



С. М. Ткач¹, Н. В. Харченко², А. Е. Дорофеев²

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

² Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Київ

Ефективність та безпечність модифікації кишкової мікробіоти при захворюваннях кишечника. Огляд

Кишкова мікробіота (КМ) — це складне та динамічне співтовариство мікроорганізмів, які колонізують шлунково-кишковий тракт людини і відіграють важливу роль у травленні та засвоєнні поживних речовин організмом, синтезі вітамінів і метаболітів, модуляції імунної системи та захисті від патогенів. Однак КМ може також бути джерелом запалення та захворювання, коли її склад і функція змінені. Це явище, відоме як дисбіоз, пов'язане майже з усіма шлунково-кишковими захворюваннями та є найвиразнішим при запальних захворюваннях кишечника, синдромі подразненого кишечника, колоректальному раку та целиакії. З огляду на велику роль КМ у патогенезі запальних захворювань кишечника та інших захворювань шлунково-кишкового тракту запропоновані методи її модифікації (використання пробіотиків, пребіотиків, синбіотиків, антибіотиків, дієтичні втручання, трансплантація фекальної мікробіоти (ТФМ) і терапія бактеріофагами). Однак зробити загальні висновки щодо ефективності та безпечності цих підходів часто складно через відмінності у втручаннях, дозах, термінах введення, неоднорідність профілю мікробіому господаря та стан кишечника. У представленому огляді наведено результати великого міжнародного опитування, метою якого було оцінити сучасну практику, уподобання, виклики та очікування лікарів щодо оцінки складу КМ та використання антибіотиків, пробіотиків і ТФМ при захворюваннях кишечника, а також визначити чинники, які впливають на процес прийняття рішень лікарями та обмежують впровадження модифікації КМ у клінічну практику. Висновки, зроблені за результатами опитування, свідчать про потребу в подальших дослідженнях, стандартизації методик і рекомендаціях, що ґрунтуються на доказах, щоб оптимізувати використання пробіотиків, антибіотиків і ТФМ у клінічній практиці.

Ключові слова: кишкова мікробіота, запальні захворювання кишечника, синдром подразненої кишки, пробіотики, антибіотики, трансплантація фекальної мікробіоти.

Кишкова мікробіота (КМ) — це складне та динамічне співтовариство мікроорганізмів, які колонізують шлунково-кишковий тракт (ШКТ) людини і відіграють важливу роль у різних аспектах фізіології та здоров'я господаря, зокрема беруть участь у травленні та засвоєнні поживних речовин, синтезі вітамінів і метаболітів, модуляції імунної системи та захисті від патогенів. Однак КМ може бути також джерелом запалення та захворювання, коли її склад та функція змінені. Це явище, відоме як дисбіоз, пов'язане майже

з усіма шлунково-кишковими захворюваннями і найвиразніше при запальних захворюваннях кишечника (ЗЗК), синдромі подразненого кишечника (СПК), колоректальному раку та целиакії [4, 6, 8, 9, 13].

Хронічне та рецидивне ЗЗК має два основних підтипи — виразковий коліт (ВК) і хвороба Крона (ХК) [16, 18]. Запальні захворювання кишечника уражують мільйони людей у світі, що значною мірою впливає на якість їхнього життя та збільшує навантаження на систему охорони здоров'я [10].

© 2024 Автори • Authors

Опубліковано на умовах ліцензії CC BY-ND 4.0 • Published under the CC BY-ND 4.0 license

Отримано • Received 20/03/2024. Прийнято до друку • Accepted 05/05/2024

Контактна інформація • Corresponding author

Ткач Сергій Михайлович, д. мед. н., проф., гол. наук. співр. відділу профілактики та лікування цукрового діабету та його ускладнень
E-mail: tkachsergio@yahoo.com. <http://orcid.org/0000-0003-1772-9562>

Точна етіологія ЗЗК не встановлена, але відомо, що ЗЗК виникає внаслідок складної взаємодії між генетичною сприйнятливістю, чинниками довкілля та імунною відповіддю господаря на КМ. Терапевтичні стратегії за останніх 20 років переважно полягали в зниженні регуляції запальної реакції та запобіганні її надмірній активації. Однак такого підходу часто недостатньо, він пов'язаний із ризиком інфекційних ускладнень, тому в останнє десятиліття значно зріс інтерес до інших підходів до модуляції КМ.

