

# ПРОБЛЕМА АНТИБИОТИК-АССОЦИИРОВАННОЙ ДИАРЕИ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-ПЕДИАТРА

**А.Н. Сурков, ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН, г. Москва**

**Ключевые слова:** микрофлора кишечника, антибиотик-ассоциированная диарея, лечение, профилактика, дети

**Keywords:** *intestines microflora, antibiotic-associated diarrhea, treatment, prevention, children*

Нарушение состава нормофлоры кишечника является широко распространенным состоянием у детей с различной соматической патологией. Кишечный дисбиоз способствует нарушению постоянства внутренней среды организма, существенным сдвигам в функционировании других систем и органов. В связи с этим коррекция дисбактериоза кишечника представляет актуальную проблему клинической педиатрии.

Кишечный биоценоз – это основная составляющая барьера, защищающего детский организм от энтерального проникновения чужеродных агентов, в первую очередь болезнетворных микробов и токсинов. Взаимоотношения между человеком и микроорганизмами чрезвычайно многообразны. Заселение различной микрофлорой основных экологических ниш новорожденного ребенка начинается автоматически с момента прохождения его через родовые пути матери. При первом же контакте с окружающей внешней средой младенец сталкивается с различными представителями микробной флоры, после чего происходит быстрое заселение микроорганизмами кожных покровов, слизистых оболочек, дыхательной и пищеварительной систем. Микробы играют определенную роль в периоде адаптации родившегося ребенка, а в дальнейшем принимают участие в поддержании функциональной активности многих органов и систем, среди которых желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) занимает ключевое место. При этом качественный и количественный

состав микрофлоры может изменяться под действием различных эндо- и экзогенных факторов, например лекарственных средств (особенно антибиотиков) и их метаболитов, стресса и радиации, солей тяжелых металлов и др. При выраженных изменениях микробной флоры возникают различные отклонения обменных процессов и т. д. Этим патологическим изменениям придается важное значение в патогенезе многих заболеваний, в частности гастроэнтерологических [1, 2].

В результате общего филогенетического развития кожа и все слизистые оболочки человека оказались заселены разнообразными колониями микроорганизмов. С современных позиций нормальную микрофлору рассматривают как комплексную динамически сбалансированную экосистему, характеризующуюся определенным составом, занимающую ту или иную нишу в организме человека [3]. Общая численность микроорганизмов, обитающих в различных биотопах человеческого организма, достигает величины порядка  $10^{15}$ , то есть число микробных клеток примерно

на два порядка превышает численность собственных клеток макроорганизма [4]. Сегодня известно примерно 500 видов микроорганизмов, которые заселяют организм человека, причем основная роль принадлежит бактериям, а простейшие и вирусы представлены значительно меньшим числом видов. Нормальный микробиоценоз представляет собой сложную ассоциацию микроорганизмов, влияющих на жизнедеятельность друг друга и находящихся в постоянной взаимосвязи с организмом хозяина. Соотношение разнообразных популяций микробов, поддерживающих биохимическое, метаболическое и иммунологическое равновесие, необходимо для сохранения здоровья человека [5–7]. Наиболее ярким примером такой ассоциации является кишечник, в котором наблюдается наиболее тесное взаимодействие одноклеточных организмов и человека. Всего в кишечнике находится до 100 триллионов клеток микроорганизмов, представленных сотнями различных штаммов.

Вся микрофлора кишечника подразделяется на облигатную (главная микрофлора), факультативную (условно-патогенная и сапрофитная микрофлора) и транзитную (случайные микроорганизмы). На 92–95% микрофлора кишечника состоит из облигатных анаэробов, причем состав ее достаточно индивидуален, формируясь в первые дни жизни ребенка [2, 5, 8].

Одним из основных факторов становления нормальной микрофлоры является естественное вскармливание, поскольку в состав грудного молока входят вещества-пребиотики, способствующие заселению кишечника определенными видами микроорганизмов и в определенных количествах. Даже незначительное нарушение состояния ребенка в первые дни жизни способно вызвать тяжелые, трудно корректируемые в дальнейшем нарушения биоценоза кишечника [1, 3–5].

