

УДК 616.98-053.31-08+613.22:615.37

**Цви Вайцман, Галей Асли, Ахмед Альшейх**

## **Порівняння ефективності двох пробіотиків *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 (DSM 17938) та *Bifidobacterium lactis* (BB-12) при інфекційних захворюваннях у немовлят**

Soroka Medical Center, Beer-Sheva, Israel

doi 10.1542/peds.2004-1815

**Мета:** дослідити вплив двох різних видів пробіотиків на профілактику інфекційних захворювань у немовлят, які відвідують центри догляду за дітьми.

**Методи.** Подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, рандомізоване дослідження серед здорових дітей віком від 4 до 10 місяців проводилося з 1 грудня 2000 р. по 30 вересня 2002 р. у 14 дитячих установах району Беер-Шева, Ізраїль.

Немовлятам було рандомізовано призначено молочні суміші, збагачені *Bifidobacterium lactis* (BB-12), *Lactobacillus reuteri* (American Type Culture Collection 55730 (DSM 17938)), або суміші без пробіотиків. Тривалість застосування, включаючи спостереження, для кожного учасника становила 12 тижнів. Усіх немовлят годували лише призначеною сумішшю та не годували грудьми, відповідно до згоди батьків, отриманої до початку дослідження. Інші пробіотичні, пребіотичні харчові продукти або добавки не давали. Основними показниками результату були кількість днів і кількість випадків підвищення температури (>38°C) та кількість днів і кількість випадків діареї або респіраторних захворювань.

**Результати.** Учасники (n=201) були порівнянними за гестаційним віком, вагою при народженні, статтю та попереднім грудним вигодовуванням. У контрольній групі (n=60), порівняно з дітьми, яких годували сумішами з додаванням *B. lactis* (n=73) або *L. reuteri* (n=68), було зафіксовано значно більше випадків фебрильної температури (середній показник [95% ДІ] 0,41 [0,28–0,54] проти 0,27 [0,17–0,37] порівняно з 0,11 [0,04–0,18] відповідно). У контрольній групі та також зафіксовано більше випадків діареї (0,31 [0,22–0,40] проти 0,13 [0,05–0,21] і 0,02 [0,01–0,05] відповідно) та більша її тривалість (0,59 [0,34–0,84], проти 0,37 [0,08–0,66] і 0,15 [0,12–0,18] днів відповідно).

У групі, що приймала *L. reuteri*, порівняно з групою, що приймала BB-12 та контрольною групою, спостерігалось значне скорочення кількості днів з лихоманкою, призначень антибіотиків, відвідувань клінік, лікарняних по догляду за дітьми. Частота і тривалість респіраторних захворювань істотно не відрізнялися між групами.

**Висновки.** У немовлят, які отримували збагачену *L. reuteri* або *B. lactis* формулу, спостерігалось менше випадків діареї і вони були менш тривалими. Такі показники були більш виражені у *L. reuteri*, яка виявилась єдиним пробіотиком, що прискорив одужання.

**Ключові слова:** пробіотики, вигодовування новонароджених, догляд за дітьми, інфекції.

### **Effect of a Probiotic Infant Formula on Infections in Child Care Centers: Comparison of Two Probiotic Agents**

**Zvi Weizman, MD; Ghaleb Asli, MD; and Ahmed Alsheikh, MD**

Soroka Medical Center, Beer-Sheva, Israel

**Objective.** To investigate the effect of 2 different species of probiotics in preventing infections in infants attending child care centers.

**Methods.** A double-blind, placebo-controlled, randomized trial was conducted from December 1, 2000, to September 30, 2002, at 14 child care centers in the Beer-Sheva area of Israel in healthy term infants 4 to 10 months old. Infants were assigned randomly to formula supplemented with *Bifidobacterium lactis* (BB-12), *Lactobacillus reuteri* (American Type Culture Collection 55730 (DSM 17938)), or no probiotics. Duration of feeding, including follow-up, for each participant was 12 weeks. All infants were fed only the assigned formula and were not breastfed due to parental decision before recruitment to the study. Probiotic or prebiotic food products or supplements were not allowed. Main outcome measures were number of days and number of episodes with fever (>38°C) and number of days and number of episodes with diarrhea or respiratory illness.

**Results.** Participants (n = 201) were similar regarding gestational age, birth weight, gender, and previous breastfeeding. The controls (n = 60), compared with those fed *B. lactis* (n = 73) or *L. reuteri* (n = 68), had significantly more febrile episodes (mean [95% confidence interval]: 0.41 [0.28–0.54] vs 0.27 [0.17–0.37] vs 0.11 [0.04–0.18], respectively). The controls also had more diarrhea episodes (0.31 [0.22–0.40] vs 0.13 [0.05–0.21] vs 0.02 [0.01–0.05], respectively) and episodes of longer duration (0.59 [0.34–0.84] vs 0.37 [0.08–0.66] vs 0.15 [0.12–0.18] days, respectively). The *L. reuteri* group, compared with BB-12 or controls, had a significant decrease of number of days with fever, clinic visits, child care absences, and antibiotic prescriptions. Rate and duration of respiratory illnesses did not differ significantly between groups.

