

DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-2-86-93



# Роль микробиома в патогенезе инфекционного и иммунологического повреждения желудочно-кишечного тракта у детей с онкогематологическими заболеваниями

Д.А. Моргачева, Ю.В. Диникина, Ю.К. Тошина, М.Б. Белогурова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

**Контакты:** Дарья Андреевна Моргачева [morgachevadarya483@gmail.com](mailto:morgachevadarya483@gmail.com)

Инфекционные осложнения остаются одной из наиболее значимых проблем, ассоциированных с противоопухолевой терапией у онкологических пациентов. В результате проводимой цитотоксической, лучевой, а также антибактериальной терапии возникают дисбиоз и повреждение слизистого барьера желудочно-кишечного тракта. Эти изменения приводят к развитию мукозита, тем самым повышая риск эндогенной транслокации микрофлоры с последующим вероятным развитием тяжелых инфекционно-воспалительных заболеваний. Кроме этого, существующие на сегодняшний день данные свидетельствуют о наличии взаимосвязи между нарушениями в кишечном микробиоме и развитием посттрансплантационной реакции «трансплантат против хозяина». В статье приведены существующие парадигмы в отношении определения роли функционального состояния желудочно-кишечного тракта у онкологических пациентов в целях оптимизации подходов к профилактике и противомикробному лечению.

**Ключевые слова:** детская онкология, химиотерапия, мукозит, фебрильная нейтропения, транслокация, кишечный микробиом

**Для цитирования:** Моргачева Д.А., Диникина Ю.В., Тошина Ю.К., Белогурова М.Б. Роль микробиома в патогенезе инфекционного и иммунологического повреждения желудочно-кишечного тракта у детей с онкогематологическими заболеваниями. Онкогематология 2021;16(2):86–93. DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-2-86-93.

## The microbiome role in pathogenesis of inflammatory and immune alterations of gastrointestinal tract in pediatric patients with cancer

D.A. Morgacheva, Yu.V. Dinikina, Yu.K. Toshina, M.B. Belogurova

V.A. Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., Saint-Petersburg 197341, Russia

**Contacts:** Dar'ya Andreevna Morgacheva [morgachevadarya483@gmail.com](mailto:morgachevadarya483@gmail.com)

Infectious complications remain one of the most significant problem associated with anticancer therapy in oncological patients. Cytotoxic, radiation and antibacterial therapy induce dysbiosis and gastrointestinal mucosal barrier injury. These changes lead to the mucositis, thereby increasing the risk of endogenous microflora translocation with following probable development of severe infectious and inflammatory diseases. In addition, current evidence suggests that there is a relationship between gut microbiome disturbances and post-transplant graft *versus* host disease development. The article presents the existing paradigms of determining the role of gastrointestinal tract functional condition in cancer patients in order to optimize prevention and antimicrobial treatment approaches.

**Key words:** pediatric oncology, chemotherapy, mucositis, febrile neutropenia, translocation, intestinal microbiome

**For citation:** Morgacheva D.A., Dinikina Yu.V., Toshina Yu.K., Belogurova M.B. The microbiome role in pathogenesis of inflammatory and immune alterations of gastrointestinal tract in pediatric patients with cancer. Onkogematologiya = Oncohematology 2021;16(2):86–93. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-2-86-93.

### Введение

Человеческий организм колонизирован множеством микроорганизмов, состав которых существенно отли-

чается в различных органах и даже их отделах [1]. Большое число факторов, таких как возраст, состояние здоровья, окружающая среда, генетические факторы,

играют важную роль в микробной колонизации человеческого организма. Совокупность микроорганизмов, населяющих определенный орган или ткань, носит название микробиома или микробиомного облака. В настоящее время наиболее изучен бактериальный микробиом, однако в формировании микробных экосистем принимают участие также грибы, вирусы и археи [2]. Взаимодействуя между собой, а также с организмом хозяина, комменсалы играют важную роль как в нормальных физиологических процессах, так и в развитии патологических состояний.

Наиболее разнообразный и густо заселенный микробиом находится в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), который колонизирован приблизительно 100 трлн прокариот, представленных преимущественно облигатными анаэробами [3]. В неонатальном периоде кишечная флора достаточно однообразна и представлена в основном бактериями рода *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* и факультативными анаэробами семейства *Enterobacteriaceae*, что претерпевает изменения по мере взросления ребенка.

«Здоровый» интестинальный микробиом характеризуется большим разнообразием микроорганизмов и достаточным количеством кишечных комменсалов [2, 4], при этом до 90 % нормальной кишечной флоры представлено облигатными анаэробами типов *Firmicutes*, *Clostridiales*, *Actinobacteria* и *Bacteroidetes* [3].

Кишечный микробиом играет важную роль в различных физиологических процессах в организме человека. Так, например, была выявлена взаимосвязь между ранними нарушениями в составе кишечного микробиома (кесарево сечение, антибактериальная терапия) и последующим развитием аллергических и аутоиммунных заболеваний. Данный феномен получил название гигиенической гипотезы, которая предполагает, что роль микробиома состоит в стимуляции созревания и развития иммунной системы [5].

