

УДК 616-053.32 / 615.035.4:612.017

Н.Л. Аряев¹, И.М. Шевченко¹, Х.М. Эль-Мезевги¹, Н.В. Шевченко²

Пробиотики с витамином D₃ в профилактике инфекционных заболеваний у недоношенных детей

¹Одесский национальный медицинский университет, Украина²Родильный дом №7, г. Одесса, Украина

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2017.1(81):39-44; doi 10.15574/SP.2017.81.39

Цель — изучение эффективности применения пробиотика и витамина D с целью профилактики инфекционных заболеваний у недоношенных детей.

Пациенты и методы. Исследование проведено на базе ОНМедУ — в неонатологическом отделении родильного дома № 7 г. Одессы. Первую группу составили 20 недоношенных детей, получавших капли БиоГая. Вторую группу составили 19 недоношенных новорожденных, получавших капли БиоГая с витамином D₃. 23 недоношенных ребенка контрольной группы не получали вышеуказанные препараты. При рождении и в 3–4-месячном возрасте проводилось комплексное иммунологическое исследование. Ежемесячно отслеживалась заболеваемость.

Результаты. Эффективность применяемых препаратов оценивалась по показателям заболеваемости в группах и нормализации показателей иммунограммы. Самая высокая заболеваемость наблюдалась в контрольной группе; показатели заболеваемости в первой и второй группе не имели статистически значимых отличий. У недоношенных детей, не получавших пробиотик и витамин D₃, отмечалось повышение уровня инфекционных заболеваний в 1,2–1,8 раза, гиповитаминоза D₃ в 2,29 раза и кишечных колик в 1,36 раза. По результатам исследований показателей различных звеньев иммунитета необходимо отметить наибольшую эффективность применения пробиотика в сочетании с витамином D₃.

Выводы. Комплексное применение пробиотика и витамина D₃ является эффективным средством профилактики инфекционных заболеваний, функциональных нарушений пищеварительного тракта и гиповитаминоза D₃ у недоношенных детей.

Ключевые слова: иммунитет, недоношенные дети, пробиотики, витамин D₃, профилактика, инфекционные болезни.

Введение

Несмотря на прогресс современной медицины и внедрение высокоэффективных перинатальных технологий, в мире ежегодно рождается около 13 млн недоношенных детей. На долю недоношенных детей приходится 60–70% ранней неонатальной и 65–75% детской смертности. Перинатальная смертность у недоношенных новорожденных регистрируется в 33 раза чаще, чем у доношенных [6,7,13]. Дети, родившиеся преждевременно, имеют более высокие показатели заболеваемости церебральным параличом, синдромом дефицита внимания, респираторной патологией, у них чаще встречаются проблемы обучаемости по сравнению с детьми, рожденными в срок. Наиболее опасным осложнением при недоношенной беременности является возможность развития послеродовых инфекционно-воспалительных процессов у матери, инфицирование плода и новорожденного [10]. В связи с незрелыми механизмами защиты потенциальный риск инфицирования плода значительно выше, чем у матери. Частота инфекционного поражения тем выше, чем меньше гестационный возраст плода, что определяется относительной незрелостью механизмов антибактериальной защиты плода и неразвитых

бактериостатических свойств амниотической жидкости при недоношенной беременности [15]. Инфекционные заболевания являются важной причиной заболеваемости и смертности у недоношенных новорожденных, так как многие из них нуждаются в интенсивной терапии и инвазивных процедурах.

Врожденная иммунная система обеспечивает первую линию обороны против вторжения инфекционных агентов. Основными клетками, обеспечивающими адаптивный иммунный ответ, являются нейтрофилы, моноциты, макрофаги и дендритные клетки. Эти клетки развиваются и созревают в период внутриутробной жизни в разное время. Функция всех компонентов врожденного иммунитета является слабой у новорожденных по сравнению с более поздними этапами жизни [3]. Состояние иммунной системы определяет выживание новорожденного ребенка, особенность течения неонатального периода жизни, эффективность лечебных и реабилитационных мероприятий, а также степень инвалидизации, так как она является одной из наиболее чувствительно реагирующих на любые патогенные факторы и регулирующих функционирование систем гомеостаза при развитии патологических процессов [8,11].

