

УСПЕШНЫЙ ОПЫТ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ФЕКАЛЬНОЙ МИКРОБИОТЫ ПАЦИЕНТУ С МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И РЕАКЦИЕЙ «ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА» С ПОРАЖЕНИЕМ КИШЕЧНИКА В СОЧЕТАНИИ С ЭНТЕРОКОЛИТОМ, ВЫЗВАННЫМ КЛОСТРИДИАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

К.У. БАТЫРБЕКОВ¹, А.А. ГАЛИАКБАРОВА¹, В.М. КЕМАЙКИН¹,
А.С. СУЛЕЙМЕНОВА¹, А.В. КОЛЕСНЕВ¹

¹ТОО «Национальный научный онкологический центр», г. Астана, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ) — это перенос кишечного содержимого от здорового донора пациенту для восстановления нормальной микрофлоры. Материал содержит полезные бактерии, грибки, антитела, пребиотики и другие биологически активные компоненты. Наиболее эффективно ТФМ применяется при рецидивирующей инфекции *Clostridium difficile*, показывая лучшие результаты по сравнению с традиционным лечением, например ванкомицином. Исследования также указывают на потенциал ТФМ в терапии воспалительных заболеваний кишечника, ожирения, метаболического синдрома и функциональных нарушений ЖКТ. В последние годы метод получил широкое признание и рассматривается как возможная терапия первой линии при *Clostridium difficile*.

Цель исследования — представить первый в Казахстане успешный клинический опыт трансплантации фекальной микробиоты у пациента с миелодиспластическим синдромом и реакцией «трансплантат против хозяина» с поражением кишечника и клостридиальной инфекцией.

Методы: Описан клинический случай 43-летнего пациента, перенесшего гаплоидентичную трансплантацию костного мозга по поводу миелодиспластического синдрома. В раннем посттрансплантационном периоде у пациента развились тяжёлые проявления реакции «трансплантат против хозяина» с преимущественным поражением желудочно-кишечного тракта: выраженная диарея, боль в животе, потеря массы тела, признаки дисбиоза и нутритивной недостаточности. После неэффективной терапии стероидами и поддерживающими средствами было принято решение о проведении ТФМ с использованием тщательно отобранного донорского материала.

Результаты: Проведенная процедура ТФМ оказалась клинически успешной: в течение нескольких дней отмечено улучшение общего состояния, снижение выраженности диареи, стабилизация массы тела, восстановление аппетита. Эндоскопическое и гистологическое исследование слизистой кишечника подтвердило снижение воспалительных изменений. Никаких побочных эффектов, осложнений или признаков системной инфекции после ТФМ не зафиксировано.

Заключение: Успешное применение ТФМ в данном случае демонстрирует потенциал данного метода как дополнительного терапевтического инструмента при наличии реакции «трансплантат против хозяина» с поражением кишечника, особенно при стероид-резистентных формах заболевания.

Ключевые слова: трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ), кишечная микробиота, миелодиспластический синдром (МДС), реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ), дисбиоз.

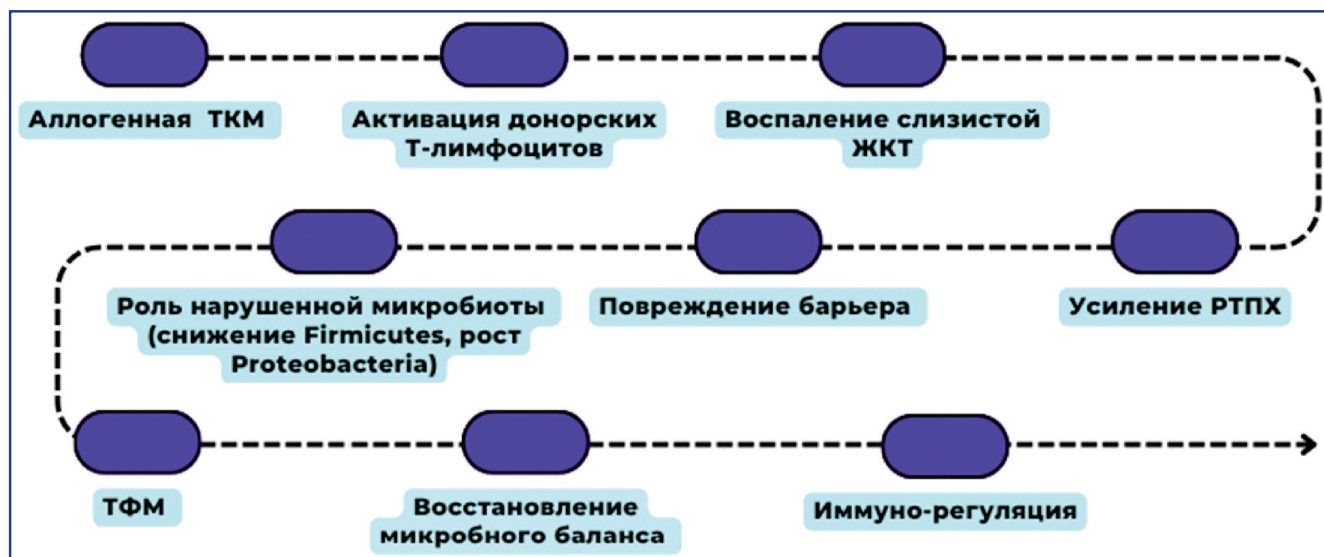
Актуальность: Реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) представляет собой тяжёлое осложнение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, включая пересадку при миелодиспластическом синдроме (МДС). При РТПХ иммунные клетки донора атакуют ткани реципиента, считая их чужеродными. РТПХ может проявляться в острой либо хронической форме, воздействуя на разные органы и системы организма. Острая РТПХ, как правило, развивается в течение первых 100 суток после трансплантации и может включать кожные высыпания, диарею,

