

Цви Вайцман, Галейб Асли, Ахмед Альшейх
Медицинский центр «Сорока», Беэр-Шева, Израиль

Zvi Weizman, Ghaleb Asli, Ahmed Alsheikh
Soroka Medical Center, BeerSheva, Israel

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

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

Резюме

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 Беэр-Шева, Израиль. Младенцам рандомизированно назначались молочные смеси, обогащенные *Bifidobacterium lactis* (BB-12), *Lactobacillus reuteri* (American Type Culture 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.

*На правах рекламы

Abstract

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

Methods. A doubleblind, placebocontrolled, randomized trial was conducted from December 1, 2000, to September 30, 2002, at 14 child care centers in the BeerSheva 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 followup, 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 ($>38^{\circ}\text{C}$) 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.

Keywords: probiotics, infant formula, child care, infections.

■ ВВЕДЕНИЕ

Пробиотики – это жизнеспособные непатогенные бактерии, которые способны колонизировать кишечник, модифицировать кишечную микрофлору и метаболическую активность, что благоприятно влияет на организм. Пробиотические бактерии благоприятно влияют на микробный баланс кишечника и могут улучшить иммунитет [1, 2].

У младенцев, которые находятся на грудном вскармливании, развивается богатая пробиотиками кишечная микрофлора с меньшим количеством патогенных бактерий по сравнению с детьми, которые получают молочные смеси [3]. Такое воздействие считается одним из механизмов, который предотвращает возникновение инфекционных диарей у детей на грудном вскармливании [4]. Недавно было доказано, что человеческое молоко является источником молочнокислых бактерий для кишечника новорожденного [5].

На сегодняшний день во многих странах продаются обогащенные пробиотиками смеси для вскармливания новорожденных и младенцев, которые имитируют некоторые из полезных эффектов человеческого молока [6].

Среди младенцев и детей, посещающих центры наблюдения за детьми, замечен повышенный риск развития респираторных и желудочно-кишечных инфекций [7, 8]. В ряде клинических исследований была подтверждена эффективность пробиотических агентов в профилактике и лечении диареи [9, 10], прежде всего вирусной этиологии [11].

Было опубликовано лишь несколько исследований, посвященных вопросам способности этих агентов предотвращать инфекционные заболевания у младенцев и детей, посещающих центры наблюдения за детьми. В двух исследованиях был использован только один штамм пробиотических бактерий [12, 13], в другом исследовании использован экстракт лизиса, полученный из восьми типов бактерий [14].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнение (с помощью проспективной, управляемой методологии) воздействия двух различных видов пробиотических бактерий на предотвращение инфекционных заболеваний у младенцев, которые посещают центры наблюдения за детьми.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для этого проспективного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования в результате встреч с родителями отобрали здоровых детей в возрасте от 4 до 10 месяцев из 14 центров наблюдения за детьми в районе Беэр-Шева в Израиле. Исследование продолжалось 21 месяц – с декабря 2000 г. по сентябрь 2002 г. – и охватило два зимних и два летних сезона. Выбранные центры наблюдения за детьми располагались в схожих социально-экономических районах. Необходимо было минимум шесть младенцев из каждого центра (по два в каждой группе, набранных в тот же сезон). Мы исключили недоношенных младенцев, с весом при рождении <2500 г, врожденными аномалиями, хроническими заболеваниями, проблемами развития, аллергией или атопическими заболеваниями, а также тех, кто на протяжении предыдущих четырех недель получал пробиотики, пребиотики или антибиотики.

Все младенцы были отлучены от грудного вскармливания с согласия родителей как минимум за две недели до набора в исследование.