Пробиотики — это живые микроорганизмы и вещества микробного происхождения, оказывающие позитивный эффект на физиологические, биохимические и иммунные реакции организма хозяина через стабилизацию и оптимизацию функции его нормальной микрофлоры. В течение последних 10 лет пробиотики широко использовались у детей в лечении инфекционных, аллергических, аутоиммунных и гастроэнтерологических заболеваний. Пробиотики широко применяются в педиатрии с целью профилактики острых кишечных и респираторных инфекций [2]. Стимуляция иммунного ответа под действием пробиотиков проявляется повышением фагоцитарной активности и увеличением содержания IgA, Т-киллеров, концентрации интерферона, повышением выработки муцина, что приводит к снижению проницаемости слизистой оболочки [9,17]. Первичная микробная колонизация новорожденного ребенка начинается в процессе родов и зависит от многих факторов при определяющей роли микрофлоры матери и окружающей среды. Известно, что процесс формирования кишечной микрофлоры может нарушаться под действием различных факторов: антибактериальная терапия матери и ребенка, недоношенность, кесарево сечение, искусственное или парентеральное питание и др. У глубоко недоношенных детей имеются дополнительные неблагоприятные факторы: незрелость кишечника, недостаточная экспозиция материнской микрофлоры, задержка энтерального питания, высокий риск контаминации госпитальной микрофлорой. Назначение пробиотиков новорожденным из групп риска в ранний неонатальный период может оказать благотворное воздействие на процесс формирования кишечной микрофлоры. В настоящее время доказана эффективность различных пробиотиков в предупреждении развития заболеваний неонатального периода: некротизирующего энтероколита (НЭК), сепсиса, различных форм внутрибольничных инфекций [14].

В последнее время появляется все больше сообщений о различных клинических эффектах витамина D [1]. Экспериментальные данные свидетельствуют, что витамин D участвует в противовирусном ответе, особенно в отношении оболочечных вирусов. По всей вероятности, вирулицидная активность витамина D опосредована его способностью индуцировать экспрессию антимикробных пептидов — NBD-2 и кателицидина (LL-37)

[5]. На основании результатов исследования «случай-контроль», проведенного в Турции, сделан вывод, что у новорожденных, младенцев и детей с субклинической формой дефицита витамина D повышается риск возникновения острых респираторных заболеваний нижних отделов респираторного тракта [4].

Также проведены исследования, доказывающие, что дефицит витамина D у детей раннего возраста связан с повышенным риском развития инфекций мочевыделительной системы [12].

Целью исследования было изучение эффективности применения пробиотика и витамина D₃ для профилактики инфекционных заболеваний у недоношенных детей.

Материал и методы исследования

Исследование проведено на базе ОНМедУ — в неонатологическом отделении родильного дома № 7 г. Одессы. В исследовании приняли участие 62 ребенка, родившиеся преждевременно в сроке гестации 34–36 недель, без перинатальных патологических состояний. Родственники всех пациентов получили устную информацию обо всех процедурах исследования и дали информированное согласие на участие в исследовании. Методом рандомизации пациенты были разделены на три группы.

Первую группу составили 20 детей, получавшие БиоГая капли по 5 капель (100 млн жизнеспособных бактерий *Lactobacillus reuteri* DSM 17938) внутрь на протяжении первых 20 дней жизни. Вторую группу составили 19 новорожденных, получавшие БиоГая капли с витамином D₃ по 5 капель (100 млн жизнеспособных бактерий *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 и 400 МЕ витамина D₃) внутрь на протяжении первых 20 дней жизни. В первой и второй группе после проведения инструктажа мать давала капли в родильном доме и в домашних условиях самостоятельно. Третья (контрольная) группа была представлена 23 пациентами, не получавшими вышеуказанные препараты. Комплексное иммунологическое исследование проводилось в первые трое суток жизни ребенка методом проточной цитофлуориметрии. С целью контроля заболеваемости ежемесячно осуществлялись телефонные звонки, а в 3–4-месячном возрасте — контрольный визит и взятие крови для исследования в динамике (при согласии матери). В первой группе комплексное иммунологическое исследование в динамике проведено 14 пациентам, во второй группе — 12 и в третьей группе — 18 детям. Также

Таблица 1

Заболееваемость в изучаемых группах детей за период 3–4 месяцев жизни

Нозоформа	Группа	1 группа (n=20)		2 группа (n=19)		Контроль (n=23)	
		N	% (95% ДИ)	N	% (95% ДИ)	N	% (95% ДИ)
Инфекции кожи		1	5,00 (-4,55–14,55)	1	5,26 (-4,78–4,79)	6	26,08 (8,07–43,92)
Кишечные инфекции		2	10,00 (-3,14–23,14)	2	10,52 (-3,06–25,06)	5	21,73 (5,07–38,92)
Острые респираторные заболевания		1	5,00 (-4,55–14,55)	1	5,26 (-4,78–14,79)	7	30,43 (11,27–48,72)
Средний отит		0	0,00	0	0,00	1	4,34 (-4,00–12,00)
Кожные аллергические реакции		3	15,00 (-0,64–30,64)	2	10,52 (-3,06–25,06)	6	26,08 (8,07–43,92)
Кишечные колики		4	20,00 (2,46–37,53)	3	15,78 (-0,48–32,48)	14	60,86 (41,06–80,93)
Гиповитаминоз D ₃		5	25,00 (6,02–43,97)	1	5,26 (-4,78–14,79)	6	26,08 (8,07–43,92)

для сравнения был проведен аналогичный анализ показателей комплексного иммунологического исследования у 15 здоровых доношенных детей.