поражение печени. Хроническая РТПХ развивается позднее и может проявляться в виде кожных изменений, поражения легких, желудочно-кишечного тракта и иных органов. Оба вида РТПХ могут быть тяжёлыми и представлять угрозу для жизни больного. Схема патогенеза РТПХ представлена на рисунке 1.

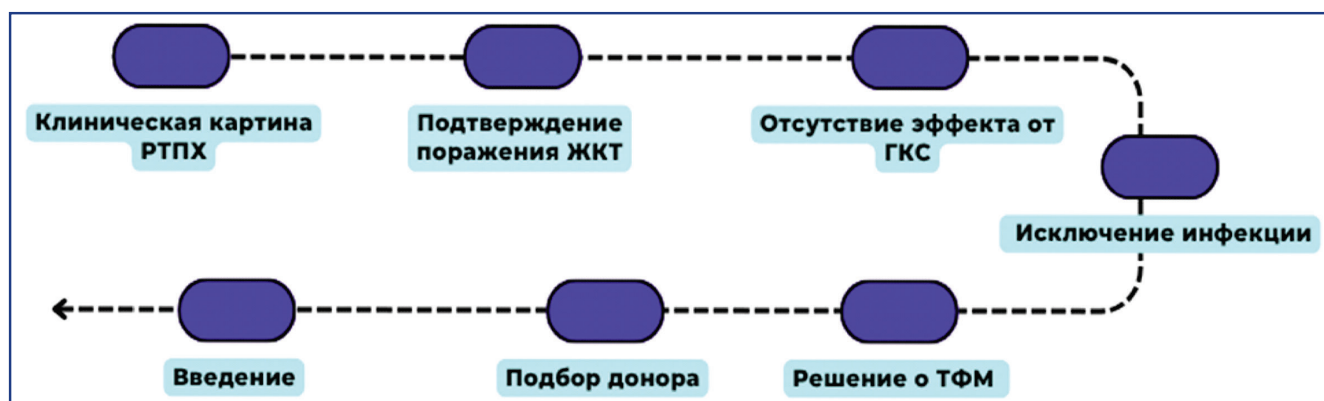
Трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ) — это медицинская процедура, при которой проводится перенос кишечного содержимого здорового человека в кишечник пациента. Это перенос не просто кала, а целой экосистемы, включающей в себя милли-

арды бактерий, грибов, вирусов (бактериофагов), пребиотики, природные антибиотики, секреторные иммуноглобулины (в основном IgA), белки слизи, желчные кислоты и другие биологически активные компоненты. Этот метод приобрел широкую известность в связи с высокой эффективностью в лечении рецидивирующей инфекции *Clostridium difficile* (CDI). Кроме того, предварительные данные указывают на потенциал ТФМ в терапии воспалительных заболеваний кишечника, ожирения, метаболического синдрома и функ-

циональных расстройств ЖКТ. В последнее десятилетие метод активно изучается, и некоторые эксперты рекомендуют ТФМ в качестве терапии первой линии при CDI, включая рецидивирующие и резистентные формы заболевания. Рандомизированные контролируемые исследования подтвердили, что эффективность ТФМ превосходит традиционную терапию ванкомицином при рецидивирующей CDI [1]. Алгоритм принятия решения о проведении ТФМ представлен на рисунке 2.



Легенда: ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, РТПХ – реакция «трансплантат против хозяина», ТКМ – трансплантация костного мозга, ТФМ – трансплантация фекальной микробиоты
Рисунок 1 – Схема патогенеза реакции «трансплантат против хозяина» с поражением кишечника и нарушением микробиоты



Легенда: ГКС – глюкокортикостероид, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, РТПХ – реакция «трансплантат против хозяина», ТФМ – трансплантация фекальной микробиоты.
Рисунок 2 – Алгоритм принятия решения о трансплантации фекальной микробиоты при кишечной реакции «трансплантат против хозяина»

Цель исследования – представить первый в Казахстане успешный клинический опыт применения трансплантации фекальной микробиоты у пациента с миелодиспластическим синдромом с реакцией «трансплантат против хозяина» с поражением кишечника и клостридиальной инфекцией.

Материал и методы: Был проведен ретроспективный анализ клинического случая пациента с МДС и развившейся после аллогенной трансплантации костного мозга (ТКМ) кишечной формой РТПХ, осложнён-

ной тяжелым дисбиозом и клинически значимыми симптомами. ТФМ проводили с использованием донорского материала, подготовленного в соответствии с международными протоколами безопасности [2].

