

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ФЕКАЛЬНОЙ МИКРОБИОТЫ ПРИ АСТРОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У РЕЦИПИЕНТА АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Ю.А. Беспятых^{1, 2, 3}, А.В. Господарик¹, Е.А. Журавель⁴, Г.З. Серёгин⁴, А.В. Комарова^{1, 3}, С.С. Есиев¹, Г.О. Бронин⁴, Я.Д. Шанский¹

¹ Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины имени академика Ю.М. Лопухина, Москва, Российская Федерация

² Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко, Москва, Российская Федерация

³ Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева, Москва, Российская Федерация

⁴ Морозовская детская городская клиническая больница, Москва, Российская Федерация

Обоснование. Вторичный иммунодефицит у реципиентов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) в педиатрической практике часто сопровождается бактериальными и вирусными инфекциями желудочно-кишечного тракта, резистентными к конвенциональным методам терапии. Трансплантация фекальной микробиоты способствует реконструкции кишечника и купированию симптомов поражения желудочно-кишечного тракта. **Описание клинического случая.** Пациентке 2,5 лет в рамках терапии острого миелоидного лейкоза проведена алло-ТГСК от гаплоидентичного родственного донора (отца). Через месяц от последней процедуры появились боли в животе, жидкий стул до 10 раз в сутки. В кале обнаружена РНК астровируса, определялся положительный клостридиальный токсин А. Принято решение о трансплантации фекальной микробиоты. После двух процедур нивелирован кишечный синдром, анализы на РНК астровируса и клостридиальные токсины отрицательные. Увеличилось содержание холевой и особенно дезоксихолевой кислот в кале, а также их конъюгатов с глицином и таурином; увеличилось содержание уксусной кислоты с одновременным снижением уровня пропионовой кислоты, что указывает на восстановление функционального потенциала кишечной микробиоты.

Заключение. Трансплантация фекальной микробиоты способствует восстановлению нормальной микрофлоры кишечника, устранению клостридиальных токсинов, энтероинвазивной кишечной палочки и астровирусной инфекции у реципиентов алло-ТГСК, что подтверждается показателями активности микробиоты кишечника, и может быть использована у реципиентов алло-ТГСК с течением инфекций, рефрактерных к конвенциональному лечению.

Ключевые слова: астровирус; аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; жёлчные кислоты; короткоцепочечные жирные кислоты.

Для цитирования: Беспятых Ю.А., Господарик А.В., Журавель Е.А., Серёгин Г.З., Комарова А.В., Есиев С.С., Бронин Г.О., Шанский Я.Д. Трансплантация фекальной микробиоты при астровирусной инфекции у реципиента аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: клинический случай. *Клиническая практика*. 2023;14(1):In Press. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract275406>

Поступила 22.02.2023

Принята 28.02.2023

Опубликована 20.03.2023

ОБОСНОВАНИЕ

Инфекционные поражения желудочно-кишечного тракта часто встречаются в педиатрической практике: например, острый гастроэнтерит является причиной диареи у детей в возрасте до 5 лет в 1,7 млрд случаев [1]. Около 30% случаев приходится на бактериальные инфекции: хорошо изученным примером является широко распростра-

ненная внутрибольничная клостридиальная инфекция, связанная с применением антибиотиков и вызываемая действием токсинов А и В *Clostridioides* (ранее *Clostridium*) *difficile* [2]. В 70% случаев гастроэнтерит имеет вирусную этиологию и вызывается представителями *Norovirus*, *Rotavirus*, *Adenovirus*, *Sapovirus* и *Astrovirus* [3], в том числе при иммуносупрессивных состояниях, например у реципиен-

FECAL MICROBIOTA TRANSPLANTATION IN THE TREATMENT OF ASTROVIRUS INFECTION IN A RECIPIENT OF AN ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANT: A CLINICAL CASE

Yu.A. Bespyatykh^{1,2,3}, A.V. Gospodarik¹, E.A. Zhuravel⁴, G.Z. Seregin⁴, A.V. Komarova^{1,3}, S.S. Esiev¹, G.O. Bronin⁴, Ya.D. Shansky¹

¹ Lopukhin Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine, Moscow, Russian Federation

