

Современные способы лечения кишечных дисбиозов у больных раком толстой кишки.

А.А. Захаренко, А.Н. Суворов, И.В. Шлык, О.А. Тен, А.С. Натха, А.А. Трушин, М.А.

Беляев, Д.О. Акуличев, Ш.Р. Джамилев, Д.А. Зайцев, В.А. Рыбальченко.

ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8; телефон: 8 (812) 499-68-95; эл. почта: info@1spbgtmu.ru

Резюме

У больных колоректальным раком в периоперационном периоде, выявляются выраженные изменения микробиоценоза толстой кишки, который характеризуется изменением количественного и качественного состава микрофлоры. Отмечается значительное подавление анаэробного микробного компонента, прежде всего бифидобактерий и лактобацилл. В результате размножаются сапрофитные микробы с высокой устойчивостью к лекарственным препаратам, приобретающие патогенные свойства. Наиболее известным представителем таких микроорганизмов является патогенный штамм *Clostridium difficile*, часто провоцирующий развитие псевдомембранозного колита. В зависимости от степени дисбиоза проводятся различные схемы консервативной терапии, а при тяжелых дисбиотических изменениях, в том числе выраженных диареях ассоциированных *Clostridium difficile* – фекальная трансплантация.

Ключевые слова: колоректальный рак, дисбиоз толстой кишки, антибиотик-ассоциированная диарея, фекальная трансплантация.

Modern methods of treatment of intestinal dysbiosis in patients with colon cancer.

A.A. Zakharenko, A.N. Suvorov, I.V. Shlyk, O.A. Ten, A.S. Natkha, A.A. Trushin, M.A. Belyaev, D.O. Akulichev, S.R. Dzhamilov, D.A. Zaycev, V.A. Rybalchenko.
I.P.Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Russia, Saint Petersburg, L'va Tolstogo str. 6/8, 197022; phone.: 8 (812) 499-68-95; e-mail: info@lspbmgmu.ru

Abstract

In patients with colorectal cancer in the perioperative period, revealed pronounced changes microbiocenosis of colon, which is characterized by a change in the quantitative and qualitative composition of microflora. It showed a significant inhibition of anaerobic microbial component mainly bifidobacteria and lactobacilli. As a result, saprophytic microbes multiply with highly resistant to drugs, acquire pathogenic properties. The most prominent representative of such microorganisms is a pathogenic strain of *Clostridium difficile*, often provokes the development of pseudomembranous colitis. Depending on the degree of dysbiosis held various schemes of conservative therapy, and in severe dysbiotic changes, including pronounced diarrhea associated *Clostridium difficile* - fecal transplantation.

Keywords: colorectal cancer, colon dysbiosis, antibiotic-associated diarrhea, fecal transplantation.

В настоящее время уже не вызывает сомнений важнейшая роль нормальной микрофлоры кишечника в поддержании жизнедеятельности организма. (Бельмер С.В. с соавт., 2006). Нарушение состава микрофлоры человека, а, следовательно, и ее функции, сопровождается не только развитием кишечных расстройств (диарея, запор, синдромы

мальдигестии и мальабсорбции), но и негативным влиянием на общесоматические регуляторные процессы.

Согласно последним данным толстая кишка человека населена приблизительно 100 трлн. бактерий, относящихся к 36 000 видов (1011 бактерий на грамм кишечного содержимого), образующим его микрофлору. (Gill S.R., 2006) Нормальная микрофлора здорового человека участвует в формировании иммунологической реактивности организма человека, предотвращает развитие в кишечнике патогенных микробов, синтезирует витамины (фолиевую кислоту, цианокобаламин, филлохиноны) и физиологически активные амины, осуществляет гидролиз токсичных продуктов метаболизма белков, жиров и углеводов, предотвращая эндотоксинемию. В процессе жизнедеятельности микроорганизмов, относящихся к нормальной микрофлоре, образуются органические кислоты, которые снижают рН среды и, тем самым, препятствуют размножению патогенных, гнилостных и газообразующих микроорганизмов. Бифидобактерии, лактобактерии, эубактерии, пропионбактерии и бактериоиды усиливают гидролиз белков, сбраживают углеводы, омыляют жиры, растворяют клетчатку и стимулируют перистальтику кишечника. Бифидо- и эубактерии, а также эшерихии за счет своих ферментных систем участвуют в синтезе и всасывании витаминов, а также незаменимых аминокислот. Бактериальные модулины бифидо- и лактобактерии стимулируют лимфоидный аппарат кишечника, увеличивают синтез иммуноглобулинов, интерферона и цитокинов, подавляя развитие патогенных микробов. Кроме того, модулины усиливают активность лизоцима. Анаэробные бактерии вырабатывают биологически активные вещества (бета-аланин, 5-аминовалериановую и гамма-аминомасляную кислоты), медиаторы, оказывающие влияние на функции пищеварительной и сердечно-сосудистой систем, а также на органы кроветворения.

Нарушение состава микрофлоры человека, а, следовательно, и ее функции, сопровождается не только развитием кишечных расстройств (диарея, запор, синдромы мальдигестии и мальабсорбции), но и негативным влиянием на общесоматические регуляторные процессы. Так, дисбиозы кишечника различной локализации могут определять развитие или влиять на течение гиперхолестеринемии, коагулопатий, поражений суставов и системных заболеваний соединительной ткани, злокачественных новообразований желудка, толстой кишки, грудной железы, нарушений водно-солевого, углеводного и пуринового обмена, острой мезентериальной ишемии, спонтанного бактериального перитонита, печеночной энцефалопатии, синдрома «трансплантат против

хозяина». Наличие дисбиотических нарушений может способствовать появлению нарушений менструального цикла и бесплодия, снижению эффективности гормональных противозачаточных средств, приводить к преждевременным родам, неонатальной анемии и кахексии, а также прогрессированию кариеса. Поэтому дисбиоз кишечника представляет собой не только общемедицинскую, но и социальную проблему (Калинин А.В. с соавт., 2007; Барышников Н.В. с соавт., 2009)

Имеются ряд результатов исследований, свидетельствующих о наличии у больных колоректальным раком дисбактериоза кишечника, который характеризуется изменением количественного и качественного состава микрофлоры.