Статистический анализ полученных данных осуществлялся с использованием пакетов STATISTICA 10.0, MedCalc 14.8.1, Microsoft Excel 2010 с надстройкой AtteStat 12.5 и онлайн-калькулятора SISA (Simple Interactive Statistical Analysis). Доли (проценты) представлены с 95% доверительными интервалами (ДИ). Во всех процедурах статистического анализа при проверке нулевых гипотез критический уровень значимости p принимался равным 0,05. Для оценки эффективности различных методов терапии использовались показатели отношение шансов (ОШ), снижение абсолютного (САР) и относительного риска (СОР), количество больных, которых надо лечить определенное время для достижения положительного результата у одного больного (КБПР) с определением 95% доверительных интервалов.

Результаты исследования и их обсуждение

По возрастным параметрам, количеству беременностей и родов статистически значимых различий между группами не зафиксировано. По гендерному признаку среди детей в изучаемых группах также не наблюдалось статистически значимых различий. Эффективность применяемых препаратов оценивалась по изучению заболеваемости в группах и нормализации показателей иммунограммы.

Самая высокая заболеваемость была представлена в третьей (контрольной) группе, пока-

затели заболеваемости в первой и второй группе статистически значимо не отличались друг от друга (за исключением данных по гиповитаминозу D₃) (табл. 1).

По результатам сравнительного анализа заболеваемости, представленного на рис. 1, можно отметить наиболее выраженный эффект по профилактике заболеваний кожи (ОШ=0,21, 95% ДИ 0,01–2,26), острых респираторных заболеваний (ОШ=0,14, 95% ДИ 0,01–1,46), уменьшению количества кишечных колик (ОШ=0,21, 95% ДИ 0,05–0,97). Вместе с тем в первой группе более чем в два раза возрастают шансы гиповитаминоза D (ОШ=2,16, 95% ДИ 0,35–3,11).

Во второй группе недоношенных детей, получавших пробиотик с витамином D₃, показатели снижения заболеваемости, за исключе-

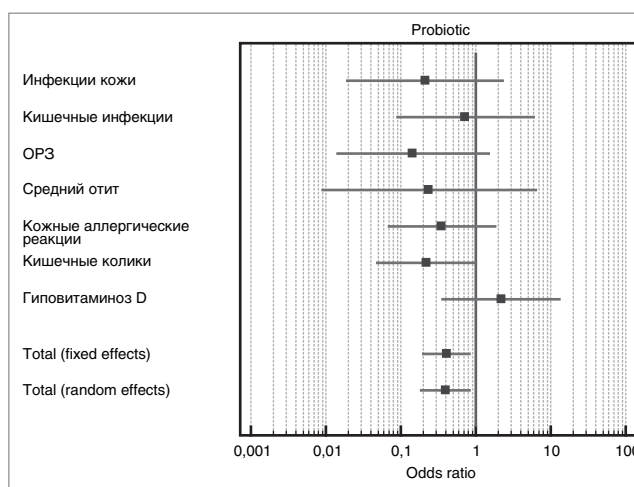


Рис. 1. Сравнительный анализ заболеваемости в первой группе недоношенных детей, получавших пробиотик, по отношению к группе доношенных новорожденных (отношение шансов)

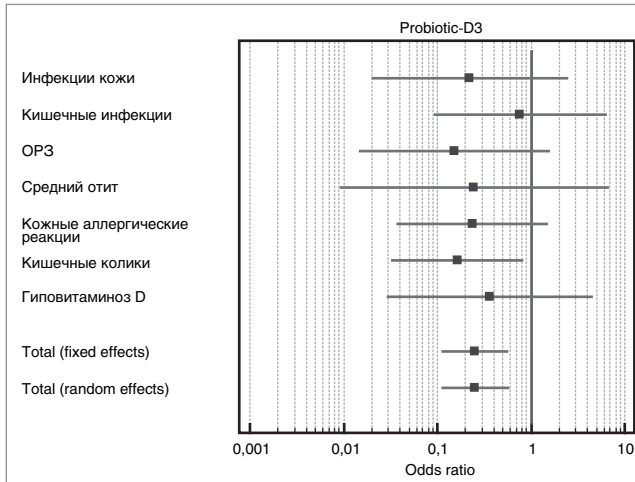


Рис. 2. Сравнительный анализ заболеваемости в первой группе недоношенных детей, получавших пробиотик с витамином D₃, по отношению к группе доношенных новорожденных (отношение шансов)

