже было выяснено, что причинами выше указанного набора заболеваний могут являться также *Clostridium ramosum*, *Escherichia coli* O157:H7, *Klebsiella oxytoca*, *Plesiomonas shigelloides*, *Salmonella enterica*, шигеллы, золотистый стафилококк и *Yersinia enterocolitica*, из числа вирусных возбудителей заболевание может вызывать цитомегаловирус, из паразитов: дизентерийная амёба, *Schistosoma mansoni* и угрица кишечная, однако у людей без нарушений работы иммунной системы неклостридиальные колиты, встречаются редко [27]. Главным этиологическим фактором псевдомембранозного колита и антибиотик-ассоциированной диареи является патологическое разрастание вышеуказанных штаммов микроорганизмов именно на фоне гибели нормальной микрофлоры кишечника, выполняющей защитную функцию в здоровом макроорганизме [4, 27]. Этот факт стоит учитывать для оценки эффективности применения ТФМ не только для лечения *Cl. difficile*-ассоциированных диарей, но и других заболеваний ЖКТ. Состояние выраженной потери нормальной микробиоты кишечника, и разрастание патогенной флоры в отечественной литературе именуется дисбактериозом, а в англоязычной – дисбиозом (*dysbiosis*).

С 1978 г. преимущественно в американских клиниках и институтах происходило накопление знаний об эффективности применения трансплантации фекальной микробиоты в лечебных целях. К 2014 г. число выполненных и документально подтвержденных применений и исследований ТФМ превысило 500. Нужно отметить, что первые небольшие рандомизированные контролируемые исследования начали проводиться только в 2013 г. В том же 2013 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA, USA) признало за донорским фекальным материалом статус нового исследуемого лекарственного средства («investigational new drug»), которое может быть использовано в ситуации, когда псевдомембранозный колит не поддается лечению с помощью антибиотиков. Это, конечно, не облегчало в юридическом плане введение фекальной трансплантации в широкую практику, но этот факт стал очевидным знаком признания и готовности к дальнейшей работе в направлении трансплантации фекальной микробиоты.

Основным механизмом развития дисбиотических инфекций, в частности, *Cl. difficile*-ассоциированной диареи и псевдомембранозного колита заключается в преобладании роста патогенных или условно-патогенных представителей микробной флоры кишечника над нормальной защитной микрофлорой в связи с рядом причин, таких как: нерациональный характер питания, проведения антибактериальной, гормональной или лучевой терапии, наличия хронических заболеваний ЖКТ, измененной иммунобиологической реактивности организма и состояния окружающей среды [28]. Важнейшим фактором риска при развитии дисбиоза является неконтролируемое нерациональное употребление антибиотиков. *Cl. difficile* обладает высокой степенью устойчивости к антибиотикам, и после неправильно проведенной антибиотикотерапии, приведшей к гибели нормальных для кишечника микроорганизмов, клостридия колонизирует освободившиеся биологические ниши, и в результате размножения и высвобождения своих энтеротоксинов вызывает образование бело-жёлтых бляшек, представляющих из себя псевдомембраны на поверхности слизистой оболочки кишечника [26, 22, 23]. Стоит учесть и тот факт, что *Cl. difficile* не очень требовательна к ресурсам и способна обходиться без симбиотического взаимодействия с другими бактериями, хотя механизм такого взаимодействия существует и может ускорять и утяжелять течение диареи, частности, в ассоциации *Bacteroides thetaiotaomicron* [23].

Если патогенез псевдомембранозного колита и других дисбиозов уже известен, то механизмы лечебного эффекта ТФМ продолжают изучаться и до конца не ясны. В статье Карбухина О. Ю. и