² N.A. Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, Russian Federation

³ Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Moscow, Russian Federation

⁴ Morozov Children's Municipal Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

Background: Secondary immunodeficiency in recipients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) in the pediatric practice is often accompanied by bacterial and viral infections of the gastrointestinal tract (GIT), resistant to conventional therapy. Fecal microbiota transplantation (FMT) promotes intestinal recolonization and eradication of gastrointestinal symptoms. **Clinical case description:** A 2.5-year-old patient underwent allo-HSCT from a haploidentical related donor (father) as a part of the treatment of acute myeloid leukemia. A month after the last procedure, diarrhea (up to 10 times a day) and abdominal pain appeared. The astrovirus RNA and Clostridium difficile toxin A were detected in the feces. The FMT was prescribed. After two FMT procedures, the intestinal syndrome leveled out, and the tests for the astrovirus RNA and clostridial toxins were negative. The content of cholic and, in particular, deoxycholic acids, as well as their conjugates with glycine and taurine, in the feces increased; the acetic acid content increased with a simultaneous decrease in the level of propionic acid, which indicates the restoration of the intestinal microbiota's functional potential. **Conclusion:** FMT contributes to the restoration of the normal intestinal microflora, the elimination of clostridial toxins, enteroinvasive *E. coli* and astrovirus infection in allo-HSCT recipients, as evidenced by the indicators of the intestinal microbiota activity, and can be used in allo-HSCT recipients with infections refractory to conventional therapy.

Keywords: allogeneic hematopoietic stem cells transplantation; bile acids; short chain fatty acids.

For citation: Bespyatykh JA, Gospodarik AV, Zhuravel EA, Seregin GZ, Komarova AV, Esiev SS, Bronin GO, Shansky YaD. Fecal Microbiota Transplantation in the Treatment of Astrovirus Infection in a Recipient of an Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: a Clinical Case. *Journal of Clinical Practice*. 2023;14(1):In Press. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract275406>

Submitted 22.02.2023

Revised 28.02.2023

Published 20.03.2023

тов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Вирусная этиология диареи у пациентов после алло-ТГСК составляет 20% от всех эпизодов ТГСК-ассоциированной диареи [4], однако только 4,2% случаев острого гастроэнтерита у детей ассоциировано с инфицированием *Astrovirus* [5], что затрудняет поиск оптимальной схемы терапии вирусных заболеваний желудочно-кишечного тракта.

Трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ) является одним из эффективных методов реконструкции кишечника, уменьшает антибиотикорезистентность патогенной микробиоты, что делает ее подходящим методом профилактики и лечения жизнеугрожающих осложнений у иммунокомпрометированных пациентов [4, 6]. Ранее была показана эффективность ТФМ при кишечных инфекци-

ях, вызываемых *C. difficile* [7], в то время как при вирусных заболеваниях она изучена недостаточно.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Пациентке Э., 2,5 года, на основании морфохимического, иммунологического, молекулярно-генетического методов исследования клеток костного мозга установлен диагноз: «Острый миелоидный лейкоз, M1 морфологический вариант, t(8;21) (RUNX1-RUNX1T1)».

Лабораторная и инструментальная диагностика

В кале пациента на всех этапах, как до проведения ТФМ, так и после трансплантации, методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) оценивали

наличие патогенной кишечной флоры (*Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Campylobacter* spp.); вирусов (*Adenovirus F*, *Norovirus* 2-й генотип, *Rotavirus A*, *Astrovirus*); токсинов А и В *C. difficile*. Проводили также бактериологический анализ кала (табл. 1) с определением чувствительности к антибиотикам. Кроме того, в кале пациента оценивали качественный и количественный состав короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) и жёлчных кислот как индикаторов состояния микробиоты кишечника. Анализ жёлчных кислот проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemным масс-спектрометрическим детектированием, КЦЖК — методом газожидкостной хроматографии с пламенно-ионизационным детектированием [8].