По данным З.А. Афанасьевой с соавт. У 82,7% больных колоректальным раком имеется снижение численности бифидобактерий, у 71,1% — лактобактерий, у 53,8% — молочнокислых бактерий, у 48% — энтерококков, у 50% больных — эшерихий с нормальной ферментацией. У 48% больных была повышена численность условно-патогенной микрофлоры, среди которой преобладали *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp. и дрожжеподобные грибы рода *Candida* (Афанасьева З.А. с соавт., 2012).

В.И. Жуков с соавторами в результате изучения микробиоценоза химуса толстой кишки, обнаружили у больных колоректальным раком, по сравнению с условно здоровыми, значительное снижение количества бифидобактерий - на 70,9%, бактериоидов на 82,5%, лактобацилл на 66,0%, и цитратсинтезирующих энтеробактерий на 52,3%. Вместе с тем, установлено повышение общего количества эшерихий на 27,2%, из них лактозоотрицательных на 33,1%; гемолитических форм на 124,6%. Из неферментирующих микроорганизмов наблюдалось увеличение числа колоний энтерококков на 32,9%; стафилококков на 188,5%, пептострептококков на 43,8%, клостридий на 129,0% и дрожжеподобных грибов на 346,7%. Среди условно-патогенных микроорганизмов у больных раком толстой кишки выявлены синегнойная палочка, гемолитические энтерококки, коагулазоположительные стафилококки и дрожжевые грибы рода *Candida albicans*.

При наличии той или иной степени дисбиоза, пациентам с колоректальным раком, в процессе предоперационной подготовки толстой кишки назначаются слабительные, проводят механическую очистку толстой кишки, что еще более ухудшает состояние микрофлоры толстой кишки. На фоне качественной подготовки к операции толстой кишки, отмечено уменьшение микробная обсемененность, в основном внутрипросветной флоры: бифидобактерии до 10^4 , бактериоиды 10^5 , лактобациллы 10^2 , молочнокислый стрептококк 10^4 , спорообразующие анаэробные клостридии 10^1 , эшерихии 10^4 , виды *Proteus* 10^2 , виды

Klebsiella 10², стафилококки 10¹, виды *Enterococcus* 10¹, дрожеподобные грибы 10¹. (Ханевич М.Д., 2003)

При сравнительном изучении просветного и пристеночного микробиоценоза толстой кишки у больных с хирургическими колопроктологическими заболеваниями, перенесших операцию на толстой кишке, отмечается прогрессирование дисбиотических изменений микрофлоры толстой кишки. Все больные выписываются из стационара с той или иной степенью тяжести дисбиоза кишечника, что указывает на необходимость их дальнейшего наблюдения с систематическим исследованием и адекватной коррекцией нарушений кишечной микрофлоры (Кондакова Н.Е., 2004).

В хирургической практике, с целью проведения предоперационной и интраоперационной профилактики инфекционных осложнений, назначают антибактериальные препараты, которые подавляют рост не только патогенных микроорганизмов, но и нормальную микрофлору. В результате размножаются сапрофитные микробы с высокой устойчивостью к лекарственным препаратам, приобретающие патогенные свойства (Bauer M., 2009).

У больных, получающих антибактериальную терапию, может развиваться диарея, вызванная дисбиозом кишечника (антибиотик-ассоциированная диарея). Частота такой диареи колеблется в пределах 5–25% (Парфенов А.И., 2001). Причиной ее является снижение количества микробов, чувствительных к антибиотику, и появление резистентных штаммов, отсутствующих в норме. Наиболее известным представителем таких микроорганизмов является патогенный штамм *Clostridium difficile*, часто провоцирующий развитие псевдомембранозного колита. Но причиной диареи, ассоциированной с антибиотиками, могут быть и другие микробы, способные усиливать секрецию ионов и воды, повреждать стенку кишки. Это стафилококки, протей, дрожжевые грибы, энтерококки, синегнойная палочка, клебсиелла (Скворцов В.В., 2008).

В колоректальной хирургии псевдомембранозный колит усугубляет тяжесть послеоперационного периода. Описаны случаи релапаротомии по поводу осложнений псевдомембранозного колита – токсической дилатации, некроза толстой кишки. Летальность при развитии тяжелых форм псевдомембранозного колита составляет 6 - 30% (Gilca R. et al., 2005; Bartlett J.C., 2006; McDonald L.C. et al., 2007), а по некоторым данным достигает 54% (Roberts K., 2008).

Таким образом, в доступной литературе имеются данные о выраженных нарушениях кишечной микробиоты у больных с колоректальным раком в период предоперационной подготовки а также на фоне антибиотикопрофилактики.

В зависимости от характера изменений просветной микрофлоры толстой кишки выделяют четыре степени дисбактериоза:

1 степень – характеризуется уменьшением количества бифидо- и/или лактобактерий на 1–2 порядка. Возможно снижение или повышение содержания кишечных палочек с появлением небольших титров измененных форм (свыше 15%).

2 степень – определяется при наличии одного вида условно-патогенных микроорганизмов в концентрации не выше 10^4 или при обнаружении ассоциаций условно-патогенных бактерий в небольших титрах (10^3 – 10^4). Для нее характерны высокое содержание лактазоотрицательных кишечных палочек (не более 10^4) или E.coli с измененными ферментативными свойствами (не способных гидролизовать лактозу).

3 степень – регистрируется при выявлении условно-патогенных микроорганизмов в высоких титрах как одного вида, так и в ассоциациях. Размножение аэробной микрофлоры: стафилококки, протей, гемолитические энтерококки, клебсиеллы, цитробактеры.

4 степень – отсутствие бифидобактерий, значительное уменьшение количества лактобактерий, кишечных палочек. Глубокие изменения количественных соотношений облигатных и факультативных микроорганизмов, их биологических свойств, накопление энтеро- и цитотоксинов (может быть и сепсис).

