

Размышления экспертов
на основные темы в области
воспалительных заболеваний
кишечника (ВЗК)

Трансплантация
фекальной
микробиоты (ТФМ)
при ВЗК - надежда или
хайп?

Доктор Самуэль Костелло
Консультант-гастроэнтеролог
Госпиталь королевы Елизаветы,
Аделаида, Австралия



Включенное содержание и интерпретация являются взглядами и мнениями доктора Самуэля Костелло, а не компании Ferring. Компания Ferring проверила презентацию только на предмет соответствия кодексу и фактической точности.

RU-PA-2200006 | V1.0 | ноябрь 2021 г.

Раскрытие конфликта интересов

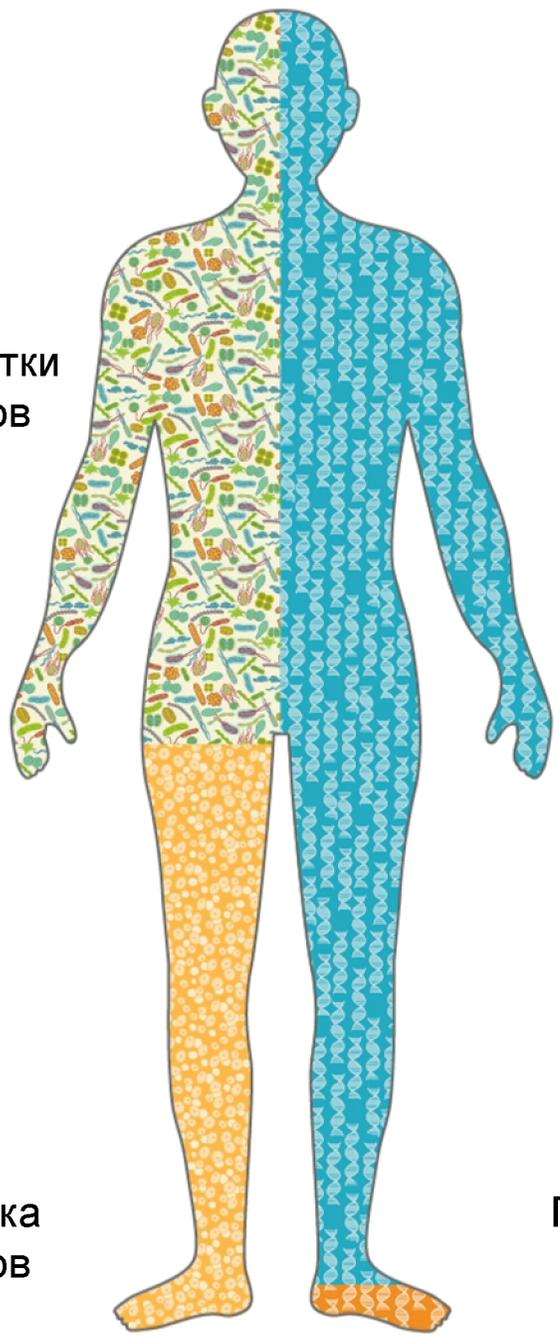


- Настоящим я заявляю о следующих оплачиваемых или неоплачиваемых консультациях, деловых интересах или источниках гонораров за последние три года, а также о любых прочих обстоятельствах, которые потенциально могут рассматриваться как конфликт интересов
 - Результаты исследования: Национальный совет по здравоохранению и медицинским исследованиям, Janssen
 - Консультативный совет: MSD, EuroBiotix, Microbiotica
 - Пособие на оплату путевых расходов: Shire
 - Акционер: BiomeBank
 - Вознаграждение докладчика: Pfizer, Shire, Ferring
 - Гонорар докладчика IBD Mirror: Ferring

Микробиота кишечника: основа здоровья человека^{1,2}

Микробные клетки
-39 триллионов

Микробные гены
-2000000



Клетки человека
-30 триллионов

Гены человека
-23000

1. Abbott A. Nature 2016; Доступно по ссылке: <https://doi.org/10.1038/nature.2016.19136> [дата доступа: август 2021]
2. Yang X et al. PLoS ONE 2009;4(6):e6074.

Уменьшение микробного разнообразия кишечника, связанное с современным образом жизни¹

