

DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-3-260-267

Клинические особенности антибиотик-ассоциированного синдрома у детей при различной антибактериальной терапии

Л.Б. Голден¹, А.А. Плоскирева^{2,3}, Е.В. Каннер², И.Д. Каннер⁴¹ГБУЗ ИКБ № 2 ДЗМ, Москва, Россия²ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия³ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия⁴МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: установление клинических особенностей антибиотик-ассоциированной диареи (ААД) и внекишечных проявлений антибиотик-ассоциированного синдрома (ААС) у детей при различной антибактериальной терапии.

Материал и методы: проспективное клиническое наблюдение проводилось в 2017–2019 гг. на базе ГБУЗ ИКБ № 2 ДЗМ, г. Москва. Под наблюдением был 231 пациент в возрасте от 3 мес. до 13 лет. Пациенты были госпитализированы в стационар с диагнозом «внебольничная пневмония» и получали антибактериальную терапию. У всех пациентов проводилась оценка клинических проявлений ААС (развитие диареи, рвоты, диспепсии, стоматита) и внекишечных проявлений ААС в течение месяца после антибактериальной терапии. Клинические проявления ААС сравнивались в группах пациентов, получавших β-лактамы или макролиды.

Результаты исследования: в целом симптомы ААС были диагностированы у 64,5% пациентов, при этом диарейный синдром наблюдался у 25% пациентов. У пациентов, получавших β-лактамы антибиотиков, характерными проявлениями поражения желудочно-кишечного тракта были: развитие диарейного синдрома, проявления диспепсии, снижение аппетита и развитие запоров. Меньшая частота клинических проявлений поражения органов пищеварения наблюдалась у пациентов, получавших ампициллин. В целом частота клинических проявлений поражения органов пищеварения при ААС у больных, в терапии которых использовались макролиды, была меньше по сравнению с таковой у пациентов, получавших β-лактамы антибиотиков, при этом минимальные изменения наблюдались при лечении кларитромицином.

Заключение: ААС является одним из клинических проявлений неблагоприятного влияния антибактериальных лекарственных средств на организм человека и включает в себя не только развитие ААД, но и внекишечные симптомы. Наиболее высокий профиль безопасности в плане развития ААС наблюдается при использовании кларитромицина.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: антибиотик-ассоциированная диарея, антибиотик-ассоциированный синдром, нежелательная лекарственная реакция, антибиотикотерапия, макролиды, нежелательные явления, антибиотик-ассоциированный колит.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Голден Л.Б., Плоскирева А.А., Каннер Е.В., Каннер И.Д. Клинические особенности антибиотик-ассоциированного синдрома у детей при различной антибактериальной терапии. *РМЖ. Мать и дитя.* 2021;4(3):260–267. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-3-260-267.

Clinical pattern of antibiotic-associated syndrome in children receiving different antibacterial therapy

L.B. Golden¹, A.A. Ploskireva^{2,3}, E.V. Kanner², I.D. Kanner⁴¹Infectious Clinical Hospital No. 2, Moscow, Russian Federation²Central Research Institute of Epidemiology of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow, Russian Federation³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation⁴Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to describe the clinical pattern of antibiotic-associated diarrhea (AAD) and extraintestinal manifestations of antibiotic-associated syndrome (AAS) in children receiving different antibacterial therapy.

Patients and Methods: this prospective clinical observational study was conducted in 2017–2019. The study included 231 children aged three months to 13 years admitted for community-acquired pneumonia and received antibacterial treatment. Clinical presentations of AAS (diarrhea, vomiting, dyspepsia, stomatitis) and extraintestinal presentations of AAS were evaluated in all children within a month after antibacterial treatment. In addition, clinical presentations of AAS were compared in children who received β-lactam antibiotics or macrolides.

Results: AAS symptoms were diagnosed in 64.5% of children, while diarrhea was observed in 25%. In patients who received β-lactam antibiotics, the most common gastrointestinal (GI) signs were diarrhea, dyspepsia, loss of appetite, and constipation. In children who received ampicillin, the rate of GI signs was lower. In total, GI signs in AAS were less common in children who received macrolides compared to children who received β-lactam antibiotics. Minimal symptoms were associated with clarithromycin.

Conclusion: AAS is one of the clinical manifestations of adverse effects of antibacterials on the human organism, including AAD and extraintestinal symptoms. The highest safety profile characterizes clarithromycin in terms of AAS.

KEYWORDS: antibiotic-associated diarrhea, antibiotic-associated syndrome, adverse drug reactions, antibacterial treatment, macrolides, adverse effects, antibiotic-associated colitis.

FOR CITATION: Golden L.B., Ploskireva A.A., Kanner E.V., Kanner I.D. Clinical pattern of antibiotic-associated syndrome in children receiving different antibacterial therapy. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2021;4(3):260–267 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-3-260-267.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время применение антибактериальных препаратов (АБП) является одним из наиболее часто рекомендуемых методов лечения большого количества инфекционных заболеваний. Однако, как и любой другой вид терапевтического вмешательства, антибиотики, наряду с несомненными положительными клиническими эффектами, могут стать причиной развития нежелательных лекарственных реакций.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) делит все нежелательные лекарственные реакции на 5 типов:

- ♦ Тип А — предсказуемые (прогнозируемые) эффекты:
 - передозировка лекарственных средств (ЛС) и первичные токсические реакции, например, при назначении в высоких дозах парацетамола у некоторых пациентов наблюдается печеночная недостаточность [1]. Печень как главный орган, в котором метаболизируются лекарства, особенно подвержена повреждающему действию медикаментов и токсинов. Гепатотоксичность в виде холестаза или гепатита чаще всего развивается на фоне приема оксациллина, амоксициллина/клавуланата, метронидазола, тетрациклинов, цефтриаксона [2];
 - отсроченные реакции и собственно побочные эффекты, например сонливость, проявляющаяся при приеме антигистаминных препаратов;
 - вторичные эффекты — антибиотик-ассоциированная диарея [2];
 - лекарственное взаимодействие, например отравление при одновременном применении таких ЛС, как теofilлин и эритромицин [3].
- ♦ Тип В — непредсказуемые (непрогнозируемые) эффекты:
 - псевдоаллергические реакции (неиммунологического характера), например на рентгеноконтрастные вещества;
 - аллергические реакции, например анафилаксия при приеме ЛС [4]. Возможны при применении любых АБП, но наиболее часто развиваются на фоне применения β-лактамов антибиотиков (чаще всего пенициллинов, в меньшей степени — цефалоспоринов), сульфаниламидов, эритромицина, стрептомицина, ванкомицина, амфотерицина В. В отличие от β-лактамов макролиды редко вызывают аллергические реакции;
 - идиосинкразия, причина которой заключается в недостаточном количестве или низкой активности ферментов. Так, при лечении хинидином, пиразолонами или АБП недостаток фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы может вызвать гемолитическую анемию [5];
 - индивидуальная непереносимость — нежелательное явление, вызванное употреблением ЛС в субтерапевтических и терапевтических дозах, например появление шума в ушах после приема ацетилсалициловой кислоты [6].

