

# Складності діагностики антибіотик-асоційованої діареї на прикладі клінічного випадку

В. І. Кривенко<sup>1,F</sup>, І. С. Качан<sup>1,A,B,C</sup>, О. П. Федорова<sup>1,\*1,C,D,E</sup>, А. В. Кечеджиєва<sup>2,B</sup>, С. П. Пахомова<sup>1,B</sup>

<sup>1</sup>Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна, <sup>2</sup>ДУ «Територіальне медичне об'єднання Міністерства внутрішніх справ України по Запорізькій області»

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

## Ключові слова:

антибіотик-асоційована діарея, псевдомембранозний коліт, діагностика, лікування.

Запорізький медичний журнал. 2023. Т. 25, № 5(140). С. 472-476

## \*E-mail:

elenska1966@ukr.net

## Key words:

diarrhea, pseudomembranous colitis, diagnosis, treatment.

Zaporozhye medical journal, 2023. 25(5), 472-476

**Мета роботи** – визначення складності діагностики та лікування хворих з ураженням кишечника внаслідок тривалого приймання антибіотиків.

**Матеріали та методи.** Описали та проаналізували випадок антибіотик-асоційованої діареї у хворої віком 65 років.

**Результати.** У хворої з поєднаною патологією шлунково-кишкового тракту та перенесеним раком сигмовидної кишки після операції з видалення селезінки виникло ускладнення – антибіотик-асоційована діарея. Клінічна картина діареї ускладнилася розвитком псевдомембранозного коліту, що маскувалася лейкемоїдною реакцією та септичним процесом. У пацієнтки перебіг захворювання мав рецидивний характер, виникла поліорганна недостатність, яка і спричинила летальний наслідок.

**Висновки.** Антибіотик-асоційована діарея, спричинена *Clostridia difficile*, зумовила виникнення в пацієнтки псевдомембранозного коліту. Складність діагностики полягала в тому, що у хворої клінічні ознаки мали маску звичайної кишкової інфекції, септичного процесу та лейкемоїдної реакції.

## Difficulties in diagnosing antibiotic-associated diarrhea using a clinical case example

V. I. Kryvenko, I. S. Kachan, O. P. Fedorova, A. V. Kechedzyieva, S. P. Pakhomova

**Aim.** To identify challenges in the diagnosis and treatment of a patient with intestinal damage due to long-term use of antibiotics.

**Material and methods.** The case of antibiotic-associated diarrhea in a 65-year-old patient is described and analyzed.

**Results.** The patient with a combined pathology of the gastrointestinal tract and cancer of the sigmoid colon developed a complication after a splenectomy – antibiotic-associated diarrhea. The clinical picture of diarrhea was complicated by the development of pseudomembranous colitis, which was masked by a leukemoid reaction and a septic process. The patient with the relapsing disease course developed multiple organ failure that resulted in a lethal outcome.

**Conclusions.** Diarrhea associated with *Clostridia difficile* caused the development of pseudomembranous colitis. At the same time, the clinical picture of the disease had a mask of a leukemoid reaction and a septic process.

Нині складно уявити медицину без використання антибактеріальних препаратів, які є основними засобами в боротьбі з інфекційними захворюваннями. Однак, на жаль, висока частота використання та нераціональне призначення антибіотиків (АБ) підвищують ризик їхнього негативного впливу на організм людини. Одне з найчастіших ускладнень протимікробного лікування – антибіотик-асоційована діарея (ААД), що може і мати мінімальні клінічні прояви, й бути причиною летального наслідку [1].

Згідно з критеріями Всесвітньої організації охорони здоров'я, ААД – три і більше епізодів неформлених або рідких випорожнень протягом двох або більше днів поспіль, що пов'язані з прийманням антибактеріальних препаратів [2]. Це ускладнення виникає у 5–35 % пацієнтів на тлі лікування АБ або протягом 8 тижнів після їх скасування [3,4].

## Мета роботи

Визначення складності діагностики та лікування хворих з ураженням кишечника внаслідок тривалого приймання антибіотиків.

## Матеріали і методи дослідження

Наведено власні результати обстеження, клінічного спостереження й аналізу випадку захворювання на антибіотик-асоційовану діарею, спричинену *Clostridia difficile*, що зумовила виникнення псевдомембранозного коліту.

