

# Опыт использования лактосодержащего пробиотика при инфекционных заболеваниях у детей, получающих антибактериальную терапию

О. В. Кладова<sup>1</sup>, О. В. Молочкова<sup>1</sup>, Л. А. Пронина<sup>2</sup>, Л. В. Глазунова<sup>2</sup>, Т. В. Агафонова<sup>2</sup>, Н. Н. Шевченко<sup>2</sup>, И. М. Донин<sup>2</sup>, В. Д. Русакова<sup>2</sup>

ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва<sup>1</sup>, Морозовская детская городская клиническая больница<sup>2</sup>, Москва

Для уточнения частоты встречаемости антибиотико-ассоциированной диареи у детей до 3-х лет и старше, получавших антибиотиков, был выбран метод проспективного открытого сравнительного клинического исследования. В исследование было включено 170 пациентов (основная группа — 105 детей, получающих лактосодержащий пробиотик, и группа контроля — 65 больных) в возрасте от 3-х месяцев до 15 лет с острыми инфекционными заболеваниями, находящиеся на стационарном лечении и получающие антибиотики не менее 3-х дней.

В результате работы уточнена распространенность антибиотико-ассоциированной диареи, которая составила 85% у детей до 3-х лет и 25% — у детей старшего возраста. Профилактическое назначение лактосодержащего пробиотика позволяет снизить вероятность возникновения антибиотико-ассоциированной диареи, а также уменьшить длительность диарейного синдрома.

**Ключевые слова:** антибиотико-ассоциированная диарея, лактосодержащий пробиотик, дети

## Effect of Probiotic with Lactobacillus in Children with Infectious Diseases Receiving Antibacterial Therapy

O. V. Kladova<sup>1</sup>, O. V. Molochkova<sup>1</sup>, L. A. Pronina<sup>2</sup>, L. V. Glazunova<sup>2</sup>, T. V. Agafonova<sup>2</sup>, N. N. Shevchenko<sup>2</sup>, I. M. Donin<sup>2</sup>, V. D. Rusakova<sup>2</sup>

Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow<sup>1</sup>, the Morozov State Children City Clinical Hospital, Moscow<sup>2</sup>

For specification incidence of antibiotic-associated diarrhea in children under 3 years and older treated with antibiotics, used the method of open prospective comparative clinical study. 170 patients (the basic group — 105 patients receiving probiotic with Lactobacillus, the control group — 65 patients) aged from 3 months to 15 years with acute infectious diseases receiving antibacterial therapy for not less than 3 days and examined in hospital conditions were included in the study.

As a result the rate of antibiotics-associated diarrhea in children constituted 85% in children younger than 3 years and 25% in children of higher age. Preventive application of probiotic with Lactobacillus allows to decrease the rate of occurrence of antibiotics-associated diarrhea in children as well as the duration of diarrhea syndrome.

**Key words:** antibiotics-associated diarrhea, probiotic with Lactobacillus, children

**Контактная информация:** Кладова Ольга Викторовна — д.м.н., проф. кафедры инфекционных болезней у детей РНИМУ; 117049, Москва, 4 Добрынинский пер., 1, МДГКБ; (499) 236-25-51

УДК 615.281.8:616.34

В большинстве случаев причиной острой диареи у детей являются инфекционные агенты или применение антибиотиков [1, 2]. Диарея осложняет 20–35% всех случаев применения антибиотиков у детей. В основе развития этого осложнения лежат нарушения микрофлоры кишечника, сопряженные как с самим заболеванием, так и с назначаемыми по этому поводу антибиотиками. По данным разных авторов, диарея встречается у 20–30% больных, получающих клиндамицин, у 10–25% пациентов, леченных амоксициллином клавуланатом, у 5–10% больных, которым проводится терапия ампициллином, у 2–5% пациентов, получающих макролиды (эритромицин, кларитромицин) или тетрациклины.

