



Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

Учредитель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Издатель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

www.iacmac.ru

Журнал зарегистрирован Комитетом РФ по печати 30.09.1999 г. (№019273) Тираж 3000 экз.

Подписка на сайте издателя
<https://service.iacmac.ru>

Адрес для корреспонденции
214019, г. Смоленск, а/я 5.
Тел./факс: (4812)45 06 02

Электронная почта:
info@cmac-journal.ru

Электронная версия журнала:
<https://cmac-journal.ru>

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук

Присланные в редакцию статьи проходят рецензирование. Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несет рекламодатель

При перепечатке ссылка на журнал обязательна

Журнал является научным изданием для врачей, в связи с чем на него не распространяются требования Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ «О защите детей от информации, причиняющей вред их здоровью и развитию»

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2022.

Содержание

От редакции

Веселов А.В.

- 292 Изменения в номенклатуре патогенных для человека микромицетов

Болезни и возбудители

Шадривова О.В., Рачина С.А., Стрелкова Д.А., Панчишина К.А., Гусев Д.А., Вашукова М.А., Мещанинова С.Г., Завражнов А.А., Митичкин М.С., Мамонов А.Г., Хостелиди С.Н., Козлова О.П., Гусаров В.Г., Замятин М.Н., Ловцевич Н.В., Кулешов В.Г., Шагдилеева Е.В., Оганесян Э., Десятик Е.А., Борзова Ю.В., Игнатъева С.М., Васильева Н.В., Клишко Н.Н.

- 295 Инвазивный аспергиллез у больных COVID-19 в отделениях реанимации и интенсивной терапии: результаты многоцентрового исследования

Ортенберг Э.А.

- 303 Инфекция *C. difficile*: клинко-экономическая оценка алгоритмов фармакотерапии антибиотикоассоциированной диареи в свете современных рекомендаций

Ортенберг Э.А.

- 308 Трансплантация фекальной микробиоты как метод лечения рецидивирующей *Clostridioides difficile*-обусловленной антибиотикоассоциированной диареи

Антимикробные препараты

Чернышов В.В., Кузовлев А.С., Черепанова Н.Д., Касаткина М.А., Иванов Р.А.

- 314 Конъюгаты сидерофоров с антибиотиками: структурное разнообразие и антибактериальная активность

Андреев В.А., Стецюк О.У., Андреева И.В.

- 345 Пробиотики: нерешенные вопросы

Шашмурина В.Р., Николаев А.И., Васильцова О.А., Дмитриев М.В., Гладаревская Е.И., Шашмурина А.Б., Тюрин С.М.

- 361 Отношение стоматологов, ведущих терапевтический прием пациентов, к антибиотикотерапии

Антибиотикорезистентность

Образцова О.А., Шпилева М.В., Катунин Г.Л., Обухов А.П., Шагабиева Ю.З., Соломка В.С.

- 369 Распространенность мутации A2058G в гене 23S рРНК, определяющей устойчивость к макролидным антибиотикам в российской популяции *Treponema pallidum*

Рогачева Ю.А., Попова М.О., Синяев А.А., Спиридонова А.А., Маркелов В.В., Власова Ю.Ю., Бондаренко С.Н., Зубаровская Л.С., Кулагин А.Д.

- 375 Колонизация нестерильных сайтов грамотрицательными бактериями с множественной лекарственной устойчивостью и ее роль в развитии инфекций кровотока у реципиентов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Опыт работы

Баранцевич Н.Е., Баранцевич Е.П.

- 383 Терапия сепсиса, обусловленного резистентной к карбапенемам *Klebsiella pneumoniae* у онкогематологических пациентов в современных условиях

Таубэ А.А., Демидова О.А., Александрова Т.В., Степанов Е.А., Журавлева М.В., Аляутдин Р.Н.

- 388 Анализ структуры назначений антибактериальных препаратов при внебольничной пневмонии в условиях реальной клинической практики

Игнатова Н.И., Елагин В.В., Будруев И.А., Антонян А.Э., Стрельцова О.С., Каменский В.А.