## Клінічний випадок

Пацієнтка Щ, віком 65 років звернулася у поліклініку Навчально-наукового медичного центру «Університетська клініка» Запорізького державного медико-фармацевтичного університету зі скаргами на помірні ниючі болі в животі без чіткої локалізації та без зв'язку з вживанням їжі, нудоту, блювоту, рідкі світлі пінисті випорожнення, зниження апетиту, виражену слабкість, серцебиття, запаморочення.

З анамнезу відомо, що протягом кількох років хвора мала поєднану патологію шлунково-кишкового тракту: хронічний атрофічний гастрит, хронічний панкреатит, хронічний некалькульозний холецистит. Неодноразово обстежена та перебувала на стаціонарному й амбулаторному лікуванні. За пів року до звернення в пацієнтки діагностовано рак сигмоподібної кишки,

здійснили її резекцію. Післяопераційний період минув без ускладнень.

Через пів року після оперативного втручання здійснили контрольну фіброгастродуодено- та фіброколоноскопію. Визначили катаральний гастрит, післяопераційні зміни кишечника; ознаки рецидиву пухлинного процесу не виявлені.

Через добу після планової діагностичної ендоскопії хвора ургентно госпіталізована в хірургічне відділення з явищами геморагічного шоку 2–3. Травму напередодні пацієнтка та її родичі категорично заперечували. Лікарі виявили ознаки внутрішньої черевної кровотечі. Того самого дня здійснили лапаротомію, під час якої виявили розрив селезінки. Здійснили спленектомію. Після операції протягом 10 днів пацієнтка перебувала у відділенні інтенсивної терапії, де отримувала інфузійну, гемостатичну, антибактеріальну (цефалоспорини) та симптоматичну терапію. Виписана з відділення через 10 днів у задовільному стані без значущих лабораторних змін (гемоглобін 125 г/л, еритроцити –  $3,78 \times 10^{12}$ /л, лейкоцити –  $6 \times 10^9$ /л, лейкоцитарна формула не змінена, швидкість зсідання еритроцитів (ШЗЕ) – 26 мм/год, креатинін – 57 мкмоль/л).

Через 5 днів вдома раптово з'явилися болі в животі, нудота, блювота, рідкі випорожнення, різке зниження апетиту. Хвора викликала бригаду швидкої медичної допомоги. Пацієнтку оглянув хірург, який виключив гостру хірургічну патологію. Через схожість клінічних проявів із симптоматикою гострої кишкової інфекції пацієнтку проконсультував інфекціоніст, котрий не підтвердив цей діагноз. Рекомендовано лікування в терапевтичному відділенні.

Під час надходження в терапевтичний стаціонар Університетської клініки визначили: загальний стан тяжкий, свідомість ясна, положення пасивне, шкіра бліда з сірим відтінком, слизові оболонки сухі, тургор м'яких тканин знижений. Язик сухий, обкладений білим нальотом. Частота серцевих скорочень – 120 на хвилину. Артеріальний тиск – 110/70 мм рт. ст. Живіт при пальпації м'який, помірно болючий в усіх ділянках. Добовий діурез – 200 мл. Випорожнення часті (10–15 разів на добу), нерясні, рідкі.

Лабораторні дослідження: еритроцити –  $4,99 \times 10^{12}$ /л, гемоглобін – 147 г/л, гематокрит – 0,44, лейкоцити –  $53,2 \times 10^9$ /л, еозинофіли – 0 %, базофіли – 1 %, мієлоцити – 1 %, метамієлоцити – 1 %, паличкоядерні нейтрофіли – 24 %, сегментоядерні нейтрофіли – 67 %, лімфоцити – 3 %, моноцити – 1 %, ШЗЕ – 6 мм/год.

У клінічному аналізі крові звернули увагу на значний нейтрофільний лейкоцитоз зі зміщенням формули до юних форм, відносна лімфо-, моноцитопенія. В мазку – токсична зернистість нейтрофілів.

У загальному аналізі сечі: лейкоцитурія – 18–20 у полі зору, протеїнурія – 0,09 г/л, мікрогематурія – 6–8 у полі зору.

Біохімічні показники свідчили про наявність гіпопротеїнемії (загальний білок – 58 г/л) з гіпоальбумінемією (альбуміни – 28 г/л), виявили підвищення фібриногену (5,6 г/л). Крім того, встановили зростання рівня креатиніну до 260 мкмоль/л (порівняно з рівнем 57 мкмоль/л при виписці з хірургічного відділення) і зниження швидкості клубочкової фільтрації до 16 мл/хв.

