

УДК UDK 616.321-002+616.322-002.2-08

**A. Maya—Barrios<sup>1</sup>, K. Lira—Hernandez<sup>2</sup>, I. Jimenez—Escobar<sup>1</sup>, L. Hernandez<sup>1</sup>,  
A. Ortiz—Hernandez<sup>3</sup>, C. Jimenez—Gutierrez<sup>1</sup>,  
G. Lopez—Velazquez<sup>4</sup> and P. Gutierrez—Castrellon<sup>2,5</sup>**

## **БіоГая Продентіс рекомендовано при лікуванні фарингіту та тонзиліту у дітей. Рандомізоване контрольоване дослідження, 2021 р.\***

<sup>1</sup>Paediatric's Division, Hospital GEA, Calzada de Tlalpan 4800, 14080 Mexico City, Mexico

<sup>2</sup>Centre for Translational Research on Mother and Child Health, Hospital GEA, Calzada de Tlalpan 4800, 14080, Mexico City, Mexico

<sup>3</sup>Emergency Department, Instituto Nacional de Pediatría, Insurgentes sur 3700-C, 04530 Mexico City, Mexico

<sup>4</sup>Grupo de Investigación en Biomoléculas y Salud Infantil, Lab. EIMyT, Instituto Nacional de Pediatría, Insurgentes sur 3700-C, 04530 Mexico City, Mexico

<sup>5</sup>Sociedad Latino Americana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (LASPGHAN) & International Scientific Council for Probiotics, Tenango 22, 14340, Mexico City, Mexico; programacionmetabolica@gmail.com

Фарингіт і тонзиліт — найпоширеніші гострі респіраторні інфекції (ГРІ) у дітей віком  $\leq 5$  років. Аналіз опублікованих даних показав, що деякі пробіотики можуть скоротити частоту й тривалість ГРІ. У цьому дослідженні оцінено безпечність і ефективність *Limosilactobacillus reuteri* (*L. reuteri*) ATCC PTA 5289 та DSM 17938 для скорочення тривалості й тяжкості симптомів ГРІ. Це рандомізоване контрольоване дослідження включало дітей віком від 6 місяців до 5 років із фарингітом або тонзилітом. Досліджувані були рандомізовані й отримували пробіотичний продукт, що містить *L. reuteri* ATCC PTA 5289 та *L. reuteri* DSM 17938 (БіоГая Продентіс), або плацебо у вигляді крапель, що застосовувалися перорально протягом 10 днів як ад'юванти до використання нестероїдних протизапальних засобів. Основні результати вказують на зв'язок із тривалістю й тяжкістю симптомів ГРІ. Серед вторинних наслідків були виявлені зміни імуноглобуліну А слини та запальних біомаркерів. На 2-гу добу хвороби і протягом наступних днів у групі *L. reuteri* не було лихоманки ( $37,3 \pm 0,5^\circ\text{C}$  проти  $38,6 \pm 0,3^\circ\text{C}$ ,  $P < 0,05$ ). Починаючи з 3-ї доби сила болю в горлі ( $5 \pm 0,9$  проти  $8 \pm 1,2$ ,  $P < 0,05$ ) була нижчою в групі *L. reuteri*. Значні відмінності спостерігалися в групі *L. reuteri*, зокрема: за кількістю днів із нежиттю, закладеністю носа, днів незапланованих візитів до медичного закладу або відділення невідкладної допомоги, за рівнем фактора некрозу пухлини альфа (ФНП- $\alpha$ ), а також пов'язаних із цим витрат на лікування. Частота побічних ефектів була однаковою в обох групах. Таким чином, *L. reuteri* ATCC PTA 5289 в поєднанні з *L. reuteri* DSM 17938 (БіоГая Продентіс) є безпечним і ефективним допоміжним засобом для полегшення симптомів фарингіту або тонзиліту в дітей.

Ключові слова: *L. reuteri*, респіраторні інфекції, педіатрія.

### **Limosilactobacillus reuteri ATCC PTA 5289 and DSM 17938 as adjuvants to improve evolution of pharyngitis/tonsillitis in children: randomised controlled trial**

**A. Maya—Barrios<sup>1</sup>, K. Lira—Hernandez<sup>2</sup>, I. Jimenez—Escobar<sup>1</sup>, L. Hernandez<sup>1</sup>, A. Ortiz—Hernandez<sup>3</sup>, C. Jimenez—Gutierrez<sup>1</sup>,  
G. Lopez—Velazquez<sup>4</sup> and P. Gutierrez—Castrellon<sup>2,5</sup>**

<sup>1</sup>Paediatric's Division, Hospital GEA, Calzada de Tlalpan 4800, 14080 Mexico City, Mexico

<sup>2</sup>Centre for Translational Research on Mother and Child Health, Hospital GEA, Calzada de Tlalpan 4800, 14080, Mexico City, Mexico

<sup>3</sup>Emergency Department, Instituto Nacional de Pediatría, Insurgentes sur 3700-C, 04530 Mexico City, Mexico

<sup>4</sup>Grupo de Investigación en Biomoléculas y Salud Infantil, Lab. EIMyT, Instituto Nacional de Pediatría, Insurgentes sur 3700-C, 04530 Mexico City, Mexico

<sup>5</sup>Sociedad Latino Americana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (LASPGHAN) & International Scientific Council for Probiotics, Tenango 22, 14340, Mexico City, Mexico; programacionmetabolica@gmail.com

Pharyngitis and tonsillitis are the most common acute respiratory infections (ARIs) in children aged  $\leq 5$  years. The analysis of published data showed that some probiotics could decrease the frequency and number of days with ARIs. This study evaluated the safety and efficacy of *Limosilactobacillus reuteri* ATCC PTA 5289 and DSM 17938 to reduce the duration and severity of ARI symptoms. This randomised controlled trial included children aged from 6 months to 5 years, with pharyngitis or tonsillitis, who were randomised to receive a probiotic product containing *L. reuteri* ATCC PTA 5289 and *L. reuteri* DSM 17938 or placebo, as drops, ingested orally for 10 days as adjuvants to the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. The main outcomes were the duration and severity of ARI symptoms. The secondary outcomes were changes in salivary immunoglobulin A and inflammatory biomarkers. There was no fever on day 2 and subsequent days in the *L. reuteri* group ( $37.3 \pm 0.5^\circ\text{C}$  vs  $38.6 \pm 0.3^\circ\text{C}$ ,  $P < 0.05$ ). Beginning on day 3, the severity of sore throat ( $5 \pm 0.9$  vs  $8 \pm 1.2$ ,  $P < 0.05$ ) was lower in the *L. reuteri* group. Significant differences in the days with runny nose, nasal congestion, days of non-programmed visits to the medical office or emergency department, levels in tumoral necrosis factor-alpha (TNF-alpha) and related costs of treatment were observed in the *L. reuteri* group. The frequency of adverse events was similar between the groups. Therefore, *L. reuteri* ATCC PTA 5289 combined with *L. reuteri* DSM 17938 is a safe and effective adjunct to reduce the symptoms of pharyngitis or tonsillitis in children.

**Keywords:** *L. reuteri*, respiratory infections, paediatrics.

\*Переклад. Оригінал статті англійською мовою опублікований Beneficial Microbes, 2021; 12(2): 137-145. doi 10.3920/BM2020.0171.

