

Значение использования пробиотика в снижении частоты инфекционных осложнений у недоношенных детей

Л. А. ЛО СКИАВО¹, Н. В. ГОНЧАР^{2,3}, А. Н. СУВОРОВ^{4,5}, Н. П. ШАБАЛОВ⁶, С. Г. ГРИГОРЬЕВ⁶

¹ Детская городская больница №1, Санкт-Петербург

² Кафедра педиатрии и неонатологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург

³ НИИ детских инфекций ФМБА РФ, Санкт-Петербург

⁴ НИИ экспериментальной медицины СЗО РАМН, Санкт-Петербург

⁵ Кафедра фундаментальных проблем медицины и медицинских технологий Санкт-Петербургского государственного университета

⁶ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Value of Probiotic in Reducing Frequency of Infectious Complications in Premature Infants

L. A. LO SCHIAVO, N. V. GONCHAR, A. N. SUVOROV, N. P. SHABALOV, S. G. GRIGORIEV

Municipal Children's Hospital №1, St. Petersburg

I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg

Scientific Research Institute of Children's Infections, St. Petersburg

Research Institute of Experimental Medicine, North-Western Branch of Russian Academy of Medical Sciences, St. Petersburg

Department of Fundamental Problems of Medicine and Medical Technologies, St. Petersburg State University, St. Petersburg

S. M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg

У 55 недоношенных детей с очень низкой массой тела при рождении оценивали эффективность выхаживания в условиях стационара. Стандартная программа выхаживания детей включала: адекватную первичную реанимацию, респираторную поддержку (с применением сурфактанта), тепловой режим, раннее обеспечение нутриентами, включая полное или частичное парентеральное питание, антибактериальную терапию и, по возможности, раннее начало энтерального питания. Пациенты основной группы ($n=29$) наряду со стандартной терапией (при объеме энтерального питания 5 мл и более) получали внутрь жидкую пробиотическую форму на основе *E.faecium* L3 в дозе по 0,5 мл (5×10^8 КОЕ) 3 раза в день в течение 14 дней; группа сравнения ($n=26$) получала стандартную терапию. Эффективность программ выхаживания детей оценивали по частоте возникновения ситуаций «срыва питания», частоте инфекционных осложнений, по характеру изменений гематологических показателей, динамике состава кишечной микробиоты. К проявлениям инфекционных осложнений относили вирусную внутриутробную инфекцию, внутриамниотическую инфекцию, некротический энтероколит. У больных основной группы установлено достоверное снижение частоты инфекционных осложнений: 20,7% против 53,9% у детей группы сравнения. Использование пробиотического штамма *E.faecium* L3 у недоношенных детей способствовало сохранению иммуномодулирующей функции индигенной кишечной микробиоты и сдерживало рост нозокомиальной флоры.

Ключевые слова: недоношенные дети, инфекционные осложнения, неонатальный период, микрофлора, лечение, пробиотики, энтерококк.

Fifty five premature infants with very low body weight were observed as inpatients to assess effectiveness of the nursing. The standard program of the care included: adequate primary resuscitation, respiratory support (use of surfactant), thermal mode, early provision of nutrients with full or partial parenteral nutrition, antimicrobial therapy and if possible early enteral nutrition. The patients of the main group ($n=29$) along with the standard therapy (the volume of the enteral nutrition of 5 ml or more) were treated orally with liquid probiotic based on *E.faecium* L3 in a dose of 0.5 ml (5×10^8 CFU) 3 times a day for 14 days. The control group ($n=26$) was under the standard therapy. The effectiveness of the infants management was estimated by the frequency of disruption of the nutrition, the frequency of infectious complications, the changes in the hematologic indices, the dynamics of the composition of the intestinal microflora. The infectious complications were evident from perinatal viral infection, intraamniotic infection, necrotizing enterocolitis. In the main group patients there was recorded a significant decrease of the frequency of infectious complications: 20.7% against 53.9% in the control group patients. The use of probiotic strain *E.faecium* L3 in the preterm infants promoted conservation of the immunomodulatory function of the intestinal indigenic microflora and restricted the growth of the nosocomial flora.

