

АНТИБИОТИК-АССОЦИИРОВАННЫЙ КОЛИТ – НОВАЯ ПРОБЛЕМА В ХИРУРГИИ

Шляпников С.А.^{1,3}, Насер Н.Р.*^{1,2}, Батыршин И.М.¹,
Бородин М.А.^{1,2}, Склизков Д.С.¹, Остроумова Ю.С.¹,
Рязанова Е.П.^{1,2}

DOI: 10.25881/BPNMSC.2020.62.96.024

¹ ГБУ « Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе », Санкт-Петербург² ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург³ Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Неукоснительно растет количество заболеваний и патологических состояний, связанных с оказанием медицинской помощи. Развитие осложнений антибактериальной терапии как раз относится к этому числу. Одним из самых тяжелых, жизнеугрожающих осложнений является развитие антибиотик-ассоциированной диареи, связанной с клостридиальной инфекцией (*Cl.difficile*) — клостридиального псевдомембранозного колита, летальность при котором в случае не своевременной диагностики и не адекватного лечения практически 100%. В медицинском сообществе пока присутствует глобальная недооценка распространенности этой патологии, тяжести и последствий. Отмечается дефицит знаний в этиопатогенезе, в диагностике, лечении и профилактике столь грозного осложнения как клостридиальный колит, связанный с антибиотикотерапией. Существует недопонимание хирургической составляющей проблемы лечения антибиотик-ассоциированного псевдомембранозного колита, связанного с *Cl.difficile*.

Ключевые слова: антибиотик-ассоциированная диарея, псевдомембранозный колит, *Cl.difficile* ассоциированная диарея. Осложнения антибактериальной терапии, хирургическое лечение *Cl.difficile* ассоциированной диареи.

Актуальность проблемы

Современные реалии медицины характеризуются появлением и увеличением количества новых состояний или заболеваний, связанных с оказанием медицинской помощи. Это закономерное явление, так как ранее многие пациенты просто не доживали до стадии инфекционных осложнений. Как пример, прогресс в оказании помощи пострадавшим при ДТП с тяжелыми сочетанными травмами позволил переживать острый период травматической болезни и возросло количество пациентов, находящихся в следующем периоде — периоде инфекционных осложнений. Прогресс в онкологии и онкогематологии, увеличение численности пациентов с инфекционными осложнениями. И подобная тенденция отмечается во многих областях медицины [1].

Платой за успех является увеличение применения противомикробных средств, в том числе антибиотиков для лечения инфекционных осложнений. А законо-

THE ANTIBIOTIC-ASSOCIATED COLITIS IS A NEW PROBLEM IN SURGERYShlyapnikov S.A.^{1,3}, Naser N.R.*^{1,2}, Batyrsin I.M.¹, Borodina M.A.^{1,2},
Sklyzkov D.S.¹, Ostroumova Yu.S.¹, Ryazanova E.P.^{1,2}¹ State Institution «Saint Petersburg Research Institute Of Emergency Medecine named after I.I. Djanelidze», Saint-Petersburg² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg³ S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg

Abstract. The number of diseases and pathological conditions associated with medical care is steadily increasing. The development of complications of antibacterial therapy just belongs to this number. One of the most severe, life-threatening complications is the development of antibiotic-associated diarrhea associated with clostridial infection (*Cl.difficile*) — clostridial pseudomembranous colitis, in which the mortality rate is almost 100% in the case of not timely diagnosis and not adequate treatment. In the medical community, there is still a global underestimation of the prevalence of this pathology, the severity and consequences. There is a lack of knowledge in etiopathogenesis, in the diagnosis, treatment and prevention of such a dangerous complication as clostridial colitis associated with antibiotic therapy. There is a lack of understanding of the surgical component of the problem of treating antibiotic-associated pseudomembranous colitis associated with *Cl.difficile*.

Keywords: antibiotic-associated diarrhea. Pseudomembranous colitis, *Cl.difficile* associated diarrhea. Complications of antibacterial therapy. Surgical treatment of *Cl.difficile* associated diarrhea.