- 395 Применение фотодинамической инактивации в отношении возбудителей инфекций мочевыводящих путей

DOI: 10.36488/cmasc.2022.4.308-313

Обзорная статья

Трансплантация фекальной микробиоты как метод лечения рецидивирующей *Clostridioides difficile*-обусловленной антибиотикоассоциированной диареей

Ортенберг Э.А.

ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень, Россия

Контактный адрес:
Эдуард Анатольевич Ортенберг
Эл. почта: edort72@gmail.com

Ключевые слова: *Clostridioides difficile*, антибиотикоассоциированная диарея, лечение, трансплантация фекальной микробиоты, способ приготовления.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликтов интересов.

Данная статья представляет собой обзор наиболее крупных публикаций, в основном 2017–2022 гг., посвященных результатам использования трансплантации фекальной микробиоты (ТФМ) для лечения пациентов с рецидивирующей *C. difficile*-обусловленной антибиотикоассоциированной диареей (рААД) различной тяжести, включая псевдомембранозный колит, с акцентом на способы приготовления и введения материала при ТФМ. Результаты систематических обзоров и метаанализов последних лет едины в высокой оценке роли ТФМ в лечении рААД. Различные варианты приготовления и использования фекальной микробиоты (свежая, замороженная, лиофилизированная) демонстрируют сходную эффективность, но различаются удобством использования.

Review

Fecal microbiota transplantation as a treatment option for patients with recurrent *Clostridioides difficile*-associated diarrhea

Ortenberg E.A.

Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

Contacts:
Eduard A. Ortenberg
E-mail: edort72@gmail.com

Key words: *Clostridioides difficile*, antibiotic-associated diarrhea, pseudomembranous colitis, treatment, fecal microbiota transplantation.

Conflicts of interest: author reports no conflicts of interest relevant to this article.

This paper provides a review of the largest studies (over the period of 2017 to 2022) on the use of fecal microbiota transplantation (FMT) for the treatment of patients with recurrent *Clostridioides difficile*-associated diarrhea (CDAD), including pseudomembranous colitis. A focus was made on methods of preparation and administration of fecal microbiota product. The recent systematic reviews and meta-analyses consistently consider TFM as an effective treatment option for recurrent CDAD. The different methods of fecal microbiota preparation and administration (fresh, frozen, lyophilized) show similar efficacy but differ by convenience of use.

Clostridioides difficile-обусловленная антибиотикоассоциированная диарея (ААД) в настоящее время рассматривается как ведущая нозокомиальная патология, особенно у пожилых коморбидных пациентов, а Центры США по контролю и профилактике заболеваний (CDC) присвоили ей термин «неотложной угрозы» [1], при том что недавно проведенный метаанализ, включавший 13 исследований, не обнаружил увеличения частоты ААД на фоне пандемии COVID-19 [2].

Традиционные методы фармакотерапии (ванкомицин, метронидазол, фидаксомицин и др.) неплохо «справляются» с острым вариантом заболевания, но

значительно хуже – с его рецидивами (рААД), что ведет к поиску альтернативных вариантов терапии, одним из которых является трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ) [3–5].

Так, в проспективном исследовании, выполненном 10 лет назад [6], сравнивали эффективность при рААД трех вариантов терапии: стандартный 2-недельный курс перорального ванкомицина (500 мг/сут в 4 приема), ванкомицин в той же дозе интрадуоденально после лаважа кишечника и ТФМ путем введения через назогастральный зонд после 4-дневного курса ванкомицина. Первичной конечной точкой было прекраще-

Ортенберг Э.А.

ние диареи и отсутствие рецидивов в течение 10 дней. Исследование было прекращено досрочно ввиду явного преимущества в эффективности ТФМ (81% в сравнении с 31% и 23% в группах лечения ванкомицином). Авторы отметили тенденцию к восстановлению нормального характера кишечной микробиоты при отсутствии значимых нежелательных явлений (НЯ).