У кількох дослідженнях показано, що КМ у здорових осіб відрізняється від такого у пацієнтів із ЗЗК (зменшена різноманітність КМ, стабільність і стійкість, зміни чисельності та функції окремих груп бактерій) [14]. Деякі бактерії, наприклад, адгезивно-інвазивна *Escherichia coli* (AIEC), і вірусні білки мають бути визначені як потенційні тригери кишкового запалення при ЗЗК [7, 11].

З огляду на важливу роль КМ у патогенезі ЗЗК та інших захворювань ШКТ запропоновано способи її модифікації: використання пробіотиків, пребіотиків, синбіотиків і антибіотиків, дієтичні втручання, трансплантація фекальної мікробіоти (ТФМ), терапія бактеріофагами. Однак зробити загальні висновки щодо ефективності та безпечності цих підходів часто складно через відмінності за втручаннями, дозами, термінами введення, профілем мікробіому хазяїна та станом кишечника.

Щоб проаналізувати сучасну практику, уподобання, виклики та очікування лікарів щодо оцінки складу КМ та використання антибіотиків, пробіотиків і ТФМ для лікування ЗЗК та інших захворювань ШКТ, нещодавно було проведено велике міжнародне опитування, ініційоване відомими дослідниками з Італії, Франції та Канади [12]. Метою опитування було також визначення чинників, що впливають на процес прийняття рішень лікарями та обмежують впровадження модифікації КМ у клінічну практику. Його результати, які відображують велику кількість думок і досвіду в розширеній сфері гастроентерології, можуть дати цінну інформацію для визначення напряму майбутніх досліджень та зусиль щодо стандартизації лікування захворювань кишечника.

Методика міжнародного опитування щодо модифікації кишкової мікробіоти

Проведено перехресне опитування гастроентерологів та інших спеціалістів, що брали участь у лікуванні шлунково-кишкових розладів, зокрема ЗЗК [12]. Опитування проводили через веб-додаток, доступний із будь-якого пристрою з підключенням до Інтернету. Анкета містила

46 запитань, згрупованих у шість розділів. Перший розділ містив 7 запитань про вік і стать респондента, спеціальність, досвід, кількість пацієнтів із ЗЗК, яких він спостерігає на місяць, місце роботи лікаря (академічна лікарня, вторинні центри тощо), другий розділ – 2 запитання щодо знань респондента про КМ та її значення в ЗЗК, третій розділ – 11 запитань про частоту призначення пробіотиків, їхню рецептуру, показання для призначення, методи та результати аналізу мікробного складу, виконаного або призначеного респондентом, а також про частоту призначення пробіотиків при різних захворюваннях ШКТ і результати, четвертий розділ – 3 запитання щодо використання респондентом антибіотиків при ЗЗК (частота, показання та оцінка ефективності щодо активності ЗЗК), п'ятий розділ – 7 запитань про сприйняту респондентом ефективність, легкість використання та безпеку ТФМ, шостий – 16 запитань для респондентів, які виконували або призначали ТФМ пацієнтам із ЗЗК (кількість призначень, показання, протипоказання, шлях введення, час введення, частота, подальше спостереження та результати ТФМ, ефективність, безпека, побічні ефекти, задоволеність пацієнтів, економічна ефективність ТФМ). Опитування тривало з 17 травня до 30 липня 2023 р. Відповідно до норм Європейського Союзу (GDPR) до початку опитування респонденти були поінформовані про його мету та обсяг, добровільність, анонімність їхньої участі, використання та поширення даних, зібраних з його допомогою, та приблизний час, необхідний для заповнення анкети. Респонденти могли відкликати свою згоду в будь-який час під час опитування, у такому разі їхні відповіді не були б ураховані. Респондентів також просили надати інформовану згоду перед відповідями на запитання опитування.

