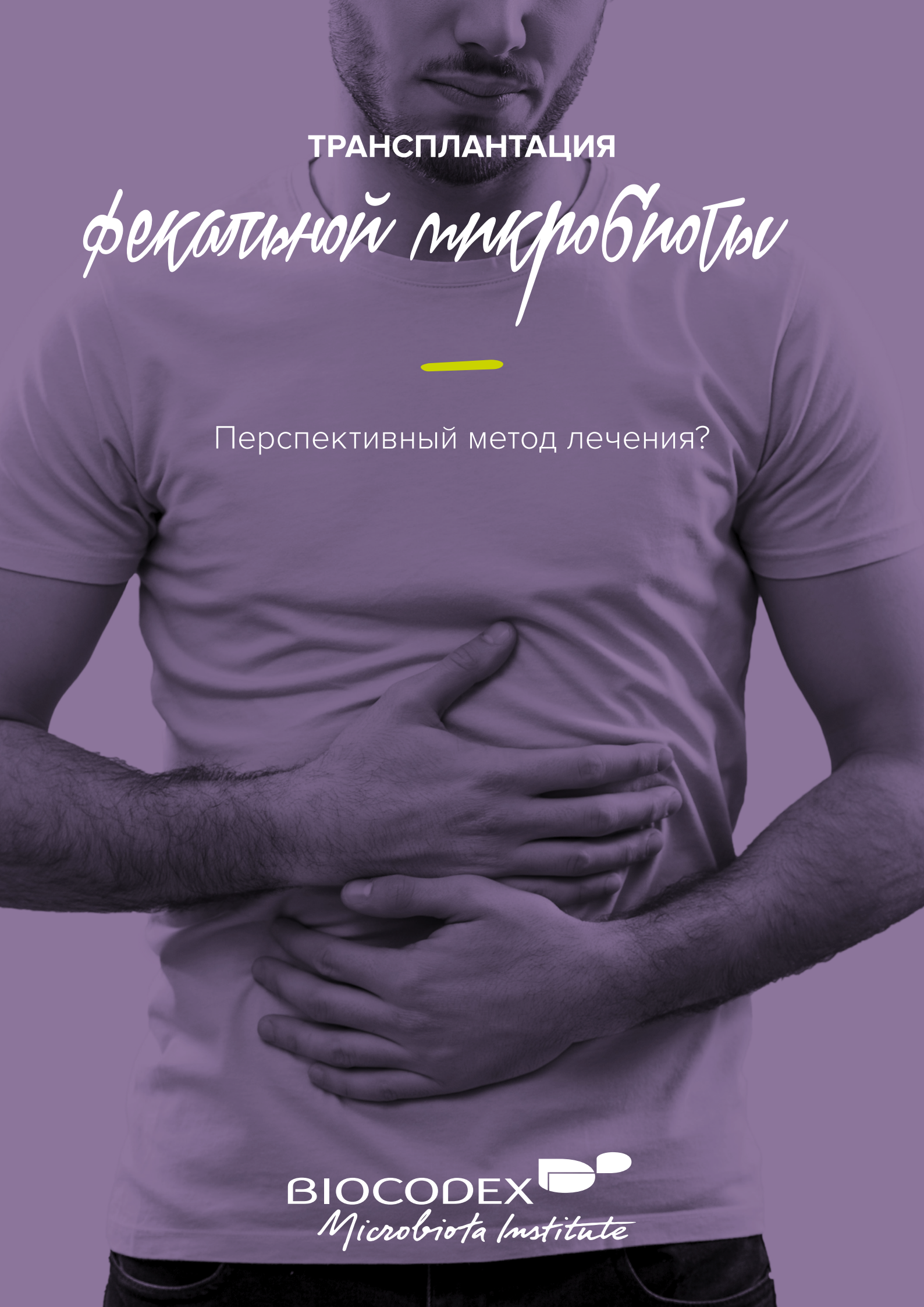


ТРАНСПЛАНТАЦИЯ фекальной микробиоты

Перспективный метод лечения?

BIOCODEX
Microbiota Institute

Содержание

1 • ЧТО ТАКОЕ ТФМ?

Механизм ТФМ: трансплантация для восстановления баланса **с. 3**

ТФМ в практике, от донора до побочных эффектов **с. 5**

2 • ДОКАЗАННАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДЛЯ ЕДИНСТВЕННОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ

Единственным подтвержденным показанием к применению является рецидивирующий колит, вызванный *Clostridium difficile* **с. 8**

3 • ЧТО ЖДЕТ В БУДУЩЕМ?

