



С. М. Ткач¹, А. Э. Дорофеев², Ю. Г. Кузенко¹

¹Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей, Киев

²Национальная академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, Киев

Эффективность трансплантации фекальной микробиоты при заболеваниях, не связанных с рецидивирующей инфекцией *Clostridium difficile*

Одним из эффективных методов модификации измененной кишечной микробиоты и лечения некоторых гастроинтестинальных заболеваний является трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ). В настоящее время единственным официально утвержденным показанием для проведения ТФМ является рецидивирующая инфекция *Clostridium difficile*. Изучают также эффективность ТФМ для лечения гастроинтестинальной и негастроинтестинальной патологии, не связанной с рецидивирующей инфекцией *Clostridium difficile*. В обзоре литературы представлены данные о результатах применения ТФМ при воспалительных заболеваниях кишечника, запорах, синдроме раздраженной кишки, антибиотикоассоциированной диарее, печеночной энцефалопатии, а также таких негастроэнтерологических заболеваниях как псориаз, рассеянный склероз, аутизм, болезнь Паркинсона, метаболический синдром. Освещен собственный опыт авторов относительно проведения ТФМ у 12 больных неспецифическим язвенным колитом, 6 пациентов с болезнью Крона, 15 больных с постинфекционным синдромом раздраженной кишки, 5 пациентов с антибиотикоассоциированной диареей, 4 больных с метаболическим синдромом. Наиболее эффективным проведение ТФМ по нашим данным было у пациентов с антибиотикоассоциированной диареей, неспецифическим язвенным колитом и составляло 80,0% и 66,7% соответственно. У пациентов с синдромом раздраженного кишечника ТФМ была эффективной почти у каждого второго пациента, а при постинфекционном синдроме раздраженного кишечника эффективность ТФМ достигала 70,0%. При болезни Крона эффект ТФМ наблюдался лишь у каждого третьего больного. Основываясь на обзоре литературы и собственных данных, авторы пришли к выводу о потенциальной эффективности и целесообразности проведения ТФМ при неспецифическом язвенном колите, синдроме раздраженной кишки, антибиотикоассоциированной диарее, печеночной энцефалопатии, аутизме и метаболическом синдроме. В отношении болезни Крона, псориаза, рассеянного склероза и болезни Паркинсона исследования продолжаются.

Ключевые слова: трансплантация фекальной микробиоты, антибиотикоассоциированная диарея, воспалительные и функциональные заболевания кишечника.

Как известно, кишечная микробиота (КМ) играет важную роль в поддержании здоровья человека, а ее нарушения очень часто ассоциируются с развитием многих заболеваний [13]. Это касается как гастроинтестинальной патологии (неспецифический язвенный колит, синдром раздраженной кишки, запоры и др.), так и внекишечных заболеваний (рак, метаболический синдром, нейropsychиатрические заболевания и др.) [5,

21–23, 34, 39]. Поэтому методы модификации КМ являются предметом пристального внимания как ученых, так и практических врачей. Один из таких методов — трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ), то есть одномоментное замещение КМ больного реципиента фекальным материалом от здорового донора. Интерес к ТФМ не нов. Она была описана китайским врачом Ge Hong при лечении тяжелой диареи в IV в. н. э. [38].

Современный этап изучения эффективности ТФМ начался в 1958 г., когда американский хи-

рург Бен Эйсман впервые в научной литературе описал 4 больных с антибиотикоассоциированной диареей, у которых быстрый клинический эффект был отмечен после применения клизм с фекальным донорским материалом [9]. Однако на протяжении почти 50 лет этот метод официально не признавали. В Амстердаме было проведено первое контролируемое исследование, показавшее высокую эффективность ТФМ при рецидивирующей инфекции *Clostridium difficile* [35]. В настоящее время данная патология является единственным официально утвержденным показанием к проведению ТФМ. Этот метод широко применяют в мире [25].

В настоящее время изучают эффективность ТФМ для лечения другой гастроинтестинальной и негастроинтестинальной патологии, не связанной с рецидивирующей инфекцией *C. difficile* [8].