Результати опитування щодо модифікації кишкової мікробіоти

Характеристика учасників. Загалом в опитуванні взяли участь 142 медичні працівники із 60 країн, більшість респондентів практикували в Європі, решта – у Південній Америці, на Близькому Сході, у Південно-Східній Азії, Північній Америці та Африці. Середній вік респондентів становив 54 роки, 61% із них були чоловіками, більшість (86%) – гастроентерологами для дорослих, решта – педіатричними гастроентерологами (4,9%), загальними хірургами (2,8%), лікарями, які ще навчаються (2,1%), або іншими спеціалістами (3,5%). Більшість учасників працювали в академічних центрах (53%) або третинних неакадемічних лікарнях (13%),

11 % — у лікарнях другого рівня, 21 % — у приватних закладах. Респонденти були здебільшого лікарями з великим досвідом роботи у сфері ЗЗК: 70 % мали досвід понад 10 років, 18 % — від 5 до 10 років, решта були на ранніх етапах кар'єри. Кількість пролікованих пацієнтів із ЗЗК була відносно неоднорідною: близько третини лікарів спостерігали менше ніж 100 пацієнтів на рік, третина — від 100 до 500, решта — від 500 до 1000 хворих (20 %) або понад 1000 (14 %).

Знання мікробіоти та її значення для ЗЗК. Щодо самооцінки знання КМ більшість респондентів (41 %) були середньообізнаними, а 18 і 29 % повідомили про компетентність дещо нижче та вище за середній рівень відповідно. Лише кілька респондентів вважали себе необізнаними (5 %) або експертами (7 %) у цьому питанні. Попри відмінності в досвіді, усі респонденти вважали, що КМ має значення в патогенезі ЗЗК, 83 % респондентів оцінили його ≥ 6 балів за шкалою від 0 до 10, де 10 — максимальна релевантність.

Аналіз мікробного складу та застосування пробіотиків. Опитування показало, що лише невелика частина респондентів (3 %) використовують аналіз складу мікробіоти регулярно, тоді як більшість (63 %) ніколи не застосовують такої діагностики. Решта респондентів використовують цей метод час від часу (29 %) або часто (4 %). Респонденти, які не застосовували аналізу складу мікробіоти, пояснили це різними причинами. Найпоширенішою причиною (50 %) була відсутність референтних значень і варіабельність складу мікробіоти як в одного й того ж пацієнта, так і у різних пацієнтів. Рідше респонденти пояснювали це відсутністю відшкодування (42 %) та застосування в клінічній практиці (40 %), труднощами з інтерпретацією результатів (28 %).

Опитування щодо частоти призначення пробіотиків для пацієнтів із ХК, ВК і запаленням післяопераційного резервуара (поучитом) показало, що 30 % респондентів ніколи не призначали пробіотики хворим на ХК, а 31 % призначали їх дуже рідко. Розподіл був більш збалансованим при ВК, при цьому 19 % опитаних не призначали пробіотики, 26 % призначали їх дуже рідко. За наявності поучитів лише 13 % респондентів ніколи не призначали пробіотиків, 8 % рідко призначали пробіотики, тоді як 54 % призначали їх часто (7–10 балів, де 10 балів означає «завжди»).

Окрім ЗЗК, найпоширенішими показаннями для призначення пробіотиків були постінфекційна й антибіотико-асоційована діарея, СПК із переважанням діареї (СПК-Д). За цих станів їх часто призначали (7–10 балів) від третини до половини учасників. Рідше пробіотики призначали

при СПК із переважанням запору (СПК-З) — лише 27 % лікарів використовували їх часто.

