

# Zastosowanie probiotyków w pediatrii

## Probiotics in pediatrics

**Hanna Szajewska**

Warszawski Uniwersytet Medyczny, II Katedra Pediatrii, Warszawa

### Streszczenie

Probiotykom przypisywanych jest wiele potencjalnych korzystnych działań dla zdrowia człowieka, ale tylko nieliczne z nich potwierdzone zostały wynikami wiarygodnych badań klinicznych. Aby ułatwić podejmowanie racjonalnych decyzji odnośnie stosowania probiotyków, w artykule podsumowano dane dotyczące ich skuteczności. W celu identyfikacji danych z badań z randomizacją lub ich metaanaliz przeszukano bazę medyczną MEDLINE oraz Cochrane Library (do sierpnia 2008 r.). Jeżeli było to możliwe, przedstawiono wyniki badań przeprowadzonych u dzieci. W przypadkach, kiedy nie dysponujemy takimi danymi, podsumowano dane z badań u dorosłych. Niestety, nie zawsze ich wyniki można bez zastrzeżeń odnieść do populacji dziecięcej.

### Abstract

Only a few of the potential health benefits attributed to probiotics have been confirmed in well-designed, well-conducted, randomized, controlled trials. In this review, the available evidence on efficacy of probiotics is presented. To identify published evidence, MEDLINE and the Cochrane Library (all up until August 2008) were searched for randomized controlled trials or their meta-analyses, using relevant keywords. The review is focused on children. When no published data on children were available, adult studies are discussed; however, it is noteworthy that data from adults may not be transferable to the pediatric population.

### SŁOWA KLUCZOWE:

■ PROBIOTYKI ■ MIKROBIOTA ■ MIKROFLORA ■ DZIECI  
■ PRZEGLĄD

### KEY WORDS:

■ PROBIOTICS ■ MICROBIOTA ■ MICROFLORA ■ CHILDREN  
■ REVIEW

### Probiotyki

Terminem probiotyki, zgodnie z powszechnie akceptowaną, choć na pewno nie jedyną definicją, oznacza się żywe drobnoustroje, które podawane w odpowiednich ilościach wywierają korzystny efekt zdrowotny.<sup>1</sup> Do drobnoustrojów o działaniu probiotycznym należą przede wszystkim bakterie produkujące kwas mlekowy z rodzaju *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*. Poza nimi tradycyjnie do probiotyków zaliczane są m.in.: drożdżaki *Saccharomyces boulardii*, niektóre szczepy *E. coli* (np. *E. coli* Nissle 1917) oraz *Bacillus*.<sup>2</sup>

### CZY WAŻNA JEST ZNAJOMOŚĆ SZCZEPU PROBIOTYCZNEGO?

Obecnie uważa się, że właściwości probiotyków są szczepozależne. Praktycznie oznacza to:<sup>3, 4, 5, 6</sup>

- aby racjonalnie stosować probiotyki, niezbędna jest znajomość działania konkretnego szczepu probiotycznego, a nie tylko rodzaju lub gatunku;
- każdy ze szczepów wymaga oddzielnych badań w celu określenia jego właściwości probiotycznych i skuteczności w ściśle określonej sytuacji klinicznej;
- dokumentacja efektów zdrowotnych musi odno-



- nie ma podstaw naukowych do ekstrapolacji danych o szczepach, nawet blisko spokrewnionych; wyniki badań przeprowadzonych z określonym szczepem probiotycznym nie mogą być wykorzystywane jako dowód skuteczności innych, nie poddanych ocenie szczepów;
- wyniki dokumentujące skuteczność danego szczepu probiotycznego w określonej dawce nie są wystarczającym dowodem, że podobny efekt można osiągnąć stosując mniejszą dawkę;
- interpretując wyniki badań należy uwzględnić rolę nośnika, w którym podawany jest probiotyk ze względu na możliwe różnice w przeżywalności szczepów.

### MECHANIZM DZIAŁANIA

Nie ma jednego, wspólnego dla wszystkich, sposobu działania probiotyków. Przepuszczalne mechanizmy to:

- konkurencja o receptory lub przyleganie do komórek nabłonka jelitowego;<sup>7</sup>
- wytwarzanie substancji, które hamują wzrost bakterii chorobotwórczych;<sup>8</sup>
- współzawodnictwo z innymi mikroorganizmami o składniki odżywcze;<sup>9</sup>
- zakwaszanie treści jelitowej;<sup>10</sup>
- modyfikacja receptorów dla toksyn bakteryjnych na drodze enzymatycznej;<sup>11</sup>
- modulacja odpowiedzi immunologicznej poprzez m.in. stymulację fagocytozy,<sup>12</sup> pobudzanie syntezy przeciwciał<sup>13</sup> i cytokin;<sup>14</sup>
- zwiększona synteza mucyn;
- stabilizacja bariery jelitowej i zmniejszenie stanu zapalnego. Mechanizm działania poszczególnych szczepów bakterii probiotycznych może być bardzo zróżnicowany.

### ŹRÓDŁA PROBIOTYKÓW

Źródłem probiotyków mogą być suplementy diety, preparaty farmaceutyczne lub produkty spożywcze (np. jogurt, mleko modyfikowane dla niemowląt).

### DAWKOWANIE

Nie wiadomo, jaka jest minimalna skuteczna dawka probiotyków. Zwyczajowo, ale nie wynika to z danych naukowych, dawki stosowane w poszczególnych produktach i badaniach wahają się od  $10^6$  do  $10^9$  jednostek tworzących kolonie (ang: *colony forming units*,

CFU). Według niektórych autorów, w większości sytuacji klinicznych skuteczna dawka to  $5-10 \times 10^9$  CFU, a w przypadku *Saccharomyces boulardii* – 250–500 mg/dzień.<sup>16</sup> Ponieważ w chwili obecnej nie można podać ogólnych zasad dawkowania probiotyków, uzasadnione wydaje się być stosowanie takiej dawki, która w badaniu przeprowadzonym u ludzi, z określonym szczepem probiotycznym, wykazała korzystny efekt.<sup>17</sup>

### JAKOŚĆ PREPARATÓW I PRODUKTÓW Z PROBIOTYKAMI

Jednym z elementów racjonalnego podawania probiotyków jest stosowanie szczepów bakteryjnych o znanej, ściśle zdefiniowanej przynależności gatunkowej i liczebności bakterii. Badania własne, jak również dane z piśmiennictwa, wskazują, że informacje na etykietach produktów probiotycznych są często mylące lub wręcz nieprawdziwe zarówno co do obecności deklarowanych przez producentów szczepów bakterii, jak i liczby bakterii.<sup>18, 19, 20, 21</sup> W niektórych preparatach wykazywano nawet obecność flory patogennej. Podobna sytuacja w odniesieniu do innych preparatów leczniczych byłaby niedopuszczalna. Nie ulega wątpliwości, że konieczne są działania, które zapewnią właściwą jakość farmaceutycznych preparatów probiotycznych, tak aby spełniały one wymagania stawiane innym lekom.

### JAK OCENIĆ SKUTECZNOŚĆ KLINICZNĄ PROBIOTYKÓW?

Probiotykowi przypisywane jest wiele korzystnych działań, ale tylko część z nich znalazła potwierdzenie w wynikach obiektywnych badań z randomizacją, czyli takich, w których pacjentów kwalifikuje się losowo do grupy eksperymentalnej poddawanej ocenianej interwencji lub do grupy kontrolnej.<sup>22</sup> Ten model badania uważany jest za najbardziej wiarygodny w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa różnych metod leczenia i profilaktyki.<sup>23, 24</sup> Zamiast tego bardzo często twierdzenia o korzystnych działaniach są formułowane na podstawie przesłanek patofizjologicznych, ekstrapolacji wyników badań *in vitro* lub na zwierzętach. Bywa, że odnoszą się do tzw. zastępczych punktów końcowych (np. parametrów immunologicznych) nie mających bezpośredniego znaczenia lub o niewiadomym znaczeniu dla zdrowia pacjenta, a nie klinicznie istotnych punktów końcowych.

