# PRACTICAL RECOMMENDATIONS

# ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

УДК 616.34-008.314.4-092-07-084-085+577.18+616.348-002-02+615.33+579.852.13

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ТЕРАПЕВТОВ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ АНТИБИОТИКОАССОЦИИРОВАННОЙ ДИАРЕИ

© *Юлия Александровна Фоминых[1, 2], Яна Вячеславовна Соусова[2]*

[1] Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

[2] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

**Контактная информация:** Юлия Александровна Фоминых — д.м.н., доцент кафедры внутренних болезней стоматологического факультета; профессор кафедры факультетской терапии им. профессора В.А. Вальдмана. E-mail: jaf@mail.ru

***Поступила: 22.03.2021*** ***Одобрена: 18.08.2021*** ***Принята к печати: 24.09.2021***

**РЕЗЮМЕ.** Практические рекомендации предназначены для оптимизации тактики ведения пациентов с антибиотикоассоциированной диареей с фокусом внимания на рациональную терапию и особенности применения различных групп препаратов для консервативного лечения данного заболевания, рекомендуются к использованию врачам, работающим в амбулаторном и стационарном звеньях здравоохранения Санкт-Петербурга, предназначены для врачей-терапевтов и всех специалистов, интересующихся вопросами клинической гастроэнтерологии. Настоящие практические рекомендации разработаны на основании утвержденных Рекомендаций Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению *Clostridium difficile*-ассоциированной болезни, клинических рекомендаций национальной ассоциации специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и общероссийской общественной некоммерческой организации «Ассоциация колопроктологов России» по диагностике, лечению и профилактике *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи (CDI), утверждены Комитетом по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга 26 октября 2020 г.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** антибиотикоассоциированная диарея; диагностика; *Clostridium difficile*; псевдомембранозный колит; антибактериальная терапия; этиотропная терапия; пробиотики; профилактика; практические рекомендации.

## PRACTICAL RECOMMENDATIONS FOR THERAPISTS TO DIAGNOSE AND TREAT ANTIOBIOTICASSOCIATED DIARRHEA

© *Yulia A. Fominykh[1, 2], Iana V. Sousova[2]*

[1] First Saint-Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov. 197022, Saint-Petersburg, ul. Leo Tolstoy, 6–8

[2] Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

**Contact information:** Yulia A. Fominykh — DMs, MD, PhD, Associate Professor of the Department of internal diseases of Dentistry Faculty; Professor of the Department Faculty Therapy named after professor V.A. Waldman. E-mail: jaf@mail.ru

***Received: 22.03.2021*** ***Revised: 18.08.2021*** ***Accepted: 24.09.2021***

**SUMMARY.** Practical recommendations are intended to optimize the tactics of managing patients with antiobioticassociated diarrhea with a focus on rational therapy and the peculiarities of the use of various groups of drugs for the conservative treatment of this disease. They are recommended for use by doctors working in outpatient and inpatient health care in St. Petersburg and intended for general practitioners and all specialists interested in clinical gastroenterology. These practical recommendations were developed on the basis of theapprovedClinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of patients with Clostridium difficile-associated disease, Clinical recommendations of the National Association of the specialists for the infection's control and association of Coloproctologists of Russia for the diagnosis and treatment of patients with Clostridium difficile-associated infection. These practical recommendations were approved by the Health Committee of the Government of St. Petersburg on October 26, 2020.

**KEY WORDS:** antiobioticassociated diarrhea; diagnosis; treatment; Clostridium difficile; pseudomembranous colitis; antibacterial therapy; probiotics; practical recommendations.

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Антибиотикоассоциированная диарея (ААД) — диарея, характеризующаяся более чем тремя эпизодами неоформленного стула в течение двух последовательных дней, развившаяся на фоне приема антибактериальных препаратов или в течение 8 недель после окончания их приема и не связанная с другими причинами.

В ряде случаев диарея не является по происхождению инфекционной и обусловлена прямым или опосредованным влиянием антибактериальных средств на моторику кишечника и другие отделы пищеварительного тракта [1, 3, 4, 6, 7].