**Conclusions.** Child care infants fed a formula supplemented with *L. reuteri* or *B. lactis* had fewer and shorter episodes of diarrhea. These effects were more prominent with *L. reuteri*, which was also the only supplement to improve additional morbidity parameters.

**Key words:** probiotics, infant formula, child care, infections.

### **Сравнение эффективности двух пробиотиков *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 (DSM17938) и *Bifidobacterium lactis* (BB-12) при инфекционных заболеваниях у младенцев**

**Цви Вайцман, Галей Асли, Ахмед Альшейх**

Soroka Medical Center, Beer-Sheva, Israel

**Цель:** исследовать влияние двух разных видов пробиотиков на профилактику инфекционных заболеваний у младенцев, посещающих центры наблюдения за детьми.

**Методы.** Двойное слепое, плацебо-контролируемое, рандомизированное исследование среди здоровых детей в возрасте от 4 до 10 месяцев проводилось с 1 января 2000 г. по 30 сентября 2002 г. в 14 детских учреждениях района Беер-Шева, Израиль.

Младенцам рандомизировано назначались молочные смеси, обогащенные *Bifidobacterium lactis* (BB-12), *Lactobacillus reuteri* (American Type Culture

\* Переклад. Оригінал: Pediatrics 2005; 115; 5-9. DOI 10.1542/peds.2004-1815. Онлайн-версія цієї статті разом з оновленою інформацією та послугами розміщена на веб-сайті за посиланням <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/115/1/5>

Collection 55730 (DSM 17938), или смеси без пробиотиков. Длительность применения, включая наблюдение, для каждого участника составила 12 недель. Всех младенцев кормили только назначенной смесью и не кормили грудью, по согласованию с родителями перед началом исследования. Пробиотические, пребиотические пищевые продукты или добавки не давали. Основными показателями результата были количество дней и количество случаев повышения температуры ( $>38^{\circ}\text{C}$ ) и количество дней и количество случаев диареи или респираторных заболеваний.

**Результаты.** Участники ( $n=201$ ) были сопоставимы по гестационному возрасту, весу при рождении, полу и предварительному грудному вскармливанию. В контрольной группе ( $n=60$ ), по сравнению с детьми, которых кормили смесями с *B. lactis* ( $n=73$ ) или *L. reuteri* ( $n=68$ ), было зафиксировано значительно больше случаев фебрильной температуры (средний показатель [95% ДИ] 0,41 [0,28–0,54], 0,27 [0,17–0,37] и 0,11 [0,04–0,18] соответственно). В контрольной группе также зафиксировано больше случаев диареи (0,31 [0,22–0,40] против 0,13 [0,05–0,21] и 0,02 [0,01–0,05] соответственно) большая их продолжительность (0,59 [0,34–0,84], 0,37 [0,08–0,66] и 0,15 [0,12–0,18] дней соответственно).

В группе, принимавшей *L. reuteri*, по сравнению с группой, принимавшей BB-12 и контрольной группой, наблюдалось значительное сокращение количества дней с лихорадкой, назначений антибиотиков, посещений клиник, больничных по уходу за детьми. Частота и длительность респираторных заболеваний не имели существенных различий между группами.

**Выводы.** У младенцев, получавших смесь, обогащенную *L. reuteri* или *B. Lactis*, наблюдалось меньше случаев диареи и они были менее длительными. Такие показатели были более выражены у *L. reuteri*, которая оказалась единственным пробиотиком, ускорившим выздоровление.

**Ключевые слова:** пробиотики, вскармливание новорожденных, уход за детьми, инфекции.

Скорочення: BB-12 — *Bifidobacterium lactis*;  
КУО — колонієутворююча одиниця.

Пробіотики є життєздатними непатогенними бактеріями, які колонізують кишечник і модифікують кишкову мікрофлору та метаболічну активність, що сприятливо впливає на організм. Пробіотичні бактерії сприятливо впливають на мікробний баланс кишечника та можуть покращити імунітет [1,2].

У немовлят, яких вигодовують грудьми, розвивається багата пробіотиками кишкова мікрофлора з меншою кількістю патогенних бактерій порівняно з дітьми, яких вигодовують харчовими сумішами [3]. Такий вплив вважається одним з механізмів, що запобігають виникненню інфекційних діарей у дітей на грудному вигодовуванні [4]. Нещодавно було доведено, що людське молоко є джерелом молочнокислих бактерій для кишечника новонародженого [5].

Сьогодні в багатьох країнах продаються збагачені пробіотиками суміші для вигодовування новонароджених та немовлят, які імітують деякі з корисних ефектів, що має людське молоко [6].