W ocenie przydatna bywa również metaanaliza, czyli ilościowa synteza wyników wszystkich wiarygodnych badań klinicznych dotyczących tego

samego pytania klinicznego. Interpretując wyniki metaanalizy, warto zwrócić uwagę, że w wielu z nich dokonuje się łączenia wyników badań dotyczących różnych probiotyków. Podejście takie ma zarówno zwolenników, jak i przeciwników. Argumentem na korzyść takiego postępowania jest fakt, że przedstawienie wyniku zbiorczej analizy wszystkich badań dotyczących probiotyków daje pełny obraz dostępnych danych naukowych. Wadą takiego podejścia jest jednak ryzyko błędnego odniesienia wyników zbiorczej analizy do wszystkich poddanych ocenie szczepów probiotycznych. Rozsądnym kompromisem wydaje się być przedstawianie w metaanalizie zbiorczej oceny dotyczącej probiotyków ogółem, jak i z góry zaplanowanej analizy w zależności od szczepu probiotycznego.

#### SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA PROBIOTYKÓW

Aby ułatwić podejmowanie racjonalnych decyzji odnośnie stosowania probiotyków, w artykule podsumowano dane z badań z randomizacją (lub z ich metaanaliz), w których oceniano skuteczność kliniczną probiotyków. Jeżeli było to możliwe, przedstawiono wyniki badań przeprowadzonych u dzieci. Tylko w przypadku ich braku podsumowano dane z badań u dorosłych. Należy jednak zwrócić uwagę, że nie zawsze ich wyniki można bez zastrzeżeń odnieść do populacji dziecięcej.

### Biegunka

#### LECZENIE OSTREJ BIEGUNKI INFEKCYJNEJ

Nawadnianie doustnymi płynami nawadniającymi – postępowanie z wyboru w przypadku ostrej biegunki przebiegającej z odwodnieniem – jest niezwykle skuteczne, nie wpływa jednak na czas utrzymywania się objawów. Poszukuje się więc leków, które mogłyby skrócić czas choroby i zmniejszyć liczbę oraz objętość stolców biegunkowych. Wyniki kilku metaanaliz zgodnie dowodzą, że probiotyki, w porównaniu z placebo, skracają czas trwania biegunki o średnio 1 dzień.<sup>25, 26, 27, 28</sup> Zgodnie z aktualnymi (2008) wytycznymi *European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition* (ESPGHAN) i *European Society of Paediatric Infectious Diseases* (ESPID), w leczeniu ostrej biegunki infekcyjnej można rozważyć stosowanie probiotyków, ale należy stosować jedynie szczepy o udowodnionym działaniu i w odpowiedniej dawce.<sup>29</sup> Dane z metaanaliz sugerują, że do szczepów probiotycznych o najlepiej udo-

kumentowanym działaniu w leczeniu ostrej biegunki u dzieci należą np:

- *Lactobacillus GG*<sup>30</sup>
- *Saccharomyces boulardii*<sup>31</sup>
- *Lactobacillus reuteri*.<sup>32</sup>

#### ZAPOBIEGANIE BIEGUNCE ZWIĄZANEJ

##### Z ANTYBIOTYKOTERAPIĄ

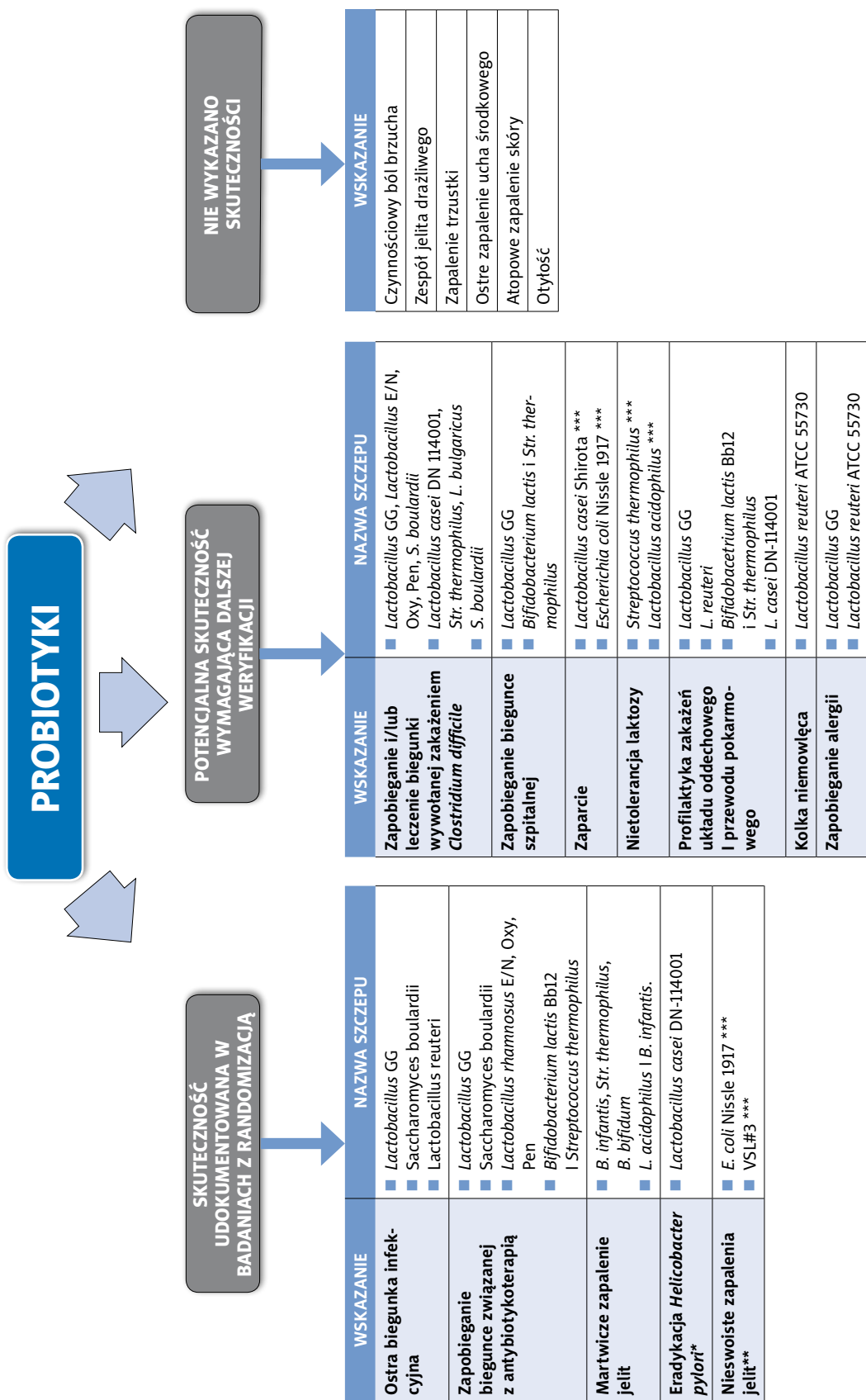
Zapobieganie biegunce związanej z antybiotykoterapią, występującej u ok. 5–30% chorych w okresie od rozpoczęcia antybiotykoterapii do 2. miesiąca po zaprzestaniu leczenia, jest jednym z najbardziej oczywistych wskazań do stosowania probiotyków. Wynika to z faktu, że jednym z podstawowych mechanizmów patofizjologicznych biegunki poantybiotykowej są zaburzenia mikroflory jelitowej przewodu pokarmowego. Dotychczas opublikowano 3 metaanalizy badań z randomizacją oceniających skuteczność probiotyków w zapobieganiu biegunce związanej ze stosowaniem antybiotyków u dzieci. W grupie, w której stosowano probiotyki, w porównaniu z grupą kontrolną, stwierdzono zmniejszenie ryzyka wystąpienia biegunki średnio o ok. 60%.<sup>33, 34, 35</sup> W Polsce są dostępne następujące probiotyki o udokumentowanym działaniu w zapobieganiu biegunce związanej ze stosowaniem antybiotyków:

- *Lactobacillus GG*
- *Saccharomyces boulardii*
- *Lactobacillus rhamnosus E/N*, Oxy, Pen
- *Bifidobacterium lactis Bb12* i *Streptococcus thermophilus*.

