

Трансплантация фекальной микробиоты: прошлое, настоящее и будущее

Н.В. Евдокимова*, Т.В. Черненькая

Лаборатория клинической микробиологии

ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы»

Российская Федерация, 129090, Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3

* Контактная информация: Евдокимова Наталья Витальевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической микробиологии НИИ СП им Н.В. Склифосовского. E-mail: env1111@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

В обзоре обобщены последние данные о результатах применения, показаниях для назначения и способах проведения фекальной микробной трансплантации (FMT), а также рассмотрены перспективы использования и терапевтического потенциала FMT. В последние годы FMT вызывает огромный интерес, особенно в связи с резким ростом числа *Clostridium difficile*-ассоциированных инфекций (CDI). В настоящее время FMT рекомендована в качестве альтернативного метода лечения рецидивирующей CDI, в случае, когда стандартная антимикробная терапия неэффективна. FMT представляет собой введение в кишечник пациента суспендированного биоматериала от здорового донора. Точный механизм того, что происходит при FMT, не совсем ясен, однако предполагается, что таким образом восстанавливается состав и функции микрофлоры кишечника больного. На эффективность FMT влияют способ введения, качество трансплантируемого материала, его количество, а также все лечебные мероприятия, проведенные ранее.

Ключевые слова:

фекальная микробиомная трансплантация, альтернативная терапия, хроническая *Clostridium difficile*-ассоциированная инфекция

Ссылка для цитирования

Евдокимова Н.В., Черненькая Т.В. Трансплантация фекальной микробиоты: прошлое, настоящее и будущее. Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. 2019; 8(2): 160–165. DOI: 10.23934/2223-9022-2019-8-2-160-165

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Благодарности

Исследование не имеет спонсорской поддержки

ЖКТ — желудочно-кишечный тракт

CDI — *Clostridium difficile*-ассоциированная инфекция

FMT — фекальная микробная трансплантация

Важная роль микрофлоры (микробиоты) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в поддержании нормальных физиологических процессов в организме человека уже давно является общепризнанной. Однако до сих пор не известны механизмы, регулирующие взаимоотношения организма человека и микробиоты. Понятно, что взаимовлияние осуществляется сразу на многих уровнях, поэтому попытки как-то односторонне влиять на микробиоту не могут увенчаться успехом. В настоящее время уже имеются многочисленные данные, свидетельствующие о роли тех или иных дисбиотических нарушений в микробиоме ЖКТ при поддержании таких патологических состояний, как ожирение, болезнь Крона, язвенный колит, синдром раздраженного кишечника, жировой гепатоз печени, сахарный диабет, а также аутизм и рассеянный склероз [1, 2]. Слабая эффективность, а иногда и неправомерное использование современных антибактериальных препаратов при лечении дисбиотических нарушений подтолкнули врачей к поиску новых, нетрадиционных методов лечения. Поэтому наблюдаемый в последние годы интерес к фекальной микробиомной трансплантации (сокращенно в англоязычной литературе FMT) далеко не случаен. Этот метод лечения диареи и инфекционных заболеваний ЖКТ насчитывает более 1500 лет, но вспомнили о нем лишь во второй половине XX века.

На сегодняшний день убедительными признаны результаты исследований, подтверждающих высокую эффективность FMT при лечении хронического рецидивирующего псевдомембранозного колита, вызванного *Clostridium difficile* [3–8]. Рост числа случаев псевдомембранозного колита в последние годы уже носит характер эпидемии и охватывает все страны, включая экономически развитые. Особое беспокойство вызывает появление штаммов, устойчивых к антибиотикам [9–14].

ФЕКАЛЬНАЯ МИКРОБИОМНАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ

Суть FMT состоит в переносе микрофлоры фекалий здорового донора в ЖКТ больного реципиента с целью восстановления нарушенной микрофлоры, то есть подселение микрофлоры здоровых доноров и вытеснение патогенной микрофлоры, вызывающей воспалительные заболевания. Фактически FMT представляет собой введение раствора фекалий донора в ЖКТ пациента.

Если обратиться к истории, то этот прием давно использовался в ветеринарии (лечение колитов, сопровождающихся диареей у лошадей). Впервые упоминания о нем находят в медицинских трактатах IV века н.э., найденных в Китае, в которых был описан случай удачного лечения пищевого отравления [6].

