

УДК: 616.345-002.44-008.87-07-085:615.281

ЗНАЧЕНИЕ ПРИСТЕНОЧНОЙ МИКРОБИОТЫ ТОЛСТОЙ КИШКИ В ПОДБОРЕ РАЦИОНАЛЬНОЙ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ

Давыдова О.Е., Андреев П.С., Каторкин С.Е., Осадчук А.М., Борисенко Ю.Д., Буданов К.Е., Лямин А.В.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации (443079, г. Самара, Россия)

THE VALUE OF THE WALL OF THE MICROBIOTA OF THE COLON IN THE SELECTION OF RATIONAL ANTIBIOTIC THERAPY IN PATIENTS WITH ULCERATIVE COLITIS

Davydova O.E., Andreev P.S., Katorkin S.E., Osadchuk A.M., Borisenko Y.D., Budanov K.E., Lyamin A.V.

Samara State Medical University (443099, Samara, Russia)

Для цитирования: Давыдова О.Е., Андреев П.С., Каторкин С.Е., Осадчук А.М., Борисенко Ю.Д., Буданов К.Е., Лямин А.В. Значение пристеночной микробиоты толстой кишки в подборе рациональной антибактериальной терапии у пациентов с язвенным колитом. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;157(9): 51–56. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-157-9-51-56.

For citation: Davydova O.E., Andreev P.S., Katorkin S.E., Osadchuk A.M., Borisenko Y.D., Budanov K.E., Lyamin A.V. The value of the wall of the microbiota of the colon in the selection of rational antibiotic therapy in patients with ulcerative colitis. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;157(9): 51–56. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-157-9-51-56.

Давыдова О.Е. — кафедра и клиника госпитальной хирургии, врач-колопроктолог колопроктологического отделения
Андреев П.С. — кафедра и клиника госпитальной хирургии, к.м.н., врач-колопроктолог колопроктологического отделения

Каторкин С.Е. — Заведующий кафедрой госпитальной хирургии, к.м.н., доцент

Осадчук А.М. — кафедра госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, д.м.н., профессор

Борисенко Ю.Д. — студент 6 курса лечебного факультета.

Буданов К.Е. — студент 6 курса лечебного факультета.

Лямин А.В. — врач-бактериолог микробиологического отдела КДЛ, к.м.н.

Davydova O.E. — department and clinic of Hospital surgery. The doctor-coloproctologist of the coloproctological department

Andreev P.S. — department and clinic of Hospital surgery. Ph.D, the doctor-coloproctologist of the coloproctological department.

Katorkin S.E. — head of the Department of Hospital surgery, Ph.D., Associate Professor

Osadchuk A.M. — department of Hospital Therapy with courses of polyclinic therapy and transfusiology, MD, professor

Borisenko Y.D. — a student of the 6th year of the Faculty of Medicine

Budanov K.E. — a student of the 6th year of the Faculty of Medicine

Lyamin A.V. — doctor-bacteriologist of microbiological department, Ph.D.

**Осадчук
Алексей Михайлович**
Osadchuk Aleksey M.
maxlife2004@mail.ru
taras876@mail.ru

Резюме

Цель исследования: оптимизация диагностики и лечения пациентов с язвенным колитом путем подбора рациональной антибактериальной терапии на основании результатов микробиологического исследования микрофлоры стенки толстой кишки.

Материалы и методы: было обследовано 35 пациентов с язвенным колитом в возрасте от 28 до 61 года, находившихся на амбулаторном и стационарном лечении в отделениях колопроктологии и гастроэнтерологии Клиник СамГМУ. Производился сбор биопсийного материала язвенных дефектов слизистой оболочки толстой кишки во время проведения фиброколоноскопии, из биопсийного материала осуществляли выделение чистой культуры микроорганизмов классическими методами. Выделенные культуры идентифицировали с использованием MALDI-TOF масс-спектрометрии. У всех выделенных культур определяли чувствительность к антибиотикам диско-диффузионным методом.