Интервенция

Всех участников кормили формулой гуманизированного коровьего молока (Materna Premium, stage II; Materna Laboratories, Maabarot, Israel). Каждому младенцу случайным образом было назначено кормление одной из следующих смесей: вышеуказанной формулой, обогащенной *Bifidobacterium lactis* (BB-12 CHR Hansen, Hoersholm, Denmark) или *Lactobacillus reuteri* (American Type Culture Collection 55730 (DSM 17938)), также известная как SD 2112; BioGaia AB, Stockholm, Sweden, или же формулой без добавления пробиотиков. Рандомизация проводилась методом случайных чисел на основе сгенерированных компьютером чисел. Концентрация микроорганизмов в каждой обогащенной формуле составляла 1×10^7 колониеобразующих единиц (КОЕ) на 1 г порошкообразной смеси. Продолжительность кормления, включая последующее наблюдение, для каждого участника составляла 12 недель. Младенцев

кормили начальной формулой как в центрах наблюдения за детьми, так и дома. Пробиотическое или пребиотическое питание и добавки не допускались в течение всего срока исследования. Количество и жизнеспособность пробиотических бактерий контролировались каждые 3 месяца.

Параметры последующих наблюдений

Каждый участник проходил медицинский осмотр, включая определение параметров роста (вес, рост и окружность головы) в начале 4, 8 и 12-й недель. Родители ежедневно заполняли анкету с требованием сообщать о каждом симптоме. Респираторные симптомы включали насморк, кашель и одышку. Желудочно-кишечные симптомы включали случаи водянистой диареи. Кроме того, родители должны были ежедневно докладывать о любых случаях лихорадки ($>38,0^{\circ}\text{C}$), о непосещении центра наблюдения за детьми, о посещении больницы, о назначении любых лекарственных средств, включая антибиотики, и побочных реакциях. Температура ежедневно измерялась ректально. В случаях лихорадки или появления любых признаков болезни температура ребенка измерялась каждые 4 часа.

В случае болезни каждый младенец проходил ежедневный осмотр педиатром из исследовательской группы. В группу с респираторными заболеваниями входили все пациенты с признаками заболеваний верхних, нижних дыхательных путей или смешанного типа.

Группа с заболеваниями желудочно-кишечного тракта включала всех пациентов с ≤ 3 жидкими испражнениями в течение суток. Образцы кала каждого пациента с диареей анализировались на содержание обычных бактериальных культур (включая *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter* и виды *Yersinia*, за исключением токсигенной кишечной палочки *Escherichia coli*), ротавируса, паразитов и их яиц, включая *Cryptosporidium*. Кроме того, каждая семья еженедельно имела телефонный разговор с исследовательской группой для обеспечения соответствия действий родителей и улучшения мониторинга исследования.

Анкета, которую ежедневно заполняли родители, также включала ряд параметров относительно кормления, поведения и испражнений ребенка. Параметры оценки кормления включали количество приемов пищи в сутки, реакцию на кормление (по шкале от 1 до 5), ежедневный объем смеси и количество случаев регургитации и рвоты. Среди поведенческих характеристик оценивались такие параметры, как количество серьезных приступов плача, интенсивность плача (по шкале 1–4), количество ночных пробуждений и суточная оценка активности (по шкале от 1 до 5). Характеристика испражнений включала такие параметры, как кратность испражнений в сутки, усилия при опорожнении (по шкале 1–4), консистенцию испражнений (по шкале 1–4), наличие крови в стуле и ежедневную оценку газов у ребенка (по шкале 1–4).

Критерии оценки

Первичные показатели включали количество случаев и количество дней с лихорадкой ($>38^{\circ}\text{C}$), количество дней с симптомами респираторных заболеваний или диареи и количество случаев респираторных заболеваний или диареи. Дополнительные первичные показатели включали количество визитов в больницу, количество назначений

антибиотиков и количество пропущенных дней в центре наблюдения за детьми. Среди вторичных показателей, которые принимались во внимание, были характеристики кормления, параметры роста, изменения в поведении и характеристике испражнений, а также побочные эффекты.

Этика

Протокол исследования был утвержден местным комитетом по этике Медицинского центра Университета Сороки и университета Бен-Гуриона. Для каждого ребенка от обоих родителей было получено письменное информированное согласие.

Оценка размера выборки

До начала исследования мы оценили, опираясь на предыдущее пилотное исследование [15], что для двустороннего теста (при уровне значимости 0,05 со статистической силой 85%) выборки из 60 пациентов в каждой группе будет достаточно для выявления различия в 20% между группами относительно количества дней с острыми заболеваниями.