Популяционный состав микроорганизмов, а также их численность зависят от местоположения. Так, в ротовой полости доминирующее положение среди бактерий занимают

стрептококки, составляющие до 60% всей микрофлоры ротоглотки. Здесь же обитают бактероиды, актиномицеты, фузобактерии, вейонеллы, спирохеты рода *Leptospira*, *Borrelia* и *Treponema*, микоплазмы, грибы рода *Candida* и разнообразные простейшие. В желудке здорового человека микробов практически нет, что вызвано агрессивным действием желудочного сока с низким значением pH. Здесь обнаруживают в основном представителей родов *Lactobacillus*, *Stomatococcus* и *Sarcina*. В двенадцатиперстной кишке микроорганизмы определяются в небольшом количестве – не более  $10^4$ – $10^5$  микробных клеток в 1 мл содержимого, а видовой состав представлен лактобактериями, бифидобактериями, бактероидами, энтерококками и дрожжеподобными грибами. В тонкой кишке содержание бактерий колеблется: от  $10^4$  в 1 мл содержимого в тощей до  $10^7$ /мл в подвздошной. При этом в проксимальных отделах тонкой кишки обнаруживаются преимущественно грамположительные аэробные бактерии, в дистальных – грамотрицательные энтеробактерии и анаэробы. Самая высокая плотность бактериальных клеток отмечается в толстой кишке, что становится возможным за счет медленного транзита содержимого и отсутствия кислорода в этом сегменте кишки. Количество микробов может достигать  $10^{12}$  в 1 г фекалий. Главная микрофлора толстой кишки включает в себя анаэробные бактерии родов *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, непатогенные штаммы клостридий. Аэробные бактерии (кишечные палочки, лактобациллы, энтерококки и др.) составляют сопутствующую микрофлору. К остаточной микрофлоре относят стафилококки, клостридии, протей, грибы [2, 4, 6, 10].

Известно, что одной из важнейших функций индигенной микрофлоры является ее участие в формировании колонизационной резистентности, которая, в частности, обеспечивается путем конкуренции с экзогенными бактериями за рецепторы связывания и факторы питания. Бактериостатическое действие оказывают низкомолекулярные метаболиты сахаролитической микрофлоры, в первую очередь

короткоцепочечные жирные кислоты (пропионовая, масляная, уксусная, муравьиная, молочная и др.), лактат и др. Они способны ингибировать рост сальмонелл, дизентерийных шигелл, многих грибов. При этом бактериостатический эффект не влияет на индигенную флору [7]. Присутствие в желудочно-кишечном тракте нормофлоры стимулирует перистальтику толстой и тонкой кишки, опорожнение желудка, сокращает транзитное время для пищи. В основе воздействия микроорганизмов на моторную функцию кишечника лежат несколько механизмов: продукция бактериями микробных простагландинов, влияние на метаболизм желчных кислот, выработка уксусной, пропионовой и молочной кислот, которые препятствуют размножению гнилостных и патогенных микроорганизмов. Большое значение придается индигенной флоре в процессах пищеварения и обмена веществ. Кишечные бактерии усиливают гидролиз белков, сбраживают углеводы, омыляют жиры, обладают амилазной и казеинолитической активностью, участвуют в метаболизме желчных кислот, холестерина и ксенобиотиков окружающей среды. Показано, что микробиота пищеварительного тракта играет роль в регуляции сорбции и экскреции различных ионов и катионов, таких как Na, K, Ca, Mg, Zn, Fe, Cu, Mn, P, Cl и др. В результате анаэробной деятельности микроорганизмов пищеварительного тракта образуются летучие жирные кислоты (уксусная, пропионовая, n-масляная, изомаляная, изовалериановая) – биологически активные соединения, обладающие выраженным антимикробным эффектом и являющиеся регуляторами водного, электролитного и кислотно-основного балансов, углеводного и липидного метаболизма в печени и других тканях [4, 7]. Индигенная микрофлора способна синтезировать необходимые для макроорганизма практически все витамины, например B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, C, никотиновую, фолиевую кислоты и биотин. Бактерии, населяющие толстый кишечник, участвуют в реализации иммунологических защитных механизмов. Их иммуномодулирующий эффект

обусловлен влиянием на дифференцировку T-супрессоров в пейеровых бляшках, а также стимуляцией локального иммунитета путем усиления секреции IgA. Нормофлора влияет на регенерацию слизистой оболочки кишечника и процессы дифференцировки клеточных структур [7].