- ♦ Тип С — явления «химического» характера, развивающиеся при долгом употреблении ЛС, например проявление хронической токсичности в виде кератопатии при приеме хлорохина [7].

- ♦ Тип D — отдаленное (отсроченное) нежелательное действие препарата, например синдром отмены после употребления опиатов [8].

- ♦ Тип E — неэффективность лечения непредсказуемого характера, например снижение эффективности пероральных контрацептивов при одновременном применении индукторов микросомальных ферментов печени [9].

Одним из общих нежелательных явлений для всех АБП, вне зависимости от их характеристик, способа введения и механизма действия, является антибиотик-ассоциированная диарея (ААД) [10].

Согласно определению ВОЗ ААД — это 3 и более эпизодов жидкого стула, увеличение его объема, изменение консистенции, появление патологических примесей, таких как слизь, кровь на фоне приема АБП или в течение 2 мес. после окончания антибактериальной терапии [2].

На данный момент в классификации ААД выделяют две этиологические формы:

- 1) идиопатическая ААД, причиной возникновения которой на данный момент считается дисбаланс в микробиоценозе кишечника [11];
- 2) инфекционная ААД, при которой в большинстве случаев (15–30%) патологический процесс вызван бактерией *Clostridium difficile*, в более редких случаях — микроорганизмами *Clostridium perfringens*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella oxytoca*, *Salmonella spp.*, *Candida spp.* и др. [12].

Нарушение микробиоценоза желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) по своей значимости считается ведущим многофакторным патогенетическим механизмом развития ААД (рис. 1) [13], так как дестабилизация системы микробиоценоза ЖКТ не только приводит к развитию клинических проявлений нарушения пищеварения, но и запускает каскад патологических реакций, приводящих к витаминно-минеральной недостаточности, иммунологической дестабилизации, а также риску развития ААД, ассоциированной с *C. difficile* [14], связывая оба типа ААД в один патогенетический процесс.

Учитывая изложенное выше, а также современные представления о роли микробиоценоза в организме человека, можно предположить [15–18], что клинические проявления, ассоциированные с антибактериальной терапией, не ограничиваются только диарейным синдромом, а включают гораздо более широкий спектр нарушений.

Цель исследования: выявить особенности клинических проявлений синдрома, ассоциированного с применением различных антибактериальных лекарственных средств (антибиотик-ассоциированного синдрома, ААС).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В 2017–2019 гг. на базе ГБУЗ ИКБ № 2 ДЗМ г. Москвы было проведено проспективное клиническое наблю-

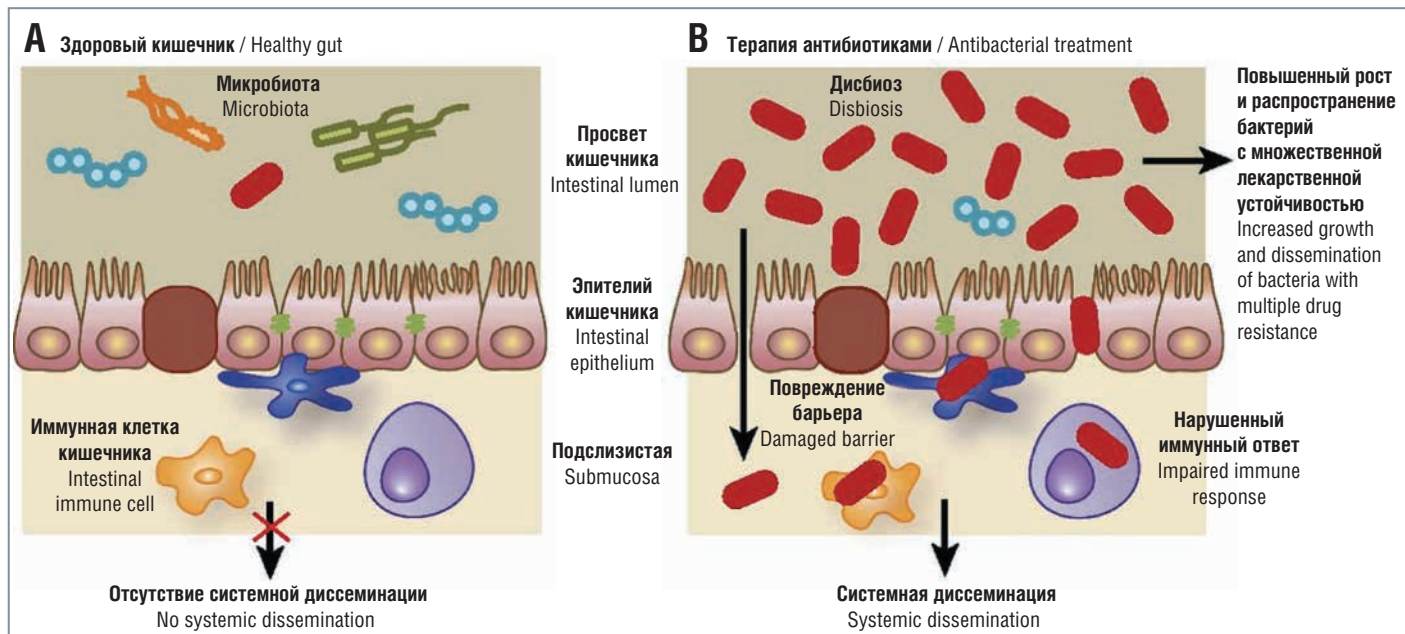


Рис. 1. Каскад патологических реакций вследствие нарушения слизистой оболочки кишечника при антибиотикотерапии [13]
Fig. 1. Cascade of pathological reactions resulted from intestinal mucosa lesion in antibacterial treatment [13]

дение за 231 пациентом в возрасте от 3 мес. до 13 лет, госпитализированным в стационар с диагнозом «внебольничная пневмония» и получавшим терапию разными АБП. Из них 165 пациентов получали β-лактамы (ампициллин (n=50), амоксициллин с клавулановой кислотой (n=37), цефалоспорины (n=52), сочетанную антибактериальную терапию (n=26)), а 66 пациентов — макролиды (кларитромицин (n=34), азитромицин (n=32)).