Key words: preterm infants, infectious complications, neonatal period, microflora, treatment, probiotics, Enterococcus.

© Коллектив авторов, 2014

Адрес для корреспонденции:

E-mail: nvgonchar@yandex.ru

Введение

Изучение состояния здоровья детей показывает, что на протяжении 5—6 последних лет в Российской Федерации ежегодно 35—37% детей рождаются больными или заболевают в периоде новорожденности, не менее 9—10% детей рождаются недоношенными и с низкой массой тела [1]. В то же время последние десятилетия ознаменовались неуклонным снижением младенческой смертности. Снижение данного показателя произошло по многим причинам, но заметнее всего (на 52,4%) по причине уменьшения частоты патологических состояний перинатального периода [1].

Наиболее частой причиной невынашивания беременности и летальности новорожденных детей является вирусная внутриутробная инфекция (ВУИ) смешанной (цитомегаловирус, герпес, краснуха) этиологии [2]. У детей с клинически выраженной инфекционной патологией при рождении антигены вирусов определяют в 92,3% случаев, причём в 74,3% выявляют микстинфицирование; у детей без признаков инфекционной патологии — в 23,3% [3]. Распространённость внутриутробного инфицирования в популяции весьма значительна и достигает 10—15% [4]. Однако вероятность трансформации внутриутробного заражения в инфекционный процесс зависит не только от особенностей инфекционного агента, генотипа плода, но прежде всего от исходно неблагоприятного иммуноэндокринного статуса матери. При этом остается неясным, какими конкретно дефектами иммунитета определяется переход внутриутробного инфицирования в инфекционный процесс [5].

Особенностью врождённого и приобретённого иммунитета новорожденных детей является недостаточная активность, в силу чего на фоне слабой резистентности к условно-патогенной и гноеродной флоре создается опасность реализации инфекции. Опасность инфекции усугубляется при нарушениях иммунобиологического взаимоотношения в системе «мать — плацента — плод». Недоношенные дети, особенно глубоко недоношенные, являются наиболее незащищёнными от условно-патогенной инфекции [6]. К числу главных причин манифестации инфекции относят несовершенство кишечного кровотока и незрелость местных защитных факторов слизистой оболочки кишечника.

Проблемы селективной стимуляции иммунной системы могут быть решены с помощью пробиотических препаратов [7—9]. Они способны воздействовать на ключевые звенья патогенеза инфекционного заболевания (токсины, адгезию, инвазию, транслокацию); оказывают влияние на механизм действия основного лекарственного препарата (например, улучшают антимикробный

эффект антибиотиков). Пробиотические штаммы энтерококков включены в спектр микроорганизмов, широко используемых в профилактических и лечебных целях [10]. Эти штаммы имеют гарантию безопасности и не адаптированы к длительной персистенции в человеческом организме [11]. Последнее несколько не умаляет значения пробиотических энтерококков в связи с их выраженными полезными эффектами [12, 13].

Целью работы явилось изучение влияния использования пробиотического штамма *E.faecium* L3 в неонатальном периоде у недоношенных детей с очень низкой массой тела (ОНМТ) на частоту инфекционных осложнений и динамику состава кишечной микробиоты.

Материал и методы

В специализированном отделении патологии новорожденных детей многопрофильного педиатрического стационара в процессе выхаживания наблюдали 55 недоношенных с ОНМТ (25 мальчиков и 30 девочек), родившихся на 29,0±0,3 ($M\pm m$) недели гестации. Пациенты поступали из родильных домов и отделения реанимации стационара; возраст детей на момент поступления составил 3,3±0,5 дня, масса тела — 1204,0±26,6 г; длина тела — 37,0±0,4 см. В исследование не входили пациенты с грубыми пороками развития, с тяжёлыми перинатальными поражениями ЦНС. Стандартная программа выхаживания недоношенных детей с ОНМТ включала: адекватную первичную реанимацию, респираторную поддержку (с применением сурфактанта), тепловой режим, раннее обеспечение нутриентами, включая полное или частичное парентеральное питание, антибактериальную терапию и, по возможности, раннее начало энтерального питания. Перевод детей на энтеральное питание предусматривал последовательное использование питательных формул Алфаре, ПреНАН, НАН Гипоаллергенный (и/или грудное молоко).

