

ОГЛЯД КЛІНІЧНИХ РЕКОМЕНДАЦІЙ З ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ CLOSTRIDIOIDES DIFFICILE-АСОЦІЙОВАНОЇ ІНФЕКЦІЇ

Безродна О.В. <https://orcid.org/0000-0002-0280-3152>
Кондратюк Л.О. <https://orcid.org/0000-0002-8855-5523>

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

lkondratiuk19@gmail.com

Актуальність. Clostridioides difficile-асоційована інфекція (CD-AI) – це патологічний стан, який виникає внаслідок надмірного розмноження Clostridioides difficile (*C. Difficile*) у кишечнику на тлі пригнічення нормальної мікрофлори і є найбільш розповсюдженою внутрішньолікарняною інфекцією в світі, проте на сьогоднішній день значно збільшуються випадки і позалікарняних діарей викликаних *C. difficile*.

Ціль: провести огляд існуючих клінічних рекомендацій та літератури щодо змін в епідеміологічних даних, особливостей клінічного перебігу та специфічної діагностики, визначення ступеню тяжкості та сучасних підходів до лікування CD-AI.

Матеріали та методи. Проведено систематичний огляд літератури щодо Clostridioides difficile-асоційованої інфекції на основі досліджень, опублікованих у період з 2020 по 2024 рік, через бази даних PubMed, Medscape, UpToDate, ESCMID library; представлено оновлені рекомендації провідних наукових асоціацій (IDSA/SHEA, ESCMID, ACG) щодо сучасної специфічної діагностики, факторів ризику, критеріїв тяжкості захворювання та ведення пацієнтів із цією патологією.

Результати. *C. difficile* – асоційована інфекція є провідною причиною внутрішньолікарняних інфекцій, спектр клінічних проявів варіює від бактеріоносійства до тяжких формі (фульмінантних) форм, а також характеризується високим ризиком розвитку рецидивів. Сучасні епідеміологічні дані свідчать про переважання в структурі захворювання кількості позалікарняних випадків. Фактори ризику розвитку CD-AI можуть змінюватися залежно від того, чи йдеться про первинний епізод захворювання, рецидив, тяжкий або ускладнений перебіг, чи летальний наслідок. При появі у пацієнтів діарейного синдрому, болю в животі та гарячки на тлі прийому антибіотикотерапії, або впродовж 10 тижнів після її завершення, слід пройти обстеження на наявність *C. difficile* у калі, або її токсинів задля своєчасної діагностики та початку специфічного лікування з метою запобігання рецидивам і покращення прогнозу. Розглянуті схеми сучасного антибактерійного лікування *C. difficile* – асоційованої інфекції фідаксоміцином, ванкоміцином, місце застосування метронідазолу та тайгецикліну. Також проаналізована ефективність підходів до профілактики рецидивів – використання моноклональних антитіл (безлтоксумаб) та трансплантація фекальної мікробіоти («Rebyota», «Vowst»), які показали високу ефективність.

Висновки. За даними літератури, зростає кількість пацієнтів з позалікарняними формами CD-AI, порівняно з внутрішньолікарняними випадками. Основними факторами ризику інфекції є похилий вік, прийом антибактерійних препаратів і стаціонарне лікування. Рання діагностика та лікування відповідно до клінічних рекомендацій мають вирішальне значення. Згідно сучасних рекомендацій, підходи до лікування *C. difficile* зазнали змін, перейшовши від попереднього стандартного метронідазолу до ванкоміцину або фідаксоміцину як методів лікування першої лінії, які продемонстрували ефективність при первинних епізодах CD-AI, проте не усувають основний залишковий дисбактеріоз, який може призвести до проростання спор та рецидивуючої інфекції. Відновлення кишкового мікробіому (трансплантація фекальної мікробіоти) після антибіотикотерапії або використання безлтоксумабу разом зі стандартними антибіотиками є важливими засобами для боротьби з рецидивами CD-AI, які показали свою ефективність та безпечність.

Ключові слова: *C. difficile*-асоційована інфекція, специфічна діагностика, антибактерійна терапія, клінічні рекомендації.

Актуальність. *Clostridioides difficile* (раніше *Clostridium difficile*) – асоційована інфекція (CD-AI) – це патологічний стан, який виникає внаслідок надмірного розмноження *Clostridioides difficile* (*C. difficile*) у кишечнику на тлі пригнічення нормальної мікрофлори з ушкодженням слизової оболонки товстого кишківника, що призводить до виникнення діареї, болю в животі та, у тяжких випадках, до розвитку псевдомембранозного коліту та токсичного мегаколону. *C. difficile* зазвичай колонізує шлунково-кишковий тракт новонароджених ссавців (у т.ч. людини), проте у міру дорослішання, зі зміною харчування, кишківник заселяють різні мікробні види, і *C. difficile* поступово витісняється [2]. Цей процес відомий як стійкість до колонізації, коли добре розвинена мікробіота забезпечує захист від надмірного розмноження *C. Difficile* та вироблення нею токсинів [3]. Сучасне активне використання антимікробних препаратів створює умови в кишківнику, де *C. difficile* може активно розмножуватися. З 1950-х років антибіотики широко застосовувалися для стимулювання росту та профілактики інфекцій у тварин. У 1990-х роках було дозволено використання цефалоспоринів для тварин з їжею, що сприяло формуванню тваринного резервуара для *C. difficile* [4]. До початку XXI століття почастишали випадки забруднення продуктів харчування та довкілля бактеріями *C. difficile* [5, 6, 7]. Сучасні технології повногеномного секвенування показали, що багато штамів *C. difficile* від людей, тварин, їжі та навколишнього середовища мають генетичну схожість, що вказує на можливі шляхи передачі інфекції між тваринами та людьми. Це свідчить про потенційну зоонозну і антропонозну передачу через заражену їжу та навколишнє середовище та високу ймовірність появи нових штамів *C. difficile* [8] та створює умови для збільшення кількості позалікарняних випадків захворювання. Таким чином, CD-AI на сьогоднішній день є однією з найпоширенішою причиною діареї – як внутрішньолікарняної, так і позалікарняної [9].