Статистический анализ

Полученные данные были статистически обработаны. Для анализа исходных параметров категориальные данные сравнивались с применением теста χ^2 , а многочисленные данные сравнивали с помощью анализа дисперсии. Для сравнения результатов первичных и вторичных показателей мы использовали анализ дисперсии и тест Тьюки после соответствующей логарифмической трансформации для коррекции асимметрии. Показатели и 95% доверительные интервалы были преобразованы из логарифмических в линейные шкалы для презентации. Анализ проводился с помощью программного обеспечения SPSS (стандартная версия 10 SPSS Inc, Chicago, IL).

Различия считали значимыми при $P < 0,05$. Все зарегистрированные значения P являются двусторонними. Анализ всех статистических данных выполнила Илана Гелернтер из лаборатории статистики Тель-Авивского университета (Израиль).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На рисунке показана блок-схема, отражающая процесс отбора и статус пациентов. Были рассмотрены кандидатуры 209 младенцев на предмет соответствия критериям участия в исследовании, из которых 8 были исключены в соответствии с критериями отбора. Таким образом, выборку составил 201 пациент. Этим детей рандомизировали на группы: 60 – группа контроля, 73 получали *B. lactis* и 68 получали *L. reuteri*. Семеро пациентов были исключены из-за несоблюдения правил или нарушения протокола исследования, причем ни один из этих случаев не был связан с формулой пищевой смеси или побочными эффектами.

При рандомном распределении участников на группы не выявлено существенных различий по следующим параметрам: возраст до начала исследования, вес при рождении, гестационный возраст, пол, грудное вскармливание до начала исследования, среднее число братьев и сестер, родители-курильщики, скученность (проживание в комнате более трех человек) и наличие домашних животных (табл. 1).

Среднесуточный объем смеси существенно не отличался между контрольной группой, группой BB-12 и группой *L. reuteri* (среднее значение [CO]: 636,4 [76,0] против 645 [59,8] против 716,9 [123,0] мл соответственно; $P=0,288$). Кроме того, не было выявлено существенных различий между группами относительно других характеристик кормления (суточное количество приемов пищи, случаи срыгивания и рвоты, реакция на кормление).

Результаты первичных показателей представлены в табл. 2. В группе детей, которых кормили смесью без пробиотиков, по сравнению с детьми, которых кормили обогащенной *B. lactis* или *L. reuteri* смесью, было значительно больше случаев лихорадки, а также больше случаев диареи, которые также были более длительными.

В группе детей, которых кормили смесью с *L. reuteri*, по сравнению с BB-12 и контрольной группой, было зафиксировано значительно меньше дней с лихорадкой, меньше визитов в больницу, меньше отсутствия в центре наблюдения за детьми и меньше назначений антибиотиков. Частота и продолжительность респираторных заболеваний существенно не отличались между группами. На протяжении исследования не было зафиксировано ни случаев госпитализации, ни вспышек диареи.

Показаниями к терапии с использованием антибиотиков были средний отит, пневмония и инфекции верхних дыхательных путей, и они не отличались между группами. Не было замечено случаев диареи, связанных с приемом антибиотиков.



Процесс отбора пациентов

Ни у одного участника не было отмечено побочных эффектов. В течение всего исследования параметры роста (вес, рост и окружность головы) были удовлетворительными. Также не выявлено значительных различий в поведении и характере стула между исследуемыми группами. Не отмечено случаев стула с кровью. При сравнении содержания патогенных микроорганизмов в испражнениях детей трех групп (контрольная группа и дети, которых кормили смесью, обогащенной BB-12 или *L. reuteri*) не выявлено существенных различий: ротавирус (38%, 41%, 34% соответственно; $P=0,43$), нормофлора (11%, 7% и 9% соответственно; $P=0,65$) и условно-патогенные и патогенные культуры бактерий (51%, 52% и 57% соответственно; $P=0,58$). Условно-патогенные и патогенные бактериальные культуры включали виды *Shigella*, *Salmonella* и *Campylobacter* во всех трех группах. Анализ на наличие паразитов и их яиц был отрицательным, кроме двух случаев наличия *Giardia lamblia* (1 в контрольной группе и 1 в группе детей, получавших *L. reuteri* 55730 (DSM 17938)).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

В данном контролируемом исследовании впервые сравниваются два разных вида пробиотических микроорганизмов и их эффективность в профилактике распространенных инфекционных заболеваний у новорожденных. Поскольку лактобактерии и бифидобактерии чаще всего используются и являются наиболее распространенными, мы выбрали по одному штамму из этих двух видов для данного исследования.