соавт. (2017) со ссылкой на статью Чичерина И.Ю.(2013) указывается, что механизм стимуляции роста нормальной микрофлоры у реципиента связан более с действием экзометаболитов вводимой микробиты, а не с простой заменой их на донорские. С этим же связана и стимуляция размножения собственной микрофлоры у реципиента в будущем. В статьях, основанных на результатах работы с экспериментальными животными, роль экзометаболитов подтверждается скоростью ответной лечебной реакции на введение донорской микробиоты, так как экзомикрофлора начинает вырабатывать продукты жизнедеятельности уже сразу после введения в организм больного, а за столь короткое время новая микробиота никак не смогла бы колонизировать кишечник в достаточных для вытеснения патогенных агентов концентрациях. Также необходимо учесть, что в некотором количестве донорские фекалии и вовсе элиминируются при проведении процедуры ТФМ. Из наиболее значимых метаболитов Чичерин И. Ю. выделил: пропионовую кислоту, которая принимает участие в регуляции пролиферации эпителии кишечника, блокирует патогенное действие на слизистые, поддерживает энерго- и ионную регуляцию в кишечнике, а также бутираты субстраты липогенеза и β -аланин, являющиеся регуляторами моторики кишечника (субстраты ГАМК и глутамата) [4, 6].

Методика выполнения процедуры трансплантации фекальной микробиоты

К получению донорского фекального материала статуса нового исследуемого лекарства в 2013 г. были разработаны методические рекомендации по подбору доноров, стандартизирована процедура проведения фекальной пересадки, технологии криоконсервации и хранения донорского материала [7]. Выбор донора – это первый и наиболее трудозатратный этап при назначении ТФМ. Процедура отбора доноров состоит в анкетировании, физикальном исследовании и, конечно, лабораторном анализе состояния здоровья обследуемого и взятого у него материала фекалий. Международные рекомендации «International consensus conference on stool banking for faecal microbiota transplantation in clinical practice» от 2019 г., в целях отсева неподходящих доноров без лишнего расхода на дальнейшее обследование, советует вначале проводить анкетирование потенциальных доноров. Рекомендуются доноры в возрасте от 18 до 50 лет, но с исключениями для здоровых членов семьи реципиента не старше 60 лет, с индексом массы тела не более 30 кг/м². Анкеты состоят из трёх блоков: первый блок – выявление инфекционных заболеваний на момент анкетирования либо в анамнезе, а также факторов риска их развития. Второй блок включает в себя вопросы по выявлению нарушений/заболеваний, сопровождающихся изменением состава кишечной микробиоты, третий – по приему препаратов, которые могут повлиять на состав микробиоты кишечника. Помимо выявления анкетированием проблем со здоровьем из ранее описанных блоков, не рекомендуются в этом качестве доноры принимающие наркотические вещества и алкоголь в больших количествах, часто вступающие в сомнительные незащищенные половые связи, доноры с трансплантацией органов и тканей в анамнезе и недавно прошедшие стационарное лечение, были недавно вакцинированы или принимали гормональные и антибактериальные препараты [8]. После анкетирования и физикального обследования, призванного исключить доноров с незамеченной ими объективных признаков разной патологии, происходит этап лабораторного обследования пациента и его фекалий. Возможных доноров обследуют на сифилис, вирусы гепатитов А, В, С, Е, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) 1-го и 2-го типа, цитомегаловируса, вируса Эпштейна-Барра, Т-лимфотропного вируса человека, возбудителей амёбиаза, а также необходимо сдать общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи для выявления скрытой воспалительной, гематологической или урогенитальной патологии [15]. Материал от донора обследуют с целью выявления в них патогенных бактерий, которые могут лишь усилить имеющуюся проблему у реципиента. Прежде всего донорский материал обследуют на наличие токсинов А и В *Cl. difficile*, на наличие бактерий семейств *Shigella*, *Salmonella*, высокопатогенных *E. Coli O157*, *Yersinia*, *Staphylococcaceae*, *Campylobacter*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Candida albicans*, на наличие ротавирусов, яйца глист и лямблий, выполняют копрограмму и исследование кала на скрытую кровь. Выявленное в фекалиях или при общеклиническом исследовании носительство *Helicobacter pylori* также является причиной для отвода от донорства [4, 8]. Для проведения исследования на выявление выше указанных микроорганизмов рекомендуется использовать общие методы обследования (бактериоскопический, бактериологический, серологический метод, ПЦР) в соответствии с отдельными национальными стандартами. Тестируются доноры регулярно один раз в 8-12 недель, или не позднее, чем за 1-2 недели перед сдачей материала [15].

