

О. Ю. Губська¹, О. Є. Гріднев²¹ Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ² ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», Харків

Трансплантація фекальної мікробіоти: сучасний, ефективний і безпечний метод лікування інфекції *Clostridium difficile*

Трансплантація фекальної мікробіоти (ТФМ) є надійним та ефективним методом лікування рекурентної інфекції *Clostridium difficile*. Висвітлено кілька основних патогенетичних механізмів, які пояснюють ефективність ТФМ при лікуванні інфекції *C. difficile*. Основний акцент в огляді зроблено на аналізі положень практичних настанов з проведення ТФМ у клінічній практиці з деталізацією вимог, які пред'являють до відбору донорів, підготовки реципієнтів, способів введення ТФМ. Нині спектр показань до проведення ТФМ активно розширюється та охоплює не лише патологію шлунково-кишкового тракту, а і позакишкові захворювання. Відбір донорів з використанням спеціального опитувальника, співбесіди і виконання аналізів крові та калу обов'язково слід проводити перед ТФМ з метою зменшення ризику і запобігання будь-яким небажаним явищам. Покрокова ретельна підготовка фекалій та реципієнтів поряд з адекватним вибором способу доставки є ключовими моментами у проведенні ТФМ. Нині терапія інфекції *C. difficile* ґрунтується на негайній відміні антибіотика, який спричинив захворювання, тому що він може спровокувати рецидив захворювання. Для лікування первинного епізоду інфекції *C. difficile* рекомендують призначити ванкоміцин або фідаксоміцин, а не метронідазол. Доза ванкоміцину становить 125 мг перорально 4 рази на добу, фідаксоміцину — 200 мг двічі на добу протягом 10 днів. Рекомендована доза метронідазолу становить 500 мг перорально тричі на добу протягом 10 днів. ТФМ рекомендована пацієнтам з множинними рецидивами інфекції *C. difficile*, які не відповіли на адекватну антибіотикотерапію. Дані доказової медицини підтверджують, що ТФМ є відносно безпечним терапевтичним методом лікування з невеликою кількістю побічних дій.

Ключові слова: трансплантація фекальної мікробіоти, практичні настанови, фекальна суспензія, донор, реципієнт, безпечність, показання, особливості виконання.

Сучасна трансплантація фекальної мікробіоти (ТФМ) — дещо незвичний, з точки зору деяких лікарів та пацієнтів, метод лікування, який отримав світове визнання і відносно недавно впроваджений у практичну діяльність багатьох центрів. У нашій країні ТФМ ще не стала рутинною практикою. Багато фахівців мають сумнів щодо ефективності цієї процедури, висловлюючи критичні зауваження і формуючи зневажливе ставлення до ТФМ серед пацієнтів. Нижче наведено огляд даних доказової медицини найвищого рівня і проаналізовано положення чинних міжнародних практичних настанов, розроблених з урахуванням результатів систематичних оглядів і метааналізів.

Трансплантація фекальної мікробіоти: показання до проведення

Кілька авторитетних міжнародних товариств опублікували практичні рекомендації щодо проведення ТФМ: Американська колегія гастроентерологів (2013) [37], Європейське товариство клінічної мікробіології та інфекційних захворювань (2014) [10], Американське товариство інфекційних захворювань (IDSA) в спільно з Американським товариством епідеміології охорони здоров'я (SHEA) [26], Всесвітнє товариство невідкладної хірургії (WSES) [35]. Експерти зазначених медичних товариств одногосно підтримують доцільність виконання ТФМ при рецидивуючій інфекції *Clostridium difficile*, вважаючи його вискоефективним способом терапії.

Положення чинних міжнародних настанов з трансплантації фекальної мікробіоти

Настанови IDSA та SHEA (2017) [26]

- ТФМ рекомендована пацієнтам з численними рецидивами інфекції *C. difficile*, які не відповіли на адекватну терапію антибіотиками (сильна рекомендація, помірна якість доказів).

Настанови WSES (2019) [35]

- ТФМ є ефективним способом лікування пацієнтів з множинними рецидивами інфекції *C. difficile*, котрі не відповіли на оптимальну терапію антибіотиками (2С).

Подібність рекомендацій різних товариств зумовлена тим, що більшість проведених клінічних досліджень підтвердили високу результативність ТФМ у лікуванні рецидивуючої/рефрактерної інфекції *C. difficile*: ймовірність досягнення клінічного ефекту у таких хворих понад 90 %, що статистично значущо перевищує аналогічний показник при проведенні тривалої антибактеріальної терапії (20–30 %) [42].

На жаль, у зазначених рекомендаціях приділено недостатньо уваги власне ТФМ. Найповніше уявлення про особливості проведення ТФМ можна отримати з «Європейського консенсусу з ТФМ у клінічній практиці» (2017) [5]:

- ТФМ рекомендовано як метод лікування легкої і тяжкої рекурентної інфекції *C. difficile*. Рекомендується активне застосування ТФМ

у клінічній практиці (висока якість доказів; сильна рекомендація);

- ТФМ можна використовувати для терапії рефрактерної інфекції *C. difficile* (низька якість доказів; сильна рекомендація);
- нині недостатньо доказів для застосування ТФМ як методу лікування першого епізоду інфекції *C. difficile* (низька якість доказів; слабка рекомендація).

Європейські експерти не лише рекомендували проведення ТФМ для лікування рецидивуючої та рекурентної інфекції *C. difficile*, а і припустили можливість її використання при запальних захворюваннях кишечника (ЗЗК), синдромі подразненого кишечника (СПК), метаболічній патології, а також у педіатричній практиці [5]. Є багато даних щодо ефективності цього методу для лікування зазначеної гастроентерологічної патології і різних позакишкових захворювань (метаболічний синдром [41], системний склероз [46], аутизм [2], поліорганна патологія у тяжкохворих пацієнтів [24]. Ці дані дали підставу авторам оновленого систематичного огляду (J. Wang та співавт., 2019) сформулювати показання до виконання ТФМ (таблиця).

Бактерія *C. difficile*: що, як, чому?

Як виявив аналіз положень різних міжнародних настанов, основним показанням до проведення ТФМ нині є рекурентна/рецидивна ін-

Таблиця. Показання до проведення трансплантації фекальної мікробіоти (за J. Wang та співавт., 2019 [42])

Чинні показання

Рецидивуюча і рефрактерна інфекція *C. difficile*

Можливі показання до проведення процедури у найближчому майбутньому

Гастроентерологічні захворювання	Запальні захворювання кишечника (виразковий коліт, хвороба Крона)
	Функціональна патологія (синдром подразненого кишечника, запор)
Позакишкова патологія	Метаболічний синдром (цукровий діабет 2 типу, неалкогольний стеатогепатит)
	Ожиріння
	Автоімунні захворювання
	Хвороба Паркінсона
	Аутизм
	Системний склероз
	Ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура
	Мультирезистентні інфекції
	Поліорганна дисфункція у тяжкохворих пацієнтів

фекція *C. difficile*. Що це за мікроорганізм і яким чином він спричиняє захворювання? На перший погляд *C. difficile* — це невелика облігатна анаеробна грампозитивна паличка, яка навряд чи може серйозно вплинути на самопочуття людини. Однак це досить агресивний мікроорганізм, здатний утворювати і продукувати два потужних білкових токсини: токсин А (ентеротоксин TcdA) і токсин В (переважно цитотоксин TcdB). Деякі штами *C. difficile* виробляють бінарний токсин, що надає цим мікроорганізмам максимально високої патогенності. Зазвичай спори *C. difficile* можна виявити в товстому кишечнику людини, але нормальна мікробіота створює умови, які перешкоджають появі вегетативних форм патогену.