**Біогая Продентис рекомендовано при ліченні фарингіта і тонзиліта у дітей.****Рандомізоване контроліроване дослідження, 2021 г.**

**A. Maya–Barríos<sup>1</sup>, K. Lira–Hernández<sup>2</sup>, I. Jimenez–Escobar<sup>3</sup>, L. Hernandez<sup>4</sup>, A. Ortiz–Hernandez<sup>5</sup>, C. Jimenez–Gutierrez<sup>1</sup>, G. Lopez–Velazquez<sup>4</sup> and P. Gutierrez–Castrellon<sup>2,5</sup>**

<sup>1</sup>Paediatric's Division, Hospital GEA, Calzada de Tlalpan 4800, 14080 Mexico City, Mexico

<sup>2</sup>Centre for Translational Research on Mother and Child Health, Hospital GEA, Calzada de Tlalpan 4800, 14080, Mexico City, Mexico

<sup>3</sup>Emergency Department, Instituto Nacional de Pediatría, Insurgentes sur 3700-C, 04530 Mexico City, Mexico

<sup>4</sup>Grupo de Investigación en Biomoléculas y Salud Infantil, Lab. EIMyT, Instituto Nacional de Pediatría, Insurgentes sur 3700-C, 04530 Mexico City, Mexico

<sup>5</sup>Sociedad Latino Americana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (LASPGHAN) & International Scientific Council for Probiotics, Tenango 22, 14340, Mexico City, Mexico; programacionmetabolica@gmail.com

Фарингіт і тонзиліт — найбільш розповсюджені гострі респіраторні інфекції (ОРИ) у дітей в віці <5 років. Аналіз опублікованих даних показав, що деякі пробіотики можуть скоротити частоту і тривалість ОРИ. В цьому дослідженні оцінені безпеку і ефективність *Limosilactobacillus reuteri* (*L. reuteri*) ATCC PTA 5289 і DSM 17938 для скорочення тривалості і тяжкості симптомів ОРИ. Це рандомізоване контроліроване дослідження включало дітей в віці від 6 місяців до 5 років з фарингітом або тонзилітом. Досліджувані були рандомізовані і отримували пробіотичний продукт, що містить *L. reuteri* ATCC PTA 5289 і *L. reuteri* DSM 17938 (Біогая Продентис), або плацебо в формі крапель, які застосовувалися перорально протягом 10 днів як ад'юванти до прийому нестероїдних протизапальних препаратів. Основні результати вказують на зв'язок між тривалістю і тяжкістю симптомів ОРИ. Серед вторинних наслідків були виявлені зміни іммуноглобуліна А слини і запальних біомаркерів. На 2-й день захворювання і протягом наступних днів у групі *L. reuteri* не було лихоманки ( $37,3 \pm 0,5^\circ\text{C}$  проти  $38,6 \pm 0,3^\circ\text{C}$ ,  $P < 0,05$ ). Починаючи з 3-го дня сила болю в горлі ( $5 \pm 0,9$  проти  $8 \pm 1,2$ ,  $P < 0,05$ ) була нижче в групі *L. reuteri*. Значні відмінності спостерігалися в групі *L. reuteri*, зокрема: по кількості днів з насморком, заложеністю носа, днів незапланованих візитів до медичного закладу або відділення неотложної допомоги, по рівню фактора некрозу пухли альфа ( $\text{ФНО-}\alpha$ ), а також зв'язаних з цим витрат на лікування. Частота побічних ефектів була однаковою в обох групах. Таким чином, *L. reuteri* ATCC PTA 5289 в поєднанні з *L. reuteri* DSM 17938 (Біогая Продентис) є безпечним і ефективним допоміжним засобом для зменшення симптомів фарингіта або тонзиліта у дітей.

**Ключові слова:** *L. reuteri*, респіраторні інфекції, педіатрія.

## 1. Вступ

Гострі респіраторні інфекції (ГРІ) у дітей є однією з проблем громадської охорони здоров'я, і незалежно від регіону світу в дітей може виникати від 3 до 10 епізодів ГРІ щорічно (Chonmaitree та співавт., 2008; Monto та співавт., 1971; Wald та співавт., 1991). Близько 85% усіх ГРІ припадає на інфекції верхніх дихальних шляхів (ІВДП), з яких найпоширенішими є фарингіт і тонзиліт (Jain та співавт., 2001; Peasah та співавт., 2015; Singh & Nayar, 1996; Tambe та співавт., 1999). Більш того, 70–80% цих інфекцій викликані вірусами, причому на риновірус, коронавірус і аденовірус припадає 40–60% від загального числа випадків (Bisno, 2001). У разі бактеріальних інфекцій бета-гемолітичний стрептокок групи А (БГСА) являє собою один із найпоширеніших інфекційних агентів (Shaikh та співавт., 2010). У більшості випадків лікування ІВДП здійснюється амбулаторно, а інфекції пов'язані зі значними прямими й непрямими витратами та суттєвими погіршеннями якості життя (Peasah та співавт., 2015). На жаль, незважаючи на те, що ГРІ зазвичай проходять самостійно, а понад 70% мають вірусну етіологію, використання антибіотиків для лікування залишається стандартизованим в усьому світі. Наприклад, у Німеччині 33–75% дітей та підлітків віком до 15 років проходять антибактеріальну терапію

для лікування ІВДП (Holstiege & Garbie, 2013). Таке неналежне застосування антибіотиків зазвичай призводить до розвитку бактеріальної резистентності, порушення нормального балансу мікробіоти людини та колонізації патогенів (Andrews та співавт., 2012; Lange та співавт., 2016). Деякі з медичних приписів регламентують, що бактеріальні ІВДП, особливо БГСА, слід лікувати антибіотиками для уникнення ускладнень (AAP, 2006; AFSS, 2003; Bisno та співавт., 2002; Gerber та співавт., 2009; NGCH, 2001; Snow та співавт., 2001), тоді як інші наголошують, що навіть БГСА є доброякісним самовиліковним захворюванням, і рекомендують призначати антибіотики тільки в окремих випадках для запобігання розвитку резистентності (De Meyere & Matthys, 1999; NICE, 2008; SIGN, 2010; Starreveld та співавт., 2008). Когортне дослідження, проведене в закладах первинної медико-санітарної допомоги з понад 3 млн епізодів ГРІ, показало, що кількість випадків, які потребують лікування антибіотиками для запобігання одного ускладнення (наприклад, середнього отиту), становить 4000; а автори дійшли висновку, що застосування антибіотиків у всіх випадках ІВДП є неефективним із точки зору витрат (Petersen та співавт., 2007). Застосування пробіотиків як ад'ювантів у лікуванні або профілактиці ІВДП у дітей оцінено в декількох

дослідженнях, а з 2001 р. з цієї проблематики опубліковано близько 45 рандомізованих контрольованих досліджень (РКД). Нещодавно Wang та співавт. (2016) проведено систематичний огляд й метааналіз для оцінювання ефективності пробіотиків як ад'ювантів у дітей з ІВДП. З аналізу встановлено, що споживання пробіотиків значно зменшує кількість суб'єктів, у яких спостерігається хоча б один епізод інфекції дихальних шляхів (відносний ризик 0,89; 95% довірчий інтервал [ДІ], 0,82–0,96;  $P=0,004$ ), кількість днів з ІВДП на дитину (середня різниця [СР], -0,16; 95% ДІ, -0,29–0,02;  $P=0,03$ ) і пропущених днів у дитячому закладі чи школі (СР, -0,94; 95% ДІ, від -1,72 до -0,15;  $P=0,02$ ) (Wang та співавт., 2016). У декількох дослідженнях показано позитивний ефект *Limosilactobacillus (Lactobacillus) reuteri* для профілактики ІВДП у дітей (Agustina та співавт., 2012; Gutierrez—Castrellon та співавт., 2014; Weizman та співавт., 2005). Weizman та співавт. (2005) опубліковано подвійне сліпе плацебо контрольоване рандомізоване дослідження, проведене в дитячих закладах Ізраїлю за участю дітей віком від 4 до 10 місяців. *Limosilactobacillus reuteri (L. Reuteri)* ATCC 55730, *Bifidobacterium lactis* BB-12 або плацебо введено 68, 73 та 60 дітям відповідно; дослідженням встановлено, що серед дітей, які отримували *L. reuteri*, було менше епізодів респіраторних інфекцій (Weizman та співавт., 2005). Agustina та співавт. (2012) опубліковано РКД серед здорових дітей віком 1–6 років, які отримували *Lacticaseibacillus (Lactobacillus) casei* CRL431 ( $n=120$ ) або *L. reuteri* DSM 17938 ( $n=124$ ). У цьому дослідженні не виявлено значного впливу на ІВДП (Agustina та співавт., 2012). Нашою групою проведено РКД серед здорових дітей віком 6–36 місяців, що відвідують денні дитячі заклади, в якому досліджувані отримували *L. reuteri* DSM 17938,  $10^8$  КУО ( $n=168$ ) або плацебо ( $n=168$ ) протягом 3 місяців, з подальшим спостереженням протягом 3 місяців без застосування добавок. У дослідженні показано, що *L. reuteri* DSM 17938 значно знижує частоту і тривалість інфекцій дихальних шляхів як через 3, так і через 6 місяців ( $P<0,05$ ). Крім того, в групі *L. reuteri* значно скоротилися: частота відвідувань лікаря, застосування антибіотиків, пропуски днів у дитячих закладах, а також пропуски робочих днів батьками ( $P<0,05$ ). Аналіз витрат і вигод показав значне зниження витрат у групі дітей, які отримували *L. reuteri*. Про жодні побічні

ефекти, пов'язані з досліджуванним продуктом, не повідомлялося (Gutierrez—Castrellon та співавт., 2014).