Официальная медицина, первоначально не имея достаточно убедительной экспериментальной, доказательно-научной и правовой базы, необходимой для использования в широкой практике любого метода лечения, отнеслась к *FMT* более чем скептически. Кроме того, изначально отсутствовали отработанные подходы к подбору доноров, методы консервации биоматериала и способы его введения. Не решена была и проблема безопасности — оставалось неизвестным, насколько велик риск возникновения побочных явлений, включая тошноту, спазмы, болевой синдром, воспалительные реакции, инфекции [12–16].

Основным результатом *FMT* является заселение толстой кишки пациента микроорганизмами, обитающими в толстой кишке донора, что приводит в конечном итоге к восстановлению высокого видового разнообразия, характерного для микробиома здорового человека [7, 8]. По сути, трансплантируемый при *FMT* материал является своеобразным «сложным пробиотиком». Среди «восстановленных» видов наиболее часто обнаруживают грамположительные микроорганизмы — представители семейств *Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae*, а также клостридии и фузобактерии [7]. Интересно, что результат трансплантации (восстановление многокомпонентного микробиома) у разных пациентов сильно варьировал, хотя донорский материал был один и тот же. Возможно, тому виной не только индивидуальные особенности организма человека, но и ограниченные возможности методов 16S ДНК-секвенирования, с помощью которых проводят идентификацию определенных филогенетических групп микроорганизмов.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ *FMT* ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*-АССОЦИИРОВАННОЙ ИНФЕКЦИИ (*CDI*)

Первая публикация, посвященная применению *FMT* для лечения псевдомембранозного колита, появилась в 1958 г., когда еще не было известно, что *C. difficile* является этиологическим фактором, вызывающим это заболевание (этиологическая роль *C. difficile* была доказана в конце 70-х годов) [17]. Псевдомембранозный колит — это крайнее проявление *CDI*, при которой токсины *C. difficile* вызывают острое воспаление толстой кишки, сопровождающееся появлением диффузной гиперемии, отечности слизистой оболочки с утолщением ее стенки и образованием очагов фибринозного налета («псевдомембран») в виде блестящих желтовато-белого цвета. Результат применения *FMT* оказался вполне обнадеживающим — после первой же процедуры отмечалось улучшение состояния пациента.

К 2014 г. число выполненных и документально подтвержденных *FMT* превысило 500 [17]. При этом первые небольшие рандомизированные контролируемые исследования были проведены только в 2013 г.

В 2013 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (*FDA, USA*) признало за донорским фекальным материалом статус нового исследуемого лекарственного средства (“*investigational new drug*”), которое может быть использовано в ситуации, когда псевдомембранозный колит не поддается лечению с помощью антибиотиков [18, 19]. Данный статус требует множества юридических согласований и не облегчает внедрение *FMT* в широкую практику. К этому времени уже были разработаны методические рекомендации по подбору доноров, стандартизирована процедура криоконсер-

вации биоматериала и его хранения. В США и Европе появились первые банки-хранилища донорского материала, финансовую поддержку которых осуществляли неправительственные организации, например, “*OpenBiome*” (США).

В настоящее время в медицинском сообществе утвердилось представление о том, что *FMT* является эффективным методом борьбы с рецидивирующей *CDI*. Для постановки диагноза хронической (рекуррентной) *CDI* считается достаточным наличие таких признаков, как рецидив заболевания после первоначальной терапии, наличие токсина и частый стул (не менее 3 раз в сут). Эффективность антибиотикотерапии в случае хронической *CDI* варьирует от 30 до 88% и зависит от выбранной схемы лечения, а также от числа рецидивов [9–14]. Чем выше частота рецидивов, тем ниже эффективность проводимой терапии. Использование таких препаратов, как метронидазол, бацитроцин и ванкомицин не дает ожидаемых результатов. Чуть более активным в сравнении с ванкомицином показал себя фидаксомицин (15% vs. 25%; $p=0,005$) [9]. Следует отметить, однако, что в данном исследовании проводили лечение первого рецидива. Эти результаты нельзя экстраполировать на ситуацию с множественными эпизодами *CDI*.

В 2016 г. прошла Европейская согласительная конференция, посвященная правомерности использования *FMT* [20]. Ведущие эксперты из 10 европейских стран попытались выработать единые подходы к оценке возможности использования *FMT* при лечении не только *CDI*, но и других заболеваний, таких как воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит), функциональные и аутоиммунные заболевания кишечника. Отмечался недостаток рандомизированных контролируемых исследований с высокой степенью доказательности. Чуть более многочисленной была когорта исследований с умеренной степенью доказательности — многоцентровые *well-designed* исследования, опирающиеся на обширный клинический материал, но не рандомизированные. Рассматривались и результаты с низкой степенью доказательности, когда не менее 80% экспертов принимали их как заслуживающие доверия.