В работе оценивали следующие показатели: концентрации свободных и конъюгированных жёлчных кислот, общую и индивидуальную концентрацию КЦЖК в кале. Концентрации 13 жёлчных кислот — таурохолевой (taurocholic acid, TCA), гликоурсодезоксихолевой (glycoursodeoxycholic acid, GUDCA), тауро-

рохенодезоксихолевой (taurochenodeoxycholic acid, TCDCA), гликохолевой (glycocholic acid, GCA), тауроурсодезоксихолевой (taurooursodeoxycholic acid, TUDCA), гликохенодезоксихолевой (glycochenodeoxycholic acid, GCDCA), холевой (cholic acid, CA), хенодезоксихолевой (chenodeoxycholic acid, CDCA), тауродезоксихолевой (taurodesoxycholic acid, TDCA), дезоксихолевой (desoxycholic acid, DCA), урсодезоксихолевой (ursodeoxycholic acid, UDCA), тауролиохолевой (taurolithocholic acid, TLCA) и литохолевой (lithocholic acid, LCA) — приведены в табл. 2.

Концентрации КЦЖК — уксусной (C2), пропионовой (C3), масляной (C4), изомаляной (изоС4), валериановой (C5), изовалериановой (изоС5), капроновой (C6), а также их общее содержание, анаэробный индекс (АИ) и соотношение изомеров и гомологов КЦЖК (изоС_n/С_n) приведены в табл. 3.

Лечение и динамика состояния

После получения информированного согласия родителей проводилась полихимиотерапия по про-

Таблица 1 / Table 1

Результаты анализа кала на наличие инфекционных агентов (бактериальных и вирусных) / Results of the fecal analysis for the presence of infectious agents (bacterial and viral)

Показатель	До трансплантации фекальной микробиоты	После трансплантации фекальной микробиоты
<i>Clostridioide difficile</i> токсин А	Обнаружено	Не обнаружено
<i>Clostridioide difficile</i> токсин В	Не обнаружено	Не обнаружено
Вирусные инфекции		
<i>Rotavirus</i>	Не обнаружено	Не обнаружено
<i>Norovirus</i>	Не обнаружено	Не обнаружено
<i>Adenovirus</i>	Не обнаружено	Не обнаружено
<i>Astrovirus</i>	Обнаружено	Не обнаружено
Бактериальные инфекции		
<i>Shigella</i> spp	Не обнаружено	Не обнаружено
<i>Salmonella</i> spp	Не обнаружено	Не обнаружено
<i>Campylobacter</i> spp	Не обнаружено	Не обнаружено
Энтероинвазивные <i>Escherichia coli</i>	Обнаружено	Не обнаружено
<i>Escherichia coli</i>	Обнаружено (IV степень обсемененности)	Обнаружено (IV степень обсемененности)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Обнаружено (II степень обсемененности)	Обнаружено (IV степень обсемененности)
<i>Candida albicans</i>	Обнаружено (III степень обсемененности)	Не обнаружено
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Обнаружено (III степень обсемененности)	Обнаружено (IV степень обсемененности)
<i>Streptococcus mitis</i>	Не обнаружено	Обнаружено (IV степень обсемененности)
<i>Streptococcus oralis</i>	Не обнаружено	Обнаружено (IV степень обсемененности)

Таблица 2 / Table 2

**Концентрация жёлчных кислот в кале реципиента /
Concentration of bile acids in the recipient's feces**

Жёлчная кислота	Содержание, мкг/г	
	До трансплантации фекальной микробиоты	После трансплантации фекальной микробиоты
Таурохолевая	-	0,11
Гликоурсодезоксихолевая	0	0,27
Таурохенодезоксихолевая	-	-
Гликохолевая	-	-
Тауроурсодезоксихолевая	-	0,15
Гликохенодезоксихолевая	0	-
Холевая	-	0,27
Хенодезоксихолевая	-	-
Тауродезоксихолевая	-	-
Дезоксихолевая	0	1,56
Урсодезоксихолевая	-	-
Литохолевая	-	-
Тауролитохолевая	-	-

Таблица 3 / Table 3

**Концентрация короткоцепочечных жирных кислот и связанных с ними параметров в кале реципиента /
Concentrations of short-chain fatty acids in the recipient's feces and related parameters**