## КОДИРОВАНИЕ ПО МКБ-10

A04.7 Энтероколит, вызванный *Clostridium difficile*

K52.8.0 Колит псевдомембранозный

K59.3 Мегаколон, не классифицированный в других рубриках

K91.8 Другие нарушения органов пищеварения после медицинских процедур, не классифицированные в других рубриках (в том числе антибиотикоассоциированная диарея)

## КЛАССИФИКАЦИЯ

1. По механизму развития ААД:
- идиопатическая инфекционная ААД;
- идиопатическая неинфекционная ААД;
- *Clostridium difficile*-ассоциированная диарея.

2. По наиболее распространенным клиническим вариантам:
- антибиотикоассоциированный колит (ААК);
- псевдомембранозный колит (ПМК);
- сегментарный геморрагический колит;
- антибиотикоассоциированная диарея, основным клиническим проявлением которой является диарейный синдром;
- mild illness (умеренное недомогание) — данный симптомокомплекс также принято обозначать термином «дисбактериоз (дисбиоз) кишечника».

В свою очередь, в зависимости от тяжести течения заболевания *Clostridium difficile*-ассоциированная диарея/колит подразделяются на следующие варианты:
- легкая форма ААД;
- среднетяжелая форма ААД;
- тяжелая форма ААД.

## ПАТОГЕНЕЗ

Риск развития ААД при длительной антибактериальной терапии определяется несколькими факторами [5, 7]:
- возраст пациента старше 65 лет;
- отягощенный преморбидный фон;
- наличие коморбидной патологии (сахарный диабет, злокачественные опухоли, хроническая почечная недостаточность и воспалительные заболевания кишечника);
- инвазивные вмешательства (в частности, эндоскопические исследования, энтеральное питание);
- снижение кислотности желудочного сока, в первую очередь при приеме ингибиторов протонной помпы (ИПП);
- прием противоопухолевых и иммуносупрессивных препаратов (глюкокортикостероиды, такролимус);
- повторные курсы антибактериальной терапии, комбинации нескольких препаратов.

Выделяют два патогенетических механизма формирования идиопатической ААД [2,

3, 7]: инфицирование условно-патогенной микрофлорой вследствие нарушения микробиома кишечника на фоне лечения антибиотиками — в 10–20% случаев причиной ААД является *Clostridium difficile*; 80–90% — другие микроорганизмы (*Clostridium perfringens*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella* spp., *Klebsiella oxytoca*, *Candida* spp.); непосредственное действие антибактериального препарата и/или следствие развития его побочных эффектов, приводящее к поражению стенки кишечника (табл. 1).

Патогенез развития антибиотикоассоциированной диареи приведен на рисунке 1.

Отдельно рассматривается механизм развития наиболее тяжелого вида ААД — псевдомембранозного колита.

*Таблица 1*

Пример действия на кишечную стенку некоторых антибиотиков

| Антибактериальный препарат | Действие антибактериального препарата на стенку кишечника |
|---|---|
| Макролиды | Стимулируют мотилиновые рецепторы пищеварительного тракта и ускоряют желудочную эвакуацию и кишечный транзит |
| Клавулановая кислота | Усиливает моторику тонкого кишечника |
| Цефалоспориновые антибиотики | Стимулируют постсинаптические рецепторы гамма-аминомасляной кислоты в мезентериальных нервных сплетениях и, таким образом, стимулируют кишечную перистальтику |