Пересадку фекальной микробиоты производят по двум методикам: пересадка свежесобранного или замороженного материала. Первый способ достаточно неудобен ввиду необходимости быстрого его использования и тяжести сохранения донорского биоматериала. Свежую фекальную массу вводят реципиенту не дольше, чем через 6 часов после его сбора. Сам сбор происходит в одноразовые контейнеры, в том же месте, где будет происходить его обработка. При

использовании метода заморозки (криоконсервации) приготовление материала проводится в несколько этапов: разведение его в физиологическом растворе, тщательное перемешивание, фильтрация от твердых частиц через металлическое сито, добавление глицерина и замораживание при -80°C . Сроки хранения криоконсерванта микробиоты от 6 месяцев до 2 лет, но рекомендуется его использование в течении года от сбора. В день проведения ТФМ фекальная суспензия размораживается на водяной бане при температуре $+37^{\circ}\text{C}$ и вводится не позднее 6 часов от начала разморозки [2, 8].

Способы введения материала разнообразны и включают как введение через верхние, так и через нижние отделы желудочно-кишечного тракта. Через верхние отделы фекальный материал вводят с помощью эзофагогастроуденоскопии или назогастрального зонда. Минимальное количество донорского материала для введения через верхние отделы ЖКТ составляет 12,5 г фекалий, что соответствует примерно 30-60 мл суспензии. Но стоит отметить, что такое введение при ТФМ не является техникой выбора и сочетается с высокой вероятностью и частотой нежелательных явлений [2, 8, 32]. Наиболее современным пероральным способом является прием капсул, содержащих лиофилизат донорских фекалий. Прием капсул очень удобен и позволяет не только эффективно осуществлять ТФМ, но и преодолевать психологический дискомфорт, который пациент испытывает при самой процедуре или даже просто при её назначении лечащим врачом. Капсулы имеют и ряд недостатков, среди которых необходимость хранить их при низких (-20°C) температурах, высокое количество на один приём и дороговизна [10, 25]. Через нижние отделы ЖКТ фекальную суспензию можно ввести с помощью клизмы или при колоноскопии. Клизмы применяются преимущественно в педиатрической практике, их эффективность ниже, чем от подсадки при колоноскопии, но сама процедура менее инвазивна и неприятна для пациентов [16]. Колоноскопия считается наиболее результативным методом фекальной трансплантации, ведь при её проведении донорский материал может быть введен в любой отдел ободочной кишки, а дозировать количество вводимой фекальной суспензии можно прямо по ходу процедуры. При проведении ТФМ через нижние пути возможно введение гораздо большего количества материала, нежели во время ТФМ через верхние отделы. Рекомендуемый, наиболее безопасный при введении при колоноскопии или через клизму объём как минимум 25-30 г фекалий или 120-150 мл фекальной суспензии, но он может быть увеличен до максимального уровня в 500 мл при имеющихся показаниях [8, 16, 32].

