

# Трансплантация фекальной микробиоты: критерии выбора донора, подготовки и хранения биоматериала

А.А. Якупова<sup>1</sup>, С.Р. Абдулхаков<sup>1,2</sup>, А.Г. Сафин<sup>1</sup>, И.М. Алиева<sup>1</sup>, Ю.В. Ослопова<sup>1</sup>, Р.А. Абдулхаков<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

## Аннотация

Трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ) – метод лечения, основанный на введении донорского фекального материала реципиенту с целью восстановления нарушенного состава микробиоты кишечника. На сегодняшний день в лечении ряда заболеваний проводятся попытки применения ТФМ. В данном обзоре проведена попытка систематизации имеющихся на сегодняшний день данных, касающихся определения показаний для проведения ТФМ, рекомендаций по отбору доноров, сбору, обработке и хранению донорского биоматериала.

**Ключевые слова:** трансплантация фекальной микробиоты, критерии отбора доноров, микробиота кишечника

**Для цитирования:** Якупова А.А., Абдулхаков С.Р., Сафин А.Г. и др. Трансплантация фекальной микробиоты: критерии выбора донора, подготовки и хранения биоматериала (обзор современных рекомендаций). *Терапевтический архив.* 2021; 93 (2): 215–221. DOI: 10.26442/00403660.2021.02.200615

## Fecal microbiota transplantation: donor selection criteria, storage and preparation of biomaterials (review of current recommendations)

A.A. Yakupova<sup>1</sup>, S.R. Abdulkhakov<sup>1,2</sup>, A.G. Safin<sup>1</sup>, I.M. Alieva<sup>1</sup>, Ju.V. Oslopova<sup>1</sup>, R.A. Abdulkhakov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia;

<sup>2</sup>Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Fecal microbiota transplantation is a treatment method based on the introduction of donated fecal material to the recipient in order to restore the damaged composition of the intestinal microbiota. This review summarizes existing data on indications for fecal microbiota transplantation, recommendations for donor selection, processing and storage of donor biomaterial.

**Keywords:** fecal microbiota transplantation, donor selection criteria, gut microbiota

**For citation:** Yakupova A.A., Abdulkhakov S.R., Safin A.G., et al. Fecal microbiota transplantation: donor selection criteria, storage and preparation of biomaterials (review of current recommendations). *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2021; 93 (2): 215–221. DOI: 10.26442/00403660.2021.02.200615

ВЭБ – вирус Эпштейна–Барр

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИМТ – индекс массы тела

СРК – синдром раздраженного кишечника

ТФМ – трансплантация фекальной микробиоты

ЦМВ – цитомегаловирус

## Введение

Трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ) – метод лечения, основанный на введении донорского фекального материала реципиенту различными способами с целью восстановления нарушенной микробиоты кишечника [1].

Интерес к терапевтическому потенциалу ТФМ с каждым годом растет во многом благодаря проведению рандомизированных клинических исследований, в которых ТФМ использовалась как дополнительный, новый метод лечения таких заболеваний, как *Clostridium difficile*-ассоциированная инфекция, язвенный колит, болезнь Крона, синдром раздраженного кишечника [2–5].

Однако, несмотря на многообещающие результаты ТФМ, ее проведение трудно реализовать в клинических условиях в связи с имеющимися сложностями в определении характеристик здоровой микробиоты человека и обеспечении

безопасности реципиента при использовании донорского материала [1].

**Цель обзора** – систематизация имеющейся на сегодняшний день информации по вопросам проведения ТФМ: определения показаний для ее проведения, рекомендаций по отбору доноров, сбору, обработке и хранению полученного донорского биоматериала.

## Показания к трансплантации фекальной микробиоты

ТФМ как метод лечения быстро приняло медицинское сообщество ввиду хороших результатов лечения *C. difficile*-ассоциированной инфекции, не раз подтвержденных рандомизированными контролируемые исследованиями. На данный момент обозначено всего несколько показаний для проведения ТФМ, которые определены на Междуна-

родной практической консенсусной конференции, посвященной хранению фекального материала для проведения ТФМ.

ТФМ рекомендуется пациентам с часто рецидивирующей *C. difficile*-ассоциированной инфекцией – при наличии трех и более подтвержденных эпизодов заболевания или двух эпизодов, потребовавших госпитализации. Считается, что в случае таких пациентов ТФМ эффективнее по сравнению с приемом антибактериальных препаратов или плацебо [2–7]. ТФМ может быть также рекомендована пациентам с тяжелой формой клостридиальной инфекции, не отвечающим на стандартное лечение антибиотиками [8–12]. Возможно проведение ТФМ пациентам с фульминантной формой *C. difficile*-ассоциированной инфекции в случае невозможности проведения хирургического вмешательства [8, 9].

