

# Wykorzystanie probiotyków we współczesnej farmakoterapii pediatrycznej

Edyta Szatek<sup>1</sup>, Zuzanna Kaczmarek<sup>2</sup>, Edmund Grześkowiak<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji UM w Poznaniu

<sup>2</sup>Wydział Lekarski II, kierunek Dietetyka UM w Poznaniu

Adres do korespondencji: Edyta Szatek, Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji UM, ul. św. Marii Magdaleny 14, 61-861 Poznań, tel. 061 66 87 853, e-mail: czechow73@wp.pl

## The use of probiotics in modern paediatric pharmacotherapy

Probiotics are living microorganisms present in food, which after being consumed in a specific amount, have positive effect on the organism by improving the equilibrium in the intestinal ecosystem. There is an increasing application of probiotics in prevention and treatment of diseases in paediatric patients (e.g. diarrhoea, eradication of *Helicobacter pylori* infection, lactose intolerance, allergic eczema, atopic dermatitis, respiratory tract infections, food allergy, inflammatory bowel diseases). The positive effect of probiotics on the immune system is unquestionable. However, in view of individual reports on their adverse reactions (bacterial infections, fungemia, anaphylactic symptoms) it is necessary to apply them with care to some patients.

**Keywords:** probiotics, pediatrics, safety of therapy.

© Farm Pol, 2010, 66(3): 168-172

Nazwa probiotyki wywodzi się z greckiego słowa „pro bios”, oznaczającego „dla zdrowia”. Probiotyki to żywe mikroorganizmy obecne w pożywieniu, które po spożyciu w określonej ilości wywierają korzystne działanie na organizm poprzez poprawę równowagi w zakresie ekosystemu jelitowego [1, 2]. Najnowsze doniesienia wskazują na analogiczny wpływ również kultur probiotycznych poddanych działaniu radiacji (martwe kultury bakteryjne z zachowaną strukturą antygenów powierzchniowych), a nawet samego DNA wyizolowanego z bakterii [2, 3]. W przyszłości może się to wiązać z modyfikacją definicji probiotyku, która obecnie wg FAO/WHO odnosi się jedynie do żywych drobnoustrojów. Według tej definicji za probiotyki uważa się preparaty lub produkty zawierające ściśle zdefiniowane żywe drobnoustroje w odpowiedniej liczbie, wpływające na mikroflorę określonego miejsca w ludzkim ustroju

i dzięki temu wywierające korzystny efekt zdrowotny [4]. Oprócz probiotyków dużego znaczenia nabierają również prebiotyki. Są to nieulegające trawieniu składniki pożywienia, które selektywnie pobudzają wzrost lub aktywność wybranych szczepów. Są to pochodne galaktozy – galaktooligosacharydy (GOS) i fruktozy – fruktooligosacharydy (FOS) lub inuliny [1]. Naturalnym źródłem oligosacharydów i inuliny są m.in. banany, szparagi, karczochy, pory, cykorja, cebula i czosnek [5]. FOS są natomiast uzyskiwane metodami biotechnologicznymi w wyniku enzymatycznej syntezy z sacharozy [1]. Połączenie probiotyku z prebiotykiem stanowi funkcjonalną całość i określane jest mianem synbiotyku.

Mechanizm działania probiotyków przebiega wielokierunkowo. Rozważane i dyskutowane obecnie mechanizmy działania przedstawiono w tabeli 1 [1, 3, 5, 6, 7]. Należy jednak podkreślić, iż właściwości probiotyczne są szczepozależne i nie należy ekstrapolować działania jednego szczepu na inne.

Drobnoustroje probiotyczne to przede wszystkim pączki kwasu mlekowego (np. *Lactobacillus rhamnosus GG*, *Lactobacillus acidophilus LB*), które mają zdolność przekształcania laktozy i innych cukrów prostych w kwas mlekowy (fermentacja mlekowa) oraz niepatogenne drożdże (*Saccharomyces boulardii*). W tabeli 2 przedstawiono mikroorganizmy najczęściej wykorzystywane w preparatach probiotycznych. Źródłem probiotyków są preparaty farmaceutyczne oraz produkty fermentowane (jogurty, kefiry, maślanka, mleko acidofilne).