Наблюдаемые пациенты были рандомизированы на две группы. Группа 1 ($n=26$, группа сравнения) получала стандартную терапию. Группа 2 ($n=29$, основная группа) при объёме энтерального питания 5 мл и более дополнительно получала внутрь жидкую пробиотическую форму (молочнокислую закваску) на основе *E.faecium* L3 по 0,5 мл 3 раза в день в течение 14 дней. Данная пробиотическая форма *E.faecium* L3 (№ RU. 77.99.26.009.E.002272.02.11) используется в производстве немолочных продуктов лечебного питания, в 1 мл её содержится 10^9 КОЕ живых энтерококков. В группе 1 грудное молоко в питании получали 7 детей (26,9%), в группе 2 — всего 11 детей (37,9%), из них 8 (27,6%) — грудное молоко вместе с питательными формулами.

Эффективность использованных программ выхаживания детей с ОНМТ оценивали с учётом экстрагенитальной патологии матерей, осложнений беременности, а также по частоте возникновения у детей ситуаций «срыва питания», по частоте диагностики инфекционных осложнений, по характеру изменений гематологических показателей, длительности парентерального питания, длительности терапии антибиотиками, длительности пребывания в стационаре, динамике состава кишечной микробиоты. К инфекционным осложнениям относили диагностированную вирусную внутриутробную инфекцию (ВУИ) у 9 детей, внутриамниотическую инфекцию (ВАИ) у 10 детей, некротический энтероколит (НЭК) — у 2. Выполнение программы исследования было одобрено Комитетом по вопросам этики.

Качественный и количественный состав микробиоты кишечника недоношенных детей изучали трёхкратно с интервалом 14 дней по данным исследования фекалий методами ПЦР

Таблица 1. Исходные характеристики сравниваемых групп недоношенных детей

Исходные клинические характеристики недоношенных детей с ОНМТ	Группа 1	Группа 2	t	p
Число мальчиков, абс. (%)	11 (42,3%)	14 (48,3%)	-0,45	>0,05
Число девочек, абс. (%)	15 (57,7%)	15 (51,7%)	0,45	>0,05
Возраст на момент поступления в стационар, дни	3,6±0,9	3,0±0,4	0,63	>0,05
Гестационный возраст, нед.	28,9±0,4	29,1±0,4	-0,40	>0,05
Масса тела при рождении, г	1196,9±36,3	1210,3±39,5	-0,25	>0,05
Длина тела при рождении, см	37,0±0,5	37,0±0,5	0,10	>0,05
Оценка по шкале Апгар на 1 мин жизни, балл	5,3±0,3	5,4±0,4	-0,22	>0,05
Оценка по шкале Апгар на 5 мин жизни, балл	6,5±0,2	6,1±0,3	0,93	>0,05

Таблица 2. Частота признаков негладкого течения выхаживания недоношенных детей

Исследуемые показатели	Группа 1		Группа 2		χ^2	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 «срыва питания»	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
Инфекционные осложнения	12 (46,2%)	14 (53,8%)	23 (79,3%)	6 (20,7%)	6,51	<0,05
Положительный высеv 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
Анемия	4 (15,4%)	22 (84,6%)	4 (13,8%)	25 (86,2%)	0,26	>0,05
Моноцитоз	0 (0%)	26 (100%)	5 (17,2%)	24 (82,8%)	4,01	<0,05
Эозинофилия	12 (46,2%)	14 (53,8%)	18 (62,1%)	11 (37,9%)	1,15	>0,05

в реальном времени и расширенного бактериологического анализа с определением количества анаэробных и аэробных микроорганизмов (периоды исследований 1—2—3). Забор фекалий для исследования 1 проводили на следующий день после поступления детей. В группе 2 забор фекалий для исследования 2 проводили после завершения терапии пробиотической формой на основе *E.faecium* L3. К моменту первого забора материала ни один ребенок не получал пробиотических препаратов.