На сегодняшний день имеются опубликованные результаты международных и российских исследований, демонстрирующие эффективность ТФМ в индукции клинической ремиссии у пациентов с язвенным колитом с атакой легкой и средней степени тяжести, однако данных о продолжительности этой ремиссии недостаточно [13–22]. ТФМ как метод лечения синдрома раздраженного кишечника (СРК) исследован в нескольких рандомизированных контролируемых клинических исследованиях и описан в метаанализе, однако результаты лечения этой группы пациентов неоднозначны и на данный момент СРК не является показанием к проведению ТФМ [23–26].

Есть данные, свидетельствующие о том, что ТФМ может оказаться перспективным методом лечения в клинических ситуациях, характеризующихся развитием резистентности к антибактериальным препаратам, а также при наличии печеночной энцефалопатии, метаболического синдрома, первичного склерозирующего холангита, аутоиммунных, гематологических, нейродегенеративных, аллергических заболеваний, аутизма и некоторых злокачественных новообразований [27–38].

## Отбор доноров

Первым, самым тяжелым и ресурсозатратным этапом подготовки к проведению ТФМ является отбор доноров.

### Сведения об авторах:

*Абдулхаков Сайяр Рустамович* – к.м.н., доц., зав. каф. фундаментальных основ клинической медицины Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО КФУ, каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО КГМУ. ORCID: 0000-0001-9542-3580

*Сафин Айрат Габбасович* – зав. эндоскопическим отделением Медико-санитарной части ФГАОУ ВО КФУ. ORCID: 0000-0002-4689-7058

*Алиева Ильмира Марсовна* – к.м.н., врач-эндоскопист Медико-санитарной части ФГАОУ ВО КФУ. ORCID: 000-0001-5067-5848

*Ослопова Юлия Владимировна* – к.м.н., доц., доц. каф. фундаментальных основ клинической медицины Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО КФУ. ORCID: 0000-0002-9752-8703

*Абдулхаков Рустам Аббасович* – д.м.н., проф., проф. каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО КГМУ. ORCID: 0000-0002-1509-6776

Потенциальный донор проходит несколько этапов обследования прежде, чем будет принято решение о возможности использования его биоматериала для ТФМ будущему реципиенту. Процедура обследования потенциального донора состоит из анкетирования, объективного осмотра и лабораторной диагностики биоматериала. В случае выявления отклонений на любом этапе скрининга донор исключается из программы обследования.

В соответствии с международными рекомендациями «International consensus conference on stool banking for faecal microbiota transplantation in clinical practice» (2019 г.), в качестве I этапа обследования все потенциальные доноры должны пройти анкетирование, целью которого является получение данных об образе жизни, привычках, анамнезе имеющихся заболеваний. Анкетирование позволяет заранее исключить неподходящих доноров, тем самым предотвращая лишние затраты на лабораторную диагностику [39–42].

Большинство ученых рекомендуют в качестве доноров привлекать лиц в возрасте от 18 до 50 лет, связывая это с тем, что после 50 лет у донора в большинстве случаев имеются сопутствующие заболевания, которые могут повлиять на состав микробиоты кишечника [39]. Некоторые исследователи ориентированы на возраст донора не более 60 лет, однако считается, что донор может быть и старше, в частности, если реципиент планирует использовать биоматериал от здорового члена семьи [1].

В соответствии с европейскими и голландскими рекомендациями, допускается включение донора с индексом массы тела (ИМТ) до 25 кг/м<sup>2</sup>, тогда как британское и австрийское общество гастроэнтерологов не исключает возможности участия доноров с ИМТ до 30 и 35 кг/м<sup>2</sup> соответственно [40, 41]. Ограничение потенциальных доноров по ИМТ связывают с возможным отличием состава микробиоты кишечника у людей с ожирением от микробиоты здоровых людей с нормальными показателями ИМТ [1, 40, 41]. Вместе с тем в недавнем руководстве «International consensus conference on stool banking for faecal microbiota transplantation in clinical practice» (2019 г.) разрешается привлекать доноров с ИМТ до 30 кг/м<sup>2</sup> [42].

На сегодняшний день анкетирование потенциального донора включает в себя три больших блока. Первый блок – выявление инфекционных заболеваний на момент анкетирования либо в анамнезе, а также факторов риска их развития. Второй блок включает в себя вопросы по выявлению нарушений/заболеваний, сопровождающихся изменением состава кишечной микробиоты, третий – по приему препаратов, которые могут повлиять на состав микробиоты кишечника [42].