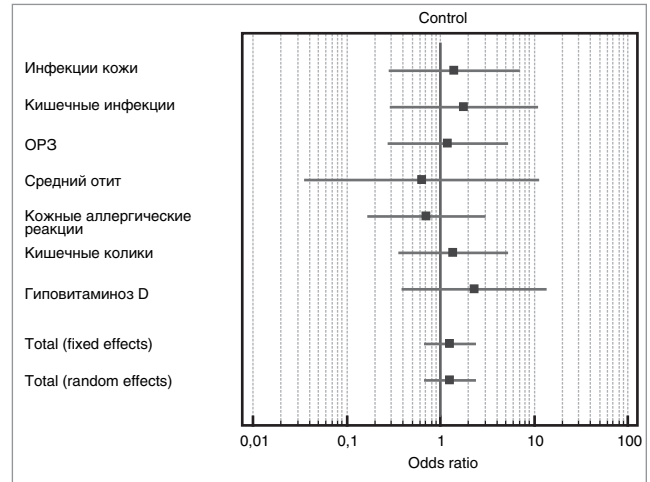


Рис. 3. Сравнительный анализ заболеваемости в контрольной группе недоношенных детей по отношению к группе доношенных новорожденных (отношение шансов)

Таблица 2

Оценка эффективности применения пробиотика и витамина D₃ в исследуемых группах недоношенных детей по результатам нормализации уровня В-лимфоцитов

Показатель \ Группа	Первая группа (n=14)	Вторая группа (n=12)	Контрольная группа (n=18)
ОШ (95% ДИ)	0,04 (0,005–0,36)	0,01 (0,003–0,17)	0,26 (0,04–1,31)
САР (95% ДИ)	0,63 (0,37–0,83)	0,81 (0,41–0,94)	0,27 (-0,05–0,57)
СОР (95% ДИ) %	80 (44–94)	88 (61–94)	60 (-21–88)
КБПР (95% ДИ)	2 (1–4)	1 (1–2)	4 (2–∞)
Уровень значимости p	0,001	0,000	0,12

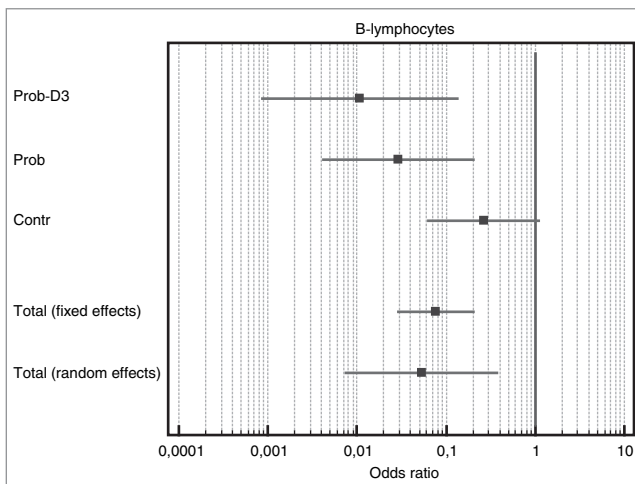


Рис. 4. Оценка эффективности применения пробиотика и витамина D₃ в исследуемых группах недоношенных детей по нормализации уровня В-лимфоцитов (отношение шансов)

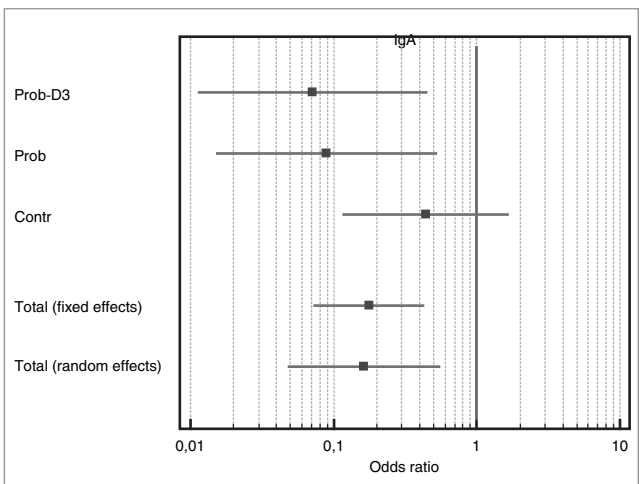


Рис. 5. Оценка эффективности применения пробиотика и витамина D₃ в исследуемых группах недоношенных детей по нормализации уровня IgA (отношение шансов)

нием гиповитаминоза D₃ (ОШ=0,36, 95% ДИ 0,02–4,41), статистически значимо не отличались от показателей первой группы (рис. 2). Шансы респираторных инфекций снижались в 6,5 раза (ОШ=0,15, 95% ДИ 0,03–1,44), кожных инфекций – в 4,5 раза (ОШ=0,22, 95% ДИ 0,02–2,39).