Клинический случай:

Информация о пациенте: Пациент Т., 43 лет, при поступлении предъявлял жалобы на общую слабость, периодическую боль в мышцах ног, снижение аппетита, отсутствие прибавки веса. Из анамнеза заболевания известно, что дебют заболевания наступил в 2012 г.,

когда периодически начали появляться синяки на теле.

Клинические данные: В июле 2018г. в отделении гематологии Городской больницы №1 г. Астана (Казахстан) на основании данных гистологического, цитологического, цитофлуориметрического и FISH исследований костного мозга верифицирован диагноз «Миелодиспластический синдром, гипопластический вариант с клоном пароксизмальной ночной гемоглобинурии (ПНГ-клон), без признаков гемолиза».

Согласно результатам гистологического исследования костного мозга от 05.07.2018, морфологическая картина может соответствовать гипоплазии мегакариоцитарного ростка.

Гистологическое исследование костного мозга от 16.07.2018: В костном мозге морфологическая картина подозрительна по принадлежности к субстрату МДС.

Цитофлуориметрическое исследование периферической крови на ПНГ от 27.06.2018: ПНГ-клон на моноцитах – 2,81%; гранулоцитах – 1,95%; эритроцитах тип II – 0,23%; тип III – 1,2% (суммарный – 1,43%).

FISH от 02.08.2018: EGR1/D5S23, D5S721 -5;5q: не обнаружена

FISH -7/7q- от 12.10.2022г:

Кариотип: nucish (KMT2E, EZH2, CEP7) x2[200].

Заключение: Делеция локусов 7q22/7q36, моносомия 7 хромосомы в проанализированных интерфазных ядрах не выявлены.

Пациентка получала иммуносупрессивную терапию Циклоспорином и переливания компонентов крови, положительного эффекта от лечения не получено.

После определения частично совместимого донора пациентка была направлена в национальный научный онкологический центр, где выполняется трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

17.05.2023 г. пациентка поступила в Национальный научный онкологический центр (ННОЦ, Астана, Казахстан) для дообследования. По результатам контрольной пункции костного мозга от 18.05.2023 избытка бластов, трансформации не обнаружено, сохраняется гипоплазия с признаками диспоэза.

Миелограмма от 18.05.2023: бласты – 2,4%. Представленные препараты из пунктата костного мозга – клеточные, полиморфные. Дифференциальный подсчет миелокариоцитов произведен на 500 клеток. Эритропоэз нормобластического типа кроветворения с чертами мегалобластозности. Эритроидный росток расширен до 30,6%, созревание не нарушено, отмечаются признаки дисэритропоэза. Гранулоцитарный росток сохранен, представлен на всех стадиях созревания равномерно.

22.05.2023г. проведено введение ритуксимаба 375мг/м²/сут в монорежиме за 2 недели до планируемого начала режима кондиционирования и 3 недели до трансфузии гапло-ТГСК.

Проведен весь объем необходимого обследования перед ТКМ; пациентка проконсультирована профильными специалистами; все результаты исследований и консультации абсолютных противопоказаний для гапло-ТКМ от сына не выявили.

14.06.2023 г., после кондиционирования по схеме Bu8 мг/кг + Flu 30 мг/м² и премедикации проведена

трансфузия взвеси гемопоэтических стволовых клеток в объеме 330 мл, в количестве CD34 – 6,1 млн/кг массы тела реципиента, CD3 – 21,3 млн/кг. Пациентка удовлетворительно перенесла процедуру.

13.06.2023г (-1Д) начата терапия с ингибитором кальциневрина такролимусом из расчета 0,03 мг*кг/сут с целью профилактики РТПХ под контролем концентрации вещества в крови. Приживление наступило на 21-ый день после ТГСК.

Диагностика: 31.08.2023г. пациент госпитализирован в ННОЦ в экстренном порядке в связи с тяжестью состояния (ECOG 3 балла). Тяжесть обусловлена выраженным болевым синдромом вследствие острой язвы антрального отдела желудка, диареей (РТПХ кишечника?) и трансфузионной зависимостью. По месту жительства 28.08.2023 была клиника обострения язвы желудка с кровотечением. На ФГДС – острая язва желудка, состоявшееся кровотечение. 05.09.23 к иммуносупрессивной терапии добавлен преднизолон в минимальных дозах 0,5 мг/кг с учетом увеличения объема стула до 750 мл, повышенного кальпротектина(448), диспепсического синдрома (тошнота, рвота). Состояние расценено как острая РТПХ кишечника и верхних отделов ЖКТ. Кровотечение.

11.09.23 г., учитывая сохраняющиеся клинические проявления РТПХ кишечника, тенденцию к рубцеванию язвы по данным ФГДС, решено назначить метилпреднизолон из расчета 1 мг/кг.

18.09.2023 г., с учетом отсутствия положительного эффекта от метилпреднизолонa и риска глубокой иммуносупрессии, препарат отменен. В качестве иммуносупрессивной терапии продолжен такролимус во внутривенной форме. Проведена колоноскопия под внутривенным наркозом, заключение: Язвенный терминальный илеит. Язвенный колит, тотальное поражение.

