

УДК 616-035.1:628.427.3:616.155.392+615.324

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ФЕКАЛЬНОЙ МИКРОБИОТЫ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕВЛОВЫХ КЛЕТОК

О.В. Голощапов¹, М.А. Кучер¹, И.С. Моисеев¹, А.Н. Швецов¹, Р.В. Клементьева¹, А.А. Щербаков¹, М.А. Суворова², О.В. Станевич¹, Е.А. Бакин¹, Л.С. Зубаровская¹, Б.В. Афанасьев¹

¹НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова; ²Научно-исследовательская лаборатория Explana, Санкт-Петербург, Россия

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) – эффективный метод терапии онкологических, гематологических и наследственных заболеваний. Распространёнными осложнениями алло-ТГСК, которые приводят к снижению эффективности лечения, являются: инфекционное поражение желудочно-кишечного тракта вирусной этиологии и/или ассоциированное с *Clostridium difficile* на фоне иммунодефицита; антибиотикассоциированная диарея; реакция трансплантат против хозяина (РТПХ). Трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ) от здорового донора может приводить к эрадикации патогенных микроорганизмов, модуляции иммунной системы реципиента и как следствие к снижению активности РТПХ кишечника.

Цель: повысить эффективность лечения осложнений у пациентов после алло-ТГСК ассоциированных с *Clostridium difficile* и РТПХ кишечника.

С 2015 по 2018 год в НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой в одноцентровое, проспективное исследование включено 11 пациентов после алло-ТГСК от неродственного донора – 36,5% (n=4), родственного – 9% (n=1), гаплоидентичного – 54,5% (n=6) с целью терапии острого лимфобластного лейкоза – 18,3% (n=2), острого миелоидного лейкоза – 27,4% (n=3), миелодиспластического синдрома – 18,3% (n=2), бета-талассемии – 9% (n=1), хронического миелолейкоза – 9% (n=1), Лимфомы Ходжкина – 9% (n=1), анемии Фанкони – 9% (n=1). Для лечения посттрансплантационных осложнений всем пациентам была выполнена ТФМ. Медиана возраста составила 24 года (2-45). Длительность диареи перед ТФМ составила от 1 до 6 мес. (медиана – 2,3) и наблюдалась у всех пациентов. У 8 (72,7%) пациентов выявлен положительный клостридиальный токсин-В в стуле, повышенный уровень фекального кальпротектина до ТФМ у 7 (63,6%) пациентов 600 мкг/г (220 – 6706). Введение фекального трансплантата выполняли на Д+168 (27 – 1107) после ТГСК. Донорами микробиоты были родственники пациентов и неродственные доноры, которые соответствовали требованиям инфекционной безопасности. Пациентам до и после ТФМ в дни +3, +8, +16, +30, +45, +60, +75, +90 для определения основных групп кишечных микроорганизмов проведено исследование стула методом мультиплексной ПЦР («Колонофлор-16»). Этим же методом подтверждали качество фекального трансплантата.

У 64% пациентов отмечен полный клинический ответ. Сокращение частоты и объема диареи в 2 раза наблюдали на Д+18 (1 – 39) и Д+14 (1 – 11) после ТФМ соответственно. Полный регресс патологических примесей в стуле (кровь, слизь) регистрировали на Д+13 (2 – 11), Д+30 (1 – 97) и абдоминального болевого синдрома на Д+15 (5 – 31) соответственно. Клостридиальный токсин-В в образцах стула на Д+30 не определялся у 4 (50%) ранее положительных пациентов.

Результаты мультиплексной ПЦР исследуемых образцов фекального трансплантата (8 доноров): общая бактериальная масса - 9E+11(7E+09/9E+12), *Lactobacillus spp.* 3E+06(1E+05/3E+09), *Bifidobacterium spp.* 2E+09(9E+07/1E+11), *Escherichia coli* 5E+07(1E+06/3E+09), *Bacteroides fragilis* group 3E+11(7E+09/5E+12), *Faecalibacterium prausnitzii* 8E+09(1E+08/7E+10).

Результаты мультиплексной ПЦР пациентов показали изменение микробиоты кишечника после ТФМ. Максимальное увеличение основных групп кишечных микроорганизмов регистрировали после ТФМ для общей бактериальной массы на Д+8 с 3E+08 (9,E+05/ 1E+11) до 1,65E+12 (7E+10/ 7E+12), для *Lactobacillus spp.* на Д+3 с 7E+05 (1E+04/2E+09) до 3E+08 (7E+05/ 3E+09), для *Bifidobacterium spp.* на Д+30 с

3E+06 (9E+04/ 3E+08) до 1E+08 (3E+06/ 6E+09), для *Escherichia coli* на Д+3 с 7E+05 (0,0E+00/7E+06) до 3E+07 (2E+06/ 3E+09), для *Bacteroides fragilis* group на Д+8 с 1,1E+07 (0,0E+00/4E+08) до 1,6E+12 (3E+06/7E+12), для *Faecalibacterium prausnitzii* на Д+3 с 3E+05 (0,0E+00/8E+07) до 3E+08 (1E+05/ 3E+09).

ТФМ имеет высокую клиническую эффективность и безопасность у пациентов после алло-ТГСК при развитии инфекции ассоциированной с *Clostridium difficile* и РТПХ кишечника.

Ключевые слова: трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, трансплантация фекальной микрофлоры, реакция трансплантат против хозяина, Колонофлор-16, качество фекального трансплантата.

Литература

1. Shono Y, Docampo MD, Peled JU, Perobelli SM, Jenq RR. Intestinal microbiota related effects on graft versus host disease. *Int J Hematol*. 2015 May;101(5):428-37. DOI: 10.1007/s12185-015-1781-5
2. Jenq RR, Ubeda C, Taur Y, Menezes CC, Khanin R, Dudakov JA, et al. Regulation of intestinal inflammation by microbiota following allogeneic bone marrow transplantation. *J Exp Med*. 2012 May 7;209(5):903-11. DOI: 10.1084/jem.20112408
3. О.В.Голощанов, М.А.Кучер, М.А.Суворова, Р.В.Клементьева, А.А.Щербаков, А.Н.Швецов, И.С.Моисеев, А.Б.Чухловин, Б.В.Афанасьев. Первый опыт терапии полирезистентных инфекционных осложнений, ассоциированных с *Clostridium difficile* и *Klebsiella pneumoniae*, методом трансплантации фекальной микрофлоры у пациентов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. *Инфекционные болезни*, 2017, т. 15, №3, с. 65–74