Антибіотики при запальних захворюваннях кишечника. Погляди на ефективність антибіотиків для індукції та підтримки ремісії ЗЗК, за винятком нориць і абсцесів, були різними. Загалом 58 % респондентів вважали антибіотики корисними для індукції ремісії захворювання, але лише 16 % визнавали їхнє значення для підтримки ремісії, тоді як 64 % вважали, що антибіотики можуть бути причиною загострення ЗЗК.

Трансплантація фекальної мікробіоти при запальних захворюваннях кишечника. Учасників попросили оцінити очікувану ефективність ТФМ за шкалою від 1 (неефективна) до 10 (максимальна ефективність) для п'яти станів: ХК, ВК, поучит, СПК-З і СПК-Д. Найвища ефективність ТФМ зафіксована для поучиту, ВК і СПК-Д (майже однакові показники). На думку респондентів, пацієнти із СПК-З і ХК матимуть найменшу користь від ТФМ. Такі результати свідчать про те, що, незважаючи на різницю думок щодо ефективності ТФМ для різних шлунково-кишкових розладів, її вважають кориснішою при розладах з діареєю як основним виявом і великою патогенною роллю бактерій, що спостерігається насамперед при поучитах.

Порівняння ефективності ТФМ при ЗЗК та затверджених сучасних препаратів виявило, що, на думку 61 % респондентів, ТФМ менш ефективна, 21 % не знали, що відповісти, 15 % вважали, що вона така сама ефективна, як імунобіологічні препарати та нові малі молекули, і лише на думку 3 % ТФМ була ефективнішою.

Були сумніви щодо тривалості ефектів ТФМ і необхідності повторних процедур, при цьому понад 50 % учасників відповіли, що вони не знають, яким має бути інтервал між проведеннями ТФМ, а решта майже з однаковою частотою зазначила різні часові інтервали (лише один раз, щотижня, щомісяця, через місяць, кожних 6 міс, щорічно). Більшість респондентів (74 %) наголосили на важливості вибору донора для терапевтичного успіху ТФМ.

Були різні думки щодо місця ТФМ у терапевтичному алгоритмі при ЗЗК, 37 % респондентів відповіли, що вони не знають, третина розглядали ТФМ як останній медичний варіант до операції, 22 % — як варіант терапії після першого невдалого лікування, 8 % — як лікування першої лінії.

Зі 142 респондентів 29 % взагалі не призначали би ТФМ при ЗЗК, 12 % не були впевнені, що призначали би. З іншого боку, 25 % лікарів призначали би ТФМ, а 34 % віддали б їй перевагу, якби вона була в наявності та відшкодована.

Якби клінічне випробування ТФМ при ЗЗК було доступне в їхньому центрі, то 75 % респондентів розглянули б можливість запропонувати це пацієнтам, 20 % відповіли, що не впевнені, а 5 % не запропонували би. Близько 50 % респондентів вважали ТФМ безпечною, а 28 % не визначилися із цим питанням. На запитання, що їх найбільше хвилює щодо ТФМ, опитані зазначили безпечність, відсутність доказів ефективності або вказівок щодо використання ТФМ.

Досвід респондентів, які проводили ТФМ. Із 142 респондентів 37 (26 %) виконували, рекомендували або призначали ТФМ щонайменше один раз. Дві третини використовували її для лікування ВК, 42 % — для лікування інфекції *C. difficile*, 28 % — для лікування СПК, 11 % — для лікування ХК, 8 % — за іншими показаннями (аутизм та ревматоїдний артрит — 2 та 1 респондент відповідно). Повідомлення про ефективність ТФК були обнадійливими, при цьому 47 % респондентів заявили, що вона була дуже ефективною і 50 % вважали її певною мірою ефективною процедурою. Важливо, що не було жодного респондента, який би повідомив про негативний вплив ТФМ на захворювання. Думки про легкість приготування матеріалу для ТФМ та її проведення відрізнялися: 64 % вважали це загалом легким, решта — ні. Використовували різні шляхи введення: більшість респондентів (64 %) проводили ТФМ шляхом колоноскопії, 22 % використовували ректальну клізму, 17 % — пероральні форми (таблетки, капсули та кишковорозчинні капсули), ще 17 % — назогастральний або дуоденальний зонд, 11 % — гастродуоденоскопію.