Korzystny efekt działania probiotyków jest determinowany przez ilość mikroorganizmów w preparacie. Przyjęto, że liczba bakterii powinna wynosić około  $10^8$  w 1 g preparatu. Mniejsza ilość drobnoustrojów może nie być wystarczająca do osiągnięcia efektu terapeutycznego, gdyż pewna ich część podczas

pasażu przez przewód pokarmowy ulega zniszczeniu pod wpływem kwasu solnego i żółci [1].

Pożądanee cechy probiotyku obejmują:

- pochodzenie ludzkie,
- odporność na działanie kwasu solnego i żółci,
- zdolność adhezji do komórek nabłonkowych jelita,
- zdolność kolonizacji układu pokarmowego,
- produkcję substancji przeciwdrobnoustrojowych,
- dobre właściwości wzrostowe,
- korzystne oddziaływanie na zdrowie człowieka,
- bezpieczeństwo stosowania [3, 5, 6].

Ten ostatni aspekt jest szczególnie istotny ze względu na pojedyncze doniesienia o działaniach niepożądanych niektórych szczepów probiotycznych. Należy pamiętać, że probiotyki podane dzieciom uczulonym na białka mleka krowiego nie powinny zawierać nawet śladowych ilości mleka [8, 9, 10]. Moneret-Vautrin i wsp. [10] opisali przypadek dziecka z alergią na białka mleka krowiego (BMK), któremu podano probiotyk zawierający alergeny mleka, co spowodowało objawy anafilaktyczne (ogólniona pokrzywka, obrzęk krtani). Dlatego informacja o śladowych ilościach BMK powinna być zawsze zawarta w ulotce preparatu probiotycznego. Inne rejestrowane przypadki działań niepożądanych probiotyków dotyczyły infekcji wywołanych przez *Lactobacillus rhamnosus* [11, 12], fungemii powodowanej przez *Saccharomyces boulardii* [13], infekcji o etiologii *Bacillus subtilis* [14, 15]. Również badanie przeprowadzone przez Kopp i wsp. [16], którego głównym celem była ocena skuteczności stosowania LGG w prewencji atopowego zapalenia skóry (AZS) u dzieci, wykazało wzrost ryzyka wystąpienia świszczącego zapalenia oskrzeli w pierwszych dwóch latach życia analizowanych pacjentów. Kontrowersyjne wyniki uzyskano również w badaniu Taylor i wsp. [17], oceniających skuteczność stosowania *Lactobacillus acidophilus* przez dzieci z grupy ryzyka rozwoju atopii, u których finalnie wykazano wzrost alergicznej nadwrażliwości ocenianej testami skórnymi i brak redukcji występowania AZS.

Aktualnie prowadzone są liczne badania kliniczne, które mają na celu określenie korzystnego działania probiotyków w takich schorzeniach, jak:

- bakteryjne biegunki infekcyjne,
- wirusowe biegunki infekcyjne,
- biegunki poantybiotykowe,
- biegunki „podróżnych”,
- zespół jelita drażliwego,
- nieswoiste zapalenia jelit,
- eradykacja zakażenia *Helicobacter pylori*,
- ostre zapalenie trzustki,
- otyłość,
- nietolerancja laktozy,
- wyprysk alergiczny,

Tabela 1.

Mechanizm działania probiotyków
Konkurencja o receptory lub przyleganie do komórek nabłonkowych, uniemożliwiające dostęp patogenów do nabłonka jelitowego
Wytwarzanie związków o działaniu bakteriostatycznym/bakteriobójczym i przeciwwirusowym, szczególnie nadtlenku wodoru i kwasu piroglutaminowego
Współzawodnictwo z innymi mikroorganizmami, również chorobotwórczymi, o składniki odżywcze
Wytwarzanie substancji o właściwościach cytoprotekcyjnych, np. krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych, argininy, glutaminy, cysteiny, acidofiluciny, acidofiliny, poliamin
Zakwaszanie treści jelitowej, hamujące wzrost niektórych bakterii chorobotwórczych
Modyfikacja receptorów dla toksyn na drodze enzymatycznej
Eliminacja toksyn lub innych substancji (np. pączki kwasu mlekowego przetwarzając cholesterol w pochodne steroidowe, korzystnie wpływają na obniżenie stężenia cholesterolu we krwi)
Modulacja odpowiedzi odpornościowej zarówno komórkowej, jak i humoralnej (m.in. poprzez aktywację limfocytów, stymulowanie fagocytozy, pobudzanie syntezy przeciwciał, np. IgA, IgG, stymulowanie produkcji cytokin)
Zwiększona sekrecja mucyn (glikoprotein, mających działanie ochronne w zakażeniach jelitowych) w wyniku stymulacji genu MUC-3
Udział w trawieniu laktozy
Zwalnianie motoryki przewodu pokarmowego
Działanie przeciwzakrzepowe i przeciwnadciśnieniowe