Це дослідження зосереджено на оцінці безпечності та ефективності *L. reuteri* ATCC PTA 5289 у поєднанні з *L. reuteri* DSM 17938 як ад'юванта до нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) двічі на добу протягом 10 діб у дітей з ІВДП віком від 6 місяців до 5 років. Штами *L. reuteri* DSM 17938 та ATCC PTA 5289 обрано через властиві їм противірусну та антимікробну дію та вплив на імунну систему й цілісність слизових оболонок. Обидва штами здатні продукувати реутерін, речовину, що має як противірусну, так і антимікробну дію (Ang та співавт., 2016; Spinler та співавт., 2008). Цікаво, що ці штами продукують реутерін також при зростанні в біоплівках. Штам ATCC PTA 5289 активніший при утворенні біоплівок, ніж материнський штам DSM 17938, ATCC 55730 (Jones & Versalovic, 2009; Rosander та співавт., 2008). Також повідомлено, що штами *L. reuteri* збільшують концентрацію секреторного імуноглобуліну (Ig)A (Mu та співавт., 2018), що може бути важливим фактором захисту від патогенів. Також показано, що різні штами *L. reuteri* захищають цілісність культивованих епітеліальних клітин кишечника від згубного впливу ентеротоксигенних *Escherichia coli* за рахунок збільшення експресії довшої ізоформи зонуліну (ZO)-1, підтримки експресії E-кадгерину та придушення індукції інтерлейкіну (IL)-6 та фактора некрозу пухлини альфа (ФНП- $\alpha$ ), (Karimi та співавт., 2018).

## 2. Матеріали та методи

### Дизайн дослідження, етика та інформована згода

Це рандомізоване подвійне сліпе плацебо контрольоване дослідження схвалено Комітетом із досліджень та Комітетом етичних досліджень лікарні Hospital General Dr. Manuel Gea Gonzalez, ID 39–141–2017 та зареєстровано на сайті ClinicalTrials.gov ID NCT03377374. Кожним із батьків або законним опікуном підписано форму інформованої згоди перед залученням дітей до цього дослідження. Учасників набрано в Центрі з догляду за дітьми та дитячому відділенні невідкладної допомоги в лікарні загального профілю Dr. Manuel Gea Gonzalez, Міністерства охорони здоров'я Мексики.

### Відбір учасників

Діти віком від 6 місяців до 5 років обох статей, що народилися в строк із масою тіла при народженні  $>2500$  г та з аналогічним соціаль-

но-економічним походженням, були залучені до дослідження, якщо в них спостерігався фарингіт і/або тонзиліт відповідно до інтересів цього дослідження. Фарингіт діагностовано як наявність болю в горлі, лихоманки та болю під час ковтання. Візуально глотка має припухлість, почервоніння та вкрита густим слизовим матеріалом. Тонзиліт діагностовано як набряк або почервоніння мигдаликів із виділеннями, лихоманкою і болем під час ковтання.

Діти були вилучені з когорти, якщо в них відмічалися рекурентні ГРІ ( $\geq 8$  нових епізодів середнього отиту,  $\geq 2$  серйозні інфекції носових пазух або  $\geq 2$  випадки пневмонії протягом останніх 12 місяців); в анамнезі  $\geq 2$  інвазивні інфекції (менінгіт, целюліт, остеомієліт, сепсис), затримка розвитку, хронічна діарея; рецидивні глибокі абсцеси шкіри або органів; стійкий поверхневий кандидоз після 1 року життя; застосування антибіотиків при респіраторних інфекціях протягом  $\geq 2$  місяців за останні 12 місяців; гастроєзофагеальний рефлюкс; atopічні захворювання (алергічний риніт або астма); недавній (протягом попередніх 4 тижнів) вплив пробіотиків, пребіотиків або антибіотиків із додаванням пробіотиків за 2 тижні до включення в дослідження та протягом періоду дослідження.

#### Результати дослідження та розмір вибірки

Первинним результатом була тривалість симптомів із боку верхніх дихальних шляхів і сила болю в горлі. Шкала FLACC оцінки обличчя, ніг, активності, плачу та спокою дає змогу оцінити силу болю (біль у горлі) за виразом обличчя, рухами ніг, активністю, характером плачу та рівнем розрядів із мінімальним балом від 0 до максимального 10 (Merkel та співавт., 1997). Вторинними критеріями були частота ринореї, нападів кашлю, закладеності носа, епізодів хрипіння, порушення сну, кількість діб із лихоманкою (температура  $>37,5^{\circ}\text{C}$ , яку вимірювали 4 рази на добу за допомогою стандартизованих термометрів, та із зазначенням максимального значення протягом доби); кількість дітей, які отримують лікування антибіотиками; загальна кількість діб використання антибіотиків [потребу в антибіотиках оцінювали за Прагматичною шкалою оцінки фарингіту (Pragmatic Scoring System for Pharyngitis), яка враховує вік дітей, наявність болючих шийних вузлів, ознаки головного болю, петехії на піднебінні, біль у животі, раптовий початок симптоматики, кон'юнктивіт, нежить або діарея з показником  $>3$ , що потребує застосування антибіотиків

(Joachim та співавт., 2010)]; кількість відвідувань медичного закладу чи відділення невідкладної допомоги; дні відсутності в центрі догляду за дітьми; частота побічних ефектів; етіологія респіраторної інфекції та зміна запальних біомаркерів слини [запальна реакція: С-реактивний білок, IL-1b, IL-8, IL-6 та ФНП- $\alpha$ ; протизапальна відповідь: sIgA та IL-10 й модуляція імунної відповіді: наявність розчинних рецепторів (sTLR)-2 (sTLR)-2, sTLR4 та sCD14]. Дотримання схеми застосування препарату вимірювали за допомогою підрахунку крапель досліджуваного препарату, що залишився, який батьків просили повернути на 10-ту добу після рандомізації. Беручи до уваги первинний результат із різницею між групами за тривалістю симптомів не менше  $24\pm 8$  год, помилку першого роду 5%, потужність критерію 80% і використовуючи статистичне програмне забезпечення «Stata SE» версії 16.0 (StataCorp LLC, College Station, TX, USA), розраховано мінімальний розмір вибірки  $30\pm 5$  дітей (з втратами під час спостереження).

#### Препарат та дозування

Краплі BioGaia Продентіс з *L. reuteri* (DSM 17938 та ATCC PTA 5289) вводили перорально в загальній добовій дозі  $4\times 10^8$  КУО протягом 10 діб. П'ять крапель, що містять  $2\times 10^8$  КУО, застосовували двічі на добу (вранці та ввечері). Активний препарат дослідження складався з ліофілізованих *L. reuteri*, суспендованих у суміші тригліцеридів із середньою довжиною ланцюга фармацевтичної якості та соняшникової олії. Краплі плацебо мали ідентичні інгредієнти, за винятком того, що в них не було бактерій. Досліджувані продукти, ідентичні за смаком та упаковкою, надані компанією «BioGaia AB» (Стокгольм, Швеція). Для гарантії життєздатності живих бактерій досліджувані продукти зберігали в холодильнику (від  $+2$  до  $8^{\circ}\text{C}$ ) протягом періоду дослідження. Аналіз життєздатності показав, що штами в олії були стабільними. Партія 7DTW117 і партія 6DTW256, використані для цього випробування, показали такі концентрації (КУО/5 крапель):  $7,0\times 10^8$ ,  $7,9\times 10^8$ ,  $7,0\times 10^8$ ,  $4,07\times 10^8$  та  $6,97\times 10^8$  на 3, 6, 12, 18 та 21-й місяць відповідно. Кожну дитину випадково розподілили до пробіотичної або контрольної групи після централізованої процедури рандомізації.

