

Н.В. Гончар<sup>1, 2</sup>, Л.А. Ло Скиаво<sup>3</sup>, А.Н. Суворов<sup>4, 5</sup>, Н.П. Шабалов<sup>6</sup>, А.С. Колбин<sup>7</sup>, А.Р. Касимова<sup>7</sup>

<sup>1</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт детских инфекций ФМБА России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>3</sup> Детская городская больница № 1, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>4</sup> Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины, Северо-Западное отделение РАМН, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>5</sup> Санкт-Петербургский государственный университет, Российская Федерация

<sup>6</sup> Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург

<sup>7</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Российская Федерация

## Клиническая и фармакоэкономическая целесообразность использования пробиотического штамма энтерококка в комплексной программе выхаживания недоношенных детей

### Контактная информация:

Гончар Наталья Васильевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии и неонатологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; исполняющая обязанности руководителя отдела кишечных инфекций ФГБУ «НИИДИ ФМБА России», старший научный сотрудник

Адрес: 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41, тел.: +7 (812) 303-50-00, e-mail: nvgonchar@yandex.ru

Статья поступила: 15.10.2014 г., принята к печати: 24.12.2014 г.

**Введение.** Возможности использования пробиотических энтерококков у недоношенных новорожденных детей, получающих антибактериальную терапию в стационаре, остаются малоизученными. **Цель** — исследование клинической и фармакоэкономической целесообразности использования пробиотического штамма *Enterococcus faecium* L3 у недоношенных детей с очень низкой массой тела в комплексной программе стационарного этапа выхаживания.

**Пациенты и методы.** Наблюдали 55 детей, которые были рандомизированы на 2 группы: группа сравнения ( $n = 26$ ) получала стандартную программу выхаживания, основная группа ( $n = 29$ ) при достижении объема энтерального питания 5,0 мл получала внутрь пробиотический штамм *E. faecium* L3 в жидкой форме (с титром не менее  $10^8$  КОЕ/мл) по 0,5 мл 3 раза в день в течение 14 дней. **Результаты.** Изучение клинических признаков, характерных для негладкого течения при выхаживании недоношенных детей, выявило более высокую частоту инфекционных осложнений у детей группы сравнения, чем у детей основной группы — 14 (53,8%) против 6 (20,7%);  $p < 0,05$ . Ситуации острой пищевой непереносимости с меньшей частотой отмечались в основной группе (6; 20,7%), чем в группе сравнения (10; 38,5%;  $p > 0,05$ ). У детей основной группы наблюдались достоверное снижение частоты моноцитоза, положительные изменения состава микробиоты кишечника (нарастание количества бифидобактерий, лактобацилл, энтерококков, снижение количества *Clostridium difficile* и клинических штаммов *Klebsiella pneumoniae*, устойчивых к антибиотикам). **Заключение.** Достижение благоприятного исхода выхаживания недоношенных детей (отсутствие инфекционных осложнений) было наименее затратным у детей основной группы.

**Ключевые слова:** недоношенные дети, очень низкая масса тела при рождении, антибиотикотерапия, пробиотический штамм энтерококка, фармакоэкономическая целесообразность.

(Педиатрическая фармакология. 2015; 12 (1): 22–29)

### ВВЕДЕНИЕ

В соответствии с решением Всемирной организации здравоохранения, принятым на 67-й сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения А61/21 от 2.05.2014, укрепление здоровья новорожденных является важнейшей задачей здравоохранения государств. Успех высоких технологий в медицине способствовал значительному повышению эффективности выхаживания глубоко недоношенных детей [1]. Значительную роль в показателях заболеваемости и смертности недоношенных детей с очень низкой массой тела (ОНМТ)

играют инфекционные осложнения, которые развиваются на фоне незрелости желудочно-кишечного тракта, аномальной микробной колонизации кишечника, неадекватной энтеральной нагрузки и других факторов [2, 3]. В процессе выхаживания недоношенные с ОНМТ получают парентеральное питание, длительную антибактериальную терапию с неоднократной сменой групп и поколений препаратов, что сопутствует широкому спектру нежелательных явлений: дисбиозу, ослаблению иммунитета, аллергическим реакциям, нарушению обменных процессов [4–6].

Применение пробиотиков у взрослых и детей показало хорошие результаты в профилактике и лечении осложнений антибактериальной терапии [7, 8]. Доказаны положительные эффекты пробиотиков: восстановление микробиоценоза как в кишечнике, так и в организме в целом; противовоспалительное действие, нормализация обменных процессов и пищеварения [9].

В последние годы пробиотики успешно применяют у недоношенных детей для снижения частоты сепсиса, распространенности и тяжести некротического энтероколита [10–13].

По результатам клинических исследований установлено, что пробиотические штаммы энтерококков являются эффективными стимуляторами местного, гуморального и клеточного иммунитета, способны поддерживать адекватный для нормальной работы системы врожденного иммунитета уровень цитокинов широкого спектра [14]. В литературе имеются описания применения пробиотического препарата Линекс, содержащего *Enterococcus faecium*, у недоношенных новорожденных с целью профилактики инфекционных осложнений [15].

Отечественный пробиотический штамм *E. faecium* L3 хорошо изучен с точки зрения безопасности; обладает выраженным антагонизмом к патогенной и условно-патогенной микрофлоре; не содержит генов патогенности, детектируемых методом полимеразной цепной реакции (ПЦР); способен устранять явления дисбиоза [16].

Возможности использования пробиотических энтерококков у недоношенных новорожденных на этапе выхаживания в стационаре для профилактики инфекционных осложнений остаются малоизученными.

Согласно рекомендациям по рациональной фармакотерапии, максимальная эффективность и безопасность

лекарственных средств должны сочетаться с удовлетворительными экономическими показателями. Опираясь в том числе и на фармакоэкономические исследования, возможна апробация новых эффективных методик лечения и профилактики заболеваний [17].

**Цель работы** — изучение клинической и фармакоэкономической эффективности использования пробиотического штамма *E. faecium* L3 у недоношенных новорожденных детей с очень низкой массой тела в период стационарного этапа выхаживания.

#### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Было проведено проспективное контролируемое клиническое исследование.