Ціль: провести огляд існуючих клінічних рекомендацій та літератури щодо змін

в епідеміологічних даних, особливостей клінічного перебігу та специфічної діагностики, визначення ступеню тяжкості, сучасних підходів до лікування CD-AI.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Систематичний огляд літератури щодо *Clostridioides difficile*-асоційованої інфекції було проведено на основі досліджень, опублікованих у період з 2020 по 2024 рік. Для пошуку джерел використано ключові слова, такі як *Clostridioides difficile* infection, Pseudomembranous colitis та fecal microbiota transplantation, через бази даних PubMed, Medscape, UpToDate, ESCMID library; проведено порівняння підходів до лікування на основі оновлених рекомендацій провідних наукових асоціацій (IDSA/SHEA, ESCMID, ACG) щодо сучасної специфічної діагностики, факторів ризику, критеріїв тяжкості захворювання та ведення пацієнтів із цією патологією.

На першому етапі відібрано 540 джерел, із яких до аналізу включено 46 оригінальних наукових статей. Усі обрані дослідження відповідали критеріям: публікації англійською мовою, наявність рандомізованих контрольованих випробувань та оцінка сучасних підходів до діагностики та лікування інфекції. Ключовими аспектами аналізу стали: ефективність антибактеріальної терапії, включаючи фідаксоміцин і ванкоміцин, метронідазол; профілактика рецидивів за допомогою трансплантації фекальної мікробіоти або використання безл�оксумабу.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Епідеміологічні особливості. CD-AI вважалася основною причиною внутрішньолікарняних інфекцій зі значним поширенням в усьому світі, охоплюючи різні вікові групи, а не лише традиційно визнані групи ризику (пацієнти похилого віку, пацієнти, які перебувають на стаціонарному лікуванні або ті, хто отримує антимікробну терапію) [9, 10]. Впровадження заходів контролю над CD-AI (а саме інфекційний контроль, гігієна

рук, дезінфекція приміщень та раціональне використання антибіотиків) у медичних закладах сприяло значному зниженню рівня захворюваності на CD-AI, зменшуючи ризики для пацієнтів та персоналу [11]. Пандемія COVID-19 зумовила зміни у дотриманні програм антибіотикотерапії та у використанні засобів індивідуального захисту, що, з одного боку зумовило зменшення захворюваності на внутрішньолікарняну CD-AI [12], а з іншого зумовило занепокоєння через надмірне використання антибіотиків і дезінфікуючих засобів, що може призвести до селекції стійких штамів *C. difficile* [13]. На сьогоднішній день спостерігається значне зниження випадків внутрішньолікарняних CD-AI на 57%, порівняно з 2015 роком та переважання кількості позалікарняних випадків (46% проти 54%), що відображені у звіті CDC [14, 15].

Клінічні прояви інфекції *C. difficile* досить неспецифічні. Типова симптоматика майже завжди включає водянисту діарею (зустрічається у ~100% пацієнтів), біль у животі (20%), що зазвичай локалізується в нижніх відділах та гарячку (30%), що вимагає широкого діагностичного підходу [16, 17]. Додатковими проявами можуть порушення гемодинаміки, метеоризм, поява крові у випорожненнях. Також на ймовірність інфекції можуть впливати індивідуальні особливості пацієнта, зокрема нещодавно прийняті препарати, проведені процедури чи наявні супутні захворювання. Попереднє клінічне припущення, яке ґрунтується на анамнезі, фізикальному огляді та специфічних факторах пацієнта, є ключовим для прийняття рішення про необхідність тестування на *C. difficile* та правильну інтерпретацію позитивного результату. До отримання результатів тесту оцінка ймовірності інфікування допомагає визначити, кого слід лікувати емпірично, щоб уникнути надмірного або необґрунтованого лікування. Таким чином, ретельний клінічний аналіз є критично важливим для діагностики та емпіричної терапії інфекції CD-AI. Слід зазначити, що колонізація *C. difficile* (безсимптомне носійство) зустрічається частіше, ніж клінічна інфекція. У цих пацієнтів,

як правило, немає симптомів CD-AI, проте має місце позитивний результат тесту на наявність мікроорганізму *C. difficile* або його токсинів.