У випадках проведення ТФМ при ЗЗК більш ніж половина опитаних поєднували її з постійним базисним лікуванням ЗЗК, близько 20 % призначали ТФМ як монотерапію, у кількох випадках її проведення поєднували із призначенням антибіотиків, пробіотиків, пребіотиків та харчових добавок або виконували ТФМ перед їхнім призначенням. Загалом 42 % респондентів вважали ТФМ найефективнішим методом для індукції ремісії, а 53 % відповіли, що вона корисна для індукції та підтримання ремісії ЗЗК. Основними проблемами, про які повідомлялося, були недостатні докази ефективності ТФМ (72 %) та труднощі з підготовкою донорського матеріалу (50 %).

Проведене дослідження дало уявлення про переконання лікарів, переважно гастроентерологів, їхнє ставлення і досвід щодо модуляції КМ за допомогою пробіотиків, антибіотиків і ТФМ для різних захворювань кишечника з акцентом на ЗЗК.

Модуляцію мікробіоти, зокрема за допомогою ТФМ, недостатньо використовують у клінічній

практиці та обмежено впроваджено в закладах охорони здоров'я. Попри зростаючий інтерес до мікробіому та його потенційного терапевтичного застосування, ентузіастами є переважно лікарі-дослідники та вчені. Тому не дивно, що більшість респондентів були пов'язані з академічними лікарнями, де дослідження та інновації часто є рушійними силами медичної науки. Попри зацікавленість і участь академічних центрів, лише незначна меншість респондентів мали досвід роботи з ТФМ, частина з них виконували/адміністрували ТФМ в експериментальних умовах за показаннями, які нині не містять рекомендацій та настанов. Одним із головних висновків опитування є консенсус респондентів щодо значення КМ у патогенезі ЗЗК. Підтвердження складної взаємодії між КМ, генетичними чинниками та імунною системою в розвитку та прогресуванні ЗЗК медичними працівниками має вирішальне значення, оскільки це свідчить про важливість терапевтичних стратегій, орієнтованих на мікробіом. Це різко контрастує з неоднорідністю думок про те, як саме використовувати роль мікробіому в терапії.

Обмежене використання аналізу мікробного складу в щоденній практиці зумовлене відсутністю стандартизованих референтних значень, труднощами з інтерпретацією результатів. Крім того, витрати на проведення процедури ТФМ і додаткове тестування також можуть обмежувати доступ до ТФМ. Ці виклики зумовлюють потребу в подальших дослідженнях для встановлення чітких рекомендацій для мікробного аналізу, що дасть змогу приймати персоналізовані рішення щодо лікування з урахуванням унікального мікробіомного профілю пацієнта.

Нечасте використання пробіотиків, особливо при лікуванні пацієнтів із ЗЗК, легко пояснити. Хоча доведено, що деякі штами, такі як *E. coli* Nissen, є корисними при ВК [15], варіабельність композицій, відносно висока вартість і недостатні докази їхньої ефективності в багатьох ситуаціях пояснюють небажання призначати пробіотики, коли доступні інші методи лікування. У разі СПК-Д або антибіотико-асоційованої діареї, рекомендацій щодо лікування яких мало, прогнозована користь від курсу пробіотиків була більшою.

Лікарі мали суперечливі думки щодо користі та ризику від використання антибіотиків при ЗЗК, зазначаючи, що антибіотики часто корисні для індукції ремісії, але можуть спричинити загострення. Ці відповіді добре відображують спільну думку про те, що КМ має відношення до ЗЗК, а її модуляція може бути як шкідливою, так і корисною. Це підтверджують дослідження використання антибіотиків, що призводило до

розвитку ЗЗК, зокрема ХК, і захисного ефекту антибіотиків при спалахах захворювання [1, 17].