К числу наиболее существенных факторов, обуславливающих микроэкологические нарушения у человека, и особенно у ребенка, в порядке их значимости можно отнести лекарственные средства, инфекции и ксенобиотики. Способствуют изменению микробной флоры, прежде всего кишечника, голодание либо переход на новый пищевой рацион, например парентеральное питание либо использование элементарных диет (с преобладанием аминокислот, липидных фракций). Оперативные вмешательства на органах брюшной полости, желудочно-кишечные кровотечения, сопровождающиеся даже незначительной по степени кровопотерей, также отражаются на состоянии микробной флоры кишечника. Усугубляют нарушения микробиоценоза гормональные изменения, стресс, радиация [1, 11].

Значительные микроэкологические нарушения, главным образом ЖКТ, могут вызывать различные лекарственные средства, причем лидируют по их частоте и степени выраженности антибактериальные препараты. Антибактериальные средства (АС) чрезвычайно часто и широко используются в лечении большого спектра заболеваний у детей. В организм человека антибиотики вводятся различными путями и способами: внутримышечно, внутривенно, интраназально, наочно, орально, внутрь полостей и т. д. Наиболее распространенным и эффективным способом их введения является пероральный прием. Однако, как известно, полностью безопасных лекарственных препаратов не существует, что в полной мере относится и современным АС, для которых характерны нежелательные явления, неотделимые от их лечебного действия. В процессе транзита антибиотиков происходит их всасывание либо местное воздействие в том или

ином отделе ЖКТ. Оказывая свое специфическое воздействие на патогенный возбудитель, антибактериальные препараты параллельно действуют на другую, в частности индигенную, флору. Вводимые парентерально антибиотики также способны влиять на микробную флору кишечника, выделяясь со слюной, желчью, секретами тонкой и толстой кишок [1, 12].

Особую группу пациентов для педиатра составляют часто и длительно болеющие дети. Частые и тяжело протекающие острые респираторные инфекции, следующие одна за другой, оказывают негативное воздействие на ребенка, способствуют снижению функциональной активности иммунитета. Причины частой заболеваемости острыми респираторными инфекциями заключаются в изменениях иммунного реагирования организма на фоне неблагоприятных ante- и перинатальных факторов, большого числа контактов с потенциальными возбудителями в начале посещения детских дошкольных учреждений, широких контактов внутри семьи и с окружающими, предрасположенностью к  $T_H2$ -типу иммунного ответа (аллергии) и длительно текущему воспалительному процессу. Этиотропная терапия острых респираторных инфекций весьма часто включает АС.

В первую очередь побочный эффект антибиотиков заключается в отрицательном влиянии на микроэкологию человека, приводящем к развитию дисбиоза. Современная классификация дисбактериоза выглядит следующим образом [8]:

I степень – снижение количества бифидо- и лактобактерий, кишечной палочки на 1–2 порядка;

II степень – на фоне снижения бифидо- и лактобактерий на 3–4 порядка отмечается увеличение количества условно-патогенной микрофлоры до  $10^5$ – $10^7$  КОЕ/мл;

III степень – уменьшение количества бифидо- и лактобактерий до  $10^5$ – $10^6$  КОЕ/мл, условно-патогенная флора приобретает выраженные агрессивные свойства, в большом количестве обнаруживаются грибы, протей, клебсиеллы, энтеробактерии, стафилококки.

В таких ситуациях у пациентов, принимающих АС, может отмечаться синдром желудочной диспепсии, проявляющийся тошнотой и рвотой, но наиболее часто развивается антибиотик-ассоциированная диарея (ААД) [13]. Эта острая форма диареи может возникать как на фоне начала антибактериальной терапии, так и на протяжении 4 недель после отмены АС, и характеризуется тремя или более эпизодами жидкого стула в течение 2 или более последовательных дней [14]. По данным разных авторов, среди детей, получавших перорально АС широкого спектра действия, частота регистрации ААД составляла от 5 до 62% [15–17]. Наиболее часто диарея возникает у пациентов при приеме пенициллинов, линкозамидов, цефалоспоринов, макролидов и тетрациклинов [13]. При этом следует отметить, что ААД наиболее часто наблюдается у новорожденных и детей до 5 лет, что связывают с процессом становления микрофлоры кишечника [14].