Фактори ризику розвитку CD-AI можуть змінюватися залежно від того, чи йдеться про первинний епізод захворювання, рецидив, тяжкий або ускладнений перебіг, чи летальний наслідок [18]. Серед чинників, що впливають на схильність до інфекції, виділяють генетичні особливості, стан імунної системи, наявність супутніх хвороб і перебування в стаціонарі. Проте ключову роль відіграють вік пацієнта та застосування антибактеріальних препаратів [19]. Різні групи антибіотиків мають різну ступінь ризику виникнення CD-AI. Найвищий ризик пов'язаний із цефалоспоринами III та IV поколінь, моксифлоксацином, меропенемом і імipенемом. Натомість найнижчий ризик асоціюється з даптоміцином, кларитроміцином, тетрациклінами, тайгедикліном і лінезолідом [19]. Пацієнти мають найбільший ризик розвитку CD-AI під час проведення антимікробної терапії, упродовж першого місяця після її завершення та залишаються в групі ризику ще протягом трьох місяців після закінчення лікування. У більшості пацієнтів діарея розвивається під час або відразу після початку прийому антибактеріальних препаратів. Однак у 25-40% пацієнтів симптоми можуть не проявлятися протягом 10 тижнів після завершення антибіотикотерапії [20].

Основними клінічними варіантами перебігу CD-AI є носійство, псевдомембранозний коліт, фульмінантний коліт з можливими ускладненнями – кишкова непрохідність, токсичний мегаколон, перфорація кишечника. Слід зазначити, що CD-AI також має рецидивуючий характер, частота ймовірних рецидивів виникає у приблизно 15-35% [21].

Порівняльна характеристика критеріїв тяжкості CD-AI, відповідно до оновлених рекомендацій 2021 року IDSA/SHEA (Американське товариство інфекційних хвороб / Американське товариство епідеміології охорони здоров'я), та ESCMID (Європейське товариство клінічної мікробіології та інфекційних хвороб) наведена в табл. 1 [18].

Таблиця 1

Критерії тяжкості перебігу *Cl.difficile*-асоційованої інфекції: порівняльна характеристика рекомендацій IDSA та ESCMID, 2021 р

Тяжкість перебігу	IDSA/SHEA	ESCMID
Нетяжкий перебіг	Кількість лейкоцитів ≤ 15000 клітин/мл і рівень креатиніну сироватки $< 1,5$ мг/дл (132,6 мкмоль/л).	Кількість лейкоцитів ≤ 15000 клітин/мл, рівень креатиніну в сироватці крові на $\leq 50\%$ вище ВМН, температура тіла при зверненні $\leq 38,5^\circ\text{C}$. Відсутні ознаки тяжкості перебігу при використанні методів візуалізації (МСКТ).
Тяжкий перебіг	Наявний один із наступних критеріїв при зверненні: кількість лейкоцитів > 15000 клітин/мл або рівень креатиніну сироватки $\geq 1,5$ мг/дл.	Наявний один з наступних критеріїв при зверненні: кількість лейкоцитів > 15000 клітин/мл або підвищення рівня креатиніну в сироватці крові $> 50\%$ вище ВМН або температури тіла $> 38,5^\circ\text{C}$. Додатковими допоміжні критерії: ознаки розтягнення товстої кишки, посмугованість навколоободової жирової тканини або потовщення стінки товстої кишки при використанні методів візуалізації.
Вкрай тяжкий (фульмінантний)	Наявність зниження АТ або шоку, кишкової непрохідності або мегаколону.	Наявність одного з наступних факту: артеріальна гіпотензія, септичний шок, підвищений рівень лактату в сироватці крові, кишкова непрохідність, токсичний мегаколон, перфорація кишечника або будь-який ознаки фульмінантного перебігу (наприклад, різке погіршення стану пацієнта).

Золотим стандартом **специфічної діагностики** CD-AI є бактеріологічний посів калу, який характеризується найбільшою чутливістю та специфічністю (чутливість 90-100%; специфічність 84-100%), але при цьому результат потребує часу, що може стати причиною затримки в постановці діагнозу. Полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) у реальному часі на сьогодні не поступається золотому стандарту (чутливість 86 %; специфічність 97%), єдиним “недоліком” якого є вартість дослідження, що стає причиною менш частого використання в широкій клінічній практиці. Також застосовується імуноферментний аналіз (ІФА), в основі

якого виявлення глутаматдегідрогенази, що виробляється *C. difficile*. Метод також високочутливий та специфічний (чутливість 85-100%; специфічність 87-98%), проте не дає можливості визначити токсигенність збудника. Застосування ІФА для виявлення токсинів А і В, володіє помірною чутливістю (79-80%) та високою специфічністю (98%), тому метод широко застовується в якості альтернативи для підтвердження діагнозу [22].

Лікування первинного епізоду захворювання. Відповідно до оновлених рекомендацій IDSA/SHEA, ESCMID та ACG (Американської колегії гастроентерологів),

стандартом лікування первинного епізоду CD-AI є антибактеріальна терапія фідаксоміцином або ванкоміцином [23-25].

Фідаксоміцин (200 мг перорально двічі на добу протягом 10 днів) є терапією першої лінії завдяки його вузькому спектру дії, меншому ризику розвитку дисбактеріозу та зниженій частоті рецидивів. ESCMID також рекомендує подовжений режим пульс-терапії (200 мг двічі на добу протягом 5 днів, потім 200 мг через день протягом 20 днів) для пацієнтів із високим ризиком рецидивів (наприклад, літнього віку, із тривалим застосуванням антибіотиків чи інгібіторів протонної помпи) [24].

Ванкоміцин (125 мг перорально кожні 6 годин протягом 10 днів) є прийнятною альтернативою, особливо за відсутності фідаксоміцину через його високу вартість чи обмежену доступність [23-25].