По определению ВОЗ (2004), антибиотико-ассоциированную диарею (ААД) представляют как три и более эпизодов неоформленного стула в течение двух и более дней, возникшие на фоне применения антибактериальных средств и в течение 8-ми недель после их отмены, если не установлена другая причина.

В зависимости от возможного этиологического фактора ААД делят на две формы, патофизиологически и клинически отличающиеся друг от друга: диарею, обусловленную микроорганизмами *Clostridium difficile* (10–20% от числа всех случаев диареи) и идиопатическую диарею, наблюдающуюся у остальных больных и чаще всего не связанную с каким-либо инфекционным агентом [2].

ААД, обусловленная *Clostridium difficile*, наиболее изучена, описаны ее клинические признаки, характер морфологических изменений в слизистой оболочке кишечника, подходы к диагностике и лечению [3–6].

Патогенез идиопатической антибиотико-ассоциированной диареи до сих пор остаётся недостаточно ясным. В ее развитии могут играть роль многие факторы. Антибиотики, содержащие клавулановую кислоту, стимулируют двигательную функцию кишечника. Диарея, возникающая после приёма цефоперазона и цефиксима, является следствием неполного всасывания этих антибиотиков в кишечнике. Изменение состава бактериальной флоры кишечника, возник-

кающее на фоне терапии антибиотиками, может привести к нарушению расщепления углеводов на короткоцепочечные жирные кислоты, в норме осуществляемого бактериями в толстой кишке, и развитию осмотической диареи.

Распространенность ААД у детей выше, чем у взрослого населения. В различных исследованиях приводятся часто противоречивые данные о встречаемости антибиотико-ассоциированной диареи у детей, что может быть связано с различной выборкой пациентов (табл. 1). Диапазон развития антибиотико-ассоциированной диареи отмечается в 11–62%, чаще у детей раннего возраста.

Одним из способов снижения вероятности возникновения антибиотико-ассоциированной диареи, а также тяжести ее течения, является применение пробиотиков, особенно содержащих лактобациллы (*Lactobacillus GG*, *Lactobacillus sporogens*). По результатам рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, можно сделать вывод об эффективном снижении частоты развития диареи при применении пробиотиков [4, 7–12].

Из пробиотических препаратов всё больший интерес привлекает отечественный препарат Аципол — комбинированный пробиотик, состоящий из смеси живых облигатных ацидофильных лактобацилл (*Lactobacillus acidophilus* NK1, NK2, NK5, NK12) и полисахарида кефирного грибка. Высокая устойчивость производственных штаммов Аципола к низким значениям pH и солям желчи, способность к синтезу экзополисахаридов обуславливает выживание и успешное прохождение верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Штаммы, входящие в состав препарата, способны к синтезу витаминов группы В, в том числе витамина В<sub>12</sub>, что является редким свойством лактобацилл. Результаты определения синтеза биогенных аминов лактобацилл показали минимальные уровни продукции кадаверина, путресцина и полное отсутствие в среде культивирования гистамина. Это свойство лактобацилл позволяет применять их при аллергических состояниях, нисколько не увеличивая биологически активную нагрузку на организм.

Многoletний опыт применения препаратов, содержащих лактобактерии, продемонстрировал их высокую эффективность в комплексной терапии острых кишечных инфекций и дисбактериоза. Так, у детей, их принимающих, повышалась секреция факторов местного иммунитета (лизоцима, секретируемого иммуноглобулина А), что приводило к сокращению сроков лечения и более быстрому восстановлению микрофлоры кишечника после применения антибактериальной терапии [13–15]. В клинических исследованиях были показаны возможности лактосодержащего пробиотика сокращать длительность диареи при вирусных и бактериальных гастроэнтеритах, а также способствовать более быстрой нормализации микрофлоры кишечника при лечении острых респираторных заболеваний, вызванных внутриклеточными возбудителями [16, 17].