Неспецифический язвенный колит

В большинстве исследований, подтвердивших эффективность ТФМ для лечения болезней, не связанных с рецидивирующей инфекцией *C. difficile*, изучали воспалительные заболевания кишечника, преимущественно неспецифический язвенный колит (НЯК), поскольку при этой патологии имеют место значительные нарушения количественного и качественного состава КМ. В частности, у больных НЯК разнообразие КМ меньше, чем у здоровых лиц, а также снижено относительное количество *Firmicutes* (кластеры *Clostridium clusters XIVa* и *IV*) и *Bacteroidetes*. Установлено, что развитие НЯК ассоциируется со значительным снижением содержания бутирата, продуцируемого *Fecalibacterium prausnitzii*, и значительным повышением уровня *Proteobacteria* и *Actinobacteria* [10]. Такой кишечный дисбиоз приводит к уменьшению продукции короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), в первую очередь бутирата, которые рассматривают как обязательные источники питания для колоноцитов и важные иммунные регуляторы [11].

В настоящее время известно 5 контролируемых исследований эффективности ТФМ у больных с активным НЯК, причем в 3 из них отмечены положительные результаты. Так, P. Moayyedi и соавт. слепым методом рандомизировали 70 пациентов с активным НЯК, которые получали либо аллогенную ТФМ в клизмах, либо клизмы с водой (контроль) [24]. Первичные конечные точки, такие как снижение общего количества баллов по шкале Мейо < 3 и эндоскопическое заживление (0 баллов по шкале Мейо), через 6 нед были зафиксированы у 24 % пациентов, получавших ТФМ, и 5 % больных, получавших плацебо.

Интересно, что большинство больных, у которых отмечен эффект, получали ТФМ от одного супердонора (39 по сравнению с 10 %, получавших ТФМ от других доноров), что подтверждает важную роль подбора донора. Подобное не отмечено при лечении рецидивирующей *C. difficile*.

N. G. Rossen и соавт. изучали эффективность ТФМ путем двух дуоденальных инфузий 500 мл свежего аллогенного фекального материала у 25 больных с активным НЯК (в контрольной группе 25 пациентов таким же способом получали собственный фекальный материал) [29]. Клинико-эндоскопический ответ через 3 нед зафиксирован у 30 % пациентов с НЯК, получавших аллогенный фекальный материал, и 20 % лиц, получавших аутологичный (различия недостоверны).

S. Paramsothy и соавт. изучали эффективность ТФМ, проводимую путем колоноскопии, у пациентов с легким/среднетяжелым НЯК, при этом большая часть больных получала ТФМ путем введения материала от нескольких доноров (от 3 до 7) [26]. Свободная от стероидов ремиссия и эндоскопический ответ или ремиссия были достигнуты у 11 из 41 (27 %) пациента, получавших активный фекальный материал, и 3 из 40 (8 %) лиц, получавших плацебо (физиологический раствор). Клинический ответ ассоциировался с увеличением разнообразия КМ, а отсутствие эффекта — с увеличением относительного количества *Fusobacterium*. S. Costello и соавт. изучали эффективность ТФМ у больных с легким/среднетяжелым НЯК путем повторного введения в клизмах замороженного фекального материала от нескольких доноров [6]. Получены результаты, сопоставимые с таковыми описанного выше исследования (ремиссия у 32 % пациентов, получавших фекальный материал, и 9 % лиц, получавших плацебо).

Нами в открытом сравнительном исследовании изучена эффективность ТФМ у 12 больных с легким/среднетяжелым НЯК в активной стадии, получавших базисную терапию месалазином (3 г/сут), по сравнению с 15 пациентами с НЯК, получавшими только базисную терапию. Эффективность однократно проведенной ТФМ в виде клинического улучшения или клинической ремиссии через 6 нед зафиксирована у 8 (66,6 %) больных, в группе сравнения в эти же сроки — у 8 (53,3 %).

Таким образом, у части пациентов с НЯК ТФМ демонстрирует явные преимущества по сравнению с плацебо, но ее эффективность, вероятно, зависит от пути введения материала, донорского материала (от одного или нескольких

доноров? Обычный здоровый донор или супер-донор? Свежий или замороженный материал?), количества процедур (единичная или повторные ТФМ), предшествующего лечения и тяжести течения НЯК. Не известно, какие именно микроорганизмы или микробные компоненты опосредуют терапевтический эффект ТФМ у больных НЯК.