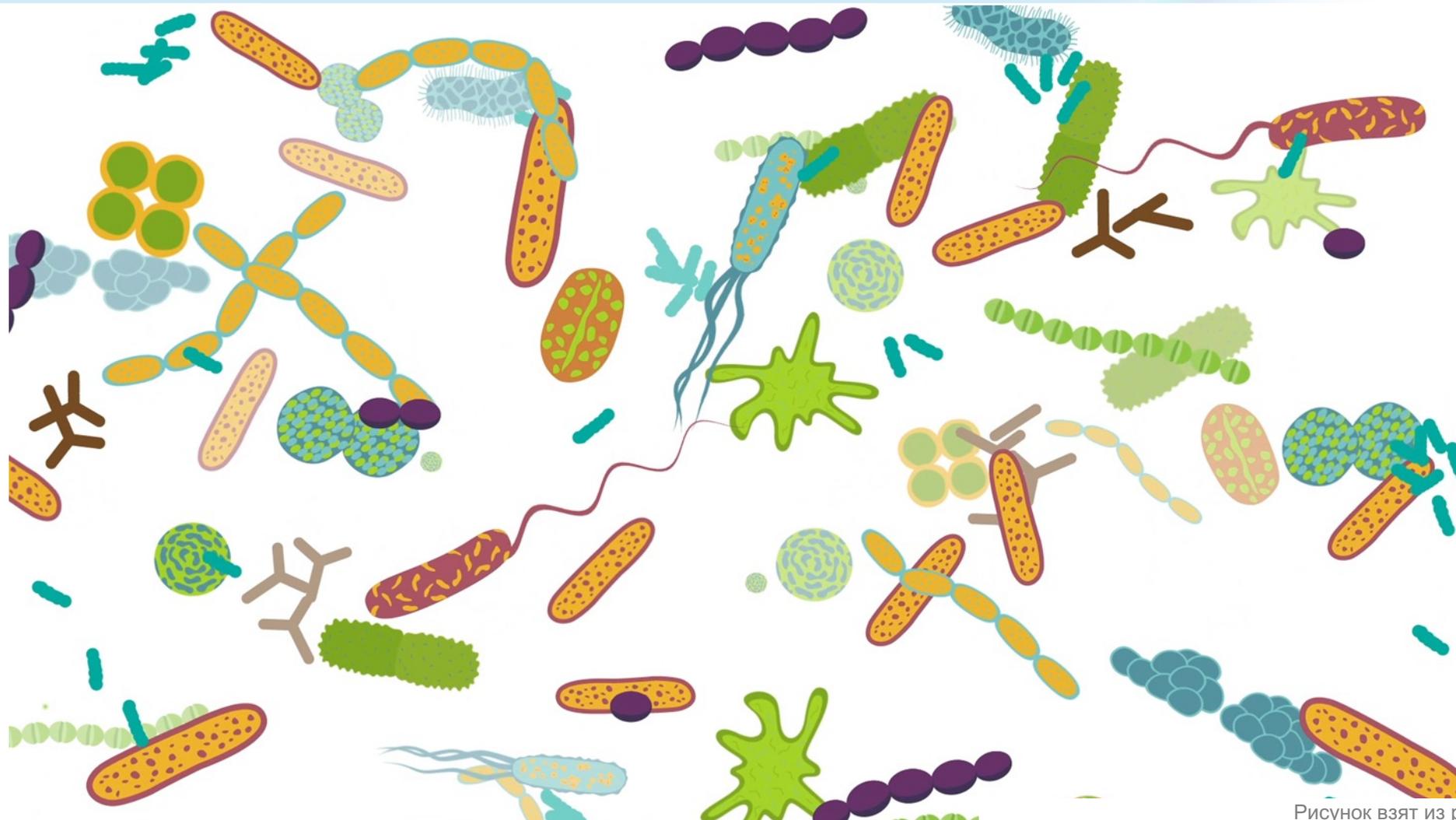


Рисунок взят из работы Yatsunenko T et al.¹

Микробиом при ВЗК отличается от такового у здоровых людей¹

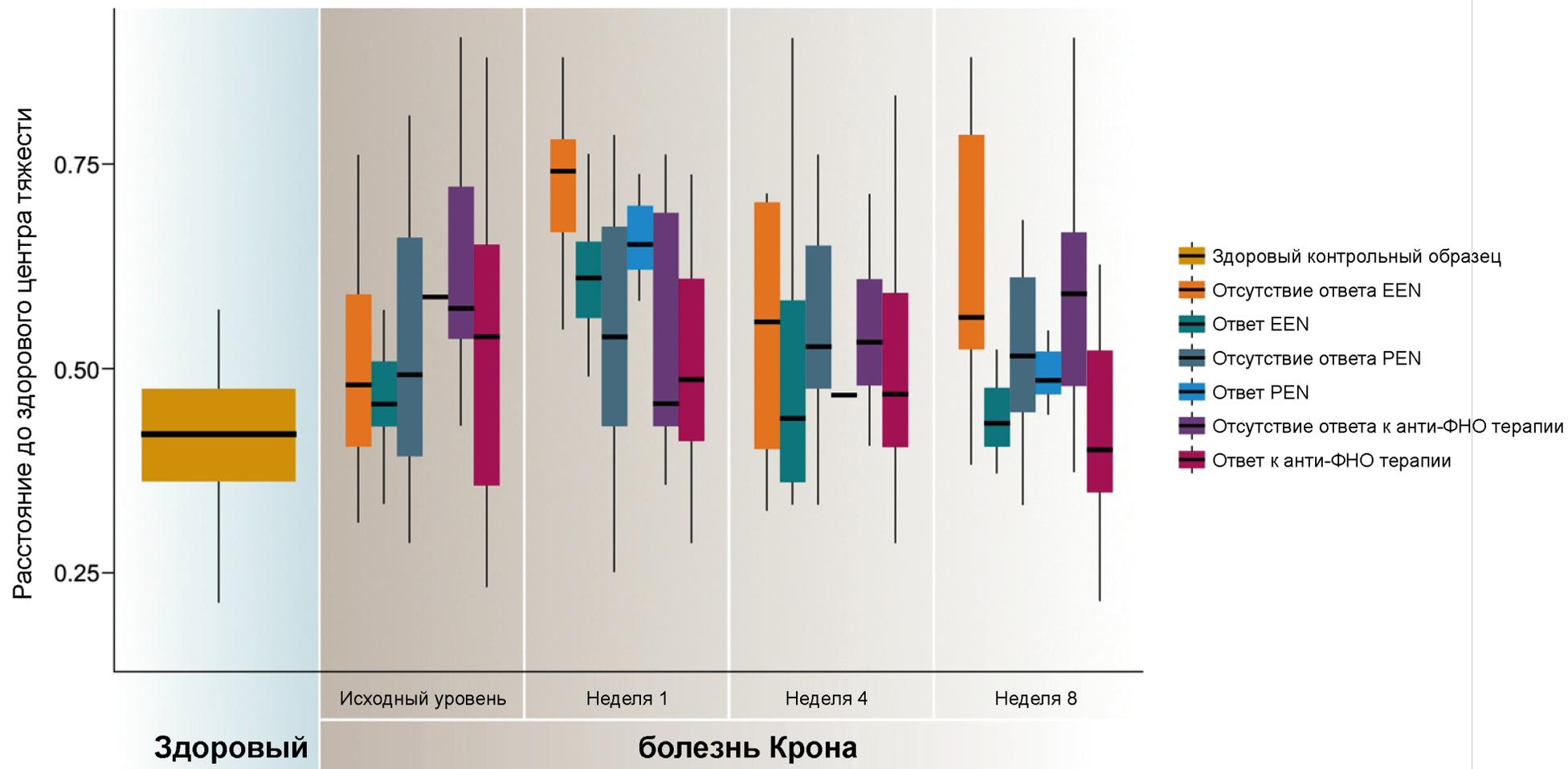
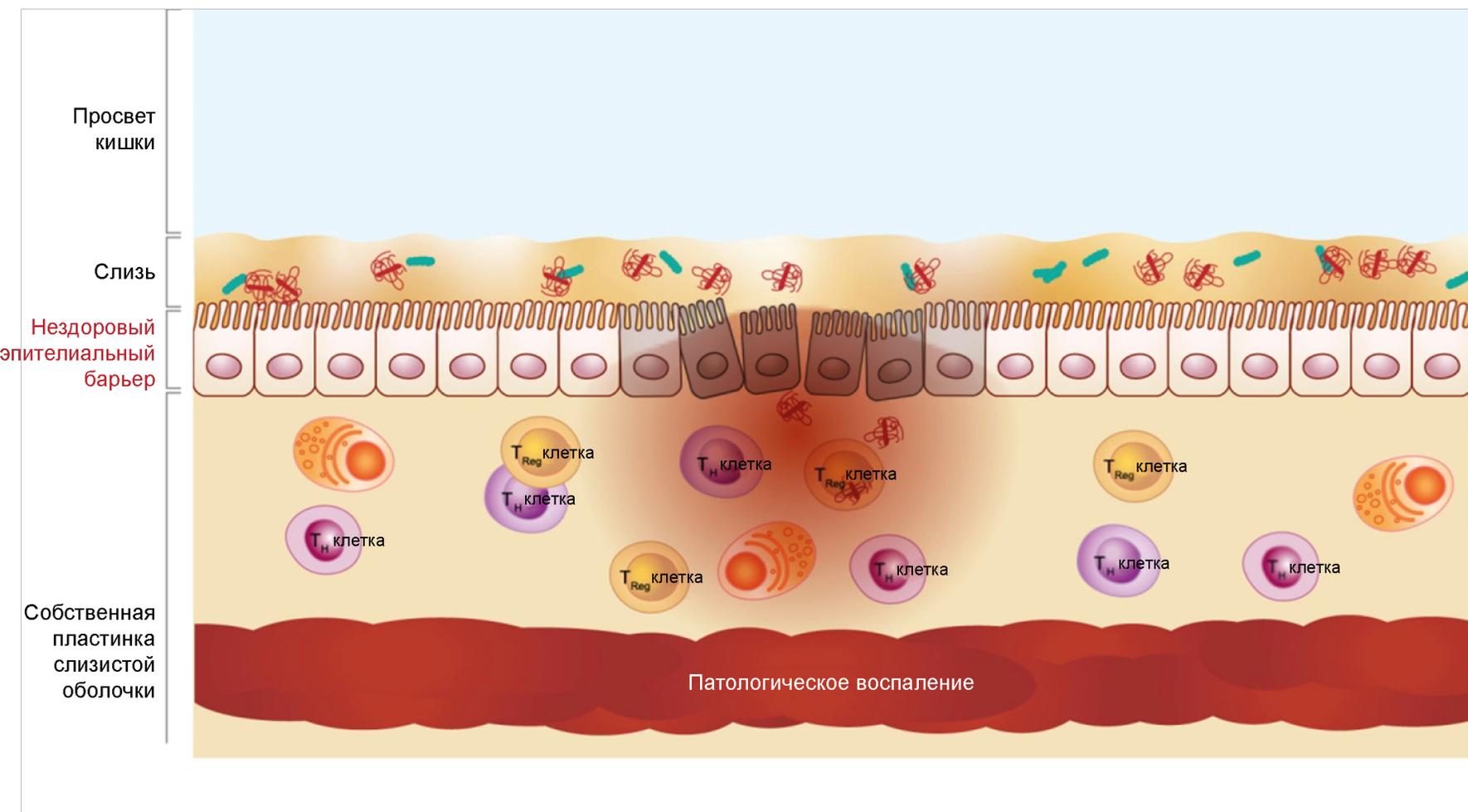


Рисунок взят из работы Lewis JD et al.¹

1. Lewis JD et al. Cell Host Microbe 2015;18(4):489–500.

EEN: исключительно энтеральное питание; ВЗК: воспалительное заболевание кишечника; PEN: частичное энтеральное питание с диетой ad lib; TNF: фактор некроза опухоли