#### ZAPOBIEGANIE I LECZENIE BIEGUNKI WYWOŁANEJ

##### ZAKAŻENIEM *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*

Zakażenie *C. difficile* stanowi przyczynę ok. 15–25% epizodów biegunki związanej ze stosowaniem antybiotyków i >90% przypadków rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego.<sup>36</sup> Typowe leczenie polega na podawaniu metronidazolu lub wankomycyny. U części chorych pomimo leczenia dochodzi do nawrotów.<sup>37</sup> Skuteczne zapobieganie i/lub leczenie biegunki wywołanej przez *C. difficile* ma istotne znaczenie, zwłaszcza w świetle niepokojących danych wskazujących na wzrost w niektórych krajach częstości i ciężkości zakażeń wywołanych przez wcześniej rzadko występujący szczep *C. difficile* BI/NAP1, charakteryzujący się opornością na fluorochinolony oraz wytwarzaniem nowej, podwójnej toksyny (*binary toxin CDT*).<sup>38</sup>



\* stosowanie probiotyków w eradykacji *H. pylori* nie jest aktualnie zalecane  
 \*\* brak rekomendacji do stosowania probiotyków u dzieci  
 \*\*\* badania przeprowadzone u dorosłych

**SCHEMAT. Skuteczność probiotyków.**  
**Opracowanie: Hanna Szajewska, Wojciech Jańczyk**



Metaanaliza 3 badań z randomizacją przeprowadzonych u dzieci wykazała, że stosowanie probiotyków (*Lactobacillus* GG, *Lactobacillus* E/N, Oxy, Pen oraz *S. boulardii*), w porównaniu z placebo, zmniejsza ryzyko biegunki o etiologii *C. difficile*.<sup>39</sup> Wynik powyższy ma jednak ograniczone znaczenie, gdyż żadne z badań objętych metaanalizą nie miało odpowiedniej mocy statystycznej, aby wiarygodnie ocenić wpływ poszczególnych szczepów na ryzyko biegunki *C. difficile*. Ostatecznej odpowiedzi dostarczą dopiero wyniki prawidłowo zaplanowanych dużych badań z randomizacją. U dorosłych wartość rozważenia może być profilaktyczne spożywanie napoju probiotycznego zawierającego *Lactobacillus casei* DN 114 001, *Str. thermophilus* oraz *L. bulgaricus*. Wyniki niedawno opublikowanego badania z randomizacją wykazały bowiem, że jego stosowanie równocześnie z antybiotykoterapią i przez 7 dni po jej zakończeniu zmniejsza ryzyko wystąpienia biegunki związanej ze stosowaniem antybiotyków i biegunki związanej z zakażeniem *C. difficile* u osób <50. rż.<sup>40</sup> Kwestią otwartą pozostaje skuteczność *S. boulardii* w nawracających zakażeniach *C. difficile*.<sup>41</sup>

#### ZAPOBIEGANIE BIEGUNCE SZPITALNEJ

Biegunka szpitalna stanowi poważny problem, szczególnie w oddziałach pediatrycznych, wydłużając czas hospitalizacji i koszty leczenia, stąd duże zainteresowanie możliwościami jej zapobiegania. Jak dotychczas tylko w czterech badaniach z randomizacją oceniano skuteczność probiotyków (*Lactobacillus* GG – dwa badania;<sup>42, 43</sup> *Bifidobacterium lactis* i *Str. thermophilus* – dwa badania<sup>44, 45</sup>) uzyskując sprzeczne wyniki. Nie ma więc podstaw naukowych do rutynowego stosowania wymienionych probiotyków w zapobieganiu biegunce szpitalnej u dzieci.

#### Martwicze zapalenie jelit

W piśmiennictwie sugeruje się, że nieprawidłowa flora bakteryjna przewodu pokarmowego jest czynnikiem sprzyjającym występowaniu martwiczego zapalenia jelit (*necrotising enterocolitis*, NEC). Schorzenie to występuje u około 6–8% wcześniaków i charakteryzuje się dużą śmiertelnością, dlatego poszukuje się skutecznych metod zapobiegania zachorowaniom.

Dotychczas opublikowano dwie metaanalizy badań z randomizacją dotyczące stosowania probiotyków w zapobieganiu NEC.<sup>46, 47</sup> Pomimo niewielkich różnic w zakresie zidentyfikowanych badań, w obu

wykazano, że stosowanie probiotyków, w porównaniu z placebo lub brakiem interwencji, zmniejsza ryzyko wystąpienia NEC o ciężkim przebiegu (II i III stopień wg klasyfikacji Bella) oraz ryzyko zgonu; nie ma natomiast wpływu na ryzyko wystąpienia sepsy. Mając na uwadze, że właściwości probiotyków są szczepozależne, należy podkreślić, że korzystne działanie wykazały jedynie dwie kombinacje *B. infantis*, *Str. thermophilus*, *B. bifidum* oraz *L. acidophilus* i *B. infantis*. Kwestią niewyjaśnioną pozostaje bezpieczeństwo stosowania probiotyków u noworodków urodzonych przedwcześnie i/lub z bardzo małą urodzeniową masą ciała. Ponadto wątpliwości dotyczą wyboru właściwego probiotyku (lub ich kombinacji), optymalnej dawki, czasu podawania. Na obecnym etapie wiedzy nie zaleca się rutynowego stosowania żadnego z probiotyków w zapobieganiu NEC.

#### *Helicobacter pylori*

Zakażenie *H. pylori* odgrywa istotną rolę w patogenezie zapalenia błony śluzowej żołądka i choroby wrzodowej.<sup>48</sup> Przesłanki do stosowania probiotyków w leczeniu infekcji *H. pylori* wynikają z zaobserwowanych *in vitro* zdolności bakteriostatycznych i bakteriobójczych niektórych szczepów probiotycznych wobec *H. pylori*.<sup>49, 50</sup> Wyniki metaanalizy 14 badań z randomizacją<sup>51</sup> (prawie wszystkie przeprowadzone zostały u dorosłych) dowodzą, że stosowanie niektórych probiotyków zwiększa szansę na eradykację *H. pylori* i zmniejsza częstość działań niepożądanych związanych z terapią eradykacyjną.

W populacji dziecięcej korzystny efekt probiotyków jako uzupełnienia terapii eradykacyjnej jest w chwili obecnej najlepiej udokumentowany dla szczepu *Lactobacillus casei* DN-114 001 (dostępny w Polsce w napoju jogurtowym). Jego stosowanie u dzieci z objawami dyspeptycznymi wywołanymi zakażeniem *H. pylori* leczonych według trójlekowego schematu eradykacji (omeprazol + amoksylicyna + klarytromycyna) zwiększa szansę na eradykację *H. pylori*, choć nie miało wpływu na wystąpienie działań niepożądanych.<sup>52</sup> Natomiast stosowanie *L. reuteri* ATCC 55730 (108 CFU), jako uzupełnienia 10-dniowej sekwencyjnej terapii eradykacyjnej, nie miało wpływu na eradykację, choć zmniejszało nasilenie objawów niepożądanych.<sup>53</sup> Stosowanie kombinacji *Bifidobacterium animalis* i *Lactobacillus casei* (107 CFU) nie miało wpływu na eradykację *H. pylori*.<sup>54</sup> Brak efektu zarówno na eradykację, jak i występowanie

nie objawów niepożądanych wykazano w odniesieniu do *Lactobacillus* GG.<sup>55</sup> W chwili obecnej stosowanie probiotyków w leczeniu zakażenia *H. pylori* nie jest zalecane.