19.09.2023г. пациент консультирован гастроэнтерологом, диагноз: РТПХ ЖКТ? Псевдомембранозный колит? ЦМВ колит? Начата терапия метронидазолом. Получен положительный анализ на токсины Clostridium difficile.

25.09.2023 г. получен результат гистологического исследования кишечника: слизистая оболочка толстой кишки с изъязвлением, повышенным апоптозом, деформацией и выпадением крипт. Данная морфологическая картина с учетом клиническо-анамнестических данных наиболее соответствует изменениям при РТПХ с поражением кишечника (IV степень по Лернеру).

Таким образом, учитывая эндоскопическую картину кишечника, положительные результаты на исследование токсинов Clostridium difficile и данные гистологического исследования ткани кишечника, констатировано сочетание двух патологий кишечника: энтероколит, вызванный клостридиальной инфекцией, и тяжелая РТПХ кишечника. Клинические проявления: диарея до 10-ти раз, стул слизистого характера, темно зеленого цвета объемом до 1100 мл, тошнота, рвота до несколько раз, боли в животе, требующие обезболивания. Иммуносупрессивная терапия: такролимус в/в под контролем концентрации вещества в крови. Частое обезболивание трамаолом, симптоматическая посиндромная терапия, мезазолин ректально.

Лечение: 27.09.23 под внутривенным наркозом проведены эзофагогастродуоденоскопия и колоноскопия, через гастроскоп в нисходящее колено двенадцатиперстной кишки введена фекальная микробиота в количестве 50 мл, также при колоноскопии в подвздошную кишку введена фекальная микробиота в количестве 150 мл. В динамике постепенно с 20.10.23 наблюдалось уменьшения частоты диареи до 1-2 раз в сутки, характер стула изменен: кашицеобразный, коричневого цвета. Болевой синдром купирован. Начат прием пероральных форм лекарственных средств, питание самостоятельное. Сохраняется периодический диспепсический синдром.

13.12.2023 г. госпитализация в Центр гематологии г. Караганда. Проведена оценка активности хронической РТПХ согласно критериям Национальных институтов здравоохранения США (NIN, Consensus Conference, 2014) [2]: ECOG – 2 балла.

Кожа: объективно имеется очаговый гиперкератоз, шелушение, синдром сухой кожи – данные симптомы не учитываются при подсчете баллов – 0 баллов.

Глаза: периодическая сухость глаз, без нарушения зрения использование капель ситуационно: натуральная слеза/дексатобром – 1 балл.

Желудочно-кишечный тракт: тошнота, рвота – 1 раз в сутки, стул – 2 раза в сутки, кашицеобразный, без патологических примесей – 2 балла.

Результаты: Пациентка Т., 43 лет, с диагнозом «миелодиспластический синдром», перенесла аллогенную ТКМ. В посттрансплантационном периоде наблюдалось ухудшение состояния: фебрильная температура, диарея, гипотензия, тяжелая нейтропения. Диагностирован сепсис, вызванный *Staphylococcus epidermidis*, далее – тяжелая диарея, обусловленная *Clostridium difficile*, и субтотальный псевдомембранозный колит. Также развилась кишечная форма РТПХ, подтвержденная эндоскопически и гистологически (степень IV).

На фоне ухудшения состояния, выраженного дисбиоза и отсутствия эффекта от традиционной терапии, было принято решение о проведении ТФМ. Процедура выполнена 27.09.2023 с использованием комбинации: 50 мл суспензии через ЭГДС и 150 мл через колоноскоп (рисунки 3 и 4).

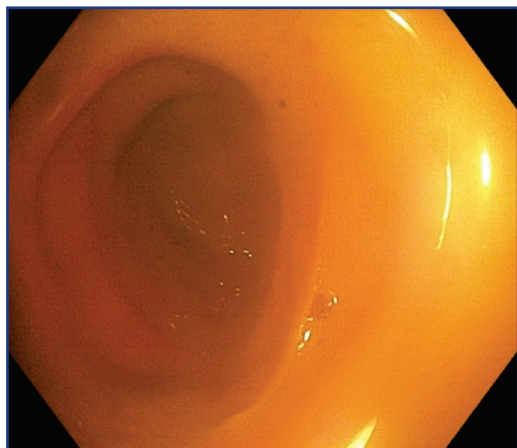


Рисунок 3 – Трансплантация фекальной микробиоты в просвет двенадцатиперстной кишки

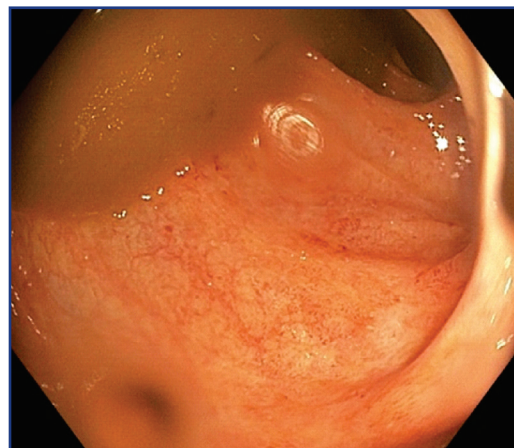


Рисунок 4 – Трансплантация фекальной микробиоты в просвет ободочной кишки

В последующие дни наблюдалась выраженная положительная динамика: нормализация температуры, постепенное снижение частоты стула до полной нормализации характеристик стула, улучшение лабора-