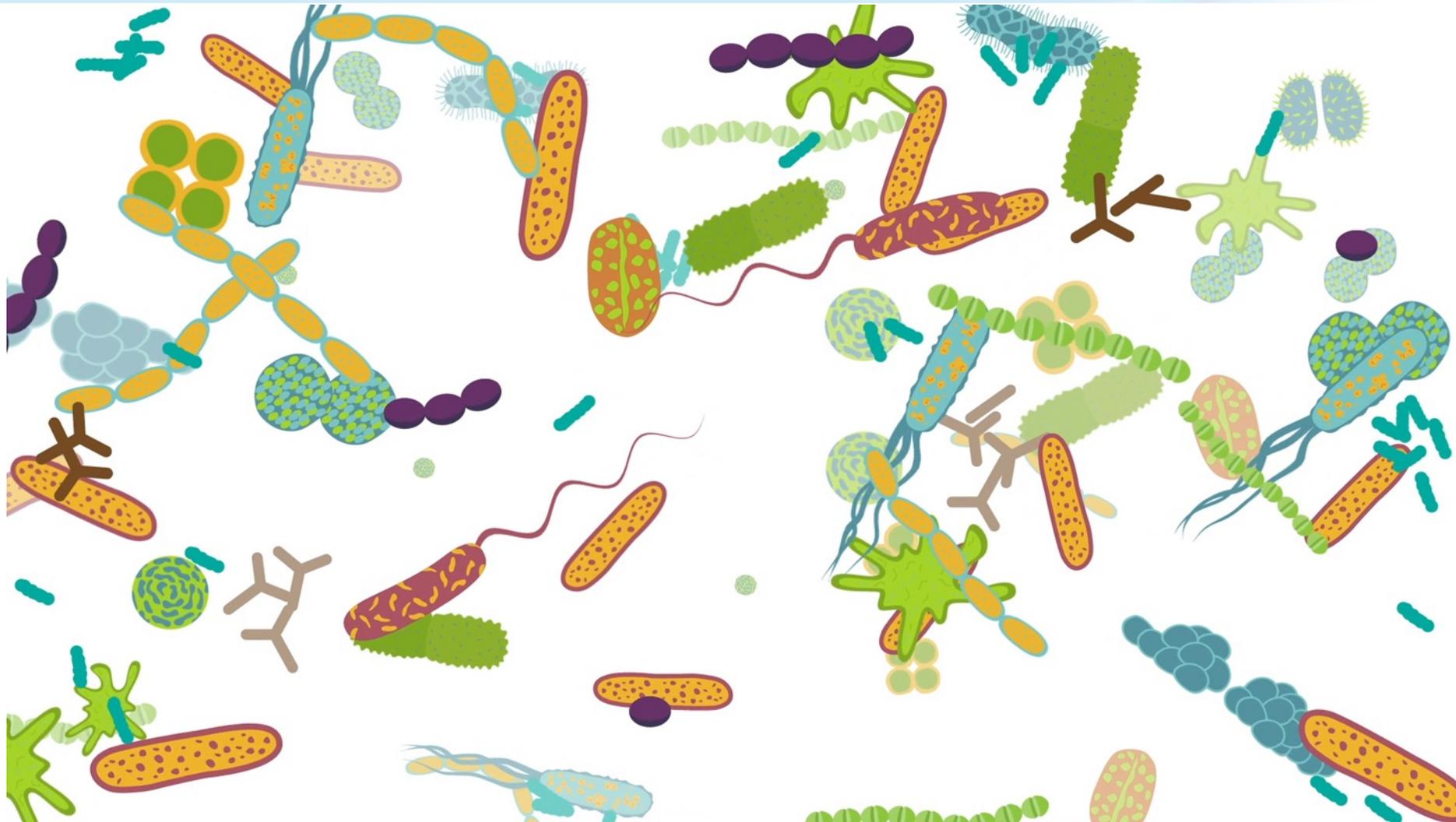
Зачем рассматривать микробную терапию при ВЗК?¹



- Мы знаем, что кишечные микробы участвуют в патогенезе
- Большинство медикаментозных методов лечения ВЗК нацелены на иммунную систему слизистых оболочек.
 - Значительный профиль побочных эффектов
 - Неполная эффективность

Рисунок взят из работы Cerf-Bensussan N et al.¹

Является ли решением замена критических микробов?



Трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ)



Индукция ремиссии ТФМ всего стула при ЯК



	Rossen ^{et al.1}	Moayyedi ^{et al.2}	Paramsothy ^{et al.3}	Costello ^{et al.4}
Способ ТФМ	Назодуоденальный	Клизма	Колоноскопия (x1) и клизма (x40)	Колоноскопия (x1) и клизма (x2)
Конечная точка (недели)	12 недель	7 недель	8 недель	8 недель
Тяжесть заболевания	SCCAI 4–11 + эндоскопическая подоценка ≥ 1	Mayo ≥ 4 с эндоскопической подоценкой ≥ 1	Mayo 4–10 с эндоскопической подоценкой ≥ 1 + подоценка PGA ≤ 2	Mayo 3–10 с эндоскопической подоценкой ≥ 2
Определение ремиссии	SCCAI ≤ 2 с улучшением на ≥ 1 балла по комбинированной эндоскопической оценкой по шкале Mayo для сигмовидной и прямой кишки	Итого Mayo < 3 с эндоскопической подоценкой = 0	Общая оценка по шкале Mayo ≤ 2 с подоценкой ≤ 1 для ректального кровотечения, частоты стула и эндоскопической картины; и снижение эндоскопической подоценки на ≥ 1 балла	Итого Mayo ≤ 2 с эндоскопической подоценкой ≤ 1

1. Rossen NG et al. Gastroenterology 2015;149(1):110–8.

2. Moayyedi P et al. Gastroenterology 2015;149(1):102–9.

3. Paramsothy S et al. Lancet 2017;389(10075):1218–28.

4. Costello SP et al. JAMA 2019;321(2):156–64.

ТФМ: трансплантация фекальной микробиоты; PGA: общая оценка врача; SCCAI: Простой клинический индекс активности колита; ЯК: язвенный колит

ТФМ при ЯК: Клиническая и эндоскопическая ремиссия (%)