Tabela 2. Mikroorganizmy najczęściej wykorzystywane w preparatach probiotycznych [1]

Rodzaj <i>Bifidobacterium</i>	Rodzaj <i>Lactobacillus</i>	Pozostałe bakterie fermentacji mlekowej	Inne drobnoustroje probiotyczne
<i>B. bifidum</i>	<i>L. casei</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Escherichia coli</i>
<i>B. infantis</i>	<i>L. acidophilus</i>	<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Nissle 1917</i>
<i>B. longum</i>	<i>L. johnsonii</i>	<i>Streptococcus thermophilus</i>	<i>Saccharomyces boulardii</i>
<i>B. breve</i>	<i>L. rhamnosus</i>		
<i>B. adolescentis</i>	<i>L. plantarum</i>		
	<i>L. reuteri</i>		

- atopowe zapalenie skóry (AZS),
- zakażenia układu oddechowego,
- alergia pokarmowa.

Ostre biegunki infekcyjne są przyczyną około 5% hospitalizacji dzieci w Polsce. Ich przyczyną są najczęściej rotawirusy lub adenowirusy, rzadziej bakterie takie jak *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, *E. coli*, czy pasożyty np. *Giardia* [1, 6, 18]. Przeprowadzono wiele badań, które dowodzą, że podaż niektórych probiotyków może skracać czas trwania biegunek. Isolauri i wsp. [19] wykazali, że *Lactobacillus GG* w sposób istotny skraca czas trwania biegunek rotawirusowych, natomiast Majama i wsp. [20] porównali skuteczność ich leczenia różnymi rodzajami bakterii kwasu mlekowego. Czas trwania biegunki u chorych otrzymujących *Lactobacillus GG* wynosił 1,8 dnia i był istotnie krótszy, niż otrzymujących *L. casei rhamnosus* (2,8 dnia) oraz *S. thermophilus* (2,6 dnia). Innym probiotykiem wykazującym korzystny wpływ na czas trwania biegunki u dzieci okazał się *L. reuteri* [21].

Oprócz probiotyków dużego znaczenia nabierają również prebiotyki. Są to nieulegające trawieniu składniki pożywienia, które selektywnie pobudzają wzrost lub aktywność wybranych szczepów. Są to pochodne galaktozy – galaktooligosacharydy (GOS) i fruktozy – fruktooligosacharydy (FOS) lub inuliny. Naturalnym źródłem oligosacharydów i inuliny są m.in. banany, szparagi, karczochy, pory, cykorja, cebula i czosnek. FOS są natomiast uzyskiwane metodami biotechnologicznymi w wyniku enzymatycznej syntezy z sacharozy. Połączenie probiotyku z prebiotykiem stanowi funkcjonalną całość i określane jest mianem synbiotyku.

Saavedra i wsp. [22] wykazali natomiast korzystne działanie *B. bifidum* i *S. thermophilus* w zapobieganiu biegunkom rotawirusowym u niemowląt. Częstość ich występowania była istotnie niższa u niemowląt otrzymujących probiotyki (7%) niż w grupie otrzymującej placebo (35%).