торных показателей (восстановление уровня лейкоцитов, снижение С-реактивного белка и стабилизация тромбоцитов). Подробная динамика клинко-лабораторных показателей представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Динамика клинко-лабораторных показателей

| Дата | Событие/Состояние | Температура, °C | Лейкоциты ($\times 10^9/\text{л}$) | Нейтрофилы (%) | Тромбоциты ($\times 10^9/\text{л}$) | СРБ, мг/л | Диарея | Пояснения |
|------------|--------------------------------------|-----------------|--------------------------------------|----------------|---------------------------------------|-----------|--------|---|
| 31.08.2023 | Госпитализация | 37.5 | 1.2 | 38 | 12 | 102 | +++ | Анемия, гепатоспленомегалия |
| 14.09.2023 | Сепсис (<i>Staph. epidermidis</i>) | 39.2 | 0.8 | 25 | 8 | 250 | +++ | Гипотензия |
| 24.09.2023 | <i>Clostridium difficile</i> | 38.7 | 1.1 | 40 | 10 | 198 | ++++ | Псевдомембранозный энтероколит |
| 25.09.2023 | Диагноз: РТПХ кишечника, степень IV | 38.4 | 1.3 | 42 | 9 | 175 | ++++ | Энтерит, язвы, поражение ЖКТ |
| 27.09.2023 | ТФМ (в/в и эндоскопически) | 37.8 | 1.7 | 48 | 20 | 132 | ++ | Назначена ТФМ через ЭГДС и колоноскопию |
| 30.09.2023 | Улучшение после ТФМ | 37.1 | 2.4 | 55 | 45 | 84 | + | Улучшение аппетита и общего состояния |
| 10.10.2023 | Активация ЦМВ-инфекции | 37.9 | 2.1 | 50 | 60 | 98 | – | ЦМВ: $6,5 \times 10^2$ МЕ/мл |

Примечание: ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, РТПХ – реакция «трансплантат против хозяина», СРБ – С-реактивный белок, ТФМ – трансплантация фекальной микробиоты, ЦМВ – цитомегаловирус, ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия

Временная шкала течения заболевания представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Временная шкала случая трансплантации фекальной микробиоты у пациента с миелодиспластическим синдромом и реакцией «трансплантат против хозяина» с поражением кишечника и клостридиальной инфекцией

| Дата | Событие | Примечание / Диагноз |
|------------|--|---|
| 2012 г. | Дебют заболевания | Появление синяков |
| 27.06.2018 | Иммунофенотипирование | Обнаружен ПНГ-клон: моноциты 2,81%, гранулоциты 1,95%, суммарно 1,43% |
| 05.07.2018 | Гистология КМ | Гипоплазия мегакариоцитарного ростка |
| 16.07.2018 | Гистология КМ | Подозрение на миелодиспластический синдром |
| 02.08.2018 | FISH (5q) | Отрицательный результат |
| Июль 2018 | Установлен диагноз «Миелодиспластический синдром, гипопластический вариант с ПНГ-клоном, без гемолиза» | |
| 12.10.2022 | FISH (7q) | Делеции 7q и моносомия 7 – не выявлены |
| 17.05.2023 | Госпитализация в ННОЦ | Дообследование перед ТКМ, план терапии ритуксимабом |
| 18.05.2023 | Пункция КМ и миелограмма | Гипоплазия, диспоз, бласты – 2,4% |
| 22.05.2023 | Введение ритуксимаба | 375 мг/м ² , за 2 недели до кондиционирования |
| 13.06.2023 | Начат такролимус | Профилактика РТПХ |
| 14.06.2023 | Гапло-ТКМ после кондиционирования | Донор – сын, Bu+Flu, CD34 – 6,1 млн/кг |
| 31.08.2023 | Экстренная госпитализация в ННОЦ | Диарея, язва желудка, подозрение на РТПХ ЖКТ |
| 05.09.2023 | Назначен преднизолон | 0,5 мг/кг. Диарея до 750 мл, диспепсия |
| 11.09.2023 | Назначен метилпреднизолон | 1 мг/кг. РТПХ ЖКТ – клинические проявления сохраняются |
| 18.09.2023 | Метилпреднизолон отменен, продолжен такролимус; колоноскопия | Язвенный илеит, язвенный колит (тотальное поражение) |
| 19.09.2023 | Диагноз уточняется, начало лечения метронидазолом | Подтверждено наличие Clostridium difficile |
| 25.09.2023 | Гистология кишечника | РТПХ кишечника IV степени по Лернеру |
| 27.09.2023 | Проведена фекальная микробиота-трансплантация | 50 мл – дуоденум, 150 мл – илеум |
| 20.10.2023 | Отмечена клиническая динамика | Диарея 1-2 р/сутки, стул кашицеобразный, купирован болевой синдром |
| 13.12.2023 | Госпитализация в Центр гематологии г. Караганда, оценка хронической РТПХ | Критерии NIH: ECOG 2; глаза – 1 балл; ЖКТ – 2 балла; кожа – 0 баллов |
| 26.11.2024 | Госпитализация в ННОЦ, оценка общего состояния | Критерии NIH: ECOG 1; глаза – 1 балл; ЖКТ – 0 баллов; кожа – 0 баллов |
| 29.11.2024 | Пациент выписан с улучшением под динамическое наблюдение по месту жительства | |