#### Дослідження

Після підписання батьками інформованої згоди рандомізували дітей з використанням техніки збалансованого блокування до групи пробіотиків або плацебо. Слепа рандомізація

виконувалися спонсором «BioGaia AB» (Стокгольм, Швеція) з використанням вебсайту randomisation.com (<http://www.randomisation.com>). Демографічні дані, історія хвороби та фізичне обстеження, у тому числі показники життєво важливих функцій та антропометрії, збирали в усіх відповідних учасників під час первинного візиту. Зразки з носоглотки отримували з використанням нейлон-специфічних респіраторних мазків (Copan Diagnostics) для визначення етіології з використанням «Luminex» (Abbott Diagnostics, Abbott Park, MI, USA). Зразки слини отримували й підготовлювали протягом 1 год після забору. Коктейль інгібіторів протеаз (Sigma Aldrich, St. Louis, MO, USA), 2 мкл/мл слини і ортованадат натрію (400 мМ, Sigma Aldrich) та 3 мкл/мл слини додавали до кожного зразка, який потім центрифугували при 4°C й 1500 x г протягом 15 хв. Потім зразки слини поділяли на аліквоти та заморожені при -80°C до проведення аналізу. Аналіз рівнів sIgA проводили, як описано вище (Lopez–Velazquez та співавт., 2015), а IL-1b, IL-8, IL-6, CRP, ФНП- $\alpha$ , IL-10, sTLR2, sTLR4 та sCD14 у слині вимірювали за допомогою ELISA. Батьків або законних опікунів інструктували, як заповнювати щоденник для запису симптомів протягом періоду дослідження. Протягом періоду лікування кожні 48 год спеціально призначений дослідник телефонував батькам, щоб перевірити прогрес лікування, наявність будь-яких побічних ефектів або іншу інформацію, важливу для дослідження. Через 10 днів після рандомізації проводили фізикальне обстеження, включаючи показники життєво важливих функцій та антропометрії.

Далі отримували другий зразок слини для оцінки sIgA і запальних біомаркерів. Коли на основі Прагматичної системи оцінки фарингіту приймали рішення почати лікування антибіотиками, першим варіантом був амоксицилін+клавуланат 45 мг/кг/добу 2 рази/добу протягом 7 днів. У пацієнтів з алергією на пеніцилін в анамнезі антибіотиком другого вибору був кларитроміцин 7,5 мг/кг/добу 2 рази/добу протягом 7 днів. Застосування антибіотиків реєстрували в щоденнику та електронній формі історії хвороби. Витрати на дитину (у доларах США), пов'язані з візитами відділення невідкладної допомоги або амбулаторного відділення через епізоди з верхніми дихальними шля-

хами під час дослідження, а також витрати, пов'язані із застосуванням протизапальних препаратів, жарознижувальних засобів або антибіотиків, підсумовували і включали в аналіз результатів для кожної групи.

### Статистичний аналіз

Застосовано статистичний підхід «наміру лікувати» (intention-to-treat – ІТТ)<sup>1</sup>. Рандомізовані суб'єкти, які відповідали критеріям залучення й не мали жодного з критеріїв вилучення, які отримували досліджуваній продукт не менше 3 днів і які після рандомізації надали дані для первинних результатів, включили до аналізу ІТТ. Тривалість застосування досліджуваного препарату та дотримання схеми застосування підсумували для кожної групи. Зміни в тривалості й тяжкості респіраторних симптомів, тривалості лихоманки, застосуванні антибіотиків, кількості відвідувань медичного кабінету, кількості відвідувань відділення невідкладної допомоги, кількості пропущених днів у дитячих закладах і пов'язані з цим витрати порівняли за допомогою t-тесту. Частоту побічних ефектів у кожній групі порівняли за допомогою критерію хі-квадрат або тесту Фішера. Рівні IgA в слині та рівні запальних біомаркерів у слині порівняли між групами за допомогою t-тесту. Частоту виявлення вірусних або бактеріальних агентів у кожній групі порівняли із застосуванням критерію хі-квадрат або тесту Фішера. Відмінності вважалися значущими, якщо значення  $P < 0,05$ . Програмне забезпечення Stata 15.0 для Mac використали для виконання всіх статистичних аналізів.

### 3. Результати

До дослідження залучено 70 дітей, рандомно відібраних для застосування *L. reuteri* (n=35) і плацебо (n=35) (рис. 1). Кількість хлопчиків й дівчаток у групах була однаковою. Вік дітей становив  $2,1 \pm 0,8$  року в групі *L. reuteri* та  $2,4 \pm 1,1$  року в групі плацебо (значення  $P$  незначуще). При залученні до дослідження дітей статистично значущих відмінностей не виявлено за такими параметрами: кількість днів симптоматики до залучення до дослідження; тривалість лихоманки та сила болю в горлі (за шкалою FLACC); симптоми; застосування протизапальних препаратів і рівні sIgA й запальних маркерів (табл. 1).

<sup>1</sup>Метод аналізу результатів проспективного рандомізованого дослідження, в якому всі рандомізовані учасники залучаються до статистичного аналізу й аналізуються відповідно до групи, до якої вони спочатку залучені, незалежно від того, яке лікування (якщо таке проводилося) вони отримували