Исследуемые клинические и параклинические показатели были адаптированы для математической обработки и проанализированы с использованием простого (методы параметрической и непараметрической статистики) и многомерного статистического анализа на персональной ЭВМ Intel Celeron. В качестве практического инструмента для проведения вычислительных экспериментов применяли пакеты программ прикладного статистического анализа («Statistica for Windows v. 7», «Microsoft Exel 2000»).

Результаты и обсуждение

Пациенты анализируемых групп были сопоставимы между собой, они достоверно не отличались по основным исходным характеристикам: полу, возрасту на момент поступления, гестационному возрасту, массе и длине тела на момент рождения, оценке по шкале Апгар на 1 и 5 мин жизни (табл. 1).

Изучение признаков, характерных для неблагоприятного течения выхаживания наблюдаемых недоношенных детей с ОНМТ, выявило достоверно более высокую частоту проявлений инфекционных осложнений у пациентов группы 1 (табл. 2).

Надо отметить, что НЭК был диагностирован только в группе 1 у 2 (7,7%) детей. В этой группе также отмечены: большая частота возникновения ситуаций «срыва питания»; лейко-

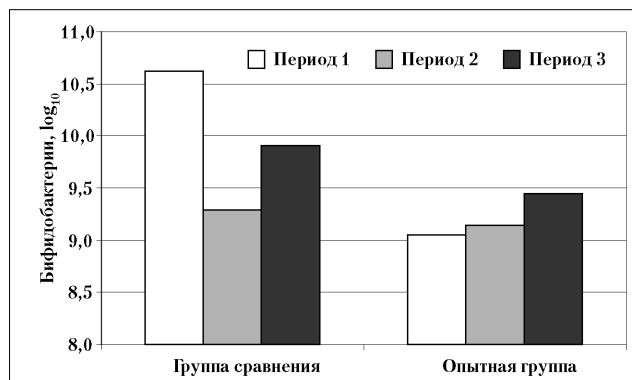


Рис. 1. Динамика количества бифидобактерий (КОЕ/г) в периоды 1, 2, 3, по данным исследования фекалий методом ПЦР в реальном времени у недоношенных детей с ОНМТ группы сравнения и опытной группы.

цитоза, моноцитоза ($p<0,05$) и эозинофилии в крови. Частота выявления синдрома дыхательных расстройств, бронхолегочной дисплазии, неонатальной желтухи в группах достоверно не отличались.

Далее методом дисперсионного анализа была изучена динамика состава индигенной и условно-патогенной микробиоты (УПМ) кишечника на фоне использованных программ выхаживания недоношенных детей с ОНМТ. Установлено, что, в отличие от пациентов группы 2, количество бифидобактерий (рис. 1) и лактобацилл (рис. 2) между периодами 1 и 2 у детей группы 1 более заметно снижалось. При этом количество клеbsиелл меж-

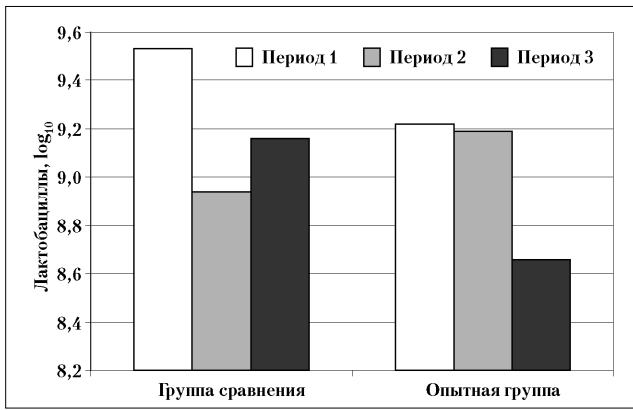


Рис. 2. Динамика количества лактобацилл (КОЕ/г) в периоды 1, 2, 3, по данным исследования фекалий методом ПЦР в реальном времени у недоношенных детей с ОНМТ группы сравнения и опытной группы.