### Zaparcie czynnościowe

Argumentem przemawiającym za stosowaniem probiotyków w leczeniu zaparcia są stwierdzenia w jego przebiegu zaburzenia mikroflory jelitowej oraz wpływ probiotyków na motorykę przewodu pokarmowego. Systematyczny przegląd piśmiennictwa przeprowadzony przez Banaszkiwicz i wsp.<sup>56</sup> wykazał, że dysponujemy jedynie ograniczoną liczbą publikacji oceniających skuteczność probiotyków w leczeniu zaparcia. U dorosłych tylko 2 szczepy probiotyczne (*Lactobacillus casei* Shirota oraz *Escherichia coli* Nissle 1917) mogą być pomocne w leczeniu zaburzeń defekacji. Ze względu na małą liczbę pacjentów i niedoskonałości metodologiczne badań, wskazana jest ostrożność przy ich interpretacji. U dzieci *Lactobacillus* GG, stosowany łącznie z laktulozą, okazał się być nieskuteczny w leczeniu zaparcia czynnościowego.<sup>57</sup>

### Nieswoiste zapalenie jelit

Etiopatogeneza tych schorzeń wciąż pozostaje niewyjaśniona. Sugeruje się, że istotną rolę w inicjowaniu i podtrzymywaniu stanu zapalnego może odgrywać mikroflora jelitowa,<sup>58</sup> stąd podejmowane są próby stosowania probiotyków w leczeniu tego schorzenia. Wyniki kilku przeglądów systematycznych dowodzą iż:<sup>59, 60, 61, 62, 63</sup>

- u dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego stosowanie niepatogennego szczepu *E. coli* Nissle 1917 było równie skuteczne jak mesalazyna w podtrzymywaniu remisji wywołanej farmakologicznie;
- w pierwotnej i wtórnej profilaktyce pouchitis stosowanie VSL#3 u dorosłych jest uzasadnione wynikami badań z randomizacją;
- u chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna stosowanie probiotyków nie miało wpływu na podtrzymanie remisji;
- nie ma podstaw naukowych do stosowania probiotyków w leczeniu nieswoistych chorób zapalnych jelit u dzieci.

### Czynnościowy ból brzucha i zespół jelita drażliwego

Czynnościowe zaburzenia przewodu pokarmowego związane z bólem brzucha występują u ok. 10–20%

dzieci w wieku szkolnym. Uważa się, że stan zapalny i/lub zaburzenia mikroflory mogą odgrywać rolę w etiopatogenezie niektórych zaburzeń czynnościowych, zwłaszcza zespołu jelita drażliwego. Wyniki przeglądu systematycznego Cochrane dowodzą, że w chwili obecnej nie ma podstaw do stosowania probiotyków w leczeniu czynnościowych bólów brzucha, w tym zespołu jelita drażliwego, u dzieci.<sup>64</sup>

### Zapalenie trzustki

Zakażenie martwicze trzustki prowadzące do sepsy jest najpoważniejszym powikłaniem ciężkiego ostrego zapalenia trzustki, obciążonym dużą śmiertelnością.<sup>65</sup> Przyczyną zakażenia martwiczego jest translokacja bakterii z jelita grubego. Korzystny wpływ profilaktyki antybiotykowej, mimo pewnych danych przemawiających za zmniejszeniem ryzyka zgonu, nadal jest przedmiotem dyskusji.<sup>66</sup> Wcześniej uważano, że probiotyki mogą zmniejszyć ryzyko powikłań septycznych, aczkolwiek zalecenie to opierało się na wynikach tylko kilku małych badań klinicznych.<sup>67</sup> Wyniki niedawno opublikowanego dużego badania z randomizacją przeprowadzonego u dorosłych z ciężką postacią zapalenia trzustki wykazały, że przyjmowanie kombinacji probiotyków [*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus salivarius*, *Lactococcus lactis*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis* (wcześniej klasyfikowanym jako *Bifidobacterium infantis*)] przez 28 dni, w porównaniu z placebo, wiązało się z podobnym ryzykiem wystąpienia powikłań infekcyjnych, natomiast ze znamienne większym ryzykiem zgonu w ciągu 90 dni obserwacji (16% vs 6%, ryzyko względne 2.5, 95% przedział ufności 1.2–5) oraz niedokrwienia jelit.<sup>68</sup> W chwili obecnej nie ma podstaw do stosowania probiotyków (a na pewno kombinacji poddanej ocenie) w leczeniu ciężkiego zapalenia trzustki.

### Nietolerancja laktozy

Jedną z najczęstszych przyczyn nietolerancji laktozy jest hipolaktazja typu dorosłych, czyli genetycznie uwarunkowany spadek aktywności laktazy ujawniający się ok. 3–5 roku życia. W Polsce częstość jej występowania w populacji dziecięcej ocenia się na ok. 19%,<sup>69</sup> a w populacji dorosłych – ok. 37, 5%.<sup>70</sup> Powszechnie uważa się, że probiotyki mogą być przydatne u osób z nietolerancją laktozy. Warto jednak pamiętać, że aktywność laktazy uwalnianej przez drobnoustroje probiotyczne jest bardzo zróżnicowana,



a różnice mogą być nawet 100-krotne<sup>71</sup> oraz że staje się ona dostępna dopiero po przerwaniu błony komórkowej. Autorzy metaanalizy badań z randomizacją wykazali, że probiotyki generalnie nie zmniejszają objawów nietolerancji laktozy u dorosłych, chociaż niektóre szczepy mogą być skuteczne.<sup>72</sup> Natomiast w kilku badaniach wykazano, że laktoza zawarta w jogurcie wywołuje mniejsze objawy nietolerancji niż podanie takiej samej dawki laktozy w formie mleka. Drobnoustroje wykorzystywane przy ich produkcji, takie jak np. *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus acidophilus*, uwalniają bowiem laktazę, powodując częściowy lub całkowity rozkład laktozy do glukozy i galaktozy.<sup>73, 74</sup>

### Zapobieganie ostrym zakażeniom układu oddechowego i przewodu pokarmowego

Według niektórych badaczy, dodanie probiotyków do diety niemowląt żywionych sztucznie może, poprzez modyfikację mikroflory jelitowej, zmniejszyć częstość występowania chorób infekcyjnych, w tym schorzeń przewodu pokarmowego i układu oddechowego. W tym ostatnim przypadku znaczenie może mieć immunomodulacyjne działanie probiotyków. Wyniki badań klinicznych sugerują skuteczność m.in. *Lactobacillus GG*,<sup>75</sup> *L. reuteri*,<sup>76</sup> *Bifidobacterium lactis* Bb12 i *Str. thermophilus*<sup>77</sup> oraz *L. casei* DN-114 001.<sup>78</sup> Należy jednak podkreślić, że stwierdzone w niektórych badaniach różnice były wprawdzie istotne statystycznie, ale znaczenie kliniczne obserwowanych wyników bywa dyskusyjne.