мерно увеличивается и количество побочных явлений, осложнений связанных с растущей интенсивностью применения антибиотиков. Одной из таких проблем стал рост антибиотик-ассоциированных колитов (ААК). Как среди медицинских работников, так и среди населения эта проблема была известна давно. Общеизвестным фактом является то, что применение антибиотиков нарушает баланс микрофлоры кишечника, вызывает «дисбактериозы», нарушения пищеварения, чаще проявляющееся в виде возникновения частого жидкого стула (диареи) и/или различных диспептических явлений (боли или дискомфорт в животе, тошнота, вздутие и т.п.). Различные фармакологические фирмы предлагают большой спектр лекарственных средств, которые помогают предотвратить или уменьшить проявления данного побочного эффекта приема антибиотиков. К сожалению, население, да и зачастую сами медработники не до конца понимают значимость проблемы так

* e-mail: Nadezhda.Naser@szgmu.ru

называемых «дисбактериозов» или диарей, связанных с приемом антибиотиков.

Прежде всего, надо указать, что помимо естественного роста количества инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, в том числе с применением антибиотиков, как пациенты, так и врачи часто сами могут спровоцировать развитие данного осложнения. Пациенты — при самостоятельном применении антибиотиков, без назначения врача, а по совету родных или знакомых, этому способствует свободный отпуск данной группы лекарственных препаратов во многих аптеках. Часто так лечат обычную простуду, острые респираторные заболевания вирусной природы и различные другие состояния, не требующие антибиотиков. Со стороны врачей часто отмечается недооценка клинической картины и из добрых побуждений, традиционно мотивирую «для профилактики осложнений вирусной инфекции», «на всякий случай», также назначаются антибиотики.

В стационарах подобная практика также нередко встречается, когда с целью профилактики развития бактериальных осложнений пациенту антибиотики назначаются на длительный срок, а не используются в виде профилактического одно-или двукратного применения как в хирургии в качестве периоперационной антибиотикопрофилактики, 2-х дневного применения в практике тяжелых сочетанных травм с проникающими с полости суставов переломами, или максимум — трех-дневным применением в кардиохирургии. В итоге, как в стационарах, так и в амбулаторном звене не по показаниям используется огромное количество антибиотиков. У пациентов возникают диареи, связанные с приемом антибиотиков. Пациенты начинают получать уже лечение возникшего осложнения, что удлиняет койко-день, увеличивает затраты на лечение. Но самое неблагоприятное, что в ряде случаев развившаяся диарея становится причиной утяжеления состояния пациента и летального исхода. В чем же дело? Еще в 70-е годы прошлого века было отмечено, что причиной наиболее тяжелых ААК, проявляющихся развитием псевдомембранозного колита (ПМК), токсического мегаколона, является *Cl.difficile*, выделение которой при данной форме поражения кишки позволило идентифицировать как этиологический фактор. *Cl.difficile* является грамположительной, спорообразующей анаэробной бактерией. Бессимптомное носительство *Cl.difficile* встречается до 4%. Во время проведения антибактериальной терапии происходит нарушение баланса грамположительной, грамотрицательной и анаэробной флоры в кишечнике, уменьшение нормальной защитной микрофлоры и, соответственно, создаются условия для патологического увеличения числа *Cl.difficile*. Большая часть антибиотиков, угнетая рост различных видов микроорганизмов, в то же время не влияют на *Cl.difficile*, которая в создавшихся условиях не имеет сдерживающих факторов для роста. Помимо бесконтрольного роста в просвете толстой кишки *Cl.difficile* выделяет ряд токсинов, которые и обладают теми токсическими эффектами, которые мы видим у пациента.

Среди всех антибиотик-ассоциированных колитов, колит связанный с *Cl.difficile* обуславливает около 20% случаев. Именно наиболее тяжелая форма ААК, связанная с *Cl.difficile* — псевдомембранозный колит, характеризуется высокой летальностью до 30%, а в случае отсутствия специфического лечения — 100% и потому является предметом наибольшего внимания [2].

Как правило, развитие ПМК отмечается чаще у особой группы пациентов:

1. Пациенты, которым проводилась длительная антибактериальная терапия, нередко несколькими препаратами;
2. Пациенты, длительно находящиеся в стационаре;
3. Пожилые пациенты;
4. Пациенты, в анамнезе которых исходно отмечается наличие той или иной патологии толстой кишки (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона и т.д.).