В третьей группе, состоящие из недоношенных детей, не получавших пробиотик и витамин D₃, отмечается повышение уровня инфекционных заболеваний в 1,2–1,8 раза, гиповитаминоза D₃ – в 2,29 раза (что соответствует данным литературы [12]) и кишечных колик – в 1,36 раза (рис. 3).

Таблица 3

Оценка эффективности применения пробиотика и витамина D₃ в исследуемых группах недоношенных детей по результатам нормализации уровня Т-лимфоцитов

Показатель \ Группа	Первая группа (n=14)	Вторая группа (n=12)	Контрольная группа (n=18)
ОШ (95% ДИ)	0,27 (0,04–1,57)	0,22 (0,02–1,60)	0,35 (0,07–1,56)
САР (95% ДИ)	0,29 (-0,1–0,54)	0,30 (-0,1–0,53)	0,24 (-0,1–0,52)
СОР (95% ДИ) %	36 (-19–58)	36 (-18–54)	33 (-20–59)
КБПР (95% ДИ)	3 (2–∞)	3 (2–∞)	4 (2–∞)
Уровень значимости p	0,18	0,17	0,21

По результатам исследования показателей различных звеньев иммунитета недоношенных детей необходимо отметить наибольшую эффективность применения пробиотика в сочетании с витамином D₃. Наиболее эффективной данная комбинация проявила себя по степени нормализации уровня В-лимфоцитов (табл. 2 и рис. 4), иммуноглобулина А (рис. 5), фагоцитарного индекса, компонентов компонента и количества макрофагов (табл. 3).

Выводы

1. Недоношенные дети чаще доношенных подвержены инфекционным заболеваниям, функциональным нарушениям желудочно-кишечного тракта и гиповитаминозу D₃.

2. Результаты проведенного исследования свидетельствуют об эффективности применения препарата БиоГая капли с витамином D₃ для профилактики инфекционных заболеваний у недоношенных детей. Наибольший эффект отмечен при профилактике инфекций кожи (ОШ=0,22,

95% ДИ 0,02–2,39) и респираторных заболеваний верхних дыхательных путей (ОШ=0,15, 95% ДИ 0,03–1,44) в виде снижения частоты респираторных эпизодов, ускорения выздоровления и более легкого течения заболевания. Также комбинация пробиотика и витамина D₃ хорошо зарекомендовала себя как средство профилактики гиповитаминоза D₃ у недоношенных детей.

3. Препарат обладает хорошей переносимостью, безопасностью и не вызывает побочных действий.

Перспективы дальнейших исследований. Необходимо продолжить изучение состояния иммунитета у недоношенных детей для более четкого представления о возрастной норме показателей иммунологической реактивности недоношенных детей в различных гестационных периодах. Изучение влияния различных видов пробиотиков на взаимосвязи иммунных механизмов у недоношенных детей позволит определить новые подходы к разработке методов профилактики различной патологии у детей, родившихся преждевременно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Квашнина Л. В. Иммуномодулирующие эффекты витамина D у детей / Л. В. Квашнина // Здоровье ребенка. — 2013. — № 7 (50). — С. 134–138.
2. Лифшиц К. Х. Роль кишечной микробиоты и пробиотиков в педиатрии / К. Х. Лифшиц // Вестник совр. клин. — 2013. — Т. 6, Вып. 1. — С. 41–44.
3. Перцева В. А. Характеристика гуморального иммунитета недоношенных новорожденных детей в зависимости от особенности течения неонатального периода / В. А. Перцева, Н. И. Захарова // РМЖ. — 2011. — № 31. — С. 1990–1994.
4. Association of subclinical vitamin D deficiency in newborns with acute lower respiratory infection and their mothers / Karatekin G., Kaya A., Salihoglu O. [et al.] // Eur. J. Clin. Nutr. — 2009. — № 63 (4). — P. 473–477.
5. Beard J. A. Vitamin D and the antiviral state / J. A. Beard, A. Bearden, R. Striker // J. Clin. Virol. — 2011. — Vol. 50, № 3. — P. 194–200.
6. Causes and timing of death in extremely premature infants from 2000 through 2011 / Patel R. M., Kandefer S., Walsh M. C. [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2015. — Vol. 372. — P. 331.
7. Cause-specific mortality of very preterm infants and antenatal events / Corchia C., Ferrante P., Da Frè M. [et al.] // J. Pediatr. — 2013. — Vol. 162. — P. 1125.
8. Dowling D. J. Ontogeny of early life immunity / D. J. Dowling, O. Levy // Trends Immunol. — 2014. — Vol. 35. — P. 299–310.
9. Frei R. Prebiotics, probiotics, synbiotics, and the immune system: experimental data and clinical evidence / R. Frei, M. Akdis, O'Mahony // Curr Opin Gastroenterol. — 2015. — Vol. 31 (2). — P. 153–8.
10. Histologic chorioamnionitis is associated with reduced risk of late-onset sepsis in preterm infants / Strunk T., Doherty D., Jacques A. [et al.] // Pediatrics. — 2012. — Vol. 129 (1). — P. 134–41. doi:10.1542/peds.2010–3493.