Серед немовлят та дітей, які відвідують центри догляду за дітьми, помічений підвищений ризик розвитку респираторних та шлунковокишкових інфекцій [7,8]. Ряд клінічних досліджень підтвердили ефективність пробіотичних агентів при профілактиці та лікуванні діареї [9,10], насамперед вірусної етіології [11]. Проте було опубліковано лише кілька досліджень про здатність цих агентів запобігати інфекційним захворюванням у немовлят та дітей, які відвідують заклади по догляду за дітьми. У двох дослідженнях був використаний лише один штам пробіотичних бактерій [12,13], в іншому дослідженні був використаний екстракт лізису, отриманий з восьми типів бактерій [14].

Метою даного дослідження було порівняння (за допомогою проспективної, керованої методології) впливу двох різних видів пробіотичних бактерій на запобігання інфекційним захворюванням у немовлят, які відвідують центри догляду за дітьми.

## Методи

**Матеріал.** Для цього проспективного, рандомізованого, подвійного сліпого, плацебо-контрольованого дослідження, у результаті зустрічей з батьками, було відібрано здорових дітей віком від 4 до 10 місяців з 14 центрів догляду за дітьми у районі Беер-Шева в Ізраїлі. Дослідження тривало 21 місяць — з грудня 2000 р. по вересень 2002 р. — та охопило два зимові сезони та два літні сезони. Обрані центри по догляду за дітьми знаходились у подібних соціально-економічних районах. Необхідно було мінімум шість немовлят з кожного центру (по два в кожній групі, набраних в той же сезон). Ми виключили недоношених немовлят, з вагою при народженні  $<2500$  г, вродженими аномаліями, хронічними захворюваннями, проблемами розвитку, алергією або atopічними захворюваннями, а також тих, які протягом попередніх чотирьох тижнів отримували пробіотики, пребіотики або антибіотики. Усі немовлята були відлучені від грудного вигодовування за згодою батьків щонайменше за два тижні до набору у дослідження.

**Інтервенція.** Усіх учасників годували формулою гуманізованого коров'ячого молока (Materna Premium, stage II; Materna Laboratori-

es, Maabarot, Israel). Кожному немовляті випадковим способом було призначено годування однією із наступних сумішей: вищезазначеною формулою, збагаченою *Bifidobacterium lactis* (BB-12, CHR Hansen, Hoersholm, Denmark) або *Lactobacillus reuteri* (American Type Culture Collection 55730 (DSM 17938)), також відома як SD 2112; BioGaia AB, Stockholm, Sweden), або ж формулою без додавання пробіотиків. Рандомізація виконувалась методом випадкових чисел на основі комп'ютерно-згенерованих чисел.

Концентрація мікроорганізмів у кожній збагаченій формулі становила  $1 \times 10^7$  колонієутворюючих одиниць (КУО) на 1 г порошкоподібної суміші. Тривалість годування, включаючи наступні спостереження, для кожного учасника становила 12 тижнів. Немовлят годували початковою формулою, як в центрах догляду за дітьми, так і вдома. Пробиотичне або пребіотичне харчування та добавки не допускались протягом усього терміну дослідження. Кількість та життєздатність пробіотичних бактерій контролювалися кожні три місяці.

#### **Параметри наступних спостережень.**

Кожен учасник проходив медичний огляд, включаючи визначення параметрів росту (вага, зріст та окружність голови) на початку 4, 8 та 12 тижнів. Батьки щоденно заповнювали анкету з вимогою повідомляти про кожний симптом. Респіраторні симптоми включали нежить, кашель та задишку. Шлунково-кишкові симптоми включали випадки водянистої діареї. Крім того, батьки мали щоденно доповідати про будь-які випадки лихоманки ( $>38,0^\circ\text{C}$ ), про невідвідування центру догляду за дітьми, про відвідування лікарні, про призначення будь-яких лікарських засобів, включаючи антибіотики, та побічні реакції. Температура щодня вимірювалась ректально. У випадках лихоманки або появи будь-яких ознак хвороби температура дитини вимірювалась кожні 4 години.

У випадку хвороби кожне немовля проходило щоденний огляд педіатром з дослідницької групи. До групи з респіраторними захворюваннями входили всі пацієнти з ознаками захворювань верхніх, нижніх дихальних шляхів або змішаного типу.

Група із захворюваннями шлунково-кишкового тракту включала всіх пацієнтів з  $\leq 3$  рідкими випороженнями протягом доби. Зразки калу кожного пацієнта з діареєю аналізувались на вміст звичайних бактеріальних культур (включаючи *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter* та види *Yersinia*, за винятком токсигенної киш-

кової палички *Escherichia coli*), ротавірусу, паразитів та їхніх яєць, включаючи *Cryptosporidium*. Крім того, кожна родина щотижня мала телефонну розмову з дослідницькою групою для забезпечення відповідності дій батьків та покращення моніторингу дослідження.