Результаты: При оценке количественного состава выделенной микрофлоры у пациентов с легкой степенью заболевания микрофлора в стенке толстой кишки отсутствовала, либо определялись низкие титры высеванных штаммов (10^2 – 10^3 КОЕ на биоптат). У пациентов со средней степенью тяжести и тяжелым течением заболевания в 50,0% и 53,8% случаев соответственно, выявлена выраженная микробная контаминация подслизистого слоя (количество микроорганизмов 105–106 КОЕ на биоптат), большое разнообразие видов. При анализе чувствительности к антибиотикам выделенных штаммов было выявлено, что 45% из них имеют резистентность к 1–2 группам лекарственных

препаратов, у 33% отмечена резистентность к 3 и более группам. Только 22% штаммов оказались чувствительными ко всем тестируемым препаратам.

Заключение: Эрадикация резистентной флоры представляет сложности и, с нашей точки зрения, патогенетически обоснована и требует назначения комбинированной терапии после микробиологического исследования биоптата.

Ключевые слова: язвенный колит, микробный состав, антибактериальная терапия

Summary

The purpose of the study: optimization of diagnosis and treatment of patients with ulcerative colitis by selecting rational antibacterial therapy based on the results of microbiological examination of the microflora of the wall of the colon.

Materials and methods: 35 patients with ulcerative colitis aged from 28 to 61 years who were on outpatient and inpatient treatment at the departments of coloproctology and gastroenterology of the SamSMU Clinic were examined. Collection of biopsy material of ulcerative defects of the mucous membrane of the large intestine was performed during the fibrocolonoscopy, and a pure culture of microorganisms was isolated from biopsy material using classical methods. The isolated cultures were identified using MALDI-TOF mass spectrometry. All the isolated cultures were sensitive to antibiotics by a disco-diffusion method.

Results: In assessing the quantitative composition of the isolated microflora in patients with mild disease, the microflora in the wall of the colon was absent, or low titers of the sown strains (10^2 – 10^3 CFU per biopsy) were determined. In patients with an average severity and severe course of the disease in 50.0% and 53.8% of cases, respectively, a pronounced microbial contamination of the submucosal layer (the number of microorganisms 105–106 CFU per biopsy), a wide variety of species. When analyzing sensitivity to antibiotics of isolated strains, it was found that 45% of them have resistance to 1–2 groups of drugs, 33% have resistance to 3 or more groups. Only 22% of the strains were sensitive to all tested drugs.

Conclusion: The eradication of a resistant flora is complex and, from our point of view, pathogenetically substantiated and requires the appointment of a combination therapy after microbiological examination of the biopsy specimen.

Key words: ulcerative colitis, microbial composition, antibacterial therapy

Введение

Язвенный колит (ЯК) — хроническое воспалительное заболевание кишечника с очевидной тенденцией к ежегодному увеличению выявляемости [1]. Преимущественно поражаются лица молодого трудоспособного возраста [2,3].

На сегодняшний день появились новые данные о том, что комменсальная микрофлора и продукты ее жизнедеятельности служат аутоантигенами, а развитие воспаления происходит за счет срыва толерантности к веществам нормальной кишечной флоры. Сами бактерии и их антигены, проникая в глубокие слои кишечной стенки, запускают комплекс воспалительных и иммунных реакций [4–7]. Нарушение проницаемости слизистой оболочки создает благоприятные условия для обсеменения

транзитной микрофлорой пораженного участка [8]. Частота нарушений микробиоты при воспалительных заболеваниях кишечника (в том числе при ЯК) достигает 66–93%. Таким образом, одним из важных факторов, осложняющих течение ЯК, является микрофлора толстой кишки, которая может служить индуктором обострения заболевания. С целью нивелирования бактериального и индуцированного микрофлорой иммунного воспаления применяют антибактериальные препараты [1,2,9], однако назначение антибактериальной терапии без предварительного определения антибиотикорезистентности микрофлоры, участвующей в воспалении стенки кишки, может оказаться неэффективным.