Основой лечения дисбиоза кишечника считаются: функциональное питание, пробиотические препараты (пробиотики, пребиотики, симбиотики), витамины и микроэлементы, антимикробные препараты.

При дисбактериозе 1 и 2 степени тяжести течения отмечается снижение на 1–3 порядка количества бифидобактерий, лактобацилл и полноценных кишечных палочек. Клинические проявления слабо выражены или отсутствуют. Для восстановления микробного баланса при таком субклиническом течении рекомендуется функциональное питание в сочетании с молочными продуктами, витаминами, микроэлементами (морские водоросли, спирулина).

Функциональное питание включает пектины и пищевые волокна, то есть пребиотики, продукты гидролиза которых в гомеостатической регуляции углеводного, липидного и белкового обмена общепризнанны. Главным субстратом для бактериальной ферментации являются пищевые волокна: полисахариды стенки растительных клеток, неорганические

вещества, белковые комплексы, а также гликопротеиды пристеночного слоя слизи, слущенные эпителиальные клетки. Небольшую роль в гидролизе играют бифидобактерии.

При бактериальной ферментации пищевых волокон, компоненты их гидролиза (короткоцепочечные жирные кислоты, мембранные фосфолипиды, комплекс протеинов) в толстой кишке способствует восстановлению микробных ассоциаций, иммунного статуса кишечника, пролиферации эпителия, секреции слизи (Bengmark S. 1996; Andersson R. 1997; Барановский А.Ю. 2000)

При 3 степени тяжести течения дисбиоза отмечается значительное подавление анаэробного микробного компонента, прежде всего бифидобактерий (10^{5-6}) и лактобацилл. Это сопровождается избыточным размножением различных видов условно-патогенных микроорганизмов и патогенной газообразующей микрофлоры, снижением количества полноценных эшерихий, размножением протеев, золотистого стафилококка и др.

Лечебный комплекс, включает функциональное питание и пробиотики (эубиотики): бифидумбактерин, колибактерин, бификол, аципол, ацилакт, которые назначают дифференцированно в зависимости от характера нарушения микробиоценоза кишечника. Их saniрующее и восстановительное действие на микробный баланс кишечника обусловлено продукцией антибактериальных веществ, ингибирующих рост потенциально патогенных бактерий, и высокой способностью к адгезии к кишечному эпителию. Это повышает колонизацию, антиинфекционную резистентность кишечного барьера, стимулирует его лимфоидный аппарат (Коршунов В.М. с соавт. 1996; Fuller R. et al. 1997). В то же время есть мнение, что микробы, выращенные искусственно, являются инородными для организма определенного человека и отторгаются вследствие биологической несовместимости. Биотехнологические пробиотики не имеют возможности внедряться внутрь биопленки кишечника и поэтому пребывают в нем транзиторно как микрофлора пищи. Это признают производители пробиотиков, подтверждая, что их добавки не восполняют дефицит соответствующих содержимому пробиотика микроорганизмов, но стимулируют рост облигатной микрофлоры (Суворов А.Н. с соавт. 2012).

При 4 степени тяжести дисбиоза могут отсутствовать бифидобактерии, резко уменьшается количество лактобацилл и кишечных палочек с типичными свойствами. Наблюдается выраженная пищевая непереносимость, функциональные расстройства пищеварительной системы (диарея, запор) вследствие разбалансированного кишечного микробиоценоза. В этих случаях может быть показано антибактериальное лечение.

Применение антибиотиков широкого спектра действия должно быть строго обосновано, так как под их воздействием может усиливаться степень выраженности дисбактериоза, возможен переход одного вида дисбиоза в другой. Применение антибиотиков подавляет жизнеспособность бифидо- и лактобактерий, их адгезивные свойства и антагонистическую активность, способствует проникновению условно-патогенных микроорганизмов во внутреннюю среду организма.

При назначении антибактериальных препаратов при дисбактериозе (синдроме избыточного роста бактерий) необходимо четко представлять, когда и какими препаратами следует восстановить кишечный микробиоценоз. Антибактериальные препараты показаны лишь при выраженных клинических симптомах дисбиоза 3 и 4 степени тяжести течения. Лечение проводится на основе функционального питания и приема пробиотиков. Назначаются такие антимикробные препараты, как интетрикс, энтерол, эрсефурил, нифуроксазид.

Препаратом выбора является интетрикс, который оказывает быстрый бактерицидный эффект, восстанавливает баланс сапрофитной микрофлоры, в том числе и при протейном дисбиозе. Чувствительны к интетриксу и дрожжеподобные грибы рода *Candida*. Из пробиотиков назначаются линекс, наринэ и биофлор, которые больной принимает от трех до шести недель.

Можно назначать и другие пробиотики и антимикробные препараты и/или антибиотики. Важно, чтобы антибактериальные препараты оказывали санирующее действие в полости кишки, – лечение ими проводится на фоне приема пробиотиков. Больной продолжает прием пробиотиков и по окончании курса лечения противомикробными лекарствами. На всех этапах лечения дисбиоза III и IV степени тяжести в комплекс лечения следует включать и пребиотики.

Целесообразно назначать витамины группы B, которые участвуют в метаболизме кишечной микрофлоры, биосинтезе нейромедиатора ацетилхолина, регулируют моторику кишечника (Лобзин Ю.В. с соавт. 1999г.)

При диарее рекомендуются сорбенты: смекта, билигнин, полифепан, активированный уголь. Более высокую терапевтическую эффективность проявляет смекта вследствие мукопротективного действия, – она адсорбирует бактерии, токсины и желчные кислоты, защищает слизистую оболочку от их повреждающего действия, снижает газообразование, нормализует моторику. В случаях упорной диареи для уменьшения кишечной секреции воды и электролитов назначают лоперамид (имодиум).

При наличии запора следует рекомендовать отруби и миотропные спазмолитики, слабительные средства. Наиболее эффективно устраняет запоры пребиотик лактулоза и ее препараты с осмотическим эффектом (форлакс, нормазе), а также препараты, усиливающие перистальтику кишечника (мукофальк).