Однако, в настоящее время проблема антибиотико-ассоциированной диареи изучена явно недостаточно. Практически отсутствуют исследования о ее распространенности, частоте возникновения в различных возраст-

**Таблица 1.** Распространенность антибиотико-ассоциированной диареи у детей

Исследование	Частота встречаемости	Количество пациентов	Возрастные группы
Arvola et al., 1999	16%	58	3 мес. — 5 лет
Vanderhoof et al., 1999	27%	95	6 мес. — 10 лет
Jirapinyo et al., 2002	80%	10	1 мес. — 3 года
Turck et al., 2003	11%	650	1 мес. — 15 лет
	18%		У детей до 2-х лет
La Rosa et al., 2003	62%	50	Средний возраст 6,6 лет
Kotowski et al., 2005	17%	127	5 мес. — 15 лет

ных группах детей, связи с характером и длительностью антибиотикотерапии, что обусловило проведение настоящего исследования.

**Цель** исследования — изучить качество диагностики антибиотико-ассоциированной диареи в реальной практике и выяснить возможное влияние пробиотика, содержащего лактобактерии, на частоту возникновения и тяжесть течения антибиотико-ассоциированной диареи у детей.

### Материалы и методы исследования

Для исследования встречаемости антибиотико-ассоциированной диареи использовано открытое ретроспективное исследование. Так как по данным литературы, антибиотико-ассоциированная диарея чаще встречается у детей младшего возраста, оценка ситуации выполнена методом сплошной выборки историй болезни детей до 3-х лет. Проанализировано 600 историй болезней пациентов, находившихся в стационаре Морозовской детской городской клинической больницы г. Москвы и получавших антибиотики не менее 3-х дней, на предмет развития диарейного синдрома. Истории болезней детей с острыми кишечными инфекциями не учитывались. У детей были выявлены следующие нозологии: острый бронхит — 252 случая (42%), ОРВИ — 246 (41%), острая пневмония — 36 (6%), острый пиелонефрит — 35 (5,8%), другие заболевания — 31 (5,2%). Проводился анализ антибактериальной терапии (выбор препарата, характеристика и длительность терапии).

Для уточнения встречаемости антибиотико-ассоциированной диареи у детей в возрасте до 3-х лет и старше, по-

**Таблица 2.** Антибиотики, применяемые при ОРЗ у детей основной группы, получавших лактосодержащий пробиотик

Применяемые антибиотики	Количество детей, %
Цефалоспорины 1-го поколения	30%
Цефалоспорины 3-го поколения	34%
Макролиды	21%
Цефалоспорины 4-го поколения	7%
Полусинтетические пенициллины	6,7%
Аминогликозиды	1%

**Таблица 3.** Антибиотики, применяемые при ОРЗ у детей группы контроля

Применяемые антибиотики	Количество детей, % (n = 65)
Цефалоспорины 1-го поколения	49%
Цефалоспорины 3-го поколения	32%
Цефалоспорины 4-го поколения	7%
Макролиды	6%
Полусинтетические пенициллины	3,1%
Производное нитрофурана	1,5%

**Таблица 4.** Распространенность антибиотико-ассоциированной диареи у детей разного возраста в основной группе, получавших лактосодержащий пробиотик

Возрастные группы	Распространенность ААД
Дети до 3-х лет	64%
Дети 3—15 лет	3%

лучающих антибиотики, был выбран метод проспективного открытого сравнительного клинического исследования в двух группах (опытная, контрольная). В исследование было включено 170 детей в возрасте от 3-х месяцев до 15 лет с острыми инфекционными заболеваниями, получающие антибиотики не менее 3-х дней и находящиеся на стационарном лечении. Предшествующий курс антибиотиков проводился не ранее 3-х месяцев до включения в исследование.