Анализируемый параметр	Содержание, мкг/г	
	До трансплантации фекальной микробиоты	После трансплантации фекальной микробиоты
Уксусная кислота	1,599	4,508
Пропионовая кислота	0,421	0,258
Изомасляная кислота	0,032	0,036
Масляная кислота	0,158	0,183
Изовалериановая кислота	0,056	0,041
Валериановая кислота	0,063	0,031
Капроновая кислота	0,044	0,054
Общее содержание	2,373	5,110
Отношение суммарного содержания кислот с разветвленной цепью к кислотам с неразветвленной цепью, $isoC_n/C_n$	0,039	0,015
Анаэробный индекс	0,362	0,098

токолу ALL-BFM-2004. После 1-го курса полихимиотерапии достигнута клинико-гематологическая ремиссия, однако при исследовании минимальной остаточной болезни (МОБ) в костном мозге сохранялся химерный транскрипт RUNX1-RUNX1T1, определявшийся методом ПЦР в реальном времени после 3 курсов полихимиотерапии, что свидетельствовало о рефрактерном течении заболевания. Было принято решение о проведении алло-ТГСК.

Выбран родственный гаплоидентичный донор (отец ребенка). По результатам проведенного комплексного предтрансплантационного обследования донора и реципиента абсолютных противопоказания к алло-ТГСК не выявлено.

Проведено кондиционирование (из расчета на курс): треоульфат по 42 г/м², флударабин по 150 мг/м², этопозид по 60 мг/кг, ритуксимаб по 375 мг/м². В качестве источника трансплантата

использовали неманипулированные периферические стволовые клетки. Объем материала составил 70 мл, цитоз $232 \times 10^9/\text{л}$, $\text{CD34}^+ 6 \times 10^6/\text{кг}$, $\text{CD3}^+ 26,5\%$. Трансплантацию ребенок перенес удовлетворительно. Профилактика реакции трансплантат против хозяина: такролимус и микофенолата мофетил со дня +1, циклофосфан в дозе 100 мг/кг на курс на +3+4-е сутки от алло-ТГСК.

Течение раннего посттрансплантационного периода протекало со следующими осложнениями: фебрильная нейтропения III степени, дерматологическая токсичность II степени, желудочно-кишечная токсичность II степени, гематологическая токсичность IV степени. Токсичность оценивали в соответствии со шкалой CTCAE 5.0 (Common terminology criteria for adverse events). Методом ПЦР в период фебрильной нейтропении однократно выявлялся ротавирус из стула. Все осложнения купировались комплексной сопроводительной терапией.

Приживление трансплантата достигнуто на +16-е сутки. На +19-е сутки пациентка выписана из стационара без признаков диареи и инфекционного процесса. При обследовании на +30-е сутки сохранялась клиничко-гематологическая ремиссия, полный донорский химеризм, достигнут МОБ-негативный статус (отсутствие экспрессии RUNX1-RUNX1T1 в костном мозге).

С +30-х суток у ребенка появились боли в животе, жидкий стул. При исследовании кала выявлен астровирус. В ходе лабораторного исследования образцов стула выявлен положительный клостридиальный токсин А. Проводились инфузионная терапия с коррекцией электролитных нарушений; заместительные трансфузии 20% раствора альбумина; комбинированная противомикробная терапия, включавшая комбинацию антибиотиков широкого спектра действия (меропенем, метронидазол, ванкомицин, колистиметат натрия, рифаксимин), антимикотиков (каспофунгин, амфотерицин В) и противовирусных препаратов (ацикловир); трансфузии 10% внутривенного иммуноглобулина. На этом фоне общее состояние ребенка улучшилось, однако сохранялся жидкий стул до 10 раз/сут общим объемом до 1,5 л/сут. Принято решение о проведении ТФМ.

Для ТФМ использовали жидкий фекальный материал в виде суспензии от здорового донора (женщина, 38 лет), полученный по использованной ранее методике [9]. Донор предварительно прошел лабораторное обследование: базовые гематологические и биохимические исследования крови; анализы на гепатиты В и С, вирус иммунодефици-

та человека, сифилис; общий анализ мочи; копрограмму; анализ кала на скрытую кровь, простейшие и яйца гельминтов; бактериальный посев кала; анализ кала методом ПЦР на патогенную кишечную флору, наличие токсинов *C. difficile* А и В, наличие генетических маркеров лекарственной устойчивости. Материал был взят при нормальных значениях исследованных показателей.