В терапии диареи, ассоциированной с *C. difficile*, применяется два сильных антибиотика - ванкомицин и фидаксомицин. Но и они все чаще оказываются бессильными, особенно против штамма *C. difficile* PCR 027/NAP1 (у 30-60% пациентов случаются рецидивы заболевания). Из-за столь сильной устойчивости ко многим антибиотикам *C. Difficile* называют «супер-бактерией». (Gravel D. et al., 2007, Hookman P. et al., 2009., Rasko D. 2012)

Недостаточная эффективность, побочные эффекты, высокий уровень рецидивирования, рост частоты колэктомии, высокая стоимость курса терапии антибиотиками - все это аргументы далеко не в пользу антибиотикотерапии. Поэтому был предложен простой, недорогой метод восстановления нормальной флоры кишечника - фекальная трансплантация микробиоматериала.

Трансплантация фекальной микробиоты, также известная как «фекальная бактериотерапия», представляет собой одномоментную терапевтическую процедуру, которая позволяет быстро восстановить нормальный состав бактериальной флоры в толстой кишке.

Использование фекального материала для лечения болезней является очень древним методом. Формально история фекальной трансплантации насчитывает уже более 1600 лет. Впервые случай фекальной трансплантации (под названием «жёлтый суп») был описан в IV столетии нашей эры в Древнем Китае. Китайские врачи применяли чужие фекалии для лечения пищевых отравлений и диареи. (Zhang F. et al. 2012). Во время Второй мировой войны немецкие солдаты в Северной Африке сообщали, что бедуины в качестве лекарства от дизентерии использовали свежий верблюжий навоз, который у них считался очень эффективным средством (Oliva-Hemker 2015).

Первые процедуры фекальной трансплантации, в виде клизмы, были проведены в клиниках США в 1958 году, но без особого регулирования. Трансплантация проводилась 4-м пациентам с псевдомембранозным колитом, вызванным *Staphylococcus pyogenes*. (B. Eiseman et al., 1958, Brandt L.J. et al., 2012).

В 1983 году впервые использована фекальная трансплантация, также при помощи клизмы, пациентам с псевдомембранозным колитом вызванным *C. difficile*. (Schwan et al., 1983).

До 1989 года, фекальная трансплантация проводилась при помощи удерживающей клизмы (Bakken J.S. et al., 2011). В 1991 году был предложен альтернативный метод введения фекальной микробиоты через назогастральный зонд (Aas J. et al., 2003), в 1998 - при помощи гастроскопии (Lund-Tonnesen S. et al., 1998), в 2000 году колоноскопии (Persky S. et al., 2000).

На протяжении многих десятилетий трансплантация фекальной микробиоты проводилась всего в нескольких центрах во всем мире и, как правило, лишь в качестве крайней меры для больных с рецидивирующей инфекцией *C. difficile*. С 50-х годов прошлого столетия в мире выполнено более 5000 трансплантаций фекальной микробиоты. Более чем 90% манипуляций закончились выздоровлением пациентов с *Clostridium difficile* инфекцией. При этом не наблюдалось никаких побочных эффектов.

Исследования, проведенные австралийским гастроэнтерологом Т.Т. Vorody с соавторами позволили расширить список показаний для проведения фекальной трансплантации. Помимо лечения патологий кишечника фекальная трансплантация стала использоваться в терапии таких заболеваний, как болезнь Паркинсона, сахарный диабет, ревматоидный артрит и др. (Vorody T.J. et al., 2008). В том же году Александр Червонский с коллегами из Университета Чикаго (США), работая с лабораторными мышами в безмикробной среде, обнаружили, что при заселении кишечника мышей бактериями, вызывающими аутоиммунный процесс, происходит повреждение клеток поджелудочной железы, вырабатывающих инсулин, и у мышей возникает диабет 1 типа. Когда производили замену бактерий кишечника мышей другой микрофлорой, также обитающей в кишечнике человека, у большинства мышей наступало выздоровление от диабета (Li Wen. et al., 2008).

В декабре 2011 г. группа бразильских исследователей опубликовала результаты исследований, которые еще раз продемонстрировали, насколько бактерии, заселяющие кишечник, могут влиять на иммунную систему организма и возникновение диабета. Ученые взяли для анализа линию мышей, невосприимчивых к инсулину из-за особенностей иммунитета, что характерно для диабета 2 типа, и заменили их бактериальную флору на другую. В результате у мышей исчезли признаки диабета, то есть они стали нормально реагировать на инсулин.

На сегодняшний день имеются множество работ, описывающих положительный эффект фекальной трансплантации в лечении диарей вызванной инфекцией *Clostridium difficile*. Успех достигался в 96% случаев, и в 98% случаях при рецидиве инфекции *Clostridium difficile*.

В настоящее время считается, что донором может быть как родственник или знакомый пациента, так и незнакомый ему человек (Borody T. et al., 2004; Gough E. et al., 2011; Rohlke E. et al., 2010). Имеются работы, где были использованы доноры-волонтеры. (Aas J. et al., 2003; Borody T. et al., 2004; Bowden T. et al., 1981; Garborg et al., 2010; Hamilton M. et al., 2012; Kassam Z. et al., 2012; Lund-Tonnesen S. et al., 1998). S. Lund-Tonnesen et al., (1998) его коллеги использовали гомологичные фекалии из 1 здорового донора в 18 пациентов. В общей сложности 15 пациентов были излеченными, у 3 пациентов с наиболее тяжелым колитом, результат отрицательный. Z. Kassam et al. (2012), пролечили 27 пациентов, с помощью двух доноров для всех пациентов, разрешение симптомов в 88% (22/27). Остальным пяти пациентам (5/27) выполнили повторную фекальную трансплантацию, у трех разрешение симптомов, в результате вторичное излечение в 93% (Caricilli [A.M.](#) et al., 2011).