Для оценки влияния лактосодержащего пробиотика на частоту возникновения и тяжесть течения антибиотико-ассоциированной диареи в опытную группу было включено 105 детей со следующими заболеваниями: 41 (39%) — с острым бронхитом, 38 (36%) — с ОРВИ, 20 (19%) — с острым пиелонефритом, 4 (3,8%) — с острым отитом, 1 (1%) — с острой пневмонией, 1 (1%) — с другим заболеванием. Дети получали пробиотический препарат Аципол по 1 капсуле 2 раза в день в течение 2-х недель. Аципол назначался не позднее первых суток от начала антибиотикотерапии. В контрольную группу вошли 65 детей со следующими заболеваниями: 21 (32%) — с острым бронхитом, 24 (37%) — с ОРВИ, 10 (15%) — с острым пиелонефритом, 6 (10%) — с острым отитом, 2 (3%) — с острой пневмонией, 2 (3%) — с другими заболеваниями.

При появлении диареи больным проводилось микробиологическое исследование кала для исключения инфекционного характера диареи и выявления клостридоза, также применялся иммуноферментный анализ для выявления антигенов к адено-, рота-, астра-, энтеро-, норфолк-вирусам.

Критерием исключения являлось наличие острой кишечной инфекции на момент наблюдения. После выписки из стационара родители детей сообщали о возможных нарушениях стула в течение 4-х недель после выписки.

В исследовании использовалось определение доверительного интервала для доли, доверительного интервала для разности средних [1].

### Результаты и их обсуждение

В результате проведенной работы по анализу историй болезни пациентов (n = 600), получавших антибиотики по поводу острых инфекционных заболеваний, диарейный синдром был выявлен в 33%. Дети с диарейным синдромом получали в основном цефалоспорины I—II поколений. В половине случаев диарея зафиксирована на 2-ой день от начала антибиотикотерапии, протекала в основном в среднетяжелой форме. Для купирования диареи применялись вяжущие средства и пробиотические препараты (рис. 1).

В результате проведения проспективного открытого сравнительного клинического исследования по оценке распространенности ААД у 170 больных было выявлено, что основной патологией, по поводу которой дети получали антибиотики, как в основной, так и в контрольной группах, являлись инфекционные заболевания верхних и нижних дыхательных путей. В основной группе средний возраст детей составил  $4,5 \pm 0,5$  лет, в 71% применялись цефалоспорины (табл. 2).

В контрольной группе (n = 65) средний возраст составил  $3,2 \pm 0,2$  года, в 88% случаев дети получали антибиотики цефалоспоринового ряда (табл. 3).

Обращала на себя внимание различная частота встречаемости ААД у детей разных возрастных групп. Распространенность антибиотико-ассоциированной диареи у детей разного возраста в основной и контрольной группах представлена в таблицах 4 и 5.

Диарея развивалась в подавляющем большинстве случаев (82%) в первые сутки применения антибиотиков, протекала в легких и среднетяжелых формах. Средняя продолжительность диарейного синдрома в группе контроля составила  $5,1 \pm 1,4$  день. А средняя длительность диареи у детей основной группы, получавших лактосодержащий пробиотик, составила  $3,2 \pm 1,3$  дня ( $p < 0,05$ ) (табл. 6). В этой группе диарея возникала в основном у детей до 3-х лет, у детей старшего возраста диарея отмечена только в одном случае, в связи с чем средняя продолжительность диарейного синдрома не указывается.

Во всех случаях анализы, направленные на выявление бактериальных и вирусных возбудителей кишечных инфекций, были отрицательные, что позволяет трактовать все случаи диареи именно как связанную с применением антибиотиков. В ряде случаев при появлении обильного водянистого стула назначались вяжущие средства. Ни в одном из клинических наблюдений диарея не потребовала отмены или смены антибиотиков, регидратационной терапии, однако средняя продолжительность клинических симптомов ОРЗ, связанных с возникновением антибиотико-ассоциированной диареи у детей группы контроля, была более выраженной (табл. 6).