Оценка эффективности трансплантации фекальной микробиоты

Основное показание для проведения трансплантации фекальной микробиоты является *C. difficile*-ассоциированная инфекция и, в частности, псевдомембранозный колит. В 2016 г. прошла Европейская согласительная конференция, посвященная правомерности использования ТФМ [15]. Несмотря на то, что в те годы ещё не было обширных рандомизированных контролируемых исследований с высокой степенью доказательности, и наибольшую часть докладов представляли собой более многочисленные небольшие исследования с умеренной степенью доказательности, опирающиеся на клинический материал, не менее 80% экспертов на конференции признали рекомендации по применению фекальной трансплантации для лечения *C. difficile*-ассоциированных инфекций как «заслуживающие доверия» [2]. Первое масштабное исследование ТФМ было проведено Aas J. и соавт. в 2003 г.. На 18 пациентах была показана 90 % эффективность исследуемого в случае антибиотикорезистентной клостридиальной инфекции [9]. Одной из наиболее известных работ в области изучения фекальной пересадки является исследование, проведенное Van Nood E. и соавт. (2013), которое рассматривало лечение 43 пациентов с псевдомембранозным колитом. Пациентов поделили на три группы: в первой проводился ТФМ через назоудоденальный зонд, во второй группе пациентам был назначен курс ванкомицина на курс в 2 недели, а в третьей также назначали ванкомицин предварительно выполнив промывание кишечника. В результате в первой группе пациентов эффективность лечения за 3 месяца достигла 81%, во второй 31%, а в третьей лишь 23%, что помогло досрочно закончить исследование и убедительно показать пользу трансплантации фекальной микробиоты, даже на фоне антибиотикотерапии [35]. В Европе одним из наиболее свежих и массивных исследований является опыт, который провели в Дании Hvas C.L. и соавт. (2019). Авторы проанализировали результаты 64 пациентов с *C. difficile*-ассоциированной диареей в рандомизированных группах получавших ТФМ, 10-дневный курс ванкомицина, и 10-дневный курс фидаксомицина. В итоге клиническое разрешение наблюдалось у 22 пациентов, получавших ТФМ (92%), 10 пациентов, получавших фидаксомицин (42%), и 3 пациентов, получавших ванкомицин (19%), но было отмечено 1 серьезное нежелательное явление, которое могло быть связано с ТФМ [20]. В масштабном метаанализе Qurashi M.N и соавт. (2017) проведенном в Бирмингемском университете на основе 37 независимых исследований была выявлена большая

эффективность ТФМ невелика, чем у терапии антибиотиками (ванкомицином) при *Cl. difficile*-ассоциированной инфекции [29]. В результате представленных данных и при анализе накопленного материала следует, что трансплантация фекальной микробиоты однозначно показала свою высокую надёжность при *Cl. difficile*-ассоциированных диареях в сравнении с традиционной терапией ванкомицином, и даже в сравнении с новыми антибиотиками, как фидаксомин. Иными словами, ТФМ может однозначно быть рекомендована для лечения *Cl. difficile*-ассоциированных диарей вне зависимости от степени тяжести процесса. Но вновь обратим внимание, что до сих пор исследований с большими выборками пациентов и проводившихся в течении времени, достаточного для оценки отдалённых нежелательных реакций не было. Основным материалом для оценки представляются небольшие исследования умеренной степени доказательности.

Что касается лечения методом фекальной трансплантации заболеваний не связанных напрямую с *Cl. difficile*, то на сегодняшний день имеются разработки и в этой области. Хорошие результаты были получены при исследованиях эффективности ТФМ при неспецифическом язвенном колите и болезни Крона [2, 17, 31]. Но также имеются статьи, говорящие, что облегчение при этих заболеваниях наступает у пациентов, имеющих сопутствующий клостридиальный и неклостридиальный дисбиоз [34]. При синдроме раздраженного кишечника фекальная пересадка показала разные результаты, от высоких 60% при купировании симптомов СРК [4], до сомнительных 33% эффективных случаев лечения [39]. Такая разнокалиберность в итогах исследований может быть объяснена, как и в случае с воспалительными заболеваниями кишечника, наличием или отсутствием дисбиотических изменений в организме больного синдромом раздраженного кишечника. Интересные результаты были показаны в исследовании Вајај J.S. и соавт. (2019) проводившемся по поводу применения ТФМ у больных циррозом печени. В результатах не было выявлено значительной эффективности в замедлении процесса склерозирования печени и облегчения клинической симптоматики связанной с абдоминальными и системными проявлениями цирроза, за исключением группы пациентов с диагностированным дисбиозом, в которых фекальная трансплантация показала надёжную отдачу в купировании страданий желудочно-кишечного тракта, и за исключением факта значительного улучшения когнитивных функций у больных за 20-й день после терапии ТФМ [12]. Высокую эффективность трансплантации фекальной микробиоты показала и в лечении метаболического синдрома [4, 24]. Хороший ответ фекальная трансплантация показала в исследованиях, проводившихся у пациентов с рассеянным склерозом, болезнью Паркинсона и детским аутизмом – результатами становилось нормализация стула у исследуемых больных, а также заметное улучшение неврологического статуса, а также когнитивных и познавательных функций [11, 14, 18, 36]. Небольшие исследования проводились и по поводу терапии абдоминальной симптоматики при системных заболеваниях соединительной ткани, например, при системной склеродермии. В результате была выявлена высокая эффективность в плане уменьшения вздутия живота, диареи и/или недержания кала практически у всех исследуемых больных (85%) [19]. Метод ТФМ имеет опыт применения и для купирования осложнений при состояниях иммунодефицита, в частности, при ВИЧ-инфекции. В работе С.Р. Kelly и соавт. (2014) по изучению применения ТФМ у иммунодефицитных больных эффективность однократной пересадки фекальных масс составила 78%. После проведения повторной процедуры она достигла 89%, а в статье Serrano-Villar S. и соавт. (2021) у 53% исследуемых была отмечена стабилизация состояния, снижение болей в области живота и нормализация стула [21, 30]. Не обошла стороной фекальная трансплантация и главную медицинскую проблему современного мира – пандемию COVID-19. Небольшая работа была по этой теме была проведена в Польше Biliński J. и соавт. (2022). В исследовании участвовали двое пациентов мужчин 80 и 19 лет с *Cl. difficile*-ассоциированной диареей на фоне инфицирования SARS-CoV-2. Этим пациентам была проведена ТФМ, и в обоих случаях исходом было редуцирование абдоминальной симптоматики в сроки до двух дней, а также было отмечено облегчение в течении COVID-19 у обоих больных, при сохранении антигенов в анализах пациентов. В выводе авторы заключили, что трансплантация фекальной микробиоты является безопасным и эффективным методом лечения рецидивирующей *Cl. difficile*-ассоциированной диареей у пациентов с сопутствующим COVID-19 и, возможно, что применение фекальной трансплантации может снизить тяжесть течения новой коронавирусной инфекции [13].