Учитывая, что цель подбора донора – исключение всех нежелательных явлений для реципиента, критериями исключения донора из программы скрининга является наличие в момент обследования либо в анамнезе заболеваний, ассоциированных с вирусом иммунодефицита человека, Т-лимфотропным вирусом человека 1 и 2-го типа,

### Контактная информация:

*Якупова Алина Айратовна* – врач-ординатор каф. фундаментальных основ клинической медицины Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО КФУ. Тел.: +7(965)583-49-80; e-mail: alinayakupova96@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-3347-5283

вирусных гепатитов В и С, сифилиса [1, 40–43]. По мнению некоторых авторов, не рекомендуется включать в качестве доноров лиц с указанием на наличие перенесенного туберкулеза [39, 40]. Исключают потенциального донора и при наличии заболеваний, связанных с нарушением состава кишечной микробиоты, таких как любые хронические заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), включая функциональные расстройства (СРК), воспалительные заболевания кишечника (язвенный колит, болезнь Крона), наличие симптомов поражения ЖКТ (рвота, диарея, гематохезия и т.д.) при других заболеваниях. Системные аутоиммунные заболевания, злокачественные новообразования в анамнезе (включая новообразования органов ЖКТ), полипоз кишечника, а также наследственная отягощенность по этим заболеваниям, нейродегенеративные, психические заболевания, метаболический синдром, сахарный диабет относятся к критериям исключения донора на стадии анкетирования [1, 39–43], однако допускается использование материала донора с анамнезом доброкачественного новообразования кожи после соответствующего лечения [42].

Помимо этих заболеваний прием запрещенных наркотических препаратов, частая смена сексуальных партнеров, незащищенные половые контакты, путешествие в эндемичные по инфекционным заболеваниям страны, трансплантация органов и тканей в анамнезе, недавняя госпитализация или длительное нахождение в медицинских учреждениях паллиативной помощи – также критерии исключения для потенциального донора [1, 39–43].

Противопоказанием к сдаче фекального материала будет являться и недавняя (в течение последних 6 мес) травматизация кожи иглой (нанесение татуировок, прокол различных частей тела, иглоукалывание) [1, 40, 42].

Критерии исключения донора из программы: недавняя (менее 2 мес до момента скрининга) острая кишечная инфекция, в том числе неподтвержденная, а также вакцинация живым аттенуированным вирусом в течение последних 6 мес; прием гормона роста, коровьего инсулина и концентратов факторов свертывания крови [1, 40, 42, 43].

Некоторые исследователи во избежание развития антибиотикорезистентности рекомендуют исключать из списка потенциальных доноров работников здравоохранения, контактирующих с пациентами, однако имеющиеся данные свидетельствуют о низкой колонизации толстой кишки этой группы лиц антибиотикорезистентными бактериями [42].

По некоторым данным, в США около 90% потенциальных доноров исключаются на I этапе отбора – анкетировании, в Австралии это число составляет около 50% [44, 45].

После успешного прохождения анкетирования потенциальный донор переходит на II этап отбора – лабораторное исследование, которое выполняется для исключения возможности передачи потенциальных патогенов при ТФМ.

Спектр предлагаемых авторами рекомендаций исследований очень широк и не всегда рационален. Обязательными к выполнению являются общий анализ крови с лейкоцитарной формулой, показатели креатинина, аминотрансферазы, аспаргатаминотрансферазы, билирубина; оценивают наличие вирусов гепатитов А, В, С, Е, вируса иммунодефицита человека 1 и 2-го типа, возбудителя сифилиса; на усмотрение исследователей – определение С-реактивного белка. Помимо этого необходимо

проводить исследование на наличие *Strongyloides stercoralis* и других нематод, к примеру, *Ascaris lumbricoides*, *Taenia solium* и *Taenia hominis*, принимая во внимание клинические, социальные и географические особенности доноров [42].

Что касается цитомегаловируса (ЦМВ) и вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ), на данный момент рекомендуется проводить тестирование на наличие ЦМВ и ВЭБ у иммунодефицитных реципиентов до проведения ТФМ. В случае их серонегативности следует рассмотреть возможность проведения соответствующей беседы о рисках и преимуществах ТФМ, включая использование серонегативных по ЦМВ и ВЭБ доноров, а также об альтернативных методах лечения. На сегодняшний день потенциальный донор не исключается из программы при наличии положительных иммуноглобулинов G к ЦМВ или ВЭБ, но стоит рассмотреть возможность участия или исключения таких лиц в случае обнаружения антител класса иммуноглобулина M к ЦМВ или ВЭБ [42].

Следует отметить, что некоторые группы ученых помимо перечисленных исследований рекомендуют анализировать у доноров показатели СОЭ, γ-глутамилтрансферазы, щелочной фосфатазы, электролитов, альбумина, проводить выявление антител к Т-лимфотропному вирусу человека 1 и 2-го типа и возбудителю амебиаза [1, 39–41, 43].