Важно отметить, что споры *Cl.difficile* устойчивы к воздействию химических и физических факторов и могут длительно оставаться жизнеспособными в условиях окружающей среды, поэтому в случае нарушения санитарно-эпидемиологических норм возможно возникновение локального эпидемического очага, в котором все находящиеся в нем пациенты будут подвергаться повышенному риску развития ААК, связанному с *Cl.difficile*. С этой же особенностью связана и высокая частота рецидивирования ААК, связанного с *Cl.difficile* — до 20–30% случаев! [2–4].

Какие же антибиотики наиболее часто приводят к возникновению ААК? На первом месте классически отмечают группу линкосамидов, это линкомицин и клиндамицин. Обладая мощным анаэробным действием, они в то же время не активны в отношении *Cl.difficile*, это способствует ее неограниченному росту. Отмечены случаи развития ААК даже при однократном применении клиндамицина в виде аппликации дентальной мази в стоматологии. Далее по значимости идут цефалоспорины 3-го поколения, фторхинолоны и карбапенемы. Цефалоспорины 3-го поколения являются значимым фактором и потому, что традиционно в нашей стране являются наиболее широко используемой в стационарах группой антибиотиков. Следует заметить, что ААК может развиваться на фоне и других антибиотиков (НА ФОНЕ ЛЮБОГО АНТИБИОТИКА!), но только с меньшей вероятностью. Важно, что ААК может развиваться даже от однократного применения антибиотика в качестве периоперационной антибиотикопрофилактики. Это одна из отличительных особенностей ААК, связанного с *Cl.difficile* — если ААК не связан с *Cl.difficile*, часто купировать симптоматику можно снизив дозу или уменьшив кратность антибиотика, иначе говоря, уменьшить прессинг антибактериальной терапии.

В случае же ААК, связанного с *Cl.difficile* — требуется немедленное прекращение проводимой антибактериальной терапии (или отмена причинно-значимого антибио-

тика, т.е. того антибиотика, с которым наиболее вероятно связано развитие ААК)!

Клиника ПМК зависит от тяжести течения, но на что следует обратить особое внимание [2–8]:

1. Появление частого жидкого стула (по определению диагноз ААК можно поставить в случае, если два дня подряд отмечается двукратный стул, на практике же — это многократный, почти водянистый стул, который с течением времени начинает приобретать характер «ректального плевка». Быстро развиваются обезвоживание и водно-электролитные расстройства, особенно у пожилых пациентов.
2. Боли в животе, усиление перистальтики, урчание, шум плеска.
3. Явления общей интоксикации (лихорадка, лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом. Отличительной особенностью ПМК является то, что нередко отмечается гиперлейкоцитоз, так называемая лейкомоидная реакция — абсолютное количество лейкоцитов превышает $40\text{--}50 \times 10^9 / \text{л}$, достигая порой 70 и более. Подобная ситуация крайне редка в общехирургической практике, поэтому может косвенно указывать на возможность развития ААК). В тяжелых случаях — явления полиорганной недостаточности, кишечного сепсиса, септического шока.
4. Неблагоприятной ситуацией является исходное развитие паралитической формы ПМК, когда на ранних стадиях заболевания отсутствует самый яркий симптом — диарея! Картина паралитической кишечной непроходимости порой заставляет лечащего врача ставить показания к оперативному лечению, при этом во время ревизии причину выявить не удастся. Так как наибольшие изменения при ПМК касаются слизистой толстой кишки, нередко при операции диагноз ПМК также установить не удастся (при лапаротомии или лапароскопии никаких изменений со стороны толстой кишки не будет)!

Возможны осложнения со стороны толстой кишки — перфорации язв с развитием клиники «острого живота», перитонита; кровотечения из язв. В данном случае хирургические подходы понятны и изучены. Самый непростой вопрос — назначение антибактериальной терапии при развитии перитонита у пациента, которому системное назначение антимикробных препаратов практически всех групп противопоказано и чревато только прогрессированием ПМК, кишечного сепсиса с наступлением летального исхода.