Тригером, який ініціює каскад патологічних процесів і полегшує проростання спор, розвиток інфекції *C. difficile*, а згодом і псевдомембранозного коліту, є прийом антибіотиків. Антибактеріальна терапія з використанням фторхінолонів, цефалоспоринів, пеніцилінів, макролідів, сульфаніламідів, тетрациклінів порушує мікробний пейзаж, змінює кишковий метаболізм вторинних жовчних кислот, створюючи передумови для колонізації кишечника спорами токсигенних штамів *C. difficile* [20]. Прогресуючий кишковий дисбіоз негативно позначається на стані кишкового бар'єра: зменшується товщина захисного шару слизу, різко знижується концентрація антимікробних пептидів і бактеріоцинів, руйнуються тісні міжклітинні контакти, збільшується проникність клітинної бар'єра. Вегетативні форми бактерій, починаючи активно рости та розмножуватися, виділяють токсини і руйнують інтестинальні епітеліальні клітини, при загибелі яких вивільняються інтерлейкін (ІЛ)-8 і хемокін-10. Усі ці чинники полегшують проникнення токсинів *C. difficile* в слизову оболонку кишечника і зумовлюють активацію поліморфноядерних нейтрофілів, лімфоїдних клітин [20]. Запускається каскад прозапальних реакцій з активним синтезом медіаторів запалення і пошкодженням слизової оболонки, формуванням виразок, некрозів, васкулітів. Морфологічні зміни в слизовій оболонці товстої кишки спричинені дією лише токсинів, самі бактерії *C. difficile* не мають інвазивних властивостей і зазвичай у підслизовий шар не проникають.

У 2017 р. з'явилися оновлені клінічні рекомендації з ведення клострідіальної інфекції в дітей та дорослих, запропоновані IDSA і SHEA [6]. Окремі положення рекомендацій наведено нижче.

C. difficile належить до найчастіших причин інфекційної діареї в закладах охорони здоров'я

[6]. Захворюваність на *C. difficile* є вищою в осіб віком понад 65 років, жінок, переважно білих.

Передача *C. difficile* зазвичай відбувається від людини до людини фекально-орально та/або у забруднених приміщеннях. Саме тому основними чинниками передачі збудника всередині шпиталів вважають руки медичного персоналу закладів охорони здоров'я (транзиторно спорами *C. difficile*) та контамінацію приміщень [11, 23, 34]. Метааналіз 19 досліджень виявив, що об'єднаний колонізаційний рівень *C. difficile* у шпиталях досягає 8,1% [48]. Медіана часу між ініціальною колонізацією та виникненням клострідіальної інфекції (КІ), тобто інкубаційний період, за результатами трьох досліджень становила 2–3 дні [27, 30]. Проте недавні дослідження встановили триваліший інкубаційний період — до 1 тиж та більший [9].

Чинники ризику клострідіальної інфекції

Основними чинниками ризику КІ визнано старший вік, наявність хронічних захворювань/коморбідність, перебування в стаціонарі та його тривалість [25, 32]. До чинників ризику, які модифікуються, належать призначення і тривалість антибіотикотерапії. Застосування будь-якого антибіотика може бути асоційоване з виникненням КІ, але певні класи антибіотиків асоціюються з найвищим ризиком виникнення КІ, зокрема цефалоспорино III/IV покоління [16], фторхінолони [31], карбапенеми [16] і кліндамицин [18]. Зміни інтестинальної мікробіоти, які виникають на тлі застосування антибіотиків, тривають довго та спостерігаються як на тлі лікування, так і протягом 3 міс після його припинення. Найвищий (з тенденцією до збільшення в 7–10 разів) ризик виникнення клострідіального коліту (КК) відзначають протягом прийому та/або першого місяця після застосування антибіотиків [16]. Іншим важливим чинником ризику КК є хіміотерапія у хворих на рак, що пов'язано з імуносупресивною дією та нейтропенією на тлі застосування антибіотиків [3, 13]. Хірургічні втручання на органах черевної порожнини, хірургічні маніпуляції на шлунково-кишковому тракці (ШКТ) і ентєральне харчування хворих також визнано чинниками ризику виникнення КК [4, 39].

Триває вивчення зв'язку КІ з використанням кислотознижувальних препаратів, зокрема інгібіторів протонної помпи (ІПП) [29]. Тривалий прийом ІПП призводить до зменшення різноманітності мікробного пейзажу кишечника [36] та є чинником ризику виникнення КІ. Тому ІПП,

які не є вкрай необхідними хворому з наявною КІ (КК), слід негайно відмінити. Статистично значущих доказів профілактики КІ завдяки припиненню застосування ІПП недостатньо.

Особливості перебігу кlostридіальних колітів

Кlostридіальний коліт — це наявність симптоматики (зазвичай діареї) та/або ендоскопічних/гістологічних ознак псевдомембранозного коліту (ПМК) в осіб з доведеною наявністю токсину та/або культури *C. difficile* в калі. Тому діагностику КІ слід проводити особам з груп ризику (див. вище) за наявності збільшеної частоти неоформлених випорожнень (більше ніж тричі на добу) з нез'ясованих причин. Не рекомендується повторювати дослідження фекалій протягом 7 найближчих днів після одного епізоду діареї та обстежувати безсимптомних хворих.

Профілактика кlostридіальної інфекції

На особливу увагу заслуговують рекомендації, пов'язані з епідеміологічними заходами з профілактики поширення КІ (перебування хворих на КІ в окремих палатах з окремими туалетними кімнатами для запобігання передачі інфекції іншим хворим та персоналу стаціонарів). Пацієнти з підозрою на КІ також мають бути ізольовані до отримання результатів обстеження. Термін перебування хворих в ізоляторах — не менше ніж 48 год після закінчення діареї.

Сучасні рекомендації наголошують на необхідності вжиття відповідних протиепідемічних заходів для профілактики поширення інфекції при роботі з хворими зі встановленою КІ: використання персоналом гумових рукавичок та окремого одягу; обробка/миття рук до та після зняття рукавичок милом або наявними гігієнічними засобами, які містять спирт. Віддають перевагу миттю рук з милом через краще видалення спор при змиванні водою. Це є процедурою вибору після прямого контакту з фекаліями або ділянками, що піддавалися (могли піддаватися) фекальній контамінації. Необхідно також заохочувати пацієнтів регулярно мити руки з милом для зменшення забруднення шкіри, одягу, ліжка, палати спорами. При роботі з хворими на КІ рекомендують використовувати одноразове обладнання та бути впевненими в ретельній обробці спорицидними дезінфектантами обладнання, яке використовують, зокрема під час кінцевої обробки палати, в якій перебував хворий.

Нині відсутні дані щодо доведеної профілактичної ролі пробіотиків у первинній профілактиці КІ.

Вибір підходу до лікування КК визначається особливостями перебігу захворювання (перший епізод/або рецидив (який за рахунком?)), тяжкістю перебігу та наявністю ускладнень. Основною лікувальною стратегією у хворих на КК є припинення прийому антибіотиків якомога швидше. З іншого боку, емпіричне призначення спеціальних антибіотиків для лікування КК слід розпочати якомога раніше, не чекаючи на результати лабораторних досліджень, особливо у разі фульмінантного перебігу захворювання. При ініціальному лікуванні першого епізоду КК призначають ванкоміцин, фідаксоміцин або метронідазол. Перших два антибіотики є препаратами першої лінії.