При анализе распространенности антибиотико-ассоциированной диареи у детей разных возрастных групп обращает на себя внимание более высокая встречаемость этого осложнения у детей до 3-х лет. В этой возрастной группе (средний возраст  $12,4 \pm 8,6$  месяцев) диарея при применении антибиотиков развивалась в 85%, тогда как в основной группе, получавших лактосодержащий пробиотик, (средний возраст  $10,4 \pm 6,9$  месяцев) — в 64% (рис. 2). При оценке частоты встречаемости у детей старшего возраста (от 3-х до 15 лет) распространенность антибиотико-ассоциированной диареи составила 25%. В основной группе, с применением лактосодержащего пробиотика, диарея у детей старше 3-х лет была зафиксирована в одном случае из 39, т. е. в 3%.

В литературе приводятся данные о том, что наиболее часто антибиотико-ассоциированную диарею вызывает применение амоксициллина/клавулановой кислоты [7]. Под нашим наблюдением было 7 детей, получавших этот препарат, 5 из них получали дополнительно лактосодержащий пробиотик. Ни в одном из этих случаев не было зафиксировано появление диарейного синдрома. Возможно, это связано с тем, что все дети были старше 10 лет. По нашим данным, ААД регистрировалась у детей, которые получали в основном, цефалоспорины (более 70%), что согласуется с результатами, полученными другими исследователями [5, 6].

Период наблюдения за детьми в течении 4 недель после окончания применения антибиотиков и выписки из стационара не выявил наличия более отсроченных осложнений антибиотикотерапии.

Как в опытную, так и в контрольную группы были включены дети, склонные к аллергическим проявлениям и имеющие в ряде случаев сопутствующее заболевание атопический дерматит. Этот факт не повлиял на частоту возникно-

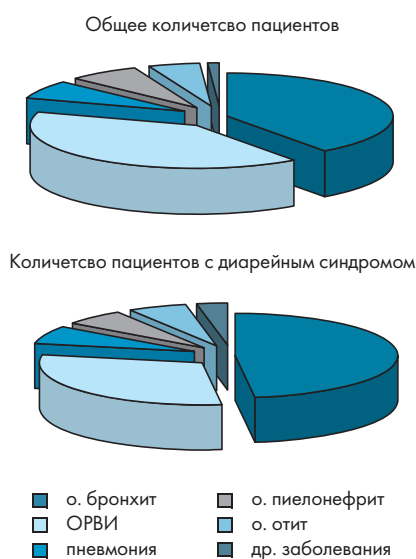
**Таблица 5.** Распространенность антибиотико-ассоциированной диареи у детей разного возраста в контрольной группе

Возрастные группы	Распространенность ААД
Дети до 3-х лет	85%
Дети 3—15 лет	25%

**Таблица 6.** Средняя продолжительность клинических симптомов, связанных с возникновением антибиотико-ассоциированной диареи, у детей основной и контрольной групп

Симптомы	Средняя продолжительность, дни		P
	Основная группа (n = 105)	Группа контроля (n = 65)	
Интоксикация	$4,5 \pm 1,2$	$6,2 \pm 1,4$	$< 0,05$
Вялость	$2,8 \pm 1,2$	$4,1 \pm 1,3$	$> 0,05$
Сниженный аппетит	$2,9 \pm 1,1$	$3,8 \pm 1,3$	$< 0,05$
Лихорадка	$3,2 \pm 1,1$	$4,5 \pm 1,2$	$< 0,05$
Средняя длительность диареи	$3,2 \pm 1,3$	$5,1 \pm 1,4$	$< 0,05$

вения антибиотико-ассоциированной диареи у этих детей, а применение лактосодержащего пробиотика не повлияло на течение атопического дерматита. В ходе исследования не было отмечено побочных эффектов, вызванных назначением Аципола, что позволяет рекомендовать широкое применение этого препарата для профилактики антибиоти-



**Рисунок 1.** Распределение пациентов ретроспективного анализа по нозологическим единицам

ко-ассоциированной диарее, в том числе и у детей, склонных к аллергическим проявлениям.