Диагностика ААК:

1. Важен сбор анамнеза — развитие диареи на фоне проводимой антибактериальной терапии;
2. Выполнение копрограммы (отмечается наличие лейкоцитов, слизи, иногда — крови);
3. Анализ кала на выявление токсинов *Cl.difficile* А,В;
4. Повышение проницаемости кишечной стенки под действием токсинов *Cl.difficile*, а в дальнейшем и появление воспалительного выпота, приводит к по-

явлению жидкости в брюшной полости, которую можно выявить при проведении ультразвукового исследования. Во всех отделах брюшной полости будет определяться наличие свободной жидкости при УЗИ-исследовании;

5. ПЦР *Cl.difficile* риботипа NAP1/027 (что является рутинной практикой в зарубежных странах, но в РФ единичные стационары могут провести данное исследование);
6. Золотым стандартом диагностики является выделение чистой культуры возбудителя и определение её цитотоксичности на культуре клеток. Но возможностями провести данное исследование также обладает не каждая лаборатория и результат будет получен не в первые дни, а именно скорость получения результатов подтверждающих или исключающих ПМК является жизненно важным фактом, определяющим дальнейшую стратегию лечения пациента;
7. Колоноскопия (в объеме ректоромано- или сигмоидоскопии) — специфическим признаком ПМК являются фибриновые пленки (псевдомембраны), образовавшиеся на участках некроза клеток эпителия слизистой кишки, макроскопически выглядящие как бледные серовато-желтые или желтовато-белые бляшки размером от 0,2 до 2 см и более в диаметре на слегка приподнятом основании, покрывающие язвы слизистой кишечника. Выраженный отек слизистой (Рис. 1, 2). Согласно рекомендациям WSES — ректо- или сигмоидоскопия должна проводиться всем пациентам с диареей и отрицательными результатами на токсины А,В *Cl.difficile*. Вопрос подготовки пациента к проведению данной процедуры не однозначен — во-первых, процедура выполняется в ряде случаев

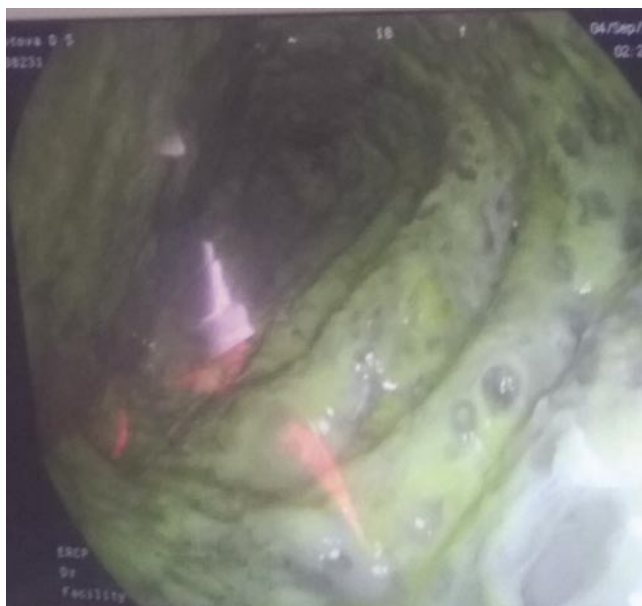


Рис. 1. Вид при эндоскопии ААК (ПМК).

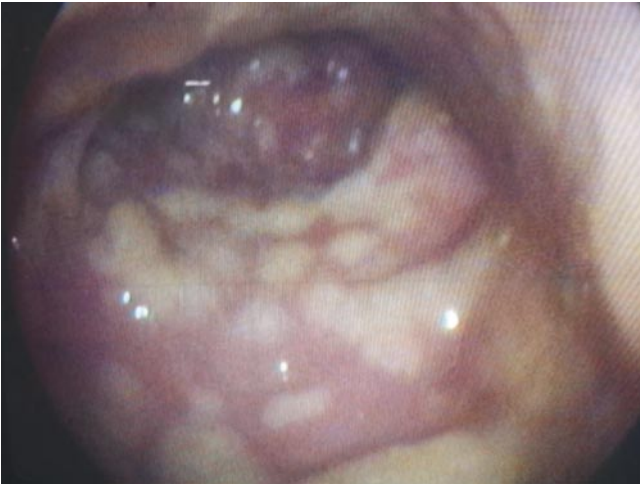


Рис. 2. ААК (ПМК) — вид при ректосигмоидоскопии.