В довольно большом метаанализе, проведенном в 2017 г. (7 исследований и 30 серий случаев) была подтверждена значимо более высокая эффективность ТФМ в сравнении с ванкомицином при рААД (RR = 0,23; 95% ДИ: 0,07–0,80), частота клинического излечения составила 92%. Отмечено отсутствие значимых различий в эффективности при использовании свежего или свежемороженого материала при несколько более высокой эффективности (95% в сравнении с 88%) ректального пути введения в сравнении с введением через назогастральный зонд [7].

Детали использования ТФМ в качестве важного варианта терапии при *C. difficile* инфекции обсуждались на конференции 28 экспертов из 10 стран Европы для достижения консенсуса в практике применения этой процедуры [8]. При этом была подтверждена целесообразность использования ТФМ как при легком, так и при тяжелом течении рААД. Подчеркнуто, что исследования и метаанализы, которые обсуждались рабочей группой, едины в оценке ТФМ как в целом безопасной методики при надлежащем ее выполнении (как минимум в краткосрочной перспективе). С организационной точки зрения отмечена перспективность создания локальных банков ФМ и специализированных центров ТФМ.

Ряд работ показал целесообразность использования ТФМ при тяжелом и даже фульминантном течении ААД, обусловленной *C. difficile* и рефрактерной к проводимой антибиотикотерапии. В частности, в группе из 52 последовательных пациентов с осложненным течением заболевания (мегаколон, острая почечная недостаточность, септический шок с необходимостью введения вазопрессоров), получавших лечение в ОРИТ, положительный результат (выздоровление) был достигнут в 92% случаев, у половины – после одной процедуры ректального введения ФМ, у остальных – после двух или трех процедур. Серьезных НЯ отмечено не было [9].

Достаточная эффективность и безопасность ТФМ при рААД тяжелого и фульминантного течения зарегистрирована и в двух недавно проведенных метаанализах. В первом из них [10], объединившем результаты терапии 676 пациентов, общая частота излечения после однократного проведения ТФМ составила 61,3% (95% ДИ: 43,2–78,0%). При этом частота серьезных НЯ была 10,9% (95% ДИ: 0,2–30,2%), т.е. довольно существенной. Летальность от всех причин для этой категории больных составила 15,6% (95% ДИ: 7,8–25,0%). Тем не менее, авторы делают заключение о целесообразности использования ТФМ.

Результаты, представленные во втором метаанализе [11], где процедуру ТФМ у части пациентов проводили повторно, оказались более впечатляющими: на протя-

жении 4 недель лечения выздоровели 88% (95% ДИ: 0,83–0,91). При тяжелом течении пациентам (n = 240) в среднем проводили 1,6 сеансов ТФМ, при фульминантном – 2,0, в том числе с продолжением антибиотикотерапии у 50% больных с тяжелым течением и у 67% – с фульминантным (что могло повлиять на конечную эффективность лечения). Наличие псевдомембранозного колита могло потребовать дополнительной процедуры ТФМ. Серьезных НЯ в исследованиях, включенных в анализ, не наблюдалось. Определенного заключения об оптимальном пути введения ФМ также сделать не удалось.

К настоящему времени использование ТФМ в случае повторного рецидивирования *C. difficile*-обусловленной ААД включено в рекомендации Американских обществ инфекционных болезней и эпидемиологии здравоохранения [12], а рабочая группа, занимавшаяся дальнейшей актуализацией этих рекомендаций, в качестве основного современного отличия подчеркнула роль наличия рецидивов как фактора, определяющего стратегию лечения в большей степени, чем первичная выраженность симптоматики [13].

При этом при сравнительной оценке (ванкомицин, фидаксомицин, ФМТ), в том числе с использованием Марковской модели, ФМТ отдано первое место в вышеупомянутой ситуации по критерию «стоимость/эффективность» [14, 15]. В обзоре, посвященном безопасности процедуры ТФМ, отмечено в целом незначительное количество НЯ, которое можно снизить путем тщательного подбора доноров и учета противопоказаний [16].