11. Klebanoff M. Epidemiology: the changing face of preterm birth / M. Klebanoff, S. Keim // Clin. Perinatol. — 2011. — Vol. 38. — P. 339—350. doi 10.1016/j.clp.2011.06.006.
12. Low serum 25-hydroxyvitamin D level and risk of urinary tract infection in infants / Yang J., Chen G., Wang D. [et al.] // Medicine Baltimore. — 2016. — Vol. 95 (27). doi 10.1371.
13. Mortality risk in preterm and small-for-gestational-age infants in low-income and middle-income countries: a pooled country analysis / Katz J., Lee A. C., Kozuki N. [et al.] // Lancet. — 2013. — Vol. 382. — P. 417.
14. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants: systematic review and meta-analysis / Arianna A., Davide G., Giovanni B. [et al.] // Italian Journal of Pediatrics. — 2015. — Vol. 41. — P. 89.
15. Szekeres-Bartho J. Immunological relationship between the mother and the fetus / J. Szekeres-Bartho // Int. Rev. Immunol. — 2002. — Vol. 21 (6). — P. 471—95.
16. Trial of Daily Vitamin D Supplementation in Preterm Infants / Natarajan C. K., Sankar M. J., Agarwal R. [et al.] // Pediatrics. — 2014. — Vol. 133, № 3. — P. 628—634.
17. Vieira A. T. The role of probiotics and prebiotics in inducing gut immunity / A. T. Vieira, M. M. Teixeira, F. S. Martins // Front Immunol. — 2013. — Vol. 4. — P. 445.

Пробіотики з вітаміном D₃ у профілактиці інфекційних захворювань у недоношених дітей

М.Л. Аряев¹, І.М. Шевченко¹, Х.М. Ель-Мезевгі¹, Н.В. Шевченко²

¹Одеський національний медичний університет, Україна

²Пологовий будинок №7, м Одеса, Україна

Мета — вивчення ефективності застосування пробіотика і вітаміну D з метою профілактики інфекційних захворювань у недоношених дітей.

Пацієнти і методи. Дослідження проведено на базі ОНМедУ — у неонатологічному відділенні пологового будинку № 7 м. Одеси. Першу групу склали 20 недоношених дітей, які отримували краплі БіоГаїя. Другу групу склали 19 недоношених новонароджених, які отримували краплі БіоГаїя з вітаміном D₃. 23 недоношені дитини контрольної групи не отримували вищезазначені препарати. При народженні і в 3–4-місячному віці проводилося комплексне імунологічне дослідження. Щомісяця відстежувалася захворюваність.

Результати. Ефективність застосовуваних препаратів оцінювалася за показниками захворюваності в групах і нормалізації показників імунограми. Найвища захворюваність спостерігалася в контрольній групі; показники захворюваності в першій і другій групі не мали статистично значущих відмінностей. У недоношених дітей, які не отримували пробіотик і вітамін D₃, відзначається підвищення рівня інфекційних захворювань у 1,2–1,8 разу, гіповітамінозу D₃ у 2,29 разу і кишкових кольок у 1,36 разу. За результатами досліджень показників різних ланок імунітету недоношених дітей необхідно відзначити найбільшу ефективність застосування пробіотика у поєднанні з вітаміном D₃.

Висновки. Комплексне застосування пробіотика і вітаміну D₃ є ефективним засобом профілактики інфекційних захворювань, функціональних порушень травного тракту і гіповітамінозу D₃ у недоношених дітей.