Применение трансплантации фекальной микробиоты в Российской Федерации

Исследования в области применения и действенности ТФМ активно развиваются за рубежом, но в России это направление в лечении больных, можно сказать, только в стадии зарождения. Наиболее интенсивные разработки, связанными с фекальной трансплантацией занимается Центр новых медицинских технологий в Новосибирске, ФНКЦ ФМБА РФ в Москве. Также в последнее время

изучение трансплантации фекальной микробиоты происходит в Казанском государственном медицинском университете и на базе Республиканской клинической больницы МЗ Республики Татарстан, но в остальных регионах России изучению ТФМ уделяется мало внимания. Интересное исследование было проведено Шербаковым П.Л. и соавт. (2019) на базе эндоскопического отделения ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины» ФМБА РФ. В его результатах было показано, что у всех исследуемых пациентов с антибиотико-ассоциированным *Сl. 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 положительными результатами (наступление ремиссии, возможность снижения доз принимаемых препаратов) у всех больных, эффективность эндоскопического перорального метода проведения трансплантации оказалась выше по сравнению с таковой при ректальном введении или использовании лиофилизированного материала в капсулах [7]. В исследовании Карпухина О. Ю. и соавт. (2018 г.) проведенного в Казани авторы пришли к выводу, что фекальную трансплантацию можно рассматривать в качестве перспективного метода лечения пациентов колопроктологического профиля при связи патологического процесса с нарушением кишечного биоценоза. Также авторский коллектив заключил, что обнадеживающие результаты их пилотного исследования — стимул к дальнейшему изучению метода ТФМ с целью расширения показаний к клиническому применению с отработкой критериев оценки эффективности [3]. В работе Васильева А. Н. и соавт. (2015) помимо подтверждения тезиса о высокой продуктивности трансплантации фекальной микробиоты при дисбиотических заболеваниях, уделяется внимание этическому и правовому аспектам применения трансплантации фекальной микробиоты. Авторский коллектив достаточно убедительно отстаивает и аргументирует неправильность предубеждений к материалам, используемым при ТФМ — донорским фекалиям человека, а также отмечает, что в вопросе оценки безопасности и действенности фекальной трансплантации ключевая роль уполномоченных органов в сфере регулирования обращения лекарственных препаратов должна быть особенно взвешенной и адекватной передовым достижениям медицины, так как соблюдение и защита интересов пациента здесь проявляются достаточно явно [1].