Разница между результатами, полученными по большинству исследуемых параметров, последовательно склонялась в пользу *L. reuteri*. Лактобактерии могут влиять на частоту инфекций, неспецифический иммунитет, усиливая гуморальный и клеточный иммунные механизмы [16]. Этот иммуностимулирующий эффект бактерий, как было показано, предотвращает повторные инфекции у детей, которые посещают центры наблюдения за детьми [14].

L. reuteri – один из немногих видов лактобактерий, живущих в желудочно-кишечном тракте человека, в течение многих лет успешно использовался в качестве пробиотика [17]. Его положительное влияние при кишечных расстройствах, таких как диарея и запор, продемонстрировано в ряде исследований [18, 19]. В исследованиях, проведенных на животных, было доказано, что этот агент модулирует иммунные реакции [18].

В желудочно-кишечном тракте человека *L. reuteri* ATCC 55730 (DSM 17938) успешно стимулирует колонизацию и может расти в желудке, двенадцатиперстной и подвздошной кишке. У человека на эпителии подвздошной кишки этот микроорганизм способен стимулировать иммуномодулирующую активность, включая набор CD4+ T-хелперных клеток [20].

Некоторые статистически значимые различия в показателях заболеваемости между группами были незначительными в клиническом плане. Например, разница в продолжительности лихорадки и диареи

составила <1 дня. Мы полагаем, что эта тенденция могла бы быть более заметной в условиях оптимальной терапии. В будущих масштабных и длительных исследованиях следует определить наиболее приемлемые параметры терапии (например, продолжительность, дозировка и т.д.) для достижения лучшего клинического эффекта.

В данном исследовании не проводился анализ фекалий на предмет кишечной колонизации. Исходя из среднесуточного потребления смеси, среднесуточная доза потребляемых пробиотических микроорганизмов составляла $1,2 \times 10^9$ КОЕ/сутки, а согласно результатам недавно проведенного исследования, пероральное введение лактобактерий на уровне от 10^8 до 10^{10} КОЕ/сутки приводит к временной колонизации желудочно-кишечного тракта младенцев [21].

Кроме того, дополнительными ограничениями данного исследования являются отсутствие анализа на выявление других кишечных вирусов, кроме ротавируса, а также относительно незначительная продолжительность курса терапии, что не позволило выявить возможные побочные эффекты.

Большинство кишечных патогенов в проводимых нами анализах, вероятно, были вирусными. Анализ стула на ротавирус был положительным в 34–41% случаев, а другие 51–57% образцов кала имели отрицательные результаты для обычных бактериальных культур. Мы предполагаем, что присутствовали другие кишечные вирусы, анализ на которые не проводился.

Этот вывод соответствует многим предыдущим исследованиям, которые показывают, что пробиотические агенты способны предотвращать или лечить кишечные инфекции, главным образом вирусной этиологии [22, 23].

Механизмы, с помощью которых пробиотические агенты могут проявлять свой защитный или терапевтический эффекты, в частности против вирусных патогенов, в основном неизвестны. Необходимо проводить больше исследований, которые бы дали возможность *in vitro* и *in vivo* оценить влияние этих агентов на различных вирусных возбудителей.