В результате проведения работы распространенность антибиотико-ассоциированной диареи составила 85% у детей в возрасте до 3-х лет и 25% у детей старшего возраста. Такая высокая частота встречаемости связана с целенаправленным поиском и выявлением диареи при назначении антибиотиков. Полученные нами данные о встречаемости антибиотико-ассоциированной диареи у детей от 3-х до 15 лет сопоставимы с цифрами встречаемости у взрослых, что говорит об особой предрасположенности маленьких детей к развитию этого осложнения. По данным зарубежных и отечественных авторов, ААД также чаще наблюдалась у детей раннего возраста [4–6, 18, 19].

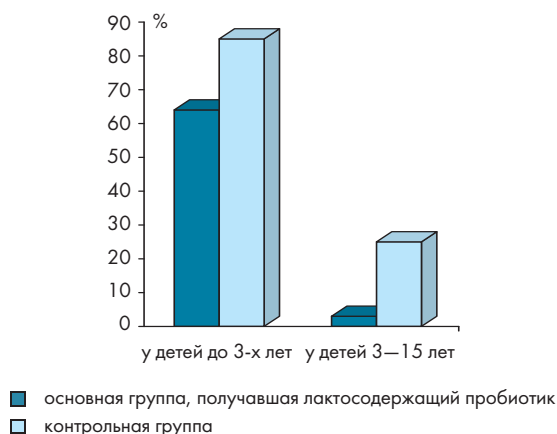
Ретроспективный же анализ историй болезней пациентов этого же стационара у детей сопоставимой возрастной группы, получавших антибиотики по поводу острых инфекционных заболеваний, выявил более низкую распространенность. У них антибиотико-ассоциированная диарея была зафиксирована в трети случаев (33%), что говорит о недооценки возможности развития этого осложнения при назначении антибактериальной терапии.

В последние годы выпущено много работ, рекомендующих применение пробиотических препаратов для коррекции нарушений микрофлоры желудочно-кишечного тракта и при применении антибиотиков. Полученные нами результаты клинического наблюдения выявили высокую распространенность антибиотико-ассоциированной диареи, а также показали возможность снижения частоты ее развития при профилактическом назначении отечественного лактосодержащего пробиотика.

Профилактическое назначение лактосодержащего пробиотика позволяет снизить частоту развития антибиотико-ассоциированной диареи, а также уменьшить длительность диарейного синдрома.

## Выводы

1. Показана высокая частота возникновения антибиотико-ассоциированной диареи у детей с различными



**Рисунок 2.** Распространенность антибиотико-ассоциированной диареи у детей разного возраста в основной (получавших лактосодержащий пробиотик) и контрольной группах

инфекционными заболеваниями в возрасте до 3-х лет, получающих антибактериальную терапию — до 85%.

2. Результаты проведенного исследования позволяют рекомендовать, особенно у маленьких детей, назначение лактосодержащего пробиотика для профилактики антибиотико-ассоциированной диареи и снижения тяжести ее течения.