Хронические воспалительные заболевания кишечника **с. 10**

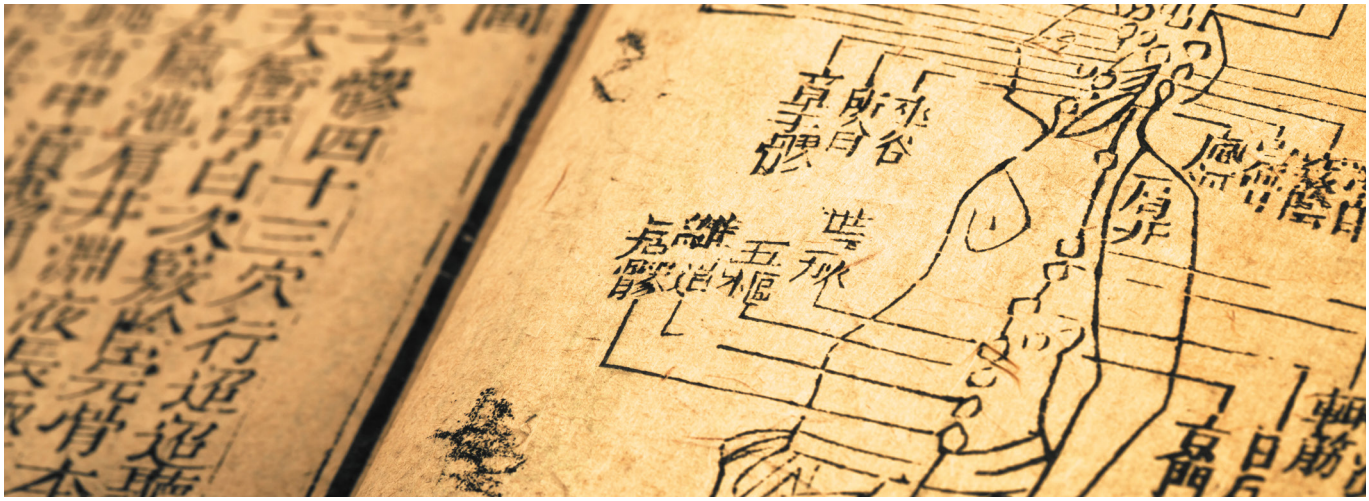
Функциональные нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта **с. 12**

Печеночная энцефалопатия **с. 13**

Нарушения обмена веществ **с. 13**

Интервью с экспертом: профессор Гарри Сокол (Harry Sokol) **с. 15**

1 ЧТО ТАКОЕ ТФМ?



Хотя СМИ заинтересовались этой темой лишь недавно, трансплантация фекальной микробиоты применяется в медицинской практике очень давно. Ее история берет начало в Китае IV века. В те времена ее называли «желтым супом» и использовали для лечения диареи и пищевых отравлений. Но эксперимент с постановкой клизмы с фекальной микробиотой был впервые проведен лишь в 1958 году. В 2013 году, спустя 45 лет, были опубликованы результаты первого клинического исследования по ТФМ, демонстрировавшие его преимущество перед антибиотиками в лечении рецидивирующих инфекций *Clostridium difficile*[1], бактерии, вызывающей от 20 до 30 % случаев антибиотик-ассоциированной диареи, которая может принимать тяжелые формы. Так начался ажиотаж вокруг ТФМ: сначала в кругу исследователей, а затем у широкой публики.

Механизм ТФМ: трансплантация для восстановления баланса

Трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ), также известная как трансплантация кала, является оригинальным подходом к лечению с целью восстановить баланс микробиоты кишечника. Он заключается во введении микроорганизмов из фекалий здорового донора для восстановления микробиоты кишечника пациента, страдающего от заболевания, которое связано с ее нарушением. Несмотря на то что пока у ТФМ есть только одно подтвержденное показание к применению — лечение вызванного *Clostridium difficile* колита, — основным предметом исследования на данный момент являются другие направления терапии: некоторые заболевания ЖКТ, аутизм, ожирение, депрессия и т. д., с неоднозначными результатами[2]. Как регулируется ТФМ? Каковы возможности и ограничения ее применения в будущем?

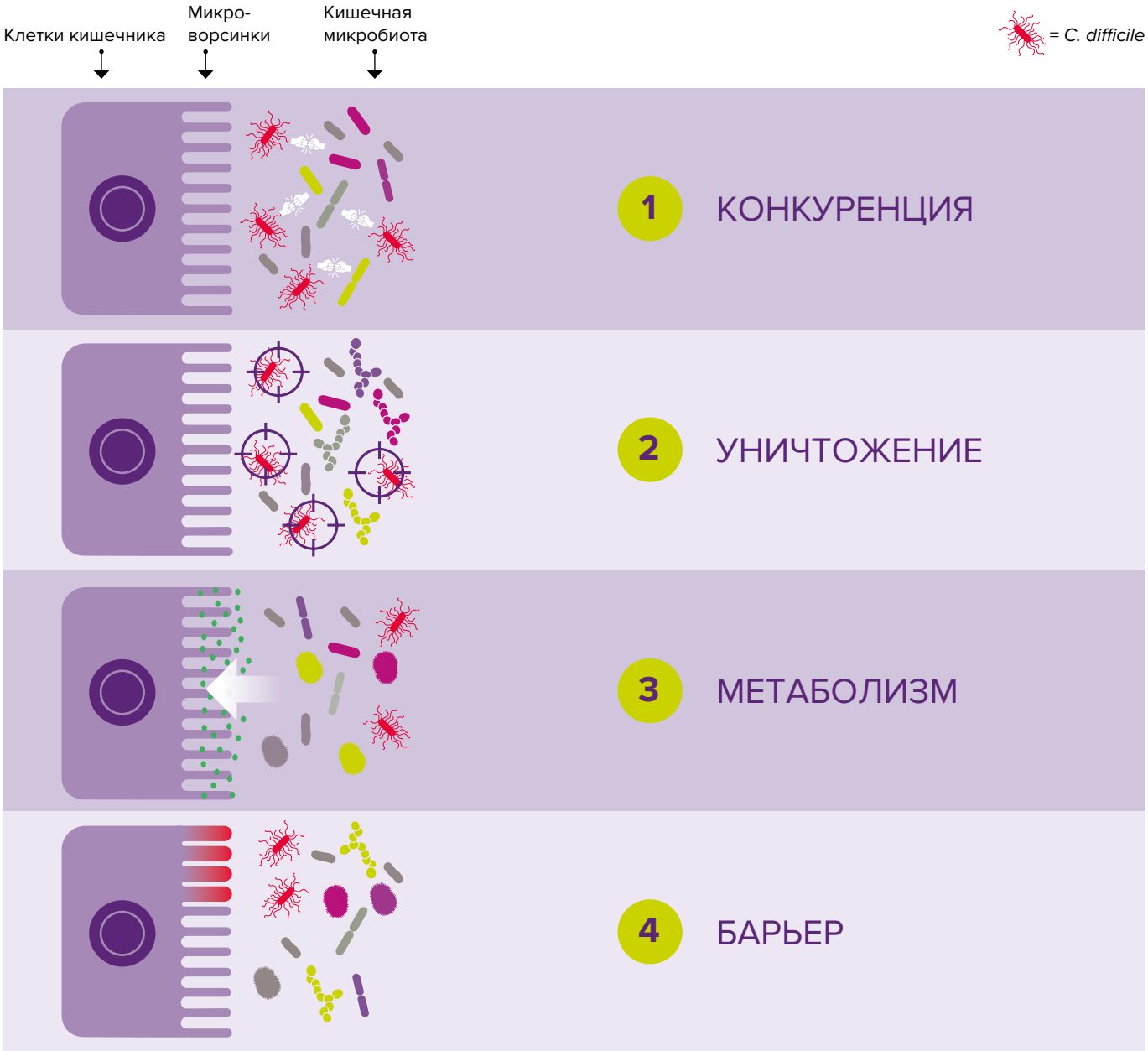
Кишечная микробиота (или кишечная микрофлора) является самостоятельным органом, образованным миллиардом микроорганизмов (бактериями, грибами, вирусами...), непрерывно взаимодействующих друг с другом, а также с организмом, который они населяют (хозяином). В кишечнике между микроорганизмами существует жесткая конкуренция за доступное пространство и пищу, но они также работают в тесном взаимодействии для переваривания крупных молекул. Лечение инфекции *Clostridium difficile* при помощи ТФМ основано на четырех механизмах действия[3]:

1 Рецидив инфекции *C. difficile* определяют как возобновление симптомов, ассоциированных с данной бактерией, и присутствие ее токсинов в фекалиях пациента в течение 8 недель после завершения правильно проведенного лечения в отсутствие дальнейшей антибиотикотерапии, которая могла бы спровоцировать его (источник: Sokol H. Transplantation fécale. Post'U(2018))

2 Lagier J. C., Raoult D. Fecal microbiota transplantation: indications and perspectives. Med Sci (Paris). 2016 Nov

3 Khoruts A., Sadowski M. J. Understanding the mechanisms of faecal microbiota transplantation. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2016 Sep;13 (9): 508–16. doi: 10.1038/nrgastro.2016.98

Четыре механизма действия ТФМ



1 **Конкуренция за доступное пространство и пищу:** считается, что благодаря повторному внесению микроорганизмов, уничтоженных при приеме антибиотиков, ТФМ восстанавливает конкуренцию за ресурсы и пространство: поскольку у *C. difficile* становится меньше пространства и питательных веществ, их рост ограничивается.

2 **Уничтожение патогена:** благодаря восстановлению бактерицидного или бактериостатического действия (т. е. уничтожения бактерий и замедления их роста, соответственно) за счет поступления «бактерий-киллеров» ТФМ помогает уничтожить *C. difficile*.

3 **Восстановление нормального метаболизма хозяина:** уничтожение микроорганизмов антибиотиками приводит к изменениям метаболизма желчных кислот и обеспечивает благоприятную среду для колонизации *C. difficile*; вторичные желчные кислоты от здорового донора предназначены для предотвращения роста *C. difficile*.

4 **Восстановление барьерной функции кишечника:** предоставляя элементы, необходимые для регенерации внутренней оболочки кишечника (эпителия) и синтеза антимикробных молекул, ТФМ может восстановить барьерные функции кишечника и снизить воспалительную реакцию организма на *C. difficile*.

ТФМ в практике: от донора до побочных эффектов

Мы с легкостью можем себе представить процесс пересадки кожи, почек или легких. Но как насчет трансплантации фекальной микробиоты (ТФМ)? Столкнувшись с бурным ростом числа новых исследований по ТФМ, органы здравоохранения нескольких стран (включая Францию) опубликовали рекомендации, призванные регулировать данную практику, в особенности отбор доноров, поскольку для трансплантации требуется донор и не все отвечают требованиям для донорства фекальной микробиоты!

Является ли фекальная микробиота лекарственным препаратом?

Смотря в какой стране. Во Франции и США фекальную микробиоту относят к лекарственным препаратам. В Великобритании, Дании и Нидерландах — нет. Французское национальное медицинское агентство (ANSM) в марте 2014 года опубликовало, а в 2016 году обновило нормативный документ о ТФМ, в котором описана эта процедура, в особенности процесс отбора доноров.

4 La transplantation de microbiote fécal et son encadrement dans les essais cliniques. ANSM. Ноябрь 2016 г. (обновление редакции от июня 2015 г.) https://ansm.sante.fr/content/download/79197/1003045/version/3/file/Microbiote-fecale-rapport-nov-2016.pdf

ТЩАТЕЛЬНЫЙ ПРОЦЕСС ОТБОРА ДОНОРОВ

Как и при любой трансплантации, выбор донора должен происходить в соответствии с очень строгими критериями для минимизации риска передачи инфекции или другого заболевания.

1-Я ФАЗА

18 лет

Рекомендуется возраст младше 65 лет, но возраст не является определяющим критерием.

Родственные связи

Донор может быть кровным родственником реципиента, анонимность не требуется. Специалисты считают, что им должно быть позволено спрашивать помощи у родственников при условии, что те абсолютно здоровы[5].