Для оценки эффективности ТФМ при *C. difficile*-обусловленной ААД в реальной клинической практике был создан и проанализирован регистр таких пациентов в США (259 человек из 20 центров, 222 наблюдались в течение месяца, 123 – в течение полугода после процедуры) [17]. Рецидив в течение 6 месяцев развился у 4%. НЯ (диарея, боль в животе) были зарегистрированы в 2% случаев каждое. По-видимому, можно согласиться с мнением авторов о практическом подтверждении эффективности и безопасности ТФМ на этом материале (real world evidence). При этом использование ТФМ при рААД, в сравнении с антибиотикотерапией, является эффективным и с экономической точки зрения [18].

Таким образом, обоснованность ТФМ как лечебной процедуры при рААД сейчас практически не вызывает сомнений, и основное внимание уделяется проблемам методик ее проведения и обеспечения минимального риска НЯ.

На ранних этапах [6] к 50–150 г каловых масс, полученных от донора не ранее, чем за 6 ч. до процедуры, добавляли 500 мл 0,9% раствора NaCl, перемешивали в блендере, дважды процеживали через металлическое сито, взвесь помещали в стерильную бутылку и вводили пациенту через назогастральный зонд в 12-перстную кишку. Несмотря на хороший результат (см. выше), достаточно ограниченный (6 ч.) срок годности материала, а также очевидные организационные сложности и неудобства этой процедуры

для пациента стали основанием для поиска более оптимальных технических вариантов.

Например, спустя год, в небольшом (20 пациентов с рААД) открытом исследовании [19] взвесь, полученную из примерно 50 г каловых масс (см. выше), центрифугировали, осадок ресуспендировали в 10-кратном меньшем объеме физиологического раствора, добавляя 10% глицерин в качестве криопротектора, помещали в кислотоустойчивые капсулы (0,65 мл в каждой), которые хранили при -80°C , а перед использованием постепенно оттаивали и давали принять пациенту по 15 капсул 2 дня подряд. Эффективность такого курса (отсутствие рецидива при 2-месячном наблюдении) составила 70%, в случаях неэффективности его повторяли и конечный положительный результат составил 90% (18 случаев из 20). Серьезных НЯ при 6-месячном наблюдении выявлено не было.

Позднее в рандомизированном контролируемом исследовании (72 пациента с 3 и более рецидивами ААД) ТФМ проводили с помощью колоноскопии, вводя свежую, замороженную или лиофилизированную ФМ, приготовленную из 50 г стула от 8 здоровых доноров. Через 7, 14 и 30 дней после процедуры в стуле пациентов определяли наличие токсина *C. difficile*, а также состав микробиоты путем генетического исследования. Частота излечения (наблюдение в течение 2 месяцев) составила в целом 87%, для свежей ФМ – 100%, для ФМ, полученной с помощью лиофилизации – 78% ($p = 0,022$), для замороженной (и вводимой после оттаивания) – 83,3%. Микробный спектр толстой кишки восстанавливался через 7 дней после введения свежей и замороженной ФМ и через 30 дней – после введения лиофилизированной ФМ [20].

По-видимому, учитывая сложность и риски колоноскопии, через год эта же группа представила результаты сравнения ректального введения замороженной ФМ в клизме и лиофилизированной – перорально (34 и 31 пациент соответственно), с той разницей, что материал готовили из большей массы стула (100–200 г). В этом варианте дальнейшее рецидивирование было предотвращено в практически одинаковом проценте случаев (88% и 84%) с близким по характеру восстановлением зубиоза толстой кишки [21].

Отметим, что рекомендации упомянутой выше конференции Европейской экспертной группы ограничились детализацией методики использования только свежей и замороженной ФМ [8]. Однако еще за год до этой публикации Нескер М. и соавт. [22] продемонстрировали жизнеспособность и клиническую эффективность ФМ после процесса лиофилизации исходного материала и использования его в капсулах, что существенно удобнее, чем колоноскопия или введение назодуоденального зонда.

