

С.М. Ткач, д. мед. н., профессор, Ю.Г. Кузенко, д. мед. н., профессор, А.Э. Дорофеев, д. мед. н., профессор, И.Н. Скрипник, д. мед. н., профессор, Н.В. Харченко, член-корреспондент НАМН Украины, д. мед. н., профессор, Г.Д. Фадеенко, д. мед. н., профессор, Ю.М. Степанов, д. мед. н., профессор, А.Е. Гриднев, д. мед. н.



Клинические рекомендации Украинской гастроэнтерологической ассоциации по трансплантации фекальной микробиоты

Одним из главных достижений медицины за последние годы стало установление роли кишечной микробиоты (КМ) человека в организме при различных патологиях и в норме. Клинический интерес к этой теме вырос после официального признания принципиально нового метода лечения – трансплантации фекальной микробиоты (ТФМ), которая на XXI Европейской объединенной гастроэнтерологической неделе в Берлине (Германия) была названа одним из трех самых весомых достижений гастроэнтерологии этого десятилетия.

ТФМ, также известная как фекальная бактериотерапия, представляет собой одномоментное замещение КМ пациента фекальным материалом от здорового донора, что позволяет быстро восстановить нормальный состав бактериальной флоры в толстой кишке. В настоящее время накоплено достаточно клинических данных, позволяющих с уверенностью говорить, что ТФМ не только является наиболее эффективным методом лечения рецидивирующей инфекции *Clostridium difficile*, но и позволяет эффективно лечить другие заболевания кишечника, в частности, синдром раздраженной кишки (СРК) и воспалительные заболевания кишечника (ВЗК). Более того, в медицинской литературе появляется все больше данных о том, что ТФМ может быть эффективной процедурой при лечении различных внекишечных заболеваний, таких как сахарный диабет II типа, ожирение и инсулинорезистентность, печеночная энцефалопатия, неалкогольная жировая болезнь печени, рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, аутизм, псориаз и некоторые другие.

Эти рекомендации по проведению ТФМ предложены Украинской гастроэнтерологической ассоциацией и основаны на электронных базах данных PubMed, NCBI, Cochrane Library, Research-Gate, Google Scholar, рекомендациях Европейского и Азиатского консенсусов по проведению ТФМ, а также рекомендациях ведущих международных гастроэнтерологических и других ассоциаций и обществ: European Society for Microbiology and Infectious Disease, American College of Gastroenterology, American Gastroenterology Association, UEG. Уровень доказательств оценивается по системе GRADE, согласно которой выделяют высокий, средний, низкий и очень низкий уровень доказательств. Высокий означает, что дальнейшие исследования для изменения мнения относительно эффективности вмешательства не требуются. Средний (умеренный) предполагает необходимость дополнительных исследований для установления эффективности. Низкий уровень доказательств означает, что ожидаются новые исследования, которые могут изменить мнение относительно эффективности вмешательства. Очень низкий уровень означает, что доказательства сомнительные или конфликтные, соотношение риск/польза точно не определены. Все рекомендации представлены с учетом их силы: сильные предполагают явное преимущество метода/вмешательства над риском его применения, в связи с чем строго рекомендованы; слабые балансируют на грани соотношения риск/польза.

Эффективность ТФМ при кишечной патологии

Рецидивирующая инфекция *C. difficile*

Утверждение 1. Единственным официально утвержденным показанием для проведения ТФМ на сегодняшний день является рецидивирующая инфекция *C. difficile*. ТФМ полностью излечивает *C. difficile*, определяемую как отсутствие рецидивов ассоциированной с инфекцией *C. difficile* диареи на протяжении 10 недель, примерно у 85-90% больных.

Утверждение 2. Эффективность ТФМ в лечении другой гастроинтестинальной и негастроинтестинальной патологии, не связанной с рецидивирующей инфекцией *C. Difficile*, требует дальнейшего изучения.

Рекомендация 1. ТФМ рекомендуется для широкого применения в клинической практике как наиболее эффективный метод лечения рецидива инфекции *C. difficile* любой степени тяжести (рекомендации сильные, качество доказательств высокое).