Цель исследования

Оптимизация диагностики и тактики лечения пациентов с язвенным колитом путем коррекции антибактериальной терапии на основании

результатов микробиологического исследования микрофлоры стенки толстой кишки [1].

Материалы и методы

Было обследовано 35 пациентов с язвенным колитом в возрасте от 28 до 61 года (средний

возраст пациентов 37,6 лет), находившихся на амбулаторном и стационарном лечении в отделениях

колопроктологии и гастроэнтерологии Клиник СамГМУ с января по май 2017 года. Мужчин было 18 (48,6%), женщин — 17 (51,4%) (таблица № 1).

Критерии включения в исследование: пациенты обоих полов в возрасте от 20 до 70 лет включительно, подписавшие информированное согласие, с впервые выявленным язвенным колитом или перенесшие не более двух атак заболевания; левостороннее или тотальное поражения; отсутствие в лечении антицитокиновой терапии. Критерии исключения из исследования: возраст меньше 20 лет или больше 70 лет; сахарный диабет, декомпенсация хронической сердечной недостаточности, наличие системных аутоиммунных заболеваний или онкологической патологии, психические заболевания, препятствующие проведению обследования, гестация или кормление грудью, хронические специфические инфекции — туберкулез, ВИЧ-инфекция и СПИД и др., отказ от сотрудничества и несоблюдение медицинских рекомендаций [1].

Всем больным выполнялись стандартные клинико-лабораторные исследования, в том числе ректороманоскопия, фиброколоноскопия с биопсией, ирригография.

Тяжесть ЯК оценивали по критериям J.C. Truelove и L.I. Witts (1955) [9,10]. Легкая форма ЯК была у 4 (11,4%), среднетяжелая у 18 (51,5%), тяжелая у 13 (37,1%) пациентов.

Дистальный колит выявлен у 16 (45,7%), субтотальный у 11 (31,4%), тотальный у 8 (22,9%) больных (таблица № 2).

Консервативное лечение включало производные 5-аминосалициловой кислоты, препараты фолиевой кислоты, глюкокортикостероиды (преднизолон, гидрокортизон) и спазмолитические средства (папаверина гидрохлорид, дротаверин). При среднетяжелой и тяжелой формах ЯК пациентам назначали детоксикационную терапию, аминокислоты,

хлорид кальция, витамины группы В, гемостатические препараты, парентеральное питание, антибактериальную терапию в зависимости от результатов микробиологического мониторинга биоптатов стенки кишки.

Осуществлялось изъятие биопсийного материала язвенных дефектов слизистой оболочки толстой кишки во время проведения фиброколоноскопии или ректороманоскопии до начала лечения и после выполнения колопроктэктомии (n=3) [1].

Сбор материала осуществляли согласно требованиям МУ 4.2.2039-05 «Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории» и клиническими рекомендациями. Выделенные культуры идентифицировали с использованием MALDI-TOF масс-спектрометрии (MALDI-TOF масс-спектрометр; Производитель: Bruker, Германия) [1]. У всех идентифицированных культур определяли чувствительность к антибиотикам стандартным диско-диффузионным методом в соответствии с клиническими рекомендациями и методическими указаниями МУК 4.2.1890-04 «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам». У всех бактерий сем. Enterobacteriaceae дополнительно определяли спектр продукции β-лактамазы расширенного спектра действия методом двойных дисков с цефалоспорином III поколения и амксициллином-клавуланатом [6].

Для сравнения значений и параметров применялся однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) и сравнение при помощи критерия χ^2 . Для анализа параметра типа «время до наступления события» применялся метод Каплан-Майер, с дальнейшим сравнением результатов по методу регрессии Кокса. Оценку дихотомических данных проводили с помощью критерия Q-Кохрана и χ^2 [1].