Что касается исследования кала у потенциального донора, рекомендуется выявлять возбудителей кишечных инфекций (включая сальмонеллы, шигеллы, кампилобактерии, иерсинии, холерный вибрион), в частности, обязательно выявление Shiga-токсинпродуцирующей *Escherichia coli*, что является актуальным в последнее время ввиду высокой летальности лиц, инфицированных данным возбудителем [1, 39–43]. Также рекомендуется выявление *S. difficile*, антибиотикорезистентных бактерий (включая ванкомицин-резистентные энтерококки, метициллин-резистентный золотистый стафилококк, грамотрицательные бактерии, продуцирующие карбапенемазы и вырабатывающие β-лактамазу расширенного спектра), возбудителей вирусных инфекций (норовирус, ротавирус, аденовирус) [46]; в некоторых рекомендациях предлагается выявлять в кале донора астровирусы и саповирусы, хотя данных о необходимости их определения у здоровых, бессимптомных доноров недостаточно [1, 39–43]. Немаловажным является выявление в кале простейших и яиц гельминтов, включая выявление *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium*, *Isospora*, *Microsporidia*, *Blastocystis hominis* и *Dientamoeba fragilis* [1, 39–43].

В случаях, когда планируется проведение ТФМ через верхние отделы ЖКТ, целесообразным считается выявление антигенов *Helicobacter pylori* [1, 40–42]. Возможно проведение теста на кальпротектин, хотя данных, подтверждающих необходимость его оценки у здоровых доноров, недостаточно [42].

При проведении всех перечисленных исследований рекомендуется использовать типовые методы тестирования (бактериологический метод, методы серодиагностики, полимеразная цепная реакция) в соответствии с национальными стандартами [42].

После успешного прохождения тестирования и лабораторной диагностики возникает вопрос: как часто необходимо проходить скрининг потенциального донора? На сегодняшний день однозначного ответа на этот вопрос нет. По данным международного руководства, опубликованного

в 2019 г., следует проводить регулярное тестирование донора каждые 8–12 нед. Как и в случае других видов донорства, необходимо обеспечить постоянную сохранность донорского материала даже после первоначального отбора и утверждения донора.

В голландских рекомендациях имеются указания, что донор должен пройти скрининг повторно через 2 мес после первоначального обследования, используя аналогичные тесты, кроме исследований на ЦМВ и ВЭБ, выполняемых 1 раз в год, при условии первоначального отрицательного результата. За 2 нед до повторного скрининга собирается донорский материал, который может быть использован для лечения пациента в случае успешного прохождения донором повторного скрининга [39].

## Сбор, обработка, хранение материала

После отбора «идеальных» доноров планируются процедуры сбора, обработки и, при необходимости, хранения фекального материала.

Существует два способа использования донорского материала: введение реципиенту свежего или замороженного фекального материала. Использование свежего донорского материала теряет свою актуальность ввиду коротких сроков хранения и неудобного режима сбора как для медицинского персонала, так и для донора с реципиентом и создает предпосылки к созданию банков фекального биоматериала, количество которых растет во всем мире: OpenBiome (США, 2012), Netherlands Donor Feces Bank (Нидерланды, 2016), Asia Microbiota Bank (Гонконг, 2016), Microbioma.org (Испания, 2016) и др.

При использовании свежего донорского материала большинство исследователей рекомендуют производить сбор биоматериала в специальный одноразовый контейнер непосредственно в месте, где будет происходить обработка фекального материала. Если выполнить это невозможно, собранные биообразцы следует как можно быстрее доставить к месту дальнейшей обработки: от сбора биообразца до введения фекального материала реципиенту должно пройти не более 6 ч [3, 47]. Временные промежутки могут быть несколько увеличены в случае охлаждения биоматериала до 4°C или хранения при более низкой температуре (но не при замораживании, поскольку повторные циклы замораживания–оттаивания могут повлиять на качество фекального материала) [2, 40].

Конечная суспензия должна быть четко маркирована и храниться при температуре -80°C [48–50]. Сроки хранения готового замороженного материала варьируют от 6 мес до 2 лет при условии соблюдения температурного режима, однако рекомендуется использовать донорский материал в течение 1 года с момента подготовки [43, 51–54]. Хранение при температуре -20°C допустимо, однако это может привести к деградации чувствительных микробных популяций (например, бактериоидов), поэтому такой материал рекомендуют использовать в течение 2 мес [55]. В день проведения ТФМ фекальная суспензия размораживается на водяной бане при температуре +37°C и вводится в течение 6 ч с момента размораживания [56].

## Способы введения

Все способы доставки донорского материала реципиенту делятся в зависимости от пути введения: через верхние или нижние отделы ЖКТ [57].

Введение фекальной суспензии через верхние отделы ЖКТ возможно во время эзофагогастродуоденоскопии, а также при использовании назогастрального зонда или гастростомической трубки. Минимальное количество донорского материала для введения через верхние отделы ЖКТ составляет 12,5 г фекалий, что соответствует примерно 40–60 мл суспензии. При данном способе введения высок риск нежелательных явлений, обусловленных попаданием патогенных бактерий в верхние отделы пищеварительного тракта и аспирацией донорской суспензии [58].