Метронідазол (500 мг тричі на добу протягом 10–14 днів) рекомендується як опція для пацієнтів із легким перебігом захворювання, якщо фідаксоміцин або ванкоміцин недоступні.

У випадках фульмінантного перебігу (незалежно від первинного епізоду чи рецидиву) IDSA/SHEA та ACG рекомендують:

- **Ванкоміцин** (500 мг перорально або через назогастральний зонд кожні 6 годин) у поєднанні з
- **Метронідазол** (500 мг внутрішньовенно кожні 8 годин).

За наявності кишкової непрохідності розглядають ректальне введення ванкоміцину. ESCMID не підтримує підвищення дози ванкоміцину через ризик побічних ефектів та резистентності. У деяких випадках (у разі ускладненого перебігу CD-AI - кишкова непрохідність, мегаколон, кровотеча) можуть додатково призначати тайгециклін (внутрішньовенно в навантажувальній дозі 100 мг, надалі 50 мг кожні 12 годин) або проводити хірургічне втручання - колектомію із збереженням прямої кишки, проте існує значний ризик періопераційної смертності у пацієнтів з підвищеним рівнем лактату в сироватці крові (5 ммоль/л) і лейкоцитозом (50 000 клітин/мкл) [24, 26].

Лікування рецидивів захворювання.

Рецидив CD-AI діагностують при повторній появі симптомів протягом 8 тижнів після первинного епізоду за наявності лабораторного підтвердження [23–25].

Первинний рецидив:

- **Фідаксоміцин** у стандартному режимі (200 мг двічі на добу протягом 10 днів) або подовженому режимі пульс-терапії (ПРПТ) (200 мг перорально кожні 12 год. протягом 5 днів, надалі 200 мг перорально через день протягом 7-25 днів відповідно до рекомендацій IDSA/SHEA та 20 днів відповідно до рекомендацій ESCMID) [24].
- **Ванкоміцин** у стандартному режимі (125 мг кожні 6 годин протягом 10 днів) або пролонгованому із поступовим зниженням дози (125 мг 4 рази на день 10–14 днів, надалі 2 рази на день 7 днів, далі 1 раз на день протягом 7 днів, надалі кожні 2–3 дні протягом 2–8 тижнів) [23–26].

ACG рекомендує надавати перевагу фідаксоміцину, якщо при лікуванні первинного епізоду використовували ванкоміцин або метронідазол [25]. Відповідно до рекомендацій ESCMID альтернативним до стандартного режиму фідаксоміцином може бути призначення ванкоміцину в дозуванні 125 мг перорально кожні 6 годин протягом 10 днів плюс додатково безлтоксумаб або ванкоміцин у режимі пролонгованого застосування із поступовим зниженням дози, якщо інші варіанти лікування недоступні [24].

Другий та наступні рецидиви:

- ПРПТ фідаксоміцину.
- Пролонгована терапія ванкоміцином із поступовим зниженням дози або стандартний курс із наступним рифаксиміном (400 мг тричі на добу протягом 20 днів) [23].

Порівняльна характеристика ефективності ванкоміцину та фідаксоміцину; парентеральних режимів терапії метронідазол та тайгециклін представлені у таблиці 2 та 3.

Таблиця 2

**Порівняльна характеристика ефективності фідаксоміцину та ванкоміцину
(адаптовано Di Bella S та співавтор., 2024 р.) [19]**

Характеристика	Ванкоміцин	Фідаксоміцин
Досягнення високої концентрації в кишечнику	+	+
Мінімальна інгубуюча концентрація	2 мг/л	0,5 мг/л
Частота резистентності	0,6-3,7%	0,08-0,4%
Знищення вегетативних клітин	+++	+++
Зменшення токсиноутворення	+	+++
Зменшення спороутворення	+	++
Порушення кишкової флори (більша частота рецидивів CD-AI)	++	–

Таблиця 3

**Порівняльна характеристика ефективності внутрішньовенного метронідазолу та тайгецикліну
(адаптовано Di Bella S та співавтор., 2024 р.) [19]**

Характеристика	Метронідазол	Тайгециклін
Досягнення високої концентрації в кишечнику	-	+
Мінімальна інгібуюча концентрація	2 мг/л	0,25 мг/л
Частота резистентності	3,2%	1,6%
Знищення вегетативних клітин	+	+++
Зменшення токсиноутворення	-	+++
Зменшення спороутворення	+	++
Зменшення спороутворення	+	++ (дозозалежне)

Окрім зазначених вище антимікробних препаратів нові стратегії лікування та профілактики рецидивів включають призначення препарату моноклональних антитіл (безлтоксумаб) та трансплантацію фекальної мікробіоти (ТФМ).