Медицинский осмотр, а также анализы крови и кала[6]

Цель: удостовериться, что для донорства нет противопоказаний, таких как хронические заболевания, избыточный вес (индекс массы тела (ИМТ) выше 30), нарушения со стороны желудочного-кишечного тракта, длительный прием лекарств, более чем 24-часовая госпитализация за рубежом в течение прошедшего года, либо недавнее длительное (несколько лет) пребывание в тропической зоне, а также выявить возможное присутствие вирусов (ВИЧ, гепатит, цитомегаловирус), бактерий (*C. difficile*, Salmonella, Listeria...) или паразитов (*токсоплазмы, амеб, кишечной лямблии...*).

Прескрининговый опрос

Потенциальный донор должен заполнить подробный прескрининговый опросник о медицинском анамнезе и образе жизни для определения состава микробиоты (рацион, употребление табака...).

Потенциальные доноры

2-Я ФАЗА

Окончательный отбор происходит только после проведения второго медицинского обследования, а также завершения короткого опроса о явлениях, имевших место с момента прескринингового визита, непосредственно перед процедурой сдачи [3].

Короткий опросник

2-й медицинский осмотр

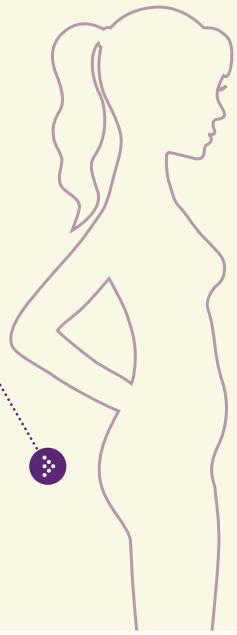
Специальная процедура

Во Франции за подготовку к ТФМ отвечает внутренняя аптека при медицинском учреждении[3]. Собранные образцы кала разводят, перемешивают, фильтруют, а затем заполняют ими шприцы перед введением. Они также могут подвергаться заморозке, что дает возможность создавать банки с образцами кала, доступные в любой момент[5]. Во Французском Национальном Медицинском Агентстве добавляют, что «заморозка также может позволить снизить риск передачи возбудителей инфекции и пропустить прескрининговый этап (скрининг затем можно проводить на самом трансплантате)».

5 Cammarota G., et al. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. Gut. 2017

6 https://www.snfge.org/content/la-transplantation-de-microbiote-fecal-tmf-da

Разные пути введения



Верхний путь
Введение трубки через нос пациента в желудок (назогастральный зонд) или двенадцатиперстную кишку (назодуоденальный зонд).

Нижний путь
при помощи клизмы или колоноскопии. В последнем случае перед введением трансплантата должна быть произведена очистка кишечника[2]. Некоторые медицинские группы используют капсулы с фекальным материалом: 2 x 15 капсул вводятся в виде двух доз, разделенных 24-часовым интервалом[7].

ОГРАНИЧЕННЫЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ[5]

Нежелательные эффекты при ТФМ обычно умеренные и по большей части связаны с желудочно-кишечным трактом. Они проявляются в течение нескольких часов после трансплантации и исчезают в течение 48 часов:

- **диарея** у **75 %** пациентов,
- **боли в животе** у **50 %**,
- в более редких случаях — **запор**.

Тяжелые побочные эффекты крайне редки, но их достаточно, чтобы требовался строгий отбор доноров: бактериемия, норовирусная инфекция (два опубликованных случая), увеличение массы тела (один зафиксированный случай), острый отек легких (один зафиксированный случай). Некоторые из них, такие как перфорация желудочно-кишечного тракта, связаны со способом введения.

7 Modalités pratiques pour la réalisation d'une transplantation de microbiote fécal (TMF). Groupe français de transplantation fécale. https://www.gftf.fr/45+modalites-pratiques-pour-la-realisation-d-une-transplantation-de-microbiote-fecal-tmf.html

2. ДОКАЗАННАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДЛЯ ЕДИНСТВЕННОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ

На данный момент трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ) показана только при лечении рецидивирующих инфекций *Clostridium difficile*, но скоро в список назначений могут войти и другие заболевания, влияние микробиоты кишечника на которые подтверждено.

Рецидивирующий колит, вызванный *Clostridium difficile*: единственное подтвержденное показание к применению

Рецидивирующий колит, вызванный *Clostridium difficile*, является основной причиной связанной с лечением диареи, этим заболеванием в 2011 году было поражено более 450 000 американцев, из которых 30 000 погибло. Во Франции в 2014 году с инфекцией *C. difficile* было связано 1800 смертей[2]. Общая смертность госпитализированных пациентов в связи с этим штаммом бактерий оценивается в 5 %.

До 1990-х вызванный бактериями *C. difficile* колит был сравнительно редкой инфекцией, которая не считалась опасной для здоровья: для избавления от нее было достаточно лечения антибиотиками. Но за 20 лет заболеваемость им выросла более чем вдвое, в то время как показатель эффективности антибиотикотерапии упал до 20–30 %[8, 9]. Устойчивость бактерий к антибиотикам повышается. Только в начале 2000-х после секвенирования генома *C. difficile* был выявлен особо вирулентный штамм. Он обладает устойчивостью к антибиотикам и способен продуцировать в 10 раз большее количество токсина, чем обычно выделяет эта бактерия.

8 Moayyedi P., et al. Faecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: a systematic review of randomised controlled trials. Med J Aust. 2017

9 Wortelboer K., et al. Fecal microbiota transplantation beyond *Clostridioides difficile* infections. EBioMedicine. 2019 Jun.

Опасайтесь рецидива при повторных курсах антибиотикотерапии!