Пациенты включались в наблюдение при наличии показаний к назначению антибактериальной терапии и получении полного курса лечения. Помимо этого, учитывалось отсутствие в *anamnesis vitae* данных о заболеваниях и/или жалоб на расстройство органов пищеварения. Законные представители больных подписывали информированное согласие.

Отбор пациентов для клинического наблюдения осуществлялся методом сплошного скрининга. Продолжительность наблюдения за каждым пациентом составила 1 мес. Наблюдение включало в себя общеклинический осмотр в динамике, лабораторное обследование (клинический анализ крови, общий анализ мочи, установление этиологии внебольничной пневмонии бактериологическими и серологическими методами, рентгенографию органов грудной клетки, биохимический анализ крови, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и другие исследования по показаниям).

Установление ААС проводилось при клиническом осмотре и путем анкетирования родителей или законных представителей пациента с помощью специально разработанного опросника. Оценивалось состояние органов пищеварения (развитие диареи, рвоты, диспепсии, стоматита), кожных покровов и придатков кожи (появление сухости кожи, опрелостей, ломкости ногтей, волос и т. п.), нервной системы (развитие нарушений сна, психоэмоциональной сферы), воспалительные изменения наружных гениталий, учитывалось обострение аллергических заболеваний, развитие повторных эпизодов острых респираторных инфекций в течение месяца после антибактериальной терапии.

Статистическую обработку полученных данных проводили на основании ГОСТ Р 50779.21–96 с помощью методов вариационной статистики на компьютере с использованием лицензионных программ Microsoft Excel. Статистический анализ включал в себя оценку качественных переменных, которая проводилась путем расчета значений выборочной доли (W), ее стандартной ошибки (SE). Сравнение достоверности различий количественных и порядковых переменных между группами проводили после проверки допущений для применения параметрического многофакторного одномерного дисперсионного анализа с последующим расчетом достигнутых уровней значимости по t-критериям для связанных и несвязанных выборок или непараметрическим критериям. Различия считались достоверными при $p < 0,05$, высокодостоверными при $p < 0,01$ и $p < 0,001$, недостоверными при $p > 0,05$ [19].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Из 231 обследованного пациента симптомы ААС были установлены у 149 (64,5%).

Наиболее частыми проявлениями ААС были симптомы поражения ЖКТ, среди которых собственно ААД наблюдалась у четверти пациентов. У этих больных отмечалось изменение характера (от разжиженного до жидкого, водянистого) и увеличение частоты стула. Помимо диареи отмечались болевой синдром, развитие запоров, стоматита, ассоциированных с антибактериальной терапией (рис. 2).

Среди экстраинтестинальных проявлений ААС при оценке состояния кожных покровов и придатков кожи были выявлены сухость кожи или ее шелушение, появление опрелостей в промежности, ломкость ногтей, воспалительные изменения наружных гениталий (рис. 3).

Среди нарушений со стороны нервной системы были диагностированы только отклонения в психоэмоциональной сфере в виде повышенной раздражительности и нарушений сна, которые носили не изолированный характер, а сочетались с болевым синдромом (боли в животе)

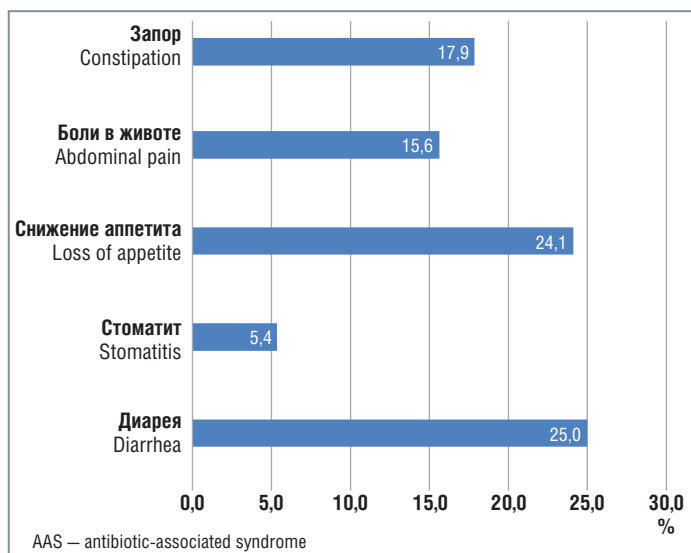


Рис. 2. Частота клинических проявлений поражения органов пищеварения при ААС (% от количества пациентов)

Fig. 2. The rate of GI manifestations in AAS (% of patients)

или диареей, что не позволяет их отнести к собственно проявлениям ААС.

Частота развития клинических проявлений ААС при проведении той или иной антибактериальной терапии была различна.

У пациентов, получавших β-лактамы антибиотики, характерными проявлениями поражения ЖКТ были развитие диарейного синдрома, диспептические проявления, снижение аппетита и развитие запоров. Меньшая частота развития клинических проявлений поражения органов пищеварения наблюдалась у пациентов, получавших ампициллин (рис. 4).

Экстраинтестинальные проявления ААС у пациентов, получавших β-лактамы антибиотики, регистрировались реже, чем поражение ЖКТ. Среди них наиболее частым симптомом было появление сухости/шелушения кожи. У пациентов, получавших ампициллин или цефалоспорины, частота развития экстраинтестинальных проявлений ААС была существенно меньше по сравнению с другими группами наблюдения (рис. 5).