Болезнь Крона

Учитывая положительные результаты ТФМ при НЯК, ее эффективность изучали также при болезни Крона (БК). Однако доказательств эффективности ТФМ при БК значительно меньше. Опубликовано несколько открытых исследований с неоднозначными результатами, но контролируемые исследования эффективности ТФМ при БК отсутствуют [7, 36]. У пациентов с БК нередко как побочный эффект отмечают повышение температуры через несколько часов после ТФМ. Нами проведена ТФМ у 6 пациентов с БК с легким и среднетяжелым течением, у 3 (50 %) из них через 6 нед на фоне базисной терапии зафиксировано клиническое улучшение (в контрольной группе — у 5 (45,5 %) из 11 больных). Таким образом, эффективность ТФМ при БК пока сомнительна и требует дальнейшего изучения.

Синдром раздраженного кишечника

У пациентов с синдромом раздраженного кишечника (СРК) снижено разнообразие КМ, повышено содержание энтеробактерий и относительно низкий уровень бифидобактерий и лактобацилл [28]. Недостаточная продукция бутирата и избыточная продукция ацетата и пропионата у больных с СРК обычно ассоциируются со вздутием живота и абдоминальной болью. Известно несколько проспективных и контролируемых исследований эффективности ТФМ при СРК. Так, в Норвегии 90 пациентов с СРК с диареей или СРК смешанного типа были слепо рандомизированы (2:1) на группы, получавшие ТФМ или плацебо. Через 3 мес клиническое улучшение было отмечено у 43 % пациентов в группе плацебо и 65 % лиц в группе ТФМ (смешанный материал от двух доноров) (статистически значимая разница) [15]. Т. Holvoet и соавт. обследовали 64 пациентов с СРК без запора [14]. Пациенты вслепую были рандомизированы (2:1) на группы получавших ТФМ от двух доноров (путем колоноскопии) или ТФМ собственных фекалий (контроль). В группе ТФМ от доноров отмечено значительное уменьшение дискомфорта, абдоминальной боли и вздутия,

в отличие от контрольной группы. При анализе микробиома выявлено, что у пациентов с эффективной ТФМ была более высокой базовая концентрация *Streptococcus* и большее обогащение всего кишечного микробиома, чем у неответчиков. S. I. Halkjær и соавт. изучали эффективность ТФМ в капсулах по сравнению с плацебо при СРК [12]. Хотя у пациентов, получавших ТФМ в капсулах, было большим микробное разнообразие, симптоматическое улучшение отмечали чаще у лиц в группе плацебо. Двойное слепое рандомизированное плацебоконтролируемое изучение эффективности ТФМ в капсулах у больных СРК с диареей провели J. C. Agonidis и соавт. в трех центрах в США [1]. Пациенты с помощью компьютера были рандомизированы на тех, кто получал 75 капсул с донорскими фекалиями (каждая содержала 0,38 г донорского кала) или 75 капсул плацебо в течение 3 последовательных дней (по 25 капсул в сутки). Эффективность лечения, оцененная через 12 нед по индексу тяжести СРК, в обеих группах статистически значимо не отличалась. Авторы пришли к выводу, что эффективность ТФМ у больных СРК требует дальнейшего изучения.

Нами изучена эффективность ТФМ (однократно от 1 донора) у 15 больных с постинфекционным СРК с диареей. Клиническое улучшение в виде значительного уменьшения абдоминальной боли и диарейного синдрома через 4 нед отмечено у 10 (66,6 %) больных, тогда как в контрольной группе, получавшей базисную терапию лоперамидом и спазмолитиками, — только у 7 (46,7 %) из 15 пациентов.

Таким образом, хотя имеются доказательства эффективности ТФМ при СРК, следует продолжить изучение этой проблемы, причем желательно изучить профиль кишечного микробиома до и после процедуры. Также необходимо исследовать изменения КМ, ассоциирующиеся с клиническим улучшением.

Функциональный запор

Функциональный запор также ассоциируется с кишечным дисбиозом, хотя доказательств нарушений КМ существенно меньше, чем при других заболеваниях. Известно одно рандомизированное клиническое исследование, в котором изучали эффективность ТФМ у 60 больных с запором с замедленным кишечным транзитом [32]. Пациенты, получавшие ТФМ путем введения донорского материала через назогастральный зонд, продемонстрировали более значительное улучшение симптоматики, консистенции кала и ускорение кишечного транзита, чем лица

контрольной группы. В настоящее время исследования в этой области продолжаются.