Безлтоксумаб — це людські моноклональні антитіла класу імуноглобулінів G1 (IgG1), які вибірково зв'язуються з токсином В *C. difficile*, нейтралізуючи його, чим запобігають ушкодженню клітин товстого кишківника. Препарат рекомендований IDSA/SHEA та ESCMID для профілактики рецидивів CD-AI у дорослих пацієнтів, які мали рецидив протягом останніх 6 місяців [23]. Безлтоксумаб застосовується одночасно з антибактеріальним лікуванням CD-AI. Він доступний у флаконах по 1000 мг/40 мл. Перед введенням препарат слід розвести у 0,9% розчині натрію хлориду або 5% розчині декстрази до кінцевої концентрації 1–10 мг/мл. Рекомендована доза визначається залежно від маси тіла пацієнта — 10 мг/кг внутрішньовенно, одноразово, протягом 60 хвилин, не пізніше 14-го дня лікування [27–28]. Економічні дослідження підтверджують доцільність застосування безлтоксумабу, але реалізація стикається з логістичними та фінансовими обмеженнями. Препарат ефективний під час антибактеріальної терапії, але потребує обережності у пацієнтів із серцевою недостатністю. Потрібні подальші дослідження для оптимізації його застосування у лікуванні CD-AI [23].

Роль мікробіому кишечника людини у лікуванні та профілактиці CD-AI була предметом активних досліджень протягом останніх десятиріч. З накопиченням досвіду використання ТФМ стало зрозуміло, що цей метод може мати значний вплив на лікування та профілактики тяжких, ускладнених і рефрактерних випадків CD-AI [24, 29]. ТФМ відновлює здорову кишкову мікробіоту, сприяючи колонізаційній резистентності та запобігаючи рецидивам з ефективністю 80%–90% [30–32]. ТФМ рекомендована клінічними настановами ACG та ESCMID для профілактики рецидивів *C. difficile*-асоційованої інфекції у пацієнтів, які перенесли щонайменше два

рецидиви захворювання [23, 24, 33]. Хоча ACG не обмежуються призначенням ТФМ лише після другого випадку захворювання, оскільки з'являються докази, які підтверджують клінічні переваги лікування навіть після першого рецидиву [32, 34]. Дослідження показали високу ефективність 80%–90% [30–32] ТФМ для лікування рецидивуючих інфекцій *C. difficile* незалежно від способу введення (через капсули, колоноскопію, клізми чи назогастральний зонд) [35–38] та форми препарату (свіжа, заморожена чи ліофілізована) [37, 39, 40]. Дані показали, що методи введення через нижні відділи шлунково-кишкового тракту (наприклад, при колоноскопії) зазвичай ефективніші, ніж через верхній (назогастральний зонд) [41]. Ліофілізовані форми полегшують зберігання та показали ефективність навіть у невеликих дозах [40, 42]. Хоча безпосередніх порівнянь доз для ТФМ не проводилося, кількість фекального матеріалу менше 50 г асоціюється з нижчою ефективністю [31]. Найбільш доцільно використовувати ододонорські зразки через безпеку та можливість відстежувати, хоча форми і дозування все ще залишаються предметом досліджень. Також показана ефективність ТФМ для лікування фульмінантної форми CD-AI. Так, після одного введення ефективність становить близько 61%, та підвищується до 88% при багаторазових введеннях [44]. Необхідні додаткові дослідження для підтвердження цих даних.

У 2022 році FDA схвалило ректальну суспензію «Rebyota», а у 2023 році – пероральний препарат «Vowst» для профілактики рецидивів у дорослих після курсу антибактеріальної терапії [44–45]. Проведення ТФМ потребує всебічної міждисциплінарної оцінки ризиків, довгострокової безпеки, а також забезпечення доступу до продуктів зі стандартизованими процесами підготовки та скринінгу та врахування вартості препаратів.

Таким чином, лікування другого чи наступних рецидивів CD-AI може включати трансплантацію фекальної мікробіоти після попередньої антибіотикотерапії, або використання безлтоксумабу разом зі стандартними антибіотиками. Вибір методу

залежить від індивідуальних особливостей пацієнта, попереднього лікування, доступності ресурсів та практичності виконання [24].

ВИСНОВКИ

C. difficile – асоційована інфекція, згідно оновлених епідеміологічних даних є провідною причиною не лише внутрішньолікарняних, але і позалікарняних діарей, що може протікати у тяжкій фульмінантній формі і має високий ризик рецидивів. Основними факторами ризику інфекції є похилий вік, прийом антибактерійних препаратів і стаціонарне лікування. При появі у пацієнтів діарейного синдрому, болю в животі та гарячки на тлі прийому антибіотикотерапії, слід пройти обстеження на наявність *C. difficile* у калі, або її токсинів задля своєчасної діагностики та початку терапії відповідно до сучасних клінічних рекомендацій. Згідно сучасних рекомендацій, підходи до лікування *C. difficile* зазнали змін, перейшовши від попереднього стандартного метронідазолу до ванкоміцину або фідаксоміцину як методів лікування першої лінії, які продемонстрували ефективність при первинних епізодах CD-AI, проте не усувають основний залишковий дисбактеріоз, який може призвести до проростання спор та рецидивуючої інфекції. Відновлення кишкового мікробіому (трансплантація фекальної мікробіоти) після антибіотикотерапії або використання безлостоксумабу разом зі стандартними антибіотиками є важливими засобами для боротьби з рецидивами CD-AI, які показали свою ефективність та безпечність.

Конфлікт інтересів. Автори заперечують конфлікт інтересів.

Джерела фінансування. Написання рукопису було виконано без зовнішнього фінансування.