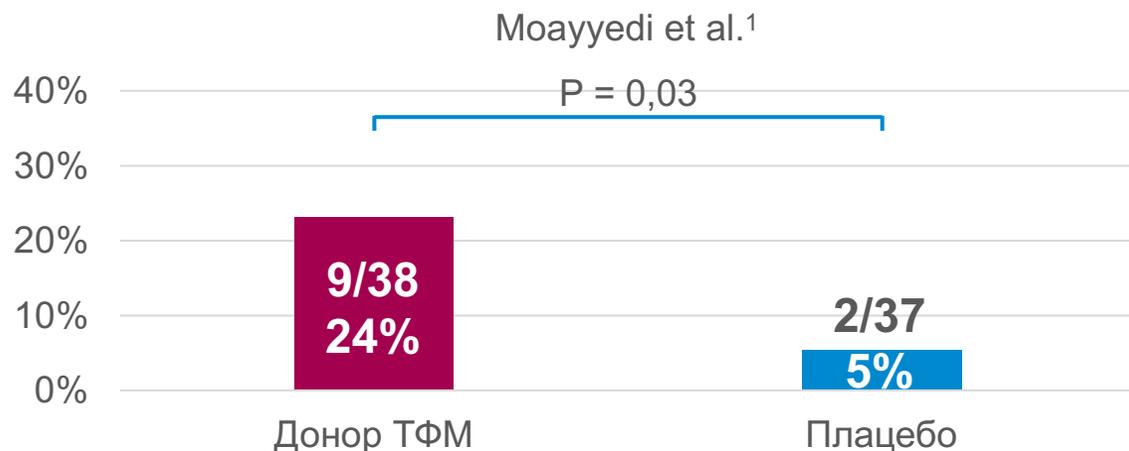


Рисунок взят из работы Moayyedi et al.¹

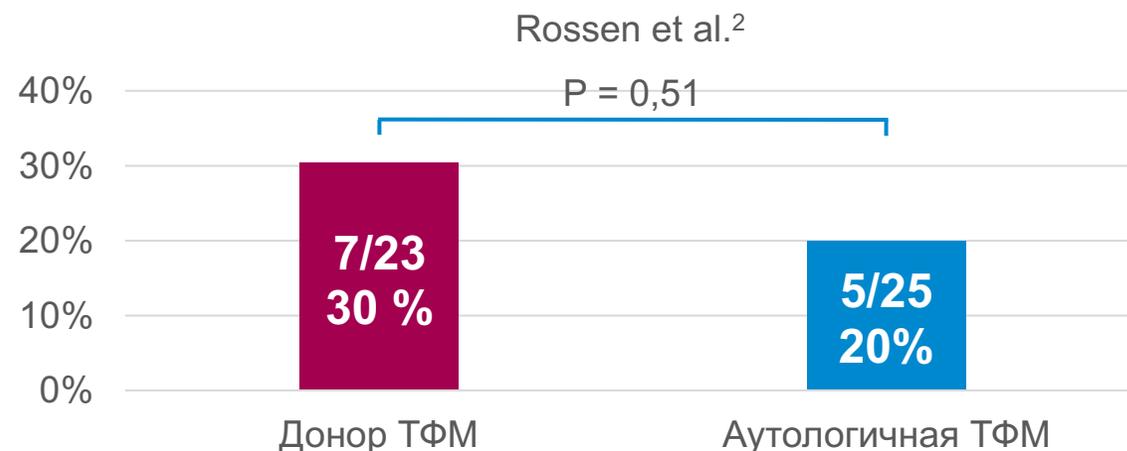


Рисунок взят из работы Rossen NG et al.²

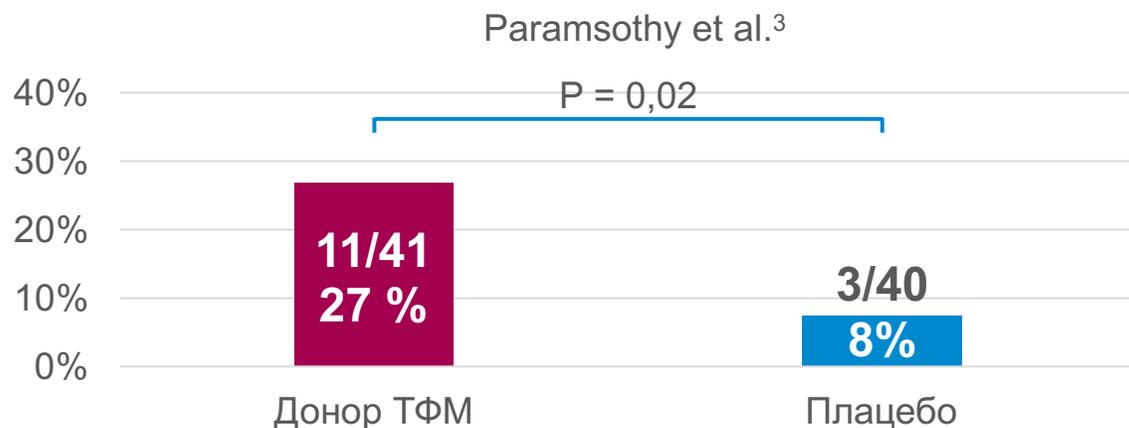


Рисунок взят из работы Paramsothy et al.³

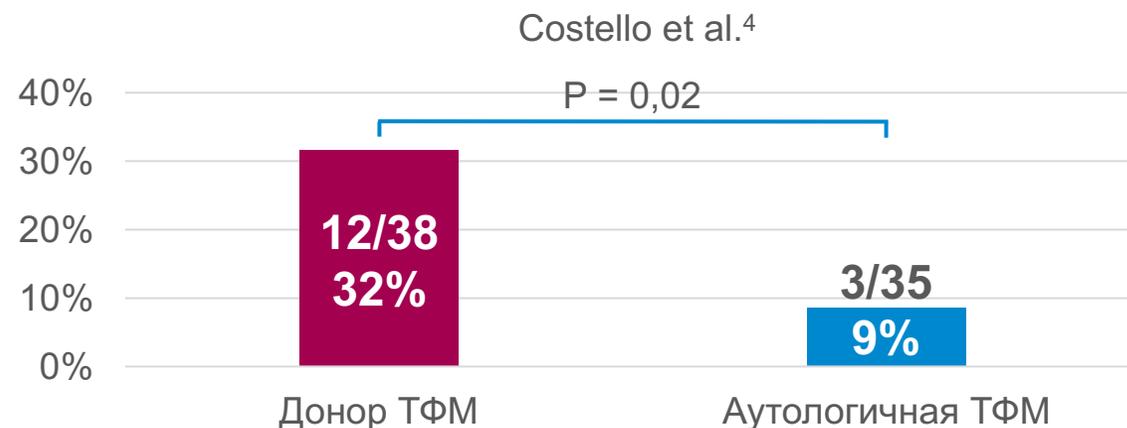


Рисунок взят из работы Costello et al.⁴

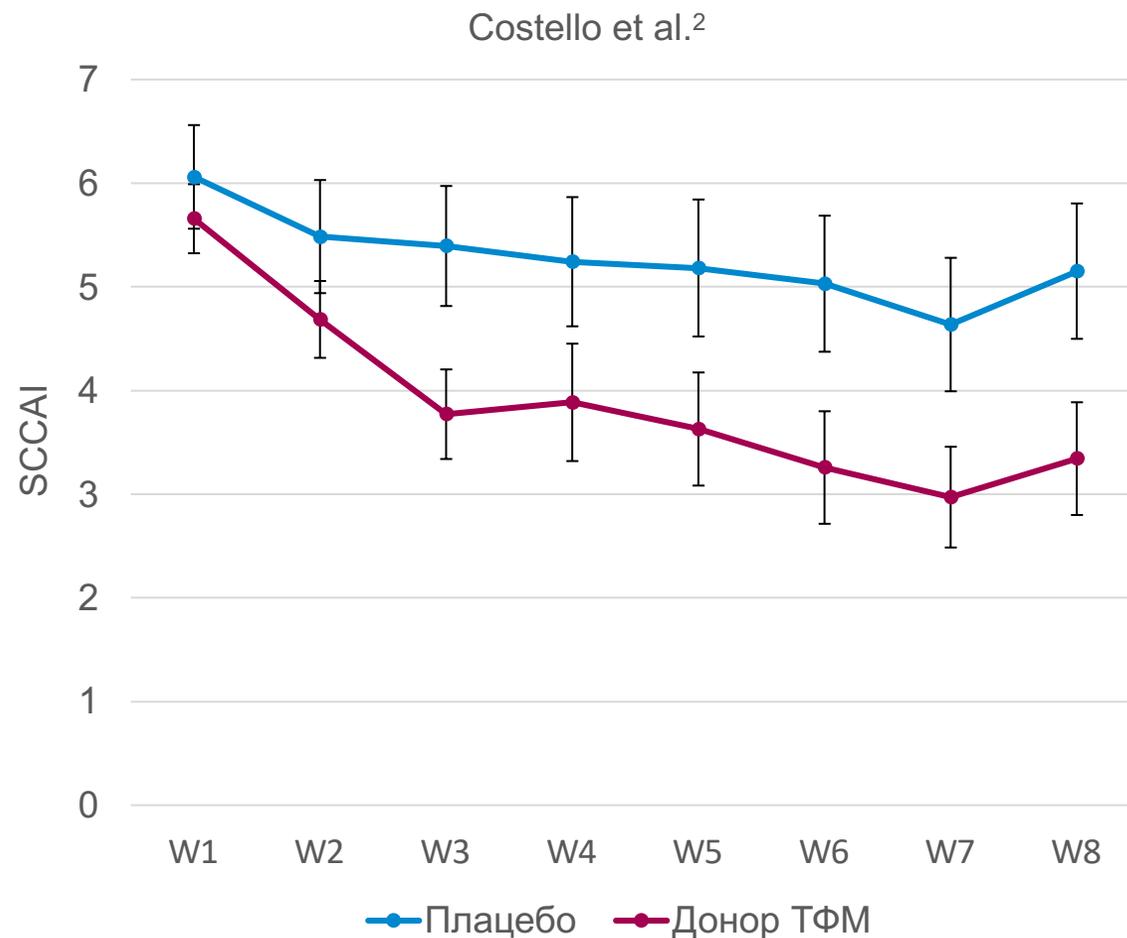
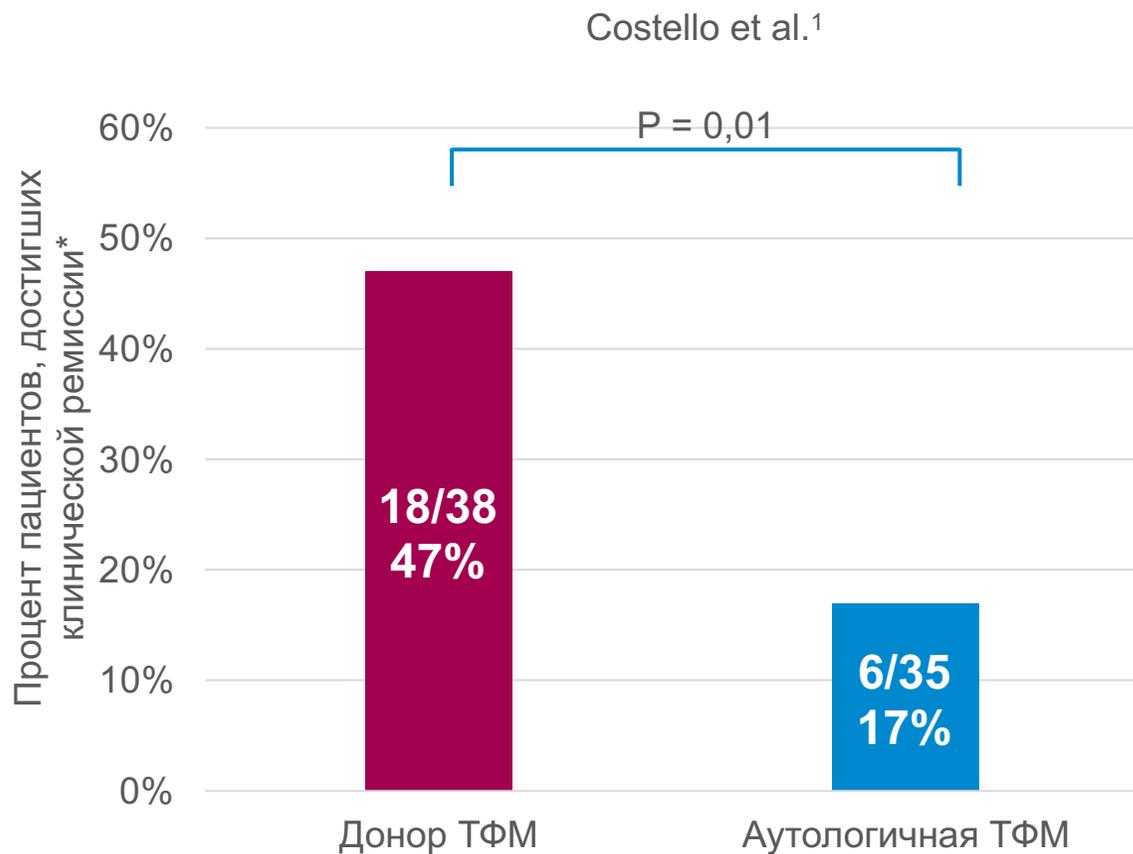
1. Moayyedi P et al. Gastroenterology 2015;149(1):102–9.