Аналогичные данные были получены в РКИ (116 пациентов, 57 получали ТФМ перорально в капсулах, 59 – с помощью колоноскопии). Эффективность в обеих группах (первичная конечная точка – отсутствие рецидива в течение 12 недель после однократной процедуры ТФМ)

равнялась 96,2%. Вывод авторов был, что использование капсул «не хуже», хотя число НЭ при колоноскопии было примерно в 2,5 раза больше, а отсутствие неприятных ощущений в группе «капсул» было достоверно выше, чем в группе «колоноскопии» (соответственно, 66 и 44%) [23].

В систематическом обзоре и метаанализе (26 исследований, 1309 пациентов), где освещались различные аспекты ТФМ, включая методики введения микробиоты [24], тоже сделан вывод, что высокая эффективность капсул в сочетании с удобством применения, безопасностью и эстетической приемлемостью делают этот метод привлекательной альтернативой для больных, хотя по параметру «стоимость/эффективность» он и несколько проигрывает колоноскопии.

При этом авторы метаанализа (15 исследований, 1150 пациентов), основным выводом которого была более высокая эффективность повторных сеансов ТФМ при рААД в сравнении с однократным проведением (что в целом никто не оспаривает), также отметили, что эффективность ТФМ в варианте использования капсул (наряду с колоноскопией) при однократном введении превосходит такие способы, как клизма и интрадуоденальный путь (частота излечения – 80%, 78%, 56%, 73%) [25]. Поддержкой варианта с использованием капсул (свежезамороженная ФМ, хранящаяся при -20°C) могут служить и выводы обзора [26], подтверждающие высокую эффективность и безопасность ТФМ при рААД, но одновременно подчеркивающие необходимость максимальной стандартизации методики.

В согласительном документе [27] Азиатско-Тихоокеанских обществ гастроэнтерологии (APAGE) и эндоскопии органов пищеварения (APSDE) пероральное использование ФМ в капсулах получило высокую оценку как с точки зрения эффективности (88%), которая не уступала колоноскопии вне зависимости от использования свежего, замороженного или лиофилизированного материала, так и особенно по удобству приема пациентом. В зависимости от желаемого места высвобождения ФМ в кишечнике обсуждались возможности двойного или даже тройного инкапсулирования. Каких-либо особенностей кишечной микробиоты донора, влияющих на успех применения ТФМ, в данной работе выявлено не было.

Вопрос, тем не менее, нельзя считать закрытым, поскольку в метаанализе, проведенном датскими исследователями [28], опубликованном позднее упомянутого выше [25], интрадуоденальный путь введения при однократном использовании продемонстрировал более высокую эффективность, чем капсулы и клизма, хотя при повторных введениях различия становились незначимыми. Отмечена более высокая эффективность ТФМ в сравнении с использованием ванкомицина по показателю NNT (количество пациентов, которое необходимо пролечить для предотвращения одного случая рецидива). Стоит отметить, что по данным метаанализа, опубликованного той же исследовательской группой через год, включавшего 35 исследований, где у 755 паци-

ентов для лечения ААД использовали капсулы, частота излечения после однократной процедуры ТФМ составила 85%, после повторных процедур – 93% (не уступающая другим методам доставки ФМ), причем независимо от каких-либо факторов (подбор донора, метод приготовления материала, включая лиофилизацию, протокол лечения) [29].

В конечном счете, авторы обзора, подробно оценивающего «от донора до пациента» этапы приготовления и использования свежего и замороженного материала для ТФМ [30], указывают, что единого мнения о преимуществе какого-либо из путей введения пока не сформировано.

Вместе с тем, преимущества приготовления лиофилизованного материала для создания стабильного инкапсулированного препарата со стандартизированными характеристиками, удобного в использовании и обеспечивающего сохранность и таксономический спектр вводимой ФМ, отмечены в целом ряде работ последних лет. Так, в когортном исследовании 2017 г. [31] клинический успех (выздоровление при 2-месячном наблюдении с нормализацией спектра кишечной микробиоты) при использовании такой методики достигнут у 43 из 49 больных (88%). Простейший протокол состоял из использования низкой дозы ФМ ($2,1\text{--}2,5 \times 10^{11}$ бактерий в 2–3 капсулах). Авторы разработали собственную методику приготовления лиофилизованной ФМ с высоким уровнем сохранности ее жизнеспособности.