REFERENCES

1. Davies KA, Longshaw CM, Davis GL, Bouza E, Barbut F, Barna Z, Delmee B, Fitzpatrick F, et al. Underdiagnosis of *Clostridium difficile* across Europe: the European, multicentre, prospective, biannual, point-prevalence study of *Clostridium difficile* infection in hospitalised patients with diarrhoea (EUCLID). *Lancet Infect Dis*. 2014;14:1208-19. DOI: 10.1016/S1473-3099(14)70991-0.
2. Moono P, Putsathit P, Knight DR, Squire MM, Hampson DJ, Foster NF, Riley TV. Persistence of *Clostridium difficile* RT 237 infection in a Western Australian piggery. *Anaerobe*. 2016;37:62-66. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2015.11.012.
3. Britton RA, Young VB. Role of the intestinal microbiota in resistance to colonization by *Clostridium difficile*. *Gastroenterology*. 2014;146(6):1547-1553. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.01.059.
4. Ronquillo MG, Angeles-Hernandez JC. Antibiotic and synthetic growth promoters in animal diets: review of impact and analytical methods. *Food Control*. 2017; 72:255-267. DOI: 10.1016/j.foodcont.2016.03.001.
5. Rodriguez-Diaz C, Seyboldt C, Rupnik M. Non-human *C. difficile* Reservoirs and Sources: Animals, Food, Environment. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1050:227-243. DOI: 10.1007/978-3-319-72799-8_13.
6. Knight DR, Riley TV. Genomic Delineation of Zoonotic Origins of *Clostridium difficile*. *Front Public Health*. 2019;7:164. Published 2019 Jun 20. DOI: 10.3389/fpubh.2019.00164.
7. Warriner K, Xu C, Habash M, Sultan S, Weese SJ. Dissemination of *Clostridium difficile* in food and the environment: Significant sources of *C. difficile* community-acquired infection?. *J Appl Microbiol*. 2017;122(3):542-553. DOI: 10.1111/jam.13338.
8. Janezic S, Mlakar S, Rupnik M. Dissemination of *Clostridium difficile* spores between environment and households: Dog paws and shoes. *Zoonoses Public Health*. 2018;65(6):669-674. DOI: 10.1111/zph.12475.
9. Smits WK, Lyras D, Lacy DB, Wilcox MH, Kuijper EJ. *Clostridium difficile* infection. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2(1):16020. DOI: 10.1038/nrdp.2016.20.
10. Haque M, Sartelli M, McKimm J, Abu Bakar M. Health care-associated infections - an over-

- view. *Infect Drug Resist.* 2018;11:2321–2333. DOI: 10.2147/IDR.S177247.
11. Cataldo MA, Granata G, Petrosillo N. *Clostridium difficile* infection: new approaches to prevention, non-antimicrobial treatment, and stewardship. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2017;15(11):1027-1040. DOI: 10.1080/14787210.2017.1387535.
12. Weiner-Lastinger LM, Pattabiraman V, Konnor RY, et al. The impact of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on healthcare-associated infections in 2020: A summary of data reported to the National Healthcare Safety Network. *Infection Control & Hospital Epidemiology.* 2022;43(1):12-25. DOI: 10.1017/ice.2021.362.
13. Spigaglia P. *Clostridioides difficile* infection (CDI) during the COVID-19 pandemic. *Anaerobe.* 2022;74:102518. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2022.102518.
14. CDC report for Healthcare-Associated Infections include information for Central Line-Associated Bloodstream Infection, Catheter-Associated Urinary Tract Infection, Surgical Site Infections, *Clostridioides difficile*(*C. difficile*) infections, MRSA Bacteremia, and Ventilator-Associated Events. Available on: <https://arpsp.cdc.gov/profile/nhsn/cdi&> Accessed: December 15, 2024.
15. Guh AY, Adkins SH, Li Q, Bulens SN, Farley MM, Smith Z, Holzbauer SM, Whitten T, et al. Risk Factors for Community-Associated *Clostridium difficile* Infection in Adults: A Case-Control Study. *Open Forum Infect Dis.* 2017;4(4):ofx171. Published 2017 Oct 26. DOI: 10.1093/ofid/ofx171.
16. Bartlett JG, Gerding DN. 2008. Clinical recognition and diagnosis of *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 46 Suppl 1:S12–8.
17. Manzoor F, Manzoor S, Pinto R, Brown K, Langford BJ, Daneman N. Does this patient have *Clostridioides difficile* infection? A systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2023;29(11):1367-1374. DOI: 10.1016/j.cmi.2023.06.010.
18. Golubovska O., Bezrodna O. [Features of diagnostics and management tactics of *Cl. difficile*-associated infection. Case reports]. *Klinichna immunologhiia. Alerholohiia. Infektolohiia.* 2024;4(153):34-39 [in Ukrainian].
19. DiBella S, Sanson G, Monticelli J, Zerbato V, Principe L, Giuffrè M, Pipitone G, Luzzati R. *Clostridioides difficile* infection: history, epidemiology, risk factors, prevention, clinical manifestations, treatment, and future options. *Clin Microbiol Rev* 0:e00135-23.
20. Khanna S, Pardi DS, Aronson SL, Kammer PP, Orenstein R, St Sauver JL, Harmsen WS, Zinsmeister AR. The epidemiology of community-acquired *Clostridium difficile* infection: a population-based study [published correction appears in *Am J Gastroenterol.* 2012 Jan;107(1):150]. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(1):89-95. DOI: 10.1038/ajg.2011.398.
21. Singh T, Bedi P, Bumrah K, Singh J, Rai M, Seelam S. Updates in treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection. *J Clin Med Res.* 2019;11(7):465–471. DOI: 10.14740/jocmr3854.
22. Markantonis JE, Fallon JT, Madan R, Alam MZ. *Clostridioides difficile* Infection: Diagnosis and Treatment Challenges. *Pathogens.* 2024; 13(2):118. DOI: 10.3390/pathogens13020118.
23. Johnson S, Lavergne V, Skinner AM, Gonzales-Luna AJ, Garey KW, Kelly CP, Wilcox MH. Clinical Practice Guideline by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA): 2021 Focused Update Guidelines on Management of *Clostridioides difficile* Infection in Adults. *Clin Infect Dis.* 2021;73(5):e1029-e1044. DOI: 10.1093/cid/ciab549.
24. van Prehn J, Reigadas E, Vogelzang EH, Bouza E, Hristea A, Guery B, Krutova M, Norén T, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 update on the treatment guidance document for *Clostridioides difficile* infection in adults. *Clin Microbiol Infect* 2021; 27Suppl 2: S1–S21.
25. Kelly CR, Fischer M, Allegretti JR, LaPlante K, Stewart DB, Limketkai BN, Stollman NH. ACG Clinical Guidelines: Prevention, Diagnosis, and Treatment of *Clostridioides difficile* Infections [published correction appears in *Am J Gastro-*