Biegunka związana ze stosowaniem antybiotyków występuje u około 11–40% pacjentów wieku dziecięcego [23] i zależy od rodzaju zastosowanego antybiotyku (największe ryzyko występuje przy stosowaniu antybiotyków  $\beta$ -laktamowych) [6]. Przyczyną biegunki poantybiotykowej jest przegrupowanie mikroflory jelitowej, a następnie syntetyzowane przez nią związki. W konsekwencji dochodzi do nadmiernego nagromadzenia się drobnoustrojów niepożądanych, takich jak: *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens* czy *Staphylococcus aureus* [18]. Avrola i wsp. [24] wykazali, iż ryzyko wystąpienia biegunki poantybiotykowej zmalało dwukrotnie u dzieci otrzymujących preparat zawierający *Lactobacillus GG* ( $n=61$ ) w stosunku do grupy otrzymującej placebo ( $n=58$ ). Vanderhoof i wsp. [25] opisali jeszcze większy potencjał protekcyjny probiotyków. Incydenty biegunek u badanych dzieci, dzięki podaży *Lactobacillus GG*, występowały ponad trzy razy rzadziej w porównaniu do grupy kontrolnej ( $n=188$ ). Szajewska i Mrukowicz wykazali natomiast, że suplementacja *Saccharomyces boulardii* obniża ryzyko wystąpienia biegunki u dzieci o ponad 10% [26]. Podobne wyniki, dotyczące stosowania *Saccharomyces boulardii* u dzieci, uzyskali Kotoska i wsp. ( $n=264$ ) [27]. Szamański i wsp. dowiedli, że podaż pacjentom w wieku od 5 miesięcy – 16 lat ( $n=78$ )

*Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus rhamnosus* i *Lactobacillus plantarum* ma wpływ na redukcję ilości stolców na dzień [28].

Szczepy probiotyczne próbowano również wykorzystać w terapii choroby wrzodowej żołądka, w której patogenezie rola *Helicobacter pylori* jest powszechnie znana i udokumentowana. Poszukiwane są bowiem wciąż coraz skuteczniejsze schematy leczenia. Aktualnie najczęściej stosowana jest terapia trójlekowa, polegająca na zastosowaniu inhibitora pompy protonowej i dwóch antybiotyków [18, 26, 29]. Przeprowadzono liczne badania, mające na celu sprawdzenie skuteczności działania probiotyków zarówno w hamowaniu wzrostu *Helicobacter pylori*, jak i w zmniejszeniu działań niepożądanych związanych z leczeniem eradykacyjnym. Wyniki badań

klinicznych oceniające skuteczność probiotyków w eradykacji *H. pylori* nie są jednak jednoznaczne. Dobrze udokumentowana jest natomiast rola probiotyków w zmniejszaniu częstości działań niepożądanych związanych z leczeniem zakażenia [30]. W badaniu przeprowadzonym przez Czerwionkę-Szaflarską i wsp. [29] dowiedziono, iż podaż probiotyków w trakcie terapii eradykacyjnej *H. pylori* zmniejsza statystycznie ilość występujących objawów, takich jak bóle brzucha, nudności i wymioty, w stosunku do grupy nieotrzymującej probiotyku ( $n=60$ ). Badanie Sykory i wsp. [31] z użyciem placebo potwierdziło skuteczność *Lactobacillus casei* w zmniejszaniu częstości występowania objawów niepożądanych w terapii eradykacyjnej (z wyłączeniem luźnych stolców) u badanych pacjentów ( $n=86$ ). Nista i wsp. [32] wykazali, że preparat probiotyczny zawierający *Bacillus clausii* w istotny sposób zmniejszył częstość i nasilenie nudności, bólów brzucha i luźnych stolców, jako efektów ubocznych stosowania terapii eradykacyjnej *Helicobacter pylori* u pacjentów ( $n=120$ ).

Innym przykładem wykorzystania probiotyków jest nietolerancja laktozy, która dotyczy około 15–20% populacji dziecięcej w Polsce [1] i 30–40% osób po 5 roku życia [2]. Objawia się ona po spożyciu produktów mlecznych nieprzyjemnymi dolegliwościami w postaci kolki, bólów brzucha, wzdęcia czy biegunki. Objawy te spowodowane są małą aktywnością enzymu laktazy, która ma za zadanie trawić zawarty w mleku cukier – laktozę. Defekt ten ogranicza możliwość spożywania mleka i jego przetworów, co może sprzyjać występowaniu niedoborów wapnia, a w efekcie prowadzić do zaburzeń w prawidłowym rozwoju kości [1]. Podawanie dzieciom z nietolerancją laktozy produktów probiotycznych efektywnie ogranicza dolegliwości występujące w wyniku spożywania produktów mlecznych. Jest to spowodowane wytwarzaniem przez szczepy probiotyczne (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*) galaktozydazy, dzięki której laktoza może być trawiona na drodze mikrobiologicznej [18].