Инфекция обычно возникает после разрушения кишечной микробиоты при повторных курсах антибиотикотерапии. *C. difficile*, присутствующая в кишечнике в виде покоящихся спор, размножается и изменяется для производства токсинов, вызывающих воспаление и диарею. Парадоксально, что эта инфекция лечится антибиотиками, которые все больше усугубляют нарушение кишечной микробиоты с каждым дополнительным курсом лечения[3], таким образом приводя к показателю рецидивов в 35 %[2].

В лечении повторных случаев заболевания предпочтение должно отдаваться ТФМ перед антибиотиками.

В 1958 году хирург Бен Эйсман опубликовал данные о 4 случаях псевдомембранозного колита, который был вылечен при помощи ТФМ, и пробудил интерес к этому методу. В нескольких статьях была описана его эффективность в лечении рецидивирующей формы данного заболевания. Но настоящий поворотный момент настал в 2013 году, когда были опубликованы данные первого клинического исследования на людях. Исследование было спроектировано на основе надежной методологии и продемонстрировало терапевтическое преимущество ТФМ перед терапией антибиотиками в лечении рецидивирующей и лекарственно-устойчивой форм инфекций *C. difficile*.

МЕЖДУНАРОДНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ ИНФЕКЦИЙ *C. DIFFICILE*[10]

После публикации голландского исследования Европейское общество клинической микробиологии и инфекционных заболеваний (ESCMID) обновило свои рекомендации и включило ТФМ в список возможных способов лечения рецидивирующей инфекции *C. difficile*.

Отдельный тяжелый эпизод или первый рецидив колита следует лечить пероральными антибиотиками.

Только в случае второго рецидива, который характеризует рецидивирующий колит, вызванный *C. difficile*, требуется трансплантация фекальной микробиоты.

10 https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/1469-0691.12418

11 Sokol H. Transplantation fécale. Post'U (2018)

3. ЧТО ЖДЕТ В БУДУЩЕМ?

Несмотря на то что колит, вызванный *Clostridium difficile*, является единственным утвержденным показанием для трансплантации фекальной микробиоты (ТФМ), внимание ученых привлекли все болезни, на которые, как считается, влияет микробиота кишечника. Здесь представлен обзор текущего состояния исследований по ТФМ: от заболеваний желудочно-кишечного тракта и рака вплоть до неврологических расстройств.

Хронические воспалительные заболевания кишечника

Хронические воспалительные заболевания кишечника (ХВЗК) характеризуются воспалением стенки желудочно-кишечного тракта. При болезни Крона (БК) повреждение может распространяться на весь желудочно-кишечный тракт: от ротовой полости до анального отверстия, но обычно в большей степени локализуется у конечного участка тонкого кишечника и в толстой кишке. При язвенном колите (ЯК) оно ограничивается вовлечением толстой и прямой кишки[12].

ХВЗК протекают в виде воспалительных обострений разной длительности и частоты в зависимости от особенностей организма пациента, и перемежаются периодами ремиссии. Они вызывают острую боль в животе, тяжелую диарею (от 5 до 10 опорожнений кишечника в день), ассоциированную с кровью и гноем при язвенном колите (ЯК); при тяжелых формах могут наблюдаться другие симптомы и осложнения, такие как повышение температуры, тахикардия, тошнота и рвота, потеря веса и обезвоживание. ХВЗК также провоцируют внекишечные симптомы, в особенности боли в суставах, поражения кожи и слизистых (изъязвление кожи, язвы полости рта, глоссит, т. е. воспаление языка...), а также заболевания печени и глаз[13].

12 Pierre Desreumaux (Unité Inserm 995). Maladie inflammatoires chroniques de l'intestin. Inserm. 2016

13 Maladies inflammatoires chroniques de l'Intestin (MICI). Inserm. Fév. 2016 https://www.inserm.fr/informationen-sante/dossiers-information/maladies-inflammatoires-chroniques-intestin-mici et http://marker.to/wbVgfq

Дисбаланс микробиоты

Анализ микробиоты кишечника у пациентов с ЯК выявил пониженное разнообразие микробных видов[14], в особенности сниженное содержание бактерий, относящихся к типам *Firmicutes* и *Bacteroidetes*. Но в первую очередь с данными ХВЗК ассоциируется пониженное содержание *Faecalibacterium prausnitzii* и переизбыток Proteobacteria и Actinobacteria. Этот дисбаланс вызывает уменьшение продукции короткоцепочечных жирных кислот — полезных соединений, которые являются питательными веществами для клеток кишечника и играют важную роль в регуляции иммунной системы. Поэтому для лечения данного заболевания рассматривалось использование трансплантации фекальной микробиоты (ТФМ).

Умеренные преимущества в лечении ЯК

Три из четырех опубликованных клинических испытаний по ЯК демонстрируют преимущества этого подхода. В целом преимущества были значительно более умеренными, чем при лечении колита, вызванного *C. difficile*, и зависели от донора — вот почему отбор донора так важен. И некоторые полученные результаты ставят новые вопросы: эффективны только определенные микроорганизмы? И если так, то какие именно? Должен ли пациент сначала получать клизму или терапию антибиотиками? Какой способ введения предпочтительнее? Является ли восстановление кишечной микробиоты долгосрочным, или необходимы повторные трансплантации? На эти вопросы необходимо ответить, прежде чем всерьез рассматривать трансплантацию фекальной микробиоты в качестве альтернативы лечению язвенного колита.

14 D'Haens G. R., Jobin C. Fecal Microbial Transplantation For Diseases Beyond Recurrent *Clostridium Difficile* Infection. Gastroenterology. 2019 June

Функциональные нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

У этих заболеваний много названий: синдром раздраженного кишечника (СРК), спастический колит, колопатия или даже функциональные нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта. Тем не менее это не просто вопрос семантики. Во всех случаях влияние на качество жизни пациента существенно.