Рекомендация 2. При недостаточном эффекте или рецидиве после первой процедуры ТФМ у больных с рецидивирующей инфекцией *C. difficile* она может быть проведена повторно (рекомендации сильные, качество доказательств высокое).

Рекомендация 3. ТФМ может рассматриваться как эффективный метод лечения рефрактерной инфекции *C. difficile* (рекомендации сильные, качество доказательств низкое).

Рекомендация 4. В настоящее время недостаточно данных для рекомендации проведения ТФМ при первом эпизоде инфекции *C. difficile* (рекомендации слабые, качество доказательств низкое).

Воспалительные заболевания кишечника

Утверждение 3. Согласно результатам большинства рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (РКИ), у определенной части пациентов с легким/среднетяжелым неспецифическим язвенным колитом (НЯК) проведение ТФМ демонстрирует явные клинические преимущества по сравнению с плацебо (индукция ремиссии у 24-39% против 4-9% больных). Клинический ответ на ТФМ у больных НЯК ассоциируется с увеличением разнообразия КМ, а отсутствие эффекта – с относительным увеличением *Fusobacterium*.

Утверждение 4. В настоящее время недостаточно данных, подтверждающих эффективность ТФМ при болезни Крона.

Синдром раздраженной кишки

Утверждение 5. По результатам большинства рандомизированных клинических исследований (РКИ), у определенной части больных с синдромом раздраженной кишки (СРК) без запора ТФМ демонстрирует явные клинические преимущества по сравнению с плацебо. Клиническая эффективность ТФМ выше у больных с постинфекционным СРК с диареей.

Антибиотикассоциированная диарея

Утверждение 6. По результатам нескольких неконтролируемых исследований, ТФМ способствует быстрому восстановлению КМ и улучшению симптоматики у пациентов с антибиотикассоциированной диареей (ААД).

Функциональный запор

Утверждение 7. По данным одного РКИ, при проведении ТФМ путем введения донорского материала через назогастральный зонд было отмечено значительное улучшение симптоматики, а также консистенции испражнений и ускорение кишечного транзита, по сравнению с пациентами контрольной группы.

Изучение эффективности ТФМ при внекишечной патологии

Печеночная энцефалопатия

Утверждение 8. По результатам нескольких неконтролируемых исследований, ТФМ способствует быстрому восстановлению КМ и улучшению симптоматики у пациентов с циррозом печени и печеночной энцефалопатией.

Неврологические заболевания

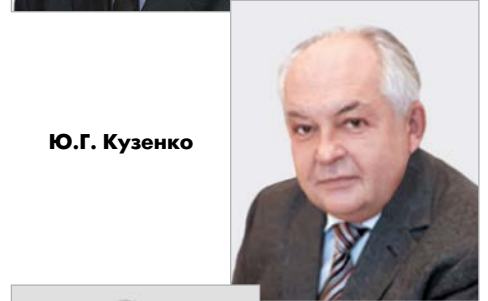
Утверждение 9. По результатам неконтролируемого пилотного исследования, проведение ТФМ пациентам с аутизмом способствовало улучшению поведенческих симптомов параллельно с уменьшением кишечных симптомов (вздутие живота, запор, диарея), причем улучшения сохранялись более 8 недель после ТФМ. Предполагается, что ТФМ может оказывать клинический эффект при болезни Паркинсона и рассеянном склерозе. В настоящее время РКИ в этой области продолжаются.

Метаболический синдром

Утверждение 10. Результаты одного неконтролируемого клинического исследования дают основание предполагать, что ТФМ может оказывать клинический эффект при метаболическом синдроме. В таблице 1 представлены заболевания, не связанные с рецидивирующей инфекцией *C. difficile*, при которых эффективность ТФМ активно изучается в настоящее время.



С.М. Ткач



Ю.Г. Кузенко



А.Э. Дорофеев



И.Н. Скрипник



Н.В. Харченко



Г.Д. Фадеенко



Ю.М. Степанов



А.Е. Гриднев

Отбор доноров

Рекомендация 5. У всех потенциальных доноров в процессе скрининга необходимо собирать подробный анамнез для исключения возможных факторов риска (табл. 2) (рекомендации сильные, качество доказательств низкое).