Другой важной его функцией является колонизационная резистентность — создание барьера, который препятствует инвазии и бурному росту более патогенных микроорганизмов. В настоящее время известно, что комменсалы могут препятствовать колонизации патогенных микроорганизмов путем конкуренции за углеводы и другие нутриенты, а также с помощью секреции антимикробных субстанций и через взаимодействие с иммунной системой хозяина [2]. Помимо стимуляции созревания иммунной системы и создания колонизационного барьера кишечный микробиом также играет важную роль в процессах переваривания и усвоения нутриентов, выполняет трофическую функцию на уровне энтероцитов [3].

При воздействии на организм человека различных патогенных факторов происходит нарушение мутуализма, возникает сдвиг в составе нормального микробиома, что проявляется снижением общего микробного разнообразия и повышенной концентрацией потенциально патогенных микроорганизмов. Данное состояние

называется дисбиозом и характеризуется отрицательным влиянием на организм хозяина [1, 3].

### Особенности изменения микробиома у пациентов с онкологическими заболеваниями

Лечение онкологических заболеваний, как правило, сопровождается развитием дисбиоза, что обусловлено прямым повреждающим действием цитотоксических агентов и ионизирующего излучения на микробиом различных систем организма. Кроме этого, инфекционные осложнения в период индуцированной иммуносупрессии требуют безотлагательной инициации противомикробной терапии широкого спектра действия в целях снижения рисков развития фульминантного сепсиса и ассоциированной летальности [6–10]. При этом отсутствие селективного действия на патогенные микроорганизмы определяет отрицательное влияние антимикробных препаратов и на нормальный микробиом различных систем, в том числе ЖКТ. Последствия такого патогенного действия могут проявляться на местном или системном уровне и зависят от типа повреждающего агента, интенсивности его воздействия, а также от исходного состояния микробиома.

Воздействие цитотоксических агентов и ионизирующего излучения вызывает деструкцию энтероцитов, а химио- и антибактериальные препараты — повреждение слизистого барьера (ПСБ), развитие дисбиоза и угнетение иммунного ответа [11]. Проявлением дисбиоза выступает уменьшение качественного разнообразия микробиоты, количества ключевых комменсалов рода *Faecalibacterium* и *Ruminococcus* с одновременным развитием доминирования видов *Enterococcus*, *Streptococcus* и бурным ростом числа потенциально патогенных микроорганизмов (патобионтов), в том числе различных протеобактерий [11–13]. Чаще всего такими патобионтами становятся представители семейства *Enterobacteriaceae*, а именно *Escherichia coli*, *Shigella* spp. и *Klebsiella* spp. Помимо бактериальных патобионтов важную роль играют дрожжеподобные грибы, среди которых наиболее значимыми являются грибы рода *Candida* [14]. Следует отметить, что анаэробы в составе кишечной микробиоты формируют барьер, препятствуя колонизации патобионтов (например, *Enterococcus* spp.), а использование различных групп антибактериальных препаратов может разнонаправленно действовать на состав кишечного микробиома. Например, терапия метронидазолом способствует увеличению риска доминирования *Enterococcus* spp., тогда как терапия антибиотиками фторхинолонового ряда ассоциирована со снижением риска доминирования *Proteobacteria* spp. [11].

Целостность слизистых барьеров — важный компонент защиты от инфекционных агентов, что обеспечивается за счет мукозального барьера, эпителиального слоя клеток и местной иммунной системы слизистой оболочки [2]. Воспаление и нарушение целостности слизистой оболочки (мукозит) являются одними из самых частых

осложнений лекарственной терапии онкогематологических заболеваний у детей, которые развиваются с частотой до 80 % [15]. Несмотря на то что чаще всего речь идет об оральном мукозите, аналогичные процессы повреждения слизистой оболочки происходят на протяжении всего ЖКТ, что играет ключевую роль в развитии инфекционных осложнений и определяет увеличение уровня летальности [16].

В основе патогенеза ПСБ ЖКТ цитостатическими агентами лежит прямое воздействие на цепи ДНК базальных энтероцитов и клеток нижележащих тканей с параллельным образованием активных форм кислорода. В ответ на повреждение ДНК и образование активных форм кислорода происходит активация некоторых транскрипционных факторов, в том числе ядерного фактора  $\kappa\text{B}$ , в результате чего начинают синтезироваться провоспалительные цитокины, в том числе фактор некроза опухоли  $\alpha$ , интерлейкины (IL)  $1\beta$  и 6. Эти белки стимулируют повреждение соединительной ткани, уменьшают оксигенацию эпителия, что ведет к повреждению и гибели базальных энтероцитов [17]. В результате этих процессов возникает травматизация слизистой оболочки с нарушением ее целостности и развитием мукозита. Кроме этого, у пациентов в период постцитостатической нейтропении имеет место повреждение фагоцитарного механизма защиты, в норме препятствующего транслокации микроорганизмов через слизистые оболочки [18].