Процедуру ТФМ пациентка перенесла удовлетворительно. Введение микробного сообщества проводили с помощью назогастрального зонда. На 3-и сутки после процедуры отмечалось уменьшение частоты и объема дефекаций, однако консистенция стула оставалась разжиженной. При контрольном исследовании через неделю после ТФМ анализ на астровирус в кале положительный. Проведена вторая процедура ТФМ, после чего кишечный синдром нивелировался.

Исходы и прогноз

При повторных исследованиях образцов кала пациента астровирус и клостридиальные токсины не обнаруживались. Ребенок выписан из стационара. В дальнейшем пациентка наблюдалась амбулаторно в течение 8 месяцев. Эпизодов диареи не отмечалось.

В настоящее время в ремиссии, трансплантат функционирует, сохраняется донорский химеризм. Планируется длительное, в течение как минимум 1 года, активное наблюдение в трансплантационной клинике с последующим проведением вакцинации при достижении полной иммунной реконституции.

ОБСУЖДЕНИЕ

Микробные и вирусные антигены кишечной микробиоты являются ключевым фактором нормального созревания и функционирования иммунной системы, особенно в детском возрасте [10]. Положительный исход алло-ТГСК зависит от успешного лечения ТГСК-ассоциированной диареи, которая может быть фатальной и, в свою очередь, обусловлена взаимодействием между нарушенной в этот период иммунной системой макроорганизма и кишечной экосистемой, подвергающейся сильной деформации в связи с использованием многокомпонентной противомикробной терапии [10]. В нашем случае ТФМ показала положительный эффект при лечении инфекционного поражения кишечника после алло-ТГСК, вызванного астровирусной инфекцией. Отмечались улучшение общего состояния пациента, устранение кишечного синдрома, нормализация ки-

шечной микрофлоры по показателям жёлчных кислот и КЦЖК. По результатам ПЦР-исследования, после первой ТФМ токсин *A. C. difficile* в кале пациента не обнаружен, что подтверждает эффективность ТФМ при клостридиальной инфекции [11], в том числе у детей [12]. Энтероинвазивные *Escherichia coli* после ТФМ не выявляются. После ТФМ также наблюдается значительное снижение бактериальной обсемененности *Klebsiella pneumoniae*.

Важность исследования ТФМ при астровирусной инфекции обусловлена тем, что данный возбудитель является причиной некротизирующего энтероколита и сопровождается высокой летальностью у новорожденных [5]. Астровирусная инфекция является одной из множества причин развития кишечного синдрома в пациентов с иммунодефицитными состояниями, в том числе после алло-ТГСК [5, 13]. В нашем случае выявленная на фоне алло-ТГСК РНК астровируса не обнаруживалась после проведения повторной ТФМ. Ранее эффективность ТФМ при вирусных заболеваниях в виде восстановления микробиоты кишечника была показана для пациентов с ВИЧ [14]. В доклинических исследованиях ТФМ способствовала более быстрому благоприятному исходу при парвовирусной диарее [15]. Учитывая редкую частоту случаев астровирусной инфекции, ассоциированной с алло-ТГСК [13, 16], можно считать представленный клинический случай первым успешным применением ТФМ при данном осложнении после алло-ТГСК.

Дисфункция микробиоты кишечника приводит к снижению трансформации первичных конъюгированных жёлчных кислот во вторичные, что, вероятно, может объяснять чрезвычайно малое (ниже предела обнаружения методики) содержание индивидуальных жёлчных кислот у реципиента (см. табл. 2) [17]. После терапии отмечался рост показателей первичной (СА) и особенно вторичной (DCA) жёлчных кислот, а также повышение концентраций таурин- (ТСА, TUDCA) и глицинконъюгированных (GUDCA) жёлчных кислот (см. табл. 2). DCA является мощным антимикробным агентом, способным уменьшать воспалительные процессы при нарушениях функционала микробиоты [18]. Повышенный уровень DCA у реципиента после ТФМ указывает на улучшение функционирования микробиоты кишечника [17]. Наличие конъюгированных жёлчных кислот в кале может говорить о сниженной активности/небольшом количестве бактерий *Firmicutes* и *Bacteroidetes*, регулирующих деконъюгацию жёлчных кислот [19].