Примечание: ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, КМ – костный мозг, ННОЦ – Национальный научный онкологический центр (Астана, Казахстан), ПНГ – пароксизмальная ночная гемоглобинурия, РТПХ – реакция «трансплантат против хозяина», ТКМ – трансплантация костного мозга, ТФМ – трансплантация фекальной микробиоты, ЦМВ – цитомегаловирус, ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия; NIH – Национальные институты здравоохранения США

Обсуждение: РТПХ остается одной из основных причин неблагоприятных исходов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. При поражении желудочно-кишечного тракта, особенно в стероид-резистентных случаях, значительно возрастает риск летального исхода, что требует поиска новых терапевтических подходов.

Фекальная микробиота играет важную роль в регуляции иммунного ответа и поддержании барьерной функции слизистой. У пациентов с РТПХ, особенно на фоне иммуносупрессии и антибиотикотерапии, развивается выраженный дисбиоз с потерей полезных комменсальных бактерий, что усугубляет течение заболевания и снижает эффективность терапии [3, 4].

ТФМ обеспечивает восстановление микробного разнообразия, способствует снижению провоспалительных цитокинов, усилению продукции короткоцепочечных жирных кислот и восстановлению целостности эпителия кишечника. Хотя в литературе все еще ограничено количество данных об использовании ТФМ при РТПХ, но в китайском пилот-исследовании при стероидно-рефрактерной острой форме РТПХ кишечника (Qi et al. Суцжоу, 2018) восемь пациентов с резистентной к стероидам кишечной формой РТПХ получили

ФМТ, у всех пациентов отмечено значительное улучшение: снижение частоты стула, купирование боли, восстановление микробной флоры и ни одна из процедур не вызвала серьезных побочных эффектов [5]. Также в обзоре, опубликованном в «Biology of Blood and Marrow Transplantation» (2019), описано несколько случаев, когда ТФМ «излечивала» стероидно-рефрактерную кишечную РТПХ [6].

Таким образом накопленные клинические наблюдения, включая представленный случай, подтверждают безопасность и потенциальную эффективность метода в данной популяции пациентов.

Следует подчеркнуть важность строгого соблюдения протоколов безопасности при подборе донора, скрининге инфекций и подготовке биоматериала, особенно у пациентов с иммуносупрессией. Необходимо мультидисциплинарное сопровождение таких пациентов с участием гастроэнтерологов, инфекционистов и гематологов.

Заключение: Приведенный клинический случай демонстрирует успешное применение ТФМ в лечении тяжелого дисбиоза ТКМ. Наблюдаемое клиническое улучшение подтверждает теоретические предпосылки к использованию ТФМ в качестве вспомогательной терапии при иммуноопосредованных

заболеваниях ЖКТ, включая РТПХ. Описанный случай подчеркивает важность индивидуализированного подхода и открывает перспективы для внедрения и кишечной формы РТПХ у пациента после ТФМ в клиническую практику в онкогематологии. Тем не менее, необходимы рандомизированные контролируемые исследования для определения эффективности, оптимального режима применения, частоты процедур и долгосрочной безопасности ТФМ у пациентов с нарушением иммунитета.

Опыт успешного применения ТФМ у пациента с РТПХ и МДС демонстрирует потенциал данного метода в расширении показаний за пределы CDI. Необходимы дальнейшие исследования с участием большего числа пациентов для оценки эффективности и безопасности ТФМ в условиях иммуносупрессии.

Список использованных источников:

1. Zhang Y., Wu J., Xu Z., Qin T., Qu S., Pan L., Wang H., Sun Q., Li C., Jia Y., Cai W., Yan X., Gong J., Gao Q., Li B., Gale R.P., Xiao Z. Impact of the International Consensus Classification of myelodysplastic syndromes // *Br. J. Haematol.* – 2023. – Vol. 201(3). – P. 443-448. <https://doi.org/10.1111/bjh.18628>
2. Cammarota G., Ianiro G., Kelly C.R., Mullish B.H., Allegretti J.R., Kassam Z., Putignani L., Fischer M., Keller J.J., Costello S.P., Sokol

H., Kump P., Satokari R., Kahn S.A., Kao D., Arkkila P., Kuijper E.J., Vehreschild M.J.G., Pintus C., Lopetuso L., Masucci L., Scaldaferri F., Terveer E.M., Nieuwdorp M., López-Sanromán A., Kupcinskas J., Hart A., Tilg H., Gasbarrini A. International consensus conference on stool banking for faecal microbiota transplantation in clinical practice // *Gut.* – 2019. – Vol. 68(12). – P. 2111-2121. <https://gut.bmj.com/content/68/12/2111>