**Пациенты.** Под наблюдением находилось 55 недоношенных новорожденных детей с очень низкой массой тела, которые поступали в специализированное отделение патологии новорожденных детской городской больницы № 1 Санкт-Петербурга (главный врач — проф. А. В. Каган) из родильных домов и отделения реанимации и интенсивной терапии в период 2011/12 гг. для продолжения выхаживания в условиях стационара.

**Критерии включения** пациентов в исследование: ОНМТ при рождении (1000–1500 г); гестационный возраст при рождении от 28 до 34 нед; возраст жизни при поступлении в отделение патологии новорожденных детей от 3 до 21 дня.

**Критерии исключения** из исследования: грубые врожденные пороки развития, требующие хирургической коррекции в неонатальном периоде; тяжелые формы перинатальной патологии центральной нервной системы; искусственная вентиляция легких в отделении реанимации и интенсивной терапии более 10 дней.

N.V. Gonchar<sup>1, 2</sup>, L.A. Lo Schiavo<sup>3</sup>, A.N. Suvorov<sup>4, 5</sup>, N.P. Shabalov<sup>6</sup>, A.S. Kolbin<sup>7</sup>, A.P. Kasimova<sup>7</sup>

<sup>1</sup> Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup> Scientific Research Institute of Childhood Infections of the Russian Federal Biomedical Agency, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>3</sup> Municipal Pediatric Hospital No. 1, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>4</sup> Scientific Research Institute of Experimental Medicine, North-Western branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>5</sup> Saint Petersburg State University, Russian Federation

<sup>6</sup> Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg

<sup>7</sup> Academician Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Russian Federation

## Clinical and Pharmacoeconomic Reasonability of Using Probiotic *Enterococcus* Strain for the Complex Developmental Care Program for Premature Infants

**Introduction.** Possibilities of using probiotic enterococci in premature neonates undergoing inpatient antibacterial therapy remains understudied. The article is aimed at analyzing clinical and pharmacoeconomic reasonability of using probiotic *Enterococcus faecium* L3 strain in premature infants with very low body weight in the framework of complex inpatient developmental care. **Patients and methods.** 55 children randomized into 2 groups were observed: the control group ( $n = 26$ ) was undergoing standard developmental care program, the primary group ( $n = 29$ ) was introduced liquid probiotic *Enterococcus faecium* L3 strain (titer —  $10^8$  CFU/ml or more) (0.5 ml TID for 14 days) after attaining the enteral feeding volume of 5.0 ml. **Results.** Analysis of the clinical symptoms characteristic of non-smooth course of developmental care over premature infants helped to reveal higher frequency of infectious complications in the control group children than in the primary group (14 [53.8%] vs. 6 [20.7%];  $p < 0.05$ ). Acute food intolerance was observed less frequently in the primary group than in the control group (6 [20.7%] vs. 10 [38.5%],  $p > 0.05$ ). The primary group's children featured significant decrease in the frequency of monocytosis, positive changes of intestinal microbiotic composition (increase in the amount of bifidum bacteria, lactobacilli, enterococci, decrease in the amount of *Clostridium difficile* and antibiotic-resistant clinical *Klebsiella pneumoniae* strains). **Conclusion.** Favorable outcome of developmental care over premature infants (absence of infectious complications) was less expensive in the primary group's children.

**Key words:** premature infants, very low birth weight, antibiotic therapy, probiotic enterococcus strain, pharmacoeconomic reasonability. (Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2015; 12 (1): 22–29)

Клиническое исследование было рассмотрено и одобрено на заседании Комитета по вопросам этики при Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова.

**Клинико-anamnestические методы обследования новорожденных детей.** При сборе анамнеза детей выявляли неблагоприятные факторы антенатального и интранатального периода: наличие у матери осложненного акушерско-гинекологического анамнеза, хронической интоксикации, хронической соматической патологии; течение беременности с осложнениями и угрозой прерывания, лечение антибактериальными препаратами. Из хронической соматической патологии выявляли хронический пиелонефрит и цистит, хронические заболевания ЛОР-органов как вероятные причины внутриутробного инфицирования плода. Под хронической интоксикацией понимали табакокурение, наркоманию, постоянный прием лекарственных препаратов. Оценивали характер вскармливания и динамику показателей физического развития детей; отмечали перенесенные заболевания, наличие патологии органов и систем. В процессе наблюдения новорожденных в стационаре проводили ежедневное тщательное объективное исследование по системам; оценивали динамику антропометрических показателей. При наличии показаний новорожденных детей консультировали хирург, невропатолог, офтальмолог и другие специалисты.

**Лабораторные методы исследования.** Всем наблюдаемым новорожденным пациентам 1 раз в 10 дней (или чаще при наличии клинических показаний) проводили общепринятые методы исследования: клинический анализ крови, общий анализ мочи, развернутая копрограмма; биохимическое исследование крови на основе стандартных методик с определением уровня общего белка, билирубина, трансаминаз (АлАТ и АсАТ), глюкозы, С-реактивного белка; кислотно-основное состояние крови и состав электролитов.

Исследовали состав микробиоты кишечника бактериологическим методом и методом ПЦР в реальном времени (ПЦР-РВ) в лаборатории «Диагностика» (руководитель — М. А. Суворова). Забор материала для исследования проводили трехкратно: при поступлении в отделение (исследование 1), затем двукратно с интервалом 14 дней (исследования 2 и 3). Бактериологические исследования фекалий проводили с учетом рекомендаций В. Н. Красноглазовец (1989) и в соответствии с отраслевым стандартом «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» (2003). Методом ПЦР-РВ с флуоресцентной детекцией результатов определяли соотношение ДНК представителей облигатной и условно-патогенной микрофлоры в фекальных образцах пациентов. Тотальную ядерную ДНК из фекальных образцов выделяли с использованием набора реагентов «ДНК-Экспресс» (Литех, Санкт-Петербург). Реакцию амплификации проводили в термоциклере MiniOpticon (Bio-Rad, США) с использованием Taq ДНК-полимеразы (ООО «Силекс», Москва). Количество выявляемых ДНК микроорганизмов рассчитывали на основе значений порогового цикла  $C_t$  по методу  $2^{-\Delta C_t}$ .