Этиологические факторы ААД разнообразны, однако наибольшее значение придается *Clostridium difficile* (*C. difficile*) – облигатной аэробной грамположительной спорообразующей бактерии, обладающей устойчивостью к большинству АС. Популяция *C. difficile* в составе нормальной микрофлоры кишечника не должна превышать 0,001–0,01%, в случае же приема антибиотиков, угнетающих рост штаммов кишечной флоры, которые в норме подавляют жизнедеятельность *C. difficile*, она возрастает до 15–40% [14, 18]. Свое патологическое действие микроорганизм оказывает за счет продукции в просвете кишечника различных патологических веществ: энтеротоксина (токсин А), цитоксина (токсин Б) и белка, угнетающего перистальтику кишечника. Их воздействие на слизистую оболочку кишечника пациента способствует возникновению воспалительных изменений и развитию повышенного апоптоза клеток. Энтеротоксин, стимулируя гуанилатциклазу, оказывает просекреторное и провоспалительное действие, вызывая секрецию жидкости в просвет кишки и, как следствие, диарею. Цитоксин, обладая

выраженным цитотоксическим действием, ингибирует синтез белка в клетках тонкого и толстого кишечника и повреждает мембраны энтеро- и колоноцитов. В свою очередь это обуславливает переход ионов калия из клеток во внеклеточное пространство с последующим развитием электролитных нарушений [13].

Следует отметить, что поражения кишечника, обусловленные *C. difficile*, возникают у большинства пациентов, находящихся на стационарном лечении (особенно в нефрологических, хирургических отделениях и отделениях для новорожденных), а также при нарушении состава эндогенной микрофлоры и снижении ее колонизационной резистентности [14]. Необходимо учитывать преморбидный фон детей, принимающих АС, а также наличие сопутствующей патологии: кишечная непроходимость различного генеза, хронические воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит и болезнь Крона), стафилококковая инфекция, врожденные и приобретенные иммунодефициты, оперативные вмешательства на органах брюшной полости [13, 14].

Известно, что, помимо *C. difficile*, возникновение ААД может быть связано и с другими микроорганизмами: *Clostridium perfringens* (тип А), *Staphylococcus aureus*, *Salmonella spp*, *Klebsiella oxytoca*, грибы рода *Candida*.

Кроме инфекционных причин развития ААД, следует учитывать и побочные действия самих АС, патологически влияющих на моторику и функцию ЖКТ. Так, входящая в состав некоторых антибиотиков пенициллинового ряда clavulanовая кислота и ее метаболиты усиливают перистальтическую активность тонкого кишечника (гиперкинетический характер диареи). Повышение моторной функции толстой кишки вызывают макролиды. При назначении АС из группы цефалоспоринов развитие диареи связано с неполным их всасыванием из просвета кишечника (гиперосмолярный тип диареи). Энтеротоксическое действие оказывают тетрациклины. Одним из основных механизмов развития диа-

рейного синдрома на фоне приема антибиотиков может являться и развитие дисбиоза пищеварительного тракта, когда происходит подавление роста индигенной и усиление роста условно-патогенной микробной флоры. Это отражается на метаболизме углеводов, нарушает образование молочной кислоты и короткоцепочечных монокарбоновых жирных кислот, что приводит к развитию осмотической диареи с потерей больших объемов жидкости. При этом нарушается энтерогепатическая рециркуляция холевой и дезоксихолевой желчных кислот, что усугубляет диарею вследствие стимуляции секреции хлоридов и воды (секреторная диарея).

Лабораторная диагностика микробиологических нарушений кишечника предусматривает копрологический, биохимический анализ кишечного содержимого, культуральное исследование соскоба слизистой оболочки кишечника, анализ кала на флору, применение дыхательного теста и анализ кала на дисбактериоз [19–21].

Существуют разнообразные диагностические тесты, используемые для выявления нарушений органов ЖКТ:


- копрологическое исследование проводится для уточнения функционального состояния желудка, кишечника, поджелудочной железы;
- биохимическое исследование кишечного содержимого предусматривает определение биохимических маркеров микробиологических нарушений. В кале определяют наличие щелочной фосфатазы, энтерокиназы, а также повышение содержания фруктозы и лактозы, свидетельствующие об изменениях кишечного микробиоценоза;
- культуральное исследование соскоба слизистой оболочки позволяет с достаточно высокой степенью точности идентифицировать микроорганизмы, изучить морфологические и биологические свойства бактерий;
- анализ кала на флору свидетельствует о качественном изменении аэробной флоры кишечника;
- анализ кала на дисбактериоз свидетельствует о качественном и количественном

составе микрофлоры дистальных отделов толстой кишки.