В небольшом (32 пациента с рААД) проспективном одноцентровом когортном исследовании [32] ФМ, полученную путем лиофилизации при тщательном обследовании доноров, вводили перорально (4–5 капсул однократно). Первичная конечная точка – разрешение ААД без рецидива в течение 2 месяцев – была достигнута в 81,3% случаев с итоговой частотой излече-

ния 87,5%. НЯ и отдаленных осложнений не зарегистрировано. По мнению авторов, использованная методика может способствовать более широкому распространению ТФМ в рутинной клинической практике.

Детальный анализ этой проблемы представлен в обзоре 2022 г. [33], авторы которого рассматривают пероральное введение капсул, в частности, с лиофилизованной ФМ, в качестве основного варианта терапии – наименее трудоемкого, наиболее практичного и гибкого, обеспечивающего хорошее усвоение и сохранение спектра введенной микробиоты, в том числе в амбулаторной практике. Эту позицию поддерживают результаты исследования [34], в котором пациенты с ААД получали внутрь 6 капсул, каждая из которых содержала 0,35 г лиофилизованного экстракта стула донора. Выздоровление было достигнуто в 89% случаев (33 из 37 больных), у выздоровевших спектр кишечной микробиоты быстро и устойчиво сдвигался к нормальным показателям (снижение количества *Enterobacteriaceae* и повышение количества *Faecalibacterium* spp.), соответствующим таковым у донора.

В одних из последних выпущенных национальных рекомендациях по ТФМ (Республика Корея) именно лиофилизованные капсулы рассматриваются как наиболее перспективный формат использования, поскольку содержат более концентрированный материал, могут храниться при комнатной температуре, а успех лечения достигается в 78–96% случаев [35].

С учетом перспектив расширения сети национальных, региональных, локальных банков ФМ, повышающих надежность, прозрачность, своевременность, безопасность ТФМ [8, 29, 34–36], что подтверждается опытом работы таких учреждений [37], лиофилизованные капсулы должны занять достойное место (наряду с другими формами хранения ФМ) в арсенале таких подразделений.

Литература

1. Taggart M.G., Snelling W.J., Naughton P.J., La Ragione R.M., Dooley J.S.G., Ternan N.G. Biofilm regulation in *Clostridioides difficile*: novel systems linked to hypervirulence. *PLoS Pathog.* 2021;17(9):e1009817. DOI: 10.1371/journal.ppat.1009817
2. Granata G., Petrosillo N., Moghazi S.A., Taglietti F., Petrosillo N. The burden of *Clostridioides difficile* infection in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Anaerobe.* 2022;74:102484. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2021.102484
3. Bowman J.A., Utter G.H. Evolving strategies to manage *Clostridium difficile* colitis. *J Gastrointest Surg.* 2020;24(2):484-491. DOI: 10.1007/s11605-019-04478-5
4. Gupta A., Ananthkrishnan A.N. Economic burden and cost-effectiveness of therapies for *Clostridioides difficile* infection: a narrative review. *Therap Adv Gastroenterol.* 2021;14:17562848211018654. DOI: 10.1177/17562848211018654
5. Kampouri E., Croxatto A., Prod'hom G., Guery B. *Clostridioides difficile* infection, still a long way to go. *J Clin Med.* 2021;10(3):389. DOI: 10.3390/jcm10030389
6. van Nood E., Vrieze A., Nieuwdorp M., Fuentes S., Zoetendal E.G., de Vos W.M., et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med.* 2013;368(5):407-415. DOI: 10.1056/NEJMoa1205037
7. Quraishi M.N., Widlak M., Bhala N., Moore D., Price M., Sharma N., Iqbal T.H. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of fecal microbiota transplantation for the treatment of recurrent and refractory *Clostridium difficile* infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;46(5):479-493. DOI: 10.1111/apt.14201