Чувствительность к антибиотикам клинических штаммов условно-патогенной микрофлоры (выделяемых в титре  $10^3$  КОЕ/г и более) исследовали на агаре Мюллера–Хинтона диско-диффузионным методом с использованием стандартных дисков. При оценке результатов использовали критерии NCCLS (США, 1998) и МАКМАХ (Россия, 1999).

**Методы терапии.** Наблюдаемые недоношенные дети с ОНМТ были рандомизированы на 2 группы: группа 1 (сравнения;  $n = 26$ ) получала стандартную программу выхаживания; группа 2 (основная;  $n = 29$ ) при достижении удерживаемого объема энтерального питания 5,0 мл получала дополнительно внутрь пробиотический штамм *E. faecium* L3 в жидкой форме по 0,5 мл 3 раза в день в течение 14 дней.

Пробиотическая форма *E. faecium* L3 с титром не менее  $10^8$ /мл КОЕ (№ RU.77.99.26.009.E.002272.02.11) используется в качестве закваски при производстве немолочных продуктов лечебного питания (Бакфир, Ламинолакт). Данную пробиотическую форму добавляли в бутылочку со смесью/грудным молоком или вводили непосредственно в желудочный зонд при зондовом питании.

Стандартная программа выхаживания недоношенных с ОНМТ включала адекватную респираторную терапию с использованием заменителя сурфактанта на первом этапе, транспортировку с сохранением теплового режима, инфузионную терапию, полное или частичное парентеральное питание, антибактериальную терапию. Стартовую антибактериальную терапию, которая содержала 2 группы препаратов — пенициллины (ампициллин по 100–150–200 мг/кг в сут внутривенно) и аминогликозиды (Нетромидин, гентамицин по 4–5 мг/кг в сут внутривенно), начинали на этапе роддома. Смену антибактериальной терапии проводили через 10–14 дней или ранее при нарастании воспалительных изменений в анализе крови. Вторым стандартным курсом антибактериальной терапии были цефалоспорины (цефуроксим, цефтазидим по 50 мг/кг в сут внутривенно) в сочетании с аминогликозидами (амикацин по 10–15 мг/кг в сут внутривенно). При воспалительных изменениях в анализе крови антибактериальную терапию продолжали препаратами карбапенемов (меропенем по 30–40 мг/кг в сут в/в капельно) и гликопептидов (ванкомицин по 20–30 мг/кг в сут в/в капельно). Противогрибковую терапию при необходимости проводили Дифлюканом (6 мг/кг в сут). В случаях развития синдрома апноэ назначали кофеин в/в и в/м по 0,5 мл, Эуфиллин в/в капельно по 2,4 мг/кг, ингаляционную терапию (Беродуал, Пульмикорт через небулайзер). Сопутствующая терапия, назначаемая по показаниям, включала нейротрофики (Глиатилин по 0,3 мл 2 раза в сут в/в и в/м № 10; Церебролизин по 0,5 мл 1 раз в сут; Актотегин по 0,5 мл 1 раз в сут в/в и в/м № 10); диуретики (Лазикс, Верошпирон); витамины группы В (в/в и в/м № 10).

Инфузионную терапию проводили в соответствии с рекомендациями протоколов ведения недоношенных детей с ОНМТ. Среднесуточная жидкостная нагрузка на 1–2-й день жизни составляла 60–80–100 мл/кг, далее — 120–130–150 мл/кг в сут. Нагрузку глюкозой рассчитывали исходя из потребности: 8 мг/кг в мин для детей младше 2 сут жизни; 10–12 мг/кг в мин для детей старше 3 сут жизни. Использовали глюкозо-солевые растворы, приготовленные в аптеке стационара. Парентеральное питание проводили аминокислотными растворами (Аминовен Инфант 10%, расчет белка исходя из потребности 2,5 г/кг в сут) и жировыми эмульсиями (Интралипид 20%, расчет объема исходя из потребности в липидах 0,5–1,0–2,5 г/кг в сут).

Исходя из принципа максимального раннего энтерального питания, при наличии грудного молока у матери, а также при отсутствии у матери острых и несанированных хронических очагов инфекции назначали минималь-

ное трофическое питание недоношенному ребенку материнским молоком. При отсутствии возможности кормить ребенка материнским молоком применяли питательные формулы с низкой осмолярностью и высокой калорийностью. Стартовая нагрузка энтерального питания составляла 1,0 мл в одно кормление. Увеличение объема энтерального питания проводили постепенно, круглосуточно контролируя состояние ребенка. В динамике наблюдения за недоношенными пациентами отслеживали появление признаков острой пищевой непереносимости, так называемых срывов питания: вздутие живота, обильные срыгивания, наличие остаточного объема в желудке и патологических примесей в нем, задержка стула, изменение цвета кожных покровов, дыхательная недостаточность.

Калорийность парентерального и энтерального питания рассчитывали ежедневно в соответствии с рекомендуемыми нормами и увеличивали ее постепенно: с 60 до 120–130 ккал/кг в сут. Соответственно увеличению калорийности и объема энтерального питания постепенно снижали объем инфузионной терапии.

В условиях специализированного отделения стационара недоношенные с ОНМТ находились в кувезах с поддержанием постоянной температуры и влажности окружающей среды ( $t$  32–34°C;  $h$  50–60–70%). При достижении массы тела 1500 г ребенка выкладывали на открытый столик с подогревом источником лучистого тепла. Контроль температуры тела осуществляли круглосуточно.

Недоношенных пациентов считали готовыми к выписке из стационара при достижении массы тела 2000 г, наличии устойчивого сосательного рефлекса, ежедневной прибавки массы тела, удовлетворительном неврологическом статусе.

#### **Оценка эффективности программ выхаживания недоношенных с ОНМТ**

Эффективность программ выхаживания недоношенных с ОНМТ в наблюдаемых группах оценивали по длительности парентерального питания, частоте возникновения ситуаций острой пищевой непереносимости, частоте инфекционных осложнений, характеру изменений гематологических показателей, длительности терапии антибиотиками, длительности пребывания в стационаре, динамике состава кишечной микробиоты. К инфекционным осложнениям относили диагностированную внутриутробную инфекцию (ВУИ), внутриамниотическую инфекцию (ВАИ), некротический энтероколит (НЭК).