Результат анализа реципиента на КЦЖК показал значительное увеличение уровня уксусной кислоты, небольшое снижение количества пропионовой кислоты, а также ещё менее значительный рост уровней масляной, изомаляной, капроновой кислот и уменьшение количества валериановой и изовалериановой кислот (см. табл. 3). Данные изменения, вероятно, могут означать улучшение функционирования желудочно-кишечного тракта. Бутират играет важную роль в регуляции иммунного ответа и противовоспалительной активности КЦЖК [20, 21]. Однако незначительное изменение уровня бутирата после ТФМ и недостаток экспериментальных точек пока не даёт нам возможности сделать вывод о его вкладе в изменение функционирования микробиоты реципиента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной работе впервые представлена клиническая оценка эффективности ТФМ при терапии астровирусной инфекции желудочно-кишечного тракта после алло-ТГСК, в том числе по показателям КЦЖК и жёлчных кислот. Показано снижение бактериальной нагрузки *K. pneumoniae*, а также полная элиминация *Candida albicans* и энтероинвазивных *E. coli*. В то же время выявление *Streptococcus mitis* и *Streptococcus oralis* после ТФМ может свидетельствовать в пользу постепенной реколонизации желудочно-кишечного тракта нормальной микрофлорой.

На основании имеющихся в литературе данных, а также собственных исследований можно сделать предположение о положительном влиянии ТФМ на ход лечения реципиента алло-ТГСК, в том числе осложнённого астровирусной инфекцией желудочно-кишечного тракта. Улучшение профиля уровней КЦЖК и жёлчных кислот даёт основание судить об эффективности ТФМ, что выражается улучшением состояния и функционирования микробиоты кишечника. Однако для подтверждения результатов и достоверности суждений об эффективности терапии необходимо рассмотреть большее количество экспериментальных точек после ТФМ.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

Исследование одобрено ЛЭК ГБУЗ Морозовская ДГКБ ДЗМ, протокол № 176 от 24.05.2022.

Исследование одобрено ЛЭК ФГБУ ФНКЦ ФХМ им. Ю.М. Лопухина ФМБА России, протокол № 2022/05/31 от 31.05.2022.

Родителями пациента подписано добровольное информированное согласие на проведение исследования и публикацию его результатов (17.06.2022).

INFORMED CONSENT

Written voluntary informed consent was received from the patient for the publication medical data for scientific purposes in the journal *Clinical Practice*. Ethic committee vote was granted by Morozov Children's Hospital № 176 on 24.05.2022 and Lopukhin Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine № 2022/05/31 on 31.05.2022. The legal representative has signed written voluntary informed consent on publication the clinical case description, medical data (results of diagnosis, treatment and observation in medical journal, electronic version included (signed on 17.06.2022).

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Ю.А. Беспярых — концепция исследования, анализ клинических данных, финальное редактирование текста рукописи; А.В. Господарик — сбор и подготовка материала; Е.А. Журавель — лечащий врач пациента; Г.З. Серёгин — курирование процедуры трансплантации фекальной микробиоты; А.В. Комарова, С.С. Есиев — проведение исследований; Г.О. Бронин — координация ТФМ-терапии пациента, написание текста рукописи; Я.Д. Шанский — проведение исследований, написание текста рукописи, статистический анализ результатов. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Author contribution. J.A. Bespyatykh — study concept, clinical data analysis, final manuscript editing; A.V. Gospodarik — collection and pre-treatment of biological samples; E.A. Juravehl — treatment of patients; G.Z. Seregin — FTM coordination and control; A.V. Komarova, S.S. Esiev — laboratory studies; G.O. Bronin — FTM coordination, writing the text of the article; Ya.D. Shansky — laboratory studies, data acquisition and analysis, manuscript writing, data statistical analysis. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Научное исследование проведено при финансовой поддержке АНО «Московский центр инноваций в здравоохранении» (договор № 2412-31/22).

Funding source. This work was funded by the Moscow Center of Innovative Technologies in Medicine autonomic non-commercial organization (grant No. 2412-31/22).