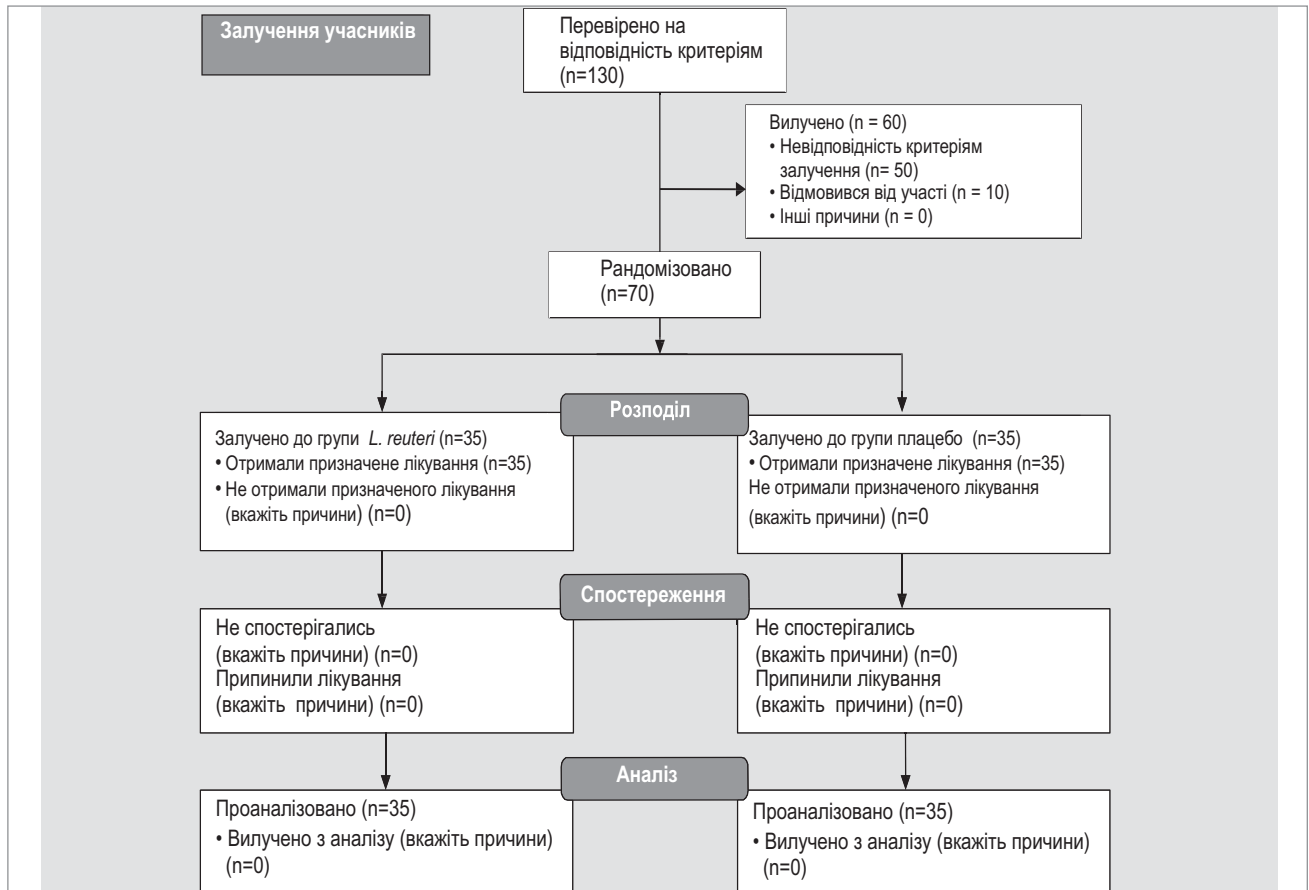


Рис. 1. Блок-схема CONSORT

Таблиця 1

**Вихідні характеристики на початку дослідження**

Параметр <sup>1</sup>	Група <i>Limosilactobacillus reuteri</i> (n=35)	Група плацебо (n=35)
Вік, у роках (середнє ± СВ)	2,1±0,8	2,4±1,1
Кількість дівчаток [абс. (%)]	19 (55)	18 (52)
Кількість діб із респіраторними симптомами до залучення (середнє ± СВ)	0,8±0,2	1,0±0,3
Кількість діб із лихоманкою (середнє ± СВ)	0,7±0,4	0,9±0,6
Сила болю в горлі (шкала FLACC) (середнє ± СВ)	8±5	9±4
Ринорея [абс. (%)]	25 (71)	24 (68)
Епізоди кашлю [абс. (%)]	20 (58)	21 (60)
Закладеність носа [абс. (%)]	11 (32)	10 (29)
Епізоди хрипіння [абс. (%)]	10 (29)	11 (32)
Порушення сну [абс. (%)]	11 (32)	10 (29)
Застосування НПЗП [абс. (%)]	31 (88)	29 (83)
<i>Біомаркери слини (середнє ± СВ)</i>		
IgA (мг/мл)	13,2±8,1	12,9±10,3
IL-1бета (пг/мл)	42±12,1	38±9,9
IL-8 (пг/мл)	223±93	211±78
IL-6 (пг/мл)	8,4±1,2	9,2±1,8
C-реактивний білок (мг/л)	1,22±0,44	1,30±0,52
ФНП-α (пг/мл)	7,2±1,3	6,9±0,8
IL-10 (пг/мл)	5,5±2,1	5,8±1,9
sTLR2 (пг/мл)	330±30	282±90
sTLR4 (пг/мл)	1005±280	998±116
sCD14 (пг/мл)	2000±305	1892±224

Примітка. <sup>1</sup> СВ = стандартне відхилення; FLACC = шкала оцінювання обличчя, ніг, активності, плачу та спокою; НПЗП = нестероїдні протизапальні засоби; IgA = імуноглобулін А; IL = інтерлейкін; ФНП = фактор некрозу пухлини; sTLR = розчинний Toll-подібний рецептор.

Таблиця 2

Етіологія інфекцій верхніх дихальних шляхів [абс. (%)]<sup>1</sup>

Мікроорганізм	Група <i>Limosilactobacillus reuteri</i> (n=35)	Група плацебо (n=35)
Риновірус	30 (11)	32 (11)
Аденовірус	28 (10)	31 (10)
Грип А	12 (4)	16 (6)
Грип В	18 (6)	12 (4)
Респіраторно-синцитіальний вірус	7 (2)	6 (2)
Коронавірус	3 (1)	2 (1)
<i>Moraxella catarrhalis</i>	2 (1)	3 (1)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6 (2)	4 (2)

Примітка: <sup>1</sup> – цифри не є 100%, бо наявні змішані інфекції.

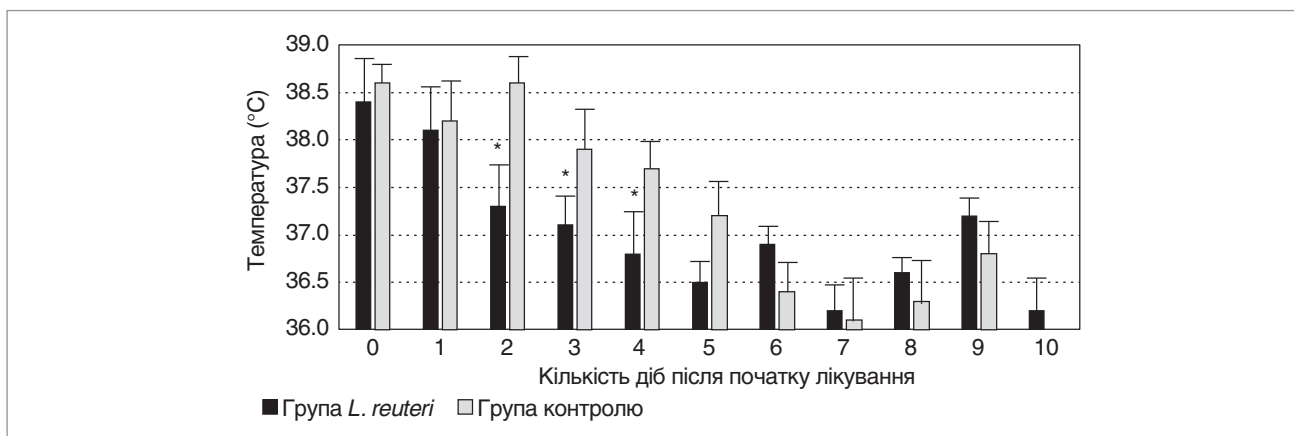


Рис. 2. *Limosilactobacillus reuteri* та розвиток лихоманки в дітей із фарингітом/тонзилітом

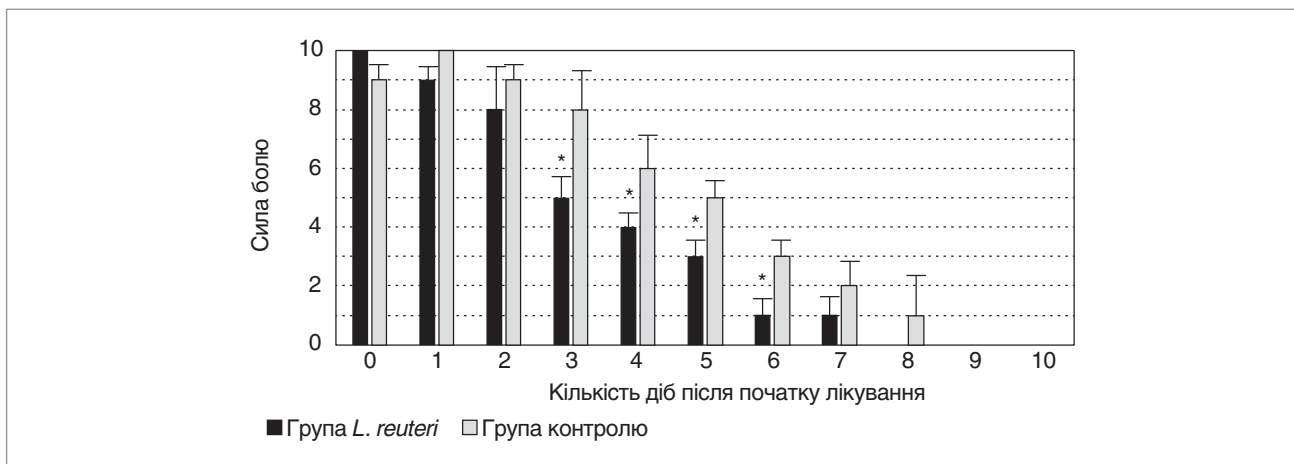


Рис. 3. FLACC шкала оцінювання обличчя, ніг, активності, плачу та спокою в дітей із фарингітом/тонзилітом

Етіологія фарингіту або тонзиліту також була подібною в цих групах (табл. 2). Наприкінці дослідження спостерігалися суттєві відмінності щодо тривалості проявів респіраторних симптомів ( $3,1 \pm 0,8$  проти  $5,2 \pm 1,4$ ,  $P < 0,05$ ), кількості днів із лихоманкою ( $1,8 \pm 0,4$  проти  $3,6 \pm 0,6$ ,  $P < 0,05$ ), сили болю в горлі (шкала FLACC  $5 \pm 1,2$  проти  $8 \pm 3,4$ ,  $P < 0,05$ ), нежиттю, закладеності носа, днів незапланованих відвідувань медичного закладу або відділення невідкладної допомоги та пов'язаних із цим витрат на користь групи *L. reuteri*.