Atopowe zapalenie skóry jest przewlekłą, nawrotową dermatozą zapalną, przebiegającą ze świądem oraz charakterystycznymi zmianami skórными o typowej lokalizacji i wyglądzie. Jest to jedna z najczęściej występujących chorób wieku dziecięcego. U dzieci, zwłaszcza niemowląt, najczęstszymi czynnikami wywołującymi AZS są alergeny pokarmowe, głównie białka mleka krowiego, jajek i zbóż. Badania epidemiologiczne potwierdzają, że w 60% przypadków pierwsze objawy AZS pojawiają się przed ukończeniem pierwszego roku życia, a w 90% przypadków – do piątego roku życia.

Mimo licznych badań, patogenezą AZS nie jest do końca poznana. Podstawowe znaczenie w rozwoju choroby ma nieprawidłowa odpowiedź układu immunologicznego na antygen zewnętrzny (alergen). Analiza mikrobiologiczna ekosystemu osób z chorobami

alergicznymi pokazuje, że także bakterie jelitowe są odpowiedzialne za prawidłową reakcję immunologiczną na alergeny pokarmowe i wziewne. Zaobserwowano, że dzieci w wieku 2 lat chorujące na AZS mają mniejszą ilość bakterii *Lactobacillus* i *Bifidobacterium* w porównaniu z dziećmi zdrowymi. Wykazano również wzrost *Clostridium* z jednoczesnym spadkiem *Bifidobacterium* u niemowląt z AZS. W związku z powyższym założono, że podaż probiotyków w okresie kształtowania się ekosystemu i dojrzewania układu immunologicznego może korzystnie wpłynąć na rozwój przeciwalergicznym mechanizmów [33]. Kalliomaki i wsp. [34] zastosowali bakterie probiotyczne *Lactobacillus rhamnosus* GG, które podawano kobietom ciężarnym z wywiadem atopowym w dawce  $10^{10}$  na dobę przez dwa do czterech tygodni przed terminem porodu. Po porodzie kontynuowano podawanie probiotyku matkom i noworodkom przez następne sześć tygodni. Ocenę wpływu probiotyków na częstość występowania alergii przeprowadzono po dwóch i po czterech latach. W grupie otrzymującej probiotyki w drugim roku życia dwukrotnie rzadziej diagnozowano AZS niż u dzieci otrzymujących placebo. AZS rozpoznano u 23% pacjentów otrzymujących probiotyk i u 46% otrzymujących placebo. W czwartym roku życia nadal utrzymywało się zmniejszone występowanie AZS w grupie leczonej probiotykami. Było to badanie z randomizacją, z użyciem placebo, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby. Badania Majamaa i Isolauri [35] również wykazały, że probiotyki mogą wpływać korzystnie na przebieg AZS, głównie u niemowląt i małych dzieci. Dzieciom z alergią na białka mleka krowiego podawano hydrolizaty białkowe, zawierające szczep LGG, a grupie kontrolnej placebo. Stan kliniczny dzieci oceniono wg skali SCORAD (*score for atopic dermatitis*). Jedynie w grupie otrzymującej probiotyki zaobserwowano istotne statystycznie obniżenie indeksu SCORAD po miesięcznej kuracji. W kolejnym badaniu podawano dzieciom LGG lub *Bifidobacterium lactis* Bb-12, zawieszane w mieszkankach hydrolizatów białkowych. Po dwóch miesiącach uzyskano istotny statystycznie spadek indeksu SCORAD w obu grupach otrzymujących probiotyki w porównaniu z grupą kontrolną, otrzymującą placebo (odpowiednio 100% vs 100% vs 44,4%) [36]. Należy jednak podkreślić, że liczebność grup w obu badaniach była bardzo mała (po 15 dzieci w każdej grupie badanej w pierwszym badaniu i 9 w drugim badaniu).

Nie wszystkie jednak wyniki badań z wykorzystaniem probiotyków są tak optymistyczne. Brak skuteczności klinicznej preparatów probiotycznych w zapobieganiu schorzeniom o podłożu alergicznym wykazano m.in. w badaniu Brouwer i wsp. [37] oraz Soh i wsp. [38]. Wzrost alergenowej nadwrażliwości u dzieci przyjmujących *Lactobacillus acidophilus* udowodnia także Taylor i wsp. [17]. Należy zauważyć,

że nie wszystkie przedstawione badania są randomizowane z użyciem placebo i podwójnie ślepej próby, a liczebność analizowanych grup jest często bardzo mała, co istotnie obniża ich wiarygodność. Zaleca się zatem bardzo ostrożnie interpretować wyniki przedstawionych badań klinicznych, pamiętając również, że efekt kliniczny probiotyków jest szczerzozależny i nie należy przenosić korzystnego działania jednego szczepu na inne. Wpływ probiotyków na układ immunologiczny jest oczywiście niepodważalny, jednak w aspekcie pojedynczych doniesień o działaniach niepożądanych należy zachować ostrożność w ich stosowaniu u niektórych pacjentów.