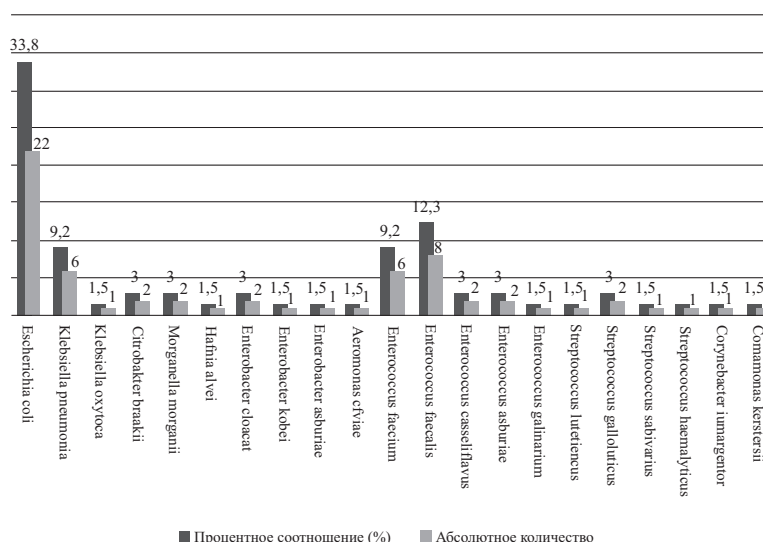
Пол	Возраст				
	21-40 лет Абс. (%)	41-50 лет Абс. (%)	51-60 лет Абс. (%)	61-70 лет Абс. (%)	Всего Абс. (%)
Мужчины	14 (40%)	1 (2,9%)	3 (8,5%)	-	18 (51,4%)
Женщины	10 (28,5%)	5 (14,3%)	1 (2,9%)	1 (2,9%)	17 (48,6%)
Итого	24 (68,5%)	6 (17,2%)	4 (11,4%)	1 (2,9%)	35 (100%)

Таблица 1.
Распределение пациентов по возрасту и полу (n=35)

Протяженность поражения	Тяжесть атаки	Возраст				
		21-40 лет Абс. (%)	41-50 лет Абс. (%)	51-60 лет Абс. (%)	61-70 лет Абс. (%)	Всего Абс. (%)
Проктит	Легкая	2 (5,7%)	-	1 (2,9%)	-	3 (8,5%)
	Среднетяжелая	8 (22,9%)	1 (2,9%)	1 (2,9%)	1 (2,9%)	11 (31,4%)
	Тяжелая	2 (5,7%)	-	-	-	2 (5,7%)
Левосторонний колит	Легкая	-	1 (2,9%)	-	-	1 (2,9%)
	Среднетяжелая	2 (5,7%)	2 (5,7%)	1 (2,9%)	-	5 (14,3%)
	Тяжелая	4 (11,4%)	1 (2,9%)	-	-	5 (14,3%)
Тотальный колит	Легкая	-	-	-	-	-
	Среднетяжелая	2 (5,7%)	-	-	-	2 (5,7%)
	Тяжелая	4 (11,4%)	1 (2,9%)	1 (2,9%)	-	6 (17,2%)
Итого		24 (68,5%)	6 (17,2%)	4 (11,4%)	1 (2,9%)	35 (100%)

Таблица 2.
Распределение пациентов по протяженности поражения и тяжести атаки заболевания (n=35)

Рисунок 1.
Видовой состав микрофлоры, выделенной из биопсийного
материала пациентов (N=65).



Результаты

Из биопсийного материала 35 пациентов было выделено и идентифицировано 65 штаммов бактерий, относящихся к 21 виду. Были идентифицированы представители семейства *Enterobacteriaceae*, энтерококки, стрептококки, коринебактерии и представители рода *Comamonas*. Видовой состав выделенных микроорганизмов представлен на диаграмме № 1.