В целом частота клинических проявлений поражения органов пищеварения при ААС у больных, в терапии кото-

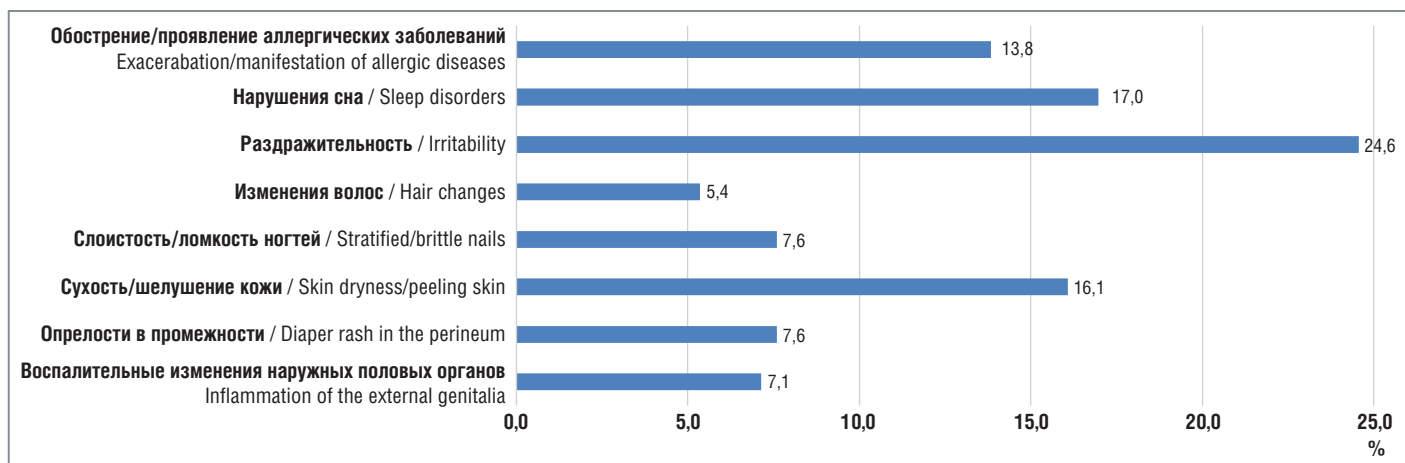


Рис. 3. Частота экстраинтестинальных проявлений ААС (% от количества пациентов)

Fig. 3. The rate of extraintestinal manifestations of AAS (% of patients)

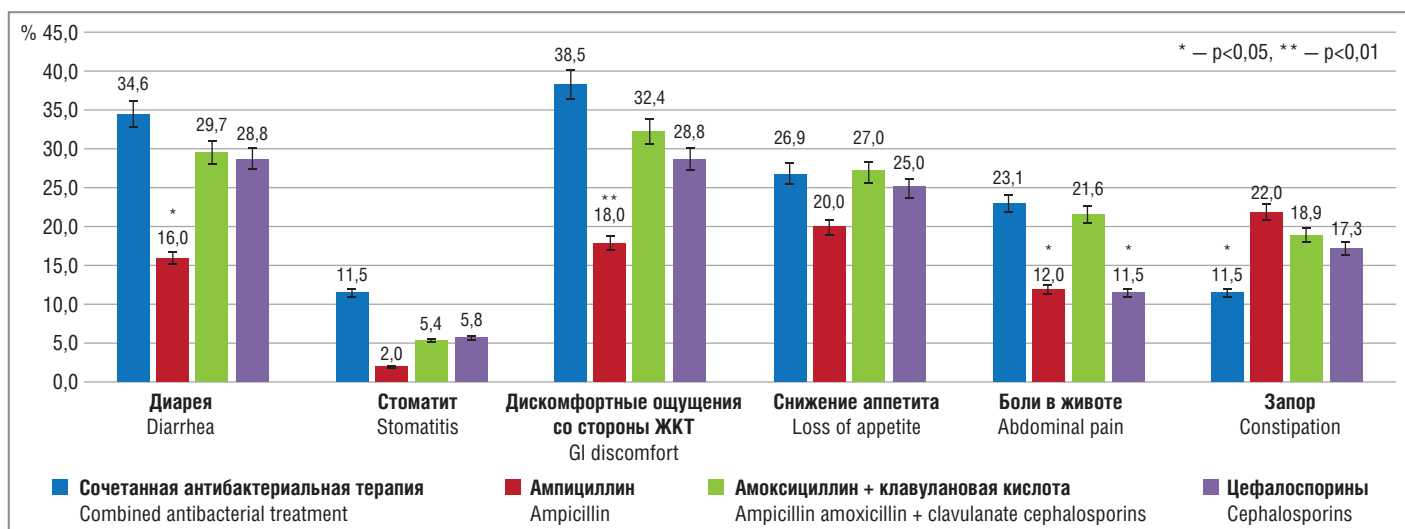


Рис. 4. Частота клинических проявлений поражения органов пищеварения при ААС у пациентов, получавших β-лактамы антибиотики (% от количества пациентов)

Fig. 4. The rate of GI manifestations in AAS in children who received β-lactam antibiotics (% of patients)

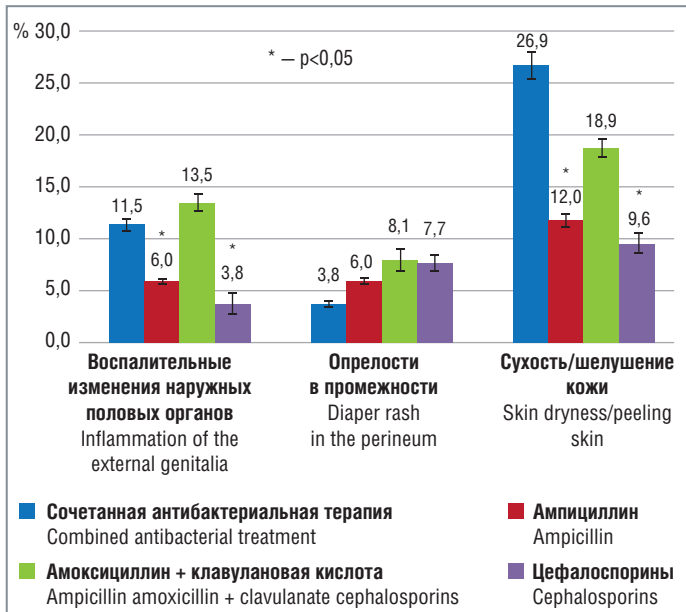


Рис. 5. Частота экстраинтестинальных проявлений ААС у пациентов, получавших β-лактамы (% от количества пациентов)

Fig. 5. The rate of extraintestinal manifestations in AAS in children who received β-lactam antibiotics (% of patients)

рых использовались макролиды, была меньше, чем у пациентов, получавших β-лактамы. При этом лечение кларитромицином, по сравнению с азитромицином, сопровождалось значительно меньшей частотой развития симптомов поражения ЖКТ и экстраинтестинальных проявлений ААС, в частности, у таких пациентов развитие опрелостей не наблюдалось (рис. 6 и 7). Более того, результаты проведенного исследования дают возможность говорить о более высоком профиле безопасности кларитромицина по сравнению с β-лактамами антибиотиками и азитромицином.