2. Rossen NG et al. Gastroenterology 2015;149(1):110–8.

3. Paramsothy S et al. Lancet 2017;389(10075):1218–28.

4. Costello SP et al. JAMA 2019;321(2):156–64.

ТФМ при ЯК: Клиническая ремиссия

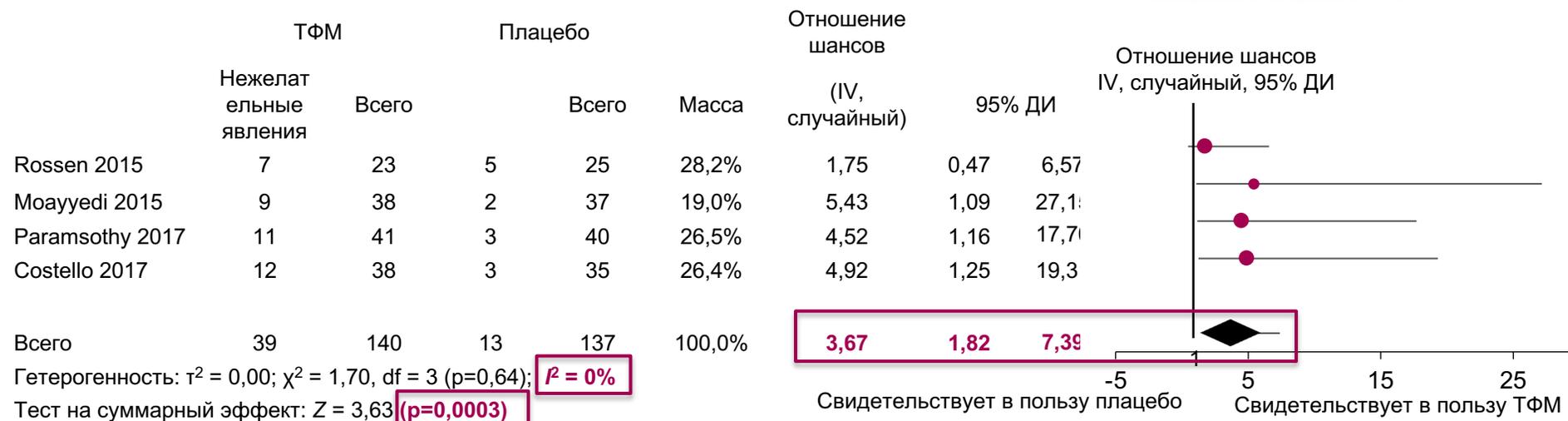


1. Costello SP et al. JAMA 2019;321(2):156–64.

2. Costello SP. Неопубликованные данные.

*SCCAI ≤2 на неделе 8; ТФМ: Трансплантация фекальной микробиоты
SCCAI: Простой клинический индекс активности колита; ЯК: язвенный колит; Н: неделя

ТФМ мета-анализ: Клиническая и эндоскопическая ремиссия¹



Необходимое количество для лечения = 5

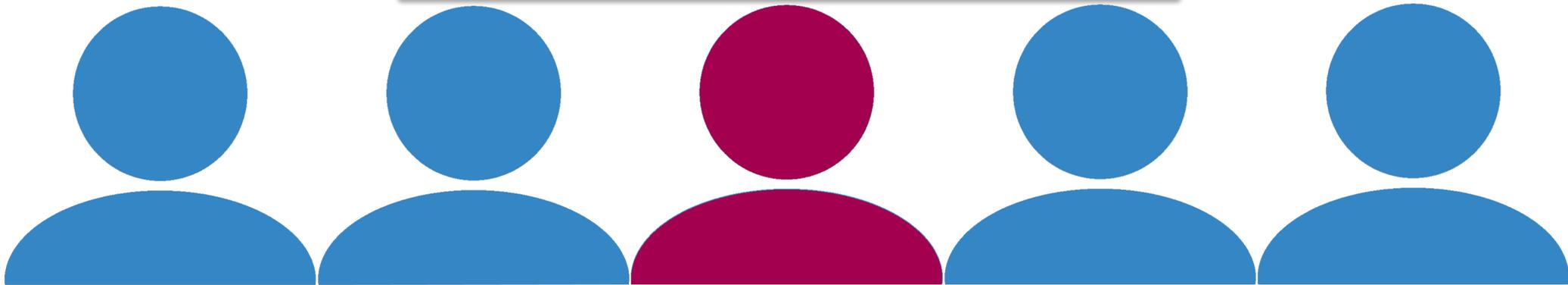


Рисунок взят из работы Costello SP et al.¹

1. Costello SP et al. Aliment Pharmacol Ther 2017;46(3):213–24.

ДИ: доверительный интервал; ТФМ: трансплантация фекальной микробиоты; IV: обратная дисперсия

ТФМ мета-анализ: Серьезные побочные явления¹



	ТФМ		Контроль		Масса	Отношение рисков		
	Нежелательные явления	Всего	Нежелательные явления	Всего		(М-Н, случайный)	95% ДИ	
Rossen 2015	2	23	2	25	25,1%	1,09	0,17	7,10
Moayyedi 2015	3	38	2	37	29,5%	1,46	0,26	8,25
Paramsothy 2017	2	41	1	40	15,9%	1,95	0,18	20,68
Costello 2017	3	38	2	35	29,6%	1,38	0,25	7,79
Всего	10	140	7	137	100,0%	1,40	0,55	3,58

Гетерогенность: $\tau^2 = 0,00$; $\chi^2 = 0,15$, $df = 3$ ($p=0,99$); $I^2 = 0\%$

Тест на суммарный эффект: $Z = 0,70$ ($p=0,49$)