Образовавшиеся в слизистой оболочке дефекты становятся входными воротами для эндогенных микроорганизмов, причем пик проницаемости слизистого барьера приходится на 10–14-е сутки после начала цитотоксической терапии [19]. Это создает условия для транслокации микроорганизмов в системный кровоток с последующим развитием бактериемии и сепсиса [13, 17]. В ряде исследований было продемонстрировано, что именно ПСБ является более значимой причиной инфекционных осложнений, нежели глубина и длительность постцитостатической нейтропении у пациентов после химиотерапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) [20, 21]. При этом количество дней с лихорадкой и ранними эпизодами инфекции у пациентов с солидными опухолями, лимфомами, а также у пациентов после ТГСК увеличивается пропорционально степени тяжести мукозита [16, 22, 23].

С учетом роли ПСБ и феномена транслокации в развитии инфекционных осложнений у онкогематологических пациентов в настоящий момент корректно говорить не только о фебрильной нейтропении у данной когорты больных, но и о фебрильном мукозите [24]. Концепция фебрильного мукозита также поддерживается наличием соответствующих наблюдений о снижении частоты эпизодов лихорадки и инфекций при уменьшении степени ПСБ [8]. Следует подчеркнуть, что таковая будет различной в зависимости от типа злокачественной опухоли и ассоциированного с ней объема цитотоксической

терапии. При этом интенсивная противоопухолевая терапия, используемая в лечении онкогематологических заболеваний, будет сопряжена с большим риском ПСБ и соответствующих воспалительных осложнений. Точная роль слизистого барьера в лечении солидных опухолей остается не до конца понятной, что требует проведения дополнительных исследований [8].

Следует подчеркнуть, что лихорадка при ПСБ не всегда считается симптомом инфекционного процесса, что может определять иные терапевтические подходы, ограничивающие использование противомикробных препаратов [8]. Одним из вероятных механизмов может являться высвобождение цитокинов иммунными и стромальными клетками (например, эпителиальными) с участием паттернраспознающих рецепторов, в частности толл-рецепторов, в ответ на различные микроорганизмы [8, 25]. При этом мощными индукторами высвобождения цитокинов являются эндогенные микроорганизмы и молекулярные паттерны патогенов (патоген-ассоциированные молекулярные фрагменты молекул (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)) – компоненты клеточной стенки бактерий и грибов (липополисахариды, липопептиды, липопротеины, пептидогликан и др. либо микробные нуклеиновые кислоты или белки), а также молекулярные фрагменты, ассоциированные с опасностью (danger-associated molecular patterns, DAMPs), способные вызывать мощный воспалительный ответ на повреждение тканей [8].

Если говорить о развитии инфекционных осложнений у пациентов с химиоиндуцированной нейтропенией, то возбудителями таковых, как правило, являются оппортунистические патогены, колонизирующие на коже, в ротовой полости, ЖКТ [8], тогда как у пациентов с хронической идиопатической нейтропенией и онкогематологическими заболеваниями до начала терапии инфекционные эпизоды в основном ассоциированы с облигатными патогенами с поражением органов дыхания и кожи, а их частота значительно ниже, что может быть объяснено отсутствием ПСБ [8, 26]. В исследовании Y. Taig и соавт. была продемонстрирована взаимосвязь между избыточным количеством представителей *Enterococcus* spp. или *Proteobacteria* spp. в составе кишечной микробиоты и повышенной частотой развития системной инфекции кровотока, вызванной этими микроорганизмами, у пациентов после аллогенной ТГСК (аллоТГСК) [11].

Нарушения микробиома и ПСБ на сегодняшний день ассоциированы не только с развитием инфекционных осложнений, но и с посттрансплантационной реакцией «трансплантат против хозяина» (РТПХ). Помимо вышеописанного механизма повреждения тканей вследствие высвобождения провоспалительных цитокинов большая роль отводится дисбиозу, связанному с уменьшением количества микроорганизмов, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты, например бутират. Бутират – эссенциальный источник энергии для

кишечных эпителиоцитов, способствует поддержанию целостности слизистого барьера кишки [27]. Бутират также является ингибитором гистондеацетилазы и ингибирует антигенстимулированные Т-лимфоциты, которые играют ключевую роль в развитии РТПХ [28, 29]. Помимо того что кишечный микробиом может стимулировать развитие острой РТПХ, его качественный состав может быть предиктором развития данной реакции. В исследовании Y. Taig и соавт. была изучена корреляция разнообразия кишечного микробиома с общей смертностью, которая была значительно выше у пациентов группы с низким микробным разнообразием. При проведении сравнительного анализа 2 групп пациентов с высоким и низким разнообразием кишечной микробиоты на момент приживления трансплантата было продемонстрировано достоверное различие в 3-летней общей выживаемости, которая составила 67 и 36 % соответственно [30]. В исследовании педиатрической популяции пациентов после аллотГСК показано, что у пациентов с развившейся РТПХ было снижено разнообразие кишечной микробиоты до проведения аллотГСК по сравнению с пациентами без таковой. Кроме этого, у данной когорты больных было уменьшено количество представителей типов *Bacteroidetes* spp., *Faecalibacterium* spp. и *Ruminococcus* spp. [12].

В настоящее время существуют данные о том, что помимо общего разнообразия кишечной микробиоты имеет значение и относительное количество конкретных микроорганизмов. Так, в исследовании R.R. Jenq и соавт. была представлена взаимосвязь между относительным увеличением бактерий рода *Blautia* spp. в образцах фекалий и снижением РТПХ-ассоциированной смертности после аллотГСК [31].