Перед выполнением трансплантации фекальной микробиоты следует детально оценить анамнез донора, провести полноценный физикальный осмотр, уделяя особое внимание состоянию желудочно-кишечного тракта и возможности его инфицирования. Перед проведением фекальной трансплантации осуществляют скрининг образцов фекалий и крови доноров на наличие патогенных микроорганизмов и вирусов. Большинство исследователей основываются на результатах полного общего анализа крови, функциональных биохимических проб печени, анализа на наличие гепатита А, В, С, ВИЧ, сифилиса, рутинного культурального исследования кала, выявления токсина *C. difficile* с помощью ПЦР, обнаружения яиц и цист в кале, антигена *Giardia*, паразитов. В более расширенных вариантах выполняют тестирование в отношении HTLV I/II, *Helicobacter pylori*, цитомегаловируса, вируса Эпштейна-Барр, содержания в кале *Cyclospora*, *Isospora*, *Cryptosporidium* (Bakken J.S. et al., 2011).

Предполагается, что наиболее безопасным донором кишечной микрофлоры для больного является человек с такой же группой крови и схожими генетическими особенностями и образом жизни. Считается, что донор не должен разделять с пациентом жилое помещение, так как существует большая вероятность того, что они могут иметь один и тот же тип дефектной микрофлоры.

Клинически донор должен иметь нормальный ежедневный стул и в последние 6 месяцев не принимать антибиотики, не иметь в анамнезе воспалительные заболевания кишечника, а также быть клинически здоровым. Донор также должен пройти обследование на наличие *C. difficile* для исключения бессимптомного носительства.

Подготовка образца заключается в растворении или гомогенизации экскрементов в физиологическом растворе или пастеризованном коровьем молоке, до вязко-жидкостной суспензии. Забор материала должен производиться в течение 24 часов (Bakken J.S. et al., 2011; Landy J. et al., 2011), в идеале в течении 6 часов (Aas J. et al., 2003; Bakken J.S. et al., 2011; Kelly C. et al., 2012; Landy J. et al., 2011; Mattila E. et al., 2011; Mellow M. et al., 2011; Rohlke F. et al., 2010; Russell G. et al., 2010). Его гомогенизируют с помощью блендера. Затем смесь фильтруется - консистенция должна быть приемлемой для прохождения через назогастральный зонд или канал колоноскопа. Полученный раствор используют немедленно. Перед его введением реципиенту проводят глубокую чистку кишечника. Также рекомендуют приостановить прием антибиотиков за 2-3 дня до процедуры, если это возможно. Приблизительно за один час до процедуры реципиент должен принять 2 таблетки слабительного. Оно будет способствовать продвижению гомогенизата по кишечнику.

Наиболее часто используемыми путями введения являются назогастральный или назоеюнальный (с помощью зонда) и толстая кишка (с применением колоноскопа или клизмы). Чаще всего в настоящее время прибегают к кишечному пути трансплантации фекальной микробиоты при помощи колоноскопа. При этом реципиентам предварительно назначается полная доза ванкомицина (125 мг 4 раза в сутки перорально) с отменой за 2 суток до запланированного проведения процедуры фекальной трансплантации (Borody T.J. et al., 2003; Yoon S.S. et al., 2010; Garborg K. et al., 2010). За день до процедуры пациентам назначается полиэтиленгликолевое слабительное, которое является стандартом в клинике при подготовке к колоноскопии и применяется до процедуры с целью удаления остаточных количеств антибиотика и фекалий (Persky S.E. et al., 2000). После этого больным проводится полное колоноскопическое исследование. При отсутствии очевидных признаков воспалительных заболеваний кишечника выполняется биопсия слизистой оболочки с целью исключения лимфоцитарного колита. Большая часть подготовленного донорского материала (220-240 мл) вводится через биопсийный канал колоноскопа в терминальный отдел подвздошной кишки или в купол слепой кишки пациента. Также в некоторых случаях небольшие порции материала (50 мл) можно вводить в области толстой кишки, где был визуализирован выраженный дивертикулез. Проводимые восстановительные манипуляции идентичны тем, которые обычно используются во время стандартной колоноскопии.

Упрощенный протокол трансплантации фекальной микробиоты. При введении материала в нижние отделы желудочно-кишечного тракта при помощи клизмы

реципиенту предварительно рекомендуется пероральный прием ванкомицина (500 мг дважды в сутки в течение 7 дней) с последующим однократным пероральным лаважем раствором полиэтиленгликоля с электролитами (3-4 л). После этого через клизму вводится 200-300 г кала донора, суспендируемого в 200-300 мл стерильного физиологического раствора. Пациентам рекомендуется удерживать клизму в течение не менее 6 ч. Предварительный прием лоперамида (2 мг, а затем дополнительно в дозе 2 мг каждые 2 ч, в общей сложности до 8 мг) может помочь увеличить время удержания клизмы (Rohlke F. et al., 2010). Введение повторяют ежедневно в течение пяти дней. Во время лечения больным рекомендуется придерживаться диеты с высоким содержанием пищевых волокон, чтобы создать благоприятные условия для колонизации введенных бактерий.

Введение через верхние отделы желудочно-кишечного тракта – альтернативный путь введения через назогастральный или назоюнальный зонд. Подготовка пациента и кала аналогична процедуре, используемой в отношении больных, которым вводят трансплантат через нижние отделы желудочно-кишечного тракта. Однако в дополнение к антибиотикам и слабительным пациенты должны получить определенную дозу ингибитора протонной помпы (например, омепразол 20 мг) накануне вечером и утром перед процедурой для снижения кислотности желудка. Процедура обычно проводится под наркозом; назоюнальный зонд вводят в тонкую кишку, размещение подтверждается рентгенологически перед выполнением инфузии. При использовании данного метода, обычно, достаточно однократной инстилляции от 25 до 30 г фекалий, разведенных в 50 мл физиологического раствора. В некоторых случаях зонд рекомендуется оставлять на месте в течение пяти дней для проведения повторных инфузий (Aas J. et al., 2003; MacConnachie A.A. et al., 2009; Rubin T.A. et al., 2009 Russell G. et al., 2010).