### Ostre zapalenie ucha środkowego

Należy do najczęstszych chorób wieku dziecięcego i jest jednym z częstszych wskazań do antybiotykoterapii. W jedynym, jak dotychczas, badaniu z randomizacją wykazano, że stosowanie kombinacji probiotyków (*Lactobacillus GG* i LC705, *Bifidobacterium breve* 99 oraz *Propionibacterium freudenreichii* JS) nie miało wpływu na liczbę epizodów oraz czas trwania zapalenia ucha środkowego.<sup>79</sup> Obecnie prowadzone są badania z innymi probiotykami.

### Kolka niemowlęca

Kolka niemowlęca może dotyczyć ok. 1/4 dzieci w wieku do 3 miesięcy. Według jednej z koncepcji, jej przyczyną wydają się być zaburzenia w składzie flory jelitowej. Stąd pomocne w zmniejszeniu nasilenia tej dolegliwości może być podawanie probiotyków.

Wyniki badania z randomizacją, niestety przeprowadzonego metodą otwartą, sugerują, że *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 stosowany doustnie przez 28 dni skraca czas utrzymywania się kolki niemowlęcej w porównaniu z symetykonem u niemowląt urodzonych o czasie, karmionych piersią.<sup>80</sup> Podobny efekt uzyskano w małym, pilotowym badaniu przeprowadzonym u niemowląt urodzonych przedwcześnie.<sup>81</sup> Natomiast w dużym badaniu, obejmującym prawie 1000 niemowląt, nieskuteczna okazała się kombinacja *Lactobacillus rhamnosus GG* i LC705, *Bifidobacterium breve* Bb99, *Propionibacterium freudenreichii* ssp *shermanii*.<sup>82</sup> Na obecnym etapie wiedzy nie ma podstaw do rutynowego stosowania probiotyków w leczeniu kolki niemowlęcej.

### Zapobieganie alergii

Zwiększa się zachorowalność na choroby alergiczne, zwłaszcza w krajach rozwiniętych. Obecnie przedmiotem wielu badań jest ocena, czy probiotyki mogą wpływać na występowanie oraz przebieg chorób alergicznych. Przesłanki przemawiające za stosowaniem probiotyków to m.in.:<sup>83, 84, 85</sup>

- Hipoteza higieny (ang. *hygiene hypothesis*) zaproponowana ponad 20 lat temu przez Strachana. Zakłada ona, że częstsze występowanie atopii i chorób atopowych w krajach zachodnich jest związane z poprawą warunków higienicznych i rzadszym występowaniem pospolitych zakażeń.
- Wyniki badań epidemiologicznych sugerujące związek pomiędzy zmniejszoną ekspozycją na drobnoustroje a częstszym występowaniem chorób alergicznych.
- Rola mikroflory przewodu pokarmowego w rozwoju układu odpornościowego oraz tolerancji pokarmowej (ang. *oral tolerance*).
- Zmiana składu mikroflory jelitowej wraz z postępującą westernizacją, czyli przejmowaniem wzorców kulturowych, ekonomicznych i politycznych z Europy Zachodniej i Stanów Zjednoczonych, i towarzyszące temu zwiększenie zachorowalności na choroby alergiczne.
- Różnice w składzie mikroflory przewodu pokarmowego stwierdzone u dzieci z chorobami alergicznymi, przy czym różnice obserwuje się jeszcze przed wystąpieniem objawów chorobowych.

W zapobieganiu chorobom alergicznym oceniano, jak dotychczas, skuteczność tylko kilku szczepów probiotycznych, uzyskując sprzeczne wyniki:

- *Lactobacillus* GG. Wyniki pierwszego badania z randomizacją sugerowały, że jego przewlekłe podawanie zmniejsza ryzyko zachorowania na atopowe zapalenie skóry w 2., 4. oraz 7. rż. u niemowląt z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku atopii.<sup>86, 87, 88</sup> Korzystnego efektu *Lactobacillus* GG nie potwierdziły jednak wyniki badania z randomizacją przeprowadzonego według prawie identycznego protokołu przez naukowców niemieckich.<sup>89</sup> W badaniu tym, obejmującym 90 dzieci, w grupie otrzymującej *Lactobacillus* GG, w porównaniu z grupą placebo, stwierdzono podobne ryzyko atopowego zapalenia skóry, a znamienne większe ryzyko wystąpienia tzw. świszczącego zapalenia oskrzeli (ang. *wheezing bronchitis*) do 2. rż. W świetle sprzecznych doniesień w chwili obecnej nie ma podstaw naukowych do stosowania *Lactobacillus* GG w zapobieganiu chorobom alergicznym u dzieci.
  - *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 – w grupie otrzymującej *L. reuteri*, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo, stwierdzono w 2. rż. podobne ryzyko wyprysku (egzemy), mniejsze ryzyko IgE-zależnej egzemy oraz mniejsze ryzyko dodatniego wyniku punktowego testu skórniego.<sup>90</sup>
  - *L. acidophilus* LAVRI-A1 – w grupie otrzymującej probiotyk, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo, stwierdzono w 12. mż. podobne ryzyko wystąpienia atopowego zapalenia skóry oraz alergii na pokarmy, a zwiększone ryzyko uczulenia (dodatniego wyniku testów skórnych).<sup>91</sup>
  - synbiotyki (4 probiotyki – *L. rhamnosus* GG, *L. rhamnosus* LC705 (DSM 7061), *B. breve* Bb99 (DSM 13692), *P. freudenreichii* ssp. *Shermanii* JS (DSM 7076) oraz prebiotyki – galaktooligosacharydy) – w grupie otrzymującej synbiotyki, w porównaniu z placebo, stwierdzono w 2. rż. podobne ryzyko choroby alergicznej oraz IgE-zależnej choroby atopowej, mniejsze ryzyko egzemy oraz atopowego zapalenia skóry oraz podobne ryzyko uczulenia.<sup>92</sup>
- Kwestia, czy i które probiotyki są skuteczne – jeżeli w ogóle są – w zapobieganiu chorobom alergicznym pozostaje nadal otwarta.

### Leczenie atopowego zapalenia skóry

Skuteczność probiotyków w leczeniu atopowego zapalenia skóry (AZS) u dzieci oceniono w wielu badaniach z randomizacją, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby. Jednak uzyskane wyniki

trudno ze sobą porównać, ponieważ przeprowadzone badania są niejednorodne, charakteryzują się różną jakością, oceniano w nich różne punkty końcowe oraz różne probiotyki stosowane przez różny czas. Metaanaliza tych badań nie daje podstaw do stosowania probiotyków w leczeniu AZS.<sup>93</sup>

### Leczenie innych chorób alergicznych

W kilku badaniach z randomizacją oceniano skuteczność probiotyków w leczeniu alergicznego nieżytu nosa,<sup>94, 95, 96, 97</sup> a w pojedynczych ich wpływ na przebieg astmy.<sup>98</sup> Ze względu na małą liczebność badanych grup i/lub zastosowanie skal oceny objawów chorobowych, które nie zostały wcześniej poddane walidacji i/lub brak informacji o równocześnie stosowanych lekach antyalergicznym, wreszcie sprzeczne wyniki badań, nie można wnioskować, czy i które probiotyki mogą być przydatne w leczeniu w/w schorzeń.