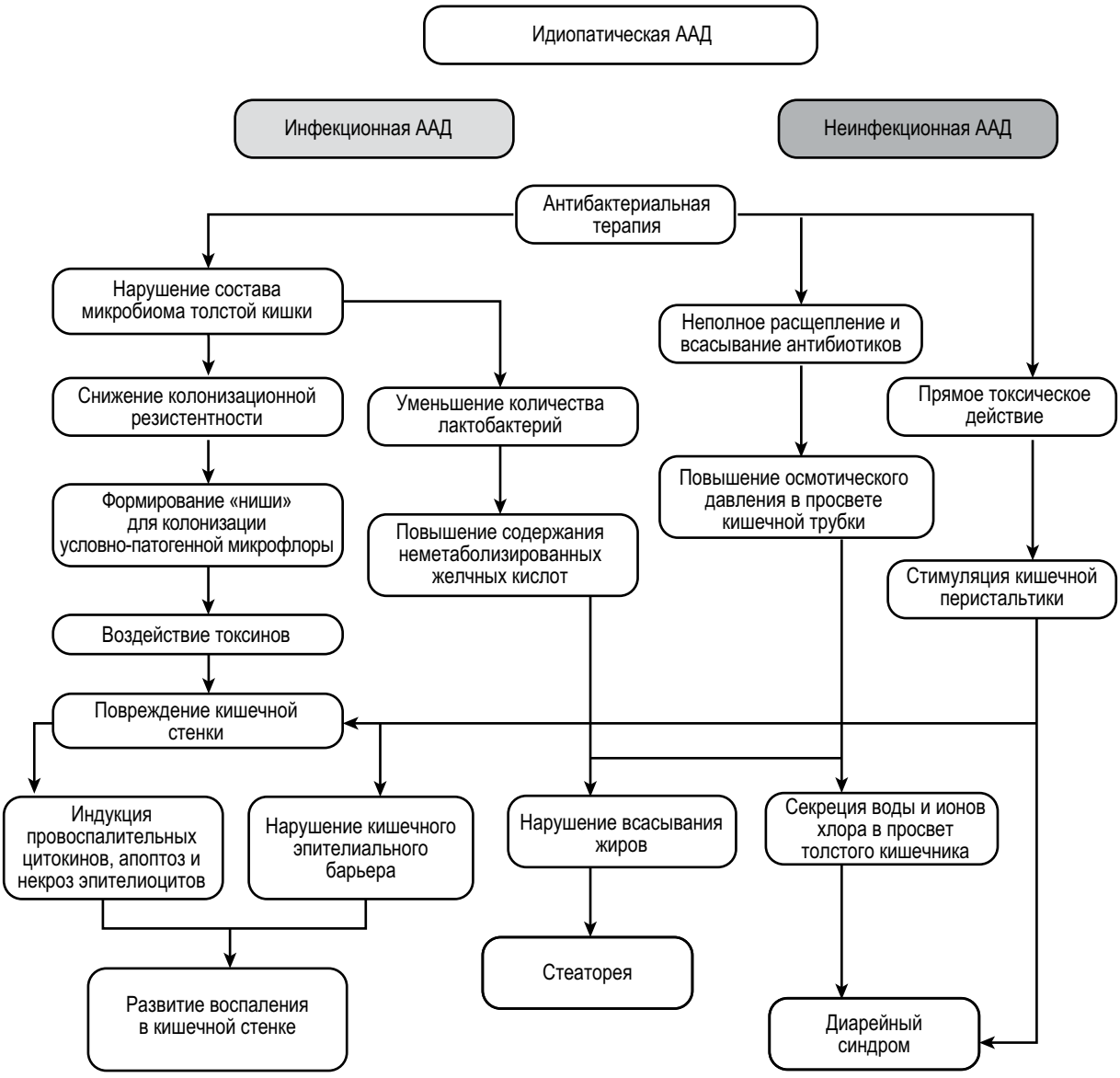



Рис. 1. Патогенез развития антибиотикоассоциированной диареи (ААД)

1. Данный вариант ААД вызывает избыточный рост и колонизация толстого кишечника *Clostridium difficile* вследствие приема антибиотиков, что при наличии предрасполагающих факторов приводит к нарушению состава микробиома толстой кишки и снижению колонизационной резистентности. При этом бессимптомное носительство среди здоровых взрослых лиц, госпитализированных пациентов и больных, длительно находящихся в стационаре, составляет 3–15, 20–30 и 50% соответственно.

2. Основной путь передачи инфекции в стационаре — фекально-оральный, созревание спор до вегетативных форм происходит в анаэробной среде толстой кишки за счет воздействия солей желчных кислот (холат, таурохолат, гликохолат, деоксихолат) и L-глицина.