К ВУИ относили инфекционные заболевания, вызываемые возбудителями, проникающими к плоду до рождения от инфицированной матери гематогенно. Для ВУИ характерно поражение плаценты с соответствующими последствиями в виде фетоплацентарной недостаточности, гипоксии плода, задержки внутриутробного развития, а также преждевременных родов. Под ВАИ плода понимали инфекционный процесс, возникающий непосредственно внутри плодных оболочек. На практике эти два понятия (ВУИ и ВАИ) не всегда четко различимы. В МКБ-10 имеется «инфекционный блок» заболеваний перинатального периода (P35–P39), куда включены традиционно воспринимаемые как ВУИ TORCH-синдром (герпесвирусная инфекция, хламидийная инфекция, врожденная краснуха, токсоплазма и др.), паразитарные и бактериальные неонатальные инфекции, а также сепсис новорожденного. Отдельная рубрика — P39.2 Внутриамниотическая инфекция плода, не классифицированная в других рубриках. Общим для

двух понятий (ВУИ и ВАИ) является источник инфекции (практически всегда мать), различие в большей степени определяется путем передачи инфекции. Для ВАИ характерен восходящий или нисходящий путь (при наличии очага инфекции в брюшной полости или в придатках матки). Таким образом, при наличии анамнестических данных о наличии вульвовагинита, эндоцервицита и других хронических инфекций урогенитальной сферы у матери, в особенности с указанием на обострение процесса во время беременности или в родах (хориоамнионит), диагностировали ВАИ. При беременности, осложненной острой респираторной вирусной инфекцией или другим инфекционным заболеванием урогенитальной сферы, предполагали гематогенный путь передачи инфекции и диагностировали ВУИ с трансплацентарным путем передачи инфекционного агента, что подтверждалось обнаружением в крови у матери большого количества инфекционных возбудителей, что в свою очередь свидетельствовало о состоянии бактериемии или вирусемии и способствовало развитию воспаления плодных оболочек и генерализации инфекционного процесса.

#### **Статистическая обработка результатов исследования**

Изучаемые клинические и параклинические показатели были адаптированы для математической обработки и проанализированы с использованием простого и многомерного статистического анализа на персональной ЭВМ Intel Celeron. В качестве практического инструмента для проведения вычислительных экспериментов применяли пакеты программ статистического анализа Statistica for Windows v. 7. Сравнение групп недоношенных детей проводили с использованием  $t$ -критерия Стьюдента, рангового  $U$ -критерия Вилкоксона. Анализ таблиц сопряженности проводили с использованием  $\chi^2$ -критерия Пирсона, Йейтса; критерия Фишера (достоверными считали результаты с уровнем значимости  $p < 0,05$ ).

**Фармакоэкономический анализ.** Для достижения цели работы определяли среднюю стоимость выхаживания недоношенных детей в группах. Последняя включала в себя прямые медицинские затраты (ПЗ) на антибактериальную, противовирусную, противогрибковую, дезинтоксикационную и симптоматическую терапию, стоимость пробиотического штамма, стоимость лечения нежелательных явлений. При проведении собственно фармакоэкономического анализа определяли эффективность затрат, рассчитывая показатель эффективности затрат ( $cost-effectiveness\ ratio$ , CER) по формуле:

$$CER = ПЗ/ЭФ,$$

где ПЗ — средние денежные затраты в рублях на одного пациента, ЭФ — доля пациентов с положительным результатом лечения.

Превышение эффективности и стоимости одной из исследуемых программ по сравнению с другой требовало проведения инкрементального анализа с вычислением показателя ICER ( $incremental\ cost-effectiveness\ ratio$ ), который рассчитывали по формуле:

$$ICER = \frac{ПЗ\ метода\ 1 - ПЗ\ метода\ 2}{ЭФ\ метода\ 1 - ЭФ\ метода\ 2}.$$

Кроме того, показатель ЧБНЛ (число больных, которых нужно лечить, чтобы предотвратить один неблагоприятный

исход в группе сравнения), используемый при сопоставлении фармакоэкономических параметров разных видов лечения (или профилактики), рассчитывали по формуле:

$$\text{ЧБНЛ} = 1/\text{САР},$$

где САР — снижение абсолютного риска, или разница между частотой (долей) «недостаточного эффекта» (неблагоприятного исхода) лечения в основной группе и группе сравнения.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Группы недоношенных детей с ОНМТ были сопоставимы между собой по исходным характеристикам: полу, гестационному возрасту, показателям массы и длины тела при рождении, показателям состояния при рождении по шкале АРГАР, возрасту на момент поступления в отделение (табл. 1).

Недоношенные дети с ОНМТ имели многочисленные неблагоприятные факторы перинатального анамнеза. Осложненный акушерско-гинекологический анамнез был установлен у 49,1% матерей; хроническую соматическую патологию имели 45,5%; антибактериальную терапию во время беременности получали 14,5%; хроническая интоксикация имела место у 20,0%; лечение по поводу угрозы прерывания беременности получали 60,0%; кесаревым сечением были рождены 41,8% детей; лихорадку в родах имели 16,4% матерей.

Сравнение групп недоношенных детей по частоте неблагоприятных факторов перинатального анамнеза выявило различия только по частоте рождения методом

кесарева сечения (55,2% в группе 1 и 28% в группе 2;  $p < 0,05$ ), что предполагало более высокий риск развития дисбиоза кишечника у детей группы сравнения.

Большинство пациентов обеих групп получали искусственное вскармливание. Общее число детей, получавших грудное и смешанное вскармливание, было сопоставимо в обеих группах: 28,0 и 37,9% детей в группах 1 и 2, соответственно ( $p > 0,05$ ).

Недоношенные групп 1 и 2 достоверно не отличались по частоте наличия центрального венокатетера более 10 дней (92,3 и 93,1%, соответственно;  $p > 0,05$ ); терапии антибиотиками курсом более 10 дней (92 и 89,7%;  $p > 0,05$ ), смены курсов антибиотиков (80 и 82,8%;  $p > 0,05$ ).

Частыми осложнениями глубокой недоношенности были синдром дыхательных расстройств (СДР) на этапе выхаживания в родильном доме (61,8%); гипоксическая ишемическая энцефалопатия (81,8%), ретинопатия недоношенных (34,5%), ранняя анемия недоношенных (67,3%), открытый артериальный проток (25,5%).