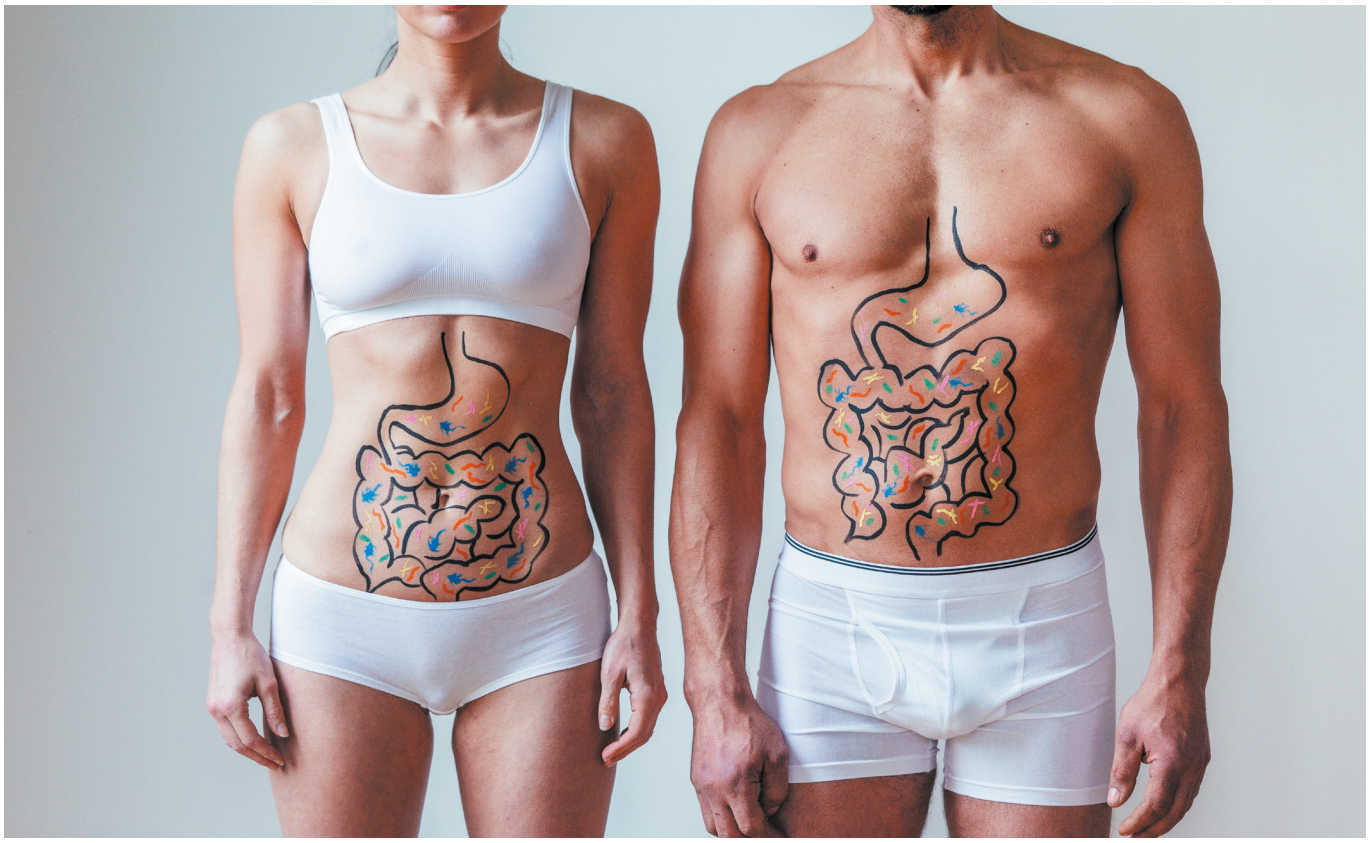
Микробиота пациентов с синдромом раздраженного кишечника менее разнообразна и более насыщена энтеробактериями, при этом бедна бифидобактериями и лактобактериями. Функциональные нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта характеризуются сниженной выработкой бутирата и повышенной выработкой уксусной и пропионовой кислот; все три вещества связаны со вздутием живота. Другими симптомами данных заболеваний являются боли в животе, диарея и запор. В США доля населения, страдающего от них, оценивается в 20 %[14].

Спорный эффект

Синдром раздраженного кишечника является единственным, помимо язвенного колита, желудочно-кишечным расстройством, лечение которого трансплантацией фекальной микробиоты было изучено в рамках клинических исследований[14]. Одно из них продемонстрировало снижение дискомфорта кишечника, болей в животе и метеоризма у реципиентов трансплантатов. Тем не менее результаты отличались в зависимости от изначального состава микробиоты кишечника: лучше всего на трансплантацию фекальной микробиоты отвечали пациенты с изначально высоким содержанием стрептококков, также у них наблюдалось более существенное повышение биоразнообразия. Другие исследования подтверждают повышение разнообразия и обильности микробиоты после введения капсул с фекальным материалом; тем не менее более существенное облегчение симптомов пациенты отмечали, приняв... плацебо! Хотя данные результаты и не дискредитируют эффективность ТФМ у людей с функциональными нарушениями со стороны желудочно-кишечного тракта, необходимо подробное исследование микробиоты до и после трансплантации, считают ученые.

Что насчет запора?

Запор потенциально связан с дисбиозом кишечника, и ему посвящено несколько работ, исследующих пользу ТФМ в лечении данного нарушения кишечного транзита[13]. В исследовании, проведенном примерно на 60 взрослых, страдающих от задержки транзита кишечного содержимого, сравнивался эффект стандартного лечения и 6 курсов ТФМ, причем последние продемонстрировали существенное облегчение симптомов, улучшение кишечного транзита и в более общем смысле качества жизни[15]. Эти обнадеживающие результаты все еще требуют подтверждения: на данный момент в процессе находятся исследования по специфическим штаммам, лактобациллам и бифидобактериям[13].