В останніх 30 років метронідазол та ванкоміцин були основними антибіотиками, які використовували в лікуванні КК. У 1980—1990-х проведено порівняльні дослідження ефективності метронідазолу та ванкоміцину. Відмінностей за результатами лікування не встановлено (кожен з рукавів дослідження включав не більше ніж 50 хворих) [38, 44]. У 2000 р. рандомізоване плацебоконтрольоване дослідження виявило наявність певних переваг перорального ванкоміцину над метронідазолом [17]. Так, частота виліковування в групі хворих на КК, яка приймала ванкоміцин у дозі 125 мг 4 рази на добу, становила 97%, тоді як у групі, яка приймала метронідазол у дозі 250 мг 4 рази на добу — 84% ($p < 0,006$). Результати інших порівняльних досліджень у хворих на тяжкий КК також свідчили про переваги перорального прийому ванкоміцину (97%) над метронідазолом (76%; $p < 0,02$). Майже в усіх рандомізованих клінічних дослідженнях (РКД) порівнювали ефективність 10-денного курсу антибіотикотерапії. Така тривалість курсу сприяла усуненню симптоматики у більшості пацієнтів. Однак у деяких хворих відповідь на лікування може бути відтермінованою, особливо якщо пацієнт уже лікувався метронідазолом [45]. Цій категорії пацієнтів у разі відтермінованого поліпшення від лікування з використанням метронідазолу можна призначати 14-денний курс [7]. Важливо пам'ятати, що лікування метронідазолом за можливості має бути обмежене лише одним курсом через нейротоксичність препарату, асоційовану з тривалим режимом застосування та/або повторними призначеннями [21, 47].

Історично дещо пізніше для лікування КК FDA був ухвалений препарат фідаксоміцин. Цей препарат призначають традиційно по 200 мг двічі на добу. Рекомендований стандартний термін лікування становить 10 днів. За неможливості

призначення препаратів ванкоміцину/фідаксоміцину для лікування першого епізоду нетяжкого перебігу КІ можна застосовувати метронідазол. Рекомендована доза метронідазолу — 500 мг тричі на добу перорально протягом 10 днів.

Ефективність ванкоміцину та перорального фідаксоміцину порівняли у двох РКД [8, 22]. Первинними та вторинними точками спостереження за ефективністю антибіотиків з антикlostридіальною активністю були припинення діареї на 10-й день лікування та відсутність рецидивів протягом 25 днів після лікування. За результатами досліджень, частота припинення діареї практично не відрізнялася в обох групах: у групі фідаксоміцину — 88 %, у групі ванкоміцину — 86 % (відносний кумулятивний ризик (RR) — 1,0; 95 % довірчий інтервал (ДІ) 0,98—1,1). Частота випадків відсутності діареї/рецидиву після лікування протягом 25 днів (стійка клінічна відповідь) була вищою в групі фідаксоміцину порівняно з ванкоміцином (71 і 57 %; RR — 1,2, 95 % ДІ 1,1—1,4). Аналіз результатів північноамериканського дослідження продемонстрував також, що у хворих на КК на тлі призначення фідаксоміцину був меншим ризик росту ванкоміцин-резистентних штамів ентерококів та кандид [28], що також свідчило на користь препаратів фідаксоміцину.

Імовірно, ефективними в плані лікування КК, але зі значно меншою доказовою базою, є нітазоксанид та фузидинова кислота. До додаткових антимікробних агентів з недостатньою кількістю доказів для рекомендацій щодо лікування первинного епізоду КК належать рифаксимін, тигециклін та бацитрицин.

Фульмінантний перебіг КК потребує особливого підходу до лікування хворих. Клінічно він виявляється гіпотензією, шоком, кишковою непрохідністю або токсичним мегаколоном. У разі фульмінантного коліту препаратом вибору є ванкоміцин, який призначають перорально (режим вибору). У разі токсичного мегаколону ванкоміцин призначають у дозі 500 мг 4 рази на добу з паралельним уведенням близько 100 мл фізіологічного розчину в ретенційній клізмі кожні 6 год. Метронідазол призначають внутрішньовенно по 500 мг кожні 8 год разом з пероральним/ректальним ванкоміцином, особливо за клінічної картини токсичного мегаколону. За наявності показань до хірургічного лікування фульмінантного перебігу КІ виконують здебільшого субтотальну колектомію зі збереженням прямої кишки. Відвідна петля ілеостоми з промиванням кишки та антероградним уведенням ванкоміцину є альтернативною можливістю поліпшити прогноз та запобігти ускладненням.

Лікування першого рецидиву КІ рекомендують проводити: пероральним ванкоміцином (звужений або пульс-режим, якому віддають перевагу над стандартним, 10-денний, повторний прийом) або 10-денним курсом фідаксоміцину (має переваги над ванкоміцином), або стандартним 10-денним курсом ванкоміцину, який є кращим за стандартний повторний курс метронідазолу (особливо, якщо метронідазол уже використовували у лікуванні першого епізоду КК). Антибіотикотерапія для хворих з подальшими рецидивами КК передбачає пероральну терапію ванкоміцином у звуженому або пульс-режимі та стандартний курс перорального ванкоміцину з продовженням лікування рифаксиміном або фідаксоміцином.

Частоту рецидивів КК продовжують вивчати. Відомо, що близько 25 % хворих на КК, які раніше отримували лікування ванкоміцином, мали хоча б один рецидив [8, 22]. Рецидиви виникають унаслідок інфікування тими самими або іншими штамми *C. difficile*, але в клінічній практиці диференціювати ці два механізми неможливо. До того ж підходи до лікування рецидиву або нового інфікування *C. difficile* не відрізнятимуться.

При частих рецидивах і після невдалих спроб антибіотикотерапії попередніх епізодів КК рекомендують виконання ТФМ. Цей підхід успішно використовують у розвинених країнах для корекції інтестинального дисбіозу, який є прогнозованим наслідком повторних курсів антибіотикотерапії [1, 14, 15]. Ефективність і успішність лікування рецидивів кlostридіальної інфекції також залежить від способу введення фекальної мікробіоти (ФМ): 77—94 % при введенні верхнім способом (до проксимальних відділів тонкої кишки) і 80—99 % — введенні нижнім (інстиляції в товсту кишку). За даними літератури, станом на березень 2016 р. було проведено понад 1945 ТФМ. Результати першого проспективного РКД порівняльної ефективності стандартної антибіотикотерапії і ТФМ опубліковано у 2013 р. [40]. Також проведено порівняльні дослідження ефективності ТФМ і антибіотикотерапії, різних способів доставки ФМ тощо. За результатами найбільшого РКД, ефективність ТФМ у разі введення матеріалу в клізмі становила 50 %. Цей показник збільшувався до 75 % після двох процедур і до 90 % — після трьох трансплантацій і більше.

На результати ефективності ТФМ впливає якісний відбір донорів і реципієнтів, частота/кількість попередніх епізодів КК і попередні режими антибіотикотерапії.

Потенційними кандидатами для ТФМ є хворі з множинними рецидивами КК після попередніх

невдалих спроб лікування таргетними антибіотиками. Відсутні чіткі відомості щодо кількості рецидивів до призначення ТФМ. На думку експертів, їх має бути принаймні два (три) [12, 43]. ТФМ призначають також при рецидивах КІ у хворих на ЗЗК, проте ефективність ТФМ є меншою, ніж в осіб без ЗЗК [19].

Окремої уваги потребує відбір донорів для запобігання передачі реципієнту трансмісійних інфекцій. Більшість досліджень свідчать про необхідність призначення реципієнтам коротких курсів терапії препаратами ванкоміцину («індукційних курсів») протягом 3–4 днів до проведення ТФМ для зниження навантаження вегетативними формами *S. difficile*. Також рекомендують обговорювати з пацієнтом шлях уведення ФМ з урахуванням його уподобань [33].