Результаты проведенных исследований.

В 2003 году, J. Aas с соавт., провели ретроспективное исследование 18 случаев фекальной бактериотерапии, больным с диареей ассоциированной *Clostridium difficile*, показавшее ее существенное благоприятное воздействие. Эффективность лечения составила 94%. Пациенты отметили исчезновение признаков заболевания и нормализацию кишечной функции в течение 12-24 часов (Aas J. et al., 2003).

Опубликован обзор результатов 16 исследований (2 обзора, 14 статей), проведенных с 1958 до 2008 годы. Который показал, что, из 159 пациентов с инфекцией *C. Difficile*, получивших одну или более процедур фекальной бактериотерапии, у 91% отмечено клиническое улучшение в течение нескольких дней (Van Nood E. et al., 2009).

F. Rohlke с соавт., в 2010 году опубликовал результаты исследования 19 случаев трансплантации донорского стула посредством колоноскопии пациентам с инфекцией *C. Dificile*. После процедуры у всех 19 пациентов наступил период без рецидивов, который длился от 6 месяцев до 5 лет (Rohlke F. et al., 2010).

Описан результат фекальной бактериотерапии путем колоноскопии у 12 пациентов с инфекцией *C. Dificile*. У всех получен скорый и длительный клинический ответ (Yoon S.S. et al., 2010).

В 2013 году в the new England journal of medicine опубликованы результаты исследования, которое показало, что у пациентов с колитом, вызванным *C.difficile*, фекальная трансплантация более эффективно предотвращала рецидивы, чем лечение оральным ванкомицином.

В 2013 году представители CDC, США определили проблему инфекции *C.difficile*, как топовую в рейтинге заболеваний, способствующих распространению устойчивости к антибиотикам.

Согласно данным систематического обзора ученых из Отдела по делам ветеранов системы здравоохранения Миннеаполиса (США), фекальная трансплантация является эффективным и относительно безопасным методом лечения рецидивирующего колита, вызванного *C. difficile*. Выводы специалистов опубликованы в онлайн в журнале «Annals of Internal Medicine».

D. [Drekonja](#) с соавторами. проанализировали ряд работ, в которых рассмотрен вопрос применения фекальной трансплантации при первичном, рецидивирующем и устойчивом колите, вызванном *C. difficile*. В основу выводов легли результаты двух работ. В 1-м исследовании когорту составили 43 пациента с рецидивирующей *C. difficile* инфекцией, разделенные на 3 группы. Участникам 1-й группы после 4–5 дней применения ванкомицина проводили фекальную бактериотерапию с помощью назогастрального зонда. Представители 2-й группы на протяжении 14 дней получали только ванкомицин. В 3-й группе в дополнение к ванкомицину пациентам рекомендовали проводить кишечный лаваж (длительность курса 14 дней). Через 3 месяца у 81% больных 1-й, 31% - 2-й, 23% - 3-й группы была отмечена регрессия симптоматики. Если после 1-го рецидива болезни только 8 из 43 пациентов согласились на фекальную бактериотерапию, то уже после ее однократного применения 97% участников решили прибегнуть к повторному курсу. Цель 2-го исследования - сравнение эффективности разных методик проведения фекальной бактериотерапии при помощи назогастрального зонда и с использованием колоноскопа у 20 пациентов с рецидивирующей *C. difficile* инфекцией. Результаты работы

свидетельствовали об улучшении клинической картины у 70% участников, независимо от выбранной техники фекальной бактериотерапии. Авторы публикации рассмотрели данные 21 серии случаев с изучением действенности фекальной бактериотерапии при первичной, рецидивирующей и устойчивой *C. difficile* инфекции. В целом, у 85% лиц с рецидивирующей и первичной формой заболевания отмечали регрессию симптомов и отсутствие дальнейших рецидивов. В то же время результаты анализа 7 исследований применения фекальной бактериотерапии у пациентов с устойчивой формой болезни не были показательными: колебались от 0 до 100% (в среднем 55%) ([Drekonja D. et al., 2014](#)).

В 2012-2013 годах была испытана процедура имплантации не человеческого стула, а полученных из него культивированных микроорганизмов. Полученный продукт называется «RePOOPulate», и пока он протестирован только на 2 пациентах, показав положительные результаты. Использование RePOOPulate ничего общего с назначением пробиотиков не имеет. Препарат состоит из доминирующих бактерий толстого кишечника и требует специальной обработки. Исследователи предупреждают, что прежде чем, он станет широко доступным, его нужно тщательно изучить. Бактериотерапия успешно применяется при диарее ассоциированной *Clostridium difficile*. Однако, при других заболеваниях и клинических симптомах, этот метод необходимо считать экспериментальным, и использовать только в рамках исследований.

У пациентов с колоректальным раком имеются признаки дисбиоза, которые прогрессируют на фоне предоперационной подготовки, оперативного вмешательства и антибактериальной профилактики и терапии. Снижается количество облигатной анаэробной флоры толстой кишки, на фоне этого происходит рост условно-патогенной флоры в том числе *Clostridium difficile*. Развиваются глубокие изменения количественных соотношений облигатных и факультативных микроорганизмов, их биологических свойств, накопление энтеро- и цитотоксинов, что приводит к выраженным кишечным расстройствам. В связи с появлением новых вирулентных штамов *Clostridium difficile* возросла частота, угрожающих жизни осложнений (кишечная непроходимость, перфорация, фульминантный колит, токсический мегаколон). Консервативная терапия требует длительного времени и часто оказывается не эффективной. В связи с этим необходима разработка современной периоперационной внутрисветной терапии пациентов с колоректальным раком. Решение данной проблемы, включая проблему антибиотикорезистентности некоторых патогенных микроорганизмов – фекальная трансплантация.