15 Tom Holvoet, et al. Fecal Microbiota Transplantation in Irritable Bowel Syndrome with Predominant Abdominal Bloating: Results from a Double Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. Gastroenterology. 2018

Печеночная энцефалопатия

Печеночная энцефалопатия является основным осложнением, наблюдаемым у пациентов с заболеванием печени (циррозом), и характеризуется неврологическими нарушениями: когнитивными расстройствами, изменением личности и спутанностью сознания. Лечение, помимо прочего, основано на использовании антибиотиков, каждый курс которых все больше изменяет микробиоту кишечника. В результате происходит много рецидивов, которые в конечном счете приводят к необратимому повреждению головного мозга.

У пациентов с печеночной энцефалопатией наблюдался дисбиоз кишечника, который характеризуется пониженным содержанием полезных, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты бактерий и повышенным количеством вредных бактерий, ассоциированных с когнитивными расстройствами. На основании этих наблюдений ученые решили рассмотреть трансплантацию фекальной микробиоты в качестве терапевтической альтернативы антибиотикам[16].

Уникальный донор

Первое исследование, посвященное этому назначению, проводилось на маленькой когорте из 20 мужчин, больных циррозом, которые подвергались либо стандартной терапии, либо ТФМ в сочетании с предварительным лечением антибиотиками для подготовки пищеварительного тракта реципиента. Источником фекальной микробиоты был единственный донор, выбранный программными средствами на базе искусственного интеллекта по причине обильного присутствия в его/ее микробной флоре именно тех бактерий, которых не хватало у данных пациентов.

Перспективный подход

Ни у одного из реципиентов не было зафиксировано дополнительного эпизода энцефалопатии, в то время как у 5 из 10 пациентов контрольной группы произошел рецидив. У первых также отмечалось небольшое увеличение числа лактобактерий и бифидобактерий, в то время как у последних никаких изменений зафиксировано не было. Наконец, только ТФМ приводила к улучшению когнитивных функций, что побудило ученых выступать в поддержку дальнейших исследований.

Нарушения обмена веществ

Сахарный диабет, артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые заболевания... Лекарственные препараты показали ограниченные возможности в лечении данных заболеваний, которые ассоциированы с избыточным весом и малоподвижным образом жизни.

У животных такие физические признаки, как «ожирение» и «худоба», могут передаваться путем трансплантации фекальной микробиоты с явно установленной причинной связью. В случае с людьми ситуация сложнее, и все же наличие дисбиоза, связанного с нарушениями обмена веществ, у людей с ожирением или артериальной гипертензией привело исследователей к выводу, что ТФМ может стать перспективным направлением терапии. В настоящий момент ведутся работы по оценке влияния изменения состава микробиоты кишечника у пациентов с метаболическим синдромом[17, 14].

16 Bajaj J. S., et al. Fecal microbiota transplant from a rational stool donor improves hepatic encephalopathy: A randomized clinical trial. Hepatology. 2017

17 К метаболическому синдрому, или «синдрому X», относят группу физиологических и биохимических нарушений липидной, углеводной или сосудистой природы, связанных с избыточным весом (Французская федерация кардиологии) https://www.fedecardio.org/Les-maladies-cardio-vasculaires/Les-pathologies-cardio-vasculaires/zoom-sur-lesyndrome-metabolique)

Неоднозначные преимущества

На пациентах с ожирением с метаболическим синдромом было проведено несколько клинических исследований. Первое проводилось на небольшой группе людей и продемонстрировало, что трансплантация фекальной микробиоты от худых пациентов улучшала метаболический профиль реципиентов. Во втором принимало участие большее число пациентов, и полученные результаты были более неоднозначными. Улучшение метаболического профиля после ТФМ произошло только у нескольких участников, а именно у тех, микробиота кишечника которых изначально не отличалась разнообразием. Таким образом, ответ на трансплантацию, по-видимому, зависит от изначального состава микробиоты кишечника пациента. Тем не менее положительные результаты не выдержали проверку временем... как и изменение кишечной микробиоты, которая быстро вернулась к своему изначальному составу.

Сложные взаимосвязи

В целом эти результаты подчеркивают сложность взаимосвязей между микробиотой кишечника и метаболическими функциями. По мнению некоторых ученых[13], метаболический и микробный ответы на ТФМ могут быть основаны на взаимодействии микробиоты донора и реципиента. На данный момент в процессе несколько исследований, призванных оценить возможности данной методики по снижению выраженности нарушений обмена веществ, а также некоторых показателей, связанных с ожирением. С нетерпением ожидаемые результаты должны будут открыть путь к новым стратегическим подходам в лечении метаболического синдрома.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ФЕКАЛЬНОЙ МИКРОБИОТЫ: ПЕРСПЕКТИВНОЕ РЕШЕНИЕ ПРОБЛЕМЫ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ?

Устойчивость к антибиотикам продолжает расти в результате колонизации кишечника микроорганизмами, ставшими нечувствительными к антибиотикам. Может ли трансплантация фекальной микробиоты стать решением проблемы? Эту гипотезу подтверждают несколько исследований[19].