Відбір донорів для трансплантації фекальної мікробіоти: ретельний і скрупульозний скринінг

Положення чинного Європейського консенсусу передбачають проведення ретельного відбору осіб-донорів фекального матеріалу з дотриманням численних вимог. На думку багатьох експертів, ключовим моментом для ефективної ТФМ є відбір адекватного донора.

Крім ретельного аналізу медичної документації і анамнестичних даних, європейські норми ТФМ рекомендують особам, які бажають стати донорами калових мас, пройти планове обстеження, здавши аналізи калу і крові, а також письмово відповісти на питання спеціально розробленого опитувальника. Для зменшення можливих ризиків вік донора не має перевищувати 60 років.

Положення Європейського консенсусу щодо трансплантації фекальної мікробіоти (2017) [5]

Рекомендація

Потенційні донори для ТФМ перед проведенням процедури мають пройти медичну співбесіду для вивчення анамнезу і заперечення чинників ризику (низька якість доказів; сильна рекомендація).

Основна мета ретельного відбору донорів — зменшити і запобігти побічним ефектам, пов'язаним з інфузією фекального матеріалу.

Спектр захворювань/станів, які необхідно заперечити при проведенні первинного скринінгу потенційних донорів

Інфекційні захворювання:

- обтяжений анамнез з ВІЛ, НВВ НСВ, сифілісу, Т-лімфотропного вірусу людини I або II типу, малярії, трипаносомозу, туберкульозу;

- діагностована системна інфекція, не контрольована на момент донорства;
- прийом препаратів, які не мають офіційних показань до застосування;
- небезпечна сексуальна поведінка (анонімні сексуальні контакти, сексуальні контакти з пов'язаними, наркоманами, особами, інфікованими ВІЛ, вірусними гепатитами, сифілісом; обтяжений анамнез за захворюваннями, які передаються статевим шляхом);
- раніше перенесена трансплантація (як реципієнт) тканини/органу;
- уведення препаратів крові (< 12 міс);
- обтяжений анамнез за випадковим уколом голкою (< 6 міс);
- недавнє (< 6 міс) нанесення татуювань, виконання пірсингу, акупунктури;
- недавнє проведення медикаментозного лікування в містах з незадовільними гігієнічними умовами;
- ризик трансмісії захворювань, спричинених пріонами;
- недавнє перенесений паразитоз/інфекційні захворювання, спричинені ротавірусом, *Giardia lamblia* та іншими мікроорганізмами, які вражають шлунково-кишковий тракт;
- недавнє (< 6 міс) перебування в тропічних країнах, країнах з високим ризиком розвитку інфекційних захворювань/діареї мандрівників;
- недавнє (< 6 міс) проведена вакцинація з використанням живих ослаблених вірусів, за умови наявності потенційного ризику трансмісії;
- працівники охорони здоров'я (для заперечення ризику трансмісії мультирезистентних організмів);
- індивідуальна робота з тваринами (для заперечення ризику трансмісії зоонозних інфекцій).

Патологія шлунково-кишкового тракту, метаболічні та неврологічні захворювання:

- обтяжений анамнез за синдромом подразненого кишечника, запальними захворюваннями кишечника, функціональним хронічним запором, целиацією, іншими хронічними гастроентерологічними захворюваннями;
- обтяжений анамнез за хронічними, системними автоімунними захворюваннями із залученням у патологічний процес шлунково-кишкового тракту;
- недавня поява діареї, гематохезису (кров у калі);
- обтяжений анамнез за неврологічними/нейродегенеративними захворюваннями;
- обтяжений анамнез за психічною патологією;
- надлишкова маса тіла або ожиріння (індекс маси тіла > 25 кг/м²).

Медичні препарати, які можуть несприятливо вплинути на склад кишкової мікробіоти:

- недавній (< 3 міс) прийом антибіотиків, імуносупресантів, хіміопрепаратів;
- тривалий прийом інгібіторів протонної помпи.

Крім планового скринінгу, донори мають пройти ще одне обстеження в день здачі фекального матеріалу. Такий ретельний відбір необхідний для запобігання інфікуванню реципієнтів і зниження ризику розвитку небажаних явищ після ТФМ. Відповідно до сучасних уявлень «ідеальним» донором калових мас може бути чоловік/дружина або близький родич хворого. Використання фекального матеріалу таких донорів дає змогу максимально знизити ризик трансмісійних інфекцій.

Положення Європейського консенсусу з трансплантації фекальної мікробіоти (2017) [5]

Рекомендація

Донори, відібрані для ТФМ, мають пройти лабораторне обстеження (аналіз зразків крові та калу принаймні за 4 тиж до донорства). За потреби обстеження може бути проведено повторно через 8 тиж (низька якість доказів; сильна рекомендація).

Первинна мета обстеження полягає у запереченні інфекційних захворювань у донора, які можуть потенційно передаватися реципієнту.

Спектр необхідного лабораторного обстеження донорів фекального матеріалу

Інфекційна патологія:

- цитомегаловірус;
- вірус Епштейна – Барр;
- гепатит А;
- HBV, HCV;
- сифіліс;
- гепатит Е;
- ВІЛ-1 та ВІЛ-2;
- *Entamoeba histolytica*.

Клінічно-біохімічне дослідження крові:

- повний клінічний аналіз крові;
- С-реактивний протеїн і швидкість осідання еритроцитів;
- альбумін;
- креатинін і електроліти;
- амінотрансферази, білірубін, γ -глутамілтранспептидаза, лужна фосфатаза.

Дослідження крові в специфічних ситуаціях:

- антитіла до людського Т-лімфотропного вірусу I та II типу;
- *Strongyloides stercoralis*.

Загальний аналіз калу:

- визначення *C. difficile*;
- визначення кишкових патогенів, зокрема *Salmonella*, *Shigella*;
- визначення *Campylobacter*, *Escherichia coli* O157 H7, *Yersinia*, ванкоміцин-резистентних ентерококів, метицилін-резистентних *Staphylococcus aureus*, грамнегативних мультирезистентних бактерій;
- норовіруси;
- антигени та/або кислотостійке забарвлення на *Giardia lamblia* і *Cryptosporidium parvum*;
- найпростіші (зокрема *Blastocystis hominis*) і гельмінти;
- аналіз калу на приховану кров.

Однак у низці випадків, наприклад, за наявності у пацієнта генетично зумовлених захворювань (ЗЗК), перевагу віддають використанню калу донорів, які не мають родинних зв'язків з реципієнтом. Ще одним важливим моментом первинного обстеження є часовий інтервал від проведення скринінгу до здачі калових мас. На думку деяких фахівців, він має бути якомога коротшим для запобігання можливій вторинній контамінації фекалій.

Положення Європейського консенсусу з трансплантації фекальної мікробіоти (2017) [5]

Рекомендація

Донори, які успішно пройшли первинний скринінг, мають пройти додаткове обстеження в день збору фекального матеріалу для заперечення будь-якого потенційно небезпечного захворювання, котре недавно виникло (низька якість доказів; сильна рекомендація).

Скринінг донорів у день здачі матеріалу для заперечення будь-яких несприятливих станів, які виникли недавно:

- ознаки і симптоми ураження шлунково-кишкового тракту, які нещодавно з'явилися, наприклад, діарея, нудота, блювання, абдомінальний біль, жовтяниця;
- недавня поява загального нездужання, зокрема лихоманки, болю в горлі, збільшення лімфатичних вузлів;
- прийом антибіотиків або інших препаратів, здатних негативно вплинути на стан кишкової мікробіоти, новий сексуальний партнер або подорож за кордон після проведення останнього скринінгу;
- недавня ін'єкція речовин, здатних спричинити несприятливі наслідки для реципієнта;
- перебування в тропічних регіонах — контакт з кров'ю людини (уколи, рана, пірсинг, татування), сексуальна поведінка високого ризику;

- діарея (більше трьох випорожнень кишечника неоформленим або рідким калом протягом доби) серед членів сім'ї (зокрема дітей) протягом 4 тиж до донорства.