Другими факторами, предрасполагающими к развитию дисбиоза и атрофии слизистой оболочки кишечника, являются изменение диеты и уменьшение доли энтерального питания в период проведения химиотерапии, что, в свою очередь, приводит к повышению риска транслокации эндогенных микроорганизмов [32, 33]. Энтеральное питание с использованием назогастральных зондов у пациентов после ТГСК в раннем посттрансплантационном периоде снижает риск развития инфекционных осложнений и острой РТПХ III–IV степени по сравнению с парентеральным [34, 35].

### Методы оценки состояния микробиома и желудочно-кишечного тракта

Оправданным подходом является разделение пациентов по группам риска развития осложнений до начала противоопухолевой терапии. Стратификация основывается на таких факторах, как возраст, пол, объем проводимой терапии (схема, интенсивность), генетическая предрасположенность [8]. Гены, ассоциированные с метаболизмом лекарственных препаратов, функцией органов, иммунным статусом, регенерацией тканей, с высокой вероятностью вовлечены в процесс

повреждения слизистых оболочек, развития нейтропении и инфекционных осложнений. Так, в исследовании K. Miedema и соавт. было установлено, что 4 варианта однонуклеотидных полиморфизмов в гене *TLR4* ассоциированы с повышенным риском развития химиоиндуцированной нейтропении у детей с острым лимфобластным лейкозом [36]. Кроме этого, описаны полиморфизмы в генах *MBL2*, *TLR4* и *CLEC7A*, связанные с увеличением частоты бактериальных и грибковых инфекций [23], *NOD2* – с болезнью Крона и РТПХ [37], дектине 1 *Y238X* – с рисками инвазивного аспергиллеза после ТГСК [23, 38].

Один из объективных критериев, позволяющих оценить степень ПСБ кишки, – количественная оценка цитруллина в плазме крови. Цитруллин, являясь аминокислотой, синтезируемой энтероцитами кишечника из глутамина, может служить простым и надежным маркером функционирующей метаболической массы энтероцитов у детей и взрослых. Уровень плазменного цитруллина напрямую коррелирует с остаточной длиной тонкой кишки при таких заболеваниях кишечника, как синдром короткой кишки, обширные энтеропатии, специфическое поражение после химиотерапии и лучевой терапии [39]. В ряде исследований было продемонстрировано, что низкая концентрация цитруллина в плазме (<10 мкмоль/л) ассоциирована с тяжелым повреждением интестинального слизистого барьера [20, 21, 40]. Кроме этого, выявлена строгая связь тяжести интестинального мукозита с изменением уровня С-реактивного белка, являющегося биомаркером воспаления и коррелирующим с выработкой провоспалительных цитокинов, например IL-8 [41].

На сегодняшний день одно из наиболее современных и перспективных направлений – персонализированный подход в изучении микробиома. Данный метод предполагает изучение образца кишечного содержимого у конкретного больного с использованием технологии секвенирования гена 16s рРНК или метагеномного секвенирования, которое позволяет определить весь генетический материал в образце с определением конкретных представителей микробиоты и их количественного соотношения [42, 43]. Исследователи предполагают, что эти данные в перспективе позволят более точно установить взаимоотношения микробиома с макроорганизмом, выделить предиктивные факторы развития РТПХ и инфекционных осложнений, а также создать систему стратификации для таких больных в целях улучшения результатов терапии [42].

### Современные подходы к терапии

Потенциальные терапевтические опции в отношении интестинальной микробиоты у онкогематологических пациентов включают главным образом следующие группы препаратов: антибиотики, пребиотики, пробиотики и постбиотики. Антибактериальная терапия у пациентов данной группы, с одной стороны, снижает риск бактериальных осложнений и смертности, с другой стороны,



может стать триггером для развития дисбиоза [44]. Концепции фебрильной нейтропении и фебрильного мукозита являются взаимодополняющими при определении тактики лечения. Антибактериальная профилактика может быть наиболее оправданной при наличии ПСБ. При появлении лихорадки эмпирическое назначение парентеральной антибактериальной терапии считается рутинной практикой, тем не менее не всегда возможно предположить, у какой категории больных данный подход будет эффективным и оправданным. Крайне необходима верификация причин лихорадки путем выявления очага инфекции на основании клинических и микробиологических данных. Цель проводимых диагностических мероприятий – наиболее быстрая замена эмпирической противомикробной терапии на направленную, что позволит снизить частоту нерационального использования противомикробных препаратов, риск развития резистентных штаммов микроорганизмов, токсичность проводимой терапии, а также улучшить экономическую составляющую лечения [45].

Другим направлением терапии может стать ускорение восстановления повреждения слизистых оболочек, препятствующее микробной транслокации, бактериемии и активации иммунных реакций с участием PAMPs [44]. Возможной терапевтической опцией является использование факторов, стимулирующих рост стволовых клеток кишечного эпителия, например IL-22, глюкагоноподобного пептида, модуляции активации паттернраспознающих рецепторов и кишечной микробиоты [22, 46, 47].