Анализ накопленных данных показал, что *FMT* может однозначно быть рекомендована для лечения хронической (рецидивирующей) *CDI*, как умеренной, так и тяжелой формы. Об этом свидетельствуют результаты двух открытых рандомизированных контролируемых исследований [4, 21], показавших более высокую эффективность *FMT* в сравнении с лечением ванкомицином (процент пациентов с положительной динамикой — 90% и 94% vs. 31% и 26%). Следует отметить, однако, что выборка (число пациентов) и срок наблюдений были небольшими. Целесообразность лечения первичной *CDI*-инфекции пока не имеет убедительных клинических подтверждений [20]. Отсутствуют и достоверные доказательства эффективности использования *FMT* для лечения первого эпизода *CDI*-инфекции, вызванной антибиотикорезистентными штаммами *C. difficile* (так называемая “*refractory CDI*”), при которой не удается справиться с *C. difficile*-ассоциированной диареей с помощью антибактериальных препаратов.

Особо следует сказать о проблемах, связанных с консервированием трансплантируемого материала. Были проведены масштабные исследования для

сравнения эффективности использования стандартно замороженных образцов и свежего материала [22–26]. Использование замороженного и только что отобранного биоматериала не выявило значимых различий. При этом отмечалось незначительное число нежелательных побочных эффектов при условии тщательного грамотного подбора донора и оптимального способа введения материала.

В настоящее время процедура криоконсервации образцов биоматериалов детально проработана. Она включает этапы разведения в физиологическом растворе, добавление глицерина, замораживание при -80°C . Все это должно быть выполнено не позднее 6 часов после отбора материала. В случае невозможности быстрого замораживания допускается хранение в анаэробных условиях при температуре $20\text{--}30^{\circ}\text{C}$, как минимум, еще несколько часов [20, 22]. Обработку образцов перед замораживанием допустимо проводить и в аэробных условиях, поскольку не менее трети видов микробиома кишечника здоровых доноров составляют анаэробные грамположительные спорообразующие виды бактерий, способные в виде спор переживать длительные периоды контакта с кислородом [27].

Требования, предъявляемые к донорам, практически универсальны. В случае *FMT* они включают исследование крови и кала на содержание широкого круга бактериальных, вирусных и паразитарных патогенов. Но, кроме того, список требований расширен и учитываются такие параметры, как проживание в странах с тропическим и субтропическим климатом, в которых циркулируют свои весьма специфические бактериальные, вирусные и паразитарные инфекции. Также для донора запрещен прием антибиотиков и иммуномодуляторов в течение 3 месяцев, предшествующих сдаче материала. Учитываются не только наследственные заболевания, но и такие показатели, как психический и неврологический статус, работа в медицинской, ветеринарной области [20].

Европейская согласительная конференция рассмотрела необходимое количество трансплантируемого материала и способы его введения пациенту. Минимально достаточным считается введение $30\text{--}50\text{ г}$ материала и 150 мл физиологического раствора. В течение 3 сут перед трансплантацией для подавления активности *C. difficile* пациенту должна быть проведена антибиотикотерапия (ванкомицин или фидаксомицин). За $12\text{--}48\text{ ч}$ до трансплантации введение антибиотиков следует прекратить [20].

Относительно способа введения (в ходе колоноскопии, с помощью клизмы, через назогастральный зонд или гастростому), следует отметить отсутствие каких-либо предпочтений [28]. На практике чаще других используют колоноскопию и клизму, преимущество которых состоит в возможности введения большого количества суспензии объемом до 500 мл . Кроме того, можно применять более жидкую суспензию, а процедуру проводить с большей скоростью. Введение с помощью клизмы — самый простой и доступный способ. Чаще всего его используют в педиатрической практике и для пациентов реанимационных отделений, преимущественно пожилого возраста [21]. Введение материала через верхние отделы пищеварительного тракта с помощью гастроскопа, назогастрального зонда или через гастростому, по данным некоторых исследований, дает несколько более высокий процент

осложнений (рвота, спазм желудка, аспирационная пневмония, острая воспалительная реакция) [29, 30]. Кроме того, введение через верхние отделы пищеварительного тракта имеет ряд ограничений: малый объем материала ($25\text{--}50\text{ мл}$) и низкая скорость введения [20]. В настоящее время большие надежды возлагают на разработку капсульных форм, содержащих трансплантируемый биоматериал [20].