ОБСУЖДЕНИЕ

В современной научной литературе выделяют несколько наиболее распространенных вариантов клинических проявлений ААД:

1. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника — комплекс каких-либо симптомов диареи, не укладывающийся в классическое понимание ААД, в иностранных источниках данная патология описывается как «умеренное недомогание» (mild illness) [20].
2. Собственно ААД, которая клинически проявляется в виде регулярных симптомов диареи и лихорадки; при этом интоксикация, дегидратация и боли в области живота регистрируются крайне редко. Диарейный синдром и другие симптомы заболевания (если имеются) исчезают самопроизвольно через несколько дней после отмены препарата [21].
3. Псевдомембранозный колит (ПМК) характеризуется частым жидким стулом, до 15 раз в сутки, пациент жалуется на сильные схваткообразные боли в области живота, лихорадку до 40 °С. В крови регистрируется лейкоцитоз ($15 \times 10^9/\text{л}$ и более) [22], гипоальбуминемия. При эндоскопическом исследовании на слизистой оболочке толстого кишечника будут обнаруживаться выступающие

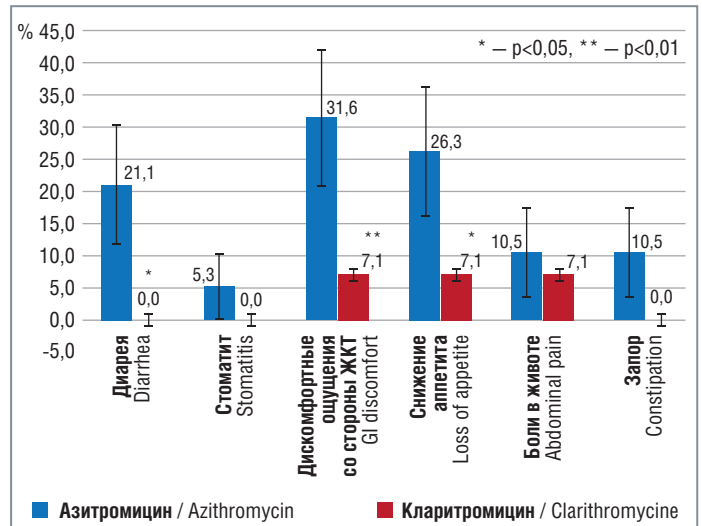


Рис. 6. Частота клинических проявлений поражения органов пищеварения при ААС у пациентов, получавших макролиды (% от количества пациентов)

Fig. 6. The rate of GI manifestations in AAS in children who received macrolides (% of patients)

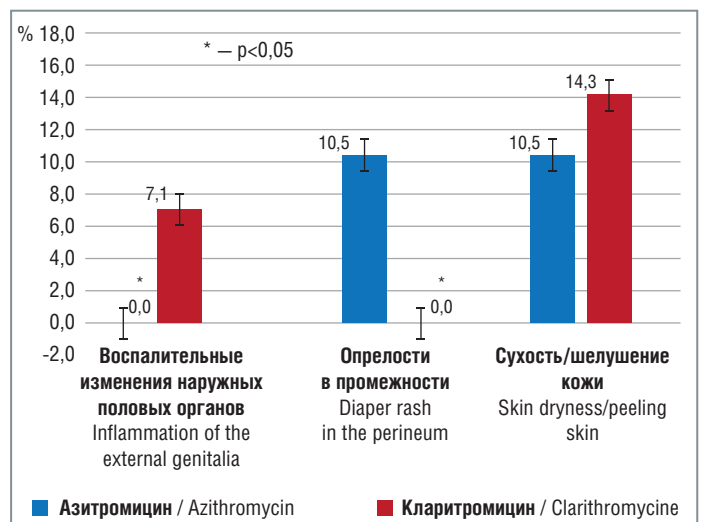


Рис. 7. Частота экстраинтестинальных проявлений ААС у пациентов, получавших макролиды (% от количества пациентов)

Fig. 7. The rate of extraintestinal manifestations in AAS in children who received macrolides (% of patients)

в просвет органа бляшки округлой формы желтого цвета диаметром не более 15 мм, при более детальном гистологическом исследовании состава этих образований в них будут обнаруживаться фибрин, слизь, эпителиальный детрит, разрушенные нейтрофилы [23]. Летальность при ПМК составляет 10–35% [24].

Обычно с инфекцией *C. difficile* ассоциировано применение таких АБП, как клиндамицин, пенициллин, фторхинолоны и цефалоспорины, но заболевание может возникнуть при применении практически любых АБП, включая ванкомицин и метронидазол [25]. Применение АБП способствует истощению комменсальной бактериальной композиции, что приводит к снижению устойчивости к колонизации, способствующей развитию инфекции *C. difficile* (рис. 8) [26].