Инфекционные осложнения (табл. 2) были диагностированы у 20 (36,4%) недоношенных с ОНМТ. ВУИ диагностировали у 9 (16,4%) детей, верифицировали у 3 (22,2%): цитомегаловирусной этиологии — у 2, герпетической этиологии (вирус герпеса 1-го типа) — у 1. ВАИ была диагностирована у 10 (18,2%) детей, верифицирована у 2: с поражением легких стрептококковой этиологии и с поражением желудочно-кишечного тракта стафилококковой этиологии. НЭК был диагностирован у 2 (3,6%) детей, в обоих случаях этиология не была установлена, но в одном случае НЭК сочетался с ВАИ стафилококковой этиологии. Оба случая не потребовали хирургического вмешательства.

Таблица 1. Характеристика наблюдаемых групп недоношенных детей с очень низкой массой тела

Признаки	Группа 1 (n = 26)	Группа 2 (n = 29)	Уровень значимости, p
Мальчики (абс. число), %	11/42,3	14/48,3	> 0,05
Девочки (абс. число), %	15/57,7	15/51,7	> 0,05
Гестационный возраст, нед	28,9 ± 0,4	29,1 ± 0,4	> 0,05
Масса тела при рождении, г	1197 ± 37	1210 ± 40	> 0,05
Длина тела при рождении, см	37,0 ± 0,5	37,0 ± 0,5	> 0,05
Показатели по шкале АРГАР на 1-й мин (баллы)	5,3 ± 0,3	5,4 ± 0,4	> 0,05
Показатели по шкале АРГАР на 5-й мин (баллы)	6,5 ± 0,2	6,1 ± 0,3	> 0,05
Возраст детей на момент поступления, дней	3,6 ± 0,9	3,0 ± 0,4	> 0,05

Таблица 2. Частота негладкого течения при выхаживании недоношенных детей с очень низкой массой тела (абс./%)

Исследуемые признаки	Группа 1 (n = 26)		Группа 2 (n = 29)		Критерий Пирсона $\chi^2$	Уровень значимости, p
	нет	есть	нет	есть		
Центральный венозный доступ более 10 дней	3/11,5	23/88,5	2/6,9	27/93,0	0,02	> 0,05
Терапия антибиотиками более 10 дней	2/8,7	24/92,3	3/10,3	26/89,7	0,09	> 0,05
Ситуации острой пищевой непереносимости	16/61,5	10/38,5	23/79,3	6/20,7	1,88	> 0,05
ВУИ	20/76,9	6/23,1	26/89,7	3/10,3	1,62	> 0,05
ВАИ	19/73,1	7/26,9	26/89,7	3/10,3	2,53	> 0,05
НЭК	24/92,3	2/7,7	100	0	2,08	> 0,05
Инфекционные осложнения	12/46,2	14/53,8	23/79,3	6/20,7	6,51	< 0,05

Примечание. ВУИ — внутриутробная инфекция, ВАИ — внутриамниотическая инфекция, НЭК — некротический энтероколит.

При сравнении недоношенных детей групп 1 и 2 по показателям средней ( $M \pm m$ ) продолжительности парентерального питания ( $19,8 \pm 2,2$  и  $18,0 \pm 1,9$  дней;  $p > 0,05$ ), срокам до перевода на полное энтеральное питание ( $20,3 \pm 2,2$  и  $18,8 \pm 1,9$  дней;  $p > 0,05$ ), частоте симптомов умеренного вздутия живота ( $25$  и  $15,4\%$ ;  $p > 0,05$ ), частоте эпизодов изменения характера стула и учащения дефекаций ( $25$  и  $23,1\%$ ;  $p > 0,05$ ); частоте диагностики ранней анемии недоношенных ( $72,4$  и  $65,4\%$ ;  $p > 0,05$ ), выявления СДР ( $55,2$  и  $65,4\%$ ;  $p > 0,05$ ), бронхолегочной дисплазии ( $13,8$  и  $7,7\%$ ;  $p > 0,05$ ), неонатальной желтухи ( $17,2$  и  $7,7\%$  в группах 1 и 2, соответственно;  $p > 0,05$ ) с использованием статистических критериев Стьюдента и Пирсона  $\chi^2$  нам не удалось выявить достоверных различий.

Изучение клинических признаков, характерных для негладкого течения выхаживания недоношенных детей с ОНМТ, выявило достоверно более высокую частоту формирования инфекционных осложнений у пациентов группы сравнения, чем у пациентов основной группы —  $14$  ( $53,8\%$ ) против  $6$  ( $20,7\%$ );  $p < 0,05$ .

Ситуации острой пищевой непереносимости с меньшей частотой отмечались у детей основной группы —  $6$  ( $20,7\%$ ), у детей группы сравнения —  $10$  ( $38,5\%$ ;  $p > 0,05$ ). Данные ситуации были причиной возвращения к полному парентеральному питанию, чем значительно деформировали программу выхаживания недоношенных детей.

Частота лабораторных признаков негладкого течения при выхаживании наблюдаемых групп недоношенных детей с ОНМТ приведена в табл. 3. Положительный высеив из крови в сочетании с лейкоцитозом — признаки системной воспалительной реакции — отмечались с одинаковой частотой в обеих группах. У детей группы

сравнения была обнаружена достоверно более высокая частота моноцитоза ( $y$  24;  $82,8\%$  в основной группе против 26;  $100\%$  в группе сравнения;  $p < 0,05$ ).

По данным бактериологического исследования фекалий у детей основной группы в динамике наблюдения было установлено достоверное быстрое нарастание количества бифидобактерий и отсроченное достоверное нарастание количества лактобацилл; у детей группы сравнения отмечено отсроченное нарастание количества бифидобактерий и отсутствие динамики количества лактобацилл (табл. 4).

Методом Вилкоксона для парных выборок у детей основной группы было установлено относительно «позднее» нарастание количества клебсиелл в динамике наблюдения по данным бактериологического исследования фекалий ( $p_{1-3} < 0,05$ ), а у детей группы сравнения — относительно «раннее» их нарастание ( $p_{1-2} < 0,05$ ).