У 6 пациентов (20%) микроорганизмы были выделены в монокультуре, у 24 пациентов (68%) было выделено от 2 до 4 штаммов, у 3 (4%) пациентов определено 5 штаммов микроорганизмов. Роста микрофлоры не было выявлено в 2 пробах биопсийного материала (8%) пациентов [1].

В аспекте полуколичественной оценки следует отметить, что 36 штаммов были выделены в титре 10^5 КОЕ в биоплате, 5 штаммов — в титре 10^6 КОЕ в биоплате, 16 штаммов — в титре 10^4 КОЕ в биоплате, 8 штаммов — в титре 10^3 КОЕ в биоплате [1].

С учетом видовых особенностей, спектра факторов патогенности и данных об участии микроорганизмов в воспалительных процессах в толстой кишке, выделенная микрофлора была условно разделена на 3 группы [1]:

1. Представители нормальной микрофлоры толстой кишки — 16 штаммов (лактозоположительные

негемолизирующие *E.coli*, представители рода *Enterococcus*).

2. Микроорганизмы, не являющиеся представителями нормальной микрофлоры толстой кишки, а также выделенные в титрах, превышающих допустимые при количественной оценке микрофлоры кишечного содержимого, имеющие факторы патогенности, обеспечивающие потенциальное участие микроорганизма в гнойно-некротическом процессе различной локализации — 40 штаммов (*E.coli* с гемолизирующей активностью, представители родов *Klebsiella*, *Hafnia*, *Citrobacter*, *Morganella*, *Enterobacter*).
3. Микроорганизмы, роль которых в процессе воспаления неизвестна — 9 штаммов.

При оценке количественного состава выделенной микрофлоры у пациентов с легкой степенью заболевания микрофлора в стенке толстой кишки отсутствовала, либо определялись низкие титры высеянных штаммов (10^2 - 10^3 КОЕ на биоптат). У пациентов со средней степенью тяжести и тяжелым течением заболевания в 50,0% и 53,8% случаев соответственно, выявлена выраженная микробная контаминация подслизистого слоя (количество микроорганизмов 10^5 - 10^6 КОЕ на биоптат), большое разнообразие видов (более 3).

Обсуждение

При анализе чувствительности к антибиотикам выделенных штаммов было выявлено, что 45% из них имеют устойчивость к 1-2 группам антибиотиков, у 33% отмечена резистентность к 3 и более группам. Только 22% штаммов оказались чувствительными ко всем тестируемым препаратам. Эрадикация такой резистентной флоры представляет сложности и, с нашей точки зрения, требует назначения комбинированной терапии после микробиологического исследования биоцпата [12].

За время проведения данного исследования было прооперировано 3 пациента с тяжелой формой язвенного колита. По результатам

микробиологического исследования у всех пациентов из биопатов удаленной части толстой кишки были высеяны микроорганизмы в высоких титрах, отмечалось большое разнообразие видов.

Всем пациентам, находившимся на стационарном лечении, было предложено в день поступления и в день выписки самостоятельно оценить свое состояние с помощью разработанной нами программы самоконтроля пациента с нарушением функции ЖКТ (Свидетельство РФ о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2018611989 от 09.02.2018г. «Программа самоконтроля пациента с нарушением функции ЖКТ»).

Оценка состояния	В день поступления	В день выписки
20-39 баллов (удовлетворительно)	3	11
40-59 баллов (снижено)	14	16
60-79 баллов (плохо)	15	8
80-100 баллов (неудовлетворительно)	3	0

Таблица 3.
Результаты оценки состояния пациентов при помощи программы

Полученные данные представлены в таблице № 3. Количество пациентов, оценивающих свое состояние как плохое и неудовлетворительное, к концу курса стационарного лечения сократилось, в то время как количество позитивных ответов наоборот, увеличилось, что согласуется с результатами объективных лабораторно-инструментальных исследований.