У групі *L. reuteri* не було лихоманки на 2-гу і протягом наступних днів ( $37,3 \pm 0,5$  проти

$38,6 \pm 0,3^\circ\text{C}$ ,  $P < 0,05$ ) (рис. 2 і 3). Значні відмінності також виявлені відносно ФНП- $\alpha$  на користь групи *L. reuteri* ( $3,8 \pm 0,7$  проти  $5,9 \pm 0,4$  пг/мл,  $P < 0,05$ ) (табл. 3).

Частота побічних ефектів виявилась однаковою в обох групах (табл. 4). Дотримання схеми застосування досліджуваних препаратів становило 98% і 97% для груп *L. reuteri* і плацебо відповідно.

#### 4. Обговорення та висновки

Інфекції верхніх дихальних шляхів є найпоширенішою гострою інфекцією в дітей віком до 5 років, що значно впливає на гро-

Таблиця 3

Аналіз первинних і вторинних результатів на 10-ту добу

Параметр <sup>1</sup>	Група <i>Limosilactobacillus reuteri</i> (n=35)	Група плацебо (n=35) <sup>2</sup>
<i>Первинні результати</i>		
Тривалість симптомів (діб) (середнє ± СВ)	3,1±0,8	5,2±1,4*
Сила болю в горлі (шкала FLACC) (середнє ± СВ)	5,0±1,2	8,0±3,4*
<i>Вторинні результати</i>		
Ринорея [абс. (%)]	6 (17)	15 (43)*
Епізоди кашлю [абс. (%)]	6 (17)	7 (21)
Закладеність носа [абс. (%)]	3 (8)	10 (28)*
Епізоди хропіння [абс. (%)]	4 (12)	5 (14)
Порушення сну [абс. (%)]	3 (8)	4 (11)
	1,8±0,4	3,6±0,6*
Застосування антибіотиків [абс. (%)]	2 (6)	4 (12)
Кількість незапланованих відвідувань лікаря або відділення невідкладної допомоги (середнє ± СВ)	0,8±1,1	1,4±1,2*
Кількість днів відсутності в дитячому закладі (середнє ± СВ)	3,2±0,9	2,9±1,1
Середня вартість на дитину (дол. США), (середнє ± СВ)	71±10	101±19*
ФНП-α (пг/мл), (середнє ± СВ)	3,8±0,7	5,9±0,4*

Примітки: <sup>1</sup> – СВ = стандартне відхилення; FLACC = шкала оцінювання обличчя, ніг, активності, плачу та спокою; ФНП = фактор некрозу пухлини; <sup>2</sup> \* – P<0,05, або незначуще.

Таблиця 4

Частота побічних ефектів, розподілена за віковими групами

Побічний ефект		Група <i>Limosilactobacillus reuteri</i>	Група плацебо
6–12 міс (n=28)	загострення ринореї [абс. (%)]	7 (25)	6 (21)
	зміна консистенції випорожнень [абс. (%)]	3 (11)	4 (14)
	біль у животі [абс. (%)]	1 (3)	2 (7)
1–3 років (n=42)	загострення ринореї [абс. (%)]	5 (12)	4 (9)
	зміна консистенції випорожнень [абс. (%)]	1 (2)	2 (5)
	біль у животі [абс. (%)]	7 (17)	8 (19)

мадське здоров'я в усьому світі та є значним економічним тягарем для пацієнтів із цим захворюванням. Частота ІВДП значно збільшується в дітей, які відвідують дитячі заклади, у зв'язку з більшою кількістю патогенів, з якими вони контактують (Thrane та співавт., 2001). Істотна супутня проблема пов'язана із застосуванням антибіотиків, хоча більшість цих захворювань викликана вірусами, як це спостерігалось в нашому дослідженні, а також у попередніх дослідженнях. Хоча ми не спостерігали значних відмінностей у застосуванні антибіотиків у цьому дослідженні, вживання пробіотиків у ньому могло знизити необхідність використання антибіотиків, а, отже, й знизити частоту побічних ефектів, які спостерігаються через неправильне застосування антибіотиків. У контрольній групі дітей у нашому дослідженні ми спостерігали збереження лихоманки та болю в горлі до 5-ї доби вживання добавки (плацебо). Такі обставини зазвичай спонукають батьків шукати терапевтичні альтернативи, що можуть сприяти полегшенню таких симптомів, як лихоманка, біль і запалення. Нещодавно

опубліковано систематичний огляд із метааналізом, що мав на меті оцінити ефективність різних штамів пробіотиків як ад'ювантів у лікуванні ІВДП у дітей, які відвідують дитячі заклади. Аналіз 12 клінічних випробувань за участю понад 4500 дітей показав, що деякі специфічні штами значно скорочують тривалість ІВДП (Pilmann-Laursen & Hojsak, 2018). Наше РКД із доказом концепції показало, що препарат із комбінацією двох штамів *L. reuteri* (ATCC PTA 5289 та DSM 17938) зменшує не тільки тривалість діб лихоманки та болю в горлі, але й інші респіраторні симптоми, такі як ринорея й закладеність носа, що викликають значний дискомфорт у маленьких дітей. Важливість цього дослідження полягає не тільки у виявленому клінічному впливі, але й у зниженні пов'язаних із цим витрат, що, враховуючи частоту ГРІ, які спостерігаються в дітей віком до 5 років, безсумнівно, має велике значення з точки зору суспільної охорони здоров'я та впливу на якість життя. У 2014 р. наша дослідницька група показала в аналогічному дослідженні, проведеному в дитячих закладах,



що застосування одного з досліджуваних штамів (*L. reuteri* DSM DSM 17938) є економічно вигідним за рахунок зниження витрат, пов'язаних із комплексним лікуванням ГРІ (Gutierrez-Castrellon та співавт., 2014). У цьому дослідженні ми показали, що використання такої комбінації штамів *L. reuteri* може бути стратегічно й економічно ефективно виправданим. Однією із сильних сторін цього дослідження є те, що ми проаналізували не тільки клінічні прояви та етіологічний профіль ІВДП, але й імунотропний профіль досліджуваного типу ад'юванта. Слабкою стороною цього дослідження є невелика вибірка, що обмежує можливість екстраполяції результатів на інші групи населення. Хоча ми виявили значні відмінності між групами, які виявилися достатньо істотними,

щоб сформулювати певні рекомендації, бажано підтвердити отримані результати в наступному клінічному випробуванні з більшим обсягом вибірки, що дало б змогу оцінити вплив певних коваріат, які можуть виявити певні змінні в даних остаточного результату. Ґрунтуючись на отриманих нами результатах, ми дійшли висновку, що *L. reuteri* ATCC РТА 5289 в поєднанні з *L. reuteri* DSM 17938 (БіоГая Продентіс) є ад'ювантом для зменшення тривалості й тяжкості клінічних симптомів у дітей з фарингітом або тонзилітом. Завдяки протизапальній дії ця комбінація штамів знижує тривалість лихоманки та інтенсивність болю в горлі.