Тяжкий стан хворої з проявами токсико-ексикозу, виявлена лейкемоїдна реакція мієлоїдного типу, диспротеїнемія та синдром гострого ушкодження нирок дали підстави зробити припущення про виникнення септичного процесу.

Під час оглядової рентгенографії органів черевної порожнини ознак гострої кишкової непрохідності та даних про вільний газ у черевній порожнині не виявили. Втім, звернули увагу на роздуті петлі попереково-ободової та низхідної ободової кишок переважно в ділянці селезінкового кута, газ у петлях тонкої кишки, але без рівнів рідини. Під час ультразвукового дослідження виявлено потовщення стінок товстої кишки до 10–12 мм. У паренхімі печінки визначили анехогенне утворення  $12 \times 10$  мм з чіткими контурами, яке оцінили як можливий внутрішньопечінковий абсцес.

Протягом доби з часу надходження до відділення стан хворої невпинно погіршувався, прогресували симптоми гіповолемії та гострого ушкодження нирок з олігурією навіть на тлі інфузійної та детоксикаційної терапії, яку пацієнтка одержувала. У гемограмі спостерігали посилення лейкоцитозу.

У зв'язку з наведеним пацієнтку перевели до відділення реанімації та інтенсивної терапії (при надходженні до відділення: лейкоцити –  $58,9 \times 10^9$ /л, паличкоядерні нейтрофіли – 27 %, юні форми – 2 %), почато інфузійну та антибактеріальну терапію. Зміни в клінічному аналізі крові зумовили необхідність консультації гематолога, якій визначив їх як мієлоїдну лейкемоїдну реакцію. Через 5 днів на тлі відносної стабілізації стану здійснили колоноскопію, під час якої виявлено ознаки, що визначили як кандидоз кишечника. На жаль, з технічних причин виділити *C. difficile* у пацієнтки не вдалося.

Висновок патогістологічного дослідження: фрагменти товстої кишки з масивними зливними ерозіями та поверхневими виразками, з великою кількістю фібринозно-гнійного ексудату з домішками кокової флори та елементами мікотичного ураження на тлі лімфоїдно-фолікулярної гіперплазії.

Хвора отримувала метронідазол і флуконазол парентерально з позитивним ефектом. Для продовження лікування переведена в терапевтичне відділення.

Під час надходження мала скарги на виражену слабкість, вимушене положення в ліжку, набряки ніг, тулуба, рідкі піністі, смердючі випорожнення до 10 разів на добу, прискорене болісне сечовипускання, субфебрилітет, тяжкість і розпирання в епігастральній ділянці після їди. Під час огляду звернули увагу на масивні набряки. Аускультативно в нижніх відділах легень виявлено незвучні вологі хрипи. Живіт м'який, при пальпації болючий у навколопупковій зоні. Сечовипускання утруднене, болюче. Випорожнення часті, піністі, смердючі.

Лікар продовжив лікування метронідазолом і флуконазолом. Крім того, пацієнтка отримувала реосорбілакт, альбумін і торасемід. Через 12 днів під час виписки констатували значну позитивну динаміку: зменшилась слабкість, частота дефекації (до 2–3 разів на день), випорожнення набули оформленого вигляду, нормалізувалася температура тіла, покращився апетит. Об'єктивно залишалася незначна болючість під час пальпації мезогастральної ділянки.

Таблиця 1. Основні фактори ризику виникнення антибіотик-асоційованої діареї [4,5,12]

Фактори, пов'язані з використанням антибіотика	Фактори, пов'язані з пацієнтом
Використання антибіотиків широкого спектра дії: – кліндаміцин (20–30 %); – амоксицилін / клавуланат (10–25 %); – цефалоспорино II–III покоління (9,0–25,8 %); – еритроміцин (11–16 %); – кларитроміцин та ампіцилін (5–10 %).	Вік пацієнта: – особи похилого віку (>65 років).
Комбінація кількох антибактеріальних препаратів.	Стан здоров'я пацієнта: – наявність хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту; – імунodefіцитний стан; – тяжке основне захворювання.
Тривале застосування антибіотиків і повторне лікування препаратами цієї групи.	Госпіталізація: – хірургічні втручання; – тривале перебування в стаціонарі (особливо в палаті інтенсивної терапії); – маніпуляції на шлунково-кишковому тракті.

Незважаючи на позитивну динаміку на тлі лікування та задовільний стан на час виписки, зі слів родичів, у хворої через кілька тижнів вдома знову виникла загальна слабкість, часті рідкі випорожнення, спостерігали набряки обличчя та кінцівок, посилювався біль у животі. Цього разу жінка не звернулася по медичну допомогу і без адекватного лікування, на жаль, померла вдома.