Заключение

Трансплантация фекальной микробиоты показала свою эффективность в лечении пациентов с разными проявлениями дисбиотических состояний, что наблюдалось в большинстве исследований, посвященных этой теме. Также стоит отметить, что выходят статьи, посвященные не только применению ТФМ при дисбактериозе, но также активно развивается направление применения описанной нами методикой для лечения или купирования других заболеваний ЖКТ, а также неврологических, психических и других соматических патологий. Вышеуказанные факты говорят о том, что фекальная трансплантация несомненно является перспективным и инновационным методом, а также что частота и область его применения несомненно будут расти.

Трансплантация фекальной микробиоты является интересным и развивающимся направлением в иностранной медицине, а в нашей стране этому виду терапии пока не придают большого значения, и методика ТФМ в России развивается, гораздо медленнее, чем в остальном мире. Помимо проблем присущих и зарубежной медицине, занимающейся фекальной пересадкой, среди которых проблема безопасности и вероятности наличия долгосрочных последствий применения данного метода, в нашей стране особенно актуальны вопросы об этическом неприятии, а также правового и экономического регулирования процедуры пересадки фекальной микрофлоры.

Литература (references)

1. Васильев А.Н., Горячев Д.В., Гавришина Е.В. и др. Трансплантация фекальной микробиоты: возможные терапевтические подходы и вопросы правового регулирования // Биопрепараты. – 2015. – Т.2. – С. 15-23. [Vasil'ev A.N., Goryachev D.V., Gavrishina E.V. i dr. *Biopreparaty*. Biopreparations. – 2015. – V.2. – P. 15-23. (in Russian)]
2. Евдокимова Н.В., Черненкокая Т.В. Трансплантация фекальной микробиоты: прошлое, настоящее и будущее // Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. – 2019. – Т.8, №2. – С. 160-165. [Evdokimova N.V., Chernen'kaya T.V. *Zhurnal im. N.V. Sklifosovskogo Neotlozhnaya medicinskaya pomoshch'*. Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care. – 2019. – V.8, N2. – P. 160-165. (in Russian)]