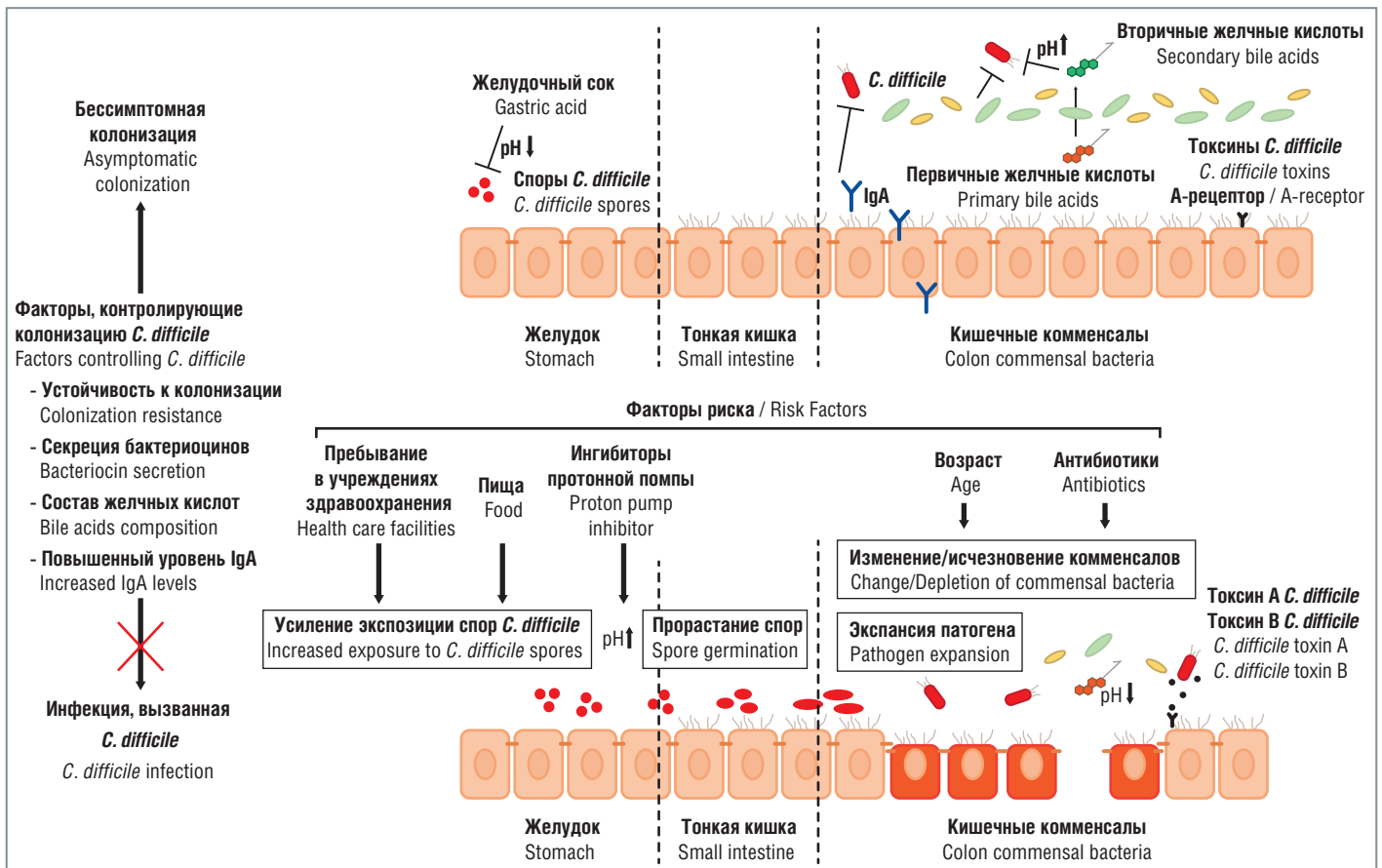


Рис. 8. Факторы, ведущие к развитию инфекции *C. difficile* [26]

Fig. 8. Factors promoting *C. difficile* infection [26]

Распространенность бессимптомной колонизации *C. difficile* варьирует в разных группах населения, достигая наибольших значений у младенцев и новорожденных [26]. Бессимптомная колонизация *C. difficile* является решающим фактором в прогрессировании патологического процесса, поскольку носители токсигенных штаммов подвергаются более высокому риску развития инфекции по сравнению с неколонизированными пациентами [27].

1. Антибиотик-ассоциированный колит (ААК) имеет такие же симптомы, как и ПМК, но они менее выражены: частота жидкого стула более 7 раз в сутки, лихорадка, умеренный лейкоцитоз и др. [28].
2. Сегментарный геморрагический колит имеет все симптомы ААК и ПМК, поэтому клинически неотличим от них, но при эндоскопическом исследовании кишечника отмечаются все признаки колита геморрагического типа [29]. Это заболевание привлекло к себе внимание в последние годы чрезмерным ростом продуцирующих цитотоксин *K. oxytoca* вследствие применения таких антибиотиков, как пенициллин и амоксициллин [30].

Частота развития ААД, по данным разных авторов, колеблется от 18% до 68% [31, 32]. С этими данными совпадают данные о частоте развития собственно ААД, полученные в ходе проведенного нами исследования.

Проведенный ранее дифференцированный анализ показал, что частота развития ААД у взрослых при применении макролидов составляет 8–16%, антибиотиков пенициллинового ряда широкого спектра — 11%, клинда-

мицина — 20–30%, цефалоспоринов — 9–43%, амоксицилина/клавуланата — 23–71% [2].

В ходе настоящего исследования было показано, что максимальная частота развития ААС наблюдалась при сочетанном назначении АБП, что объясняется большим влиянием на микробиоценоз ЖКТ. Также было показано, что развитие ААС наблюдалось с большей частотой при использовании клавулановой кислоты, это согласуется с проведенными ранее за рубежом исследованиями. Так, в исследовании М.М. Aspin et al. [33], включавшем 180 детей в возрасте от 6 мес. до 12 лет, нежелательные явления чаще возникали при применении амоксицилина/клавуланата, чем при применении кларитромицина (51% против 32% соответственно, $p=0,015$). Диарея была наиболее частым нежелательным явлением и наблюдалась у 40% и 12% пациентов из групп амоксицилина/клавуланата и кларитромицина соответственно ($p<0,001$). Также у пациентов из группы амоксицилина/клавуланата опрелости развивались чаще, чем у пациентов из группы кларитромицина (12% против 1% соответственно, $p=0,004$).

В ходе настоящего исследования было выявлено, что в педиатрической практике развитие ААС при применении кларитромицина регистрировалось значительно реже, чем во взрослой популяции.

Также в ходе данного исследования были проанализированы внекишечные проявления ААД, которые в большинстве случаев не учитываются в клинической практике. Необходимо уделить серьезное внимание таким проявлениям, включив их в понятие «антибиотик-ассоциирован-

ный синдром», который подразумевает развитие более широкого спектра клинических проявлений, ассоциированных с применением АБП, чем развитие только ААД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наиболее часто клинические проявления ААС в педиатрической практике наблюдались при сочетанной антибактериальной терапии, а также при использовании амоксициллина с клавулановой кислотой и цефалоспоринов, реже — при терапии кларитромицином. Нежелательные явления, связанные с приемом АБП, не ограничиваются развитием диарейного синдрома, а характеризуются развитием симптомокомплекса, включающего в том числе и внекишечные проявления.

Кларитромицин сохраняет большое значение в педиатрической практике благодаря высокой эффективности при многих инфекционных заболеваниях и благоприятному профилю безопасности. Оригинальный препарат кларитромицина зарегистрирован в Российской Федерации для использования у детей в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой (250 мг и 500 мг), и гранул для приготовления суспензии для приема внутрь (125 мг (5 мл) и 250 мг (5 мл)). Пероральное применение данных препаратов не имеет возрастных ограничений, при этом детям до 12 лет рекомендуется применение суспензии, таблетки разрешены к использованию с 12-летнего возраста [34]. Кларитромицин имеет преимущества перед другими макролидами. Так, по мнению ряда авторов, кларитромицин превосходит другие макролиды по антибактериальной активности в отношении основных возбудителей инфекций дыхательных путей: *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila* [35, 36]. Минимальные подавляющие концентрации кларитромицина в отношении основных возбудителей инфекций дыхательных путей в несколько раз ниже, чем у азитромицина и других макролидов [35, 36]. Благодаря особенностям фармакокинетики, короткому периоду полувыведения кларитромицин, в отличие от азитромицина, не стимулирует у бактерий рост резистентности к классу макролидов по окончании курса терапии и снижает риски рецидива инфекционного процесса [37–39]. По данным Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии, в Российской Федерации резистентность бактерий к кларитромицину ниже, чем к азитромицину, что является важным преимуществом при выборе антибактериальной терапии в современной медицинской практике [40].