3. Основными факторами вирулентности инфекции служат токсины A (TcdA) и B (TcdB), воздействие которых вызывает повреждение кишечной стенки и развитие воспаления в ней вследствие нарушения кишечного эпителиального барьера, индукции провоспалительных цитокинов, апоптоза и некроза эпителиоцитов.

4. Гистологически различают 3 стадии клостридиального колита:

- 1-я стадия — некроз эпителия и появление выпота, содержащего в большом количестве фибрин и нейтрофилы;
- 2-я стадия — выпот в области участков изъязвления слизистой оболочки;
- 3-я стадия — распространенное и более выраженное изъязвление слизистой оболочки и некроз, часто доходящий до псевдомембраны, состоящей из фибрина, лейкоцитов и клеточных обломков.

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Характер жалоб при ААД зависит от этиологического агента, симптоматики и особенностей поражения слизистой оболочки кишечника. Основная клиническая картина следующая:

1. Антибиотикоассоциированный колит с диареей, болями в животе по типу кишечных колик, лихорадкой, симптомами общей интоксикации и лейкоцитозом.

2. При ПМК перечисленные выше симптомы более выражены. Пациентов беспокоят сильные схваткообразные боли в животе, частота стула достигает 15–30 раз в сутки, нарастают лейкоцитоз (свыше $15 \times 10^9$/л) и лихорадка (до 40 °C). Вследствие экссудации белка через пораженную слизистую оболочку развивается гипоальбуминемия, возникают отеки и дегидратация.

3. Сегментарный геморрагический колит клинически не отличим от АКК или ПМК. При эндоскопическом исследовании отмечают признаки геморрагического колита, этиологически связанного с *Klebsiella oxytoca*.

4. ААД, основным клиническим проявлением которой является диарейный синдром, а боли, интоксикация и дегидратация практически отсутствуют. Как правило, все симптомы самостоятельно исчезают в течение нескольких дней после отмены антибиотика (табл. 2).

5. Mild illness (умеренное недомогание) — комплекс любых симптомов диареи, которые

*Таблица 2*

Клинические формы антибиотикоассоциированной диареи

| Характеристика ААД | Легкая форма ААД | Среднетяжелая форма ААД | Тяжелая форма ААД |
|---|---|---|---|
| Клинические проявления | Незначительные боли и дискомфорт в животе, частота стула не превышает 3–5 раз в сутки | Стул частый, до 10–15 раз в сутки, с примесью слизи и крови, наблюдается повышение температуры тела до фебрильных значений, боли в животе умеренные, усиливающиеся при пальпации | Состояние больных очень тяжелое, температура тела повышается до 39 °C и более, выраженные симптомы интоксикации, частота стула достигает 20–30 раз в сутки. Высок риск осложнений (перфорация кишечника, дегидратация и др.) |
| Связь с АБТ | Отмена АБТ, как правило, приводит к исчезновению симптомов | Отмена АБТ не приводит к полному исчезновению симптомов | Отмена АБТ не приводит к полному исчезновению симптомов |
| Морфологические изменения | Не характерны | Сегментарный геморрагический колит | Псевдомембранозный колит |

Примечание: ААД — антибиотикоассоциированная диарея; АБТ — антибактериальная терапия.

*Таблица 3*

Сравнительная характеристика идиопатической антибиотикоассоциированной диареи и диареи, связанной с инфекцией *Clostridium dfficile*

| Характеристика | Диарея, связанная с инфекцией *Clostridium difficile* | Идиопатическая антибиотикоассоциированная диарея |
|---|---|---|
| Наиболее частые «виновные» антибиотики | Клиндамицин, ампициллин цефалоспорины | Амоксициллин/клавуланат, цефиксим, цефоперазон |
| Вероятность развития в зависимости от дозы антибиотика | Низкая | Высокая |
| Отмена препарата | Диарея часто персистирует | Обычно ведет к разрешению диареи |
| Лейкоциты в кале | Выявляются у 50–80% больных | Не выявляются |
| Колоноскопия | Признаки колита у 50% больных | Патологии нет |
| Компьютерная томография | Признаки колита у 50% больных | Патологии нет |
| Осложнения | Токсический мегаколон, гипоальбуминемия, дегидратация | Крайне редко |
| Эпидемиология | Внутрибольничные эпидемические вспышки, хроническое носительство | Спорадические случаи |

не укладываются в классическое определение ААД. Дисбиоз кишечника — микробиологический термин, так как в фазу компенсации он может протекать латентно или субклинически, а его симптоматика неспецифична.