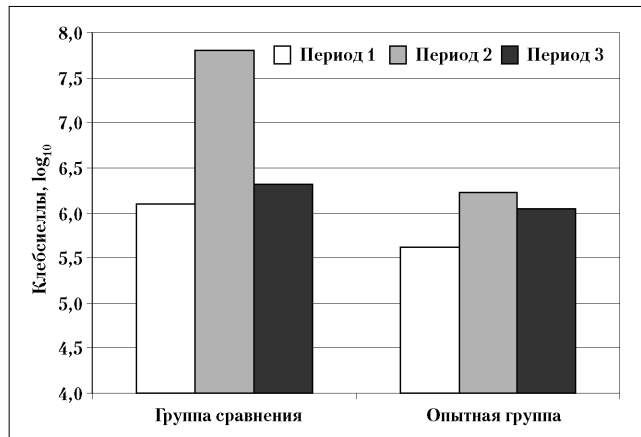


Рис. 3. Динамика количества клебсиелл (КОЕ/г) в периоды 1, 2, 3, по данным бактериологического исследования фекалий у недоношенных детей с ОНМТ группы сравнения и опытной группы.

ду периодами исследований 1 и 2 в группе 1 возросло (рис. 3).

Сравнение динамики состава индигенной и УПМ кишечника недоношенных детей с ОНМТ под влиянием различных схем терапии методом Wilcoxon (не ограниченного условием нормального распределения данных) для парных выборок выявило у детей группы 1 достоверное снижение ($p < 0,05$) количества бифидобактерий (в периоды 1—3) и увеличение количества клебсиелл ($p < 0,05$) в периоды 1—2. У детей группы 2 отмечено достоверное нарастание ($p < 0,05$) количества клебсиелл в периоды 1—3.

Таким образом, за время наблюдения в условиях стационара в обеих группах детей на фоне угнетения индигенной флоры было отмечено нарастание клебсиелл, являющихся яркими представителями нозокомиальной флоры. Использование пробиотической формы *E.faecium* L3 у недоношенных детей с ОНМТ группы 2 сдерживает рост УПМ на фоне лечения антибиотиками и, возможно, является одним из определяющих факторов, обеспечивающих снижение частоты инфекционных осложнений.

Для определения детерминирующих факторов формирования осложнений инфекционного происхождения в процессе выхаживания недоношенных детей с ОНМТ был использован дискриминантный анализ [14]. Данный метод многомерной статистики позволил автоматически

пошагово отобрать ограниченное число наиболее информативных признаков для решения поставленной задачи и представить их в виде линейных дискриминантных функций ЛДФ1 (отсутствие инфекционных осложнений) и ЛДФ2 (наличие инфекционных осложнений).

В полученную дискриминантную модель по данным обследования 51 новорожденного ребенка с ОНМТ вошли 6 признаков, включающих отягощенный акушерско-гинекологический анамнез матери, наличие у неё хронической никотиновой интоксикации, родоразрешение методом кесарева сечения, оценку количества эшерихий в фекалиях детей методом ПЦР в реальном времени, наличие эозинофилии в анализе крови, использование в терапии пробиотического штамма *E.faecium* L3 (табл. 3, табл. 4).

Точность детерминирования факторов, способствующих манифестации осложнений инфекционного генеза, у недоношенных детей с ОНМТ по решающим правилам созданной дискриминантной модели составила 70% (14 из 20), точность детерминирования факторов отсутствия инфекционных осложнений — 87,1% (27 из 31), общая точность модели — 80,4% (41 из 51); информативная достоверность модели $p < 0,01$.

Самым информативным при использовании дискриминантной модели оказался эффект лечения детей пробиотической формой *E.faecium* L3.