Библиографический список:

1. Ханевич М. Д. Колоректальный рак. Выбор хирургического лечения при толстокишечной непроходимости – СПб.: Аграф+, 2008. – 136 с.
2. Gill S.R., Pop M., Deboy R.T. et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science* 2006; 312: 1355–1359.
3. Жуков В.И., Перепадя С.В., Зайцева О.В., Моисеенко А.С., Гордиенко Н.А., Бондаренко М.А. Особенности микробиоценоза кишечника у больных колоректальным раком 2010г.
4. Исследование профиля микробиоценоза кишечника у больных колоректальным раком. Жуков В.И., Перепадя С.В., Зайцева О.В., Моисеенко О.В., Перепадя О.В., Горбач Т.В. УДК 616.351-006-089 Харьков. 2010г.
5. Ханевич М.Д., Шашолин М.А., Зязин А.А. Колоректальный рак. Подготовка толстой кишки к операции. Москва 2003г.
6. Кондакова Н.Е. Кишечный дисбиоз и его коррекция у больных с хирургическими заболеваниями толстой кишки. Москва 2004г.
7. Bauer M., Kuijper E., van Dissel J. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection (CDI) // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2009; 15: 1067–79.
8. Парфенов А.И., Осипов Г.А., Богомолов П.О. Дисбактериоз кишечника // *Консилиум-Медикум.* - 2001. - Т.3, N 6.
9. Скворцов В.В. Дисбиоз кишечника и антибиотик-ассоциированная диарея // *Лечащий врач.* – Волгоград 2008. - N 2. - С. 43-47.
10. Bartlett J.C. Narrative review: the new epidemic of *Clostridium difficile*-associated enteric disease // *Ann. Intern. Med.* 2006; 145(10): 758- 64.
11. Gilca R, Fortin E, Hubert B et al. Surveillance des diarrhees associees a *Clostridium difficile* au Quebec – Bilan du 22 aout 2004 au 20 aout 2005. *Inst Nat Sante Publ Quebec.* 2005. 25
12. McDonald L.C. et al. Recommendation for surveillance of *Clostridium difficile*-associated disease // *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* 2007;28(2):140-5.
13. Roberts K. et al. Die Verbreitung von *Clostridium difficile* Sporen durch die Luft // *Krh-Hyg.* 2008; 30 Heft: 158-162.

14. С. В. Бельмер, А. В. Малкоч, Кишечная микрофлора и значение пребиотиков для ее функционирования. *Москва 2006г.*
15. Барышников Н.В., Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П. Синдромы избыточного бактериального роста (дисбиоза) в тонкой кишке и дисбиоза толстой кишки // Вестник Клуба панкреатологов. Санкт-Петербург — 2009. — № 1(2). — С. 86.-90.
16. Калинин А.В., Хазанов А.И. Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение: Руководство для врачей. — М.: Миклош, 2007. — С. 256-268.
17. Барановский А.Ю., Кондрашина Э.А. Дисбактериоз и дисбиоз кишечника. — СПб.: Питер, 2000. — С. 224.
18. Andersson R. // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1997. — Vol. 32, N 11. — P.1073–1083.
19. Bengmark S. // *Clin. Nutrition.* — 1996. — Vol.15. — P.1–10.
20. Коршунов В.М., Смянов В.В., Ефимов Б.А. // *Вести РАМН.*—1996. — №2.— С. 60–65.
21. Fuller R., Gibson G.R. // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1997. — Vol. 32, suppl. 222. — P.18–32.
22. Лобзин Ю.В., Макарова В.Г., Коровякова Е.Р. и др. // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* — 1999. — Т.8, №3. — С. 64–66.
23. Gravel D, Miller M, Clostridium difficile Surveillance Working Group. Clostridium Difficile Associated Diarrhea in Acute-Care Hospitals Participating in CHISP: November 1, 2004 to April 30, 2005. Montreal PQ: Canadian Nosocomial Infection Surveillance Program (CNISP.PCSIN), 2007.
24. Hookman P, Barkin JS. Clostridium difficile associated infection, diarrhea and colitis. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 1554–80.
25. Rasko D. Clostridium difficile healthcare-associated epidemics // *Nat. Genet.* — 2012; 45 (1): 6–7. doi: 10.1038/ng.2499
26. Zhang F, Luo W, Shi Y, et al. Should we standardize the 1700-yearold fecal microbiota transplantation? *Am J Gastroenterol* 2012;107: 1755.
27. Eiseman, B., Silen, W., Bascom, G.S. et al. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. *Surgery.* 1958; 44: 854–859
28. Brandt LJ, Aroniadis OC, Mellow M et al. Long-term follow-up of colonoscopic fecal microbiota transplant for recurrent Clostridium difficile infection. *Am. J. Gastroenterol.* 1079–1087 (2012).

29. Schwan A, Sjolín S, Trottestam U, et al. Relapsing *Clostridium difficile* enterocolitis cured by rectal infusion of homologous faeces. *Lancet* 1983;2:845.
30. Bakken J.S., Borody T., Brandt L.J., et al. Treating *Clostridium difficile* infection with fecal microbiota transplantation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:1044-9.
31. Aas J., Gessert C.E., Bakken J.S. Recurrent *Clostridium difficile* colitis: case series involving 18 patients treated with donor stool administered via a nasogastric tube. *Clin Infect Dis* 2003;36:580-5.
32. Lund-Tonnesen S., Berstad A., Schreiner A., et al. *Clostridium difficile* associated diarrhea treated with homologous feces. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1998;118:1027-30.
33. Persky S., Brandt L.J. Treatment of recurrent *Clostridium difficile* associated diarrhea by administration of donated stool directly through a colonoscope. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3283-5.
34. Maria M Oliva-Hemker. Fecal matters: treating infection with stool transplants 2015
35. Bakken J.S. Fecal bacteriotherapy for recurrent *Clostridium difficile* infection . *Anaerobe* 2009 ; 15 : 285 – 9.
36. Gough E , Shaikh H , Manges AR . Systematic review of intestinal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection . *Clin Infect Dis* 2011 ; 53 : 994 – 1002.
37. Guo B , Harstall C , Louie T et al. Systematic review: faecal transplantation for the treatment of *Clostridium difficile* associated disease . *Aliment Pharmacol Ther* 2012 ; 35 : 865 – 75 .
38. Borody TJ , Khoruts A . Fecal microbiota transplantation and emerging applications . *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011 ; 9 : 88 – 96 .
39. Li Wen, Ruth E., Pavel V. Volchkov, Peter B. Stranges, Lia Avanesyan, Austin C. Stonebraker, Changyun Hu, F. Susan Wong, Gregory L. Szot, Jeffrey A. Bluestone, Jeffrey I. Gordon, and Alexander V. Chervonsky Innate immunity and intestinal microbiota in the development of Type 1 diabetes NIH Public Access Author Manuscript. *Nature*. 2008; 455(7216): 1109–1113.
40. Caricilli A.M., Picardi P.K., de Abreu L.L., Ueno M., Prada P.O., Ropelle E.R., Hirabara S.M., Castoldi Â., Vieira P., Camara N.O., Curi R., Carnevalheira J.B., Saad M.J. Gut microbiota is a key modulator of insulin resistance in TLR 2 knockout mice. *PLoS Biol*. 2011 e1001212.