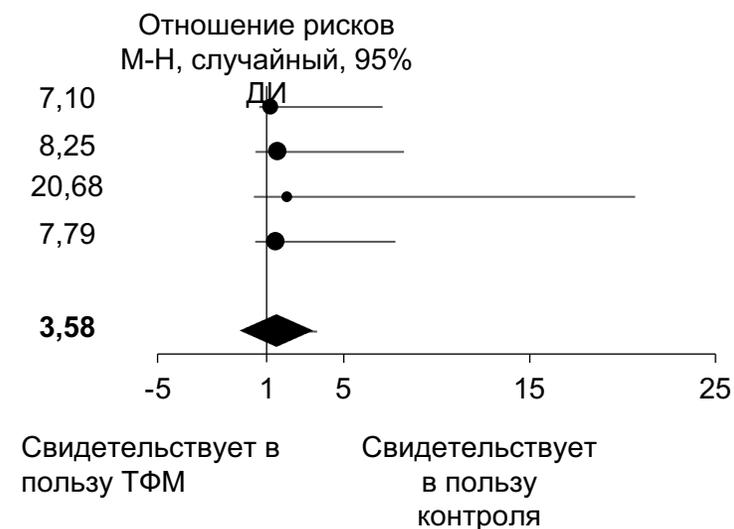
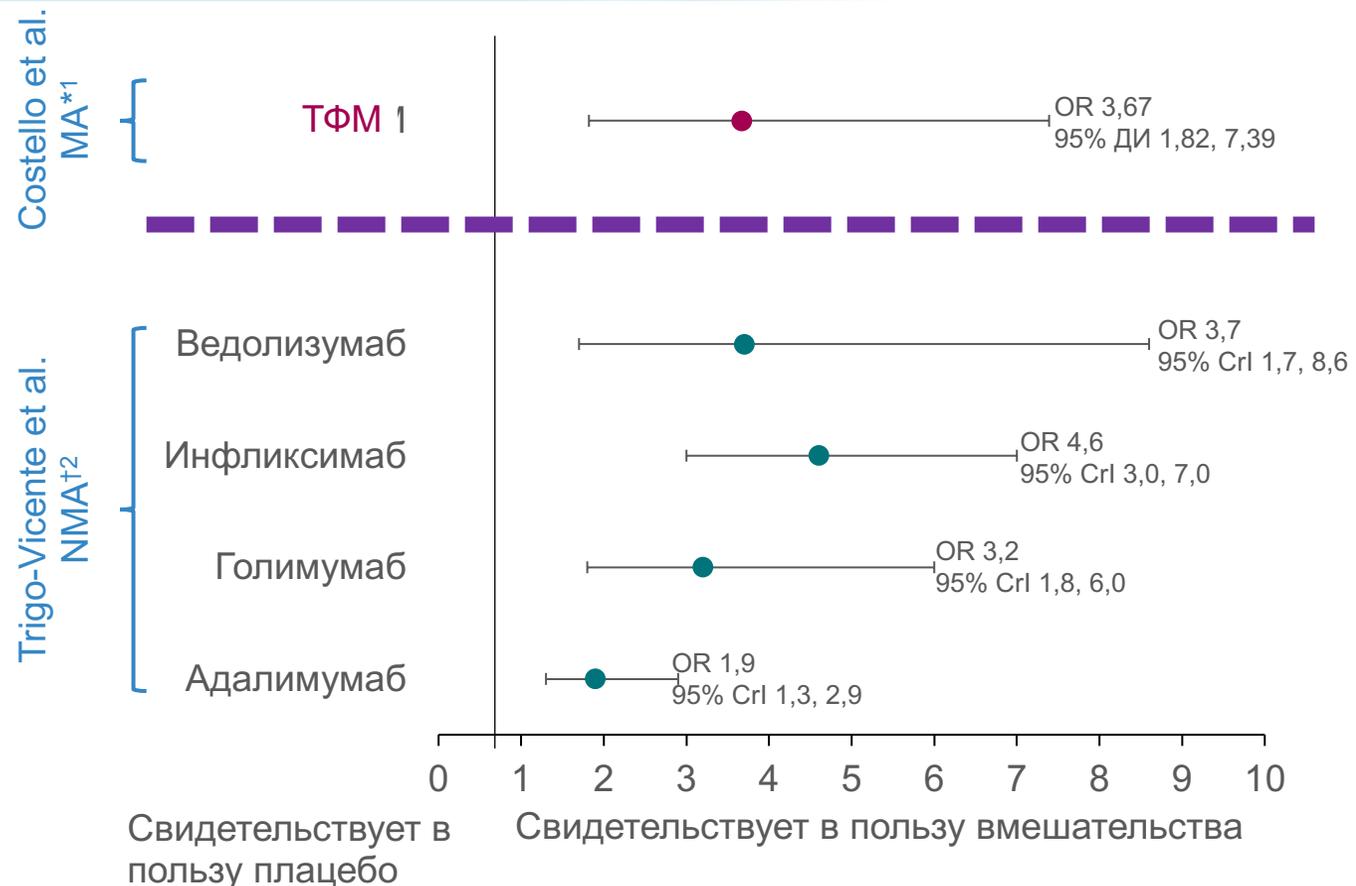


Рисунок получен из работы Imdad A et al.¹

Клиническое воздействие ТФМ



ТФМ и биологические препараты для индукции ремиссии при активном ЯК по сравнению с плацебо



* ЯК легкой и средней степени тяжести, клиническая и эндоскопическая ремиссия, как определено на слайде 9, конечная точка 6–12 недель;

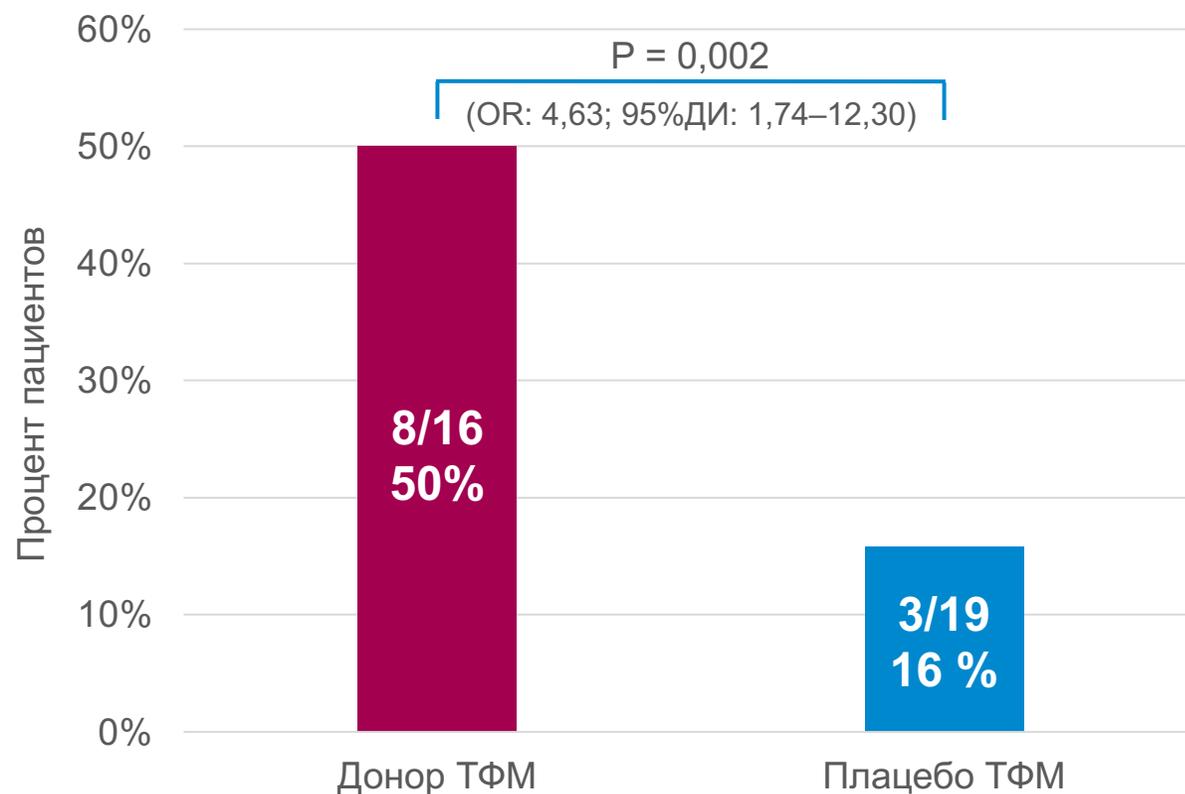
† Умеренно-тяжелый язвенный колит, клиническая ремиссия определяется как 2 балла по шкале Mayo, без индивидуальной подшкалы >1, конечная точка 6–8 недель

Капсула ТФМ при ЯК¹



- Пероральный лиофилизированный ТФМ
- Два отобранных донора (без фузобактерий)
- Предварительное лечение антибиотиками

Клиническая ремиссия без стероидов и эндоскопическая ремиссия или ответ через 8 недель



1. Исследование LOTUS; Haifer C et al. J Crohns Colitis 2021;15(Suppl 1):S029–S029.