по экстренным показаниям (септический шок — нет времени готовить — решается принципиальный вопрос либо полной отмены системной антибактериальной терапии либо мощного ее усиления), во вторых — подготовка может привести к серьезным осложнениям: перфорации язв или кровотечению из них [3; 6].

Следует отметить, что на практике нередко диагностика ААК, особенно ПМК, представляет крайне сложную задачу, так как симптоматика достаточно неспецифична и может быть обусловлена различными другими состояниями. Поэтому, каждый врач в случае ухудшения общего состояния пациента на фоне проводимой антибактериальной терапии, должен в первую очередь озадачиться вопросом причины ухудшения состояния, поиска источника нарастания интоксикации, а не автоматическим наращиванием количества назначаемых антибиотиков! В случае ПМК усиление антибактериальной терапии может оказаться фатальным!

Лечение ААК

Основой терапии ААК является отмена антибактериальной терапии! В амбулаторной практике — в случае развития диареи у пациента: следует немедленно обратиться к врачу, прекратить прием антибиотиков, пить больше жидкости, оптимально с использованием таких препаратов, как регидрон, для восстановления водно-электролитного баланса, принять активированный уголь или смекту. Важно: категорически запрещено использование препаратов, тормозящих моторику, так как диарея является защитным механизмом, направленным на выведение токсина из просвета кишки! В стационаре принципы терапии те же: отмена антибиотиков, назначение специфической анти — *Cl.difficile* терапии (метронидазол, ванкомицин), восстановление водно-электролитного баланса, энтеросорбция и цитопротекция кишки.

Специфическими препаратами для лечения ААК являются:

1. Ванкомицин, перорально, по 125–500 мг × 4 р./сут. в зависимости от тяжести течения.
2. Метронидазол, перорально, 250 мг × 4 р./сут. или 500 мг × 3 р./сут. Не менее 10 суток.

В случае ПМК применяются максимальные дозировки и комбинация метронидазола и ванкомицина перорально (или в зонд) [7–11].

Самым главным моментом профилактики развития ААК является строгий контроль за назначением антибиотиков, назначение антибиотиков только по рекомендации врача и строго при наличии показаний! Важно — своевременная отмена антибиотиков! В настоящее время установка, что длительность антибактериальной терапии должна быть не меньше 7–10 суток устарела — антибактериальные препараты должны отменяться сразу как только купируются явления бактериальной инфекции и исчезают показания к дальнейшему проведению антибактериальной терапии!

Для профилактики и лечения рецидивирующих форм клостридиального ААК WSES рекомендует использовать фекальную трансплантацию (пока не зарегистрирована в РФ) и моноклональные антитела к *Cl.difficile* 027 (препарат безлотоксумаб, который пока также не зарегистрирован на территории РФ) [3; 10].

Хирургическое лечение ААК

Самый сложный вопрос — что делать в случае отсутствия эффекта от проводимой консервативной терапии ААК, а именно ПМК, связанного с *Cl.difficile*. В рекомендациях Общества Европейских неотложных хирургов (WSES) по ведению больных с ААК, связанного с *Cl.difficile*, 2019 года — четко и однозначно даны рекомендации: в случае тяжелого течения и отсутствия эффекта от проводимой консервативной терапии в течение 3–5 суток или при фульминантном течении — рекомендуемым оперативным пособием является субтотальная колэктомия с сохранением прямой кишки (средний уровень доказательности, но сильная рекомендация) (Рис. 3). Альтернативный способ хирургического лечения — илеостомия с лаважом толстой кишки и антеградным введением ванкомицина (уровень доказательности низкий, слабая рекомендация). Американские исследователи в своих рекомендациях от 2013 г. четко ставят показания к хирургическому лечению при ААК, связанного с *Cl.difficile* [1; 6]:

1. Клиника тяжелого сепсиса, септического шока, полиорганной недостаточности;
2. Лейкоцитоз свыше $50 \times 10^9/\text{мл}$;
3. Уровень лактата свыше 5 ммоль/л ;
4. Осложненные или тяжелые формы клостридиального ПМК при отсутствии эффекта от консервативной терапии в течение 5 суток.