Согласно клиническим рекомендациям, антибактериальная терапия показана пациентам с тяжелой формой обострения заболевания при наличии лихорадки или подозрении на кишечную инфекцию, но, по нашему мнению, при этом необходимо учитывать видовой состав микрофлоры и ее чувствительность к антибактериальным препаратам. В 50% случаев при среднетяжелом течении и в 46,2% случаев с тяжелой атакой заболевания микробная контаминация стенки толстой кишки отсутствует, либо незначительна (количество микроорганизмов 10^2 - 10^3 КОЕ на биоптат)

и представлена штаммами нормофлоры. У пациентов, роли микрофлоры которых в поддержании и индукции воспаления не выявлено, назначение антибактериальной терапии может усугубить дисбиотические проявления, и, по нашему мнению, нецелесообразно [12]. При сравнительном анализе результатов микробиологических исследований биоптатов, взятых при фиброколоноскопии, до операции (n=28) и после выполнения колопроктэктомии (n=3) из биоптатов удаленной части толстой кишки были получены идентичные данные ($p < 0,05$) [1].

По нашему мнению, важность досконального мониторинга видового состава и антибиотикорезистентности энтерококков у пациентов с ЯК обусловлена высокими рисками распространения их во внутрибольничной среде и формированием полирезистентности к антибактериальным препаратам, что согласуется с литературными данными [1,13,6].

Выводы:

1. У всех пациентов с язвенным колитом необходимо исследовать микробный состав кишечной стенки с целью оптимизации диагностики и тактики консервативного лечения.
2. Микроорганизмы в титре 10^5 - 10^6 и их большое видовое разнообразие могут поддерживать

воспаление в толстой кишке и препятствовать его купированию.

3. Необходимо продолжать работу по изучению микробного состава стенки толстой кишки в сравнительном аспекте для оптимизации диагностики и тактики лечения пациентов с язвенным колитом.

Литература | Reference

1. Давыдова О.Е., Андреев П.С., Каторкин С.Е., Лямин А.В., Горюнов А.А., Киселева И.В. Микробиологическое исследование биоптатов стенки толстой кишки у больных с язвенным колитом // Лечащий врач. — 2017. — № 8. — С.18-21.
Davydova O.E., Andreev P.S., Katorkin S.E., Ljamin A.V. et al. Microbiological investigation of biopathes of the tolstous wall tile in patients with ulcerative colitis. Lechashchij vrach. 2017; (8): 18-21. [In Russian].
2. Воробьев Г.И., Халиф И.Л. Неспецифические воспалительные заболевания кишечника. — М.: Миклош, 2008. — 400 с.
Vorob'ev G.I., Halif I.L. Nespecificheskie vospalitel'nye zaboolevaniya kishhechnika [Nonspecific inflammatory bowel disease], Moscow, Miklosh Publ., 2008, 400 p. [In Russian].
3. Ткачев А.В., Мкртчян Л.С., Никитина К.Е. Особенности эпидемиологии и патогенеза воспалительных заболеваний кишечника: состояние проблемы // Теоретические вопросы медицины. — 2011. — № 2. — С. 175-180.
Tkachev A.V., Mkrtchjan L.S., Nikitina K.E. Osobennosti jepidemiologii i patogeneza vospalitel'nyh zaboolevanij kishhechnika: sostojanie problem [Features of

epidemiology and pathogenesis of inflammatory bowel diseases: state of the problem]. Teoreticheskie voprosy mediciny — Theoretical issues of medicine. 2011; (2): 175-180. [In Russian].