Рекомендация 6. У всех скринированных доноров для исключения новых факторов риска необходимо повторно собирать анамнез в день сдачи фекального материала (табл. 3) (рекомендации сильные, качество доказательств низкое).

Таблиця 1. Заболевания, при которых эффективность ТФМ исследуется в настоящее время

Заболевание	Тип исследования	Оценка эффекта ТФМ на сегодняшний день
Гастроэнтерологическая патология		
НЯК	РКИ	В целом позитивная
Болезнь Крона	Серии случаев	Пока негативная
СРК	РКИ	Предполагается
ААД	Серии случаев	Предполагается
Запор	РКИ	Предполагается
Печеночная энцефалопатия	РКИ	Предполагается
Неврологические заболевания		
Рассеянный склероз	РКИ продолжают	Неизвестна
Болезнь Паркинсона	РКИ планируются	Неизвестна
Аутизм	Неконтролируемое пилотное исследование	Предполагается
Псориаз	РКИ продолжают	Неизвестна
Метаболический синдром	Контролируемые исследования	Предполагается

Таблиця 2. Главные ограничения при отборе доноров для ТФМ

Инфекционные причины
<ul style="list-style-type: none"> Анамнестически подтвержденные заболевания (ВИЧ, НВУ или НСВ, сифилис, человеческий Т-лимфотропный вирус I и II типа, малярия, трипаносомоз, туберкулез) Установленное инфекционное заболевание с неконтролируемым течением Наркомания Высокий риск развития заболеваний, передающихся половым путем Предшествующая трансплантация тканей/органов Переливание крови (<12 месяцев) Случайное травмирование иглой (<6 месяцев) Татуаж тела, пирсинг и т.п. (<6 месяцев) Наличие рисков, которые связаны с передачей заболеваний, вызванных прионами Недавний паразитоз, ротавирусные инфекции, <i>Giardia lamblia</i> и другие инфекционные и паразитарные заболевания с вовлечением желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) Недавние (<6 месяцев) поездки в тропические страны, страны с высоким риском развития инфекционных заболеваний или диарея путешественника Недавняя (<6 месяцев) вакцинация живым аттенуированным вирусом Работники здравоохранения (для исключения риска передачи микроорганизмов со множественной лекарственной устойчивостью) Индивидуальная работа с животными (для исключения риска передачи зоонозных инфекций)
Гастроэнтерологические, метаболические или неврологические заболевания
<ul style="list-style-type: none"> Наличие ВЗК, СРК, функционального хронического запора, целиакии, других хронических нарушений ЖКТ в анамнезе Хронические системные аутоиммунные нарушения с вовлечением ЖКТ в анамнезе Высокий риск развития рака и полипоза ЖКТ в анамнезе Недавнее появление крови в кале или диарея Неврологические, нейродегенеративные, психические расстройства в анамнезе Избыточная масса тела и ожирение (индекс массы тела >25)
Использование медикаментов, способных нарушить состав КМ
<ul style="list-style-type: none"> Недавняя (<3 месяца) терапия антибиотиками, иммунодепрессантами, химиотерапия Длительная терапия ингибиторами протонной помпы

Таблиця 3. Исключение новых потенциальных факторов риска в день сдачи материала

<ul style="list-style-type: none"> Недавно возникшие признаки поражения ЖКТ (диарея, тошнота, рвота, боль в животе, желтуха и др.) Недавно появившиеся заболевания или общие признаки (лихорадка, боль в горле, увеличение лимфатических узлов и др.) Использование антибиотиков или других препаратов, которые могут изменить состав КМ, новые сексуальные партнеры или путешествия за границу после последнего скрининга Недавнее употребление веществ, которые потенциально могут навредить реципиенту Путешествие в тропические страны, где мог произойти контакт с кровью донора (ужаливание, ранение, пирсинг, татуировки) Диарея (дефекация более 3 раз в сутки или жидкие испражнения) среди членов семьи (в том числе детей) в течение 4 недель до сдачи материала

Обследование доноров

Рекомендация 7. Каждый подходящий для ТФМ донор должен сдать анализ крови и кала не менее чем за 4 недели до процедуры (табл. 4). При отсутствии у донора каких-либо изменений здоровья или новых факторов риска обследование может быть проведено повторно через 8 недель (рекомендации сильные, качество доказательств низкое).