Анкета, яку щоденно заповнювали батьки, також включала ряд параметрів відносно годування, поведінки та випорожнень дитини. Параметри оцінки годування включали кількість прийомів їжі на добу, реакцію на годування (за шкалою від 1 до 5), щоденний об'єм суміші та кількість випадків регургітації і блювання. Серед поведінкових характеристик оцінювались такі параметри, як кількість серйозних нападів плачу, інтенсивність плачу (за шкалою 1–4), кількість нічних пробуджень та добова оцінка активності (за шкалою від 1 до 5). Характеристика випорожнень включала такі параметри, як число випорожнень на добу, зусилля при випороженні (за шкалою 1–4), консистенцію випорожнень (за шкалою 1–4), наявність крові у випороженнях та щоденну оцінку газів у дитини (за шкалою 1–4).

**Критерії оцінки.** Первинні показники включали кількість випадків і кількість днів з лихоманкою ( $>38^\circ\text{C}$ ), кількість днів із симптомами респіраторних захворювань чи діареї та кількість випадків респіраторних захворювань або діареї. Додаткові первинні показники включали кількість візитів до лікарні, кількість призначень антибіотиків та кількість пропущених днів у центрі догляду за дітьми. Серед вторинних показників, що брались до уваги, були характеристики годування, параметри росту, зміни у поведінці та характеристичі випорожнень, а також побічні ефекти.

**Етика.** Протокол дослідження був затверджений місцевим комітетом з питань етики Медичного центру Університету Сороки та Університету Бен-Гуріона. Для кожної дитини від обох батьків була отримана письмова інформована згода.

**Оцінка розміру вибірки.** До початку дослідження ми оцінили, спираючись на попереднє пілотне дослідження [15], що для двостороннього тесту (на рівні значущості 0,05 із статистичною силою 85%) вибірки із 60 пацієнтів у кожній групі буде достатньою для виявлення відмінності у 20% між групами відносно кількості днів з гострими захворюваннями.

**Статистичний аналіз.** Отримані дані були статистично оброблені. Для аналізу вихідних параметрів категоріальні дані порівнювались

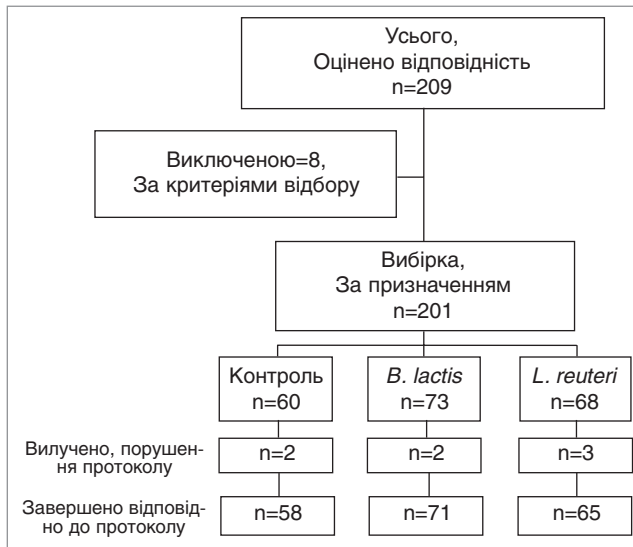


Рис. Процес відбору пацієнтів

із застосуванням тесту  $\chi^2$ , а чисельні дані порівнювали за допомогою аналізу дисперсії. Для порівняння результатів первинних і вторинних показників ми використовували аналіз дисперсії та тест Тьюкі після відповідної логарифмічної трансформації для корекції асиметрії. Показники та 95% довірчі інтервали були перетворені з логарифмічних у лінійні шкали для презентації. Аналіз проводився за допомогою програмного забезпечення SPSS (стандартна версія 10, SPSS Inc, Chicago, IL).

Відмінності вважали значущими при  $P < 0,05$ . Усі зареєстровані значення  $P$  є двосторонніми. Аналіз усіх статистичних даних виконувала Ілана Гелернтер з лабораторії статистики Тель-Авівського університету (Ізраїль).

### Результати дослідження

На рисунку показана блок-схема, яка відображає процес відбору та статус пацієнтів. Було розглянуто кандидатури 209 немовлят на предмет відповідності критеріям участі у дослідженні, з яких вісім були виключені відповідно до критеріїв відбору. Таким чином, вибірка складала 201 пацієнт. Цих дітей було рандомізовано на групи: 60 – група контролю, 73 отримували *B. lactis* і 68 отримували *L. reuteri*. Семеро пацієнтів були вилучені через недотримання правил чи порушення протоколу дослідження, причому жоден з цих випадків не був пов'язаний з формулою харчової суміші чи побічними ефектами.

При рандомному розподілі учасників на групи не виявлено суттєвих відмінностей за такими параметрами: вік на початок дослідження, вага при народженні, гестаційний вік, стать, грудне вигодовування до початку дослідження, середнє число братів і сестер, батьки-курці, скупчення (проживання у кімнаті понад трьох осіб) та наявність домашніх тварин (табл. 1).