Главным принципом идиопатической терапии является отмена АС. При этом всегда необходимо проведение мер, направленных на ликвидацию обезвоживания и нормализацию баланса электролитов, а также применение энтеросорбентов. При терапии ААД, причина которой связана с *C. difficile*, эффективны метронидазол, ванкомицин и рифаксимин. Сохранение и коррекция микроэкологии кишечника требует назначение пробиотиков, цитомукопротекторов, метаболитов бактерий-симбионтов и продуктов функционального питания на основе молочнокислых бактерий и др. [22–26].

В настоящее время доказана взаимосвязь питания и микробной флоры ЖКТ, поэтому большое значение в профилактике нарушений микробиоты кишечника придается пребиотикам, которые оказывают селективное действие на индигенную микрофлору без усиления роста и размножения токсигенпродуцирующих клостридий, токсигенных штаммов кишечной палочки и бактериоидов. К пребиотикам относятся неперевариваемые компоненты пищи – низкомолекулярные углеводы (фруктозо- и галактоолигосахариды, инулин, лактулоза, лактитол). Они не могут быть подвергнуты гидролизу пищеварительными ферментами человека, не абсорбируются в верхних отделах пищеварительного тракта и являются субстратом для избирательной стимуляции роста, а также метаболической активности бактерий (например, бифидо- и лактобактерий), заселяющих толстый кишечник. Эти вещества содержатся в больших количествах в молочных продуктах, крупах, хлебе, кукурузных хлопьях, луке репчатом, чесноке, горохе, фасоли, артишоках, бананах и др. Также существуют и лекарственные препараты, которые относятся к пребиотикам (например, лактулоза) [27–33].

Таким образом, профилактика и лечение ААД является весьма трудной, но чрезвычайно важно задачей для практикующих педиатров. Понимание врачом теоретических аспек-

тов развития нарушений кишечного микробиоценоза позволит выработать верную терапевтическую тактику в каждом конкретном случае. 

#### Список литературы:

1. Запруднов А.М., Мазанкова Л.Н. Микробная флора кишечника и пробиотики. М.: Педиатрия, 1999, 48 с.
2. Микрофлора пищеварительного тракта / Под ред. А.И. Хавкина. М.: Фонд социальной педиатрии, 2006, 416 с.
3. Дисбактериоз кишечника: пути решения проблемы / Под ред. В.А. Алешкина, С.С. Афанасьева. М., 2004, 24 с.
4. Минушкин О.Н., Ардатская М.Д., Зверков И.В., Чичерин И.Ю. Дисбактериоз кишечника (понятие, диагностика, принципы лечебной коррекции). Современные возможности пребиотической терапии. М., 2010, 50 с.
5. Хавкин А.И. Нарушения микроэкологии кишечника. Принципы коррекции. Методические рекомендации. М., 2004, 40 с.
6. Кучумова С.Ю., Полуэктова Е.А., Шептулин А.А., Ивашкин В.Т. Физиологическое значение кишечной микрофлоры // *Consilium medicum: Гастроэнтерология*, 2011, № 2, с. 75–78.
7. Урсова Н.И. Нарушения микрофлоры и дисфункции билиарного тракта у детей / Под ред. проф. Г.В. Римарчук. М., 2005, 218 с.
8. Авдеева Т.Г., Рябухин Ю.В., Парменова Л.П. и др. Детская гастроэнтерология: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011, 192 с.
9. Тец В.В. Справочник по клинической микробиологии. СПб, 1994, 211 с.
10. Мухина Ю.Г. Диагностика и коррекция дисбактериоза у детей // *Русский медицинский журнал*, 1999, т. 7, № 11 (93), с. 487–494.
11. Сурков А.Н. Тактика лечения острых кишечных инфекций у детей // *Вопросы современной педиатрии*, 2011, т. 10, № 6, с. 141–147.
12. Урсова Н.И., Римарчук Г.В., Щеплягина Л.А., Савицкая К.И. Современные методы коррекции дисбиоза кишечника у детей. Учебное пособие. М.: МОНИКИ, 2000, 48 с.