8. Cammarota G., Ianiro G., Tilg H., Rajilić-Stojanović M., Kump P., Satokari R., et al. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut*. 2017;66(4):569-580. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-313017
9. Fischer M., Sipe B., Cheng Y., Phelps E., Rogers N., Sagi S., et al. Fecal microbiota transplant in severe and severe-complicated *Clostridium difficile*: a promising treatment approach. *Gut Microbes*. 2017;8(3):289-302. DOI: 10.1080/19490976.2016.1273998
10. Tixier E.N., Verheyen E., Luo Y., Grinspan L.T., Du C.H., Ungaro R.C., et al. 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
11. Song Y.N., Yang D.Y., Veldhuyzen van Zanten S., Wong K., McArthur E., Song C.Z., et al. Fecal microbiota transplantation for severe or fulminant *Clostridioides difficile* infection: systematic review and meta-analysis. *J Can Assoc Gastroenterol*. 2021;5(1):e1-e11. DOI: 10.1093/jcag/gwab023
12. McDonald L.C., Gerding D.N., Johnson S., Bakken J.S., Carroll K.C., Coffin S.E., 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 Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis*. 2018;66(7):e1-e48. DOI: 10.1093/cid/cix1085
13. van Prehn J., Reigadas E., Vogelzang E.H., Bouza E., Hristea A., Guery B., 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;27(Suppl. 2):S1-S21. DOI: 10.1016/j.cmi.2021.09.038
14. Rajasingham R., Enns E.A., Khoruts A., Vaughn B.P. Cost-effectiveness of treatment regimens for *Clostridioides difficile* infection: an evaluation of the 2018 Infectious Diseases Society of America guidelines. *Clin Infect Dis*. 2020;70(5):754-762. DOI: 10.1093/cid/ciz318
15. Le P., Nghiem V.T., Mullen P.D., Deshpande A. Cost-effectiveness of competing treatment strategies for *Clostridium difficile* infection: a systematic review. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2018;39(4):412-424. DOI: 10.1017/ice.2017.303
16. Sandhu A., Chopra T. Fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridioides difficile*, safety, and pitfalls. *Therap Adv Gastroenterol*. 2021;14:17562848211053105. DOI: 10.1177/17562848211053105
17. Kelly C.R., Yen E.F., Grinspan A.M., Kahn S.A., Atreja A., Lewis J.D., et al. Fecal microbiota transplantation is highly effective in real-world practice: initial results from the FMT National Registry. *Gastroenterology*. 2021;160(1):183-192.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.09.038
18. Hammeken L.H., Baunwall S.M., Hvas C.L., Ehlers L.H. Health economic evaluations comparing faecal microbiota transplantation with antibiotics for treatment of recurrent *Clostridioides difficile* infection: a systematic review. *Health Econ Rev*. 2021;11(1):3. DOI: 10.1186/s13561-021-00301-7
19. Youngster I., Russell G.H., Pindar C., Ziv-Baran T., Sauk J., Hohmann E.L. Oral, capsulized, frozen fecal microbiota transplantation for relapsing *Clostridium difficile* infection. *JAMA*. 2014;312(17):1772-1778. DOI: 10.1001/jama.2014.13875
20. Jiang Z.D., Ajami N.J., Petrosino J.F., Jun G., Hanis C.L., Shah M., 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
21. Jiang Z.D., Jenq R.R., Ajami N.J., Petrosino J.F., Alexander A.A., Ke S., et al. Safety and preliminary efficacy of orally administered lyophilized fecal microbiota product compared with frozen product given by enema for recurrent *Clostridium difficile* infection: a randomized clinical trial. *PLoS One*. 2018;13(11):e0205064. DOI: 10.1371/journal.pone.0205064
22. Hecker M.T., Obrenovich M.E., Cadnum J.L., Jencson A.L., Jain A.K., Ho E., Donskey C.J. Fecal microbiota transplantation by freeze-dried oral capsules for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Open Forum Infect Dis*. 2016;3(2):ofw091. DOI: 10.1093/ofid/ofw091
23. Kao D., Roach B., Silva M., Beck P., Rioux K., Kaplan G.G., et al. Effect of oral capsule- vs colonoscopy-delivered fecal microbiota transplantation on recurrent *Clostridium difficile* infection. *JAMA*. 2017;318(20):1985-1993. DOI: 10.1001/jama.2017.17077
24. Ramai D., Zakhia K., Fields P.J., Ofosu A., Patel G., Shahnazarian V., et al. Fecal microbiota transplantation (FMT) with colonoscopy is superior to enema and nasogastric tube while comparable to capsule for the treatment of recurrent *Clostridioides difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci*. 2021;66(2):369-380. DOI: 10.1007/s10620-020-06185-7
25. Ianiro G., Maida M., Burisch J., Simonelli C., Hold G., Ventimiglia M., et al. 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
26. Stallmach A., Steube A., Grunert P., Hartmann M., Biehl L.M., Vehreschild M.J.G.T. Fecal microbiota transfer. *Dtsch Arztebl Int*. 2020;117(3):31-38. DOI: 10.3238/arztebl.2020.0031
27. Ng S.C., Kamm M.A., Yeoh Y.K., Chan P.K.S., Zuo T., Tang W., et al. Scientific frontiers in faecal microbiota transplantation: joint document of Asia-Pacific Association of Gastroenterology (APAGE) and Asia-Pacific Society for Digestive Endoscopy (APSDE). *Gut*. 2020;69(1):83-91. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-319407
28. Baunwall S.M., Lee M., Eriksen M., Mullish B.H., Marchesi J.R., Dahlerup J.F., Hvas C.L. Faecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridioides difficile*