Кроме вышеперечисленных методов рекомендована коррекция дефицита противомикробных пептидов (например, лактоферрина и дефензина) путем использования противовоспалительных цитокинов (например, IL-10) [8, 48]. Возможной терапевтической опцией может быть использование рекомбинантного человеческого фактора роста фибробластов, рекомбинантного человеческого IL-11, а также режимов кондиционирования сниженной интенсивности [44, 49, 50].

Опция использования пробиотиков у больных после аллотГСК в настоящий момент остается спорной. Применение препаратов с изученным пробиотическим потенциалом, например содержащих штаммы лактобактерий, способствует восстановлению нормального состава кишечного микробиома, увеличивает его разнообразие, обладает противовоспалительным эффектом и способствует восстановлению целостности интестинального эпителия [51–53]. Однако у пациентов в состоянии нейтропении и иммуносупрессии данная группа препаратов несет потенциальный риск бактериальной транслокации и бактериемии ввиду содержания в них живых микроорганизмов [54]. В настоящее время проводится много исследований, целью которых является определение безопасности и эффективности использования пробиотиков *Lactobacillus* spp. у пациентов в период химиотерапевтического лечения и аллотГСК, в том числе у детей. J. Reyna-Figueroa

и соавт. получили данные о безопасности применения пробиотиков *Lactobacillus rhamnosus* у детей на этапе терапии индукции и реиндукции острого лимфобластного и миелобластного лейкозов [55]. Эффективность такого лечения была продемонстрирована в виде уменьшения эпизодов тошноты, рвоты, вздутия живота, метеоризма, запоров и диареи в группе больных, получавших пробиотики [55]. Также опубликованы схожие данные о применении пробиотиков *Lactobacillus plantarum* у детей и подростков на этапе кондиционирования перед аллотГСК и в раннем посттрансплантационном периоде [56]. Тем не менее следует подчеркнуть, что разрешающие критерии, в том числе допустимый уровень лейкоцитов и нейтрофилов, для назначения препаратов данной группы четко не определены, что требует продолжения исследований в этой области.

С точки зрения безопасности более приемлемыми опциями для коррекции кишечного микробиома у таких больных может быть использование пре- и постбиотиков, которые не содержат живые микроорганизмы. Пребиотики представляют собой неперевариваемые субстанции, способствующие росту определенных микроорганизмов *in vivo*, а постбиотики – неживые продукты метаболизма, которые также активны в организме хозяина. Так, в настоящее время изучаются пребиотики, приводящие к росту *Clostridiales* spp. и других бактерий, синтезирующих короткоцепочечные жирные кислоты, способствующие поддержанию барьерной функции кишки и, возможно, профилактирующие развитие РТПХ [31].

Одним из наиболее изучаемых в последние годы методов коррекции состава кишечной микрофлоры является трансплантация фекальной микробиоты. Суть процедуры заключается в восстановлении физиологического кишечного микробиомного состава путем трансплантации микроорганизмов в ЖКТ реципиента. Данный метод наиболее изучен и продемонстрировал свою эффективность в терапии у пациентов после аллотГСК с рецидивирующей инфекцией, вызванной *Clostridioides difficile* [57]. В исследованиях на небольших группах больных было продемонстрировано, что трансплантация фекальной микробиоты может быть эффективна в лечении РТПХ у пациентов после аллотГСК, а также в качестве терапии у гематологических больных с интестинальной колонизацией антибиотикорезистентными штаммами бактерий [58, 59]. В настоящий момент проводятся исследования оценки эффективности аутологичной трансплантации фекальной микробиоты, при которой образец фекалий, собранный у пациента заранее, трансплантируется этому же больному после выполнения аллотГСК [60]. Необходимо отметить, что приведенные данные о возможностях трансплантации фекальной микробиоты у больных, перенесших аллотГСК, касаются взрослой популяции. Аналогичные данные о применении такого метода у детей с онкогематологической патологией находятся на стадии клинических исследований.

## Заключение

Несмотря на то что на сегодняшний день четко установлена роль комменсальных микроорганизмов, в частности представителей кишечного микробиома, в развитии инфекционных осложнений и посттрансплантационной РТПХ у онкологических пациентов, тера-