Говоря о неблагоприятных последствиях проведения *FMT*, следует отметить, что случаи тяжелых осложнений со смертельным исходом чрезвычайно редки, и возникают, как правило, у пациентов реанимационных отделений (обусловлены особой тяжестью состояния пациентов) [27–30]. Целесообразность применения *FMT* в таких случаях пока не имеет убедительных подтверждений.

Лечение псевдомембранозного колита возможно только при неоднократном проведении *FMT* [19, 30]. Успех лечения во многом зависит от степени тяжести состояния больного, связанной с наличием сопутствующих патологий, предшествующей антибиотикотерапии, частоты и длительности пребывания в стационарах и т.д. Даже объем вводимого материала оказывается важным, поскольку с учетом многократности проведения эффект сильно возрастает.

Наиболее слабое место в исследовании терапевтического эффекта *FMT* — отсутствие учета средне- и долгосрочных последствий, когда пациент переходит на этап амбулаторного лечения. Пока срок наблюдений редко превышает 8 нед [18, 20].

ПРИМЕНЕНИЕ *FMT* ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДРУГИХ ПАТОЛОГИЙ

Продолжаются исследования возможностей *FMT* для лечения других воспалительных заболеваний ЖКТ, не связанных с *CDI*, которые чаще всего сопровождаются теми или иными дисбиотическими нарушениями. Обнадешивающие результаты получены при использовании *FMT* для лечения язвенного колита [31, 32], синдрома раздраженного кишечника [33]. Относительно болезни Крона и других аутоиммунных заболеваний пока не существует единого мнения, однако необходимость коррекции микрофлоры ЖКТ ни у кого не вызывает сомнений. Исследуется возможность коррекции состояния ЖКТ с помощью *FMT* в трансплантологии при лечении реакции острого иммунного ответа после введения стволовых клеток [34]. Кроме того, *FMT* пытаются применять в комплексном лечении метаболического синдрома, а также для коррекции аутизма у детей при комплексной терапии [20]. Доказательная база для лечения этих патологий пока недостаточна, но имеются и обнадеживающие результаты.

ПРАКТИКА ПРИМЕНЕНИЯ *FMT* ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ *CDI* В РОССИИ

В России учет числа *CDI* пока не ведется. Но эта проблема, несомненно, существует и требует своего решения. Национальная ассоциация специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (НП «НАСКИ»), раз в 3 года выпускает Федеральные клинические рекомендации «*Clostridium difficile*-ассоциированная диарея». Последние рекомендации были изданы в 2017 г. Первые пересадки культур нормальной кишечной микрофлоры в России успешно прошли в ЦНМТ в Академгородке г. Новосибирска. В Москве в ФНКЦ ФМБА РФ и в ФНКЦ физико-химической медицины созданы научно-исследовательские программы по лечению воспалительных заболеваний

кишечника и антибиотико-ассоциированной диареи методом трансплантации кишечной микробиоты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Правомерность использования метода трансплантации фекальной микробиоты для лечения *Clostridium difficile*-ассоциированных инфекций уже не вызывает сомнения. На сегодняшний день доказана эффективность фекальной микробиомной трансплантации при лечении хронических форм *Clostridium difficile*-ассоциированных инфекций у взрослых пациентов. Однако в европейском медицинском сообществе, так и в российском, технические, экономические и организационно-правовые вопросы, связанные с повсеместным внедрением фекальной микробиомной трансплантации в широкую практику пока не регламентированы. Исследовательский статус применения фекальной микробиомной трансплантации как в Европе, так и

в России не позволяет значительно расширить ее использование в реальной практике, в том числе тор-мозит создание специализированных центров и единого банка биоматериалов для трансплантации.

Проблема безопасности того или иного метода лечения всегда остается одной из наиболее острых. Поэтому продолжается изучение долгосрочных последствий применения фекальной микробной трансплантации.

Представление о микробиоме человека как об особом «органе», способном регулировать работу всех систем организма человека, позволяет предполагать более широкий терапевтический потенциал фекальной микробиомной трансплантации. Уже сделаны попытки и получены обнадеживающие результаты использования ее в трансплантологии, при лечении аутоиммунных заболеваний, метаболического синдрома и даже коррекции аутизма.