ДИ: доверительный интервал; ТФМ: трансплантация фекальной микробиоты; OR: отношение шансов; ЯК: язвенный колит

ТФМ для поддержания ремиссии при ЯК легкой и средней степени тяжести



- Простое слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование ЯК легкой и средней степени тяжести (4–10 баллов по шкале Mayo)¹
- Индукционная терапия – множественные ТФМ с помощью колоноскопии (7 в течение 22 недель)²
 - 65/78 (83%) пациентов в стадии ремиссии
- 61 пациент, рандомизированный для поддерживающей ТФМ (n=31) или плацебо (n=30) с помощью колоноскопии каждые 8 недель в течение 48 недель.¹

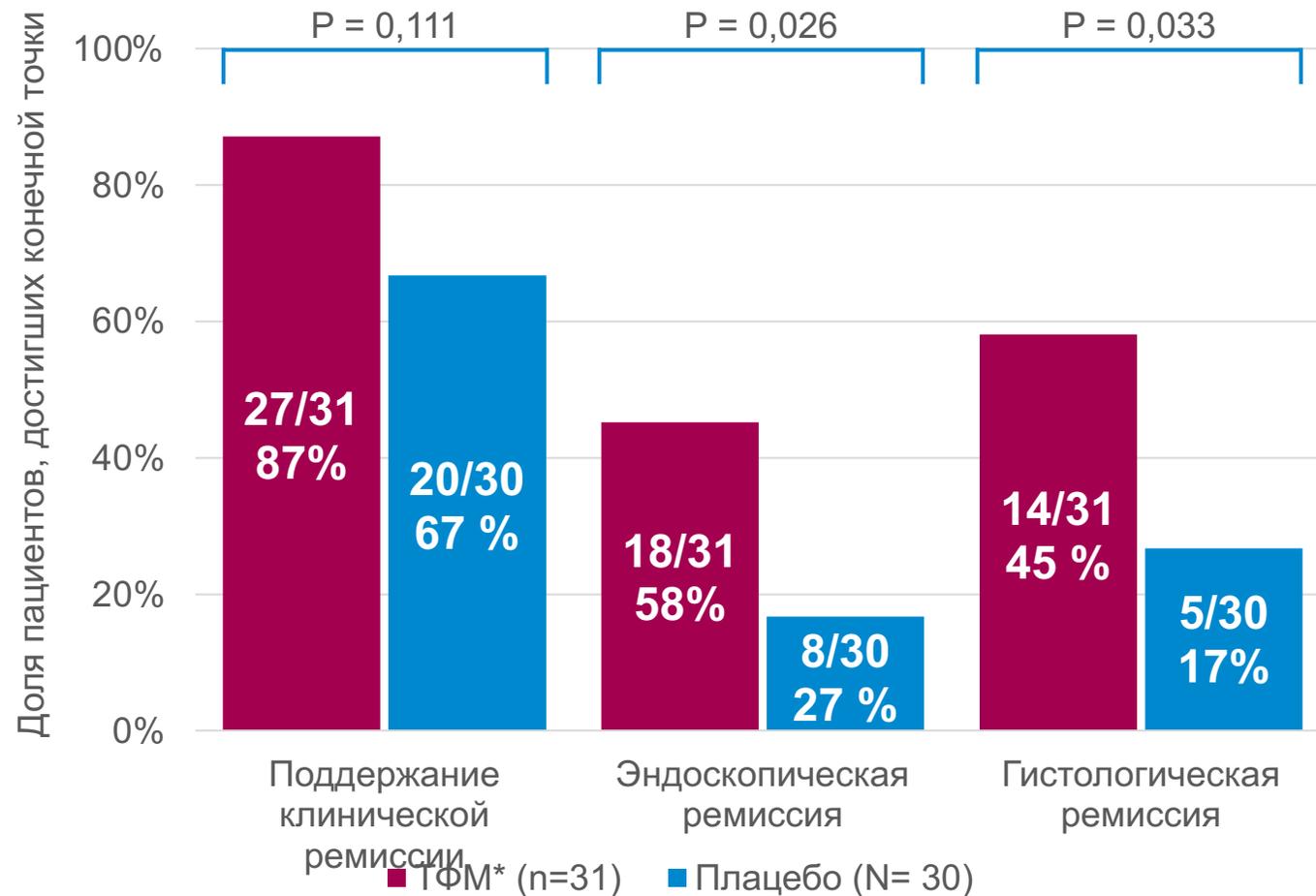


Рисунок взят из работы Sood A et al.¹

1. Sood A et al. J Crohns Colitis 2019;13(10):1311–7.
2. Sood A et al. J Crohns Colitis 2019;13(10):1311–7 (suppl.)

*плюс стандарт ухода;
ТФМ: Трансплантация фекальной микробиоты; ЯК: язвенный колит

■ ТФМ донора с обработкой этанолом

- Споры фирмикутов
- Стабильно при комнатной температуре
- Не «рационально спроектированный»

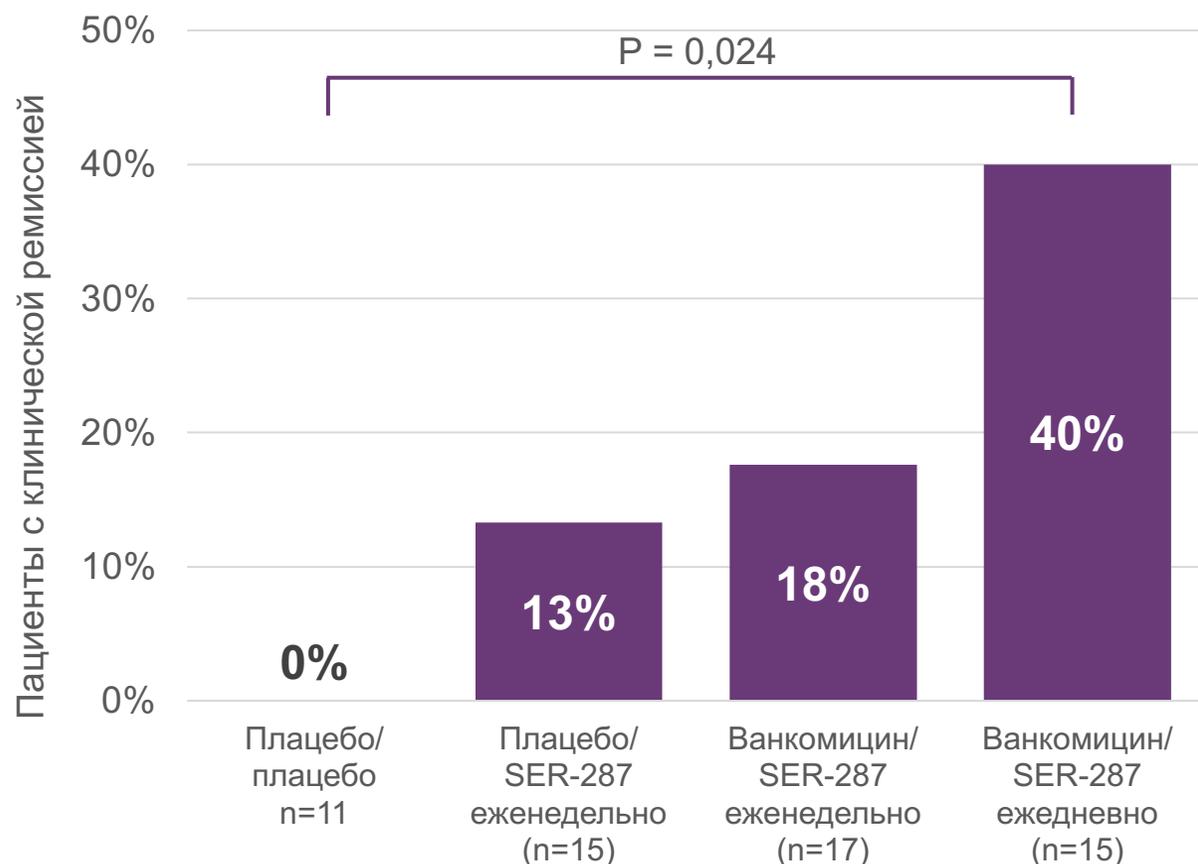
■ Обрато-инженерная определенная бактериальная терапия

- Бактерии, связанные с терапевтическим эффектом ТФМ

Споры фирмикутов (SER-287)