Антибиотикоассоциированная диарея

Как известно, применение многих антибиотиков сопровождается развитием кишечного дисбиоза, что часто клинически проявляется диарейным синдромом. В одном из исследований сравнивали эффективность использования мультикомпонентных пробиотиков и ТФМ при антибиотикоассоциированной диарее (ААД) [31]. Был сделан вывод, что ТФМ способствует быстрому восстановлению КМ и улучшению симптоматики, а прием мультикомпонентного пробиотика, наоборот, замедлял восстановление КМ.

Нами изучена эффективность ТФМ у 5 больных с ААД в небольшом открытом наблюдении. Клиническое улучшение и восстановление КМ в течение 4 нед отмечено у 4 (80%) больных, в контрольной группе пациентов с ААД, получавших пробиотик, улучшение в указанные сроки отмечено у 5 (62,5%) из 8 больных.

Печеночная энцефалопатия

Конечная стадия цирроза печени часто приводит к рецидивирующей печеночной энцефалопатии, которая часто связана с развитием кишечного дисбиоза. В небольшом открытом исследовании было обследовано 20 амбулаторных больных мужского пола с циррозом и печеночной энцефалопатией, которых рандомизировали на две группы. В первой группе пациенты в течение 5 дней получали антибиотики широкого спектра действия, а затем — ТФМ (путем клизмы) от одного донора, во второй группе — стандартную терапию [2]. Печеночная энцефалопатия рецидивировала у 5 из 10 пациентов, получавших стандартную медицинскую помощь, но ни у одного из 10 пациентов, которым была проведена ТФМ. Кроме того, у больных первой группы отмечено улучшение когнитивных функций, а также относительное увеличение *Lactobacillaceae* и *Bifidobacteriaceae*. Исследования в этом направлении продолжаются.

Негастроэнтерологические заболевания

Псориаз. Псориаз является широко распространенным воспалительным заболеванием кожи, которое патофизиологически сходно с воспалительными заболеваниями кишки. Установлено, что при псориазе отмечаются нарушения КМ, в частности — уменьшение относительного количества *Akkermansia mucinophila* и 3-кратное увеличение соотношения *Firmicutes/Bacteroidetes* [3].

Эффективное лечение псориаза обычно ассоциируется с выраженным улучшением состояния КМ. В настоящее время продолжается 6-месячное двойное слепое рандомизированное плацебоконтролируемое изучение эффективности и безопасности ТФМ у больных псориазом артритом [19].

Рассеянный склероз. Рассеянный склероз является хроническим аутоиммунным демиелинизирующим заболеванием, сопровождающимся серьезными неврологическими изменениями. Высокоэффективные методы лечения отсутствуют. Многие пациенты с рассеянным склерозом имеют желудочно-кишечные симптомы и изменения КМ по сравнению со здоровыми лицами [4]. В эксперименте у мышей с аутоиммунным энцефаломиелитом воспалительный ответ уменьшался при введении бактериальных штаммов, продуцирующих бутират [20]. Поэтому существует мнение, что рассеянный склероз можно лечить путем ТФМ так же, как и НЯК. В настоящее время проводят 2 исследования эффективности ТФМ у пациентов с рассеянным склерозом.

Болезнь Паркинсона является трудноизлечимым нейродегенеративным заболеванием, которое часто ассоциируется с расстройствами желудочно-кишечного тракта, такими как запор, воспалительные заболевания кишечника и СРК. Кишечный микробиом пациентов с болезнью Паркинсона, особенно при тяжелом течении, характеризуется переизбытком *Bacteroidetes*, *F. prausnitzii*, *Enterococci*, *Prevotella* и *Clostridium* [17]. В эксперименте трансплантация микробиоты от пациентов с болезнью Паркинсона в мышиную модель приводила к ухудшению неврологических проявлений, тогда как истощение КМ в той же модели уменьшало неврологическую симптоматику [30].