Конфликт интересов. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Abdel-Rahman ME, Mathew S, Al Thani AA, et al. Clinical manifestations associated with acute viral gastroenteritis pathogens among pediatric patients in Qatar. *J Med Virol.* 2021;93(8):4794–4804. doi: 10.1002/jmv.26859
2. Dong N, Li ZR, Qin P, et al. Risk factors for Clostridioides difficile infection in children: A systematic review and meta-analysis. *J Hosp Inf.* 2022;(130):112–121. doi: 10.1016/j.jhin.2022.09.004
3. Granado-Villar D, Sautu CD, Granados A. Acute gastroenteritis. *Pediatr Rev.* 2012;33(11):487–495. doi: 10.1542/pir.33.11.487
4. Голощачов О.В., Чухловин А.Б., Бакини Е.А., и др. Трансплантация фекальной микробиоты при реакции “трансплантат против хозяина” у детей и взрослых: методы, клинические эффекты, безопасность // *Терапевтический архив.* 2020. Т. 92, № 7. С. 43–54. [Goloshchapov OV, Chukhlovina AB, Bakina EA, et al. Fecal microbiota transplantation in the graft-versus-host reaction in children and adults: Methods, clinical effects, safety. *Ther Arch.* 2020;92(7):43–54. (In Russ).] doi: 10.26442/00403660.2020.07.000773
5. Razizadeh MH, Pourrostami K, Kachooei A, et al. An annoying enteric virus: A systematic review and meta-analysis of human astroviruses and gastrointestinal complications in children. *Rev Med Virol.* 2022;32(6):e2389. doi: 10.1002/rmv.2389
6. Spindelboeck W, Schulz E, Uhl B, et al. Repeated fecal microbiota transplantations attenuate diarrhea and lead to sustained changes in the fecal microbiota in acute, refractory gastrointestinal graft-versus-host-disease. *Haematologica.* 2017;102(5):e210–e213. doi: 10.3324/haematol.2016.154351
7. Mylonakis E, Ryan E, Calderwood S. Clostridium difficile-associated diarrhea. *Arch Intern Med.* 2001;161(4):525–533. doi: 10.1001/archinte.161.4.525
8. Шанский Я.Д., Комарова А.В., Беспярых Ю.А. Применение метода высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с тандемной масс-спектрометрией для мониторинга содержания желчных кислот и их конъюгатов в организме человека // *Материалы научно-практических конференций в рамках VIII Российского конгресса лабораторной медицины (РКЛМ 2022), сентябрь 5–9. Москва, 2022.* [Shansky YaD, Komarova AV, Bespyatykh JA. Application of the method of high-performance liquid chromatography in combination with tandem mass spectrometry for monitoring the content of bile acids and their conjugates in the human body. In: *Materials of scientific and practical conferences within the framework of the VIII Russian Congress of Laboratory Medicine (RKLM 2022), Sep, 5–9. Moscow; 2022.* (In Russ).]
9. Zhgun ES, Kislun YV, Kalachniuk TN, et al. [Evaluation of the levels of metabolites in feces of patients with inflammatory bowel diseases. (In Russ).] *Biomed Khim.* 2020;66(3):233–240. doi: 10.18097/PBMC20206603233