### Otyłość

Wyniki badań opublikowanych w ostatnich latach sugerują, że mikroflora przewodu pokarmowego – przewaga *Bacteroidetes* (należą do nich gł. *Bacteroides*) lub *Firmicutes* (należą do nich niektóre laseczki, dwoinki i bakterie mlekowe) – może mieć wpływ na występowanie otyłości. Wynika to z faktu, że drobnoustroje stanowią istotny element procesu trawienia i przekształcania tego co jemy, w energię, m.in. poprzez wpływ na ekspresję genów odpowiedzialnych za jej magazynowanie w adipocytach.<sup>99</sup> W efekcie, z takiej samej ilości pożywienia niektóre bakterie są w stanie pozyskać dla swego gospodarza (myszy lub człowieka) znacznie więcej kalorii niż inne.<sup>100</sup> Ponadto, badania wykazały różnice w składzie mikroflory przewodu pokarmowego we wczesnym okresie życia dzieci otyłych w 7. roku życia.<sup>101</sup> W szczególności u dzieci otyłych, w porównaniu ze szczupłymi, stwierdzono znamienne zmniejszenie liczby bifidobakterii. W chwili obecnej nie dysponujemy jednak wynikami żadnych wiarygodnych badań, które oceniałyby, czy modyfikowanie flory przewodu pokarmowego – np. poprzez podawanie probiotyków – wpływa na występowanie i/lub przebieg otyłości oraz chorób z nią związanych.

### Bezpieczeństwo probiotyków

Probiotyki powszechnie uważane są za bezpieczne, czego dowodem może być fakt przyznania im przez *Food and Drug Administration* (FDA) statusu GRAS

(Generally Recognized As Safe – Powszechnie Uznanie za Bezpieczne). Na podstawie kilku opublikowanych prac stwierdzono, iż ryzyko zakażenia bakteriami probiotycznymi jest znikome, oraz że spożycie preparatów zawierających probiotyki u osób bez obciążeń jest bezpieczne. Na obecnym etapie wiedzy odstąpienie od stosowania probiotyków, a na pewno ostrożność przy ich ew. stosowaniu, są uzasadnione u wcześniaków, pacjentów z niedoborem odporności, ciężko chorych w stanie krytycznym, leczonych na oddziałach intensywnej opieki medycznej, z cewnikiem wprowadzonym do dużych żył. Czynnikiem ryzyka może być również podawanie probiotyków przez jejunostomię oraz stosowanie antybiotyków o szerokim spektrum działania, na które odporne są stosowane probiotyki.<sup>102</sup> Szereg ww. sytuacji uznawanych jest za przeciwwskazanie przez producentów probiotyków.

## Podsumowanie

Stosować probiotyki czy nie? Ich stosowanie jest uzasadnione, ale tylko pod warunkiem że przepisywany jest produkt zawierający znany, zidentyfikowany szczep probiotyczny, o dobrze udokumentowanym działaniu w zapobieganiu lub leczeniu określonego schorzenia, w odpowiedniej dawce. Podejmując decyzję o stosowaniu probiotyku, warto zawsze przeprowadzić bilans korzyści (np. umiarkowane, ale być może istotne dla pacjenta i/lub jego rodziców skrócenie czasu trwania choroby, łatwość i bezpieczeństwo stosowania) i strat (np. dodatkowe koszty poniesione na terapię). Brak badań klinicznych z danym probiotykiem nie oznacza, że jest on nieskuteczny, ale brakuje wtedy podstaw naukowych do ich stosowania. W miarę pojawiania się wyników badań zakres stosowania probiotyków niewątpliwie będzie ulegać zmianom. ■

prof. dr hab. med. Hanna Szajewska

Warszawski Uniwersytet Medyczny

II Katedra Pediatrii

01-184 Warszawa, ul. Działdowska 1

✉ hanna.szajewska@wum.edu.pl

## Piśmiennictwo

- 1 Joint FAO/WHO Working Group Report on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. London, Ontario, Canada, April 30 and May 1, 2002.
- 2 Holzapfel W, Geisen P, Bjorkroth J i wsp. Taxonomy and important features of probiotic microorganisms in food and nutrition. *Am J Clin Nutr* 2001;73 (suppl):365-73.
- 3 World Gastroenterology Organisation Practice Guideline., Probiotics and prebiotics. [http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/en/pdf/guidelines/19\\_probiotics\\_prebiotics.pdf](http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/en/pdf/guidelines/19_probiotics_prebiotics.pdf)
- 4 Rolfe RD. The role of probiotic cultures in the control of gastrointestinal health. *J Nutr* 2000;130:396-402.
- 5 Goldin BR, Salminen S. Lactic acid bacteria and gut mucosal barrier function. *Gastroenterology Inter* 1998;11:69-73.
- 6 Marteau PR, de Vrese M, Cellier CJ i wsp. Protection from gastrointestinal diseases with the use of probiotics. *Am J Clin Nutr* 2001;73 (Suppl.):430-36.
- 7 Sarem-Damerdjii LO, Sarem F, Marchal L. In vitro colonization ability of human colon mucosa by exogenous Lactobacillus strains. *FEMS Microbiol Lett* 1995;131:133-137.
- 8 Silva M, Jacobus NV, Deneke C. Antimicrobial substance from a human Lactobacillus strain. *Agents Chemother* 1987;31:1231-1233.
- 9 Wilson KH, Perini I. Role of competition for nutrients in suppression of Clostridium difficile by colonic mikroflora. *Infect Immun* 1988;56:2610-2614.
- 10 Vanderbergh PAA. Lactic acid bacteria, their metabolic products and interference with microbial growth. *FEMS Microbiol Rev* 1993;12:221-238.
- 11 Pothoulakis C, Kelly CP, Joshi MA. Saccharomyces boulardii inhibits Clostridium difficile toxin A binding and enterotoxicity in rat ileum. *Gastroenterology* 1993;104:1108-1115.
- 12 Perdigon G, De Macias MEN, Alvarez S. Effect of perorally administered lactobacilli on macrophage activation in mice. *Infect Immun* 1986;53:404-410.
- 13 Isolauri E, Joensuu J, Suomalainen H. Improved immunogenicity of oral Dx RRV reassortant rotavirus vaccine by Lactobacillus casei GG. *Vaccine* 1995;13:310-312.
- 14 De Simone C. The role of probiotics in modulation of the immune system in man and in animals. *Int J Immunother* 1993;1:23-28.
- 15 Mack DR, Michail S, Wei S. Probiotics inhibit gastropatogenic E.coli adherence in vitro by inducing intestinal mucin gene expression. *Amer J Physiol* 1999;276:941-950.
- 16 Kligler B, Hanaway P, Cohrsen A. Probiotics in children. *Pediatr Clin North Am* 2007;54:949-67.
- 17 Floch MH, Walker WA, Guandalini S i wsp. Recommendations for probiotic use-2008. *J Clin Gastroenterol* 2008;42 Suppl 2:S104-8.
- 18 Szajewska H, Fordymacka A, Badrowski J i wsp. Microbiological and genetic analysis of probiotic products licensed for medicinal purposes. *Med Sci Monit* 2004;10 (9): 346-350.
- 19 Hamilton-Miller JM, Shah S, Smith CT. "Probiotic" remedies are no what they seem. *Br Med J* 1996;312:55-6.
- 20 Gilliland SE, Speck ML. Enumeration and identity of lactobacilli in dietary products. *Journal of Food Protection* 1977;40:760-2.
- 21 Hoa NT, Baccigalupi L, Huxham A i wsp. Characterization of Bacillus species used for oral bacteriotherapy and bacteriophylaxis of gastrointestinal disorders. *Appl Envir Microbiol* 2000;66:12:5241-7.
- 22 Słownik podstawowych pojęć używanych w opisie badań klinicznych. *Medycyna Praktyczna* 2008;5 (207):72-3.
- 23 Guyatt G, Rennie D (red.). Users' guides to the medical literature. American Medical Association 2002.
- 24 Higgins JPT, Green S (red.). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 4.2.5 [updated May 2005]. [W:] *The Cochrane Library*, Issue 3, 2005. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- 25 Szajewska H, Mrukowicz J. 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* 2001;33:17-25.
- 26 Van Niel C, Feudtner C, Garrison MM i wsp. Lactobacillus therapy for acute infectious diarrhea in children: a meta-analysis. *Pediatrics* 2002;109:678-84.