Опитування виявило різні думки щодо прогнозованої ефективності ТФМ при різних шлунково-кишкових захворюваннях, лікування яких цим методом не схвалено. Цікаво, що респонденти вважали, що ТФМ є найефективнішою при СПК-Д та поучиті і менш ефективна при ХК і СПК-З. Частково цю невідповідність можна пояснити наявністю ефективніших препаратів для ХК, які зменшують прогнозовану користь ТФМ. На думку більшості респондентів, ТФМ менш ефективна, ніж затверджені сучасні препарати для ЗЗК. Додаткові чинники, зокрема порушення моторики при СПК-З, імовірно, спотворюють відповіді проти ТФМ.

При опитуванні переважало занепокоєння щодо тривалості ефекту ТФМ, інтервалів між введеннями донорського матеріалу та відсутності чітких доказів ефективності та вказівок. Це свідчить про потребу в добре спланованих клінічних випробуваннях для визначення безпеки та тривалої ефективності ТФМ за різних захворювань ШКТ. Зокрема, не відомі віддалені наслідки ТФМ. Два нещодавніх дослідження, проведені в США і Гонконгу, виявили, що профіль безпеки в коротко-строковій і середньостроковій перспективі був подібним до того, що спостерігався в рандомізованих клінічних дослідженнях. Більшість побічних ефектів, пов'язаних із ТФМ, обмежувалися шлунково-кишковими симптомами, особливо діарея та абдомінальний біль. Деякі рідкісні, але іноді серйозні випадки інфекції, що можуть передаватися шляхом ТФМ, описані і залишаються основною

проблемою безпеки. У середньостроковій перспективі зареєстровано кілька серйозних побічних ефектів, але жоден із них не був пов'язаний із ТФМ [5, 21]. Однак у ці дослідження було залучено кілька сотень пацієнтів, які отримували ТФМ за різними показаннями, застосовували різні шляхи введення, процедуру проводили в різний час, тому неможливо зробити остаточних висновків.

Важливість відбору донорів для результатів ТФМ була широко визнана респондентами, що свідчить про значення стандартизованого скринінгу та критеріїв відбору донорів. Однак зв'язок між донорами калу та ефективністю ТФМ спостерігався переважно за наявності імунно-опосередкованих розладів, таких як ЗЗК, але не при інфекції *C. difficile*, яка є основним показанням для ТФМ [20]. Останнім часом спостерігається прогрес у стандартизації процедур ТФМ [2, 3, 19].

Висновки

Проведене міжнародне опитування лікарів надало цінну інформацію про погляди та досвід, пов'язані з модифікацією КМ у лікуванні шлунково-кишкових розладів, зокрема ЗЗК. Попри консенсус щодо актуальності КМ для ЗЗК, опитування виявило кілька проблем щодо клінічного застосування терапії на основі мікробіому. Це зумовлює потребу в подальших дослідженнях, стандартизації методик і рекомендаціях, що ґрунтуються на доказах, щоб оптимізувати використання пробіотиків, антибіотиків і ТФМ у клінічній практиці. Це сприятиме ще більшій поінформованості лікарів та розробці персоналізованих підходів до лікування захворювань кишечника.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, написання тексту — С. М. Т.; збір та опрацювання матеріалу — Н. В. Х.; редагування — А. Е. Д.