Операция выбора — субтотальная колэктомия с концевой илеостомией. Стратегия активного хирургического



Рис. 3. Антибиотик-ассоциированный колит (ПМК). Препарат интраоперационный (удаленная толстая кишка).

подхода в лечении тяжелых форм клостридиального ПМК в ранние сроки (с 5 суток неэффективности консервативной терапии) имеет лучший прогноз — летальность 35% против 80% при выполнении оперативного вмешательства только в случае развития осложнений («острого живота»: перфорация язв с развитием перитонита, кровотечения из язв толстой кишки, не поддающегося консервативному лечению). В последние годы выходят работы по изучению петлевой илеостомии с интраоперационным промыванием толстой кишки полиэтиленгликолем или сбалансированным раствором электролитов и послеоперационной антеградной ирригацией толстой кишки ванкомицином через илеостому. Применение данной малоинвазивной методики позволило сохранить толстую кишку более чем у 90% пациентов и значительно улучшить выживаемость по сравнению с историческими контрольными группами, перенесшими колэктомию (19% против 50% летальности). Более 80% случаев были выполнены с использованием малоинвазивного хирургического подхода, и у большинства пациентов, которые наблюдались длительное время, было произведено восстановление непрерывности желудочно-кишечного тракта. Преимущества этого подхода заключаются в потенциальной готовности использовать этот метод лечения на более ранних стадиях заболевания, основанной на потенциальном сохранении толстой кишки и меньшем количестве отсроченных неблагоприятных последствий. Но ограниченное число наблюдений требует дальнейшего изучения данного подхода в лечении тяжелых форм клостридиального антибиотик-ассоциированного колита, связанного с *Cl.difficile* [6].

Заключение

В настоящее время отмечается рост числа осложнений антибактериальной терапии, особенно наиболее серьезных их проявлений — антибиотик-ассоциированных диарей, ПМК, связанного с *Cl.difficile*. Причиной

которого является как широкомасштабное, и в ряде случаев бесконтрольное, применение антимикробных средств, так и утяжеление контингента стационарных и амбулаторных пациентов. Следует отметить также недостаточную осведомленность врачей в вопросах возможных осложнений применения антибиотиков, в том числе в вопросах диагностики, лечения и профилактики антибиотик-ассоциированных диарей. Антибиотик-ассоциированный ПМК, связанный с *Cl.difficile* отличается неспецифичностью симптоматики, что еще больше создает проблем в своевременном выявлении и лечении данной патологии. Отсюда и цифры летальности, приближающиеся к 100% в случае особо тяжелых форм и при фульминантном течении ПМК, связанного с *Cl.difficile*, при котором единственным способом спасти пациента является активная хирургическая тактика, субтотальная колэктомия с терминальной илеостомией. Но даже в этом случае, при своевременно выполненном хирургическом вмешательстве, благоприятный исход не гарантирован — лишь достоверно снижается летальность с 80% (при позднем проведении операции) до 35%. К сожалению, многие врачи, даже знакомые с вопросами возможных осложнений антибактериальной терапии, не до конца понимают глубину проблемы и хирургические аспекты данной патологии, не в совершенстве владеют знаниями по хирургическим аспектам: показаниям к оперативному лечению данного осложнения (антибиотик-ассоциированного ПМК, связанного с *Cl.difficile*). Поэтому, в заключение хочется еще раз подчеркнуть важность проблемы адекватного применения антибиотиков с целью недопущения развития тяжелых осложнений и актуальность понимания своевременной диагностики уже развившихся осложнений, в частности — антибиотик-ассоциированных диарей, адекватного медикаментозного и хирургического лечения, а также профилактики рецидивов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов (The authors declare no conflict of interest).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. McDonald LC, Gerding DN, 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 Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis*. 2018;66(1):e1–e48. Doi: 10.1093/cid/cix1085.
2. Луфт В.М., Лапицкий А.В. Ассоциированная с антибиотиками диарея: диагностика, лечение и профилактика. Учебно-методическое пособие. — СПб.: Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе; 2012. — 48 с. [Luft VM, Lapitsky AV. *Assotsirovannaya s antibiotikami diareya: diagnostika, lechenie i profilaktika*. Uchebno-metodicheskoe posobie. St. Petersburg: Saint-Petersburg institute of emergency care n.a. I.I.Dzhanelidze; 2012. 48 p. (In Russ).]
3. Sartelli M, Di Bella St, McFarland LV, et al. 2019 update of the WSES guidelines for management of *Clostridioides (Clostridium) difficile* infection in surgical patients. *World J Emerg Surg*. 2019;14:8. Doi: 10.1186/s13017-019-0228-3.
4. Шельгин Ю.А., Алёшкин В.А., Сухина М.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи. Клинические рекомендации. — М.; 2017. — 51 с. [Shelygin YuA, Aleshkin VA, Sukhina MA, et al. *Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike, lecheniyu i*