Помимо введения фекального материала путем эзофагогастродуоденоскопии возможен пероральный прием капсул, содержащих лиофилизат донорских фекалий. Хранение капсул допускается при температуре -20°C, они должны быть использованы в течение 90 мин с момента размораживания. Противопоказаниями к приему капсул являются наличие дисфагии, кишечной непроходимости в анамнезе, выраженной пищевой аллергии, неудачный исход предыдущей попытки ТФМ, прием антибактериальных препаратов [43]. Капсулы – наиболее удобный метод доставки фекального материала, который решает многие психологические и эстетические проблемы данной процедуры, однако высокая стоимость и количество, необходимое для эффективного лечения (более 30 капсул за один прием), ограничивают их применение.

ТФМ может быть проведена через нижние отделы ЖКТ во время колоноскопии, путем введения в виде клизмы, через стому дистального отдела подвздошной кишки либо колостому; один из новых методов доставки – введение донорского биоматериала через колоноскопическую трансэндоскопическую энтеральную трубку [2, 59].

Результаты систематических обзоров и метаанализов демонстрируют более высокие показатели достижения ремиссии при рецидивирующей *C. difficile*-ассоциированной инфекции в случае введения донорского материала путем колоноскопии по сравнению с другими способами доставки. Донорский биоматериал может быть введен в любой отдел ободочной кишки; введение во время колоноскопии как минимум 25–30 г фекалий или 120–150 мл фекальной суспензии считается наиболее безопасным способом доставки донорского материала [60].

Введение донорского материала в виде клизмы может быть использовано у педиатрических пациентов, а также при невозможности проведения колоноскопии. Некоторые протоколы исследований подразумевают возможность многократного введения биоматериала с помощью клизм для повышения эффективности процедуры ТФМ [3, 61, 62]. Преимущества данной методики заключаются в доступности и минимальной инвазивности для пациента, однако ее эффективность ниже, чем при введении путем колоноскопии [3].

Относительно новым способом доставки биоматериала при ТФМ является введение донорского материала путем установки в толстую кишку трансэндоскопической энтеральной трубки (colonic transendoscopic enteral tubing), которая вводится через канал эндоскопа в илеоцекальный угол, закрепляется несколькими зажимами на протяжении всей толстой кишки и выводится через анальное отверстие [59].

Таким образом, на сегодняшний день не существует универсального метода доставки донорского фекального материала, который подходил бы всем пациентам. При рассмотрении способа доставки необходимо учитывать специфику основного заболевания реципиента, отношение самого пациента к различным методам доставки и, конечно же, его психологическое состояние.

## Заключение

ТФМ – это новый и перспективный метод лечения ряда заболеваний, связанных с нарушением состава микробиоты кишечника, однако, несмотря на большое количество

данных, клинических исследований и рекомендаций, остается немало вопросов по его проведению. Если правила подбора доноров на данный момент можно считать систематизированными, то вопросы, касающиеся частоты скрининга доноров, обработки и сроков хранения донорского биоматериала, определения способа доставки, требуют дальнейшего изучения.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

*Работа выполнена за счет средств субсидии, выделенной Казанскому (Приволжскому) федеральному университету для выполнения государственного задания 0671-2020-0058 в сфере*

*научной деятельности в рамках Программы стратегического академического лидерства Казанскому (Приволжскому) федерального университета.*