- infection: an updated systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2020;29-30:100642. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100642
29. Cold F., Baunwall S.M., Dahlerup J.F., Petersen A.M., Hvas C.L., Hansen L.H. Systematic review with meta-analysis: encapsulated faecal microbiota transplantation – evidence for clinical efficacy. *Therap Adv Gastroenterol*. 2021;14:17562848211041004. DOI: 10.1177/17562848211041004
30. Nicco C., Paule A., Konturek P., Edeas M. From donor to patient: collection, preparation and cryopreservation of fecal samples for fecal microbiota transplantation. *Diseases*. 2020;8(2):9. DOI: 10.3390/diseases8020009
31. Staley C., Hamilton M.J., Vaughn B.P., Graiziger C.T., Newman K.M., Kabage A.J., et al. 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
32. Reigadas E., Bouza E., Olmedo M., Vázquez-Cuesta S., Villar-Gómara L., Alcalá L., et al. Faecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridioides difficile* infection: experience with lyophilized oral capsules. *J Hosp Infect*. 2020;105(2):319-324. DOI: 10.1016/j.jhin.2019.12.022
33. Halaweish H.F., Boatman S., Staley C. Encapsulated fecal microbiota transplantation: development, efficacy, and clinical application. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:826114. DOI: 10.3389/fcimb.2022.826114
34. Haifer C., Paramsothy S., Borody T.J., Clancy A., Leong R.W., Kaakoush N.O., et al. Long-term bacterial and fungal dynamics following oral lyophilized fecal microbiota transplantation in *Clostridioides difficile* infection. *mSystems*. 2021;6(1):e00905-20. DOI: 10.1128/mSystems.00905-20
35. Gweon T., Lee Y.J., Kim K.O., Yim S.K., Soh J.S., Kim S.Y., et al. Clinical practice guidelines for fecal microbiota transplantation in Korea. *J Neurogastroenterol Motil*. 2022;28(1):28-42. DOI: 10.5056/jnm21221
36. Cammarota G., Ianaro G., Kelly C.R., Mullish B.H., Allegretti J.R., Kassam Z., et al. International consensus conference on stool banking for faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut*. 2019;68(12):2111-2121. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-319548
37. Terveer E.M., Vendrik K.E., Ooijevaar R.E., Lingen E.V., Boeijs-Koppenol E., Nood E.V., et al. Faecal microbiota transplantation for *Clostridioides difficile* infection: four years' experience of the Netherlands Donor Feces Bank. *United European Gastroenterol J*. 2020;8(10):1236-1247. DOI: 10.1177/2050640620957765