- profilaktike Clostridium difficile-assotsirovannoi diarei*. Klinicheskie rekomendatsii. Moscow; 2017. 51 p. (In Russ.) Доступно по http://www.gnck.ru/rec/recommendation_clostridium_difficile.pdf. Ссылка активна на 18.06.2020.
5. Национальная ассоциация специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. Clostridium difficile-ассоциированная диарея. Федеральные клинические рекомендации. — М.; 2017. — 41 с. [Natsional'naya assotsiatsiya spetsialistov po kontrolyu infektsii, svyazannykh s okazaniem meditsinskoi pomoshchi. *Clostridium difficile-assotsirovannaya diareya*. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii. Moscow; 2017. 41 p. (In Russ.) Доступно по <https://zdrav36.ru/files/flkr-2017-associirovannaya-diareya.pdf>. Ссылка активна на 18.06.2020.
 6. Сказываева Е.В., Скалинская М.И., Бакулин И.Г., и др. Обновленные клинические рекомендации по инфекции Clostridium difficile Американского общества специалистов по инфекционным болезням (IDSA) и Американского общества специалистов в области эпидемиологии здравоохранения (SHEA): краткий обзор основных положений, критические замечания и возможные перспективы // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2019. — №5. — С. 3–14. [Skazyvaeva EV, Skalinskaya MI, Bakulin IG, et al. Update of Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile infection by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA): a brief overview of key points, criticisms and future trends. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;(5):3–14. (In Russ.)] Doi: 10.31146/1682-8658-ecg-165-5-3-14.
 7. Черненькая Т.В. Псевдомембранозный колит: диагностика, лечение и профилактика (обзор литературы) // Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н.В. Склифосовского. — 2016. — №1. — С. 33–39. [Chyornenkaya TV. Pseudomembranous colitis: diagnosis, treatment and prevention. *Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch'. Zhurnal im. N.V. Sklifosovskogo*. 2016;(1):33–39. (In Russ.)]
 8. Немцов Л.М. Псевдомембранозный колит как мультидисциплинарная проблема // *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. — 2014. — Т.13. — №3. — С. 6–19. [Nemtsov LM. Pseudomembranous colitis as a multidisciplinary problem. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2014;13(3):6–19. (In Russ.)]
 9. Ивашкин В.Т., Ющук Н.Д., Маев И.В., и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению Clostridium difficile-ассоциированной болезни // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. — 2016. — Т.26. — №5. — С. 56–65. [Ivashkin VT, Yushchuk ND, Mayev IV, et al. Diagnostics and treatment of Clostridium difficile-associated disease: Guidelines of the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(5):56–65. (In Russ.)]
 10. Terveer EM, van Beurden YH, Goorhuis A, et al. Faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut*. 2017;67(1):196. Doi: 10.1136/gutjnl-2017-313909
 11. Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of Clostridium difficile infections. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(4):478–499. Doi: 10.1038/ajg.2013.4.