Литература/References

1. Мальцев С.В., Давыдова Г.М., Мансурова В.Ш. Лекарственные поражения печени у детей. Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. 2013;3(2):19–27. [Maltsev S.V., Davydova G.M., Mansurova V.Sh. Medicinal liver damage in children. International Journal of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology. 2013;3(2):19–27 (in Russ.).]
2. Максимов М.Л., Кулагина Л.Ю., Замалутдинова А.Г. и др. Клиническая фармакология антибактериальных препаратов: учеб. пособие. Под ред. проф. М.Л. Максимова. Казань: ИД «МеДДоК»; 2021. [Maksimov M.L., Kulagina L.Yu., Zamalutdinova A.G. et al. Clinical pharmacology of antibacterial drugs: a tutorial. Under ed. prof. M.L. Maximova. Kazan: Publishing House "MedDoK"; 2021 (in Russ.).]
3. Hedegaard H., Warner M., Minino A.M. Drug Overdose Deaths in the United States, 1999–2015. NCHS Data Brief. 2017;(273):1–8.

4. Trubiano J.A., Pai Mangalore R., Baey Y.W. et al. Old but not forgotten: Antibiotic allergies in General Medicine (the AGM Study). Med J Aust. 2016;204(7):273. DOI: 10.5694/mja15.01329.
5. Jose J., Rao P.G., Kamath M.S., Jimmy B. Drug safety reports on complementary and alternative medicines (ayurvedic and homeopathic medicines) by a spontaneous reporting program in a tertiary care hospital. J Altern Complement Med. 2009;15(7):793–797. DOI: 10.1089/acm.2008.0128.
6. Thompson D.F., Ramos C.L. Antibiotic-Induced Rash in Patients With Infectious Mononucleosis. Ann Pharmacother. 2017;51(2):154–162. DOI: 10.1177/1060028016669525.
7. Raizman M.B., Hamrah P., Holland E.J. et al. Drug-induced corneal epithelial changes. Surv Ophthalmol. 2017;62(3):286–301. DOI: 10.1016/j.survophthal.2016.11.008.
8. Москвичев В.Г. Ургентные состояния при опийной наркомании. Лечащий врач. 2006;5:72–76. [Moskvichev V.G. Urgent states in opium addiction. Lechashchiy vrach. 2006; 5: 72–76 (in Russ.).]
9. Cheng F., Li W., Wang X. et al. Adverse drug events: Database construction and *in silico* prediction. Journal of Chemical Information and Modeling. 2013;53(4):744–752. DOI: 10.1021/ci4000079.
10. Rathish D., Wijerathne B., Bandara S. et al. Pharmacology education and antibiotic self-medication among medical students: a cross-sectional study. BMC Res Notes. 2017;10(1):337. DOI: 10.1186/s13104-017-2688-4.
11. Hensgens M.P., Dekkers O.M., Demeulemeester A. et al. Diarrhoea in general practice: when should a Clostridium difficile infection be considered? Results of a nested case-control study. Clin Microbiol Infect. 2014;20(12):1067–1074. DOI: 10.1111/1469-0691.12758.
12. Croswell A., Amir E., Tegatz P. et al. Prolonged impact of antibiotics on intestinal microbial ecology and susceptibility to enteric Salmonella infection. Infect. Immun. 2009;77:2741–2753. DOI: 10.1128/IAI.00006-09.
13. Klemm E.J., Wong V.K., Dougan G. Emergence of dominant multidrug-resistant bacterial clades: Lessons from history and whole-genome sequencing. Proc Natl Acad Sci U S A. 2018;115(51):12872–12877. DOI: 10.1073/pnas.1717162115.
14. Elstner C.L., Lindsay A.N., Book L.S., Matsen J.M. Lack of relationship of Clostridium difficile to antibiotic-associated diarrhoea in children. Pediatr Inf Dis. 1983;2:364–366. DOI: 10.1097/00006454-198309000-00006.
15. Turck D., Bernet J.P., Marx J. et al. Incidence and risk factors of oral antibiotic-associated diarrhea in an outpatient pediatric population. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2003;37:22–26. DOI: 10.1097/00005176-200307000-00004.
16. Baugerie L., Petit J.C. Microbial-gut interactions in health and disease. Antibiotic-associated diarrhea. Best Pract. Res Clin Gastroenterol. 2004;18:337–352. DOI: 10.1016/j.bpg.2003.10.002.
17. Clausen M.R., Bonnen H., Tvede M., Mortensen P.B. Colonic fermentation to short-chain fatty acids is decreased in antibiotic-associated diarrhea. Gastroenterology. 1991;101:1497–504. DOI: 10.1016/0016-5085(91)90384-w.
18. D'Argenio V., Salvatore F. The role of the gut microbiome in the healthy adult status. Clin Chim Acta. 2015;451(Pt A):97–102. DOI: 10.1016/j.cca.2015.01.003.
19. Петри А., Сэбин К. Наглядная медицинская статистика. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. [Petri A., Sabin K. Visual medical statistics. M.: GEOTAR-Media; 2010 (in Russ.).]
20. Grasberger H., Gao J., Eaton K.A. et al. 126 Intestinal Epithelial Dual Oxidase 2 Expression Induced by Gut Dysbiosis Regulates Commensal-Mucosal Homeostasis by Restricting Bacterial Translocation in the Small Intestine. Intestinal Epithelial Dual Oxidase 2 Expression Induced by Gut Dysbiosis Regulates Commensal-Mucosal Homeostasis by Restricting Bacterial Translocation in the Small Intestine. Gastroenterology. 2015;148(4):S 33. DOI: 10.1016/s0016-5085(15)30115-3.
21. Liu R., Zhang C., Hu Z. et al. A five-microRNA signature identified from genome-wide serum microRNA expression profiling serves as a fingerprint for gastric cancer diagnosis. Eur J Cancer. 2011;47(5):784–791. DOI: 10.1016/j.ejca.2010.10.025.
22. Högenauer C., Langner C., Beubler E. et al. *Klebsiella oxytoca* as a causative organism of antibiotic-associated hemorrhagic colitis. N Engl J Med. 2006;355(23):2418–2426. DOI: 10.1056/NEJMoa054765.