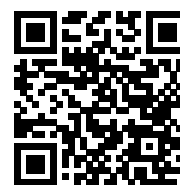
## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Cammarota G, Ianiro G, Tilg H, et al. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut*. 2017;66(4):569-80. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313017
- van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med*. 2013;368:407-15. doi: 10.1056/NEJMoa1205037
- Lee CH, Steiner T, Petrof EO, 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. doi: 10.1001/jama.2015.18098
- Kelly CR, Khoruts A, Staley C, et al. Effect of fecal microbiota transplantation on recurrence in multiply recurrent *Clostridium difficile* infection. *Ann Intern Med*. 2016;165:609-16. doi: 10.7326/M16-0271
- Cammarota G, Masucci L, Ianiro G, et al. Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation by colonoscopy vs. vancomycin for the treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41:835-43. doi: 10.1111/apt.13144
- Hvas CL, Dahl Jorgensen SM, Jorgensen SP, et al. Fecal microbiota transplantation is superior to fidaxomicin for treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection. *Gastroenterology*. 2019;156:1324-32. doi: 10.1053/j.gastro.2018
- Kao D, Roach B, Silva M, et al. Effect of oral capsule- vs colonoscopy-delivered fecal microbiota transplantation on recurrent *Clostridium difficile* infection. *JAMA*. 2017;318:1985-93. doi: 10.1001/jama.2017
- Cammarota G, Ianiro G, Magalini S, et al. Decrease in surgery for *Clostridium difficile* infection after starting a program to transplant fecal microbiota. *Ann Intern Med*. 2015;163:487-8. doi: 10.7326/L15-5139
- Fischer M, Sipe B, Cheng Y-W, et al. Fecal microbiota transplant in severe and severe complicated *Clostridium difficile*: a promising treatment approach. *Gut Microbes*. 2017;8:289-302. doi: 10.1080/19490976.2016.1273998
- Fischer M, Sipe BW, Rogers NA, et al. Faecal microbiota transplantation plus selected use of vancomycin for severe-complicated *Clostridium difficile* infection: description of a protocol with high success rate. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42:470-6. doi: 10.1111/apt.13290
- Weingarden AR, Hamilton MJ, Sadowsky MJ, Khoruts A. Resolution of severe *Clostridium difficile* infection following sequential fecal microbiota transplantation. *J Clin Gastroenterol*. 2013;47:735-7. doi: 10.1097/MCG.0b013e31829004ae
- Ianiro G, Masucci L, Quaranta G, et al. Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation by colonoscopy plus vancomycin for the treatment of severe refractory *Clostridium difficile* infection-single versus multiple infusions. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;48:152-9. doi: 10.1111/apt.14816
- Moayyedi P, Surette MG, Kim PT, et al. Fecal microbiota transplantation induces remission in patients with active ulcerative colitis in a randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2015;149:102-9. doi: 10.1053/j.gastro.2015.04.001
- Costello SP, Hughes PA, Waters O, et al. Effect of fecal microbiota transplantation on 8-week remission in patients with ulcerative colitis. *JAMA*. 2019;321:156-64. doi: 10.1001/jama.2018.20046
- Paramsothy S, Kamm MA, Kaakoush NO, et al. Multidonor intensive faecal microbiota transplantation for active ulcerative colitis: a randomized placebo controlled trial. *Lancet*. 2017;389:1218-28. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30182-4
- Rossen NG, Fuentes S, van der Spek MJ, et al. Findings from a randomized controlled trial of fecal transplantation for patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2015;149:110-8. doi: 10.1053/j.gastro.2015.03.045
- Costello SP, Soo W, Bryant RV, et al. Systematic review with meta-analysis: faecal microbiota transplantation for the induction of remission for active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46:213-24. doi: 10.1111/apt.14173
- Narula N, Kassam Z, Yuan Y, et al. Systematic review and meta-analysis: fecal microbiota transplantation for treatment of active ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23:1702-9. doi: 10.1097/MIB.0000000000001228
- Scaldaferri F, Pecere S, Petito V, et al. Efficacy and mechanisms of action of fecal microbiota transplantation in ulcerative colitis: pitfalls and promises from a first meta-analysis. *Transplant Proc*. 2016;48:402-7. doi: 10.1016/j.transproceed.2015.12.040
- Ianiro G, Bibbò S, Scaldaferri F, et al. Fecal microbiota transplantation in inflammatory bowel disease: beyond the excitement. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93(19):97. doi: 10.1097/MD.0000000000000097
- Sood A, Mahajan R, Singh A, et al. Role of faecal microbiota transplantation for maintenance of remission in patients with ulcerative colitis: a pilot study. *J Crohns Colitis*. 2019;13(10):1311-7. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjz060
- Щербakov П.Л., Белова Н.Д., Генерозов Э.В. и др. Применение фекальной трансплантации в лечении заболеваний пищеварительного тракта (первый клинический опыт). *Доктор.Ру*. 2019;3(158):40-6 [Scherbakov PL, Belova ND, Generozov EV, et al.