## ДИАГНОСТИКА

Диагностика ААД основывается на оценке жалоб, данных анамнеза и результатов лабораторного и инструментального обследования (табл. 3, 4).

**1. Анамнез:**
- связь с приемом антибактериальных препаратов, в том числе в отдаленном периоде (сведения за последние 6 месяцев до появления симптоматики).

**2. Лабораторные исследования:**
- клинический анализ крови;
- биохимический анализ крови;
- иммуноферментный анализ (ИФА);
- полимеразная цепная реакция (ПЦР);
- бактериологическое исследование кала.

**3. Инструментальные исследования:**
- Эндоскопическое исследование (сигмоскопия, колоноскопия) с забором биопсийного материала:
  – при ААД слизистая оболочка, как правило, не изменена;
  – при ПМК на слизистой оболочке толстой кишки образуются желтовато-белые или зеленоватые бляшки диаметром от 3–4 мм до нескольких сантиметров, сливающиеся бляшки могут принимать вид мембран, плотно спаянных с ярко гиперемированной и отечной или неизмененной слизистой оболочкой;

*Таблица 4*

Критерии тяжести *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи/колита

| Форма течения заболевания | Характеристика |
|---|---|
| Легкое течение | • Диарея до 5–7 раз в сутки.<br>• Умеренная боль в животе.<br>• Отсутствие лихорадки.<br>• Отсутствие лейкоцитоза |
| Среднетяжелое течение | • Диарея 10–15 раз в сутки.<br>• Боль в животе.<br>• Лихорадка < 38,5 °С.<br>• Умеренная дегидратация.<br>• Умеренный лейкоцитоз |
| Тяжелое течение | • Возраст ≥ 65 лет.<br>• Гектическая лихорадка ≥ 38,5 °С.<br>• Тяжелый интоксикационный синдром.<br>• Гемодинамические нарушения (в том числе признаки инфекционного шока).<br>• Признаки перитонита (включая ослабление кишечных шумов, напряжение передней брюшной стенки).<br>• Признаки кишечной непроходимости (включая рвоту, отсутствие стула).<br>• Выраженный лейкоцитоз ($>15\times10^9$/л) со сдвигом лейкоцитарной формулы влево.<br>• Повышение уровня сывороточного креатинина ≥ 130 мкмоль/л (или ≥ 1,5 раз от преморбидного уровня).<br>• Повышение уровня лактата.<br>• Наличие псевдомембран (эндоскопически).<br>• Признаки токсического мегаколона.<br>• Утолщение стенок кишечника.<br>• Гипоальбуминемия (< 30 г/л).<br>• Признаки асцита.<br>• Выраженная дегидратация.<br>• Электролитные нарушения |

– при сегментарном геморрагическом колите наблюдаются мелкоточечные или сливные геморрагии на ограниченных участках слизистой оболочки, при этом характерные для ПМК псевдомембраны отсутствуют.

Дифференциальная диагностика ААД проводится с болезнью Крона, язвенным колитом, инфекционными энтероколитами.