Аутизм. Аутизм часто ассоциируется с запорами, вздутием живота, диареей и изменениями в КМ. Дети с аутизмом обычно имеют низкое соотношение *Bacteroidetes/Firmicutes* [33]. Изменения в микробиоме могут быть связаны с метаболизмом триптофана и способствовать изменению поведения. В пилотном исследовании изучали эффективность ТФМ у детей с аутизмом после предшествующего 2-недельного применения антибиотиков. Отмечено улучшение поведенческих симптомов и уменьшение кишечных (вздутие живота, запор, диарея), причем эти улучшения сохранялись более 8 нед после ТФМ. Кроме того, увеличилось общее бактериальное разнообразие с повышением уровня бифидобактерий, *Prevotella* и

Таблица. Заболевания, при которых исследуется эффективность трансплантации фекальной микробиоты

Заболевание	Тип исследования	Оценка эффекта трансплантации фекальной микробиоты
Гастроэнтерологическая патология		
НЯК	РКИ	В целом позитивная
БК	Серии случаев	Пока негативная
СРК	РКИ	Предполагается
ААД	Серии случаев	Предполагается
Запор	РКИ	Предполагается
Печеночная энцефалопатия	РКИ	Предполагается
Неврологические заболевания		
Рассеянный склероз	РКИ продолжаются	Не известна
Болезнь Паркинсона	РКИ планируются	Не известна
Аутизм	Неконтролируемое пилотное исследование	Предполагается
Псориаз	РКИ продолжаются	Не известна
Метаболический синдром	Контролируемые исследования	Предполагается

Примечание. РКИ — рандомизированные клинические исследования.

Desulfovibrio, сохраняющееся в течение более 8 нед после ТФМ [16].

Хотя эти наблюдения указывают на связь между микробиомом и поведением, однако результаты являются предварительными.

Метаболический синдром. Развитие метаболического синдрома обычно ассоциируется с изменениями в кишечном микробиоме. Метагеномные исследования и анализ 16S-рибосомальной ДНК выявили существенные различия

Конфликта интересов нет.

Участие авторов: концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала — С. Т., А. Д., Ю. К.; написание текста, редактирование — С. Т., А. Д.

в составе КМ и количестве генов между фекалиями пациентов с ожирением и здоровых худых лиц [27]. Исследование 18 пациентов, которым была проведена аллогенная ТФМ от худых доноров ($n = 9$) или пациентов с ожирением, которым была проведена аутологичная ТФМ ($n = 9$), показали улучшение чувствительности к инсулину через 6 нед в группе с использованием аллогенной ТФМ [37]. Исследование с большим количеством участников ($n = 38$) не показало преимуществ аллогенной ТФМ ($n = 26$) относительно уменьшения инсулинорезистентности по сравнению с аутологичной ТФМ ($n = 12$) в течение 18 нед, что коррелировало с отсутствием изменений в составе КМ [18]. Предполагают, что ответы пациентов с метаболическим синдромом на модификацию КМ могут зависеть от его начального состояния.

Таким образом, несмотря на успехи в исследовании КМ, до настоящего времени проведено мало контролируемых исследований эффективности терапевтических вмешательств, способных его модифицировать. Это относится и к ТФМ. В современной медицине ТФМ впервые эффективно была применена для лечения пациентов с рецидивирующим *C. difficile*-ассоциированным колитом, который является единственным официально утвержденным показанием к ее применению. Тем не менее эффективность ТФМ в настоящее время интенсивно изучается или уточняется и при других гастроэнтерологических и негастроэнтерологических заболеваниях, часть из которых рассмотрена выше (таблица).

Не изучены многие вопросы, которые потенциально могут влиять на эффективность ТФМ, причем они связаны как с характером заболевания и исходным состоянием КМ больного реципиента, так и с подбором подходящего донора (супердонора?) или доноров, а также путем введения материала и кратностью проведения процедур. Мы надеемся, что исследования, проведенные в ближайшие 5–10 лет, дадут ответы на все эти вопросы.