**Конфлікт інтересів.** Жодний з авторів не повідомляє про потенційні конфлікти інтересів.

## REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Agence Francaise de Securite Sanitaire des Produits de Sante Clin (AFSS), 2003. Systemic antibiotic treatment in upper and lower respiratory tract infections: official French guidelines. *Clinical Microbiology and Infection* 9: 1162–1178.
- Agustina, R., Kok, F.J., van de Rest, O., Fahmida, U., Lukito, W., Feskens, M.E.J., Van den Heuvel, E.G.H.M., Alber, R. and Bovee—Oudenhoven, I.M.J., 2012. Randomized trial of probiotics and calcium on diarrhoea and respiratory tract infections in Indonesian children. *Pediatrics* 129: e1155–64. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-1379>
- American Academy of Paediatrics (AAP), 2006. Red book. Report of the Committee on Infectious Diseases. Committee on Infectious Diseases, Elk Grove Village, IL, USA.
- Andrews, T., Thompson, M., Buckley, D.I., Buckley, D.I., Heneghan, C., Deyo, R., Redmond, N., Lucas, P.J., Blair, P.S. and Hay, A.D., 2012. Interventions to influence consulting and antibiotic use for acute respiratory tract infections in children: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 7: e30334. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030334>
- Ang, L.Y., Too, H.K., Tan, E.L., Chow, T.K., Shek, L.P., Tham, E.H. and Alonso, S., 2016. Antiviral activity of *Lactobacillus reuteri* protectis against Coxsackievirus A and Enterovirus 71 infection in human skeletal muscle and colon cell lines. *Virology Journal* 13: 111–112. <https://doi.org/10.1186/s12985-016-0567-6>
- Bisno, A.L., 2001. Acute pharyngitis. *New England Journal of Medicine* 344: 205–211. <https://doi.org/10.1056/NEJM200101183440308>
- Bisno, A.L., Gerber, M.A., Gwaltney, J.M. Jr., Kaplan, E.L., Schwartz, R.H. and the Infectious Diseases Society of America, 2002. Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. *Clinical Infectious Diseases* 35: 113–125. <https://doi.org/10.1086/340949>
- Chonmaitree, T., Revai, K., Grady, J.J., Clos, A., Patel, J.A., Nair, S., Fan, J. and Henrickson, K.J., 2008. Viral upper respiratory tract infection and otitis media complication in young children. *Clinical Infectious Diseases* 46: 815–823. <https://doi.org/10.1086/528685>
- De Meyere, M. and Matthys, J., 1999. Guideline acute sore throat. *Huisarts Nu* 2: 193–201. [in Dutch].
- Gerber, M.A., Baltimore, R.S., Eaton, C.B., Gewitz, M., Rowley, A.H., Shulman, S.T. and Taubert, K.A., 2009. Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute streptococcal pharyngitis: a scientific statement from the American Heart Association endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation* 119: 1541–1551. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.191959>
- Gutierrez—Castrellon, P., Lopez—Velazquez, G., Diaz—Garcia, L., Jimenez—Gutierrez, C., Mancilla—Ramirez, J., Estevez—Jimenez, J. and Parra, M., 2014. Diarrhea in preschool children and *Lactobacillus reuteri*: a randomized controlled trial. *Pediatrics* 133: e904–9.
- Holstiege, J. and Garbe, E., 2013. Systemic antibiotic use among children and adolescents in Germany: a population-based study. *European Journal of Pediatrics* 172: 787–795. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-0652>
- Jain, N., Lodha, R. and Kabra, S.K., 2001. Upper respiratory tract infections. *Indian Journal of Pediatrics* 68:1135–1138. <https://doi.org/10.1007/BF02722930>.
- Joachim, L., Campos, D. Jr and Smeesters, P.R., 2010. Pragmatic scoring system for pharyngitis in low-resource settings. *Pediatrics* 126: e608–e614. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-0569>
- Jones, S.E. and Versalovic, J., 2009. Probiotic *Lactobacillus reuteri* biofilms produce antimicrobial and anti-inflammatory factors. *BMC Microbiology* 9: 35. <http://doi.org/10.1186/1471-2180-9-35>
- Karimi, S., Jonsson, H., Lundh, T. and Roos, S., 2018. *Lactobacillus reuteri* strains protect epithelial barrier integrity of IPEC-J2 monolayers from the detrimental effect of enterotoxigenic *Escherichia coli*. *Physiological Reports* 6: 1351. <http://doi.org/10.14814/phy2.13514>
- Lange, K., Buerger, M. and Stallmach, A., 2016. Effects of antibiotics on gut microbiota. *Digestive Diseases* 34: 260–268. <https://doi.org/10.1159/000443360>
- Lopez-Velazquez, G., Parra-Ortiz, M., Mora, I.D.I.M.-D.I., Garcia-Torres, I., Enriquez-Flores, S., Alcantara-Ortigoza, M.A., Angel, A.G.-d., Velazquez-Aragon, J., Ortiz-Hernandez, R., Cruz-Rubio, J.M., Villa-Barragon, P., Jimenez-Gutierrez, C. and Gutierrez-Castrellon, P., 2015. Effects of fructans from Mexi-

can agave in newborns fed with infant formula: a randomized controlled trial. *Nutrients* 7: 8939-8951. <https://doi.org/10.3390/nu7115442>

Merkel, S., Voepel-Lewis, T. and Shayevitz, J.R., 1997. The FLACC: a behavioural scale for scoring postoperative pain in young children. *Paediatric Nursing* 23: 293-297.

Monto, A.S., Napier, J.A. and Metzner, H.L., 1971. The Tecumseh study of respiratory illness. I. Plan of study and observations on syndromes of acute respiratory disease. *American Journal of Epidemiology* 94: 269-279. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a121320>

Mu, Q., Tavellav, V.J. and Luo, X.M., 2018. Role of *Lactobacillus reuteri* in human health and diseases. *Frontiers in Microbiology* 9: 25. <http://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00757>

National Guideline Clearing House (NGCH), 2001. Sore throat and tonsillitis. Available at: <http://www.guideline.gov>.

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2008. Prescribing of antibiotics for self-limiting respiratory tract infections in adults and children in primary care (Clinical guideline 69). NICE, London, UK. Available at: <http://www.nice.org.uk>

Peasah, S.K., Purakayastha, D.R., Koul, P.A., Dawood, F.S., Saha, S., Amarchand, R., Broor, S., Rastogi, V., Assad, R., Kaul, K.A., Widdowson, M.A., Lal, R.B. and Krishnan, A., 2015. The cost of acute respiratory infections in Northern India: a multi-site study. *BMC Public Health* 15: 330. <https://doi.org/10.1186/s12889-015-1685-6>

Petersen, I., Johnson, A.M., Islam, A., Duckworth, G., Livermore, D.M. and Hayward, A.C., 2007. Protective effect of antibiotics against serious complications of common respiratory tract infections: retrospective cohort study with the UK General Practice Research Database. *British Medical Journal* 335: 982.

Pilmann-Laursen, R. and Hojsak, I., 2018. Probiotics for respiratory tract infections in children attending day care centre. a systematic review. *European Journal of Pediatrics* 177: 979-994. <https://doi.org/10.1007/s00431-018-3167-1>

Rosander, A., Connolly, E. and Roos, S., 2008. Removal of antibiotic resistance plasmids from *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 and characterization of the resulting daughter strain *L. reuteri* DSM 17938. *Applied Environmental Microbiology* 74: 6032-6040. <https://doi.org/10.1128/AEM.00991-08>

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), 2019. Management of sore throat. Available at: <http://www.sign.ac.uk>.

Shaikh, N., Leonard, E. and Martin, J.M., 2010. Prevalence of streptococcal pharyngitis and streptococcal carriage in children: a meta-analysis. *Pediatrics* 126: e557-64.

Singh, M.P. and Nayar, S., 1996. Magnitude of acute respiratory infections in fewer than five children. *Journal of Communicable Diseases* 28: 273-278.

Snow, V., Mottur-Pilson, C., Cooper, R.J. and Hoffman, J.R. for the American College of Physicians-American Society of Internal Medicine, 2001. Principles of appropriate antibiotic use pharyngitis in adult. *Annals of Internal Medicine* 134: 506-508. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-134-6-200103200-00018>

Spinler, J.K.J., Taweechoitipatr, M.M., Rognerud, C.L.C., Ou, C.N.C., Tumwasorn, S.S. and Versalovic, J.J., 2008. Human-derived probiotic *Lactobacillus reuteri* demonstrate antimicrobial activities targeting diverse enteric bacterial pathogens. *Anaerobe* 14: 166-171. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2008.02.001>

Starreveld, J.S., Zwart, S. and Boukes, F.S., 2008. Summary of the practice guideline 'Sore throat' (second revision) from the Dutch College of General Practitioners. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 152: 431-435.