3. Карпухин О.Ю., Зиганшин М.И., Хасанов Э.Р., Бикбов Б.Ш. Трансплантация фекальной микробиоты: результаты пилотного исследования // Практическая медицина. – 2018. – Т.16, №7 (часть 2). – С. 35-39. [Karpuhin O.Yu., Ziganshin M.I., Hasanov E.R., Bikbov B.Sh. *Prakticheskaya medicina*. Practical medicine. – 2018. – V.16, N7 (chapter 2). – P. 35-39. (in Russian)]
4. Карпухин О.Ю., Хасанов Э.Р., Бикбов Б.Ш. Трансплантация фекальной микробиоты в современной клинической практике // Практическая медицина. – 2017. – Т.6, №17. – С. 7-12. [Karpuhin O.Yu., Hasanov E.R., Bikbov B.Sh. *Prakticheskaya medicina*. Practical medicine. – 2017. – V.6, N17. – P. 7-12. (in Russian)]
5. Топчий Т.Б., Минушкин О.Н., Скибина Ю.С., Евсиков А.Е. Синдром избыточного бактериального роста в клинической практике // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2017. – Т.139, №3. – С. 71-80. [Topchii T.B., Minushkin O.N., Skibina Yu.S., Evsikov A.E. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. Experimental and Clinical Gastroenterology. – 2017. – V.139, N3. – P. 71-80. (in Russian)]
6. Чичерин И.Ю., Погорельский И.П., Лундовских И.А и др. Трансплантация фекальной микробиоты // Журнал инфектологии. – 2013. – Т.5, №2. – С. 82-88. [Chicherin I.Yu., Pogorel'skij I.P., Lundovskih I.A. i dr. *Zhurnal infektologii*. Journal of Infectology – 2013. – V.5, N2. – P. 82-88. (in Russian)]
7. Щербakov П.Л., Белова Н.Д., Генерозов Э.В. и др. Применение фекальной трансплантации в лечении заболеваний пищеварительного тракта (первый клинический опыт) // «Доктор.Ру» Гастроэнтерология. – 2019. – №3(158). – С. 40-46. [Shcherbakov P.L., Belova N.D., Generezov E.V. i dr. *Doktor.Ru Gastroenterologiya*. Doctor.Ru Gastroenterology. – 2019. – N3 (158). – P. 40-46. (in Russian)]
8. Якупова А.А., Абдулхаков С.Р., Сафин А.Г. и др. Трансплантация фекальной микробиоты: критерии выбора донора, подготовки и хранения биоматериала (обзор современных рекомендаций) // Терапевтический архив. – 2021. – Т.93, №2. – С. 215-221. [Yakupova A.A., Abdulhakov S.R., Safin A.G. i dr. *Terapevticheskij arhiv*. Therapeutic archive. – 2021. – V.93, N2. – P. 215-221. (in Russian)]
9. Aas J., Gessert C., Bakken J. Recurrent Clostridium difficile colitis: case series involving 18 patients treated with donor stool administered via a nasogastric tube // Clinical Infectious Diseases. – 2003. – V.36, N5. – P. 580-585.
10. Allegretti J.R, Kassam Z, Mullish B.H. et al. Effects of Fecal Microbiota Transplantation With Oral Capsules in Obese Patients // Clinical Gastroenterology and Hepatology. – 2020. – V.18, N4. – P. 855-863.
11. Ananthaswamy A. Faecal transplant eases symptoms of Parkinson's disease // New Science. – 2011. – N209. – P. 8-9.
12. Bajaj J.S., Fagan A., Gavis E.A. et al. Long-term Outcomes of Fecal Microbiota Transplantation in Patients With Cirrhosis // Gastroenterology. – 2019. – V.156, N6. – P. 1921-1923.
13. Biliński J., Winter K., Jasiński M. et al. Rapid resolution of COVID-19 after faecal microbiota transplantation // Gut. – 2022. – V.71. – P. 230-232.
14. Borody T.J., Leis S.M., Campbell J. et al. Fecal microbiota transplantation (FMT) in multiple sclerosis (MS) // The American journal of Gastroenterology. – 2011. – N106. – P. 352.
15. Cammarota G., Ianiro G., Tilg H., et al. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice // Gut. – 2017. – V.66, N4. – P. 569-580.
16. Cammarota G., Masucci L., Ianiro G., et al. Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation by colonoscopy vs. vancomycin for the treatment of recurrent Clostridium difficile infection // Alimentary Pharmacology & Therapeutics. – 2015. – V.41, N9. – P. 835-843.
17. Colman R.J., Rubin D.T. Fecal microbiota transplantation as therapy for inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis // Journal of Crohn's and Colitis. – 2014. – N8(12). – P. 69-81.
18. Finegold S.M., Finegold S.M., Molitoris D. et al. Gastrointestinal microflora studies in late-onset autism // Clinical Infectious Diseases. – 2002. – N35. – P. 6-16.
19. Fretheim H., Chung B.K., Didriksen H. et al. Fecal microbiota transplantation in systemic sclerosis: A double-blind, placebo-controlled randomized pilot trial // Public Library of Science ONE. – 2020. – V.15, N5. – P. 1-14.
20. Hvas C.L., Jørgensen S.M.D., Jørgensen S.P. et al. Fecal Microbiota Transplantation Is Superior to Fidaxomicin for Treatment of Recurrent Clostridium difficile Infection // Gastroenterology. — 2019. – V.156,N5. – P. 1324-1332.
21. Kelly C.R., Ihunnah C., Fischer M. et al. Fecal microbiota transplant for treatment of Clostridium difficile infection in immunocompromised patients // The American Journal of Gastroenterology. – 2014. – V.109, N7. – P. 1065-1071.
22. Khoruts A., Sadowsky M.J. Understanding the mechanisms of faecal microbiota transplantation // Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology. – 2016. – V.13, N9. – P. 508-516.
23. Lyerly D.M., Krivan H.C., Wilkins T.D. Clostridium difficile: its disease and toxins // Clinical Microbiology Reviews. – 1988. – V.1, N1. – P. 1-8.
24. Mocanu, V., Zhang, Z., Deehan, E.C. et al. Fecal microbial transplantation and fiber supplementation in patients with severe obesity and metabolic syndrome: a randomized double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. // Nature Medicine. – 2021. – V.27. – P. 1272-1279.
25. OpenBiome Quality Metrics. // OpenBiome. 12.02.2019. URL:<https://static1.squarespace.com/static/50e0c29ae4b0a05702af7e6a/t/603475653fe6294426c42456/1614050661353/Quality+Metrics.pdf>