- Faecal Transplant in GIT Treatment (Pilot Clinical Experience). *Doctor.Ru*. 2019;3(158):40-6 (In Russ.]. doi: 10.31550/1727-2378-2019-158-3-40-46
23. Halkjaer SI, Christensen AH, Lo BZ, et al. Faecal microbiota transplantation alters gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome: results from a randomized, double-blind placebo-controlled study. *Gut*. 2018;67(12):2107-15. doi: 10.1136/gutjnl-2018-316434
  24. Johnsen PH, Hilpusch F, Cavanagh JP, et al. Faecal microbiota transplantation versus placebo for moderate-to-severe irritable bowel syndrome: a double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group, single-center trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3(1):17-24. doi: 10.1016/S2468-1253(17)30338-2
  25. Holster S, Lindqvist CM, Repsilber D, et al. The effect of allogenic versus autologous fecal microbiota transfer on symptoms, visceral perception and fecal and mucosal microbiota in irritable bowel syndrome. *Clin Transl Gastroenterol*. 2019;10(4):e00034. doi: 10.14309/ctg.0000000000000034
  26. Ianiro G, Eusebi LH, Black CJ, et al. Systematic review with meta-analysis: efficacy of faecal microbiota transplantation for the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;50:240-8. doi: 10.1111/apt.15330
  27. Bajaj JS, Kassam Z, Fagan A, et al. Fecal microbiota transplant from a rational stool donor improves hepatic encephalopathy: a randomized clinical trial. *Hepatology*. 2017;66(6):1727-38. doi: 10.1002/hep.29306
  28. Bajaj JS, Kakiyama G, Savidge T, et al. Antibiotic-associated disruption of microbiota composition and function in cirrhosis is restored by fecal transplant. *Hepatology*. 2018;68:1549-58. doi: 10.1002/hep.30037
  29. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology*. 2012;143:913-6. doi: 10.1053/j.gastro.2012.06.031
  30. Kootte RS, Levin E, Salojarvi J, et al. Improvement of insulin sensitivity after lean donor feces in metabolic syndrome is driven by baseline intestinal microbiota composition. *Cell Metab*. 2017;26:611-9. doi: 10.1016/j.cmet.2017.09.008
  31. Bilinski J, Grzesiowski P, Sorensen N, et al. Fecal microbiota transplantation in patients with blood disorders inhibits gut colonization with antibiotic resistant bacteria: results of a prospective, single-center study. *Clin Infect Dis*. 2017;65:364-70. doi: 10.1093/cid/cix252
  32. Huttner BD, de Lastours V, Wassenberg M, et al. A 5-day course of oral antibiotics followed by faecal transplantation to eradicate carriage of multidrug-resistant Enterobacteriaceae: a randomized clinical trial. *Clin Microbiol Infect*. 2019;25:830-8. doi: 10.1016/j.cmi.2018.12.009
  33. Kuijper EJ, Vendrik KEW, Vehreschild MJGT. Manipulation of the microbiota to eradicate multidrug-resistant Enterobacteriaceae from the human intestinal tract. *Clin Microbiol Infect*. 2019;25:786-9. doi: 10.1016/j.cmi.2019.03.025
  34. Allegretti JR, Kassam Z, Carrellas M, et al. Fecal microbiota transplantation in patients with primary sclerosing cholangitis: a pilot clinical trial. *Am J Gastroenterol*. 2019;114:1071-9. doi: 10.14309/ajg.0000000000000115
  35. Kang DW, Adams JB, Gregory AC, et al. Microbiota transfer therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study. *Microbiome*. 2017;5. doi: 10.1186/s40168-016-0225-7
  36. Wang Y, Wiesnoski DH, Helmink BA, et al. Fecal microbiota transplantation for refractory immune checkpoint inhibitor-associated colitis. *Nat Med*. 2018;24:1804-8. doi: 10.1038/s41591-018-0238-9
  37. Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science*. 2018;359:91-7. doi: 10.1126/science.aan3706
  38. Youlian Z, Haoming X, Hongli H, et al. Are There Potential Applications of Fecal Microbiota Transplantation beyond Intestinal Disorders? *Hindawi BioMed Res Int Vol*. 2019;1-11. doi: 10.1155.2019.3469754
  39. Terveer EM, van Beurden YH, Goorhuis A, et al. How to: Establish and run a stool bank. *Clin Microbiol Inf*. 2017;23(12):924-30. doi: 10.1016/j.cmi.2017.05.015
  40. Mullish BH, Quraishi M, Segal J, et al. The use of faecal microbiota transplant as treatment for recurrent or refractory *Clostridium difficile* infection and other potential indications: joint British Society of Gastroenterology (BSG) and Healthcare Infection Society (HIS) guidelines. *Gut*. 2018;0:1-22. doi: 10.1136/gutjnl-2018-316818
  41. Kump P, Krause R, Steininger C, et al. Empfehlungen zur Anwendung der fäkalen Mikrobiotatransplantation „Stuhltransplantation“: Konsensus der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie (ÖGGH) in Zusammenarbeit mit der Österreichischen Gesellschaft für Infektiologie und Tropenmedizin (OEGIT). *Z Gastroenterol*. 2014;52:1485-92. doi: 10.1055/s-0034-1385562
  42. Cammarota G, Ianiro G, Kelly CR, Mullish BH, et al. International consensus conference on stool banking for faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut*. 2019;68:2111-21. doi: 10.1136/gutjnl-2019-319548
  43. OpenBiome. OpenBiome Quality Metrics. 2019. Available at: <https://static1.squarespace.com/static/50e0c29ae4b0a05702af7e6a/t/5cc2477b36a72a000152b793/1556236156464/Quality+Metrics.pdf>
  44. Kassam Z, Dubois NE, Ling K. 512 – donor health screening for fecal microbiota transplantation: prospective evaluation of 15,317 candidate donors. *Gastroenterology*. 2019;156:100-1. doi: 10.1016/S0016-5085(19)37042-8
  45. Paramsothy S, Borody TJ, Lin E, et al. Donor recruitment for fecal microbiota transplantation. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21:1600-6. doi: 10.1097/MIB.0000000000000405
  46. Food and Drug Administration. Information pertaining to additional safety protections regarding use of fecal microbiota for transplantation – screening and testing of stool donors for multi-drug resistant organisms. 2019. Available at: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/information-pertaining-additional-safety-protections-regarding-use-fecal-microbiota-transplantation>
  47. Chu ND, Smith MB, Perrotta AR, et al. Profiling living bacteria informs preparation of fecal microbiota transplantations. *PLoS One*. 2017. 26;12(1):e0170922. doi: 10.1371/journal.pone.0170922
  48. Satokari R, Mattila E, Kainulainen V, Arkkila PE. Simple faecal preparation and efficacy of frozen inoculum in faecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection – an observational cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41:46-53. doi: 10.1111/apt.13009
  49. Mattila E, Uusitalo-Seppälä R, Wuorela M, et al. Fecal transplantation, through colonoscopy, is effective therapy for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Gastroenterology*. 2012;142:490-6. doi: 10.1053/j.gastro.2011.11.037
  50. Youngster I, Sauk J, Pindar C, et al. Fecal microbiota transplant for relapsing *Clostridium difficile* infection using a frozen inoculum from unrelated donors: a randomized, open-label, controlled pilot study. *Clin Infect Dis*. 2014;58:1515-22. doi: 10.1093/cid/ciu135
  51. Costello SP, Conlon MA, Vuaran MS, et al. Faecal microbiota transplant for recurrent *Clostridium difficile* infection using long-term frozen stool is effective: clinical efficacy and bacterial viability data. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42:1011-8. doi: 10.1111/apt.13366
  52. Adair A, Wigmore SJ. Paid organ donation: the case against. *Annals*. 2011;93:191-2. doi: 10.1308/147870811X565061a
  53. Elliott RJ, Nienga M, Ladha A, et al. Stool processing speed and storage duration do not impact clinical effectiveness of fecal microbiota transplantation across 1,924 *Clostridium difficile* infection patients. *Am J Gastroenterol*. 2016;111. doi: 10.14309/0000434-201610001-00119
  54. Budree S, Elliott RJ, Rao S, et al. Donor stool processing time: the effect on the intestinal microbiome and clinical outcomes of fecal microbiota transplantation in *Clostridium difficile* infection. *Gastroenterology*. 2017;152:1006. doi: 10.1016/S0016-5085(17)33415-7