Подготовка фекального материала

Рекомендация 8. При подготовке свежего и замороженного фекального материала следует соблюдать определенные правила (табл. 5) (рекомендации сильные, качество доказательств умеренное).

Подготовка реципиентов

Рекомендация 9. Пациенты с рецидивирующей инфекцией *C. difficile* должны пройти терапию ванкомицином или фидаксомицином по меньшей мере в течение 3 дней до проведения ТФМ. Пациентам с другими патологиями рекомендуется пройти терапию рифаксимидом-α в течение 7-10 дней (по 1200 мг/сутки). Прием антибиотиков должен быть прекращен за 12-48 часов до проведения ТФМ (рекомендации сильные, качество доказательств умеренное).

Рекомендация 10. По возможности донорскую фекальную суспензию предпочтительно вводить через рабочий канал колоноскопа в купол слепой кишки. При тяжелых колитах с целью безопасности фекальную суспензию можно вводить в левые отделы кишки (рекомендации сильные, качество доказательств высокое).

Таблиця 4. Тестирование доноров на наличие любого потенциально передаваемого заболевания

Анализ крови
<ul style="list-style-type: none"> Общий расширенный анализ крови Цитомегаловирус Вирус Эпштейна – Барра Гепатит А НВУ, НСВ, вирус гепатита E Сифилис ВИЧ-1 и ВИЧ-2 <i>Entamoeba histolytica</i> C-реактивный белок Печеночные пробы, альбумин Креатинин и электролиты
Копрологические исследования
<ul style="list-style-type: none"> Анализ кала на токсин <i>C. difficile</i>, кишечные патогены, включая сальмонеллы, шигеллы, <i>Campylobacter</i>, <i>Escherichia coli</i> O157 H7, <i>Yersinia</i>, устойчивые к ванкомицину энтерококки, устойчивые к метициллину <i>Staphylococcus aureus</i>, грамотрицательные мультирезистентные бактерии, <i>Norovirus</i> Антигены <i>Giardia lamblia</i> и <i>Cryptosporidium parvum</i> Простейшие (включая <i>Blastocystis hominis</i>) и гельминты Кал на скрытую кровь
Исследование кала в особых ситуациях
<ul style="list-style-type: none"> Обследование на наличие <i>Vibrio cholera</i>, <i>Listeria monocytogenes</i>, <i>Isopora</i> и <i>Microsporidia</i> Кальпротектин Фекальный антиген <i>Helicobacter pylori</i> Обследование на наличие ротавирусов

Таблиця 5. Правила подготовки свежего и замороженного фекального материала

Свежий фекальный материал
<ul style="list-style-type: none"> Свежий кал следует использовать в течение 6 часов после дефекации Для защиты анаэробных бактерий подготовка и консервирование должны быть проведены максимально быстро До дальнейшей обработки образец кала можно хранить при температуре минус 20-30 °C Обычно используется минимальный объем кала (30 г) Материал следует взбивать в физиологическом растворе с помощью блендера с последующим просеиванием, чтобы избежать засорения инфузионных каналов шприца и катетера Необходимо использовать продезинфицированное помещение, чтобы избежать попадания споробразующих бактерий Во время подготовки используют защитные перчатки и маски
Замороженный фекальный материал
<ul style="list-style-type: none"> Используется не менее 30 г донорских фекалий и 150 мл солевого раствора Перед замораживанием необходимо добавлять глицерин – до 10% от конечного объема Готовая суспензия должна быть четко маркирована и храниться при температуре минус 80 °C В день ТФМ фекальную суспензию следует разморозить на теплой (37 °C) водяной бане и ввести в течение 6 часов с момента разморозки После разморозки для получения желаемого объема суспензии обычно добавляют солевой раствор Следует избегать повторного размораживания и замораживания материала

Рекомендация 11. ТФМ можно также проводить путем повторных клизм (рекомендации слабые, качество доказательств низкое) или путем введения в двенадцатиперстную кишку при помощи назоеюнального зонда или через рабочий канал гастроудоденоскопа (рекомендации сильные, качество доказательств низкое).