### Обговорення

Ретроспективно проаналізувавши весь перебіг захворювання, зробили висновок, що в цієї пацієнтки виникла тяжка ААД, рецидив якої спричинив летальний наслідок.

Механізм розвитку ААД складний і доволі різноманітний. Низка АБ може впливати безпосередньо на структуру кишкового епітелію (неоміцин, амоксицилін / клавуланат), інші – на кишковий кровотік (пеніцилін, сульфаніламід), треті здатні стимулювати мотилінові рецептори та прискорювати моторику кишки (еритроміцин), але однією з найголовніших причин ААД є вплив АБ на екосистему кишечника [5]. Порушення якісного та кількісного складу мікробіоти надалі призводить до кишкової дисфункції, що має два шляхи розвитку.

По-перше, порушується метаболізм мікрофлори, спричиняючи зміни вуглеводної ферментації. В результаті знижується синтез коротколанцюгових жирних кислот, порушується всмоктування в товстій кишці та виникає діарея / коліт.

По-друге, збільшується титр умовно-патогенних мікроорганізмів (*Klebsiella*, *Enterobacter aerogenes*, *Citrobacter freundii*, *Proteus*, *Candida albicans* тощо) [6].

За сучасною класифікацією, розрізняють 2 варіанти ААД: ідіопатичну (коли виявити конкретного збудника не вдається) та діарею, що зумовлена мікроорганізмом *Clostridium difficile* (*C. difficile*), – псевдомембранозний коліт (ПМК) [3]. Цей розподіл є принципово важливим, оскільки перший тип ААД є потенційно безпечним і регресує після скасування антибіотика, а другий із високою ймовірністю може спричинити летальний наслідок. Крім того, відмінністю ПМК, який майже у 100 % випадків асоціюється з *C. difficile*, є те, що ризик розвитку захворювання складно прогнозувати, оскільки він не залежить від дози антибіотика, кратності застосування і навіть від способу введення [7].

Останнім часом місце цього збудника у систематиці бактерій кілька разів змінювалося. У 2016 році цей вид перенесли у знову організований рід *Clostridioides*, який

був включений у сімейство *Peptostreptococcaceae*, тому його стали визначати як *Clostridioides difficile* (допустима еквівалентна назва – *Clostridium difficile*) [8,9]. Кількість бактерій цього виду у складі нормальної мікрофлори кишечника здорової дорослої людини не перевищує 0,01–0,001 %. Однак та тлі приймання антибіотиків цей показник може зростати до 15–40 %.

Найголовніші фактори патогенності потенційно небезпечного анаероба – ентеротоксин А (летальний екзотоксин, що зумовлює крововиливи і виведення рідини в кишечнику) і цитотоксин В. У патогенезі захворювання беруть участь обидва токсини, тому визначення їх у калі використовують для діагностики цього важкого ускладнення [10,11].

*C. difficile* наведено в Міжнародній класифікації хвороб МКХ-10, у «Класі I. Деякі інфекційні та паразитарні хвороби (A00-B99)», блок – «A00-A09 Кишкові інфекції», в рубриці «A04.7 Ентероколіт, викликаний *Clostridium difficile* (*Clostridium welchii*)», що має уточнення: харчова інтоксикація, зумовлена *Clostridium difficile*, і псевдомембранозний коліт.

За даними фахової літератури, саме вік пацієнтів є головним фактором ризику рецидивного перебігу ПМК, коли значно зростає летальність [12]. Клінічна картина й анамнез у наведеному клінічному випадку доволі типові: діарея з абдомінальним болем, що виникли у літньої жінки, яка тиждень тому перебувала на лікуванні в реанімаційному відділенні, отримуючи антибактеріальну терапію; розширення товстої кишки, потовщення її стінок; прогресування поліорганної недостатності.

Зауважимо, що своєчасна нозологічна діагностика ускладнена клінічними масками: значною експресією синдрому запальної відповіді з лейкомоїдною реакцією та наявністю анехогенного утворення печінки, що імітувало абсцес. Після переведення до хірургічного стаціонара виникла ще одна діагностична проблема: картину мотичного ураження кишечника лікарі визначили як провідну причину септичного стану. Втім, емпіричний вибір метронідазолу (один з основних рекомендованих препаратів для лікування клостридій-асоційованих ускладнень) разом із флуконазолом був успішним – стан пацієнтки стабілізувався, а синдром діареї регресував [12]. Надалі спостерігали залишкові прояви тяжкої кишкової дисфункції та ушкодження нирок. Рецидив патології, який, за даними наукової літератури, може виникнути протягом кількох тижнів після реконвалесценції, виявився для пацієнтки фатальним.