Середньодобовий об'єм суміші суттєво не відрізнявся між контрольною групою, групою ВВ-12 та групою *L. reuteri* (середнє значення [СВ]: 636,4 [76,0] проти 645 [59,8] проти 716,9 [123,0] мл відповідно;  $P = 0,288$ ). Крім того, не було виявлено суттєвих відмінностей між групами відносно інших характеристик годування (добова кількість прийомів їжі, випадки зригування та блювання, реакція на годування). Результати первинних показників представлені у табл. 2. У групі дітей, яких годували сумішшю без пробіотиків, порівняно з дітьми, яких годували збагаченою *B. lactis* або *L. reuteri* сумішшю, було значно більше випадків лихоманки, а також більше випадків діареї, які також були більш тривалими. У групі дітей, яких годували сумішшю з *L. reuteri*, порівняно з ВВ-12 та контрольною групою було зафіксовано значно менше днів з лихоманкою, менше візитів до лікарні, менше відсутності у центрі догляду за дітьми та менше призначень антибіотиків. Частота і тривалість респіраторних

Таблиця 1

Вихідні характеристики пацієнтів

Параметри	Контрольна група	ВВ-12	<i>L. reuteri</i>	P
n	60	73	68	
Вік на початок дослідження, міс.*	6,7 (1,5)	6,9 (1,6)	6,8 (1,7)	0,685
Вага при народженні, проценти*	45,2 (28,4)	42,6 (27,1)	47,8 (31,6)	0,455
Гестаційний вік, тижні*	39,4 (2,1)	38,9 (1,9)	39,6 (2,2)	0,644
Чоловіча стать/жіноча стать, n/n	29/31	34/39	33/35	0,711
Грудне вигодовування до початку дослідження, %	84	73	76	0,866
Кількість братів і сестер, n	4,1	3,2	3,6	0,665
Батьки-курці, %	33	29	39	0,477
Скупчення, %	24	27	31	0,611
Наявність домашніх тварин, %	28	23	32	0,784

Примітка: \* – середнє значення (СВ – стандартне відхилення).



Таблиця 2

Параметри захворюваності в групах

Параметри	Контрольна група	ВВ-12	<i>L. reuteri</i>	P
<i>n</i>	60	73	68	
Дні з лихоманкою	0,83 (0,50–1,16)	0,86 (0,33–1,39)	0,17 (0,04–0,30)	<0,001*
Випадки лихоманки	0,41 (0,28–0,54)	0,27 (0,17–0,37)	0,11 (0,04–0,18)	<0,001†
Дні з діареєю	0,59 (0,34–0,84)	0,37 (0,08–0,66)	0,15 (0,12–0,18)	<0,001†
Випадки діареї	0,31 (0,22–0,40)	0,13 (0,05–0,21)	0,02 (0,01–0,05)	<0,001†
Дні з респіраторними захворюваннями	0,60 (0,31–0,89)	0,68 (0,17–1,19)	0,38 (0,10–0,66)	0,169
Випадки респіраторних захворювань	0,24 (0,13–0,35)	0,25 (0,15–0,35)	0,17 (0,08–0,26)	0,457
Відвідування лікарні	0,55 (0,42–0,68)	0,51 (0,34–0,68)	0,23 (0,12–0,34)	0,002*
Відсутність у центрі по догляду за дітьми	0,43 (0,22–0,64)	0,41 (0,19–0,63)	0,14 (0,07–0,35)	0,015*
Призначення антибіотиків	0,19 (0,09–0,29)	0,21 (0,12–0,30)	0,06 (0,01–0,12)	0,037*

Примітки: Усі дані — середні значення (95% ДІ). \* — *L. reuteri* порівняно з ВВ-12 і контрольною групою; † — ВВ-12 і *L. reuteri* порівняно з контрольною групою.

захворювань істотно не відрізнялися між групами. У ході дослідження не було зафіксовано ні випадків госпіталізації, ні спалахів діареї. Показаннями до терапії з використанням антибіотиків були середній отит, пневмонія та інфекція верхніх дихальних шляхів, і вони не відрізнялися між групами. Не було помічено випадків діареї, пов'язаних з прийомом антибіотиків.

У жодного учасника не було помічено побічних ефектів. Протягом усього дослідження параметри росту (вага, зріст і окружність голови) були задовільними. Також не виявлено значних відмінностей щодо поведінки та характеру випорожнень між досліджуваними групами. Не було випадків випорожнень з кров'ю.