певтические опции коррекции таких осложнений достаточно ограничены. Необходимы дальнейшие исследования для более детального понимания взаимоотношений между микробиомом и макроорганизмом в целях поиска новых терапевтических стратегий и улучшения прогноза у онкологических больных.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Van Vliet M.J., Tissing W.J., Dun C.A. et al. Chemotherapy treatment in pediatric patients with acute myeloid leukemia receiving antimicrobial prophylaxis leads to a relative increase of colonization with potentially pathogenic bacteria in the gut. *Clin Infect Dis* 2009;49(2):262–70. DOI: 10.1086/599346.
- Kelly D.L., Lyon D.E., Yoon S.L., Horgas A.L. The Microbiome and cancer: implications for oncology nursing science. *Cancer Nurs* 2016;39(3):E56–62. DOI: 10.1097/NCC.0000000000000286.
- Malard F., Gasc C., Plantamura E. et al. High gastrointestinal microbial diversity and clinical outcome in graft-versus-host disease patients. *Bone Marrow Transplant* 2018;53(12):1493–7. DOI: 10.1038/s41409-018-0254-x.
- Tanaka M., Nakayama J. Development of the gut microbiota in infancy and its impact on health in later life. *Allergol Int* 2017;66(4):515–22. DOI: 10.1016/j.alit.2017.07.010.
- Okada H., Kuhn C., Feillet H., Bach J.F. The “hygiene hypothesis” for autoimmune and allergic diseases: an update. *Clin Exp Immunol* 2010;160(1):1–9. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2010.04139.x.
- Alexander S., Pole J.D., Gibson P. et al. Classification of treatment-related mortality in children with cancer: a systematic assessment. *Lancet Oncol* 2015;16(16):e604–10. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00197-7.
- Gibson P., Pole J.D., Lazor T. et al. Treatment-related mortality in newly diagnosed pediatric cancer: a population-based analysis. *Cancer Med* 2018;7(3):707–15. DOI: 10.1002/cam4.1362.
- Van der Velden W.J., Herbers A.H., Netea M.G., Blijlevens N.M. Mucosal barrier injury, fever and infection in neutropenic patients with cancer: introducing the paradigm febrile mucositis. *Br J Haematol* 2014;167(4):441–52. DOI: 10.1111/bjh.13113.
- Clarke R.T., Jenyon T., van Hamel Parsons V., King A.J. Neutropenic sepsis: management and complications. *Clin Med* 2013;13(2):185–7. DOI: 10.7861/clinmedicine.13-2-185.
- Wright J.D., Neugut A.I., Ananth C.V. et al. Deviations from guideline-based therapy for febrile neutropenia in cancer patients and their effect on outcomes. *JAMA Intern Med* 2013;173(7):559–68. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.2921.
- Taur Y., Xavier J.B., Lipuma L. et al. Intestinal domination and the risk of bacteremia in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2012;55(7):905–14. DOI: 10.1093/cid/cis580.
- Biagi E., Zama D., Nastasi C. et al. Gut microbiota trajectory in pediatric patients undergoing hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2015;50(7):992–8. DOI: 10.1038/bmt.2015.16.
- Taur Y., Pamer E.G. Microbiome mediation of infections in the cancer setting. *Genome Med* 2016;8(1):40. DOI: 10.1186/s13073-016-0306-z.
- Petersen C., Round J.L. Defining dysbiosis and its influence on host immunity and disease. *Cell Microbiol* 2014;16(7):1024–33. DOI: 10.1111/cmi.12308.
- Miller M.M., Donald D.V., Hagemann T.M. Prevention and treatment of oral mucositis in children with cancer. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2012;17(4):340–50. DOI: 10.5863/1551-6776-17.4.340.
- Sonis S.T., Oster G., Fuchs H. et al. Oral mucositis and the clinical and economic outcomes of hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 2001;19(8):2201–5. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.8.2201.
- Sonis S.T. The pathobiology of mucositis. *Nat Rev Cancer* 2004;4(4):277–84. DOI: 10.1038/nrc1318.
- Tsuji E., Hiki N., Nomura S. et al. Simultaneous onset of acute inflammatory response, sepsis-like symptoms and intestinal mucosal injury after cancer chemotherapy. *Int J Cancer* 2003;107(2):303–8. DOI: 10.1002/ijc.11196.
- Blijlevens N.M., van't Land B., Donnelly J.P. et al. Measuring mucosal damage induced by cytotoxic therapy. *Support Care Cancer* 2004;12(4):227–33. DOI: 10.1007/s00520-003-0572-3.
- Herbers A.H., de Haan A.F., van der Velden W.J. et al. Mucositis not neutropenia determines bacteremia among hematopoietic stem cell transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2014;16(2):279–85. DOI: 10.1111/tid.12195.
- Van der Velden W.J., Herbers A.H., Feuth T. et al. Intestinal damage determines the inflammatory response and early complications in patients receiving conditioning for a stem cell transplantation. *PLoS One* 2010;5(12):e15156. DOI: 10.1371/journal.pone.0015156.
- Nagalingam N.A., Lynch S.V. Role of the microbiota in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18(5):968–84. DOI: 10.1002/ibd.21866.
- Chai L.Y., de Boer M.G., van der Velden W.J. et al. The Y238X stop codon polymorphism in the human  $\beta$ -glucan receptor dectin-1 and susceptibility to invasive aspergillosis. *J Infect Dis* 2011;203(5):736–43. DOI: 10.1093/infdis/jiq102.
- Blijlevens N.M.A., Logan R.M., Netea M.G. Mucositis: from febrile neutropenia to febrile mucositis. *J Antimicrob Chemother* 2009;63(suppl\_1):i36–40. DOI: 10.1093/jac/dkp081.
- Алямкина Е.А., Долгова Е.В., Проскурина А.С. и др. Внутриклеточные системы обнаружения экзогенных нуклеиновых кислот и механизмы запуска иммунных реакций в ответ на интернализацию экзогенной ДНК. *Медицинская иммунология* 2013;15(5):413–30. [Alyamkina E.A., Dolgova E.V., Proskurina A.S. et al. Intracellular systems for exogenous nucleic acids detection and triggering mechanisms of immune response to exogenous DNA internalization. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology* 2013;15(5):413–30. (In Russ.)]. DOI: 10.15789/1563-0625-2013-5-413-430.
- Palmblad J., Papadaki H.A. Chronic idiopathic neutropenias and severe congenital neutropenia. *Curr Opin Hematol* 2008;15(1):8–14. DOI: 10.1097/MOH.0b013e3282f172d3.
- Vinolo M.A., Rodrigues H.G., Nachbar R.T., Curi R. Regulation of inflammation by short chain fatty acids. *Nutrients* 2011;3(10):858–76. DOI: 10.3390/nu3100858.
- Mathewson N.D., Jenq R., Mathew A.V. et al. Gut microbiome-derived metabolites modulate intestinal epithelial cell damage and mitigate graft-versus-host disease. *Nat Immunol* 2016;17(5):505–13. DOI: 10.1038/ni.3400.
- Choi S.W., Gatzka E., Hou G. et al. Histone deacetylase inhibition