По данным ПЦР-РВ у детей основной группы было отмечено достоверное нарастание количества энтерококков в исследовании 2 ( $p_{1-2} < 0,05$ ) и достоверное снижение количества *C. difficile* в исследовании 2 и 3 ( $p_{1-2} < 0,01$ ;  $p_{1-3} < 0,01$ ). В группе сравнения достоверных изменений состава микробиоты кишечника не выявлено (табл. 5).

Условно-патогенная микрофлора кишечника недоношенных детей наиболее часто была представлена клебсиеллами, выделяемыми в титрах  $10^3$  КОЕ/г и более. Среди выделенных клебсиелл суммарно у недоношенных детей обеих групп в исследованиях 1–2–3 преобладала *K. pneumoniae*:  $38,2 \pm 6,6$ ;  $49,1 \pm 7,4$ ;  $65,5 \pm 6,4\%$ , соответственно ( $p_{1-2} > 0,05$ ;  $p_{1-3} < 0,01$ ).

Исследование чувствительности изолятов *K. pneumoniae* к антибиотикам на фоне терапии (в исследовании

**Таблица 3.** Частота лабораторных признаков негладкого течения при выхаживании недоношенных детей с очень низкой массой тела (абс./%)

Исследуемые показатели	Группа 1 (n = 26)		Группа 2 (n = 29)		Критерий Пирсона $\chi^2$	Уровень значимости, p
	нет	есть	нет	есть		
Положительный высеив из крови	25/96,2	1/3,8	27/93,1	2/6,9	0,24	> 0,05
Лейкоцитоз	14/53,8	12/46,2	17/58,6	12/41,4	0,06	> 0,05
Эозинофилия	12/46,2	14/53,8	18/62,1	11/37,9	1,15	> 0,05
Моноцитоз	0/0	26/100	5/17,2	24/82,8	4,01	< 0,05
Анемия	4/15,4	22/84,6	4/13,8	25/86,2	0,26	> 0,05

**Таблица 4.** Оценка динамики состава микробиоты кишечника по данным бактериологического исследования фекалий у недоношенных детей с очень низкой массой тела

Качественные показатели	Количественные показатели (КОЕ/г; $M \pm m$ )/Число исследований			Уровень значимости различий, p
	Исследование 1*	Исследование 2*	Исследование 3*	
<b>Основная группа (n = 29)</b>				
<i>Bifidobacterium</i>	$7,0 \times 10^8 \pm 8,4 \times 10^8 / 29$	$7,0 \times 10^8 \pm 8,4 \times 10^8 / 29$	$1,0 \times 10^9 \pm 0,0 / 27$	$1-2 < 0,001$ $1-3 < 0,001$
<i>Lactobacillus</i>	$6,8 \times 10^8 \pm 9,0 \times 10^7 / 29$	$7,3 \times 10^8 \pm 8,4 \times 10^7 / 29$	$8,9 \times 10^8 \pm 6,1 \times 10^7 / 27$	$1-3 < 0,05$
<i>K. pneumoniae</i>	$4,1 \times 10^5 \pm 2,7 \times 10^7$	$1,7 \times 10^6 \pm 2,0 \times 10^7$	$1,1 \times 10^6 \pm 2,0 \times 10^7$	> 0,05
<b>Группа сравнения (n = 26)</b>				
<i>Bifidobacterium</i>	$6,9 \times 10^8 \pm 9,3 \times 10^7 / 25$	$8,8 \times 10^8 \pm 6,9 \times 10^7 / 24$	$9,2 \times 10^8 \pm 5,3 \times 10^7 / 26$	$1-3 < 0,05$
<i>Lactobacillus</i>	$5,2 \times 10^8 \pm 1,0 \times 10^8 / 25$	$5,9 \times 10^8 \pm 1,0 \times 10^8 / 24$	$6,6 \times 10^8 \pm 9,4 \times 10^7 / 26$	> 0,05
<i>K. pneumoniae</i>	$1,3 \times 10^6 \pm 3,1 \times 10^7$	$6,4 \times 10^7 \pm 2,4 \times 10^7$	$2,1 \times 10^6 \pm 2,2 \times 10^7$	> 0,05

Примечание. \* — Исследование 1: при поступлении; Исследование 2: через 14 дней; Исследование 3: через 28 дней.

**Таблица 5.** Оценка динамики состава микробиоты кишечника по данным исследования фекалий методом ПЦР-РВ у недоношенных детей с очень низкой массой тела

Качественные показатели	Количественные показатели (КОЕ/г; M ± m)/Число исследований			Уровень значимости различий, p
	Исследование 1*	Исследование 2*	Исследование 3*	
<b>Основная группа (n = 29)</b>				
Общее бактериальное число	6,4×10 <sup>11</sup> ± 4,3×10 <sup>11</sup> /24	9,4×10 <sup>11</sup> ± 3,4×10 <sup>11</sup> /28	1,5×10 <sup>12</sup> ± 4,1×10 <sup>11</sup> /26	> 0,05
<i>B. fragilis</i>	1,8×10 <sup>8</sup> ± 6,4×10 <sup>7</sup> /24	2,8×10 <sup>9</sup> ± 2,0×10 <sup>9</sup> /27	1,5×10 <sup>11</sup> ± 1,2×10 <sup>11</sup> /26	> 0,05
<i>C. difficile</i>	2,0×10 <sup>10</sup> ± 4,4×10 <sup>9</sup> /3	5,5×10 <sup>9</sup> ± 2,2×10 <sup>9</sup> /1	1,9×10 <sup>9</sup> ± 1,5×10 <sup>9</sup> /8	1-2 < 0,01 1-3 < 0,01
<i>E. coli</i>	2,9×10 <sup>10</sup> ± 1,9×10 <sup>10</sup> /24	3,1×10 <sup>11</sup> ± 2,2×10 <sup>11</sup> /27	4,5×10 <sup>11</sup> ± 2,8×10 <sup>11</sup> /26	> 0,05
<i>Enterococcus</i>	1,1×10 <sup>10</sup> ± 4,1×10 <sup>9</sup> /24	6,1×10 <sup>10</sup> ± 2,5×10 <sup>10</sup> /27	2,4×10 <sup>10</sup> ± 1,2×10 <sup>10</sup> /26	1-2 < 0,05
<b>Группа сравнения (n = 26)</b>				
Общее бактериальное число	5,1×10 <sup>11</sup> ± 2,7×10 <sup>11</sup> /18	1,6×10 <sup>11</sup> ± 4,4×10 <sup>10</sup> /15	3,1×10 <sup>11</sup> ± 9,6×10 <sup>10</sup> /15	> 0,05
<i>B. fragilis</i>	3,9×10 <sup>10</sup> ± 3,8×10 <sup>10</sup> /26	4,0×10 <sup>9</sup> ± 3,8×10 <sup>9</sup> /26	7,3×10 <sup>9</sup> ± 4,5×10 <sup>9</sup> /25	> 0,05
<i>C. difficile</i>	5,0×10 <sup>9</sup> ± 4,4×10 <sup>9</sup> /1	1,3×10 <sup>8</sup> ± 2,5×10 <sup>9</sup> /6	2,6×10 <sup>8</sup> ± 1,8×10 <sup>9</sup> /4	> 0,05
<i>E. coli</i>	4,5×10 <sup>10</sup> ± 3,8×10 <sup>10</sup> /26	2,5×10 <sup>10</sup> ± 1,1×10 <sup>10</sup> /26	7,7×10 <sup>10</sup> ± 4,1×10 <sup>10</sup> /25	> 0,05
<i>Enterococcus</i>	6,6×10 <sup>9</sup> ± 2,6×10 <sup>9</sup> /26	5,4×10 <sup>10</sup> ± 3,5×10 <sup>10</sup> /26	2,7×10 <sup>10</sup> ± 9,5×10 <sup>9</sup> /25	> 0,05