Таблица 1
Исходные характеристики пациентов

Параметры	Контрольная группа	BB-12	<i>L. reuteri</i>	P
n	60	73	68	
Возраст на начало исследования, мес.*	6,7 (1,5)	6,9 (1,6)	6,8 (1,7)	0,685
Вес при рождении, процентиля*	45,2 (28,4)	42,6 (27,1)	47,8 (31,6)	0,455
Гестационный возраст, недели*	39,4 (2,1)	38,9 (1,9)	39,6 (2,2)	0,644
Мужской пол / женский пол, n/n	29/31	34/39	33/35	0,711
Грудное вскармливание до начала исследования, %	84	73	76	0,866
Количество братьев и сестер, n	4,1	3,2	3,6	0,665
Родители-курильщики, %	33	29	39	0,477
Скученность, %	24	27	31	0,611
Наличие домашних животных, %	28	23	32	0,784

Примечание:

* среднее значение (CO – стандартное отклонение).

Таблица 2
Параметры заболеваемости в группах

Параметры	Контрольная группа	BB-12	L. reuteri	P
Дни с лихорадкой	0,83 (0,50–1,16)	0,86 (0,33–1,39)	0,17 (0,04–0,30)	<0,001*
Случаи лихорадки	0,41 (0,28–0,54)	0,27 (0,17–0,37)	0,11 (0,04–0,18)	<0,001†
Дни с диареей	0,59 (0,34–0,84)	0,37 (0,08–0,66)	0,15 (0,12–0,18)	<0,001†
Случаи диареи	0,31 (0,22–0,40)	0,13 (0,05–0,21)	0,02 (0,01–0,05)	<0,001†
Дни с респираторными заболеваниями	0,60 (0,31–0,89)	0,68 (0,17–1,19)	0,38 (0,10–0,66)	0,169
Случаи респираторных заболеваний	0,24 (0,13–0,35)	0,25 (0,15–0,35)	0,17 (0,08–0,26)	0,457
Визит в больницу	0,55 (0,42–0,68)	0,51 (0,34–0,68)	0,23 (0,12–0,34)	0,002*
Отсутствие в центре наблюдения за детьми	0,43 (0,22–0,64)	0,41 (0,19–0,63)	0,14 (0,07–0,35)	0,015*
Назначение антибиотиков	0,19 (0,09–0,29)	0,21 (0,12–0,30)	0,06 (0,01–0,12)	0,037*

Примечания:

все данные – среднее значение (95% ДИ);

* L. reuteri в сравнении с BB-12 и контрольной группой;

† BB-12 и L. reuteri в сравнении с контрольной группой.

Для того чтобы быть широко используемым, пробиотик должен быть безопасным. Как правило, лактобациллы и бифидобактерии считаются непатогенными, поскольку они являются представителями нормальной флоры кишечника. Во многих клинических исследованиях эти два агента оказались безопасными для взрослых и детей [24, 25].

Кроме того, безопасность этих двух конкретных бактерий для младенцев была недавно подтверждена в другом исследовании нашей группы [15]. Количество данных, полученных в систематических и широкомасштабных сравнительных исследованиях различных видов пробиотиков, относительно невелико; подавляющее большинство таких данных основывается на опытах на животных и лабораторных опытах.

При этом почти отсутствуют контролируемые клинические исследования, которые оценивают различные виды пробиотических микроорганизмов в отношении конкретных показателей.

Данное контролируемое исследование сравнивает клиническую эффективность двух различных пробиотических агентов для одного конкретного клинического применения и является уникальным.

Различные типы пробиотических бактерий имеют различное действие, что объясняется специфическими возможностями и ферментативной активностью, даже в пределах одного вида [26]. Поэтому для пробиотических бактерий человеческого происхождения необходимо принимать во внимание критерии отбора *in vitro*, учитывая результаты, полученные *in vivo* [27]. Когда рассматривается большое количество характеристик видов и штаммов, становится очевидным, что доказанный пробиотический эффект одного штамма или вида не может быть перенесен на другой.