Otrzymano: 2009.09.14 · Zaakceptowano: 2009.10.15

### Piśmiennictwo

1. Ignyś I, Piątkowska P, Cichy W: Probiotyki i prebiotyki w żywieniu i leczeniu dzieci. Ped. Pol. 2008, T.83 nr 1: 68–75.
2. Cichy W, Ignyś I: Probiotyki i prebiotyki w pediatrii. MATIO 2006, 2(32): 6–9.
3. Szajewska H, Setty M, Mrukowicz J, Guandalini S: Probiotics In gastrointestinal disease in children: hard and not-so-hard evidence of efficacy. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2006 May, 42(5): 454–475.
4. Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. Joint FAO/WHO Working Group Report on Drafting London, Ontario, Canada, 30 April–1 May, 2002.
5. Krawczyński M: Probiotyki, prebiotyki i żywność funkcjonalna w praktyce pediatrii i lekarza rodzinnego. Przew. Lek. 2003, 2(50): 110–115.
6. Szajewska H: Probiotyki w leczeniu i profilaktyce ostrej biegunki i alergii pokarmowej u dzieci. Mikrobiol. Med. 2002, 2: 3–8.
7. Tomaszewski J: Probiotyki w profilaktyce zakażeń. Puls Med. 2008, 10: 12–17.
8. Lee TT, Morisset M, Astier C, Moneret-Vautrin DA, Cordebar V, Beaudouin E, Codreanu F, Bihain BE, Kanny G: Contamination of probiotic preparations with milk allergens can cause anaphylaxis in children with cow's milk allergy. J Allergy Clin Immunol. 2007 Mar, 119(3): 746–7.
9. Bruni FM, Piacentini GL, Peroni DG, Bodini A, Fasoli E, Boner AL: Cow's milk allergic children can present sensitisation to probiotics. Acta Paediatr. 2009 Feb, 98(2): 321–3.
10. Moneret-Vautrin DA, Morisset M, Cordebar V, Codreanu F, Kanny G: Probiotics may be unsafe in infants allergic to cow's milk. Allergy. 2006 Apr, 61(4): 507–8.
11. Rautio M, Jousimies-Somer H, Kauma H, Pietarinen I, Saxelin M, Tynkkynen S, Koskela M: Liver abscess due to a *Lactobacillus rhamnosus* strain indistinguishable from *L. rhamnosus* strain GG. Clin Infect Dis. 1999 May, 28(5): 1159–60.
12. Mackay AD, Taylor MB, Kibbler CC, Hamilton-Miller JM: *Lactobacillus endocarditis* caused by a probiotic organism. Clin Microbiol Infect. 1999 May, 5(5): 290–292.
13. Hennequin C, Kauffmann-Lacroix C, Jobert A, Viard JP, Ricour C, Jacquemin JL, Berche P: Possible role of catheters in *Saccharomyces boulardii* fungemia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2000 Jan, 19(1): 16–20.
14. Oggioni MR, Pozzi G, Valensin PE, Galieni P, Bigazzi C: Recurrent septicemia in an immunocompromised patient due to probiotic strains of *Bacillus subtilis*. J Clin Microbiol. 1998 Jan, 36(1): 325–6.
15. Richard V, Van der Auwera P, Snoeck R, Daneau D, Meunier F: Nosocomial bacteremia caused by *Bacillus* species. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1988 Dec, 7(6): 783–5.
16. Kopp MV, Hennemuth I, Heinzmann A, Urbanek R: Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of probiotics for primary prevention: no clinical effects of *Lactobacillus* GG supplementation. Pediatrics. 2008 Apr, 121(4): e850–6.
17. 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 Jan, 119(1): 184–91.