Фекальний матеріал: свіжий або заморожений?

Отриманий фекальний матеріал не використовують відразу для проведення трансплантації, спочатку калові маси мають пройти спеціальну обробку, тому що для ТФМ використовують суспензію фекалій, яку можна приготувати зі свіжих або заморожених фекалій. Усі зазначені настанови передбачають можливість застосування як свіжих, так і заморожених фекалій. Це зумовлено наявністю доказової бази щодо застосування цих двох видів калу. Встановлено, що ефективність ТФМ не залежить від типу використаних фекалій. Європейські експерти чітко регламентують мінімальну і середню кількість фекального матеріалу, оптимальний час доставки його в лабораторію і вимоги до приміщень, в яких проводиться обробка калу.

Положення Європейського консенсусу з трансплантації фекальної мікробіоти (2017) [5]

Рекомендації

Заморожені фекальні маси можна використовувати для проведення ТФМ.

Мінімальний перелік дій, які необхідно виконати, готуючи заморожені фекалії до ТФМ, наведено нижче (середня якість доказів; сильна рекомендація).

Мінімальний перелік дій для підготовки свіжих/ заморожених фекалій

Свіжі калові маси:

- свіжі калові маси необхідно обробляти протягом 6 год після дефекації;
- для захисту анаеробних бактерій слід максимально швидко забезпечити правильне зберігання та обробку матеріалу;
- в очікуванні подальшої обробки зразок калових мас можна зберігати за температури навколишнього середовища (20–30 °С);
- за можливості, слід зберігати і обробляти фекальний матеріал в анаеробних умовах;
- мінімальна кількість калу, яку слід використовувати для ТФМ, становить 30 г;
- фекальний матеріал слід розчинити у фізіологічному розчині за допомогою блендера або мануального впливу, потім просіяти для запобігання засміченню шприца і трубок під час інфузії;

- усі зазначені заходи слід проводити в спеціальному приміщенні, використовуючи дезінфікуючі матеріали, ефективні проти спороутворювальних бактерій;
- під час готування фекального матеріалу необхідно використовувати захисні рукавички та маски.

Заморожені фекальні маси:

- слід використовувати як мінімум 30 г фекалій донора і 150 мл фізіологічного розчину;
- перед заморожуванням калу слід додати гліцерин у кінцевій концентрації 10 %;
- фінальну суспензію калових мас слід маркувати, зареєструвати і зберігати за температури –80 °С;
- у день інфузії фекального матеріалу суспензію калових мас слід розморозити в теплій (37 °С) водяній бані та настоювати протягом 6 год після відтаювання;
- після відтаювання можна додати фізіологічний розчин для отримання бажаного обсягу суспензії;
- слід уникати повторного розморожування і заморожування фекального матеріалу.

Європейські експерти більш прихильно ставляться до використання заморожених калових мас, вважаючи такий метод ТФМ оптимальним для створення банку фекального матеріалу і стандартизації процесу ТФМ. Крім того, він дає змогу використовувати фекальні маси за потребою, без затримки, зумовленої проведенням скринінгу.

Рекомендація щодо додаткового введення гліцерину пояснюється його властивостями: він захищає мікробні клітини від ушкодження під час заморожування на відміну від етанолу, який руйнує мікроорганізми. Жорстку вимогу щодо зберігання фекального матеріалу за температури –80 °С експерти пояснюють необхідністю збереження мікробної популяції, але припускають можливість зберігання зразків при вищій температурі (–20 °С). Фахівці пояснюють, що тривале перебування зразків калу за такого температурного режиму небажане, тому що в таких умовах зберігається активність деяких ферментів, що призводить до деградації чутливої мікробної популяції (наприклад, штамів *Bacteroidetes*).

Підготовка реципієнтів

З огляду на джерело отримання донорського матеріалу і на найімовірніший спосіб введення фекальної суспензії, пацієнти, яких готують до проведення ТФМ, потребують психологічної, медикаментозної та інформаційної підтримки.

Положення Європейського консенсусу з трансплантації фекальної мікробіоти (2017) [5]

Рекомендації

*Пацієнтам з рекурентною інфекцією *C. difficile* слід рекомендувати прийом ванкомицину або фідаксоміцину як мінімум протягом трьох днів до проведення ТФМ. Прийом антибіотиків слід припинити за 12–48 год до інфузії фекальних мас (середня якість доказів; сильна рекомендація).*

Безпосередньо перед проведенням ТФМ реципієнтів слід підготувати до процедури ТФМ за допомогою очищення кишечника з використанням поліетиленгліколю (якщо інфузію фекального матеріалу проводимуть під час верхньої ендоскопії або колоноскопії) (низька якість доказів; слабка рекомендація).

Короткочасний прийом антибактеріальних препаратів перед ТФМ необхідний для пригнічення кишкової популяції *C. difficile*. Якщо проведення ТФМ заплановано у хворих з іншою патологією, наприклад, ЗЗК, немає переконливих доказових даних про доцільність прийому антибіотиків, навіть якщо попередній прийом антимікробних засобів може потенційно збільшити клінічну ефективність процедури.

Рутинне очищення кишечника слід використовувати при виборі «нижнього» способу доставки фекального матеріалу. Доведено, що лаваж кишечника може зменшити забрудненість *C. difficile*, тому виконання цієї процедури вважають доцільним навіть при введенні фекальної суспензії крізь верхні відділи шлунково-кишкового тракту. Експерти зазначають, якщо як спосіб доставки обрана ретенційна клізма, то необхідності в повному лаважі кишечника немає.

Деякі фахівці радять пацієнтам за 1 год до проведення ТФМ прийняти лоперамід, щоб фекальний трансплантат залишався в кишечнику як мінімум протягом 4 год. Однак ця рекомендація не включена в положення Європейського консенсусу.

Засоби доставки фекального матеріалу

Засоби доставки фекального матеріалу, які використовують нині, умовно поділяють на верхній (пероральні капсули), середній (за допомогою езофагогастродуоденоскопії або назогастрального, назоеюнального, назодуоденального зонда) і нижній (за допомогою колоноскопії або ретенційної клізми).

У літературі обговорюється ефективність різних способів введення фекальних суспензій. У багатьох систематичних оглядах і метааналізах показано, що нижній спосіб доставки під час ко-

лоноскопії дає змогу отримати вищі показники при лікуванні рекурентної інфекції *C. difficile* і має такий самий профіль безпечності, як і інші способи введення. Залежно від загального стану пацієнтів експерти передбачають можливість введення донорських фекалій у правий або лівий відділ товстого кишечника. Фахівці наголошують на відсутності необхідності в розподілі суспензії калових мас по кишечнику невеликими порціями, тому що вона все одно поширюватиметься по товстому кишечнику завдяки його перистальтичній активності (200–500 мл фекальної суспензії, отриманої з 20–100 г калу, може бути максимально безпечно доставлена в товстий кишечник порівняно з іншими локаціями).

Положення Європейського консенсусу з трансплантації фекальної мікробіоти (2017) [5]

Рекомендації

За можливості донорський фекальний матеріал слід увести у праві відділи товстого кишечника крізь робочий канал колоноскопа. У разі тяжкого перебігу коліту для забезпечення безпеки фекальна суспензія може бути введена у ліві відділи кишечника (висока якість доказів; сильна рекомендація).