Эффективность, безопасность и побочные эффекты

Утверждение 11. ТФМ в целом рассматривается как безопасная процедура даже для иммунокомпрометированных и тяжелых больных. Тем не менее, тяжелым пациентам ТФМ предпочтительнее проводить при помощи клизмы (рекомендации сильные, качество доказательств низкое).

Рекомендация 12. Пациентов после ТФМ следует мониторить на предмет развития возможных острых осложнений, связанных с процедурой (рекомендации слабые, качество доказательств низкое).

Рекомендация 13. После ТФМ для установления ее эффективности пациентов следует наблюдать не менее 8 недель (рекомендации сильные, качество доказательств низкое).

Рекомендация 14. При недостаточной эффективности или рецидиве инфекции *C. difficile* ТФМ может быть проведена повторно (рекомендации сильные, качество доказательств высокое).

Литература

- Aroniadou-Vlajkovic O.C., Brandt L.J., Greenberg A. et al. Long-term follow-up study of fecal microbiota transplantation for severe and/or complicated Clostridium difficile infection: a multicenter experience. *J Clin Gastroenterol*, 2016; 50: 398-402.
- Baxter M., Colville A. Adverse events in faecal microbiota transplant: a review of the literature. *J Hosp Infect*, 2016; 92: 117-27.
- Cammarota G., Ianiro G., Tilg H. et al. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut*, 2017; 66: 569-580. doi:10.1136/gutjnl-2016-313017
- Debast S.B., Bauer M.P., Kuijper E.J. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for Clostridium difficile infection. *Clin Microbiol Infect*, 2014; 20 (Suppl 2): 1-26.
- D'Haens R., Jobin C. Fecal Microbial Transplantation for Diseases Beyond Recurrent Clostridium Difficile Infection. *Gastroenterology*, 2019; 157: 624-636.
- Drekona D., Reich J., Gezahegn S. et al. Fecal microbiota transplantation for Clostridium difficile infection: a systematic review. *Ann Intern Med*, 2015; 162: 630-8.
- Hamilton M.J., Weingarten A.R., Sadowsky M.J. et al. Standardized frozen preparation for transplantation of fecal microbiota for recurrent Clostridium difficile infection. *Am J Gastroenterol*, 2013; 107: 761-7.
- Kump P.K., Krause R., Steinger C. et al. Recommendations for the use of faecal microbiota transplantation «stool transplantation»: consensus of the Austrian Society of Gastroenterology and Hepatology (OGGH) in cooperation with the Austrian Society of Infectious Diseases and Tropical Medicine. *Z Gastroenterol*, 2014; 52: 1485-92.
- Lee C.H., Steiner T., Petrof E.O. et al. Frozen vs fresh fecal microbiota transplantation and clinical resolution of diarrhea in patients with recurrent Clostridium difficile infection: a randomized clinical trial. *JAMA*, 2016; 315: 142-9.
- 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. *Gastroenterology*, 2015; 149: 102-9.
- Siew C.Ng., Kamm M.A., Yun K.Y. et al. Scientific frontiers in faecal microbiota transplantation: joint document of Asia-Pacific Association of Gastroenterology (APAGE) and Asia-Pacific Society for Digestive Endoscopy (APSE). *Gut*, 2020; 69: 83-91. doi:10.1136/gutjnl-2019-319407
- Sokol H., Galperine T., Kapel N. et al. Faecal microbiota transplantation in recurrent Clostridium difficile infection: Recommendations from the French Group of Faecal Microbiota Transplantation. *Dig Liver Dis*, 2016; 48: 242-7.
- Surawicz C.M., Brandt L.J., Binion D.G. et al. Guidelines for diagnosis, treatment and prevention of Clostridium difficile infections. *Am J Gastroenterol*, 2013; 108: 478-98.
- Tkach S.M., Kuzenko Y.H., Dorofeyev A.E. et al. Faecal microbiota transplantation: the European consensus and first Ukrainian experience. *Gastroenterol Hepatol Open Access*, 2019; 10 (3): 138-143. doi: 10.15406/ghoa.2019.10.00372