Список літератури

1. Abera FN, Brensinger CM, Bilker WB, Lichtenstein GR, Lewis JD. Antibiotic use and the risk of flare of inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005 May;3(5):459-65. doi: 10.1016/s1542-3565(05)00020-0. PMID: 15880315.
2. Cammarota G, Ianiro G, Kelly CR, et al. International consensus conference on stool banking for faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut.* 2019 Dec;68(12):2111-2121. doi: 10.1136/gutjnl-2019-319548. Epub 2019 Sep 28.
3. Cammarota G, Ianiro G, Tilg H, et al; European FMT Working Group. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut.* 2017 Apr;66(4):569-580. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313017. Epub 2017 Jan 13.
4. Galeano Niño JL, Wu H, et al. Effect of the intratumoral microbiota on spatial and cellular heterogeneity in cancer. *Nature.* 2022 Nov;611(7937):810-817. doi: 10.1038/s41586-022-05435-0. Epub 2022 Nov 16.
5. Kelly CR, Yen EF, Grinspan AM, et al. Fecal Microbiota Transplantation Is Highly Effective in Real-World Practice: Initial Results From the FMT National Registry. *Gastroenterology.* 2021 Jan;160(1):183-192.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2020.09.038. Epub 2020 Oct 1.
6. Manichanh C, Borruel N, Casellas F, Guarner F. The gut microbiota in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2012 Oct;9(10):599-608. doi: 10.1038/nrgastro.2012.152. Epub 2012 Aug 21.
7. Massimino L, Palmieri O, Facchetti A, et al. Gut virome-colonising Orthohepadnavirus genus is associated with ulcerative colitis pathogenesis and induces intestinal inflammation in vivo. *Gut.* 2023 Oct;72(10):1838-1847. doi: 10.1136/gutjnl-2022-328375. Epub 2023 Feb 14.
8. Metwally A, Reitmeier S, Haller D. Microbiome risk profiles as biomarkers for inflammatory and metabolic disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2022 Jun;19(6):383-397. doi: 10.1038/s41575-022-00581-2. Epub 2022 Feb 21. PMID: 35190727.

9. Nardone G, Compare D, Rocco A. A microbiota-centric view of diseases of the upper gastrointestinal tract. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017 Apr;2(4):298-312. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30108-X. Epub 2017 Mar 9. PMID: 28404159.
10. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2017 Dec 23;390(10114):2769-2778. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32448-0. Epub 2017 Oct 16. Erratum in: *Lancet*. 2020 Oct 3;396(10256):e56. PMID: 29050646.
11. Palmela C, Chevarin C, Xu Z, et al. Adherent-invasive *Escherichia coli* in inflammatory bowel disease. *Gut*. 2018 Mar;67(3):574-587. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314903. Epub 2017 Nov 15. PMID: 29141957.
12. Parigi TL, Vieujan S, Paridaens K, et al. Efficacy, Safety, and Concerns on Microbiota Modulation, Antibiotics, Probiotics, and Fecal Microbial Transplant for Inflammatory Bowel Disease and Other Gastrointestinal Conditions: Results from an International Survey. *Microorganisms*. 2023 Nov 19;11(11):2806. doi: 10.3390/microorganisms11112806.
13. Pratt M, Forbes JD, Knox NC, Van Domselaar G, Bernstein CN. Colorectal Cancer Screening in Inflammatory Bowel Diseases-Can Characterization of GI Microbiome Signatures Enhance Neoplasia Detection? *Gastroenterology*. 2022 Apr;162(5):1409-1423.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2021.12.287.
14. Raygoza Garay JA, Turpin W, Lee SH, et al.; CCC GEM Project Research Consortium; Croitoru K. Gut Microbiome Composition Is Associated With Future Onset of Crohn's Disease in Healthy First-Degree Relatives. *Gastroenterology*. 2023 Sep;165(3):670-681. doi: 10.1053/j.gastro.2023.05.032.
15. Stange EF, von Büna R, Erhardt A. Ulcerative colitis-Maintenance of Remission With the Probiotic *Escherichia coli* Strain Nissle 1917. *Gastroenterology*. 2021 Jun;160(7):2632. doi: 10.1053/j.gastro.2020.12.040. Epub 2020 Dec 30. PMID: 33385430.
16. Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *Lancet*. 2017 Apr 29;389(10080):1741-1755. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31711-1. Epub 2016 Dec 1.
17. Ungaro R, Bernstein CN, Geary R, et al. Antibiotics associated with increased risk of new-onset Crohn's disease but not ulcerative colitis: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2014 Nov;109(11):1728-38. doi: 10.1038/ajg.2014.246.
18. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2017 Apr 29;389(10080):1756-1770. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32126-2. Epub 2016 Dec 1.
19. US Food and Drug Administration. FDA Approves First Orally Administered Fecal Microbiota Product for the Prevention of Recurrence of *Clostridioides difficile* Infection. Available online: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-orally-administered-fecal-microbiota-product-prevention-recurrence-clostridioides> (accessed on 6 May 2024).
20. Wilson BC, Vatanen T, Cutfield WS, O'Sullivan JM. The Super-Donor Phenomenon in Fecal Microbiota Transplantation. *Front Cell Infect Microbiol*. 2019 Jan 21;9:2. doi: 10.3389/fcimb.2019.00002. PMID: 30719428; PMCID: PMC6348388.
21. Yau YK, Lau LHS, Lui RNS, et al. Long-Term Safety Outcomes of Fecal Microbiota Transplantation: Real-World Data Over 8 Years From the Hong Kong FMT Registry. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2024 Mar;22(3):611-620.e12. doi: 10.1016/j.cgh.2023.09.001. Epub 2023 Sep 19. PMID: 37734581.