- regulates inflammation and enhances Tregs after allogeneic hematopoietic cell transplantation in humans. *Blood* 2015;125(5):815–9. DOI: 10.1182/blood-2014-10-605238.
30. Taur Y., Jenq R.R., Perales M.A. et al. The effects of intestinal tract bacterial diversity on mortality following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2014;124(7):1174–82. DOI: 10.1182/blood-2014-02-554725.
  31. Jenq R.R., Taur Y., Devlin S.M. et al. Intestinal blautia is associated with reduced death from graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(8):1373–83. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.04.016.
  32. Sax H.C., Illig K.A., Ryan C.K., Hardy D. J. Low-dose enteral feeding is beneficial during total parenteral nutrition. *Am J Surg* 1996;171(6):587–90. DOI: 10.1016/s0002-9610(96)00039-6.
  33. Chen Y., Zhao Y., Cheng Q. et al. The role of intestinal microbiota in acute graft-versus-host disease. *J Immunol Res* 2015;2015:145859. DOI: 10.1155/2015/145859.
  34. Evans J.C., Hirani S.P., Needle J.J. Nutritional and post-transplantation outcomes of enteral *versus* parenteral nutrition in pediatric hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review of randomized and nonrandomized studies. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25(8):e252–9. DOI: 10.1016/j.bbmt.2019.02.023.
  35. Heubi J.E. Whenever possible, use the gut! *J Pediatr Hematol Oncol* 1999;21(2): 88–90. DOI: 10.1097/00043426-199903000-00003.
  36. Miedema K., te Poele E., Tissing W. et al. Association of polymorphisms in the *TLR4* gene with the risk of developing neutropenia in children with leukemia. *Leukemia* 2011;25(6): 995–1000. DOI: 10.1038/leu.2011.27
  37. Holle E., Rogler G., Herfarth H. et al. Both donor and recipient NOD2/CARD15 mutations associate with transplant-related mortality and GvHD following allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2004;104(3): 889–94. DOI: 10.1182/blood-2003-10-3543.
  38. Cunha C., Di Ianni M., Bozza S. et al. Dectin-1 Y238X polymorphism associates with susceptibility to invasive aspergillosis in hematopoietic transplantation through impairment of both recipient- and donor-dependent mechanisms of antifungal immunity. *Blood* 2010;116(24):5394–402. DOI: 10.1182/blood-2010-04-279307.
  39. Мазурок В.А., Головкин А.С., Горелов И.И. и др. Интестинальная оксигенотерапия критических состояний. *Общая реаниматология* 2017;13(6):74–91. [Mazurok V.A., Golovkin A.S., Gorelov I.I. et al. Intestinal oxygenotherapy of critical conditions. *Obshchaya reanimatologiya = General Reanimatologiya* 2017;13(6):74–91. (In Russ.)]. DOI:10.15360/1813-9779-2017-6-74-91.
  40. Herbers A., van der Velden W., de Haan A. et al. Impact of palifermin on intestinal mucositis of HSCT recipients after BEAM. *Bone Marrow Transplant* 2014;49(1):8–10. DOI: 10.1038/bmt.2013.118.
  41. Blijlevens N.M., Donnelly J.P., DePauw B.E. Inflammatory response to mucosal barrier injury after myeloablative therapy in allogeneic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2005;36(8):703–7. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705118.
  42. Noor F., Kaysen A., Wilmes P., Schneider J.G. The gut microbiota and hematopoietic stem cell transplantation: challenges and potentials. *J Innate Immun* 2019;11(5):405–15. DOI: 10.1159/000492943.
  43. Panek M., Čipčić Paljetak H., Barešić A. et al. Methodology challenges in studying human gut microbiota – effects of collection, storage, DNA extraction and next generation sequencing technologies. *Sci Rep* 2018;8:5143. DOI: 10.1038/s41598-018-23296-4.
  44. Gibson R.J., Keefe D.M., Lalla R.V. et al. Systematic review of agents for the management of gastrointestinal mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer* 2013;21(1):313–26. DOI: 10.1007/s00520-012-1644-z.
  45. Kau A.L., Ahern P.P., Griffin N.W. et al. Human nutrition, the gut microbiome and the immune system. *Nature* 2011;474(7351):327–36. DOI: 10.1038/nature10213.
  46. Bhanja P., Saha S., Kabarriti R. et al. Protective role of R-spondin1, an intestinal stem cell growth factor, against radiation-induced gastrointestinal syndrome in mice. *PLoS One* 2009;4(11): e8014. DOI: 10.1371/journal.pone.0008014.
  47. Fort M.M., Mozaffarian A., Stöver A.G. et al. A synthetic TLR4 antagonist has anti-inflammatory effects in two murine models of inflammatory bowel disease. *J Immunol* 2005;174(10):6416–23. DOI: 10.4049/jimmunol.174.10.6416.