ТФМ можна проводити за допомогою клізми. Пацієнти мають бути проінформовані про необхідність утримувати інфузований матеріал як мінімум протягом 30 хв, перебуваючи в положенні на спині для зменшення інтенсивності позивів на дефекацію. Процедуру згодом можна повторити (низька якість доказів; сильна рекомендація).

ТФМ можна проводити крізь верхні відділи шлунково-кишкового тракту. Фекальна суспензія може бути введена крізь робочий канал гастроскопа або назогастральний, назоеюнальний зонд, а також крізь гастростому. Після інфузії пацієнту слід перебувати в положенні лежачи на правому боці під кутом 45° протягом 4 год для запобігання аспірації (висока якість доказів; сильна рекомендація).

ТФМ може бути проведена за допомогою ретенційної клізми. Такому способу введення віддають перевагу в дітей, тяжкохворих пацієнтів, яким протипоказано проведення колоноскопії. Перевагами цієї методики є вільне здійснення повторних трансплантацій, мала інвазивність та економічна доступність.

Є кілька особливостей при введенні фекальної суспензії крізь верхні відділи шлунково-кишкового тракту. Слід використовувати менший об'єм суспензії (25–50 мл). Великі об'єми (до 500 мл) можна вводити у разі інфузії матеріалу крізь назоеюнальний зонд протягом тривалого часу. Деякі автори рекомендують признача-

ти прокінетики та ІІІ пацієнтам, яким планують проведення ТФМ крізь верхні відділи шлунково-кишкового тракту. Однак європейські експерти вважають це недоцільним через можливу побічну дію і вплив на мікробіоту.

Однією з перспективних методик ТФМ вважають прийом пероральних капсул, які містять фекальні маси. Припускають, що використання пероральних капсул дасть змогу збільшити доступність ТФМ-терапії та підвищити прихильність пацієнтів до лікування.

Небажані явища

Незважаючи на всі запобіжні заходи, які вживають перед проведенням ТФМ, процедура може ускладнитися небажаними явищами.

Небажані явища при трансплантації фекальної мікробіоти (за J. Wang та співавт., 2019 [42])

Легкого ступеня тяжкості:

- абдомінальний дискомфорт;
- діарея/запор;
- здуття;
- гурчання в животі;
- метеоризм;
- нудота/блювання (переважно при пероральному способі ТФМ);
- транзиторна лихоманка.

Тяжкі:

- ускладнення ендоскопії (кровотеча, перфорація);
- перитоніт (у пацієнтів, які перебувають на діалізі);
- небажані явища, пов'язані з проведенням седації;
- пневмонія;
- трансмісія кишкових патогенів;
- загострення запального захворювання кишечника;
- інфекція/сепсис;
- постінфекційний синдром подразненої кишки.

Потенційні:

- трансмісія недиагностованого інфекційного початку, здатна спричинити захворювання через кілька років (наприклад, гепатит С, ВІЛ);
- індукція хронічного захворювання, спровокованого зміною кишкової мікробіоти (ожиріння, діабет, атеросклероз, запальне захворювання кишечника, рак товстого кишечника, неалкогольна жирова хвороба печінки, синдром подразненої кишки, астма, аутизм).

Трансплантація фекальної мікробіоти: безпека

У літературі описано клінічні випадки виконання ТФМ у літніх і тяжкохворих пацієнтів з імунодефіцитом як крізь верхні, так і крізь

нижні відділи шлунково-кишкового тракту. Однак частота виникнення серйозних небажаних ефектів у реципієнтів, які перенесли ТФМ крізь верхні відділи шлунково-кишкового тракту, значно перевищувала таку в осіб, яким фекальну суспензію вводили крізь нижні відділи шлунково-кишкового тракту. Найпоширенішим небажаним явищем у таких випадках була аспіраційна пневмонія, яка асоціювалась з появою нудоти/блювання при використанні назогастрального або назоеюнального зонда. Підвищення температури однаково часто реєстрували при обох способах проведення ТФМ.

Положення Європейського консенсусу з трансплантації фекальної мікробіоти (2017) [5]

Рекомендації

Проведення ТФМ в імунокомпрометованих і тяжкохворих пацієнтів визнано безпечним незалежно від способу введення фекальних мас. У тяжкохворих пацієнтів найкращим способом є інфузія фекальної суспензії за допомогою клізм (низька якість доказів; сильна рекомендація).

*Інфузію фекальних мас можна повторити в разі терапевтичної неефективності або клінічного рецидиву інфекції *C. difficile* (висока якість доказів; сильна рекомендація).*

Зареєстровано кілька летальних випадків після виконання ТФМ: один з них пов'язаний з аспірацією фекального матеріалу під час седації при проведенні ТФМ за допомогою колоноскопії, інший був спричинений регургітацією фекального матеріалу, введеного в дванадцятипалу кишку під загальною анестезією. У ще одного пацієнта розвинувся септичний шок і токсичний мегаколон, згодом цей хворий помер під час резекції товстого кишечника. Саме тому чинні положення міжнародних настанов передбачають ретельний відбір донорів і максимально чітко регламентують особливості проведення самої процедури, а також поведінку реципієнта після виконання ТФМ.

Європейські експерти припускають можливість повторних трансплантацій при тяжкому перебігу інфекції *C. difficile*, особливо за наявності ендоскопічних ознак псевдомембранозного коліту для досягнення клінічної ремісії. Ефективність ТФМ також залежить від кількості введеної фекальної суспензії, розмір якої відповідно збільшується при повторних трансфузіях.

Чинниками ризику малої ефективності ТФМ є невеликий об'єм донорських фекалій, тяжкий коліт і/або триває прийом антибіотиків, спосіб введення. У разі неефективності ТФМ фахівці

рекомендують розглянути доцільність повторного проведення процедури з використанням фекалій іншого донора. Згідно з даними літератури, повторні ТФМ підвищують ймовірність досягнення клінічної ремісії у хворих ЗЗК.

Моніторинг

Після виконання ТФМ експерти рекомендують ретельно спостерігати за станом пацієнтів.

Положення Європейського консенсусу з трансплантації фекальної мікробіоти (2017) [5]

Рекомендації

Короткостроковий моніторинг:

- слід ретельно спостерігати за станом реципієнтів, які перенесли ТФМ, у зв'язку з можливою появою ранніх ускладнень, спричинених проведенням процедури (низька якість доказів; слабка рекомендація).

Тривалий моніторинг:

- періодичність та тривалість спостереження за пацієнтами, в яких розвинулися небажані явища, точно не встановлені. Спостереження

має передбачати лабораторний моніторинг і аналіз отриманих даних (низька якість доказів; слабка рекомендація);

- за станом пацієнтів, які успішно перенесли ТФМ, слід спостерігати протягом щонайменше 8 тиж (низька якість доказів; сильна рекомендація).

Тривалість періоду, протягом якого слід спостерігати за пацієнтом, не встановлена. Якщо проведення ТФМ виявилось успішним і клінічні симптоми захворювання почали прогресивно зменшуватися, то європейські експерти не рекомендують повторно визначати *C. difficile* в калових масах, оскільки токсини цієї бактерії можуть зберігатися у фекаліях протягом кількох тижнів.

Отже, ТФМ — ефективний і безпечний терапевтичний метод лікування інфекції *C. difficile*. Інфузія фекальних мас здорового донора в шлунково-кишковий тракт реципієнта дає змогу відновити мікробний пейзаж, зменшити кількість вегетативних форм *C. difficile*, сприяє швидкому одужанню та зменшенню витрат, пов'язаних з рекурентною інфекцією *C. difficile*.

Конфлікту інтересів немає.

Збір та опрацювання матеріалу, написання статті проведено авторами спільно.