- <sup>27</sup> Huang J S, Bousvaros A, Lee JW i wsp. Efficacy of probiotic use in acute diarrhea in children: a meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2002;47:2625–34.
- <sup>28</sup> Allen SJ, Okoko B, Martinez E i wsp. Probiotics for treating infectious diarrhoea. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 4.
- <sup>29</sup> Guarino A, Albano F, Ashkenazi S i wsp. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in children in Europe: Executive summary. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46:619–21.
- <sup>30</sup> Szajewska H, Skórka A, Ruszczyński M i wsp. Meta-analysis: Lactobacillus GG for treating acute diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:871–81.
- <sup>31</sup> Szajewska H, Skórka A, Dylag M. Meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* for treating acute diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:257–64.
- <sup>32</sup> Chmielewska A, Ruszczyński M, Szajewska H. Lactobacillus reuteri strain ATCC 55730 for the treatment of acute infectious diarrhoea in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pediatrics Współczesna* 2008;10:33–37.
- <sup>33</sup> Szajewska H, Ruszczyński M, Radzikowski A. Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pediatr*;149:367–372.
- <sup>34</sup> Johnston BC, Supina AL, Vohra S. Probiotics for pediatric antibiotic-associated diarrhea: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *CMAJ* 2006;175:377–83. Erratum in: *CMAJ* 2006;175:777.
- <sup>35</sup> Johnston BC, Supina AL, Ospina M i wsp. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 2.
- <sup>36</sup> Barbut F, Petit JC. Epidemiology of *Clostridium difficile*-associated infections. *Clin Microbiol Infect* 2001;7:4–5–10.
- <sup>37</sup> Fekety R, McFarland LV, Surawicz CM i wsp. Recurrent *Clostridium difficile* diarrhoea: characteristics of and risk factors for patients enrolled in a prospective, randomised, double-blinded trial. *Clin Infect Dis* 1997;24:324–33.
- <sup>38</sup> McDonald LC, Killgore GE, Thompson A i wsp. An epidemic, toxin gene-variant strain of *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2005;353:2433–41.
- <sup>39</sup> Ruszczyński M, Szajewska H. Probiotyki w zapobieganiu biegunce związanej ze stosowaniem antybiotyków – aktualizacja metaanalizy badań z randomizacją. *Pediatrics Współczesna. Gastroenterologia, Hepatologia i Żywnienie Dziecka* 2008 (w druku).
- <sup>40</sup> Hickson M, D'Souza AL, Muthu N i wsp. Use of probiotic *Lactobacillus* preparation to prevent diarrhoea associated with antibiotics: randomised double blind placebo controlled trial. *Br Med J* 2007;335:80–5.
- <sup>41</sup> McFarland LV. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of *Clostridium difficile* disease. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:812–22.
- <sup>42</sup> Szajewska H, Kotowska M, Mrukowicz J i wsp. Lactobacillus GG in prevention of diarrhea in hospitalized children. *J Pediatr* 2001;138:361–5.
- <sup>43</sup> Mastretta E, Longo P, Laccisaglia A i wsp. Lactobacillus GG and breast feeding in the prevention of rotavirus nosocomial infection. *J Pediatr Gastr Nutr* 2002;35:527–31.
- <sup>44</sup> Saavedra J, Bauman NA, Oung I i wsp. Feeding of *Bifidobacterium bifidum* and *Streptococcus thermophilus* to infants in hospital for prevention of diarrhea and shedding of rotavirus. *Lancet* 1994;344:1046–9.
- <sup>45</sup> Chouraqui JP, Van Egroo LD, Fichot MC. Acidified milk formula supplemented with *Bifidobacterium lactis*: impact on infant diarrhea in residential care settings. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38:288–92.
- <sup>46</sup> AlFaleh K, Bassler D. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 1. Art. No.: CD005496. DOI: 10.1002/14651858.CD005496.pub2.
- <sup>47</sup> Deshpande G, Rao S, Patole S. Probiotics for prevention of necrotising enterocolitis in preterm neonates with very low birthweight: a systematic review of randomised controlled trials. *Lancet* 2007;369:1614–20.
- <sup>48</sup> Konturek PC, Konturek SJ, Brzozowski T. Gastric cancer and *Helicobacter pylori* infection. *J Physiol Pharmacol* 2006;57 Suppl 3:51–65.
- <sup>49</sup> Bhatia SJ, Kochar N, Abraham P i wsp. Lactobacillus acidophilus inhibits growth of *Campylobacter pylori* in vitro. *J Clin Microbiol* 1989;27:2328–30.
- <sup>50</sup> Bernet MF, Brassart D, Neeser JR i wsp. Lactobacillus acidophilus LA 1 binds to cultured human intestinal cell lines and inhibits cell attachment and cell invasion by enterovirulent bacteria. *Gut* 1994;35:483–9.
- <sup>51</sup> Tong JL, Ran ZH, Shen J i wsp. Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:155–68.
- <sup>52</sup> Sýkora J, Valečková K, Amlerová J i wsp. Effects of a specially designed fermented milk product containing probiotic *Lactobacillus casei* DN-114 001 and the eradication of *H. pylori* in children: a prospective randomized double-blind study. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:692–8.
- <sup>53</sup> Lionetti E, Miniello VL, Castellana SP i wsp. Lactobacillus reuteri therapy to reduce side-effects during anti-*Helicobacter pylori* treatment in children: a randomized placebo controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:1461–8.
- <sup>54</sup> Goldman CG, Barrado DA, Balcarce N i wsp. Effect of a probiotic food as an adjuvant to triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* infection in children. *Nutrition* 2006;22:984–8.
- <sup>55</sup> Szajewska H, Albrecht P, Topczewska-Cabane A. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial: Effect of *Lactobacillus GG* supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during treatment in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008 (w druku).
- <sup>56</sup> Banaszekiewicz A, Szajewska H. Probiotyki w leczeniu zaparcia: przegląd systematyczny badań z randomizacją. *Pediatrics Współczesna Gastroenterologia, Hepatologia i Żywnienie Dziecka* 2005;7:9–14.
- <sup>57</sup> Banaszekiewicz A, Szajewska H. Ineffectiveness of *Lactobacillus GG* as an adjunct to lactulose for the treatment of constipation in children: double-blind, placebo-controlled randomized trial. *J Pediatr* 2005;146:364–9.
- <sup>58</sup> Sartor RB. Therapeutic manipulation of the enteric microflora in inflammatory bowel diseases: antibiotics, probiotics, and prebiotics. *Gastroenterology* 2004;126:1620–33.
- <sup>59</sup> Rolfe VE, Fortun PJ, Hawkey CJ i wsp. Probiotics for maintenance of remission in Crohn's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 4. Art. No.: CD004826. DOI: 10.1002/14651858.CD004826.pub2.
- <sup>60</sup> Rahimi R, Nikfar S, Rahimi F i wsp. A meta-analysis on the efficacy of probiotics for maintenance of remission and prevention of clinical and endoscopic relapse in Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2008. Feb 14. (e-pub)
- <sup>61</sup> Mallon P, McKay D, Kirk S, Gardiner K. Probiotics for induction of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 4.
- <sup>62</sup> Elahi B, Nikfar S, Derakhshani S i wsp. On the benefit of probiotics in the management of pouchitis in patients under ileal pouch anal anastomosis: a meta-analysis of controlled clinical trials. *Dig Dis Sci* 2008;58:1278–84.
- <sup>63</sup> Szajewska H, Horvath A, Dziechciarz P. Probiotyki, prebiotyki i symbiotyki w leczeniu nieswoistych zapaleń jelit – przegląd systematyczny. *Pediatrics Współczesna. Gastroenterologia, hepatologia i żywnienie dziecka* 2007;9:4:266–75.
- <sup>64</sup> Huertas-Ceballos A, Logan S, Bennett C i wsp. Psychosocial interventions for recurrent abdominal pain (RAP) and irritable bowel syndrome (IBS) in childhood. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 1. Art. No.: CD003014. DOI: 10.1002/14651858.CD003014.pub2.
- <sup>65</sup> Kingsnorth AN, O'Reilly DA. Acute pancreatitis. *BMJ* 2006;332:1072–6.
- <sup>66</sup> O'Reilly DA, Kingsnorth AN. Management of acute pancreatitis: Role of antibiotics Remains controversial. *BMJ* 2004;328:968–9.
- <sup>67</sup> Van Santvoort HC, Besselink MG, Timmerman HM i wsp. Probiotics in surgery. *Surgery* 2008;143:1–7.
- <sup>68</sup> Besselink MG, van Santvoort HC, Buskens E i wsp. Dutch Acute Pancreatitis Study Group. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;371:651–9. Erratum: *Lancet*.2008;371:1246.
- <sup>69</sup> Szostak-Węgierek D. Występowanie hipolaktazji u dzieci w wieku szkolnym w Warszawie. *Pediatrics Polska* 1999;74:13–7.
- <sup>70</sup> Socha J, Książyk J, Flatz G, Flatz SD. Prevalence of primary adult lactose malabsorption in Poland. *Ann Hum Biol* 1984;11:311–6.
- <sup>71</sup> Salminen S. Human studiem on probiotics: aspects of scientific documentation. *Scand J Nutr* 2001;45:8–12.