**Особливості діагностики ПМК.** Серед клінічних проявів ПМК домінує синдром діареї (іноді це єдиний симптом захворювання), частота дефекації може досягати 20–30 разів на день, випорожнення рідкі, часто містять домішки слизу. Крім того, з-поміж найчастіших ознак, на які має звернути увагу лікар, – біль у животі, лихоманка, симптоми інтоксикації та порушення водно-електролітного балансу, що швидко прогресують [5,11]. Зауважимо, що ці прояви нагадують клінічний перебіг будь-якої іншої кишкової інфекції, і це істотно ускладнює діагностику.

Клінічні ознаки ПМК можуть виникнути і на тлі антибіотикотерапії, і протягом кількох тижнів після закінчення курсу лікування АБ, коли пацієнт вже може не згадати про факт їх приймання. Тому лікарям-практикам варто пам'ятати, що під час збору анамнезу в хворих із клінічною картиною, що схожа на ААД, необхідно їх ретельно опитувати щодо можливого приймання АБ протягом останніх двох місяців. Фактори ризику ПМК наведено в таблиці 1.

Отже, припущення про виникнення цієї патології має виникнути, коли зафіксовано синдром «інвазивної діареї» зі швидким розвитком поліорганної недостатності в пацієнта, який нещодавно отримував АБ.

На жаль, ПМК не має патогномонічних ознак, але серед лабораторних показників найчастішими є виражений лейкоцитоз із зсувом вліво, підвищення рівня креатиніну (на тлі виникнення гострого ушкодження нирок), збільшення лактату сироватки крові (>5 ммоль/л), гіпоальбумінемія (<30 г/л) [3,7,13]. Найінформативніший метод підтвердження діагнозу – бактеріологічне дослідження, що передбачає визначення у випорожненнях токсину або токсин-продукувального штаму *C. difficile* [1]. Зазначимо, що ці методи не є загальнодоступними для лікарів-практиків.

Для верифікації ПМК також виконують рентгенологічне дослідження органів черевної порожнини, що дає змогу виявити розширені петлі кишечника, а під час ультразвукового дослідження візуалізують потовщення стінки кишки. Не менш важливою під час діагностики ПМК є колоноскопія, завдяки якій можна виявити фібринозні плівки, що утворилися на ділянках некрозу клітин епітелію слизової кишки (сірвато-жовті або жовтувато-білі пляшки діаметром від 0,2 см до 2 см і більше, що покривають виразки слизової оболонки кишечника) [5].

У клінічному випадку, що описали, прояви захворювання мали маску септичного процесу з лейкомоїдною реакцією м'якої тканини типу.

## Висновки

1. На прикладі клінічного випадку показано складність діагностики антибіотик-асоційованої діареї, що може перебігати під маскою банальної кишкової інфекції, септичного процесу, лейкомоїдної реакції тощо.

2. Під час і після лікування антибіотиками доцільна настороженість лікарів з приводу клостридій-асоційованих ускладнень. Це особливо актуально для пацієнтів похилого віку з факторами ризику.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 12.06.2023

Після доопрацювання / Revised: 29.06.2023

Схвалено до друку / Accepted: 07.07.2023

## Відомості про авторів:

Кривенко В. І., д-р мед. наук, професор, зав. каф. терапії та кардіології ННІПО, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.  
ORCID ID: 0000-0002-2050-3954

Качан І. С., канд. мед. наук, доцент каф. терапії та кардіології ННІПО, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-9249-7824

Федорова О. П., канд. мед. наук, доцент каф. терапії та кардіології ННІПО, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-3573-4234

Кечеджисьва А. В., лікар-терапевт, ДУ «Територіальне медичне об'єднання Міністерства внутрішніх справ України по Запорізькій області».

Пахомова С. П., канд. мед. наук, доцент каф. терапії та кардіології ННІПО, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-8192-463X

## Information about the authors:

Kryvenko V. I., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Therapy and Cardiology, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Kachan I. S., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Therapy and Cardiology, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Fedorova O. P., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Therapy and Cardiology, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Kechedzyieva A. V., MD, physician-therapist of the SI "Territorial Medical Association of the Ministry of Internal Affairs of Ukraine in the Zaporizhzhia region".