26. Paullini Ch.F. Heilsame Dreck-Apotheke: wie Nemlich mit Koth und Urin die Meisten Krankheiten und Schaden Glucklich Geheilet Worden, V.2: Von dem Nutzen des Geisselns in Medizinischer und Physischer Beziehung. – Franckfurt am Mayn: Knoche, 1696. – 608 p.
27. Pereira G.Q., Gomes L.A., Santos I.S. et al. Fecal microbiota transplantation in puppies with canine parvovirus infection // *Journal of Veterinary Internal Medicine*. – 2018. – V.32. – P. 707-711.
28. Priya D. Farooq, Nathalie H. Urrunaga, Derek M. Tang, Erik C. von Rosenvinge. Pseudomembranous Colitis: // *Disease-a-month*. – 2015. – V.61, N5. – P. 181-206.
29. Quraishi M.N., Widlak M., Bhala N. et al. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of faecal microbiota transplantation for the treatment of recurrent and refractory *Clostridium difficile* infection // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. – 2017. – V.46, N5. – P. 479-493.
30. Serrano-Villar S., Talavera-Rodríguez A., Gosalbes M.J. et al. Fecal microbiota transplantation in HIV: A pilot placebo-controlled study // *Nature Communications*. – 2021. – V.12, N1. – P. 1126-1139.
31. Shankar V., Hamilton M.J., Khoruts A. et al. Species and genus level resolution analysis of gut microbiota in *Clostridium difficile* patients following fecal microbiota transplantation // *Microbiome*. – 2014. – N2. – P. 1-13.
32. Shi Y, Dong Y, Huang W, et al. Fecal Microbiota Transplantation for Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Public Library of Science ONE*. – 2016. – V.11, N6. – P. 1-18.
33. Smits L.P., Bouter K. E., de Vos W. M. et al. Therapeutic potential of fecal microbiota transplantation // *Gastroenterology*. – 2013. – V. 145, N5. – P. 946-953.
34. Sokol H., Landman C., Seksik Ph., et al. Fecal microbiota transplantation to maintain remission in Crohn's disease: a pilot randomized controlled study // *Microbiome*. – 2020. – N8(1). – P. 1-12.
35. Van Nood E., Vriee A., Nieuwdorp M. et al Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile* // *New England Journal of Medicine*. – 2013. – N368. – P. 407-415.
36. Vendrik K.E.W., Ooijevaar R.E., de Jong P.R.C. et al. Fecal Microbiota Transplantation in Neurological Disorders // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. – 2020. – V.10, N98. – P. 1-33.
37. Unschuld P.U. *Medicine in China: A History of Pharmaceuticals*. – Los Angeles: University of California Press, 1986. – 464 p.
38. Wilson K.H. The microecology of *Clostridium difficile* // *Clinical Infectious Diseases*. – 1993. – V.16, N4. – P. 214-218.
39. Xu Dabo, Vincent L. Ch., A Steiner C. A. et al. Efficacy of Fecal Microbiota Transplantation in Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis // *The American Journal of Gastroenterology*. – 2019. – V. 114, N7. – P. 1043-1050.
40. Zhang F., Luo W., Shi Y. et al. Should we standardize the 1700-year-old fecal microbiota transplantation? // *The American journal of Gastroenterology*. – 2012. – N107. – P. 1731-1755.

Информация об авторах

Волк Татьяна Геннадьевна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: volk161216@yandex.ru

Савин Михаил Владимирович – студент лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: weregisttt@gmail.com

Томилина Полина Андреевна – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: polinatomiлина2007@gmail.com

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.