Примечание. \* — Исследование 1: при поступлении; Исследование 2: через 14 дней; Исследование 3: через 28 дней.

ях 1–2) у недоношенных детей основной группы показало достоверное повышение чувствительности к норфлоксацину (с 28,6 ± 8,4 до 59,1 ± 9,1%;  $p < 0,05$ ) и ципрофлоксацину (с 33,0 ± 8,7 до 71,4 ± 8,4%;  $p < 0,01$ ). Напротив, в группе сравнения было отмечено достоверное снижение чувствительности к ампициллину/сульбактаму (с 66,7 ± 9,2 до 0%;  $p < 0,001$ ), норфлоксацину (с 66,7 ± 9,2 до 35,7 ± 9,4%;  $p < 0,05$ ), ципрофлоксацину (с 66,7 ± 9,2 до 38,5 ± 9,5%;  $p < 0,05$ ), цефтазидиму (с 30,0 ± 9,0 до 7,1 ± 5,0%;  $p < 0,05$ ).

Через 14 дней после отмены пробиотика (исследование 3) у детей основной группы не было отмечено существенных изменений чувствительности клебсиелл к тестируемым антибиотикам. В группе сравнения было отмечено нарастание содержания штаммов, чувствительных к амоксиклаву (с 0 до 15 ± 7,0%;  $p < 0,05$ ) и цефтазидиму (с 7,1 ± 5,0 до 30 ± 9,0%;  $p < 0,05$ ).

Проанализированы фармакоэкономические показатели эффективности использованных программ выхаживания недоношенных детей с ОНМТ.

Результаты показали, что средняя стоимость выхаживания недоношенных детей с ОНМТ (M ± σ) в основной группе была выше и составила 39344 ± 3028,2 руб., а в группе сравнения — 37344 ± 3102,7 руб. Таким образом, разница средней стоимости выхаживания недоношенных детей наблюдаемых групп была незначительной.

Однако, по данным фармакоэкономического анализа эффективности затрат с помощью показателя CER было установлено, что эффективность выхаживания детей в основной группе была значительно выше (CER<sub>2</sub> 49802,5), чем в группе сравнения (CER<sub>1</sub> 81182,6), то есть для достижения положительного исхода в основной группе недоношенных детей требовалось меньше денежных средств:

$$CER_1 \ 37344/0,46 = 81182,6$$

$$\text{и } CER_2 \ 39344/0,79 = 49802,5,$$

где 0,46 и 0,79 — доля детей, не имевших инфекционных осложнений.

По данным проведенного инкрементального анализа затрат с подсчетом коэффициента ICER (ICER 39344 – 37344/0,79 – 0,46 = 6060,6) было установлено, что, несмотря на более высокую стоимость терапии с использованием пробиотического штамма *E. faecium* L3, для достижения одного и того же положительного результата (в данном случае отсутствие инфекционных осложнений) в группе сравнения затрачивалось больше средств, чем в основной группе (в среднем на 6060,6 руб.). Показатель ЧБНЛ (величина, обратная снижению абсолютного риска неблагоприятного исхода) составил 3,03 как результат вычисления дроби:

$$1/(0,54 - 0,21),$$

где 0,54 и 0,21 — доли детей с инфекционными осложнениями в группе сравнения и основной группе, соответственно, а разница 0,33 — снижение абсолютного риска неблагоприятного исхода. Это означает, что число больных, которых нужно лечить, чтобы предотвратить один неблагоприятный исход в группе сравнения, равно трем.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Как показали результаты исследования, недоношенные дети с ОНМТ наблюдаемых групп имели многочисленные неблагоприятные особенности перинатального анамнеза, питания и лечения, которые не могли не оказать отрицательного влияния на становление кишечной микробиоты [4, 5].

Использованная программа выхаживания недоношенных детей с ОНМТ в стационаре с применением пробиотического штамма *E. faecium* L3 отрицательно не влияла на длительность парентерального питания, не осложняла процесс введения энтерального питания, не увеличивала частоту развития таких осложнений недоношенности, как СДР и бронхолегочная дисплазия, не увеличивала частоту ранней анемии недоношенных и неонатальных желтух. Изучение лабораторных признаков негладкого течения при выхаживании недоношенных с ОНМТ обнаружило более высокую частоту моноцитоза у детей группы сравнения: последний, как известно, у больных первых месяцев жизни свидетельствует о воспалительных процессах

инфекционного происхождения и связан со стимуляцией иммунитета микробными антигенами [18].