Список літератури

- Aroniadis J.C., Brandt L.J., Oneto C. et al. Faecal microbiota transplantation for diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome: a double-blind randomised placebo-controlled trial // *Lancet. Gastroenterol. Hepatol.* — 2019. — Vol. 4. — P. 275–285.
- Bajaj J.S., Kassam Z., Fagan A. et al. Fecal microbiota transplant from a rational stool donor improves hepatic encephalopathy: a randomized clinical trial // *Hepatology*. — 2017. — Vol. 66. — P. 1727–1738.
- Benhadou F., Minthoff D., Schnebert B., Thio H.B. Psoriasis and microbiota: a systematic review // *Diseases*. — 2018. — Vol. 6(2). — E47.
- Chen J., Chia R., Kalari K.R. et al. Multiple sclerosis patients have a distinct gut microbiota compared to healthy controls // *Sci. Rep.* — 2016. — Vol. 6. — P. 28484.
- Codling C., O'Mahony L., Shanahan F. et al. A molecular analysis of fecal and mucosal bacterial communities in irritable bowel syndrome // *Dig. Dis. Sci.* — 2010. — Vol. 55. — P. 392–397.
- Costello S., Waters O., Bryant R. et al. Short duration, low intensity pooled faecal microbiota transplantation induces remission in patients with mild-moderately active ulcerative colitis: a randomized controlled trial // *J. Crohn Colitis*. — 2017. — Vol. 11 (suppl. 1). — P. S23.
- Cui B., Feng Q., Wang H. et al. Fecal microbiota transplantation through mid-gut for refractory Crohn's disease: safety, feasibility, and efficacy trial results // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2015. — Vol. 30. — P. 51–58.
- D'Haens R., Jobin C. Fecal microbial transplantation for diseases beyond recurrent *Clostridium difficile* infection // *Gastroenterol.* — 2019. — Vol. 157. — P. 624–636.
- Eiseman B., Silen W., Bascom G.S. et al. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis // *Surgery*. — 1958. — Vol. 44. — P. 854–859.
- Frank D.N., St. Amand A.L., Feldman R.A. et al. Molecular phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. — 2007. — Vol. 104. — P. 13780–13785.
- Guillemot F., Colombel J.F., Neut C. et al. Treatment of diversion colitis by short-chain fatty acids. Prospective and double-blind study // *Dis. Colon. Rectum*. — 1991. — Vol. 34. — P. 861–864.
- Halkjær S.I., Christensen A.H., Lo B.Z.S. et al. Faecal microbiota transplantation alters gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome: results from a randomised, double-blind placebo-controlled study // *Gut*. — 2018. — Vol. 67. — P. 2107–2115.
- Holmes E., Li J.V., Marchesi J.R. et al. Gut microbiota composition and activity in relation to host metabolic phenotype and disease risk // *Cell Metab.* — 2012. — Vol. 16. — P. 559–564.
- Holvoet T., Joossens M., Boelens J. et al. Fecal microbiota transplantation in irritable bowel syndrome with predominant abdominal bloating: results from a double blind, placebo-controlled clinical trial // *Gastroenterol.* — 2018. — Vol. 154 (suppl. 1). — P. S130.
- Johnsen P.H., Hilpüsch F., Cavanagh J.P. et al. Faecal microbiota transplantation versus placebo for moderate to-severe irritable bowel syndrome: a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, single centre trial // *Lancet. Gastroenterol. Hepatol.* — 2018. — Vol. 3. — P. 17–24.
- Kang D.W., Adams J.B., Gregory A.C. et al. Microbiota transfer therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study // *Microbiome*. — 2017. — Vol. 5. — P. 1–16.
- Keshavarzian A., Green S.J., Engen P.A. et al. Colonic bacterial composition in Parkinson's disease // *Mov. Disord.* — 2015. — Vol. 30. — P. 1351–1360.
- Kootte R.S., Levin E., Salojärvi J. et al. Improvement of insulin sensitivity after lean donor feces in metabolic syndrome is driven by baseline intestinal microbiota composition // *Cell Metab.* — 2017. — Vol. 26. — P. 611–619.
- Kragsnaes M.S., Kjeldsen J., Horn H. et al. Efficacy and safety of faecal microbiota transplantation in patients with psoriatic arthritis: protocol for a 6-month, double-blind, randomised, placebo-controlled trial // *BMJ. Open*. — 2018. — Vol. 8. — e019231.