Ключові слова: імунітет, недоношені діти, пробіотики, вітамін D₃, профілактика, інфекційні хвороби.

Probiotics with vitamin D₃ in the prevention of infectious disease in premature infants

N.L. Aryaev¹, I.M. Shevchenko¹, H.M. El-Mezewghi¹, N.V. Shevchenko²

¹Odessa National Medical University, Ukraine

²Maternity Hospital №7, Odessa, Ukraine

Objective: to study of the efficacy of vitamin D₃ and probiotics for the prevention of infectious disease in premature infants.

Material and methods. This study was conducted by the Odessa National Medical University — the Neonatology Department of the Maternity Hospital № 7, Odessa, Ukraine. The first group included 20 preterm infants who received BioGaia drops. The second group included 19 preterm infants who received BioGaia drops with vitamin D₃. The control group included 23 premature infants, did not receive the above-mentioned drugs. At birth and at 3–4 months they underwent a comprehensive immunological research and the morbidity was monitored monthly.

Results. The effectiveness of the drugs was evaluated by studying the disease in groups and all parameters of the immunogram was balanced. The highest change was observed in the control group, while change in the first and the second group did not differ significantly from each other. Premature infants who did not receive the Probiotic and vitamin D₃, showed an increase in the rate of infectious diseases, vitamin D₃ deficiency and intestinal colic 1.2–1.8, 2.29 and 1.36 times, respectively. The results of the research show that for the best results the combination of Probiotics and Vitamin D₃ is necessary for prophylaxis in the immunity of preterm infants.

Keywords: immunity, premature infants, probiotics, vitamin D₃, prevention, infectious diseases.

Сведения об авторах:

Аряев Николай Леонидович — чл.-корр. НАМН України, д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрії №1 Одеського національного медичного університета.

Адрес: г. Одеса, пер. Валиховський 2; тел. (048) 740-52-49.

Шевченко Игорь Михайлович — к.мед.н., доц. каф. педиатрії №1 Одеського національного медичного університета. Адрес: г. Одеса, пер. Валиховський 2;

тел. (048) 740-52-49. (067) 482-68-63.

Ель-Мезевгі Хайтам Мустафа — аспірант каф. педиатрії №1 Одеського національного медичного університета. Адрес: г. Одеса, пер. Валиховський 2; тел.

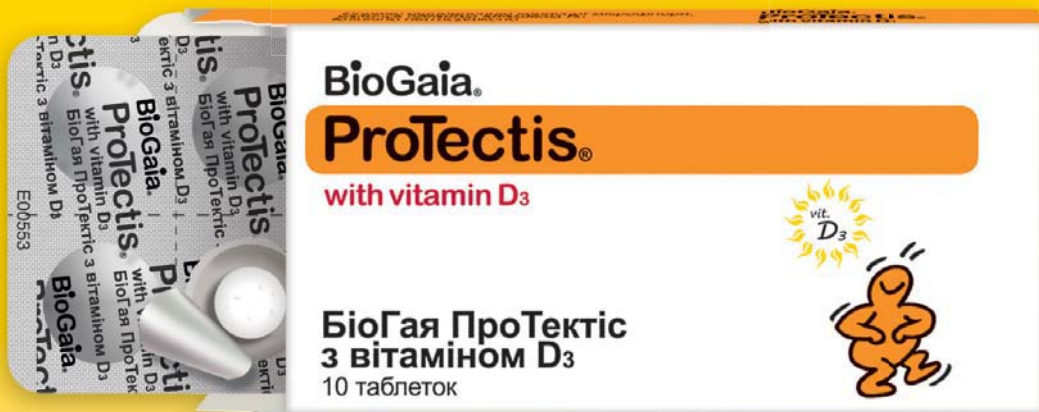
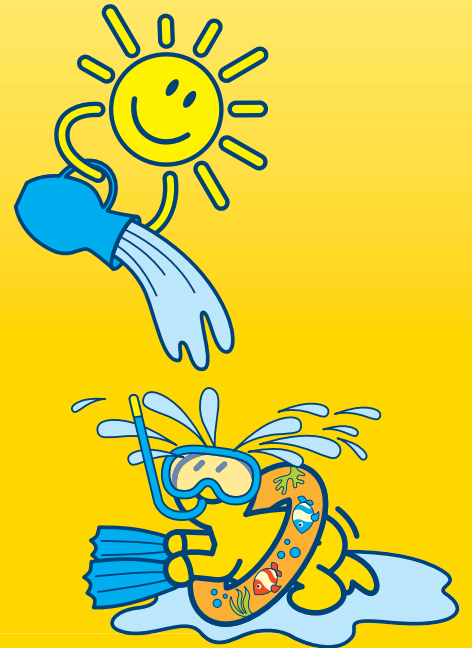
(048) 740-52-49. (093) 532-11-09.