23. Berdichevskiy T., Keller N., Rahav G. et al. The impact of pseudomembrane formation on the outcome of Clostridium difficile-associated disease. *Infection*. 2013;41(5):969–977. DOI: 10.1007/s15010-013-0473-4.
24. Sailhamer E.A., Carson K., Chang Y. et al. Fulminant Clostridium difficile colitis: patterns of care and predictors of mortality. *Arch Surg*. 2009;144(5):433–439. DOI: 10.1001/archsurg.2009.51.
25. Pyakurel D. Pseudomembranous colitis. *J Pathol Nep*. 2019;9:1497–1501. DOI: 10.3126/jpn.v9i1.23378.
26. Schäffler H., Breitrück A. Clostridium difficile — From Colonization to Infection. *Front. Microbiol*. 2018;9:646. DOI: 10.3389/fmicb.2018.00646.
27. Zacharioudakis I. M., Zervou F. N., Pliakos E. E. et al. Colonization with toxinogenic C. difficile upon hospital admission, and risk of infection: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2015;110:381–390. DOI: 10.1038/ajg.2015.22.
28. Becattini S., Taur Y., Pamer E.G. Antibiotic-induced changes in intestinal microbiota and disease. *Trends Mol Med*. 2016;22(6):458–478. DOI: 10.1016/j.molmed.2016.04.003.
29. Langner C., Dorlars D., Gross C., Rüschoff J. [Acute segmental hemorrhagic antibiotic-associated colitis]. *Pathologe*. 2001;22(5):339–342. DOI: 10.1007/s002920100474.
30. Tse H., Gu Q., Sze K.H. et al. A tricyclic pyrrolobenzodiazepine produced by Klebsiella oxytoca is associated with cytotoxicity in antibiotic-associated hemorrhagic colitis. *J Biol Chem*. 2017;292(47):19503–19520. DOI: 10.1074/jbc.M117.791558.
31. Haran J.P., Hayward G., Skinner S. et al. Factors influencing the development of antibiotic associated diarrhea in ED patients discharged home: risk of administering IV antibiotics. *Am J Emerg Med*. 2014;32(10):1195–1199. DOI: 10.1016/j.ajem.2014.07.015.
32. Turck D., Bernet J.P., Marx J. et al. Incidence and risk factors of oral antibiotic-associated diarrhea in an outpatient pediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003;37(1):22–26. DOI: 10.1097/00005176-200307000-00004.
33. Aspin M.M., Hoberman A., McCarty J. et al. Comparative study of the safety and efficacy of clarithromycin and amoxicillin-clavulanate in the treatment of acute otitis media in children. *J Pediatr*. 1994;125(1):136–141. DOI: 10.1016/s0022-3476(94)70140-7.
34. Кладид® (Электронный ресурс.) URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=%D0%BA%D0%BB%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%B4%20&m=tn> (дата обращения: 15.08.2021).
- [Klacid®. (Electronic resource.) URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=%D0%BA%D0%BB%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%B4%20&m=tn> (access date: 15.08.2021) (in Russ.)].
35. Стречунский Л.С., Козлов С.Н. Макролиды в современной клинической практике. Смоленск: Русич; 1998.
- [Strachunsky L.S., Kozlov S.N. Macrolides in modern clinical practice. Smolensk: Rusich; 1998 (in Russ.)].
36. Davidson R.J. In vitro activity and pharmacodynamic/pharmacokinetic parameters of clarithromycin and azithromycin: why they matter in the treatment of respiratory tract infections. *Infect Drug Resist*. 2019;12:585–596. DOI: 10.2147/IDR.S187226.
37. Kastner U., Guggenbichler J.P. Influence of macrolide antibiotics on promotion of resistance in the oral flora of children. *Infection*. 2001;29(5):251–256. DOI: 10.1007/s15010-001-1072-3.
38. Kastner U., Guggenbichler J.P. The influence of macrolide antibiotics on the fecal and oral flora. *Infections in Medicine*. 1998;15:17–25.
39. Солдатский Ю.Л. Возможности современных макролидов в лечении тонзиллита в детском возрасте. *Лечащий врач*. 2012;8:32–36.
- [Soldatskiy Y.L. Possibilities of modern macrolides in the treatment of tonsillitis in childhood. *Lechashchiy vrach*. 2012;8:32–36 (in Russ.)].
40. AMRmap. (Электронный ресурс.) URL: <https://amrmap.ru> (дата обращения: 15.08.2021).
- [AMRmap. (Electronic resource.) URL: <https://amrmap.ru> (access date: 15.08.2021) (in Russ.)].

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Голден Лика Борисовна — врач ГБУЗ ИКБ № 2 ДЗМ; 105275, Россия, г. Москва, 8-я ул. Соколиной горы, д. 15.

Плоскирева Антонина Александровна — д.м.н., заместитель директора по клинической работе ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора; 111123, Россия, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А; профессор кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей факультета дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-3612-1889.

Каннер Екатерина Валерьевна — к.м.н., старший научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора; 111123, Россия, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А; ORCID iD 0000-0003-3204-1846.

Каннер Илья Дмитриевич — студент 4-го курса МГУ имени М.В. Ломоносова; 119991, Россия, г. Москва, Ленинские горы, д. 1; ORCID iD 0000-0003-4632-0547.

Контактная информация: Плоскирева Антонина Александровна, e-mail: antonina@ploskireva.com.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах и методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 14.07.2021.

Поступила после рецензирования 06.08.2021.

Принята в печать 31.08.2021.

ABOUT THE AUTHORS:

Lika B. Golden — doctor, Infectious Clinical Hospital No. 2, 8th str. of Sokolinoy Gory, Moscow, 105275, Russian Federation.

Antonina A. Ploskireva — Dr. Sc. (Med.), Deputy Director for Clinical Work, Central Research Institute of Epidemiology of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being; 3A, Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russian Federation; professor of the Department of Pediatrics with Infectious Diseases in Children of the Faculty of the Additional Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3612-1889.

Ekaterina V. Kanner — C. Sc. (Med.), senior researcher of the Clinical Division of Infective Disorders, Central Research Institute of Epidemiology of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being; 3A, Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3204-1846.

Iliya D. Kanner — student of the 4th course, Lomonosov Moscow State University; 1, Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4632-0547.

Contact information: Antonina A. Ploskireva, e-mail: antonina@ploskireva.com.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 14.07.2021.

Revised 06.08.2021.

Accepted 31.08.2021.