- Lee Y.K., Menezes J.S., Umeki Y. et al. Proinflammatory T-cell responses to gut microbiota promote experimental autoimmune encephalomyelitis // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2011. — Vol. 108. — P. 4615–4622.
- Machiels K., Joossens M., Sabino J. et al. A decrease of the butyrate-producing species *Roseburia hominis* and *Faecalibacterium prausnitzii* defines dysbiosis in patients with ulcerative colitis // *Gut*. — 2014. — Vol. 63. — P. 1275–1283.
- Mancabelli L., Milani C., Lugli G.A. et al. Unveiling the gut microbiota composition and functionality associated with constipation through metagenomic analyses // *Sci. Rep.* — 2017. — Vol. 7. — 9879.
- Miyake S., Yamamura T. Gut environmental factors and multiple sclerosis // *J. Neuroimmunol.* — 2019. — Vol. 329. — P. 20–23.
- Moayyedi P., Surette M.G., Kim P.T. et al. Fecal microbiota transplantation induces remission in patients with active ulcerative colitis in a randomized controlled trial // *Gastroenterol.* — 2015. — Vol. 149. — P. 102–109.
- Ott S.J., Waetzg G.H., Rehman A. et al. Efficacy of sterile fecal filtrate transfer for treating patients with *Clostridium difficile* infection // *Gastroenterol.* — 2017. — Vol. 152. — P. 799–811.
- Paramsothy S., Kamm M.A., Kaakoush N.O. et al. Multidonor intensive faecal microbiota transplantation for active ulcerative colitis: a randomized placebo-controlled trial // *Lancet*. — 2017. — Vol. 389. — P. 1218–1228.
- Pasolli E., Truong D.T., Malik F. et al. Machine learning meta-analysis of large metagenomic datasets: tools and biological insights // *PLoS Comput Biol.* — 2016. — Vol. 12. — e1004977.
- Ralilic-Stojanovic M., Biagi E., Heilig H.G. et al. Global and deep molecular analysis of microbiota signatures in fecal samples from patients with irritable bowel syndrome // *Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 141. — P. 1792–1801.
- Rossen N.G., Fuentes S., van der Spek M.J. et al. Findings from a randomized controlled trial of fecal transplantation for patients with active ulcerative colitis // *Gastroenterol.* — 2015. — Vol. 149. — P. 110–118.
- Sampson T.R., Debelius J.W., Thron T. et al. Gut microbiota regulate motor deficits and neuroinflammation in a model of Parkinson's disease // *Cell*. — 2016. — Vol. 167. — P. 1469–1480.
- Suez J., Zmora N., Zilberman-Schapira G. et al. Postantibiotic gut mucosal microbiome reconstitution is impaired by probiotics and improved by autologous FMT // *Cell*. — 2018. — Vol. 174. — P. 1406–1423.
- Tian H., Ge X., Nie Y. et al. Fecal microbiota transplantation in patients with slow-transit constipation: a randomized, clinical trial // *PLoS One*. — 2017. — Vol. 12. — e0171308.
- Tomova A., Husarova V., Lakatosova S. et al. Gastrointestinal microbiota in children with autism in Slovakia // *Physiol. Behav.* — 2015. — Vol. 138. — P. 179–187.
- Turnbaugh P.J., Ley R.E., Mahowald M.A. et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest // *Nature*. — 2006. — Vol. 444. — P. 1027–1031.
- Van Nood E., Vrieze A., Nieuwdorp M. et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile* // *N. Engl. J. Med.* — 2013. — Vol. 368. — P. 407–415.
- Vermeire S., Joossens M., Verbeke K. et al. Donor species richness determines faecal microbiota transplantation success in inflammatory bowel disease // *J. Crohn's Colitis*. — 2016. — Vol. 10. — P. 387–394.
- Vrieze A., van Nood E., Holleman F. et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome // *Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 143. — P. 913–916.
- Zhang F., Luo W., Shi Y. et al. Should we standardize the 1,700 year-old fecal microbiota transplantation? // *Am. J. Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 107. — P. 1755–1756.
- Zou S., Fang L., Lee M.H. Dysbiosis of gut microbiota in promoting the development of colorectal cancer // *Gastroenterol. Rep (Oxf)*. — 2018. — Vol. 6. — P. 1–12.