Таблица 3. Признаки, вошедшие в дискриминантную модель и оценка их информативности

Наименование признаков и степень их выраженности	Коды признаков	<i>p</i>
Лечение пробиотической формой <i>E.faecium</i> L3: 1 — нет; 2 — есть	X ₁	0,0003
Эозинофилия в крови: 0 — нет; 1 — есть	X ₂	0,2133
Оценка количества эшерихий в фекалиях детей методом ПЦР в реальном времени: 1 — мало; 2 — достаточно; 3 — много	X ₃	0,4190
Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез матери ребенка: 0 — нет; 1 — есть	X ₄	0,0010
Хроническая никотиновая интоксикация матери: 0 — нет; 1 — есть	X ₅	0,2072
Роды методом кесарева сечения: 0 — нет; 1 — есть	X ₆	0,3696

Таблица 4. Коэффициенты линейных дискриминантных функций

Коды признаков	ЛДФ1 (отсутствие инфекционных осложнений)	ЛДФ2 (наличие инфекционных осложнений)
X ₁	10,6796	7,59842
X ₂	4,7520	3,78453
X ₃	3,1286	2,76814
X ₄	-1,2862	0,74362
X ₅	-0,2726	0,92787
X ₆	-0,8717	-0,15004
Константа	-12,1976	-8,77751

Следовательно, с помощью метода дискриминантного анализа было получено подтверждение роли использования жидкой пробиотической формы на основе *E.faecium* L3 в снижении частоты инфекционных осложнений у недоношенных детей с ОНМТ.

Сравнение использованных программ выхаживания у недоношенных детей группы 1 и группы 2 по длительности стационарного лечения ($52,5 \pm 2,8$ дн.; $54,2 \pm 4,1$ дн.; $p > 0,05$), длительности периода парентерального питания ($18,0 \pm 1,9$ дн.; $19,8 \pm 2,2$ дн.; $p > 0,05$), длительности периода до перехода на полное энтеральное питание ($18,8 \pm 1,9$ дн.; $20,3 \pm 2,2$ дн.; $p > 0,05$) не выявило значимых различий.

Полученные данные косвенно свидетельствуют о положительном влиянии пробиотической формы на основе *E.faecium* L3 на состояние иммунитета недоношенных детей, что совпадает с данными других авторов [15]. Это влияние опосредовано корригирующим действием пробиотического штамма *E.faecium* L3 на формирование кишечной микробиоты новорождённого ребенка. В нашем исследовании выявлена положительная связь между воздействием *E.faecium* L3 на микробиоту детей и количеством *Bacteroides fragilis*, лактобацилл, бифидобактерий — трёх основных представителей микробиоты человека (*Bacteroides*, *Firmicutes*, *Actinobacteria* соответственно). Более высокая частота манифестации осложнений инфекционного генеза в неонатальном периоде у недоношенных детей от матерей с отягощённым акушерско-гинекологическим анамнезом, имеющих хроническую никотиновую интоксикацию (что подтверждают результаты проведённого дискриминантного анализа) свидетельствует о недостаточном врождённом иммунитете детей с ОНМТ. Отрицательные медико-социальные факторы снижают уровень физического развития детей, ухудшают состояние здоровья, действие их реализуется уже во внутриутробном периоде жизни [16]. Напряжённость реакций иммунитета у недоношенных детей, имеющих признаки течения инфекционного процесса, отражает повышение частоты лейкоцитоза, моноцитоза и эозинофилии в

анализах крови. Необходимо подчеркнуть, что внутриутробное инфицирование предрасполагает к развитию бактериальной инфекции у новорождённых детей [17].

В проведённом исследовании продемонстрировано отрицательное влияние нозокомиальной инфекции (а именно, нарастание клебсилл) на формирование кишечной микробиоты недоношенных детей. Использование пробиотического штамма *E.faecium* L3 позволяет на некоторое время сдерживать рост клебсилл, что, очевидно, в дальнейшем определяет исход, т.е. способствует снижению риска инфекционных осложнений.