55. Bahl MI, Bergström A, Licht TR. Freezing fecal samples prior to DNA extraction affects the Firmicutes to Bacteroidetes ratio determined by downstream quantitative PCR analysis. *FEMS Microbiol Lett.* 2012;329:193-7. doi: 10.1111/j.1574-6968.2012.02523.x
56. Sleight SC, Wigginton NS, Lenski RE. Increased susceptibility to repeated freeze-thaw cycles in *Escherichia coli* following long-term evolution in a benign environment. *BMC Evol Biol.* 2006;6:104. doi: 10.1186/1471-2148-6-104
57. Long C, Yu Y, Cui B, et al. A novel quick transendoscopic enteral tubing in mid-gut: technique and training with video. *BMC Gastroenterol.* 2018;18:37. doi: 10.1186/s12876-018-0766-2
58. Shi Y, Dong Y, Huang W, et al. Fecal Microbiota Transplantation for Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Public Library of Science ONE.* 2016;11(6):e0157259. doi: 10.1371/journal.pone.0157259
59. Peng Z, Xiang J, He Z, et al. Colonic transendoscopic enteral tubing: a novel way of transplanting fecal microbiota. *Endosc Int Open.* 2016, 4: 610-3. doi: 10.1055/s-0042-105205
60. Osman M, O'Brien K, Stoltzner Z, et al. Safety and efficacy of fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection from an international public stool bank: results from a 2050-patient multicenter cohort. *Open Forum Infect Dis.* 2016;3. doi: 10.1093/ofid/ofw172.1668
61. Kassam Z, Lee CH, Yuan Y, Hunt RH. Fecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2013;108:500-8. doi: 10.1038/ajg.2013.59
62. Cammarota G, Ianiro G, Gasbarrini A. Fecal microbiota transplantation for the treatment of *Clostridium difficile* infection: a systematic review. *J Clin Gastroenterol.* 2014;48:693-702. doi: 10.1097/MCG.0000000000000046

Поступила 30.03.2020



OMNIDOCTOR.RU