18. Cichy W, Ignyś I, Piątkowska P: Współczesne poglądy na profilaktyczne i terapeutyczne zastosowanie probiotyków u dzieci. *Świat Med. Farm.* 2006, 9: 32, 34–37.
19. Isolauri E et al.: A human lactobacillus strain (*Lactobacillus casei* sp. Strain GG) promotes recovery from acute diarrhoea in children. *Pediatrics* 1991, 88(1): 90–97.
20. Majamaa H et al.: Lactic acid bacteria in the treatment of acute rotavirus gastroenteritis. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1995, 20: 333–338.
21. Shornikova AV et al.: *Lactobacillus reuteri* effectively colonises GI tract and shortens acute diarrhoea in children. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1996, 22(4): 410.
22. Saavedra JM et al.: Feeding of *Bifidobacterium bifidum* and *Streptococcus thermophilus* to infants in hospital for prevention of diarrhoea and shedding of rotavirus. *Lancet* 1994, 344: 1046–1049.
23. Rusczyński M, Szajewska H: Probiotyki w zapobieganiu bieguncie związanej ze stosowaniem antybiotyków – aktualizacja metaanalizy badań z randomizacją. *Pediatr. Współcz.* 2008, 10(2): 96–104.
24. Arvola T, Laiho K, Torkkeli S et al.: Prophylactic *Lactobacillus* GG reduces antibiotic-associated diarrhea in children with respiratory infections: a randomized study. *Pediatrics* 1999, 104: 1–4.
25. Vanderhoof JA, Whitnej DB, Antonson DL et al.: *Lactobacillus* GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. *J. Pediatr.* 1999, 135: 564–568.
26. Piątkowska P, Ignyś I, Roszak D, Cichy W: Probiotyki a antybiotykoterapia u dzieci. *Świat Med. Farm.* 2007, 5: 32, 34, 36–37.
27. Kotowska M, Albrecht P, Szajewska H: *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2005, 21: 583–590.
28. Szamański H, Armańska M, Kowalska-Duplaga K, Szajewska H: *Bifidobacterium longum* PLO3, *Lactobacillus rhamnosus* KL53A and *Lactobacillus plantarum* PLO2 in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children: a randomized controlled pilot trial. *Digestion* 2008, 78: 13–17.
29. Czerwionka-Szaflarska M, Kuczyńska R, Mierzwa G i in.: Ocena wpływu bakterii probiotycznych na tolerancję terapii eradykacyjnej zakażeń *Helicobacter pylori* u dzieci i młodzieży. *Ped. Pol.* 2006, 81: 334–341.
30. Szajewska H: Rola probiotyków w zapobieganiu i leczeniu chorób przewodu pokarmowego. *Pediatr. Współcz.* 2005, 7(1): 53–60.
31. Sykora J, Valeckova K, Amlerova J et al.: 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 Sep, 39(8): 692–698.
32. Nista EC, Candelli M, Cremonini F et al.: *Bacillus Clausi* therapy to reduce side-effects of anti-*Helicobacter pylori* treatment: randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2004, 20: 1181–1188.
33. Cukrowska B, Ceregra A, Rosiak I: Probiotyki w profilaktyce i leczeniu atopowego zapalenia skóry. *Zakażenia* 2006, 6(2): 55–56, 58, 60.
34. Kalliomaki M et al.: Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2001, 361: 1869–1871.
35. Majamaa H, Isolauri E: Probiotics: a novel approach in the management of food allergy. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 1997, 99: 179–185.
36. Isolauri E, Matikainen S, Vuopio-Varkila J et al.: Probiotics in the management of atopic eczema. *Clin. Exp. Allergy.* 2000, 30: 1604–1610.
37. Brouwer ML, Wolt-Plompen SA, Dubois AE, van der Heide S, Jansen DF, Hoijer MA, Kauffman HF, Duiverman EJ: No effects of probiotics on atopic dermatitis in infancy: a randomized placebo-controlled trial. *Clin Exp Allergy.* 2006 Jul, 36(7): 899–906.
38. Soh SE, Aw M, Gerez I, Chong YS, Rauff M, Ng YP, Wong HB, Pai N, Lee BW, Shek LP: Probiotic supplementation in the first 6 months of life in at risk Asian infants – effects on eczema and atopic sensitization at the age of 1 year. *Clin Exp Allergy.* 2009 Apr, 39(4): 571–8.