При порівнянні вмісту патогенних мікроорганізмів у випорожненнях дітей трьох груп (контрольна група та діти, яких годували сумішшю, збагаченою ВВ-12 або *L. reuteri*) не виявлено суттєвих відмінностей: ротавірус (38%, 41%, 34% відповідно;  $P=0,43$ ); нормофлора (11%, 7% і 9% відповідно;  $P=0,65$ ) та умовно-патогенні і патогенні культури бактерій (51%, 52% і 57% відповідно;  $P=0,58$ ). Умовно-патогенні та патогенні бактеріальні культури включали види *Shigella*, *Salmonella* та *Campylobacter* у всіх трьох групах. Аналіз на наявність паразитів та їхніх яєць був негативним, крім двох випадків наявності *Giardia lamblia* (1 в контрольній групі та 1 у групі дітей, що отримували *L. reuteri* 55730 (DSM 17938)).

### Обговорення

У даному контрольованому дослідженні вперше порівнюються два різні види пробіотичних мікроорганізмів та їх ефективність у профілактиці поширених інфекційних захворювань у немовлят. Оскільки лактобактерії та біфідобактерії найчастіше використовують-

ся та є найбільш поширеними, ми обрали по одному штаму з цих двох видів для цього дослідження.

Різниця між результатами, отриманими за більшістю досліджуваних параметрів, послідовно схилилась на користь *L. reuteri*. Лактобактерії можуть впливати на частоту інфекцій, неспецифічний імунітет, посилюючи гуморальний та клітинний імунні механізми [16]. Цей імуностимулюючий ефект бактерій, як було показано, запобігає повторним інфекціям у дітей, які відвідують центри догляду за дітьми [14]. *L. reuteri* — один із небагатьох видів лактобактерій, що живуть в шлунково-кишковому тракті людини, протягом багатьох років успішно використовувався в якості пробіотика [17]. Його позитивний вплив при кишкових розладах, таких як діарея та запор, продемонстровано рядом досліджень [18,19]. У дослідженнях, проведених на тваринах, було доведено, що цей агент модулює імунні реакції [18]. У шлунково-кишковому тракті людини *L. ATCC 55 730* (DSM 17938) успішно стимулює колонізацію і може рости у шлунку, дванадцятипалій та клубовій кишці. У людини на епітелії клубової кишки цей мікроорганізм здатний стимулювати імуномодулюючу активність, включаючи набір CD4<sup>+</sup> Т-хелперних клітин [20].

Деякі статистично значущі відмінності у показниках захворюваності між групами були незначними у клінічному плані. Наприклад, різниця в тривалості лихоманки та діареї становила <1 дня. Ми вважаємо, що ця тенденція могла б бути більш помітною в умовах оптимальної терапії. У майбутніх масштабних та довготривалих дослідженнях слід визначити найбільш прийнятні параметри терапії (наприклад, тривалість, дозування тощо) для досягнення кращого клінічного ефекту.

У даному дослідженні не проводився аналіз фекалій на предмет кишкової колонізації. Виходячи із середньодобового споживання суміші, середньодобова доза спожитих пробіотичних мікроорганізмів становила  $1,2 \times 10^9$  КУО/добу, а згідно з результатами нещодавно проведеного дослідження, пероральне введення лактобактерій на рівні від  $10^8$  до  $10^{10}$  КУО/добу призводить до тимчасової колонізації шлунково-кишкового тракту немовлят [21].

Крім цього, додатковими обмеженнями даного дослідження є відсутність аналізу на виявлення інших кишкових вірусів, окрім ротавірусу, а також відносно незначна тривалість курсу терапії, що не дало змоги виявити можливі побічні ефекти.

Більшість кишкових патогенів у проведених нами аналізах, ймовірно, були вірусними. Аналіз фекалій на ротавірус був позитивним у 34–41% випадків, а інші 51–57% зразків калу мали негативні результати для звичайних бактеріальних культур. Ми припускаємо, що були присутні інші кишкові віруси, аналіз на які не проводився.

Цей висновок відповідає багатьом попереднім дослідженням, які демонструють, що пробіотичні агенти здатні запобігати або лікувати кишкові інфекції, головним чином вірусної етіології [22,23].

Механізми, за допомогою яких пробіотичні агенти можуть проявляти свій захисний або терапевтичний ефект, зокрема проти вірусних патогенів, здебільшого невідомі. В одному дослідженні у дітей з гострою ротавірусною діареєю, які отримували *Lactobacillus GG*, було виявлено підвищену гуморальну відповідь, включаючи збільшення IgA-специфічних клітин, що секретують антитіла проти ротавірусу [24]. Необхідно проводити більше досліджень, які б дали можливість *in vitro* та *in vivo* оцінити вплив цих агентів на різних вірусних збудників.

Для того, щоб бути широко використовуваним, пробіотик повинен бути безпечним. Як правило, лактобацили та біфідобактерії вважаються непатогенними, оскільки вони є представниками нормофлори кишечника. У багатьох клінічних випробуваннях ці два агенти виявляються безпечними для дорослих та дітей [25,26]. Крім того, безпечність цих двох конкретних бактерій для немовлят була нещодавно підтверджена в іншому дослідженні нашої групи [15].