- enterol. 2022 Feb 1;117(2):358. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001529]. Am J Gastroenterol. 2021;116(6):1124-1147. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001278.
26. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, McDonald LC, Pepin J, Wilcox MH. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). Infect Control Hosp Epidemiol. 2010;31(5):431-455. DOI: 10.1086/651706.
 27. Guh AY, Mu Y, Winston LG, Johnston H, Olson D, Farley MM, Wilson LE, Holzbauer SM, et al. Trends in U.S. burden of *Clostridioides difficile* infection and outcomes. N Engl J Med. 2020;382:1320-1330. DOI: 10.1056/NEJMoa1910215.
 28. Lessa FC, Mu Y, Bamberg WM, Beldavs ZG, Dumyati GK, Dunn JR, Farley MM, Holzbauer SM, et al. Burden of *Clostridium difficile* infection in the United States. N Engl J Med. 2015;372:825-834. DOI: 10.1056/NEJMoa1408913.
 29. Yadegar A, Bar-Yoseph H, Monaghan TM, Pakpour S, Severino A, Kuijper EJ, Smits WK, Terveer EM, et al. Fecal microbiota transplantation: current challenges and future landscapes. Clin Microbiol Rev. 2024;37(2):e0006022. DOI: 10.1128/cmr.00060-22.
 30. Hui W, Li T, Liu W, Zhou C, Gao F. Fecal microbiota transplantation for treatment of recurrent *C. difficile* infection: An updated randomized controlled trial meta-analysis [retracted in: PLoS One. 2024 Dec 13;19(12):e0316040. DOI: 10.1371/journal.pone.0316040]. PLoS One. 2019;14(1):e0210016. Published 2019 Jan 23. DOI: 10.1371/journal.pone.0210016.
 31. Ianiro G, Maida M, Burisch J, Simonelli C, Hold G, Ventimiglia M, Gasbarrini A, Cammarota G. Efficacy of different faecal microbiota transplantation protocols for *Clostridium difficile* infection: A systematic review and meta-analysis. United European Gastroenterol J. 2018;6(8):1232-1244. DOI: 10.1177/2050640618780762.
 32. Peeray A, KCR, Kao D, Vaughn BP, Lebwohl B, Singh S, Imdad A, Altayar O. 2023. American gastroenterological association intestinal microbiota transplant guideline. Available from: <https://gastro.org/news/intestinal-microbiota-transplant-guideline-public-comment/>.
 33. Hvas CL, Dahl Jørgensen SM, Jørgensen SP, Storgaard M, Lemming L, Hansen MM, Erikstrup C, Dahlerup JF. Fecal Microbiota Transplantation Is Superior to Fidaxomicin for Treatment of Recurrent *Clostridium difficile* Infection. Gastroenterology. 2019;156(5):1324-1332.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.12.019.
 34. Baunwall SMD, Andreasen SE, Hansen MM, Kelsen J, Høyer KL, Rågård N, Eriksen LL, Støy S, et al. Faecal microbiota transplantation for first or second *Clostridioides difficile* infection (EarlyFMT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2022;7(12):1083-1091. DOI: 10.1016/S2468-1253(22)00276-X.
 35. van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, de Vos WM, Visser CE, Kuijper EJ, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. N Engl J Med. 2013;368(5):407-415. DOI: 10.1056/NEJMoa1205037.
 36. Kelly CR, Khoruts A, Staley C, Sadowsky MJ, Abd M, Alani M, Bakow B, Curran P, et al. Effect of Fecal Microbiota Transplantation on Recurrence in Multiply Recurrent *Clostridium difficile* Infection: A Randomized Trial. Ann Intern Med. 2016;165(9):609-616. DOI: 10.7326/M16-0271.
 37. Lee CH, Steiner T, Petrof EO, Smieja M, Roscoe D, Nematallah A, Weese JS, Collins S, et al. Frozen vs Fresh Fecal Microbiota Transplantation and Clinical Resolution of Diarrhea in Patients With Recurrent *Clostridium difficile* Infection: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2016;315(2):142-149. DOI: 10.1001/jama.2015.18098.
 38. Kao D, Roach B, Silva M, Beck P, Rioux K, Kaplan GG, Chang HJ, Coward S, et al. Effect of Oral Capsule- vs Colonoscopy-Delivered Fecal Microbiota Transplantation on Recurrent *Clostridium difficile* Infection: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2017;318(20):1985-1993. DOI: 10.1001/jama.2017.17077.
 39. Jiang ZD, Ajami NJ, Petrosino JF, Jun G, Hanis