С. М. Ткач¹, А. Е. Дорофеев², Ю. Г. Кузенко¹

¹ Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин, Київ

² Національна академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Київ

Ефективність трансплантації фекальної мікробіоти при захворюваннях, не пов'язаних з рецидивною інфекцією *Clostridium difficile*

Одним з ефективних методів модифікації зміненої кишкової мікробіоти та лікування деяких гастроінтестинальних захворювань є трансплантація фекальної мікробіоти (ТФМ). Нині єдиним офіційно підтвердженим показанням до проведення ТФМ є рецидивна інфекція *Clostridium difficile*. Вивчають також ефективність ТФМ для лікування гастроінтестинальної та негастроінтестинальної патології, не пов'язаної з рецидивною інфекцією *Clostridium difficile*. В огляді літератури наведено дані щодо результатів застосування ТФМ при запальних захворюваннях кишечника, запорах, синдромі подразненої кишки, антибіотикоасоційованій діарей, печінковій енцефалопатії, а також таких негастроентерологічних захворюваннях як псоріаз, розсіяний склероз, аутизм, хвороба Паркінсона, метаболічний синдром. Висвітлено власний досвід авторів щодо проведення ТФМ у 12 хворих неспецифічним виразковим колітом, 6 пацієнтів з хворобою Крона, 15 хворих з постінфекційним синдромом подразненої кишки, 5 пацієнтів з антибіотикоасоційованою діареєю, 4 хворих з метаболічним синдромом. Найефективнішим проведенням ТФМ за нашими даними було у пацієнтів з антибіотикоасоційованою діареєю, неспецифічним виразковим колітом і становило 80,0 і 66,7% відповідно. У пацієнтів із синдромом подразненого кишечника ТФМ була ефективною майже у кожного другого пацієнта, а при постінфекційному синдромі подразненого кишечника ефективність ТФМ досягала 70,0%. При хворобі Крона ефект ТФМ спостерігався лише у кожного третього хворого. Ґрунтуючись на аналізі літератури та власних даних, автори дійшли висновку щодо потенціальної ефективності та доцільності проведення ТФМ при неспецифічному виразковому коліті, синдромі подразненої кишки, антибіотикоасоційованій діарей, печінковій енцефалопатії, аутизмі та метаболічному синдромі. Щодо хвороби Крона, псоріазу, розсіяного склерозу та хвороби Паркінсона дослідження тривають.

Ключові слова: трансплантація фекальної мікробіоти, антибіотикоасоційована діарея, запальні і функціональні захворювання кишечника.

S. M. Tkach¹, A. E. Dorofeev², Yu. G. Kuzenko¹

¹ Ukrainian Scientific and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues, Kyiv

² P. L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv

Effectiveness of fecal microbiota transplantation in diseases, not associated with recurrent infection of *Clostridium difficile*

The fecal microbiota transplantation (FMT) is one of the effective methods for modifying the altered intestinal microbiota and treating some gastrointestinal diseases. At present, the only officially approved indication for FMT is recurrent *Clostridium difficile* infection. However, the FMT efficacy is currently being studied in the treatment of other gastrointestinal and non-gastrointestinal pathologies unrelated to recurrent infection of *Clostridium difficile*. This literature review presents current data on the results of FMT use at inflammatory bowel disease, constipation, irritable bowel syndrome, antibiotic-associated diarrhea, hepatic encephalopathy, and non-gastroenterological disease, such as psoriasis, multiple sclerosis and Parkinson's disease, autism and metabolic syndrome. In addition, the authors briefly presented their own experience of FMT in 12 patients with ulcerative colitis, 6 patients with Crohn's disease, 15 patients with postinfectious IBS, 5 patients with antibiotic-associated diarrhea, and 4 patients with metabolic syndrome. The obtained results showed that the FMT was mostly effective in patients with antibiotic-associated diarrhea and non-specific ulcerative colitis, with 80.0 and 66.7% efficacy, respectively. Among patients with the IBS, the FMT was effective in almost every second patient, and at the postinfectious IBS the FMT efficacy achieved 70.0%. At Crohn's disease, the FMT was effective in every third patient only. Based on the review of the literature and own data, the authors concluded the potential efficacy and feasibility of FMT conduction at the non-specific ulcerative colitis, irritable bowel syndrome, antibiotic-associated diarrhea, hepatic encephalopathy, autism, and metabolic syndrome. Studies on Crohn's disease, psoriasis, multiple sclerosis and Parkinson's disease are ongoing.

Key words: fecal microbiota transplantation, antibiotic-associated diarrhea, inflammatory and functional bowel diseases.

Контактна інформація

Ткач Сергій Михайлович, д. мед. н., проф.
01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13а

Стаття надійшла до редакції 1 листопада 2019 р.