Возникающие ситуации «срыва питания», сопровождающиеся симптомами выраженного метеоризма, нарушения отхождения газов, беспокойства ребенка, задержкой стула, являются результатом незрелости морфологии и защитной функции слизистой оболочки кишечника недоношенных детей, провоцируются нарушениями микробиоценоза кишечника на фоне размножения госпитальной флоры. Подобные ситуации реже отмечались у пациентов, получавших жидкую пробиотическую форму *E.faecium* L3, они были причиной возвращения к полному парентеральному питанию, чем значительно деформировали программу выхаживания недоношенных детей.

Заключение

Проблема инфекционных осложнений у глубоконедоношенных детей более успешно может быть решена с помощью профилактического использования пробиотиков на ранних этапах выхаживания в стационаре. Применение пробиотического штамма *E.faecium* L3 недоношенным новорождённым детям является оправданным, оно способствует сохранению иммуномодулирующей функции индигенной кишечной микробиоты, сдерживанию роста нозокомиальной флоры и ведёт к снижению частоты проявлений инфекционных осложнений. Вопросы влияния пробиотических штаммов на иммунную систему, функциональное состояние и качество созревания системы пищеварения у недоношенных детей требуют дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А.А. Состояние здоровья детей в Российской Федерации. Педиатрия 2012; 91: 3: 9—14.
2. Нисевич Л.Л., Талалаев А.Г., Каск Л.Н. и соавт. Врождённые вирусные инфекции и маловесные дети. Вопр. совр. педиатрии 2002; 1: 4: 9—13.
3. Шабалов Н.П. Внутриутробные инфекции. В кн.: Неонатология. Учебн. пособ. в 2-х т. / Н.П. Шабалов. Т. II. М.: МЕДпресс-информ, 2004; 61—108.
4. Дегтярев Д.Н., Заплатников А.Л., Рюмина И.И. Врождённая и перинатальная инфекция. В кн.: Неонатология. Нац. рук. / Под ред. Н.Н. Володина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007; 656—672.
5. Шабалов Н.П. Общебиологическая проблема: закономерности и последствия перинатального инфицирования человека. Педиатрия 2012; 91: 3: 26—31.
6. Самсыгина Г.А. О предрасполагающих факторах и факторах риска развития неонатального сепсиса и о современных подходах к его лечению. Педиатрия 2012; 91: 3: 32—37.
7. Калмыкова А.И., Селятицкая Н.П., Пальчикова Н.А. Бгатова Н.П. Клеточные и системные механизмы действия пробиотиков. Новосибирск; 2007.
8. Ren Y.F., Wang L.L. Effects of probiotics on intestinal bacterial colonization in premature infants. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. 2010; 12: 3: 192—194.
9. Руш К., Руш Ф. Микробиологическая терапия. Теоретические основы и практическое применение. Пер. с нем. М.: Арнебия, 2003.
10. Ардатская М.Д., Мишушкин О.Н. Пробиотики в лечении функциональных заболеваний кишечника. Экспер и клин гастроэнтерол 2012; 3: 106—113.
11. Захаренко С.М., Суворов А.Н. Антибиотики, пробиотики, пребиотики: друзья или враги? Consil. medicum 2009; 11: 8: 47—51.
12. Ермоленко Е.И., Черныш А.Ю., Марцинковская И.В. и соавт. Влияние пробиотических энтерококков на рост *Streptococcus agalactiae*. Журн микробиол эпидемиол и иммунол 2007; 5: 73—77.
13. Суворов А.Н., Захаренко С.М., Алехина Г.Г. Энтерококки как пробиотики выбора. Клини питан (СПб) 2003; 1: 26—29.
14. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г., Резванцев М.В. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований, 3-е изд., доп. СПб.: ВМедА, 2011.
15. Таищева Н.Б. Оптимизация выхаживания недоношенных детей с непрямой гипербилирубинемией и нарушением микробной колонизации кишечника: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М.: 2004.
16. Елизарова Т.В., Зрячкин Н.И. Медико-социальные факторы, определяющие физическое развитие детей грудного и раннего возраста. Росс пед журн 2012; 2: 26—29.
17. Сергеева В.А. Роль системного фетального воспалительного ответа и эндотелиальной дисфункции в развитии критических состояний у новорождённых: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. СПб.: 2011.