41. Borody T., Warren E., Leis S., Surace R., Ashman O. and Siarakas S. (2004) Bacteriotherapy using fecal flora: toying with human motions. *J Clin Gastroenterol* 38: 475–483.
42. Gough E., Shaikh H. and Manges A. (2011) Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 53: 994–1002.
43. Rohlke F., Surawicz C. and Stollman N. (2010) Fecal flora reconstitution for recurrent *Clostridium difficile* infection: results and methodology. *J Clin Gastroenterol* 44: 567–570.
44. Aas J., Gessert C. and Bakken. J. (2003) Recurrent *Clostridium difficile* colitis: case series involving 18 patients treated with donor stool administered via a nasogastric tube. *Clin Infect Dis* 36: 580–585.
45. Bowden T., Jr, Mansberger A., Jr, and Lykins L. (1981) Pseudomembraneous enterocolitis: mechanism for restoring floral homeostasis. *Am Surg* 47: 178–183.
46. Garborg K., Waagsbo B., Stallemo A., Matre J. and Sundoy A. (2010) Results of faecal donor instillation therapy for recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. *Scand J Infect Dis* 42: 857–861.
47. Hamilton M., Weingarden A., Sadowsky M. and Khoruts A. (2012) Standardized frozen preparation for transplantation of fecal microbiota for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Am J Gastroenterol* 107(5): 761–767.
48. Kassam Z., Hundal R., Marshall J. and Lee C (2012) Fecal transplant via retention enema for refractory or recurrent *Clostridium difficile* infection. *Arch Intern Med* 172: 191–193.
49. Lund-Tonnesen S., Berstad A., Schreiner A. and Midtvedt T. (1998) *Clostridium difficile*-associated diarrhea treated with homologous feces. *Tidsskr Nor Laegeforen* 118: 1027–1030.
50. Landy J., Al-Hassi H., McLaughlin S., Walker A., Ciclitira P., Nicholls R. et al., (2011) Review article: faecal transplantation therapy for gastrointestinal disease. *Aliment Pharmacol Thera* 34: 409–415.
51. Kelly C., De Leon L. and Jasutkar N. (2012) Fecal microbiota transplantation for relapsing *Clostridium difficile* infection in 26 patients: methodology and results. *J Clin Gastroenterol* 46: 145–149.
52. Mattila E., Uusitalo-Seppala R., Wuorela M., Lehtola L., Nurmi H., Ristikankare M. et al., (2012) Fecal transplantation, through colonoscopy, is effective therapy for recurrent *Clostridium difficile* infection *Gastroenterology* 142(3): 490–6.

53. Mellow M. and Kanatzar A. (2011) Colonoscopic fecal bacteriotherapy in the treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection – results and follow-up. *J Okla State Med Assoc* 104(3): 89–91.
54. Russell G., Kaplan J., Ferraro M. and Michelow I. (2010) Fecal bacteriotherapy for relapsing *Clostridium difficile* infection in a child: a proposed treatment protocol. *Pediatrics* 126: e239–e242.
55. Persky S.E., Brandt L.J. Treatment of recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhoea by administration of donated stool directly through a colonoscope. *Am J Gastroenterology* 2000; 95: 3283–5.
56. Borody T.J., Warren E.F., Leis S., et al. Treatment of ulcerative colitis using fecal bacteriotherapy. *J Clin Gastroenterol* 2003; 37: 42–7.
57. Yoon S.S., Brandt L.J. Treatment of refractory recurrent *C. difficile*-associated disease by donated stool transplant via colonoscopy. A case series of 12 patients. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 562–6.
58. Garborg K., Waagsbo B., Stalleman A., et al. Results of faecal donor instillation therapy for recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. *Scand J Infect Dis* 2010; 42: 857–61.
59. MacConnachie A.A., Fox R., Kennedy D.R., Seaton R.A. Faecal transplant for recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: a UK case series. *Q J Med* 2009; 102: 781–4.
60. Rubin T.A., Fessert C.E., Aas J. Stool transplantation for older patients with *Clostridium difficile* infection. *JAGS* 2009; 57: 2386–7.
61. Van Nood E., Speelman P., Kuijper E.J., Keller J.J. Struggling with recurrent *Clostridium difficile* infections: is donor faeces the solution? *Euro Surveill.* 2009 Aug 27;14(34). pii: 19316.
62. [Drekonja D.](#), Reich J., Gezahegn S., Greer N., Shaukat A., MacDonald R., Rutks I., Wilt T. Fecal Microbiota Transplantation for *Clostridium Difficile* Infection: A Systematic Review of the Evidence Washington (DC): Department of Veterans Affairs (US); 2014
63. Способ получения аутопробиотика на основе *Enterococcus faecium*, представителя индигенной микрофлоры кишечника хозяина. Суворов А.Н., Симаненков В.И., Сундукова З.Р., Ермоленко Е.И., Цапиева А.Н., Донец В.Н., Соловьева О.И.. Пат.2460778 Санкт-Петербург 2012г.