S. M. Tkach ¹, N. V. Kharchenko ², A. E. Dorofeev ²

¹ Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv

² Shupyk National University of Health Care of Ukraine, Kyiv

Effectiveness and safety of gut microbiota modification in intestinal diseases. Review

The gut microbiota (GM) is a complex and dynamic community of microorganisms that colonize the human gastrointestinal tract and play an important role in various aspects of the host's physiology and health. GM is involved in digestion and assimilation of nutrients, synthesis of vitamins and metabolites, modulation of the immune system and defense against pathogens. However, the gut microbiota can also be a source of inflammation and disease when its composition and function are altered. This phenomenon, known as dysbiosis, is associated with almost all gastrointestinal diseases and is most prominent in inflammatory bowel disease (IBD), irritable bowel syndrome (IBS), colorectal cancer, and celiac disease. Considering the important role of GM in the pathogenesis of IBD and other diseases of the gastrointestinal tract, several methods of its modification have been proposed, including the use of probiotics, prebiotics, synbiotics, antibiotics, dietary interventions, fecal microbiota transplantation (FTM) and bacteriophage therapy. However, drawing general conclusions about the efficacy and safety of these approaches is often difficult due to variability in interventions, doses, timing of administration, and the inevitable heterogeneity of host microbiome profiles and gut status. This review presents the results of a large international survey, purposed on the assessment of current practice, preferences, challenges, and expectations of doctors regarding the assessment of the composition of GM and the use of antibiotics, probiotics and TFM in intestinal diseases. The survey was also aimed on the identification of factors influencing the decision-making process by doctors and barriers limiting the implementation of GM modification in clinical practice. Conclusions drawn from the results of the survey highlight the need for further research, standardization of techniques and evidence-based recommendations to optimize the use of probiotics, antibiotics and TFM in clinical practice.

Keywords: gut microbiota, inflammatory bowel disease, irritable bowel syndrome, probiotics, antibiotics, fecal microbial transplantation.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Ткач СМ, Харченко НВ, Дорофеев АЕ. Ефективність та безпечність модифікації кишкової мікробіоти при захворюваннях кишечника. *Огляд. Сучасна гастроентерологія*. 2024;3:53-58. <http://doi.org/10.30978/MG-2024-3-53>.

Tkach SM, Kharchenko NV, Dorofeev AE. Effectiveness and safety of gut microbiota modification in intestinal diseases. *Review. Modern Gastroenterology (Ukraine)*. 2024;3:53-58. <http://doi.org/10.30978/MG-2024-3-53>. Ukrainian.