3. Jiang H., Zhao X., Zang M., Fu R., Shao Z., Liu C. Gut Microbiome and Plasma Metabolomic Analysis in Patients with Myelodysplastic Syndrome // *Oxid. Med. Cell Longev.* – 2022. – Vol. 2022. – Art. no. 1482811. <https://doi.org/10.1155/2022/1482811>

4. Simunic M., McGraw K., Pavletic S.Z., Rashidi A. Intestinal microbiome and myelodysplastic syndromes: Current state of knowledge and perspectives for future // *Semin. Hematol.* – 2024. Vol. 61(6). – P. 442-448. <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2024.10.006>

5. Qi X., Li X., Zhao Y., Wu X., Chen F., Ma X., Zhang F., Wu D. Treating Steroid Refractory Intestinal Acute Graft-vs.-Host Disease With Fecal Microbiota Transplantation: A Pilot Study // *Front. Immunol.* – 2018. – Vol. 9. – Art. No. 2195. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02195>

6. Henig I., Yehudai-Ofir D., Zuckerman T. The clinical role of the gut microbiome and fecal microbiota transplantation in allogeneic stem cell transplantation // *Haematologica.* – 2021. – Vol. 106(4). – P. 933-946. <https://doi.org/10.3324/haematol.2020.247395>

АНДАТПА

МИЕЛОДИСПЛАСТИКАЛЫҚ СИНДРОММЕН ЖӘНЕ ІШЕК ЗАҚЫМДАНУЫМЕН ЖҮРЕТІН «ТРАНСПЛАНТАТТЫҢ ИЕСІНЕ ҚАРСЫ РЕАКЦИЯСЫ» БАР, КЛОСТРИДИЯЛЫҚ ИНФЕКЦИЯМЕН ШАҚЫРЫЛҒАН ЭНТЕРОКОЛИТПЕН ҚАТАР ЖҮРЕТІН НАУҚАСҚА ФЕКАЛЬДЫ МИКРОБИОТА ТРАНСПЛАНТАЦИЯСЫН ЖҮРГІЗУДІҢ СӘТТІ ТӘЖІРИБЕСІ: КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙ

К.У. Батырбеков¹, А.А. Ғалиақбарова¹, В.М. Кемайкин¹, А.С. Сүлейменова¹, А.В. Колеснев¹

¹«Ұлттық ғылыми онкологиялық орталық» ЖШС, Астана, Қазақстан Республикасы

Өзектілігі: Нәжіс микробиотаны трансплантациялау (НМТ) — бұл қалыпты микрофлораны қалпына келтіру үшін сау донордан пациентке ішек мазмұнын беру. Материалда пайдалы бактериялар, саңырауқұлақтар, антиденелер, пребиотиктер және басқа биологиялық белсенді компоненттер бар. Ең тиімді НМТ қайталанатын *Clostridium difficile* инфекциясында қолданылады, бұл Ванкомицин сияқты дәстүрлі еммен салыстырғанда жақсы нәтиже көрсетеді. Зерттеулер сонымен қатар ішектің қабыну ауруларын, семіздікті, метаболикалық синдромды және асқазан-ішек жолдарының функционалдық бұзылыстарын емдеудегі НМТ әлеуетін көрсетеді. Соңғы жылдары бұл әдіс кеңінен қабылданды және *Clostridium difficile*-де мүмкін болатын бірінші қатардағы терапия ретінде қарастырылды.

Зерттеу мақсаты – Миелодиспластикалық синдромы бар және ішек зақымдануы бар трансплантаттың иесіне қарсы реакциясы (ТИҚР) бар науқаста нәжіс микробиотасын трансплантациялаудың алғашқы сәтті клиникалық тәжірибесін ұсыну.

Әдістері: Миелодиспластикалық синдром үшін сүйек кемігін аллогенді трансплантациялаудан өткен 46 жастағы науқастың клиникалық жағдайы сипатталған. Трансплантациядан кейінгі ерте кезеңде науқаста асқазан-ішек жолдарының қатысуымен ТИҚР ауыр көріністері пайда болды: ауыр диарея, іштің ауыруы, салмақ жоғалту, дисбиоз белгілері және қоректік заттардың жетіспеушілігі. Стероидтермен тиімсіз терапиядан және демеуші күтімнен кейін мұқият таңдалған донорлық материалды пайдалана отырып, НМТ жүргізу туралы шешім қабылданды.

Нәтижелері: НМТ процедурасы клиникалық тұрғыдан сәтті өтті: бірнеше күн ішінде жалпы жағдайдың жақсаруы, диареяның ауырлығының төмендеуі, дене салмағының тұрақтануы және тәбеттің қалпына келуі байқалды. Ішектің шырышты қабығын эндоскопиялық және гистологиялық зерттеу қабыну өзгерістерінің төмендеуін растады. НМТ-ден кейін ешқандай жанама әсерлер, асқынулар немесе жүйелік инфекция белгілері тіркелген жоқ.

Қорытынды: Бұл жағдайда НМТ-ны сәтті қолдану ішектің қатысуымен, әсіресе аурудың стероидтерге төзімді түрлерінде трансплантаттың иесіне қарсы реакциясында қосымша емдік құрал ретінде әдістің әлеуетін көрсетеді.