Tambe, M.P., Shivaram, C. and Chandrashekhar, Y., 1999. Acute respiratory infection in children: a survey in the rural community. *Indian Journal of Medical Sciences* 53: 249-253.

Thrane, N., Olesen, C., Mortensen, J.T., Sondergaard, C., Schonheyder, H.C. and Sorensen, H.T., 2001. Influence of day care attendance on the use of systemic antibiotics in 0- to 2-year-old children. *Pediatrics* 107: E76. <https://doi.org/10.1542/peds.107.5.e76>

Wald, E.R., Guerra, N. and Byers, C., 1991. Upper respiratory tract infections in young children: duration of and frequency of complications. *Pediatrics* 87: 129-133.

Wang, Y., Li, X., Ge, T., Xiao, Y., Liao, Y., Cui, Y., Zhang, Y., Ho, W., Yu, G. and Zhang, T., 2016. Probiotics for prevention and treatment of respiratory tract infections in children: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Medicine* 95: e4509. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004509>

Weizman, Z., Asli, G. and Alsheikh, A., 2005. Effect of a probiotic infant formula on infections in child care centres: comparison of two probiotic agents. *Pediatrics* 115: 5-9. <https://doi.org/10.1542/peds.2004-0845>

Опубліковано: *Beneficial Microbes*, 2021; 12(2): 137–145.

OPEN ACCESS

ISSN 1876-2883 print, ISSN 1876-2891 online, doi 10.3920/BM2020.0171

Оригінальне дослідження

Received: 10 September 2020 / Accepted: 19 December 2020

© 2021 Wageningen Academic Publishers

# БіоГая Продентіс

Рекомендовано  
при фарингіті та тонзиліті



Знижує інтенсивність болю в горлі та тривалість лихоманки<sup>1</sup>

Зменшує запалення та кровоточивість слизової оболонки<sup>2,3</sup>

Знешкоджує патогени та відновлює здорову мікрофлору<sup>4,5,6</sup>

Дітям віком від 3-х років та дорослим



1 пастилка для розсмоктування на добу



Багато після чищення зубів



БіоГая Продентіс – запатентована комбінація 2-х штамів *L. reuteri* DSM 17938 та *L. reuteri* ATCC PTA 5289<sup>\*</sup>

\* Клінічно підтверджена ефективність *L. reuteri* Protectis ma *L. reuteri* Prodentis – 238 міжнародних рандомізованих, подвійних, сліпих, плацебо-контрольованих, багатоцентрових досліджень.

1. Moya-Barrios A., Lira-Hernandez K., Jimenez-Escobar I., Hernandez L., Ortiz-Hernandez A., Jimenez-Gutierrez C., Lopez-Velazquez G., Gutierrez-Castrellon P. Limosilactobacillus reuteri ATCC PTA 5289 and DSM 17938 as adjuvants to improve evolution of pharyngitis/tonsillitis in children // Randomised controlled trial. – 2021 Apr 12. – V. 12 (2). – P. 137–145. doi:10.3929/ethz-bz/2020.0171. Epub 2021 Apr 1. PMID: 33789556 DOI: 10.3929/ethz-bz/2020.0171 2. Krasse P., Carlsson B. et al. Decreased gum bleeding and reduced gingivitis by the probiotic Lactobacillus reuteri // Swed. Dent. J. – 2006. – V. 30. – P. 55–60. 3. Tivestman S., Derawi B., Keller M., Ekstrand K., Yucel-Lindberg T., Stecksén-Blicks C. Short-term effect of chewing gums containing probiotic Lactobacillus reuteri on the levels of inflammatory mediators in gingival crevicular fluid // Acta Odontol. Scand. – 2009. – V. 67. – P. 19–24. 4. Caglar E., Cildir S.K. et al. Salivary mutans streptococci and lactobacilli levels after ingestion of the probiotic bacterium Lactobacillus reuteri ATCC 55730 by straws or tablets // Acta. Odontol. Scand. – 2006. – V. 64. – P. 314–318. 5. Nikawa H., Makiha S. et al. Lactobacillus reuteri in bovine milk fermented decreases the oral carriage of mutans streptococci // Int. J. Food Microbiol. – 2004. – V. 95. – P. 219–223. 6. Meurman J.H., Stamatova I. Probiotic applications in the oral cavity // Int. J. of Probiotics and Prebiotics. – 2007. – V. 2, №1. – P. 1–8. 7. Patent WO 2005/120527-PCT/SE 2005/000897.

Виробник: «БіоГая Аб», Швеція. • Телефон гарячої лінії: 0 (800) 309-901 (дзвінки зі стаціонарних телефонів по Україні безкоштовні). Не є лікарським засобом. На правах реклами. Існують протипоказання. Перед застосуванням ознайомтеся з інформацією, що на листку-вкладці. Звіти ДП «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки ім. Л. І. Медведя» МОЗ України. БіоГая Продентіс, пастилки №30: 3/8-3752-64746 від 17.07.17. DMUA.BG.21.03.02.

[www.biogaia.com.ua](http://www.biogaia.com.ua)

ГРУПА КОМПАНІЙ  
**«МедЕксперт»**  
медичні видання,  
конференції і семінари,  
маркетингові дослідження  
**med-expert.com.ua**

Група компаній  
**ME**  
**МедЕксперт**

**Контакти редакції**  
Відповідальний редактор:  
Шейко Ірина  
Олександрівна  
+3 044 498-08-80  
+3 097 110-34-20  
pediatr@med-expert.com.ua

## ЗАПРОШУЄМО АВТОРІВ НАУКОВИХ СТАТЕЙ ДО СПІВПРАЦІ ПУБЛІКАЦІЯ БЕЗКОШТОВНА

**Видавництво ТОВ «Група компаній МедЕксперт»** випускає журнали для лікарів різних спеціальностей. Ми створюємо видання європейського зразка з інноваційним для України підходом до формування наповнення кожного випуску і висвітлення профільної тематики. Нашими експертами є не лише визнані українські вчені, але й провідні фахівці країн Балтії, Польщі, Великої Британії, Молдови, Франції, Італії, Туреччини, Ізраїлю, Китаю та інших. Усі наші журнали видаються великими накладками, доступні для читачів і мають авторитет у фаховому середовищі. Кожен з них надійно закріпив за собою позиції кращого у спеціалізованих рейтингах.

### «Сучасна педіатрія. Україна»



Журнал публікує результати наукових досліджень щодо методів діагностики та лікування дитячих хвороб з метою підвищення якості надання допомоги дітям в Україні.

### «Український журнал Перинатологія і педіатрія»



Єдине в Україні видання, яке публікує результати сучасних досліджень з проблем акушерства та розвитку дитини від зачаття до підліткового віку.

### «Хірургія дитячого віку. Україна»



На сторінках видання публікуються результати оригінальних досліджень, унікальні та складні клінічні випадки, висвітлюються нові підходи до діагностики та лікування різних хірургічних захворювань.

Всі журнали включені у категорію «Б» Переліку наукових фахових видань України, у яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук.

Визнанням авторитетності наших журналів є те, що всі вони входять у міжнародні наукометричні бази. Статтям присвоюється цифровий ідентифікатор об'єкта DOI.



# WORLD THROMBOSIS DAY

## 13 OCTOBER

### #Ukraine\_support WTD 2021

#### **Шановний колего!**

Цього року Україна відмічає 5 річницю приєднання до всесвітнього руху World Thrombosis Day!

Ми прагнемо підвищити обізнаність про тромбоз, включаючи його причини, фактори ризику, симптоми та доказову профілактику і лікування. Зрештою, ми прагнемо зменшити смертність та інвалідність, спричинену цим станом.

Наша місія підтримує глобальну ціль Всесвітньої Асамблеї охорони здоров'я щодо скорочення передчасної смертності від неінфекційних захворювань на 25 відсотків до 2025 року.

**Долучайтесь! Збережемо здоров'я нації!  
Обізнаний сьогодні — врятований завтра!  
Разом ми сила!**

# EYES **OPEN** TO THROMBOSIS

[wtd-ukraine.org](http://wtd-ukraine.org)