## Литература:

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Перевод с англ. — М.: Практика, 1998. — 459 с.
2. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Склянская О.А. Синдром диареи. — М.: Гэотар-мед, 2002. — 163 с.
3. Surawicz С.М. Probiotics, antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* diarrhoea in humans // *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* — 2003. — Oct; 17 (5):775–83.
4. Захарова И.Н. Антибиотико-ассоциированные диареи у детей: проблема и решение: учебное пособие для врачей / И.Н. Захарова, Л.Н. Мазанкова. — М., 2011. — 46 с.
5. Эпидемиология и клинические варианты *Clostridium difficile*-инфекции у детей / Л.Н. Мазанкова, Б. Юнес, С.Г. Горбунов, И. С. Курохтина // *Детские инфекции.* — 2012. — Т. 11, № 3. — С. 39–42.
6. Мазанкова Л.Н. Фекальный кальпротектин как маркер воспаления толстой кишки при разных вариантах течения *Clostridium difficile*-инфекции у детей / Л.Н. Мазанкова, С.Г. Горбунов, Б. Юнес // *Детские инфекции.* — 2013. — Т. 12, № 2. — С. 12–16.
7. Prophylactic *Lactobacillus GG* reduces antibiotic-associated diarrhea in children with respiratory infections: a randomized study / T. Arvola et al. // *Pediatrics.* — 1999. — Nov; 104 (5):e64.
8. *Lactobacillus GG* in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children / J.A. Vanderhoof et al. // *J. Pediatr.* — 1999. — Nov; 135 (5):564–8.
9. Vanderhoof J. In children receiving antibiotics, does coadministration of *Lactobacillus GG* reduce the incidence of diarrhea? / J. Vanderhoof, D. Whitney, D. Antonson // *West J. Med.* — 2000. — Dec; 173 (6):397.
10. Johnston B.C. Probiotics for pediatric antibiotic-associated diarrhea: a metaanalysis of randomized placebo-controlled trials / B.C. Johnston, A.L. Supina, S. Vohra // *CMAJ.* 2006 Aug 15; 175 (4):377–83. Erratum in: *CMAJ.* — 2006. — Sep. 26; 175 (7):777.
11. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea / B.C. Johnston, A.L. Supina, M. Ospina, S. Vohra // *Cochrane Database Syst Rev.* — 2007. — Apr. 18;(2):CD004827. Review.
12. Prevention of antibiotic-associated diarrhea with *Lactobacillus sporogenes* and fructooligosaccharides in children. A multicentric double-blind vs placebo study *Minerva* / M. La Rosa et al. // *Pediatr.* — 2003. — Oct; 55 (5):447–52.
13. Профилактическая и терапевтическая эффективность Аципола при антибиотико-ассоциированной диарее у детей / О.В. Кладова и др. // *Детские инфекции.* — 2009. — Т. 8, № 1. — С. 44–47.
14. Буланова И.А. Результаты применения лактосодержащих пробиотиков при вирусных диареях у детей раннего возраста / И.А. Буланова, Л.В. Феклисова, Л.В. Титова // *Детские инфекции.* — 2009. — Т. 8, № 2. — С. 58–60.
15. Феклисова Л.В. Применение лактосодержащих пробиотиков: оценка многолетнего использования Аципола в педиатрической практике // *Педиатрия.* — № 2. — 2007. — Приложе-

- ние consilium medicum. — С. 123—127.
16. Клиническая эффективность и воздействие на микробиоценоз кишечника пробиотика Аципол в комплексной терапии острых кишечных инфекций у детей / А.А. Новокшенов, Н.В. Соколова, Т.В. Бережкова, А.А. Сахарова, Т.С. Ларина // Педиатрия. — 2007. — Т. 86. — № 2. — С. 87—92.
17. Савенкова М.С. Лечение инфекций: антибактериальное и пробиотическое воздействие / М.С. Савенкова, А.А. Афанасьева // Педиатрия. — № 1. — 2008. — Приложение consilium medicum. — С. 38—40.
18. Damrongmanee A. Incidence of antibiotic-associated diarrhea in a pediatric ambulatory care setting / A. Damrongmanee, N. Ukarapol // J Med Assoc Thai. — 2007 Mar; 90 (3):513—7.
19. Incidence and risk factors of oral antibiotic-associated diarrhea in an outpatient pediatric population / D. Turck et al. // J Pediatr Gastroenterol Nutr. — 2003. — Jul;37 (1):22—6.

ПОДПИСКА

**Проводится подписка на журнал**

**«Детские инфекции»**

**Внимание! Открыта подписка в странах СНГ и Балтии.**

**Подписку можно оформить в почтовых отделениях связи**

**Индексы полугодовой подписки в каталоге «Роспечать»:**

**82163 — для индивидуальных подписчиков и для организаций.**

**Индекс годовой подписки в каталоге «Роспечать»:**

**20002 — для индивидуальных подписчиков и для организаций.**

**On-line версия журнала**

**[www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru), [www.detinf.ru](http://www.detinf.ru)**