  48. Mookherjee N., Hancock R.E. Cationic host defence peptides: innate immune regulatory peptides as a novel approach for treating infections. *Cell Mol Life Sci* 2007;64(7–8):922–33. DOI: 10.1007/s00018-007-6475-6.
  49. Ellis M., Zwaan F., Hedström U. et al. Recombinant human interleukin 11 and bacterial infection in patients with [correction of] haematological malignant disease undergoing chemotherapy: a double-blind placebo-controlled randomised trial. *Lancet* 2003;361(9354):275–80. DOI: 10.1016/s0140-6736(03)12322-7.
  50. Bachanova V., Brunstein C.G., Burns L.J. et al. Fewer infections and lower infection-related mortality following non-myeloablative *versus* myeloablative conditioning for allotransplantation of patients with lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2009;43(3):237–44. DOI: 10.1038/bmt.2008.313.
  51. Ren Z.G., Liu H., Jiang J.W. et al. Protective effect of probiotics on intestinal barrier function in malnourished rats after liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2011;10(5):489–96. DOI: 10.1016/s1499-3872(11)60083-0.
  52. Yan F., Cao H., Cover T.L. et al. Soluble proteins produced by probiotic bacteria regulate intestinal epithelial cell survival and growth. *Gastroenterology* 2007;132(2):562–75. DOI: 10.1053/j.gastro.2006.11.022.
  53. Jones S.E., Versalovic J. Probiotic *Lactobacillus reuteri* biofilms produce antimicrobial and anti-inflammatory factors. *BMC Microbiol* 2009;9:35. DOI: 10.1186/1471-2180-9-35.
  54. Mehta A., Rangarajan S., Borate U. A cautionary tale for probiotic use in hematopoietic SCT patients- *Lactobacillus acidophilus* sepsis in a patient with mantle cell lymphoma undergoing hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2013;48(3):461–2. DOI: 10.1038/bmt.2012.153.
  55. Reyna-Figueroa J., Barrón-Calvillo E., García-Parra C. et al. Probiotic supplementation decreases chemotherapy-induced gastrointestinal side effects in patients with acute leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2019;41(6):468–72. DOI: 10.1097/MPH.0000000000001497.
  56. Ladas E.J., Bhatia M., Chen L. et al. The safety and feasibility of probiotics in children and adolescents undergoing hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2016;51(2): 262–6. DOI: 10.1038/bmt.2015.275.
  57. 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. DOI: 10.1371/journal.pone.0081330.
  58. Kakihana K., Fujioka Y., Suda W. et al. Fecal microbiota transplantation for patients with steroid-resistant acute graft-versus-host disease of the gut. *Blood* 2016;128(16):2083–8. DOI: 10.1182/blood-2016-05-717652.
  59. Bilinski J., Grzesiowski P., Sorensen N. et al. Fecal microbiota transplantation in patients with blood disorders inhibits gut colonization with antibiotic-resistant bacteria: results of a prospective, single-center study. *Clin Infect Dis* 017;65(3): 364–70. DOI: 10.1093/cid/cix252.
  60. Taur Y., Coyte K., Schluter J. et al. Reconstitution of the gut microbiota of antibiotic-treated patients by autologous fecal microbiota transplant. *Sci Transl Med* 2018;10(460):eaap9489. DOI: 10.1126/scitranslmed.aap9489.

**Вклад авторов**

Д.А. Моргачева: анализ научного материала, написание текста статьи, подготовка списка литературы;

Ю.В. Диникина: разработка дизайна статьи, анализ научного материала, написание текста статьи, подготовка списка литературы;

Ю.К. Тошина: анализ научного материала;

М.Б. Белогурова: научное редактирование статьи.

**Authors' contributions**

D.A. Morgacheva: analysis of scientific material, article writing, references list preparation;

Yu.V. Dinikina: article design, analysis of scientific material, article writing, references list preparation;

Yu.K. Toshina: analysis of scientific material;

M.B. Belogurova: scientific article editing.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

Д.А. Моргачева / D.A. Morgacheva: <https://orcid.org/0000-0001-9540-1162>

Ю.В. Диникина / Yu.V. Dinikina: <https://orcid.org/0000-0002-2003-0982>

Ю.К. Тошина / Yu.K. Toshina: <https://orcid.org/0000-0001-9753-9536>

М.Б. Белогурова / M.B. Belogurova: <https://orcid.org/0000-0002-7471-7181>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Financing.** The work was performed without external funding.