10. Shi N, Li N, Duan X, Niu H. Interaction between the gut microbiome and mucosal immune system. *Mil Med Res*. 2017; 4:14. doi: 10.1186/s40779-017-0122-9
11. Kelly CR, Ihunnah C, Fischer M, et al. Fecal microbiota transplant for treatment of clostridium difficile infection in immunocompromised patients. *Am J Gastroenterol*. 2014; 109:1065–1071. doi: 10.1038/AJG.2014.133
12. Green JE, Davis JA, Berk M, et al. Efficacy and safety of fecal microbiota transplantation for the treatment of diseases other than Clostridium difficile infection: A systematic review and meta-analysis. *Gut Microbes*. 2020;12(1):1854640. doi: 10.1080/19490976.2020.1854640
13. Sebire NJ, Malone M, Shah N, et al. Pathology of astrovirus associated diarrhoea in a paediatric bone marrow transplant recipient. *J Clin Pathology*. 2004;57(9):1001–1003. doi: 10.1136/jcp.2004.017178
14. Serrano-Villar S, Talavera-Rodríguez A, Gosalbes MJ, et al. Fecal microbiota transplantation in HIV: A pilot placebo-controlled study. *Nat Commun* 2021;12:1139. doi: 10.1038/s41467-021-21472-1
15. Pereira G, Gomes L, Santos I. Fecal microbiota transplantation in puppies with canine parvovirus infection. *J Veterinary Int Med*. 2018;32(2):707–711. doi: 10.1111/JVIM.15072
16. Wunderli W, Meerbach A, Guengoer T, et al. Astrovirus infection in hospitalized infants with severe combined immunodeficiency after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *PLoS One*. 2011;6(11):e27483. doi: 10.1371/journal.pone.0027483
17. Kamp KJ, Cain KC, Utleget A, et al. Bile acids and microbiome among individuals with irritable bowel syndrome and healthy volunteers. *Biol Res Nurs*. 2021;23(1):65–74. doi: 10.1177/1099800420941255
18. Perino A, Demagny H, Velazquez-Villegas L, Schoonjans K. Molecular physiology of bile acid signaling in health, disease, and aging. *Physiol Rev*. 2021;101(2):683–731. doi: 10.1152/physrev.00049.2019
19. Foley MH, O'Flaherty S, Barrangou R, Theriot CM. Bile salt hydrolases: Gatekeepers of bile acid metabolism and host-microbiome crosstalk in the gastrointestinal tract. *PLoS Pathog*. 2019;15(3):e1007581. doi: 10.1371/journal.ppat.1007581
20. Mirzaei R, Afaghi A, Babakhani S, et al. Role of microbiota-derived short-chain fatty acids in cancer development and prevention. *Biomed Pharmacother*. 2021;139:111619. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111619
21. Parada Venegas D, de la Fuente MK, Landskron G, et al. Short-chain fatty acids (SCFAs)-mediated gut epithelial and immune regulation and its relevance for inflammatory bowel diseases. *Front Immunol*. 2019;10:277. doi: 10.3389/fimmu.2019.00277

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Беспятых Юлия Андреевна, к.б.н., доцент;
адрес: Россия, 119435, Москва,
ул. Малая Пироговская, д. 1А;
е-mail: JuliaBes@rcpcm.org; eLibrary SPIN: 6003-9246;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4408-503X>

Соавторы:

Господарик Алина Владимировна, к.б.н., н.с.с.;
е-mail: alina.gospodaryk@rcpcm.org

Журавель Евгений Андреевич;
е-mail: zhuravel_evgeniy93@yandex.ru

Серёгин Георгий Зурабович;
е-mail: jorggg@mail.ru

Комарова Анастасия Валерьевна, м.н.с.с.;
е-mail: komaanasta@yandex.ru

Есиев Сулейман Сергеевич;
е-mail: kap20081@gmail.com; eLibrary SPIN: 9593-2893

Бронин Глеб Олегович, к.м.н.с.;
е-mail: gbronin@morozdgb.ru; eLibrary SPIN: 6485-2648;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0694-3996>

Шанский Ярослав Дмитриевич, к.б.н., н.с.с.;
е-mail: yar.shansky@rcpcm.org; eLibrary SPIN: 7640-5940;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4672-2474>

AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

Julia A. Bespyatykh, PhD, Associate Professor;
address: 1a Malaya Pirogovskaya street,
119435 Moscow, Russia;
е-mail: JuliaBes@rcpcm.org; eLibrary SPIN: 6003-9246;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4408-503X>

Co-authors:

Alina V. Gospodarik, PhD, Research Associate;
е-mail: alina.gospodaryk@rcpcm.org

Evgeny A. Zhuravel;
е-mail: zhuravel_evgeniy93@yandex.ru

George Z. Seregin;
е-mail: jorggg@mail.ru

Anastacia V. Komarova, Junior Research Associate;
е-mail: komaanasta@yandex.ru

Sulejman S. Esiev;
е-mail: kap20081@gmail.com; eLibrary SPIN: 9593-2893

Gleb O. Bronin, PhD;
е-mail: gbronin@morozdgb.ru; eLibrary SPIN: 6485-2648;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0694-3996>

Yaroslav D. Shansky, PhD, Research Associate;
е-mail: yar.shansky@rcpcm.org; eLibrary SPIN: 7640-5940;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4672-2474>