Список літератури

1. Aas J., Gessert C.E., Bakken J.S. Recurrent *Clostridium difficile* colitis: case series involving 18 patients treated with donor stool administered via a nasogastric tube // *Clin. Infect. Dis.* — 2003. — Vol. 36. — P. 580—585.
2. Aroniadis O.C., Brandt L.J. Fecal microbiota transplantation: past, present and future // *Curr. Opin. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 29. — P. 79e84.
3. Bilgrami S., Feingold J.M., Dorsky D. et al. Incidence and outcome of *Clostridium difficile* infection following autologous peripheral blood stem cell transplantation // *Bone Marrow Transplant.* — 1999. — Vol. 23. — P. 1039—1042.
4. Bliss D.Z., Johnson S., Savik K. et al. Acquisition of *Clostridium difficile* and *Clostridium difficile*-associated diarrhea in hospitalized patients receiving tube feeding // *Ann. Intern. Med.* — 1998. — Vol. 129. — P. 1012—1019.
5. Cammarota G., Ianiro G., Tilg H. et al. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice // *Gut.* — 2017. — Vol. 66. — P. 569—580. Doi: 10.1136/gutjnl-2016-313017.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Vital signs: prevention *Clostridium difficile* infection. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2012. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6109a3.htm>. Accessed 9 March 2016.
7. Cohen S.H., Gerding D.N., Johnson S. et al., Society for Healthcare Epidemiology of America; Infectious Diseases Society of America. 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. — Vol. 31. — P. 431—455.
8. Cornely O.A., Crook D.W., Esposito R. et al., OPT-80—004 Clinical Study Group. Fidaxomicin versus vancomycin for infection with *Clostridium difficile* in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial // *Lancet. Infect. Dis.* — 2012. — Vol. 12. — P. 281—289.
9. Curry S.R., Muto C.A., Schlackman J.L. et al. Use of multilocus variable number of tandem repeats analysis genotyping to determine the role of asymptomatic carriers in *Clostridium difficile* transmission // *Clin. Infect. Dis.* — 2013. — Vol. 57. — P. 1094—1102.
10. Debast S.B., Bauer M.P., Kuijper E.J. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection // *Clin. Microbiol. Infect.* — 2014. — Vol. 20 (suppl. 2). — P. 1—26.
11. Fawley W.N., Wilcox M.H. Molecular epidemiology of endemic *Clostridium difficile* infection // *Epidemiol. Infect.* — 2001. — Vol. 126. — P. 343—350.
12. Fischer M., Sipe B.W., Rogers N.A. et al. Faecal microbiota transplantation plus selected use of vancomycin for severe-complicated *Clostridium difficile* infection: description of a protocol with high success rate // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2015. — Vol. 42. — P. 470—476.
13. Gorschlüter M., Glasmacher A., Hahn C. et al. *Clostridium difficile* infection in patients with neutropenia // *Clin. Infect. Dis.* — 2001. — Vol. 33. — P. 786—791.
14. Gough E., Shaikh H., Manges A.R. Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent *Clostridium difficile* infection // *Clin. Infect. Dis.* — 2011. — Vol. 53. — P. 994—1002.
15. Guo B., Harstall C., Louie T. et al. Systematic review: faecal transplantation for the treatment of *Clostridium difficile*

- associated disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2012. — Vol. 35. — P. 865–875.
16. Hensgens M.P., Goorhuis A., Dekkers O.M., Kuijper E.J. Time interval of increased risk for *Clostridium difficile* infection after exposure to antibiotics // *J. Antimicrob. Chemother.* — 2012. — Vol. 67. — P. 742–748.
 17. Johnson S., Louie T.J., Gerding D.N. et al. Polymer Alternative for CDI Treatment (PACT) Investigators. Vancomycin, metronidazole, or tolevamer for *Clostridium difficile* infection: results from two multinational, randomized, controlled trials // *Clin. Infect. Dis.* — 2014. — Vol. 59. — P. 345–354.
 18. Johnson S., Samore M.H., Farrow K.A. et al. Epidemics of diarrhea caused by a clindamycin-resistant strain of *Clostridium difficile* in four hospitals // *N. Engl. J. Med.* — 1999. — Vol. 341. — P. 1645–1651.
 19. Khoruts A., Rank K.M., Newman K.M. et al. Inflammatory bowel disease affects the outcome of fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2016. — Vol. 14. — P. 1433–1438.
 20. Khoruts A., Sadowsky M. Understanding the mechanisms of faecal microbiota transplantation // *Nature. Reviews. Gastroenterology & Hepatology.* — 2016. — Vol. 13. — P. 508–516.
 21. Knorr J.P., Javed I., Sahni N. et al. Metronidazole-induced encephalopathy in a patient with end-stage liver disease // *Case Reports Hepatol.* — 2012. — Vol. 2012. — P. 209258.
 22. Louie T.J., Miller M.A., Mullane K.M. et al. OPT-80-003 Clinical Study Group. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection // *N. Engl. J. Med.* — 2011. — Vol. 364. — P. 422–431.
 23. Mayfield J.L., Leet T., Miller J., Mundy L.M. Environmental control to reduce transmission of *Clostridium difficile* // *Clin. Infect. Dis.* — 2000. — Vol. 31. — P. 995–1000.
 24. McClave S.A., Patel J., Bhutiani N. Should fecal microbial transplantation be used in the ICU? // *Curr. Opin. Crit. Care.* — 2018. — Vol. 24. — P. 105e11.
 25. McDonald L., Owings M., Jernigan D. *Clostridium difficile* infection in patients discharged from US short-stay hospitals, 1996–2003 // *Emerg. Infect. Dis.* — 2006. — Vol. 12. — P. 409–415.
 26. McDonald L., Gerding D.N., Johnson S. et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Health care Epidemiology of America (SHEA) // *CID.* — 2018. — Vol. 66. Doi: 1093/cid/cix1085.
 27. Negrón M.E., Rezaie A., Barkema H.W. et al. Ulcerative colitis patients with *Clostridium difficile* are at increased risk of death, colectomy, and postoperative complications: a population-based inception cohort study // *Am. J. Gastroenterol.* — 2016. — Vol. 111. — P. 691–704.
 28. Nerandzic M.M., Mullane K., Miller M.A. et al. Reduced acquisition and overgrowth of vancomycin-resistant enterococci and *Candida* species in patients treated with fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection // *Clin. Infect. Dis.* — 2012. — Vol. 55, suppl 2. — P. S121–S126.
 29. Novack L., Kogan S., Gimpelevich L. et al. Acid suppression therapy does not predispose to *Clostridium difficile* infection: the case of the potential bias // *PLoS One.* — 2014. — Vol. 9. — P. e110790.
 30. Peng J.C., Shen J., Zhu Q., Ran Z.H. The impact of *Clostridium difficile* on surgical rate among ulcerative colitis patients: a systemic review and meta-analysis // *Saudi J. Gastroenterol.* — 2015. — Vol. 21. — P. 208–212.
 31. Pépin J., Saheb N., Coulombe M.A. et al. Emergence of fluoroquinolones as the predominant risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a cohort study during an epidemic in Quebec // *Clin. Infect. Dis.* — 2005. — Vol. 41. — P. 1254–1260.
 32. Pepin J., Valiquette L., Alary M. et al. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity // *CMAJ.* — 2004. — Vol. 31. — P. 466–472.
 33. Rubin T.A., Gessert C.E., Aas J., Bakken J.S. Fecal microbiome transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection: report on a case series // *Anaerobe.* — 2013. — Vol. 19. — P. 22–26.
 34. Samore M.H., Venkataraman L., DeGirolami P.C. et al. Clinical and molecular epidemiology of sporadic and clustered cases of nosocomial *Clostridium difficile* diarrhea // *Am. J. Med.* — 1996. — Vol. 100. — P. 32–40.
 35. Sartelli M., DiBella S., McFarland L. 2019 update of the WSES guidelines for management of *Clostridioides (Clostridium) difficile* infection in surgical patients // *World Journal of Emergency Surgery.* — 2019. — Vol. 14. — P. 8. <https://doi.org/10.1186/s13017-019-0228-3>.
 36. Seto C.T., Jeraldo P., Orenstein R. et al. Prolonged use of a proton pump inhibitor reduces microbial diversity: implications for *Clostridium difficile* susceptibility // *Microbiome.* — 2014. — Vol. 2. — P. 42.
 37. Surawicz C.M., Brandt L.J., Binion D.G. et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections // *Am. J. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 108. — P. 478–498. doi:10.1038/ajg.2013.4.
 38. Teasley D.G., Gerding D.N., Olson M.M. et al. Prospective randomised trial of metronidazole versus vancomycin for *Clostridium difficile*-associated diarrhoea and colitis // *Lancet.* — 1983. — Vol. 2. — P. 1043–1046.
 39. Thibault A., Miller M.A., Gaese C. Risk factors for the development of *Clostridium difficile*-associated diarrhea during a hospital outbreak // *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* — 1991. — Vol. 12. — P. 345–348.
 40. Van Nood E., Vrieze A., Nieuwdorp M. et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile* // *N. Engl. J. Med.* — 2013. — Vol. 368. — P. 407–415.
 41. Vrieze A., van Nood E., Holleman F. et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome // *Gastroenterology.* — 2012. — Vol. 143. — P. 913e916, e7.
 42. Wang J., Kuo C., Kuo F. et al. Fecal microbiota transplantation: Review and update // *Journal of the Formosan Medical Association.* — 2019. — Vol. 118. — P. S23eS31.
 43. Weingarden A.R., Hamilton M.J., Sadowsky M.J., Khoruts A. Resolution of severe *Clostridium difficile* infection following sequential fecal microbiota transplantation // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 47. — P. 735–737.
 44. Wenisch C., Parschalk B., Hasenhüdl M. et al. Comparison of vancomycin, teicoplanin, metronidazole, and fusidic acid for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea // *Clin. Infect. Dis.* — 1996. — Vol. 22. — P. 813–818.
 45. Wilcox M.H., Howe R. Diarrhoea caused by *Clostridium difficile*: response time for treatment with metronidazole and vancomycin // *J. Antimicrob. Chemother.* — 1995. — Vol. 36. — P. 673–679.
 46. Xu M.Q., Cao H.L., Wang W.Q. et al. Fecal microbiota transplantation broadening its application beyond intestinal disorders // *World J. Gastroenterol.* — 2015. — Vol. 21. — P. 102e11.
 47. Yamamoto T., Abe K., Anjiki H. et al. Metronidazole-induced neurotoxicity developed in liver cirrhosis // *J. Clin. Med. Res.* — 2012. — Vol. 4. — P. 295–298.
 48. Zacharioudakis I.M., Zervou F.N., Pliakos E.E., Ziakas P.D., Mylonakis E. Colonization with toxinogenic *C. difficile* upon hospital admission, and risk of infection: a systematic review and meta-analysis // *Am. J. Gastroenterol.* — 2015. — Vol. 110. — P. 381–390. — quiz 391.