За счет провоцирования конкуренции в кишечной микробиоте ТФМ приводит к деколонизации нескольких видов бактерий, устойчивых к различным группам антибиотиков (*Escherichia coli*, устойчивой к цефалоспоринам, *Enterococcus*, устойчивого к ванкомицину, энтеробактерий, устойчивых к карбапенемам). В клиническом исследовании, в рамках которого проводилось сравнение антибиотикотерапии и последующей ТФМ с полным отсутствием какого-либо вмешательства, первое показало лучшие результаты (деколонизация наблюдалась у 41 % и 29 %, соответственно)[20]. В двух проспективных исследованиях, задействовавших ТФМ, — в одном в качестве самостоятельного лечения, а в другом в сочетании с предварительным лечением антибиотиками, — она оказалась вдвое эффективнее (до 88 %) в снижении популяций резистентных бактерий[8].

Если эти выдающиеся результаты будут подтверждены текущими исследованиями на большем числе пациентов, ТФМ сможет внести вклад в преодоление главного бедствия для здоровья человека.

18 Kootte R. S., et al. Improvement of Insulin Sensitivity after Lean Donor Feces in Metabolic Syndrome Is Driven by Baseline Intestinal Microbiota Composition. Cell Metab. 2017

19 Davido B., Batista R., Fessi H., et al. Fecal microbiota transplantation to eradicate vancomycin-resistant enterococci

20 Huttner B. D., et al. A five-day course of oral antibiotics followed by faecal transplantation to eradicate carriage of multidrugresistant Enterobacteriaceae: A Randomized Clinical Trial. Clin Microbiol Infect. 2019

Профессор Гарри Сокол (Harry Sokol) – гепатогастроэнтеролог в больнице Святого Антуана (Париж, Франция). Также является председателем Французской группы по трансплантации фекальной микробиоты (GFTF). Понимая причины, по которым этот подход к лечению, все еще находящийся в зачаточном состоянии, набирает популярность, он объясняет стоящие перед ТФМ проблемы.

Трансплантация фекальной микробиоты: чудодейственное средство?

Вокруг трансплантации фекальной микробиоты (ТФМ) возник настоящий ажиотаж, и его следует немного приглушить: ожидания некоторых пациентов от преимуществ ТФМ в их конкретном случае оторваны от реальности. Каждую неделю я получаю десятки писем обо всем и вся. Тем не менее ТФМ – не волшебная пилюля! На данный момент ТФМ показана для лечения единственного заболевания: рецидивирующей инфекции *C. difficile*. Для всех остальных заболеваний это лишь возможное направление в терапии, которое не может заменить существующие методы лечения. Более того, будущее, скорее всего, за лечением, сочетающим трансплантацию фекальной микробиоты (или другие виды терапии, воздействующие на микробиоту) и более стандартные методы, воздействующие, например, на иммунную систему.

Почему *C. difficile* так хорошо реагирует на трансплантацию фекальной микробиоты?

Эта инфекция связана практически исключительно с нарушением состава микробиоты кишечника, в то время как роль кишечной микробиоты в развитии других заболеваний, хотя и предполагается, но является лишь одним из нескольких факторов, значимость которого, вероятно, существенно изменяется в зависимости от болезни. Например, так обстоит дело в случае с язвенным колитом, по которому у нас имеются наиболее весомые данные: клинические исследования демонстрируют от 20 до 30 % ремиссии в течение 8–12 недель; это неплохой результат, но он очень далек от полученного для инфекций *C. difficile* (около 90 %). Это явно указывает на то, что влияние оказывают и другие факторы (иммунные, генетические…).

Есть ли препятствия к развитию клинических исследований, посвященных ТФМ?

Изучение ТФМ все еще находится на очень ранней стадии, так как оно началось менее 10 лет назад; именно поэтому нам не стоит торопиться, чтобы дать верную оценку этому методу. Во Франции обработка фекалий регулируется важными нормативными актами, а отбор доноров строго регламентируется. В итоге клинические исследования дороги и требуют сложного материально-технического обеспечения. Кроме того, поскольку в больницах нет автоматического выделения бюджета на ТФМ, мобилизация профессионалов области здравоохранения отличается от одной больницы к другой, таким образом лишая исследователей специальной структуры, на которую можно было бы опереться. Настало время органам государственной власти лучше понять эту проблему и инвестировать в оснащение больниц для развития исследований в этом направлении. Мы в *Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (Парижская система государственных больниц)* надеемся вскоре увидеть появление структурированного подхода к ТФМ в системе здравоохранения.

> **“НА ДАННЫЙ МОМЕНТ ТФМ ПОКАЗАНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЕДИНСТВЕННОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ: РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ ИНФЕКЦИИ *C. DIFFICILE*”**

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ

фекальной микробиоты

Принцип трансплантации фекальной микробиоты (ТФМ), также называемой трансплантацией кала, заключается во введении пациенту (т. е. реципиенту) микроорганизмов, взятых из фекалий здорового донора, для восстановления баланса микробиоты кишечника.

Эффективность ТФМ была успешно продемонстрирована для единственного заболевания (рецидивирующий колит, вызванный бактериями *Clostridium difficile*), но сейчас исследователи сосредотачивают внимание на других направлениях лечения. Ученых интересуют все болезни, на которые, как считается, влияет микробиота кишечника: заболевания желудочно-кишечного тракта, неврологические расстройства, такие как аутизм, ожирение, депрессия и пр.

Хотя СМИ заинтересовались этой темой лишь недавно, трансплантация фекальной микробиоты применяется в медицинской практике очень давно. Ее история берет начало в Китае в IV веке. Как регулируется ТФМ? Каковы возможности и ограничения ее применения в будущем? Здесь представлен обзор текущего состояния исследований по ТФМ.

wellcom – BMI 19.37 Code SAP 98649 – Фотографии: I-Stock, GettyImages – Декабрь 2019 г.

ВЕБ-САЙТ

bmi.biocodex.ru

BIOCODEX Microbiota Institute