ЛИТЕРАТУРА

- Colman R.J., Rubin D.T. Fecal microbiota transplantation as therapy for inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2014; 8(12): 1569–1581. PMID: 25223604PMCID. DOI: 10.1016/j.crohns.2014.08.006.
- Smits L.P., Bouter K.E., de Vos W.M., et al. Therapeutic potential of fecal microbiota transplantation. *Gastroenterology*. 2013; 145 (5): 946–953. PMID: 24018052. DOI:10.1053/j.gastro.2013.08.058.
- Lessa F.C., Mu Y., Bamberg W.M., et al. Burden of *Clostridium difficile* infection in the United States. *Engl J Med*. 2015; 372(9): 825–834. PMID: 25714160. DOI: 10.1056/NEJMoa1408913.
- Rubin T.A., Gessert C.E., Aas J., Bakken J.S. Fecal microbiome transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection: report on a case series. *Anaerobe*. 2013; (19): 22–26. PMID: 23182843. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2012.11.004.
- Van Nood E., Vrieze A., Nieuwdorp M., et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med*. 2013; 368(5): 407–415. PMID: 23323867. DOI: 10.1056/NEJMoa1205037.
- Khoruts A., Dicksved J., Jansson J.K., Sadowsky M.J. Changes in the composition of the human fecal microbiome after bacteriotherapy for recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *J Clin Gastroenterol*. 2010; 44(5): 354–360. PMID: 20048681. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181c87e02.
- Song Y., Garg S., Girotra M., et al. Microbiota dynamics in patients treated with fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection. *PLoS One*. 2013; 8 (11): e81330. PMID: 24303043. DOI: 10.1371/journal.pone.0081330.
- Jalanka J., Mattila E., Jouhten H., et al. Long-term effects on luminal and mucosal microbiota and commonly acquired taxa in faecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection. *BMC Med*. 2016; 14(1): 155. PMID: 27724956. DOI: 10.1186/s12916-016-0698-z.
- Loo V.G., Poirier L., Miller M.A., et al. A predominantly clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality. *N Engl J Med*. 2005; 353(23): 2442–2449. PMID: 16322602. DOI: 10.1056/NEJMoa051639.
- Louie T.J., Miller M.A., Mullane K.M., et al. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med*. 2011; 364(5): 422–431. PMID: 21288078. DOI: 10.1056/NEJMoa0910812.
- Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. URL: <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>
- Johnson S. Recurrent *Clostridium difficile* infection: a review of risk factors, treatments, and outcomes. *J Infect*. 2009; 58(6): 403–410. PMID: 19394704. DOI: 10.1016/j.jinf.2009.03.010.
- Surawicz C.M., McFarland L.V., Greenberg R.N., et al. The search for a better treatment for recurrent *Clostridium difficile* disease: use of high-dose vancomycin combined with *Saccharomyces boulardii*. *Clin Infect Dis*. 2000; 31(4): 1012–1017. PMID: 11049785. DOI: 10.1086/318130.
- McFarland L.V., Elmer G.W., Surawicz C.M. Breaking the cycle: treatment strategies for 163 cases of recurrent *Clostridium difficile* disease. *Am J Gastroenterol*. 2002; 97 (7): 1769–1775. PMID: 12135033. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2002.05839.x.
- Cornely O.A., Miller M.A., Louie T.J., et al. Treatment of first recurrence of *Clostridium difficile* infection: fidaxomicin versus vancomycin. *Clin Infect Dis*. 2012; 55 Suppl 2: S154–61. PMID: 22752865. DOI: 10.1093/cid/cis462.
- Gerding D.N., Muto C.A., Owens R.C. Measures to control and prevent *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis*. 2008; 46(Suppl 1): S43–49. PMID: 1817722. DOI: 10.1086/521861.
- Wilson K.H. The microecology of *Clostridium difficile*. *Clin Infect Dis*. 1993; 16 (Suppl 4): S214–8. PMID: 8324122.
- Cammarota G., Ianiro G., Gasbarrini A. Fecal microbiota transplantation for the treatment of *Clostridium difficile* infection: a systematic review. *J Clin Gastroenterol*. 2014; 48(8): 693–702. PMID: 24440934. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000046.
- Guidance for Industry: Enforcement Policy Regarding Investigational New Drug Requirements for Use of Fecal Microbiota for Transplantation to Treat *Clostridium difficile* Infection Not Responsive to Standard Therapies. US Government DoHaHS, Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research. Jul. 2013. URL: <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Vaccines/ucm361379.htm>
- Cammarota G., Ianiro G., Tilg H., et al. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut*. 2017; 66 (4): 569–580. PMID: 28087657. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-313017.
- 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(9): 835–843. PMID: 2572880. DOI: 10.1111/apt.13144.
- 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(2): 142–149. PMID: 26757463. DOI: 10.1001/jama.2015.18098.
- 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(6): 487–488. PMID: 26370022. DOI: 10.7326/L15-5139.
- Fischer M., Sipe B.W., Rogers N.A., 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(4): 470–476. PMID: 26096320. DOI: 10.1111/apt.13290.
- Weingarden A.R., Hamilton M.J., Sadowsky M.J., Khoruts A. Resolution of severe *Clostridium difficile* infection following sequential fecal microbiota transplantation. *J Clin Gastroenterol*. 2013; 47(8): 735–737. PMID: 23632358. DOI: 10.1097/MCG.0b013e31829004ae.
- Satokari R., Mattila E., Kainulainen V., Arkkila P.E. 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(1): 46–53. PMID: 25355279. DOI: 10.1111/apt.13009.
- Browne H.P., Forster S.C., Anonye B.O., et al. Culturing of ‘unculturable’ human microbiota reveals novel taxa and extensive sporulation. *Nature*. 2016; 533(7604): 543–546. MID: 27144353. DOI: 10.1038/nature17645.
- Drekonja D., Reich J., Gezahegn S., et al. Fecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2015; 162(9): 630–638. PMID: 25938992. DOI: 10.7326/M14-2693.
- Frank J., Hogenauer C., Grochenig H.P., et al. Safety of fecal microbiota transplantation in patients with chronic colitis and immunosuppressive treatment [abstract]. *J Crohns Colitis*. 2015; 9: S245.
- Baxter M., Ahmad T., Colville A., Sheridan R. Fatal aspiration pneumonia as a complication of fecal microbiota transplant. *Clin Infect Dis*. 2015; 61(1): 156–157. PMID: 25805303. DOI: 10.1093/cid/civ247.