- CL, Shah M, Hochman L, Ankoma-Sey V, et al. Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation for recurrent Clostridium difficile infection - fresh, or frozen, or lyophilised microbiota from a small pool of healthy donors delivered by colonoscopy. Aliment Pharmacol Ther. 2017;45(7):899-908. DOI: 10.1111/apt.13969.
40. Staley C, Hamilton MJ, Vaughn BP, Graiziger CT, Newman KM, Kabage AJ, Sadowsky MJ, Khoruts A. Successful Resolution of Recurrent Clostridium difficile Infection using Freeze-Dried, Encapsulated Fecal Microbiota; Pragmatic Cohort Study. Am J Gastroenterol. 2017;112(6):940-947. DOI: 10.1038/ajg.2017.6.
41. Furuya-Kanamori L, DOI SA, Paterson DL, Helms SK, Yakob L, McKenzie SJ, Garborg K, Emanuelsson F, et al. Upper Versus Lower Gastrointestinal Delivery for Transplantation of Fecal Microbiota in Recurrent or Refractory Clostridium difficile Infection: A Collaborative Analysis of Individual Patient Data From 14 Studies. J Clin Gastroenterol. 2017;51(2):145-150. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000511.
42. Halaweish HF, Boatman S, Staley C. Encapsulated Fecal Microbiota Transplantation: Development, Efficacy, and Clinical Application. Front Cell Infect Microbiol. 2022;12:826114. Published 2022 Mar 17. DOI: 10.3389/fcimb.2022.826114.
43. Tixier EN, Verheyen E, Luo Y, Grinspan LT, Du CH, Ungaro RC, Walsh S, Grinspan AM. Systematic Review with Meta-Analysis: Fecal Microbiota Transplantation for Severe or Fulminant Clostridioides difficile. Dig Dis Sci. 2022;67(3):978-988. DOI: 10.1007/s10620-021-06908-4.
44. The Medical Letter. Live Fecal Microbiota (Rebyota) for Prevention of CDI Recurrence. Med Lett. Drugs Ther. 2023, 65, 35–36.
45. Jain N, Umar TP, Fahner AF, Gibietis V. Advancing therapeutics for recurrent clostridioides difficile infections: an overview of vovst's FDA approval and implications. Gut Microbes. 2023;15(1):2232137. DOI: 10.1080/19490976.2023.2232137

OVERVIEW OF CLINICAL GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CLOSTRIDIODIODES DIFFICILE-ASSOCIATED INFECTION

Bezrodna O.V, Kondratiuk L.O.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

lkondratiuk19@gmail.com

Background. Clostridioides difficile-associated infection (CD-AI) is a condition caused by excessive replication of *C. difficile* in the gut, typically due to disruption of normal microbiota. It is the leading cause of nosocomial infections globally.

Aim: to summarize recent data on epidemiological trends, clinical presentation, diagnostic criteria, severity assessment, and current treatment approaches for CD-AI.

Material and methods. A systematic review of literature from 2020–2024 was conducted using PubMed, Medscape, UpToDate, and ESCMID library. It incorporates updated guidelines from IDSA/SHEA, ESCMID, and ACG on diagnosis, risk factors, severity criteria, and patient management.

Results. CD-AI manifests as a spectrum, from asymptomatic carriage to fulminant disease, and have high recurrence risk. Modern data show a rise in community-acquired cases. Risk factors for CD-AI may vary depending on whether it is a primary episode of the disease, a relapse, a severe or complicated course, or a fatal outcome. CD-AI symptoms (diarrhea, abdominal pain, fever) during or shortly after antibiotic therapy should prompt testing for *C. difficile* toxins or antigens to guide timely treatment and recurrence prevention. Modern treatment strategies include fidaxomicin, vancomycin, and occasionally metronidazole or tigecycline. Preventative measures for recurrence, such as bezlotoxumab (a monoclonal antibody) and fecal microbiota transplantation (FMT) products ("Rebyota," "Vowst"), demonstrate promising outcomes.

Conclusion. The incidence of community-acquired CD-AI is increasing compared to nosocomial cases. Key risk factors include advanced age, antibiotic use, and hospitalization. Early diagnosis and treatment guided by clinical guidelines are crucial. According to current guidelines, the approach to *C. difficile* treatment has evolved, shifting from the previous standard of metronidazole to vancomycin or fidaxomicin as first-line therapies. These agents have demonstrated efficacy in treating primary episodes of CDI; however, they do not eliminate the underlying residual dysbiosis, which may lead to spore germination and recurrent infection. Restoration of the gut microbiome—through fecal microbiota transplantation (FMT) following antibiotic therapy — or the use of bezlotoxumab alongside standard antibiotics are important strategies for preventing CD-AI recurrence, both of which have shown their efficacy and safety.

Keywords: *C. difficile*-associated infection, specific diagnosis, antibacterial therapy, clinical recommendations.