Кількість даних, отриманих у систематичних та широкомасштабних порівняльних дослідженнях різних видів пробіотиків, відносно невелика; переважна більшість таких даних ґрунтується на досліджах на тваринах та лабораторних досліджах. При цьому майже відсутні контрольовані клінічні дослідження, які б оцінювали різні види пробіотичних мікроорганізмів відносно конкретних показників. Дане контрольоване дослідження порівнює клінічну ефективність двох різних пробіотичних агентів для одного конкретного клінічного застосування і є унікальним. Різні типи пробіотичних бактерій мають різну дію, що пояснюється специфічними можливостями та ферментативною активністю, навіть у межах одного виду [27]. Тому для пробіотичних бактерій людського походження необхідно брати до уваги критерії відбору *in vitro* з огляду на результати, отримані *in vivo*. Коли розглядається велика кількість характеристик видів і штамів, стає очевидним, що доведений пробіотичний ефект одного штаму або виду не може бути перенесений на інший. Таким чином, збільшення кількості контрольованих клінічних досліджень, що порівнюють різні типи бактерій відносно конкретних показників, є виправданим.

### **Подяка**

*Дане дослідження було підтримано Materna Laboratories, Maabarot, Ізраїль.*

*Ми вдячні Ілані Гелернтер (Лабораторія статистики, Тель-Авівський університет, Тель-Авів, Ізраїль) за ретельний статистичний аналіз. Крім того, ми дякуємо Дропі Лідер та Хаїму Цегерману (Materna Laboratories, Maabarot, Ізраїль) за добросовісне співробітництво та підтримку. Ми дякуємо дослідницькій команді, а також дітям та їхнім батькам за участь у дослідженні.*

Деякі дані цього дослідження були представлені на зустрічі американських педіатричних спілок (American Pediatric Societies Meeting) 4–7 травня 2003 р., Сіетл, штат Вашингтон (Pediatr Res., 2003, 53: 174A), та на зустрічі Європейського товариства дитячої гастроентерології, гепатології та харчування (European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Meeting), 3–6 червня 2003 р., Прага, Чехія (J Pediatr, Gastroenterol Nutr. 2003; 36: 530).

*Про конфлікт інтересів не оголошено.*

## ЛІТЕРАТУРА

1. Isolauri E, Sutas Y, Kankaanpaa P, Arvilommi H, Salminen S. (2001). Probiotics: effects on immunity. *Am J Clin Nutr.* 73(2):444–450.
2. Lin DC. (2003). Probiotics as functional foods. *Nutr Clin Pract.* 18:497–506.
3. Mackie RI, Sghir A, Gaskins HR. (1999). Developmental microbial ecology of the neonatal gastrointestinal tract. *Am J Clin Nutr.* 69:1035–1045.
4. Lopez-Alarcon M, Villalpando S, Fajardo A. (1997). Breast-feeding lowers the frequency and duration of acute respiratory infection and diarrhea in infants under six months of age. *J Nutr.* 127:436–443.
5. Martin R, Langa S, Reviriego C et al. (2003). Human milk is a source of lactic acid bacteria for the infant gut. *J Pediatr.* 143:754–758.
6. Ghisolfi J, Roberfroid M, Rigo J, Moro G, Polanco I. (2002). Infant formula supplemented with probiotics or prebiotics: never, now, or someday? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 35:467–468.
7. Nafstad P, Hagen JA, Oie L, Magnus P, Jaakkola JJ. (1999). Day care centers and respiratory health. *Pediatrics.* 103:753–758.
8. Loubiala PJ, Jaakkola N, Ruotsalainen R, Jaakkola JK. (1997). Day care centers and diarrhea: a public health perspective. *J Pediatr.* 131:476–479.
9. Szajewska H, Mrukowicz JZ. (2001). Probiotics in the treatment and prevention of acute infectious diarrhea in infants and children: a systematic review of published randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 33(2):17–25.
10. Van Niel CW, Feudtner C, Garrison MM, Christakis DA. (2002). Lactobacillus therapy for acute infectious diarrhea in children: a meta-analysis. *Pediatrics.* 109:678–684.
11. Guandalini S, Pensabene L, Zikri MA et al. (2000). Lactobacillus GG administered in oral rehydration solution to children with acute diarrhea: a multicenter European trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 30:54–60.
12. Hatakka K, Savilahti E, Ponka A et al. (2001). Effect of long term consumption of probiotic milk on infections in children attending day care centers: double blind, randomised trial. *BMJ.* 322:1327–1329.
13. Pedone CA, Arnaud CC, Postaire ER, Bouley CF, Reinert P. (2000). Multicentric study of the effect of milk fermented by *Lactobacillus casei* on the incidence of diarrhea. *Int J Clin Pract.* 54:568–571.
14. Collet JP, Ducruet T, Kraker NS et al. (1993). Stimulation of nonspecific immunity to reduce the risk of recurrent infections in children attending day care centers. *Pediatr Infect Dis J.* 12:648–652.
15. Alsheikh A, Weizman Z. (2003). Safety of infant formula supplemented with two strains of probiotics in early infancy [abstract]. *Pediatr Res.* 53:174A.
16. Erickson KH, Hubbard NE. (2000). Probiotic immunomodulation in health and disease. *J Nutr.* 130:403–409.
17. Reuter G. (2001). The *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* microflora of the human intestine: composition and succession. *Curr Issues Intest Microbiol.* 2:43–53.
18. Casas IA, Dobrogosz WJ. (2000). Validation of the probiotic concept: *Lactobacillus reuteri* confers broad-spectrum protection against disease in humans and animals. *Microb Ecol Health Dis.* 12:247–285.
19. Ouwehand AC, Lagstrom H, Suomalainen T, Salminen S. (2002). Effect of probiotics on constipation, fecal azoreductase activity and fecal mucin content in the elderly. *Ann Nutr Metab.* 46:159–162.
20. Connolly E, Valeur N, Engel P, Carbajal N, Ladefoged K. (2003). In situ colonization and immunomodulation by the probiotic *Lactobacillus reuteri* (ATCC 55730) in the human gastrointestinal tract [abstract]. *Clin Nutr.* 22:57.
21. Petschow B, Figueroa R, Harris C et al. (2003). Comparison of intestinal colonization and tolerance following oral administration of different levels of *Lactobacillus rhamnosus* strain GG (LGG) in healthy term infants [abstract]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 36:566.
22. Matarese LE, Seidner DL, Steiger E. (2003). The role of probiotics in gastrointestinal disease. *Nutr Clin Pract.* 18:507–516.
23. Isolauri E, Ribeiro HC, Gibson G et al. (2002). Functional foods and probiotics: Working Group Report of the First World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 35:106–109.
24. Kailam M, Isolauri E, Soppi E et al. (1992). Enhancement of the circulating antibody secreting cell response in human diarrhea by a human *Lactobacillus* strain. *Pediatr Res.* 32:141–144.
25. Ishibashi N, Yamazaki S. (2001). Probiotics and safety. *Am J Clin Nutr.* 73(2):465–470.
26. Saavedra J. (2001). Clinical applications of probiotic agents. *Am J Clin Nutr.* 73:1147–1151.
27. Ouwehand AC, Kirjavainen PV, Gronlund MM, Isolauri E, Salminen SJ. (1999). Adhesion of probiotic microorganisms to intestinal mucus. *Int Dairy J.* 9:623–630.
28. Dunne C, O'Mahony L, Murphy L et al. (2001). In vitro selection criteria for probiotic bacteria of human origin: correlation with in vivo findings. *Am J Clin Nutr.* 73:386–392.