31. Fischer M., Kao D., Mehta S.R., et al. Predictors of early failure after fecal microbiota transplantation for the therapy of *Clostridium difficile* infection: a multicenter study. *Am J Gastroenterol.* 2016; 111(7): 1024–1031. PMID: 27185076. DOI: 10.1038/ajg.2016.180.
32. Moayyedi P., Surette M.G., Kim P.T., et al. Fecal microbiota transplantation induces remission in patients with active ulcerative colitis in a randomized controlled trial. *Gastroenterol.* 2015; 149(1): 102–109. PMID: 25857665. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.04.001.
33. Holvoet T., Joossens M., Wang J., et al. Assessment of faecal microbial transfer in irritable bowel syndrome with severe bloating. *Gut.* 2017; 66(5): 980–982. PMID: 27511198. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312515.
34. Kakhana K., Fujioka Y., Suda W., et al. Fecal microbiota transplantation for patients with steroid-resistant/dependent acute graft-versus-host disease of the gut. *Blood.* 2016; 128(16): 2083–2088. PMID: 27461930. DOI: 10.1182/blood-2016-05-717652.

REFERENCES

1. Colman R.J., Rubin D.T. Fecal microbiota transplantation as therapy for inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis.* 2014; 8(12): 1569–1581. PMID: 25223604. PMCID. DOI: 10.1016/j.crohns.2014.08.006.
2. Smits L.P., Bouter K.E., de Vos W.M., et al. Therapeutic potential of fecal microbiota transplantation. *Gastroenterology.* 2013; 145(5): 946–953. PMID: 24018052. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.08.058
3. Lessa F.C., Mu Y., Bamberg W.M., et al. Burden of *Clostridium difficile* infection in the United States. *Engl J Med.* 2015; 372(9): 825–834. PMID: 25714160. DOI: 10.1056/NEJMoa1408913.
4. Rubin T.A., Gessert C.E., Aas J., Bakken J.S. Fecal microbiome transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection: report on a case series. *Anaerobe.* 2013; 19(1): 22–26. PMID: 23182843. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2012.11.004.
5. Van Nood E., Vrieze A., Nieuwdorp M., et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med.* 2013; 368(5): 407–415. PMID: 23323867. DOI: 10.1056/NEJMoa1205037.
6. Khoruts A., Dicksved J., Jansson J.K., Sadowsky M.J. Changes in the composition of the human fecal microbiome after bacteriotherapy for recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *J Clin Gastroenterol.* 2010; 44(5): 354–360. PMID: 20048681. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181c87e02.
7. Song Y., Garg S., Girotra M., et al. Microbiota dynamics in patients treated with fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection. *PLoS One.* 2013; 8(11): e81330. PMID: 24303043. DOI: 10.1371/journal.pone.0081330.
8. Jalanka J., Mattila E., Jouhten H., et al. Long-term effects on luminal and mucosal microbiota and commonly acquired taxa in faecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection. *BMC Med.* 2016; 14(1): 155. PMID: 27724956. DOI: 10.1186/s12916-016-0698-z.
9. Loo V.G., Poirier L., Miller M.A., et al. A predominantly clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality. *N Engl J Med.* 2005; 353(23): 2442–2449. PMID: 16322602. DOI: 10.1056/NEJMoa051639.
10. Louie T.J., Miller M.A., Mullane K.M., et al. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med.* 2011; 364(5): 422–431. PMID: 21288078. DOI: 10.1056/NEJMoa0910812.
11. Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. Available at: <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/ar-threats-2013-508.pdf> (Accessed 28 May 2019).
12. Johnson S. Recurrent *Clostridium difficile* infection: a review of risk factors, treatments, and outcomes. *J Infect.* 2009; 58(6): 403–410. PMID: 19394704. DOI: 10.1016/j.jinf.2009.03.010.
13. Surawicz C.M., McFarland L.V., Greenberg R.N., et al. The search for a better treatment for recurrent *Clostridium difficile* disease: use of high-dose vancomycin combined with *Saccharomyces boulardii*. *Clin Infect Dis.* 2000; 31(4): 1012–1017. PMID: 11049785. DOI: 10.1086/318130.
14. McFarland L.V., Elmer G.W., Surawicz C.M. Breaking the cycle: treatment strategies for 163 cases of recurrent *Clostridium difficile* disease. *Am J Gastroenterol.* 2002; 97(7): 1769–1775. PMID: 12135033. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2002.05839.x.