У детей основной группы была установлена достоверно более низкая частота инфекционных осложнений и отчетливая тенденция более низкой частоты развития ситуаций острой пищевой непереносимости, чем в группе сравнения. Полученные клинические результаты стали следствием положительных изменений индигенной (достоверное нарастание количества бифидобактерий, лактобацилл, энтерококков) и условно-патогенной (снижение количества *C. difficile*) микробиоты кишечника и корригирующего влияния этих изменений на адаптивный иммунитет [7, 11].

В составе условно-патогенной микробиоты недоношенных с ОНМТ выявлена высокая частота титров клебсиелл. Использование пробиотического штамма *E. faecium* L3 у недоношенных детей с ОНМТ способствовало снижению количества клебсиелл, устойчивых к антибиотикам. Однако, выявленные особенности антибиотикочувствительности изолятов клебсиелл не сохранялись после отмены пробиотического штамма. В то же время у детей группы сравнения было отмечено нарастание чувствительности изолятов клебсиелл к антибиотикам, что указывало на становление собственных защитных сил, но данный эффект наблюдался не ранее чем через 2 нед выхаживания детей в стационаре.

Разница средней стоимости выхаживания недоношенных с ОНМТ наблюдаемых групп была незначительной, что объяснялось невысокой стоимостью использованного пробиотического штамма *E. faecium* L3. Фармакоэкономический анализ эффективности затрат установил, что для достижения положительного исхода в основной группе недоношенных детей требовалось меньше денежных средств. Таким образом, было показано, что максимальной эффективности использованных программ выхаживания недоношенных с ОНМТ соответствовали оптимальные экономические показатели [17].

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сурков Д. Н., Иванов Д. О., Оболонский А. И., Капустина О. Г., Волков Д. Г., Петренко Ю. В. Современные стратегии выхаживания недоношенных детей. *Детская медицина Северо-Запада*. 2012; 3 (1): 4–9.
2. Караваева С. А. Диагностика и особенности клинического течения некротического энтероколита у детей. *Вестник хирургии*. 2002; 161 (4): 41–46.
3. Bin-Nun A., Bromiker R., Wilschanski M. et al. Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates. *Pediatrics*. 2005; 147: 192–196.
4. Волянюк Е. В. Особенности антибактериальной терапии у недоношенных детей. *Практическая медицина*. 2010; 40: 49–52.
5. Лысенко И. М., Баркун Г. К., Журавлёва Л. Н., Клишо В. Е., Мисник О. М. Особенности колонизационной резистентности новорожденных педиатрического отделения для недоношенных детей в ДОКБ. *Охрана материнства и детства*. 2008; 1: 105–110.
6. Бенис Н. А., Самсонова Т. В. Клинико-функциональная характеристика недоношенных детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении и различными сроками гестации. *Детская медицина Северо-Запада*. 2012; 3 (1): 26–29.
7. Захарова И. Н., Мазанкова Л. Н. Антибиотикассоциированные диареи у детей: проблема и решение. Учебное пособие для врачей. Москва. 2011. 48 с.
8. Sanders M. E., Akkermans L. M. A., Haller D. et al. Safety assessment of probiotics for human use. *Gut Microbes*. 2010; 1 (3): 164–85.
9. Дисбиоз кишечника. Руководство по диагностике и лечению. 2-е изд., испр. и доп. Под ред. Е. И. Ткаченко, А. Н. Суворова. СПб.: *ИнформМед*. 2009. 276 с.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты указывают на клиническую и экономическую целесообразность использования пробиотического штамма *E. faecium* L3 в период стационарного этапа выхаживания недоношенных детей с ОНМТ. Применение с профилактической целью пробиотического штамма *E. faecium* L3 у недоношенных детей с ОНМТ способствовало достоверно более низкой частоте инфекционных осложнений (6/20,7 в основной группе против 14/53,8% в группе сравнения;  $p < 0,05$ ) и меньшей частоте возникновения ситуаций острой пищевой непереносимости (6/20,7 против 10/38,5%, соответственно;  $p > 0,05$ ), что сопровождалось достоверным снижением частоты моноцитоза, положительными изменениями состояния микробиоты кишечника: достоверным нарастанием количества бифидобактерий, лактобацилл, энтерококков, снижением количества *C. difficile* и клинических штаммов *K. pneumoniae*, устойчивых к антибиотикам. Проведенные исследования показали, что использование пробиотического штамма *E. faecium* L3 в программе выхаживания недоношенных детей с ОНМТ обеспечивает создание высокого защитного потенциала индигенной микробиоты кишечника (бифидобактерии, лактобациллы) против условно-патогенных микроорганизмов и способствует достоверному снижению риска развития инфекционных осложнений. Достижение благоприятного исхода выхаживания недоношенных детей с ОНМТ, а именно отсутствие манифестации инфекционных осложнений, было наименее затратным при использовании в комплексной терапии пробиотического штамма *E. faecium* L3 по сравнению со стандартной программой.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

10. Deshpande G., Rao S., Patole S. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm neonates with very low birthweight: a systematic review of randomised controlled trials. *Lancet*. 2007; 369 (9573): 1614–20.
11. Lund B., Edlund C., Barkholt L. et al. Impact on human intestinal microflora of an Enterococcus faecium probiotic and vancomycin. *Scand J Infect Dis*. 2000; 32: 627–632.
12. Millar M., Wilks M., Costeloe K. Probiotics for preterm neonates? *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2003; 88: F354–F358.
13. Schanler R. J. Probiotics and necrotising enterocolitis in premature neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2006; 91: F395–7.
14. Бондаренко В. М., Суворов А. Н. Симбиотические энтерококки и проблемы энтерококковой оппортунистической инфекции. М., 2007.
15. Горобченко В., Купряшина И., Миллер Ю. Клиническая и бактериологическая эффективность пробиотика Линекс у недоношенных детей. *Врач*. 2008; 5: 70.
16. Tarasova E., Yermolenko E., Donets V. et al. The influence of probiotic enterococci on the microbiota and cytokines expression in rats with dysbiosis induced by antibiotics. *Benef Microbes*. 2010; 1 (3): 265–70.
17. Колбин А. С. Клинико-экономические и фармакоэпидемиологические аспекты противогрибковых средств у детей с инвазивным микозом. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. СПб. 2006. 42 с.
18. Шабалов Н. П., Иванов Д. О., Шабалова Н. Н. Сепсис новорожденных. *Новости фармакотерапии*. 2000; 7: 62–69.