- <sup>72</sup> Levri KM, Ketvertis K, Deramo M i wsp. Do probiotics reduce adult lactose intolerance? A systematic review. *J Fam Pract* 2005;54:613–20.
- <sup>73</sup> De Vrese M, Stegelmann A, Richter B i wsp. Probiotics – compensation for lactase insufficiency. *Am J Clin Nutr* 2001;73 (suppl):421–9.
- <sup>74</sup> Socha J, Stolarczyk A. Mleka fermentowane a nietolerancja laktozy. *Żywnie Cztowieka i Metabolizm* 1999;26 Suppl.:23–9.
- <sup>75</sup> Hatakka K, Savilahti E, Ponka A. Effect of long term consumption of probiotic milk on infections in children attending day care canters: double blind, randomized trial. *Br Med J* 2001;322:1–5.
- <sup>76</sup> Weizman Z, Asli G, Alsheikh A. Effect of a probiotic infant formula on infections in child care centers: comparison of two probiotic agents. *Pediatrics* 2005;115:5–9.
- <sup>77</sup> Saavedra JM, Abi-Hanna A, Moore N. Long-term consumption of infant formulas containing live probiotic bacteria: tolerance and safety. *Am J Clin Nutr* 2004;79:261–267.
- <sup>78</sup> Pedone CA, Arnaud CC, Postaire ER i wsp. Multicentric study of the effect of milk fermented by *Lactobacillus casei* on the incidence of diarrhea. *Int J Clin Pract* 2000;54:568–71.
- <sup>79</sup> Hatakka K, Blomgren K, Pohjavuori S i wsp. Treatment of acute otitis media with probiotics in otitis-prone children—a double-blind, placebo-controlled randomised study. *Clin Nutr* 2007;26:314–21.
- <sup>80</sup> Savino F, Pelle E, Palumeri E i wsp. *Lactobacillus reuteri* (American Type Culture Collection Strain 55730) versus simethicone in the treatment of infantile colic: a prospective randomized study. *Pediatrics* 2007;119: 124–30.
- <sup>81</sup> Indrio F, Riezzo G, Raimondi F i wsp. The effects of probiotics on feeding tolerance, bowel habits, and gastrointestinal motility in preterm newborns. *J Pediatr* 2008;152:801–6.
- <sup>82</sup> Kukkonen K, Savilahti E, Haahtela T i wsp. Long-term safety and impact on infection rates of postnatal probiotic and prebiotic (synbiotic) treatment: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics* 2008;122:8–12.
- <sup>83</sup> Prescott SL, Björkstén B. Probiotics for the prevention or treatment of allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:255–62.
- <sup>84</sup> Björkstén B, Naaber P, Sepp E, Mikelsaar M. The intestinal microflora in allergic Estonian and Swedish 2-year-old children. *Clin Exp Allergy* 1999;29:342–6.
- <sup>85</sup> Björkstén B, Sepp E, Julge K i wsp. Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:516–20.
- <sup>86</sup> Kalliomäki M, Salminen S, Arvilommi H i wsp. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2001;357:1076–9.
- <sup>87</sup> Kalliomäki M, Salminen S, Poussa T i wsp. Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003;361:1869–71.
- <sup>88</sup> Kalliomäki M, Salminen S, Poussa T i wsp. Probiotics during the first 7 years of life: a cumulative risk reduction of eczema in a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1019–21.
- <sup>89</sup> Kopp MV, Hennemuth I, Heinzmann A i wsp. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of probiotics for primary prevention: no clinical effects of *Lactobacillus GG* supplementation. *Pediatrics* 2008;121: 850–6.
- <sup>90</sup> Abrahamsson TR, Jakobsson T, Bottcher MF i wsp. Probiotics in prevention of IgE-associated eczema: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:184–91.
- <sup>91</sup> Taylor AL, Dunstan JA, Prescott SL. Probiotic supplementation for the first 6 months of life fails to reduce the risk of atopic dermatitis and increases the risk of allergen sensitization in high-risk children: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:184–91.
- <sup>92</sup> Kukkonen K, Savilahti E, Haahtela T i wsp. Probiotics and prebiotic galacto-oligosaccharides in the prevention of allergic diseases: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:192–8.
- <sup>93</sup> Lee J, Seto D, Bielony L. Meta-analysis of clinical trials of probiotics for prevention and treatment of pediatric atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:116–121.
- <sup>94</sup> Giovannini M, Agostoni C, Riva E i wsp. Felicita Study Group. A randomized prospective double blind controlled trial on effects of long-term consumption of fermented milk containing *Lactobacillus casei* in pre-school children with allergic asthma and/or rhinitis. *Pediatr Res* 2007;62:215–20.
- <sup>95</sup> Wang MF, Lin HC, Wang YY, Hsu CH. Treatment of perennial allergic rhinitis with lactic acid bacteria. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:152–8.
- <sup>96</sup> Peng GC, Hsu CH. The efficacy and safety of heat-killed *Lactobacillus paracasei* for treatment of perennial allergic rhinitis induced by house-dust mite. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16:433–8.
- <sup>97</sup> Ishida Y, Nakamura F, Kanzato H i wsp. Clinical effects of *Lactobacillus acidophilus* strain L-92 on perennial allergic rhinitis: a double-blind, placebo-controlled study. *J Dairy Sci* 2005;88:527–33.
- <sup>98</sup> Wheeler JG, Shema SJ, Bogle ML i wsp. Immune and clinical impact of *Lactobacillus acidophilus* on asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;79:229–33.
- <sup>99</sup> Bäckhed F, Ding H, Wang T i wsp. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101:15718–23.
- <sup>100</sup> Turnbaugh P, Ley R, Mahowald M i wsp. A n obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006;444:1027–31.
- <sup>101</sup> Kalliomäki M, Collado MC, Salminen S, Isolauri E. Early differences in fecal microbiota composition In children may predict overweight. *Am J Clin Nutr* . 2008;87:534–8
- <sup>102</sup> Boyle RJ, Robins-Browne RM, Tang MLK. Probiotic use in clinical practise: what are the the risk?, *Am Clin J Nutr* 2006;83:1256–1264.