## ЛЕЧЕНИЕ

**Модификация образа жизни:**
- отмена антибактериальной терапии;
- диета с ограничением содержания углеводов.

**Пробиотическая терапия:**
- назначается как пациентам с легкими, так и с тяжелыми формами ААД;
- восстанавливают резистентность слизистой оболочки кишечника к колонизации патогенными и условно патогенными бактериями, которая снижается вследствие подавления нормальной кишечной микробиоты, повышают местный иммунитет;
- для профилактики рецидива ААД рекомендовано увеличение длительности пробиотикотерапии до 3–4 недель, даже после прекращения диареи;

**Антибактериальная терапия:**
- при легкой и среднетяжелой форме заболевания назначается метронидазол в дозе 500 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 10 дней, в случае отсутствия клинического эффекта через 5–7 дней производят смену препарата на ванкомицин в дозе 125 мг 4 раза в сутки перорально в течение 10 дней;
- пациентам с тяжелой формой *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи/колита показано назначение ванкомицина в дозе 125 мг внутрь 4 раза в день в течение 10 дней;
- при осложненном течении назначается ванкомицин внутрь в дозе 500 мг 4 раза в день в сочетании с метронидазолом в дозе 500 мг 3 раза в день внутривенно, при невозможности введения препарата через рот ванкомицин назначается ректально: препарат в дозе 500 мг разводится в 500 мл 0,9% раствора хлорида натрия и вводится в виде клизм четыре раза в день;
- при рецидивах инфицирования *Clostridium difficile* назначают ванкомицин в дозировке 500 мг 4 раза в день, в течение 10 дней.

**Пробиотические штаммы, эффективные для профилактики антибиотикоассоциированной диареи [1]:**
- *Lactobacillus rhamnosus* GG $10^{10}$ КОЕ × 2 раза в день;
- *Saccharomyces boulardii* CNCMI-745, штамм *S. cerevisiae* $5 \times 10^9$ КОЕ × 2 раза в день;
- *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 $1 \times 10^8$ КОЕ × 2 раза в день;
- *Lactobacillus acidophilus* NCFM, *L. paracasei* Lpc37, *Bifidobacterium lactis* Bi-07, *B. lactis* Bl-04 $1{,}7 \times 10^{10}$ КОЕ в день;
- *Lactobacillus acidophilus* LA5, *Bifidumbacterium animalis* ssp. *Lactis* BB-12 $2 \times 10^9$ КОЕ × 2 раза в день.

**Пробиотические штаммы, эффективные для профилактики *C. difficile*-ассоциированной болезни [1]**:
- *Saccharomyces boulardii* CNCM I745, штамм *S. cerevisiae* 5 х $10^9$ КОЕ × 2 раза в день

Критерии эффективности проводимой терапии:
1) урежение стула и улучшение его консистенции;
2) улучшение общего состояния пациента;
3) положительная динамика клинических и лабораторных показателей;
4) отсутствие новых признаков прогрессирования болезни.

После достижения клинического эффекта полная нормализация стула может потребовать нескольких недель и даже месяцев.

**Хирургическое лечение:**
- показанием к хирургическому вмешательству является развитие осложнений:
  а) перфорация кишки;
  б) развитие синдрома системной воспалительной реакции;
  в) отсутствие улучшения самочувствия пациента несмотря на проводимое консервативное лечение на протяжении 5 дней;
  г) развитие токсического мегаколона, илеуса, симптомов «острого» живота;
- в ряде случаев оперативное вмешательство ограничивается формированием илеостомы с последующим введением в отключенные отделы кишечника внутрипросветных антибиотиков;
- при выраженной токсической дилатации с диастатическим повреждением или

перфорацией стенки кишки показано экстренное выполнение колэктомии.

## ПРОФИЛАКТИКА

- Рациональное применение противомикробных средств рассматривается как наиболее важный аспект профилактики ААД, в том числе *Clostridium difficile* — ассоциированной диареи/колита.
- Ограничение использования цефалоспоринов и клиндамицина в целях уменьшения внутрибольничных вспышек инфекции, вызванной *Clostridium difficile*.
- Соблюдение санитарно-гигиенических мер со стороны медицинского персонала, изоляция пациентов с диареей, своевременная диагностика *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи/колита и адекватное лечение инфицированных пациентов в целях предупреждения распространения *Clostridium difficile*.
- Профилактика рецидивов.