15. Cornely O.A., Miller M.A., Louie T.J., et al. Treatment of first recurrence of *Clostridium difficile* infection: fidaxomicin versus vancomycin. *Clin Infect Dis.* 2012; 55 Suppl 2: S154–161. PMID: 22752865. DOI: 10.1093/cid/cis462.
16. Gerding D.N., Muto C.A., Owens R.C. Measures to control and prevent *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis.* 2008; 46(Suppl 1): S43–49. PMID: 1817722. DOI: 10.1086/521861.
17. Wilson K.H. The microecology of *Clostridium difficile*. *Clin Infect Dis.* 1993; 16(Suppl 4): S214–218. PMID: 8324122.
18. Cammarota G., Ianiro G., Gasbarrini A. Fecal microbiota transplantation for the treatment of *Clostridium difficile* infection: a systematic review. *J Clin Gastroenterol.* 2014; 48(8):693–702. PMID: 24440934. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000046.
19. Guidance for Industry: Enforcement Policy Regarding Investigational New Drug Requirements for Use of Fecal Microbiota for Transplantation to Treat *Clostridium difficile* Infection Not Responsive to Standard Therapies. *US Government DoHaHS, Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research.* Jul 2013. Available at: <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Vaccines/ucm361379.htm> (Accessed 28 May 2019).
20. Cammarota G., Ianiro G., Tilg H., et al. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut.* 2017; 66(4): 569–580. PMID: 28087657. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-313017.
21. 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(9): 835–843. PMID: 2572880. DOI: 10.1111/apt.13144.
22. 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(2): 142–149. PMID: 26757463. DOI: 10.1001/jama.2015.18098.
23. 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(6): 487–488. PMID: 26370022. DOI: 10.7326/L15-5139.
24. Fischer M., Sipe B.W., Rogers N.A., 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(4): 470–476. PMID: 26096320. DOI: 10.1111/apt.13290.
25. Weingarden A.R., Hamilton M.J., Sadowsky M.J., Khoruts A. Resolution of severe *Clostridium difficile* infection following sequential fecal microbiota transplantation. *J Clin Gastroenterol.* 2013; 47(8): 735–737. PMID: 23632358. DOI: 10.1097/MCG.0b013e31829004ae.
26. Satokari R., Mattila E., Kainulainen V., Arkkila P.E. 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(1): 46–53. PMID: 25355279. DOI: 10.1111/apt.13009.
27. Browne H.P., Forster S.C., Anonye B.O., et al. Culturing of ‘unculturable’ human microbiota reveals novel taxa and extensive sporulation. *Nature.* 2016; 533(7604): 543–546. DOI: 10.1038/nature17645.
28. Drekonja D., Reich J., Gezahegn S., et al. Fecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2015; 162(9): 630–638. PMID: 25938992. DOI: 10.7326/M14-2693.
29. Frank J., Hogenauer C., Grochenig H.P., et al. Safety of fecal microbiota transplantation in patients with chronic colitis and immunosuppressive treatment [abstract]. *J Crohns Colitis.* 2015; 9: S245.
30. Baxter M., Ahmad T., Colville A., Sheridan R. Fatal aspiration pneumonia as a complication of fecal microbiota transplant. *Clin Infect Dis.* 2015; 61(1): 136–137. PMID: 25805303. DOI: 10.1093/cid/civ247.
31. Fischer M., Kao D., Mehta S.R., et al. Predictors of early failure after fecal microbiota transplantation for the therapy of *Clostridium difficile* infection: a multicenter study. *Am J Gastroenterol.* 2016; 111(7): 1024–1031. PMID: 27185076. DOI: 10.1038/ajg.2016.180.
32. Moayyedi P., Surette M.G., Kim P.T., et al. Fecal microbiota transplantation induces remission in patients with active ulcerative colitis in a randomized controlled trial. *Gastroenterol.* 2015; 149(1): 102–109. PMID: 25857665. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.04.001.
33. Holvoet T., Joossens M., Wang J., et al. Assessment of faecal microbial transfer in irritable bowel syndrome with severe bloating. *Gut.* 2017; 66(5): 980–982. PMID: 27511198. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312515.
34. Kakhana K., Fujioka Y., Suda W., et al. Fecal microbiota transplantation for patients with steroid-resistant/dependent acute graft-versus-host disease of the gut. *Blood.* 2016; 128(16): 2083–2088. PMID: 27461930. DOI: 10.1182/blood-2016-05-717652.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Евдокимова Наталья Витальевна

кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической микробиологии ГБУЗ НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ, ORCID: 0000-0001-7473-8727.

Черненко Татьяна Витальевна

кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией клинической микробиологии ГБУЗ НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ, ORCID: 0000-0002-6167-7117.

Received on 15.11.2018

Accepted on 21.11.2018

Поступила в редакцию 15.11.2018

Принята к печати 21.11.2018

Fecal Microbiota Transplantation: Past, Present and Future

N.V. Yevdokimova*, T.V. Chyornenkaya

Laboratory of Clinical Microbiology
N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine
3 Bolshaya Sukharevskaya Square, Moscow 129090, Russian Federation

* **Contacts:** Natalya V. Yevdokimova, Cand. Biol. Sci., Senior Researcher of the Laboratory of Clinical Microbiology, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Department. E-mail: env1111@yandex.ru

ABSTRACT In this review, we have summarized the latest evidence, indications, and methods of fecal microbiota transplantation (FMT), and analyzed the prospects and therapeutic potentials of this procedure. In recent years, FMT has attracted great interest, especially due to the global *Clostridium difficile* infection (CDI). FMT is now recommended as alternative therapy for recurrent CDI when standard treatment with antibiotics fails. It involves putting suspended biomaterial with intestinal microorganisms of a healthy donor into the intestine of a patient. Although the exact mechanism of action is not entirely clear, it is believed to restore the composition and function of the intestinal microbiota in diseased patients. The efficacy varies depending on the route of administration, quality and volume of donor biomaterial, and treatment before the procedure.

Keywords: fecal microbiota transplantation, alternative therapy, recurrent *Clostridium difficile* infection

For citation Yevdokimova N.V., Chyornenkaya T.V. Fecal microbiota transplantation: past, present and future. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care*. 2019; 8(2): 160–165. DOI: 10.23934/2223-9022-2019-8-2-160-165 (In Russian)

Conflict of interest Authors declare lack of the conflicts of interests

Acknowledgments The study had no sponsorship

Affiliations

Natalya Vitalyevna Yevdokimova Cand. Biol. Sci., Senior Researcher of the Laboratory of Clinical Microbiology, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, ORCID: 0000-0001-7473-8727.

Tatyana Vitalyevna Chyornenkaya Cand. Med. Sci., Head of the Laboratory of Clinical Microbiology, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, ORCID: 0000-0002-6167-7117.