13. Болезни кишечника у детей / Под общ. ред. А.М. Запруднова. М.: Анахарсис, 2009, 280 с.
14. Детская гастроэнтерология: руководство для врачей / Под ред. проф. Н.П. Шабалова. М.: МЕДпресс-информ, 2011, 736 с.
15. McFarland L.V. Antibiotic-associated diarrhea: epidemiology, trends and treatment // *Future Microbiol.*, 2008, vol. 3, № 5, p. 563–578.
16. Wistrom J., Norrby S.R., Myhre E.B. et al. Frequency of antibiotic-associated diarrhoea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study // *J. Antimicrob. Chemother.*, 2001, vol. 47, № 1, p. 43–50.
17. LaRosa M., Bottaro G., Gulino N. et al. Prevention of antibiotic-associated diarrhea with *Lactobacillus sporogens* and fructooligosaccharides in children: a multi-centric double-blind vs. placebo study. *Minerva Pediatr.*, 2003, vol. 55, p. 447–452.
18. McFarland L.V. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of *Clostridium difficile* disease // *Am. J. Gastroenterol.*, 2006; 101 (4): 812–22.
19. Ардатская М.Д., Дубинин А.В., Минушкин О.Н. Дисбактериоз кишечника: современные аспекты изучения проблемы, принципы диагностики и лечения // *Терапевтический архив*, 2001, № 2, с. 67–72.
20. Максимов В.А., Далидович К.К., Чернышев А.Л., Мельников В.Л. Диагностические тесты при заболеваниях органов пищеварения. Пенза: Информационно-издательский ПГУ, 2005, 228 с.
21. Римарчук Г.В., Щеплягина Л.А., Круглова И.В., Тюрина Т.К. Нарушение микрофлоры кишечника у детей (клиническое значение, диагностика, факторы риска, новые технологии в лечении). Лекция для врачей. М., 2009, 32 с.
22. Казначеева Л.Ф., Ишкова Н.С., Казначеев К.С., Молокеев А.В. Методы коррекции дисбиотических нарушений кишечника у детей / Под ред. Л.Ф. Казначеевой. Новосибирск, 2006, 48 с.
23. Kale-Pradhan P.B., Jassal H.K., Wilhelm S.M. Role of *Lactobacillus* in the prevention of antibiotic-associated diarrhea: a meta-analysis // *Pharmacotherapy*, 2010, vol. 30, № 2, p. 119–126.
24. Bergogne-Berezin E. Treatment and prevention of antibiotic associated diarrhea // *Int. J. Antimicrob. Agents.*, 2000, vol. 16, № 4, p. 521–526.
25. Doron S.I., Hibberd P.L., Gorbach S.L. Probiotics for prevention of antibiotic-associated diarrhea // *J. Clin. Gastroenterol.*, 2008, vol. 42, suppl. 2, p. S58–63.
26. Szajewska H., Ruszczynski M., Radzikowski A. Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: a meta-analysis of randomized controlled trials // *J. Pediatr.*, 2006, vol. 149, № 3, p. 367–372.
27. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. М.: ГРАНТЬ, 1998, т. 1, 288 с.
28. Бельмер С.В., Гасилина Т.В., Хавкин А.И., Эйберман А.С. Функциональные нарушения органов пищеварения у детей. Рекомендации и комментарии. М., 2006, 44 с.
29. Сурков А.Н. Современные технологии в лечении и профилактике антибиотик-ассоциированной диареи у детей // *Вопросы современной педиатрии*, 2011, т. 10, № 5, с. 146–151.
30. Татьяна О.Ф. Современные антибактериальные препараты: новые возможности в профилактике дисбиотических нарушений // *Вопросы современной педиатрии*, 2011, т. 10, № 6, с. 77–82.
31. Черников В.В., Сурков А.Н. Антибиотик-ассоциированная диарея у детей: принципы профилактики и лечения // *Вопросы современной педиатрии*, 2012, т. 11, № 2, с. 48–55.
32. Сурков А.Н. Возможности пробиотической терапии в комплексном лечении антибиотик-ассоциированной диареи у детей // *Вопросы современной педиатрии*, 2011, т. 10, № 2, с. 132–136.
33. Сурков А.Н. Возможности коррекции и профилактики нарушений микробиоценоза кишечника у часто болеющих детей // *Вопросы современной педиатрии*, 2013, т. 12, № 2, с. 59–65.