Шевченко Наталья Владимировна — зав. отделением родильного дома №7. Адрес: г. Одеса, ул. Космонавтов, 11; тел. (048) 766-86-19.

Статья поступила в редакцию 01.02.2017 г.

БіоГая Протектіс з вітаміном D3

Разом корисніше для міцного імунітету!



L. reuteri DSM 17938 – 100 млн*



Вітамін D3 – 400 МО*

Разом корисніше для**

- Міцного імунітету – захисту організму від інфекцій
- Відновлення здорової мікрофлори травного тракту при дисбіозі
- Покращення метаболізму вітамінів, зокрема вітаміну D3

5 крапель або 1 таблетка 1 раз на добу. Без ГМО. Без консервантів. Не містить лактозу та білок молока.

Виробник: «БіоГая АБ», Швеція. www.biogaia.com.ua

* Міститься в одній дозі – 5 крапель або 1 таблетці. ** 1. Valeur N., Engel P. et al. Colonization and immunomodulation by *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 in the human gastrointestinal tract. *Appl Environ Microbiol.* – 2004. – V. 70. – P. 1176–1181. 2. Reuter G. The *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* Microflora of the Human Intestine: Composition and Succession. *Curr Issues Intest Microbiol.* – 2001. – V. 2. – P. 43–53. 3. Bjorkman P. Colonization of the human gastrointestinal tract by the lactic acid bacteria *Lactobacillus reuteri*. M. Sc. thesis / Dept. of Food Technology, University of Helsinki, Finland. – 1999. 4. Madsen K.L. et al. *Lactobacillus* species prevents colitis in interleukin 10 gene deficient mice // *Gastroenterol.* – 1999. – V. 116. – P. 1107–1114. 5. Indrio F. Prophylactic use of a probiotic in the prevention of a colic, regurgitation and functional constipation: an Italian multicentric study // *J. Jama Pediatrics.* – 2014. – № 1. 6. Агаджанян Н.А. Нормальна фізіологія. – М.: ООО «Мед. инф. агенство». – 2007. – С. 520. 7. Белоусов Ю.В., Белоусова О.Ю. Функциональные заболевания пищеварительной системы у детей. – Харьков: Изд-во. – 2005. – С. 252. 8. Боброва В.І. Роль мікробіоти у розвитку хронічного гастроуденіу у дітей // *Современная педиатрия.* – 2015. – № 6. – С. 109–112. 9. Бондаренко В.М. Молекулярно-генетические и молекулярно-биологические исследования представителей родов *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* // *Вестник РАМН.* – 2006. – № 1. – С. 18–24. 10. Димоблер М.А., Шатт Е. Оксесторол и активные метаболиты витамина D // *EULAR Publications.* – Basel. – Switzerland. – 1996. 11. Дюшова М.Ю. Заболевание пищеварительной системы у детей раннего возраста. – М.: ООО «Мед. инф. агенство». – 2010. – С. 304. 12. Дранник Г.Н., Курченко А.И., Дранник А.Г. Имунная система слепыых, физиологическая микрофлора и пробиотики. – Киев: ООО «Полиграф плюс». – 2009. – С. 141. 13. Кошкина Л.В. Что мы знаем о витамине D: мифы и реальность // *Здоров'я України, тематический, публикация № 4.* – 2011. 14. Корovina H.A., Zakarova I.N., Chepurin A.B. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена у детей: Руководство для врачей. – М. – 2005. – С. 70. 15. Хавин А.И. Микрофлора пищеварительного тракта. – М.: Фонд социальной педиатрии. – 2006. – С. 416. 16. Coccarolo P., Strisciuglio C., Martinelli M., Mele E., Greco L., Staiano A. *Lactobacillus reuteri* (DSM 17938) in infants with functional chronic constipation: a doubleblind, randomized, placebocontrolled study // *J. Pediatr.* – 2010. – V. 157 (4). – P. 598–602. 17. Di Mauro A., Neu J., Riezzo G., et al. Gastrointestinal function development and microbiota // *Ital. J. Pediatr.* – 2013. – V. 39 (15). – P. 1–7. Не є лікарськими засобами. На правах реклами. Існують протипоказання. Перед застосуванням ознайомтеь з інформацією, що на листках-вкладках. БіоГая Протектіс з вітаміном D3, краплі №05.03.02-03/22157 від 01.04.14 р., БіоГая Протектіс з вітаміном D3, таблетки №05.03.02-03/32615 від 23.07.15 р. ДМУА. BG.17.01.01