Е. Ю. Губская¹, А. Е. Гриднев²

¹ Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев

² ГУ «Национальный институт терапии им. Л. Т. Малой НАМН Украины», Харьков

Трансплантация фекальной микробиоты: современный, эффективный, безопасный метод лечения инфекции *Clostridium difficile*

Трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ) является надежным и эффективным методом лечения рекуррентной инфекции *Clostridium difficile*. Освещены несколько основных патогенетических механизмов, объясняющих эффективность ТФМ в лечении инфекции *C. difficile*. Основной акцент сделан на анализе положений практических руководств по проведению ТФМ в клинической практике с детализацией требований, предъявляемых к отбору доноров, подготовке реципиентов и способам введения ТФМ. В настоящее время спектр показаний к проведению ТФМ активно расширяется и охватывает не только патологию желудочно-кишечного тракта, но и внекишечные заболевания. Отбор доноров с использованием специального опросника, собеседования и выполнением анализов крови и кала в обязательном порядке следует проводить перед ТФМ с целью уменьшения риска и предотвращения любых нежелательных явлений. Пошаговая тщательная подготовка фекалий и реципиентов наряду с адекватным выбором способа доставки являются ключевыми моментами в проведении ТФМ. Ныне терапия инфекции *C. difficile* базируется на незамедлительной отмене антибиотика, вызвавшего заболевание, так как он может спровоцировать рецидив заболевания. Для лечения первоначального эпизода инфекции *C. difficile* рекомендуют назначать ванкомицин или фидаксомицин, а не метронидазол. Доза ванкомицина составляет 125 мг перорально 4 раза в сутки, фидаксомицина — 200 мг 2 раза в сутки на протяжении 10 дней. Рекомендованная доза метронидазола — 500 мг перорально 3 раза в сутки на протяжении 10 дней. ТФМ рекомендована пациентам с множественными рецидивами инфекции *C. difficile*, не ответившими на адекватную антибиотикотерапию. Данные доказательной медицины подтверждают, что ТФМ является относительно безопасным терапевтическим методом лечения с небольшим количеством побочных действий.

Ключевые слова: трансплантация фекальной микробиоты, практические руководства, фекальная суспензия, донор, реципиент, безопасность, показания, особенности проведения.

О. Yu. Gubska¹, O. Ye. Gridnyev²

¹ O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

² SI «L. T. Mala National Therapy Institute of NAMS of Ukraine», Kharkiv

Fecal microbiota transplantation: a modern, effective, safe method for the treatment of *Clostridium difficile* infection

Fecal microbiota transplantation (FMT) is a robust and effective method for treating of the recurrent *Clostridium difficile* infection (CDI). The main pathogenetic mechanisms, explaining FMT efficacy in the treatment of CDI, have been elucidated. The review is focused on the analysis of provisions of the practical guidelines on FMT conduction in clinical practice with the detailization of donors' selection, recipients' preparation, and methods of FMT management. Nowadays, the range of FMT applications is rapidly extending and covers not only gastrointestinal pathologies, but also extra-gastrointestinal diseases. The donors' selection with the use of questionnaire, interview, blood tests, and stool examinations should be strictly performed before FMT to reduce and prevent occurrence of any adverse events. Step-by-step and thorough preparation of the feces and recipients along with the adequate choice of the delivery methods based on the individual clinical situations are the key points of the FMT process. Currently, the CDI treatment is based on the immediate antibiotics' cancellation, as these medications may provoke CDI recurrence. Either vancomycin or fidaxomicin is recommended rather than metronidazole for an initial episode of CDI. The vancomycin dose is 125 mg orally 4 times per day or fidaxomicin 200 mg twice a day for 10 days. The recommended metronidazole dose is 500 mg orally 3 times a day for 10 days. FMT is recommended for patients with multiple recurrences of CDI who have failed appropriate antibiotic treatments. The data of evidence-based medicine confirm that FMT is a generally safe therapeutic method with low number of side effects.

Key words: fecal microbiota transplantation, practical guidelines, fecal suspension, donor, recipient, safety, indications, application features.

Контактна інформація

Губська Олена Юрївна, д. мед. н., проф., зав. кафедри терапії, інфекційних хвороб та дерматовенерології післядипломної освіти
E-mail: gubskao@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 26 квітня 2019 р.