Таким образом, увеличение количества контролируемых клинических исследований, сравнивающих различные типы бактерий относительно конкретных показателей, является оправданным.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Isolauri E., Sutas Y., Kankaanpää P., Arvilommi H., Salminen S. (2001) Probiotics: effects on immunity. *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 73 (2), pp. 444–450.
2. Lin D.C. (2003) Probiotics as functional foods. *Nutr. Clin. Pract.*, vol. 18, pp. 497–506.
3. Mackie R.I., Sghir A., Gaskins H.R. (1999) Developmental microbial ecology of the neonatal gastrointestinal tract. *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 69, pp. 1035–1045.
4. Lopez Alarcon M., Villalpando S., Fajardo A. (1997) Breastfeeding lowers the frequency and duration of acute respiratory infection and diarrhea in infants under six months of age. *J. Nutr.*, vol. 127, pp. 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.*, vol. 143, pp. 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.*, vol. 35, pp. 467–468.
7. Nafstad P., Hagen J.A., Oie L., Magnus P., Jaakkola J.J. (1999) Day care centers and respiratory health. *Pediatrics*, vol. 103, pp. 753–758.
8. Loubiala P.J., Jaakkola N., Ruotsalainen R., Jaakkola J.K. (1997) Day care centers and diarrhea: a public health perspective. *J. Pediatr.*, vol. 131, pp. 476–479.
9. Szajewska H., Mrukowicz J.Z. (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.*, vol. 33 (2), pp. 17–25.
10. Van Niel C.W., Feudtner C., Garrison M.M., Christakis D.A. (2002) Lactobacillus therapy for acute infectious diarrhea in children: a metaanalysis. *Pediatrics*, vol. 109, pp. 678–684.
11. Guandalini S., Pensabene L., Zikri M.A. et al. (2000) Lactobacillus GG administered in oral rehydration solution to children with acute diarrhea: a multicenter European trial. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, vol. 30, pp. 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 centres: double blind, randomised trial. *BMJ*, vol. 322, pp. 1327–1329.
13. Pedone C.A., Arnaud C.C., Postaire E.R., Bouley C.F., Reinert P. (2000) Multicentric study of the effect of milk fermented by Lactobacillus casei on the incidence of diarrhea. *Int. J. Clin. Pract.*, vol. 54, pp. 568–571.
14. Collet J.P., Ducruet T., Kraker N.S. et al. (1993) Stimulation of nonspecific immunity to reduce the risk of recurrent infections in children attending day care centers. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, vol. 12, pp. 648–652.
15. Alsheikh A., Weizman Z. (2003) Safety of infant formula supplemented with two strains of probiotics in early infancy [abstract]. *Pediatr. Res.*, vol. 53, p. 174A.
16. Erickson K.H., Hubbard N.E. (2000) Probiotic immunomodulation in health and disease. *J. Nutr.*, vol. 130, pp. 403–409.
17. Reuter G. (2001) The Lactobacillus and Bifidobacterium microflora of the human intestine: composition and succession. *Curr. Issues Intest. Microbiol.*, vol. 2, pp. 43–53.
18. Casas I.A., Dobrogosz W.J. (2000) Validation of the probiotic concept: Lactobacillus reuteri confers broad spectrum protection against disease in humans and animals. *Microb. Ecol. Health Dis.*, vol. 12, pp. 247–285.
19. Ouwehand A.C., 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.*, vol. 46, pp. 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.*, vol. 22, p. 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.*, vol. 36, p. 566.
22. Matarese L.E., Seidner D.L., Steiger E. (2003) The role of probiotics in gastrointestinal disease. *Nutr. Clin. Pract.*, vol. 18, pp. 507–516.
23. Isolauri E., Ribeiro H.C., 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.*, vol. 35, pp. 106–109.
24. Ishibashi N., Yamazaki S. (2001) Probiotics and safety. *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 73 (2), pp. 465–470.
25. Saavedra J. (2001) Clinical applications of probiotic agents. *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 73, pp. 1147–1151.
26. Ouwehand A.C., Kirjavainen P.V., Gronlund M.M., Isolauri E., Salminen S.J. (1999) Adhesion of probiotic microorganisms to intestinal mucus. *Int. Dairy J.*, vol. 9, pp. 623–630.
27. 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.*, vol. 73, pp. 386–392.

Оригинал на английском языке находится по адресу <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/115/1/5>

Поступила/Received: 29.11.2018

Контакты/Contacts: wzvi@bgumail.bgu.ac.il