4. Жуков Б.Н., Исаев В.Р., Андреев П.С., Каторкин С.Е., Чернов А.А. Комплексное лечение неспецифического язвенного колита с применением эндолимфатической терапии // Новости хирургии. — 2012. — № 2 (20). — С. 49 — 54.
Zhukov B.N., Isaev V.R., Andreev P.S., Katorkin S.E., Chernov A.A. Complex treatment of nonspecific ulcerous colitis with endolymphatic therapy application. Novosti hirurgii. 2012; (2): 49-54. [In Russian].
5. Лягина И.А., Корнева Т.К., Головенко О.В. Характеристика кишечной микрофлоры у больных язвенным колитом // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2008. — № 2 (18). — С. 48 — 54.
Lyagina I.A., Korneva T.K., Golovenko O.V., Veselov A.V. The characteristic of intestinal microflora in patients with ulcerative colitis. RJGHC. 2008; (2): 48-54. [In Russian].
6. Reid K.C., Cockerill III F.R., Patel R. Clinical and Epidemiological Features of Enterococcus casseliflavus/flavescens and Enterococcus gallinarum Bacteremia:

- A Report of 20 Cases. Clin. Infect. Dis. 2001 Jun; 32 (11): 1540-6.
7. *Денисов Н.Л., Ивашкин В.Т.* Местный иммунитет и микробиоценоз при заболеваниях кишечника // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2009. — № 6 (19). — С. 11–16.
Denisov N.L., Ivashkin V.T. Local immunodefence and microbiocenosis at bowel disease. RJGHC. 2009, Vol.19. no.6, pp. 11-16. [In Russian].
 8. *Лямин А.В., Андреев П.С., Жестков А.В., Жуков Б.Н.* Антибиотикорезистентность грамотрицательной микрофлоры, выделенной из биопсийного материала у больных неспецифическим язвенным колитом // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2010. — № 4 (12). — С. 342-346.
Lyamin A.V., Andreev P.S., Zhestkov A.V., Zhukov B.N. Antimicrobial Resistance of Gram-negative Bacteria Isolated from Biopsy in Patients with Ulcerative Colitis. Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy (IACMAC) 2010; (4): 342-346. [In Russian].
 9. *Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л.* Гастроэнтерология: национальное руководство. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 700 с.
Ivashkin V.T., Lapina T.L. Gastroenterologija: nacional'noe rukovodstvo, Moscow, GJeOTAR-Media Publ, 2008, 700p. [In Russian].
 10. *Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Халиф И.Л., Белоусова Е.А., и др.* Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита. Колопроктология. — 2017. — № 1 (59). — С. 6-31.
Ivashkin V.T., Shelygin Ju.A., Halif I.L., et al. Clinical guide of Russian Association Of Gastroenterology And Russian Association Of Coloproctology on dyagnostics and treatment of ulcerative colitis. Koloproktologija. 2017; (1): 6-31. [In Russian].
 11. *Truelove S.C., Witts L.J.* Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. BrMed. J; (2): 1041-8.
 12. *Давыдова О.Е., Андреев П.С., Каторкин С.Е.* Язвенный колит — особенности диагностики и лечения //Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. — 2017. — № 1. — С. 76-77.
Davydova O.E., Andreev P.S., Katorkin S.E. Jazvennyj kolit — osobennosti diagnostiki i lechenija [Ulcerative colitis — features of diagnosis and treatment]. Gastrojenterologija Sankt-Peterburga — Gastroenterology of St. Petersburg, 2017; (1): 76-77. [In Russian].
 13. *Давыдова О.Е., Каторкин С.Е., Лямин А.В., Андреев П.С.* Улучшение результатов лечения пациентов с язвенным колитом с использованием индивидуальных схем эрадикационной терапии условно — патогенной микрофлоры, основанных на микробиологическом мониторинге //Врач — аспирант. — 2016. — № 4 (77). — С. 49 — 55.
Davydova O.E., Katorkin S.E., Lyamin A.V., Andreev P.S. Improvement of results of treatment of patients with ulcerative colitis using individual schemes of eradication therapy of conditionally pathogenic microflora, based on microbiological monitoring. Vrach-Aspirant. 2016; (4): 49 — 55. [In Russian].