Түйінді сөздер: Нәжіс микробиотаны трансплантациялау (НМТ), ішек микробиотасы, миелодиспластикалық синдром, трансплантаттың иесіне қарсы реакциясы (ТИҚР), дисбиоз.

ABSTRACT

**SUCCESSFUL EXPERIENCE WITH FAECAL MICROBIOTA TRANSPLANTATION
IN A PATIENT WITH MYELOYDYSPLASTIC SYNDROME AND GRAFT-VERSUS-HOST
REACTION WITH INTESTINAL LESIONS COMBINED WITH ENTEROCOLITIS
CAUSED BY CLOSTRIDIUM DIFFICILE INFECTION:
A CLINICAL CASE****K.U. Batyrbekov¹, A.A. Galiakbarova¹, V.M. Kemaykin¹, A.S. Suleimenova¹, A.V. Kolesnev¹**¹National Research Oncology Center, Astana, the Republic of Kazakhstan

Relevance: Faecal microbiota transplantation (FMT) is the transfer of intestinal contents from a healthy donor to a patient in order to restore normal microflora. The material contains beneficial bacteria, fungi, antibodies, prebiotics, and other biologically active components. FMT is most effectively used for recurrent *Clostridium difficile* infection, showing better results compared to traditional treatment, such as vancomycin. Studies also suggest the potential of FMT in treating inflammatory bowel diseases, obesity, metabolic syndrome, and gastrointestinal tract functional disorders. In recent years, the method has gained widespread recognition and is now considered a potential first-line therapy for *Clostridium difficile*.

The study aimed to present the first successful clinical experience of faecal microbiota transplantation in a patient with myelodysplastic syndrome and graft-versus-host disease, characterized by intestinal lesions.

Methods: A clinical case of a 46-year-old patient who underwent allogeneic bone marrow transplantation for myelodysplastic syndrome is described. In the early post-transplantation period, the patient developed severe manifestations of Graft-versus-host disease (GvHD) with predominant involvement of the gastrointestinal tract: severe diarrhoea, abdominal pain, weight loss, signs of dysbiosis, and nutritional deficiency. After ineffective therapy with steroids and supportive care, a decision was made to perform FMT using carefully selected donor material.

Results. The FMT procedure was clinically successful, with improvements in general condition, a decrease in the severity of diarrhea, stabilization of body weight, and restoration of appetite noted within several days. Endoscopic and histological examinations of the intestinal mucosa confirmed a reduction in inflammatory changes. No side effects, complications, or signs of systemic infection were recorded after FMT.

Conclusions. The successful application of FMT in this case demonstrates the potential of the method as an additional therapeutic tool in (GvHD) with intestinal involvement, particularly in steroid-resistant forms of the disease.

Keywords: Faecal microbiota transplantation (FMT), gut microbiota, myelodysplastic syndrome, graft-versus-host reaction (GvHD), dysbiosis.

Прозрачность исследования: Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Вклад авторов: концепция – Батырбеков К.; Сулейменова А.С.; дизайн – Батырбеков К., Галиакбарова А.; исполнение заявленного научного исследования – Батырбеков К.У., Галиакбарова А.А., Сулейменова А.С., Колеснев А.В.; интерпретация заявленного научного исследования – Батырбеков К.У., Кемайкин В.М.; создание научной статьи – Батырбеков К.У., Сулейменова А.С.

Сведения об авторах:

Батырбеков К.У. (корреспондирующий автор) – PhD, зав. Отделением экспертной эндоскопии и интервенционной радиологии, Национальный научный онкологический центр, Астана, Республика Казахстан, тел. +77074744980, e-mail: dr.kanat77@gmail.com, ORCID: 0000-0003-4837-0775;

Галиакбарова А.А. – врач-эндоскопист Отделения экспертной эндоскопии и интервенционной радиологии, Национальный научный онкологический центр, Астана, Республика Казахстан, тел. +77072676316, e-mail: ainura-endo@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9588-0025;

Кемайкин В.М. – руководитель Центра онкогематологии и трансплантации костного мозга, Национальный научный онкологический центр, Астана, Республика Казахстан, тел. +77013501621, e-mail: kemaykin90@mail.ru, ORCID: 0000-0001-8470-4344;

Сулейменова А.С. – заведующая Отделением депрессии кроветворения с дневным стационаром, Центр онкогематологии и трансплантации костного мозга, Национальный научный онкологический центр, Астана, Республика Казахстан, тел. +77024995250, e-mail: aizatik507@gmail.com, ORCID: 0009-0003-3467-7626;

Колеснев А.В. – заведующий Отделением трансплантации костного мозга, Центр онкогематологии и трансплантации костного мозга, Национальный научный онкологический центр, Астана, Республика Казахстан, тел. +77015865436, e-mail: koles.sasha1966@gmail.com, ORCID: 0009-0005-2054-5547.

Адрес для корреспонденции: Батырбеков К.У., Национальный научный онкологический центр, ул. Керей Жанибек хандар 3, Астана 010017, Республика Казахстан.