Фаза 1b¹



Фаза 2b²

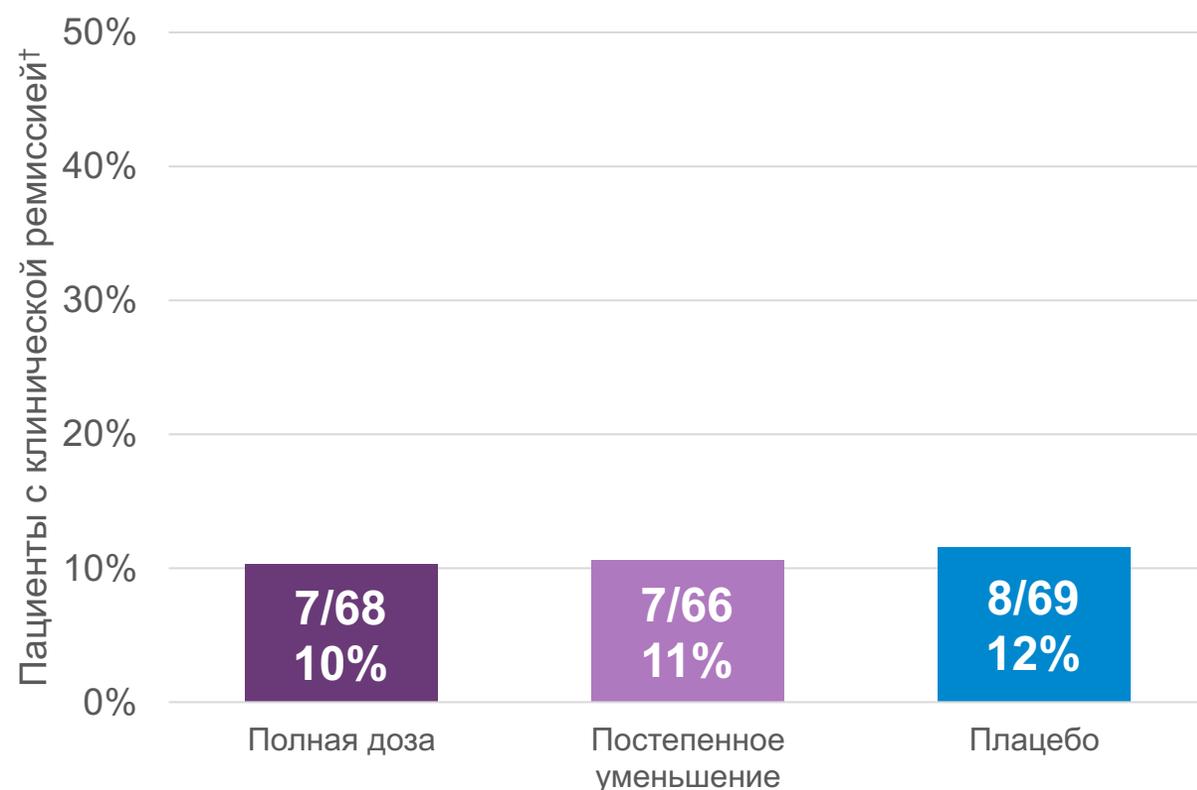


Рисунок взят из работы Henn MR et al.¹

1. Henn MR et al. Gastroenterology 2021;160(1):115–27.
2. Seres Therapeutics. Доступно по ссылке: <https://edge.media-server.com/mmc/p/kvwaruju> [дата доступа: октябрь 2021].

*общая модифицированная оценка по шкале Mayo ≤ 2 и эндоскопическая подоценка 0 или 1; † 3-компонентная модифицированная оценка по шкале Mayo; ЯК: язвенный колит

Обратно-инженерная определенная микробная терапия¹

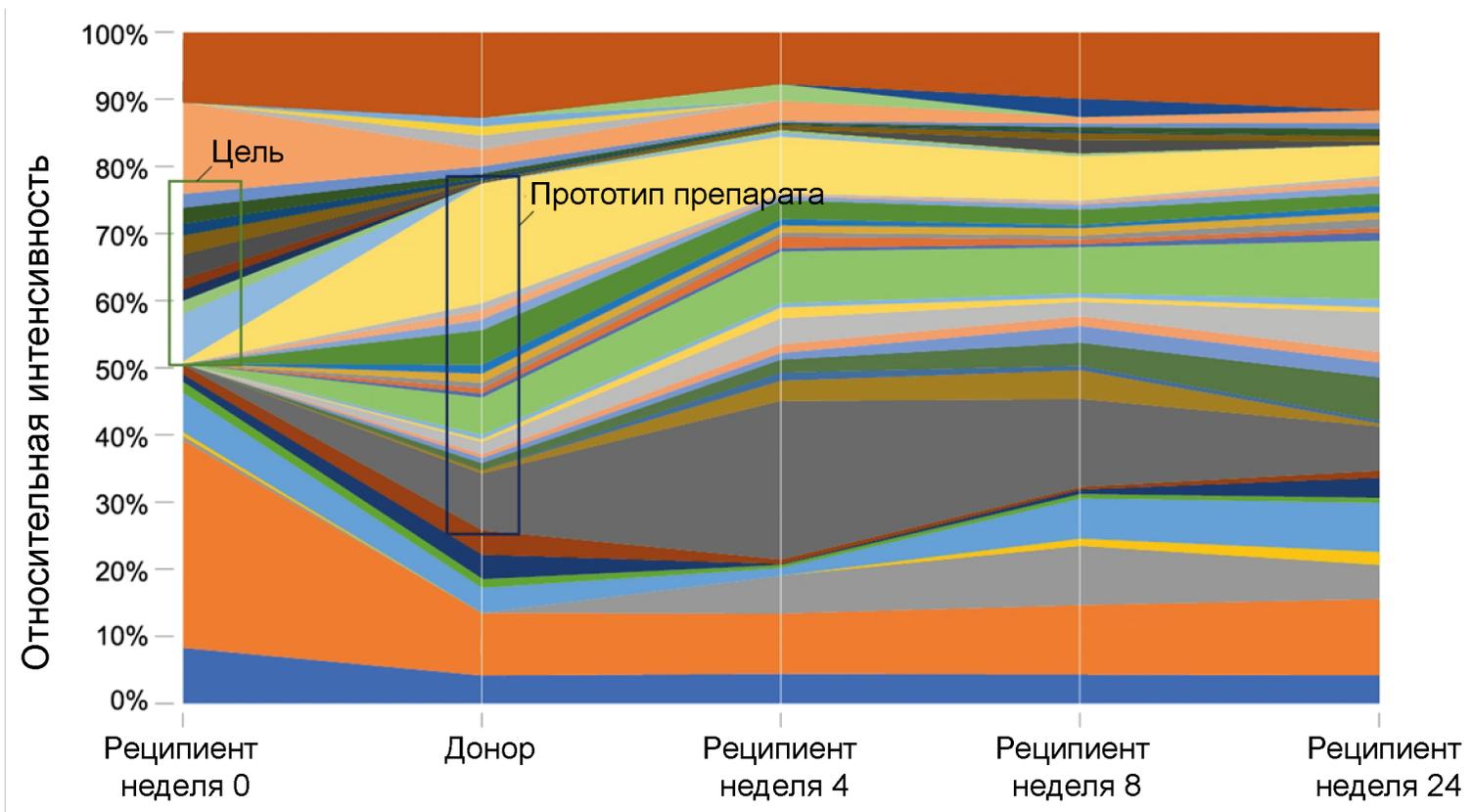


Рисунок взят из работы Bryant RV et al.¹

Ассоциации микробиома с ремиссией

Организмы²⁻⁵

Ремиссия

- ▣ ↑ альфа-разнообразие (после ТФМ)
↑ кластридиальные кластеры IV, XIVa и XVIII
- ▣ *Eubacterium halli*,
Rosburia inulivorans,
Ruminococcus bromii

Отсутствие ремиссии

- ▣ *Fusobacterium*,
Escherichia, *Sutterella*,
Prevotella

Метаболические пути⁴

Ремиссия

- ▣ Биосинтез вторичных желчных кислот
- ▣ Производство короткоцепочечных жирных кислот

Сбой ремиссии

- ▣ Биосинтез гема
- ▣ Биосинтез липополисахаридов

1. Bryant RV et al. JGH Open 2021;5(9):1099–102.
2. Rossen NG et al. Gastroenterology 2015;149(1):110–8.
3. Moayyedi P et al. Gastroenterology 2015;149(1):102–9.

4. Paramsothy S et al. Lancet 2017;389(10075):1218–28.
5. Costello SP et al. JAMA 2019;321(2):156–64.

Что нам стало известно сегодня?

1

Микробиота кишечника имеет решающее значение для здоровья, а ВЗК связаны с дисбактериозом или изменениями микробиоты кишечника; поэтому восстановление микробиоты кишечника следует рассматривать как стратегию лечения.

2

Терапия на основе микробов, например ТФМ, может вызывать ремиссию ЯК с перспективой в случае болезни Крона, но в настоящее время требуется больше данных.

3

Разрабатываются методы лечения второго поколения, направленные на дальнейшее повышение эффективности ТФМ.