Адреса для листування: Цві Вайцман, доктор медичних наук, Відділ дитячої гастроентерології та харчування, Медичний центр Сорока, PO Box 151, Beer-Sheva 84101, Israel. Електронна пошта: [wzvi@bgumail.bgu.ac.il](mailto:wzvi@bgumail.bgu.ac.il)

PEDIATRICS (ISSN 0031 4005). Copyright © 2005 Американська академія педіатрії (the American Academy of Pediatrics).



# БіоГая

ЕКСПЕРТ СЕРЕД ПРОБІОТИКІВ\*



- Ефективність БіоГая доведена у 184 клінічних дослідженнях
- Довіра 90 країн світу вже понад 25 років

Виробник: «БіоГая АБ», Швеція, [www.biogaia.com.ua](http://www.biogaia.com.ua). Телефон гарячої лінії: 0 (800) 309-901 (дзвінки зі стаціонарних телефонів по Україні безкоштовні). Не є лікарськими засобами. На правах реклами. Існують протипоказання. Перед застосуванням ознайомтесь з інформацією, що на листках-вкладках. Зали ДП «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки ім. Л. І. Медведя» МОЗ України. БіоГая Протектіс краплі, 5 мл: 3/8-3750-64745 від 17.07.17; БіоГая Протектіс краплі з вітаміном D3, 5 мл: 3/8-3749-64744 від 17.07.17; БіоГая Протектіс, таблетки №20: 3/8-4089-64746 від 30.08.17; БіоГая Протектіс, саше №7: 3/8-4088-64744 від 29.08.17; БіоГая Протектіс з вітаміном D3, таблетки №10: 3/8-3751-64747 від 17.07.17; БіоГая Протектіс з популяційним смаком, таблетки №20: 3/8-4090-64745 від 30.08.17; БіоГая Продентіс, пастилки №30: 3/8-3752-64746 від 17.07.17. \* БіоГая – один з пробіотиків, ефективність якого доведена у 184 міжнародних клінічних дослідженнях при різних патологіях травного тракту. \*\* За результатами конкурсу торгових марок «Фаворит Успіху» в Україні 2016, 2017 рр. перше місце в категорії «Препарат для лікування дисбактеріозу кишечника». DMUA.BG.18.06.01.