## ЛИТЕРАТУРА


1. Гурова М., Романова Т., Попова В. Роль кишечной микробиоты в формировании пищевой непереносимости. Медицина: теория и практика. 2019; 4(1): 229–32.
2. Данилова Л.А., Башарина О.Б., Красникова Е.Н. и др. Справочник по лабораторным методам исследования. М. Питер; 2003.
3. 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, колопроктологии. 2016; 26(5): 56–65.
4. Шелыгин Ю.А., Алёшкин В.А., Сухина М.А. и др. Клинические рекомендации национальной ассоциации специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи и общероссийской общественной некоммерческой организации «Ассоциации колопроктологов России» по диагностике, лечению и профилактике Clostridium difficile-ассоциированной диареи (CDI). М.; 2017.
5. Оришак Е., Косякова К., Нилова Л. и др. Выявление генов патогенности E. Coli, выделенных при обследовании на дисбиоз детей с хроническим гастродуоденитом и коморбидными заболеваниями. Медицина: теория и практика. 2018; 3(3 приложен): 24–8.
6. Осадчук М.А., Свистунов А.А. Антибиотикоассоциированная диарея в клинической практике. Вопросы современной педиатрии. 2014; 13(1): 102–8.
7. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А. Антибиотик-ассоциированная диарея: актуальность проблемы, профилактика и терапия. Архив внутренней медицины. 2013; 2(10): 46–53.


## REFERENCES


1. Gurova M., Romanova T., Popova V. Rol' kishechnoj mikrobioty v formirovanii pishchevoj neperenosimosti [The role of the intestinal microbiota in the formation of food intolerance]. Medicina: teoriya i praktika. 2019; 4(1): 229–32. (in Russian).
2. Danilova L.A., Basharina O.B., Krasnikova E.N. i dr. Spravochnik po laboratornym metodam issledovaniya [Handbook of laboratory research methods]. Moskva: Piter Publ., 2003. (in Russian).
3. Ivashkin V.T., Yushchuk N.D., Mayev I.V. i dr. Rekomendatsii Rossiyskoy gastroenterologicheskoy assotsiatsii po diagnostike i lecheniyu Clostridium difficile-assotsiirovannoy bolezni. [Recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of Clostridium difficile-associated disease]. Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2016; 26(5): 56–65. (in Russian).
4. Shelygin Yu.A., Aloshkin V.A., Sukhina M.A. i dr. Klinicheskiye rekomendatsii natsional'noy assotsiatsii spetsialistov po kontrolyu infektsiy, svyazannykh s okazaniyem meditsinskoy pomoshchi i obshcherossiyskoy obshchestvennoy nekommercheskoy organizatsii «Assotsiatsii koloproktologov Rossii» po diagnostike, lecheniyu i profilaktike Clostridium difficile-assotsiirovannoy diarei (CDI). [Clinical guidelines of the national association of specialists in the control of infections associated with the provision of medical care and the all-Russian public non-profit organization "Association of Coloproctologists of Russia" for the diagnosis, treatment and prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea (CDI)].M.; 2017 (in Russian).
5. Orishak Ye., Kosyakova K., Nilova L. i dr. Vyyavleniye genov patogennosti E. Coli, vydelennykh pri obsledovanii na disbioz detey s khronicheskim gastroduodenitom i komorbidnymi zabolevaniyami. [Identification of E. Coli pathogenicity genes isolated during examination for dysbiosis in children with chronic gastroduodenitis and comorbid diseases]. Meditsina: teoriya i praktika. 2018; 3(3 prilozhen): 24–8. (in Russian).
6. Osadchuk M.A., Svistunov A.A. Antibiotikoassotsiirovannaya diareya v klinicheskoy praktike. [Antibiotic-associated diarrhea in clinical practice]. Voprosy sovremennoy pediatrii. 2014; 13(1): 102–8. (in Russian).
7. Uspenskiy Yu.P., Fominykh Yu.A. Antibiotik-assotsiirovannaya diareya: aktual'nost' problemy, profilaktika i terapiya. [Antibiotic-associated diarrhea: relevance of the problem, prevention and therapy]. Arkhiv vnutrenney meditsiny. 2013; 2(10): 46–53. (in Russian).