Pakhomova S. P., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Therapy and Cardiology, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

## References

- Martínez-Meléndez, A., Camacho-Ortiz, A., Morfin-Otero, R., Maldonado-Garza, H. J., Villarreal-Treviño, L., & Garza-González, E. (2017). Current knowledge on the laboratory diagnosis of *Clostridium difficile* infection. *World journal of gastroenterology*, 23(9), 1552-1567. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i9.1552>
- Beaugerie, L., & Petit, J. C. (2004). Microbial-gut interactions in health and disease. Antibiotic-associated diarrhoea. *Best practice & research. Clinical gastroenterology*, 18(2), 337-352. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2003.10.002>
- Khaitovych, M. V. (2017). Antybiotykasotsioivana diareia: suchasni aspekty terapii ta profilaktyky [Antibiotic-associated diarrhea: modern aspects of therapy and prevention]. *Zdorovia Ukrainy*, (17), 46-47. [in Ukrainian].
- Khanafer, N., Vanhems, P., Barbut, F., Luxemburger, C., CDI01 Study group, Demont, C., Hulin, M., Dauwalder, O., Vandenesch, F., Teams of, Argaud, L., Badet, L., Barth, X., Bertrand, M., Dr., Burillon, C., Chapurlat, R., Chuzeville, M., Comte, B., Disant, F., Fessy, M. H., ... Tazarourte, K. (2017). Factors associated with *Clostridium difficile* infection: A nested case-control study in a three year prospective cohort. *Anaerobe*, 44, 117-123. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2017.03.003>
- Asempa, T. E., & Nicolau, D. P. (2017). *Clostridium difficile* infection in the elderly: an update on management. *Clinical interventions in aging*, 12, 1799-1809. <https://doi.org/10.2147/CIA.S149089>
- Larcombe, S., Hulton, M. L., & Lyras, D. (2016). Involvement of Bacteria Other Than *Clostridium difficile* in Antibiotic-Associated Diarrhoea. *Trends in microbiology*, 24(6), 463-476. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2016.02.001>

7. Zinchuk, O. M., Zubach, O. O., & Stoliar, H. L. (2014). Suchasni aspekty Clostridium difficile-infektsii [Modern aspects of Clostridium difficile-infection]. *Infektsiini khvoroby*, (3), 5-12. [in Ukrainian]. [http://nbuv.gov.ua/UJRN/InfKhvor\\_2014\\_3\\_3](http://nbuv.gov.ua/UJRN/InfKhvor_2014_3_3)
8. Lawson, P. A., Citron, D. M., Tyrrell, K. L., & Finegold, S. M. (2016). Reclassification of Clostridium difficile as Clostridioides difficile (Hall and O'Toole 1935) Prévot 1938. *Anaerobe*, 40, 95-99. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2016.06.008>
9. Brown, H. L., & Erickson, G. A., Jr (2020). Clostridium difficile infection after antibiotic use. *JAAPA*, 33(7), 24-26. <https://doi.org/10.1097/01.JAA.0000660144.32630.2c>
10. Carter, G. P., Chakravorty, A., Pham Nguyen, T. A., Mileto, S., Schreiber, F., Li, L., Howarth, P., Clare, S., Cunningham, B., Sambol, S. P., Cheknis, A., Figueroa, I., Johnson, S., Gerding, D., Rood, J. I., Dougan, G., Lawley, T. D., & Lyras, D. (2015). Defining the Roles of TcdA and TcdB in Localized Gastrointestinal Disease, Systemic Organ Damage, and the Host Response during Clostridium difficile Infections. *mBio*, 6(3), e00551. <https://doi.org/10.1128/mBio.00551-15>
11. Rupnik, M., Wilcox, M. H., & Gerding, D. N. (2009). Clostridium difficile infection: new developments in epidemiology and pathogenesis. *Nature reviews. Microbiology*, 7(7), 526-536. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2164>
12. Prechter, F., Katzer, K., Bauer, M., & Stallmach, A. (2017). Sleeping with the enemy: Clostridium difficile infection in the intensive care unit. *Critical care (London, England)*, 21(1), 260. <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1819-6>
13. Zhou, F. F., Wu, S., Klens, J. D., & Huang, H. H. (2014). Clinical characteristics of Clostridium difficile infection in hospitalized patients with antibiotic-associated diarrhea in a university hospital in China. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases*, 33(10), 1773-1779. <https://doi.org/10.1007/s10096-014-2132-9>