

# Probiotyki w profilaktyce i leczeniu wybranych schorzeń przewodu pokarmowego u dzieci

## Probiotics for the prevention and treatment of selected gastrointestinal disorders in children

### STRESZCZENIE

Probiotyki to preparaty lub produkty zawierające wystarczającą ilość żywych i dobrze zdefiniowanych mikroorganizmów, które korzystnie wpływają na zdrowie gospodarza, poprzez kolonizację i zmianę składu ekosystemu mikrobiontów przewodu pokarmowego. Minimalna dzienna dawka terapeutyczna probiotyku powinna wynosić  $10^6$ – $10^9$  CFU. Źródłem probiotyków są preparaty farmaceutyczne, suplementy diety i produkty fermentowane. Najlepiej poznaną bakterią probiotyczną jest *Lactobacillus rhamnosus GG*. W niniejszej pracy przedstawiono zastosowanie probiotyków w profilaktyce i leczeniu wybranych schorzeń przewodu pokarmowego u dzieci.

Forum Medycyny Rodzinnej 2010, tom 4, nr 2, 135–140

słowa kluczowe: probiotyki, dzieci, *Lactobacillus*, *Saccharomyces*, biegunka

### ABSTRACT

Probiotics are preparations or products which contain a sufficient amount of live and well-defined microorganisms which beneficially affect the health of the host through colonisation and quantitative changes in the ecosystem of gastrointestinal microbionta. The minimum daily therapeutic dose of a probiotic should be  $10^6$ – $10^9$  colony forming units (CFU). The source of probiotics include pharmaceuticals, diet supplements and fermented products. The best studied probiotic bacterium is *Lactobacillus rhamnosus GG*. We discuss the use of probiotics for the prevention and treatment of selected gastrointestinal disorders in children.

Forum Medycyny Rodzinnej 2010, vol. 4, no 2, 135–140

key words: probiotics, children, *Lactobacillus*, *Saccharomyces*, diarrhoea

Mieczysława Czerwionka-  
-Szaflarska, Bartosz Romańczuk

Katedra i Klinika Pediatrii,  
Alergologii i Gastroenterologii  
Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera  
w Bydgoszczy  
Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu

Adres do korespondencji:  
prof. dr hab. n. med.  
Mieczysława Czerwionka-Szaflarska  
Katedra i Klinika Pediatrii, Alergologii  
i Gastroenterologii  
ul. M. Skłodowskiej-Curie 9,  
85-094 Bydgoszcz  
tel. (52) 585 48 50,  
faks: (52) 585 40 86  
e-mail: klped@cm.umk.pl



**Probiotyki to preparaty lub produkty zawierające wystarczającą ilość żywych i dobrze zdefiniowanych mikroorganizmów, które korzystnie wpływają na zdrowie gospodarza**

## WSTĘP

**Probiotyki** to preparaty lub produkty zawierające wystarczającą ilość żywych i dobrze zdefiniowanych mikroorganizmów, które korzystnie wpływają na zdrowie gospodarza poprzez kolonizację i zmianę składu ekosystemu mikrobiontów przewodu pokarmowego [1]. W przyszłości definicja ta prawdopodobnie ulegnie modyfikacji, ponieważ niektóre skutki działania probiotyków można uzyskać za pomocą zabitych bakterii lub nawet DNA bakteryjnego [2].

Dawka probiotyku jest określana liczbą jednostek tworzących kolonię (CFU, *colony forming units*). Optymalne dawkowanie nie zostało ustalone, jednakże na podstawie wyników wielu badań klinicznych uważa się, że minimalna dzienna dawka terapeutyczna preparatu powinna wynosić  $10^6$ – $10^9$  CFU [3]. W Polsce źródłem probiotyków są prepara-

ty farmaceutyczne, suplementy diety i produkty fermentowane (tab. 1) [4].

Najbardziej znanym i najlepiej poznanym probiotykiem jest *Lactobacillus rhamnosus GG (LGG)* [3, 4].

Do cech idealnego probiotyku należą [5]:

- ludzkie pochodzenie,
- historia bezpiecznego stosowania,
- korzystne oddziaływanie na zdrowie człowieka,
- zdolność do przeżycia, wzrostu i aktywności metabolicznej w przewodzie pokarmowym,
- odporność na działanie kwasu solnego i żółci,
- konkurencyjność w stosunku do mikroflory zasiedlającej ekosystem jelitowy,
- aktywność antagonistyczna w stosunku do patogenów (np. *Salmonella spp.*, *Clostridium difficile*, *Helicobacter pylori*).

**Tabela 1**

### Źródła probiotyków w Polsce

Nazwa preparatu (producent)	Gatunek lub szczep probiotyku
<b>Przykłady suplementów diety lub leków zawierających probiotyki</b>	
Acidolac (Medana)	<i>Lactobacillus acidophilus</i> i <i>Bifidobacterium</i>
Dicoflor 30 i 60 (Vitis Pharma)	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG
Enterol (Biocodex)	<i>Saccharomyces boulardii</i>
Ido Form Kid (Ferrosan)	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> , GG <i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> Bb12
Lacidofil (Merck)	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i>
Lactive up (United Pharma)	<i>Lactobacillus acidophilus</i> NCFM
Lactoral (IBSS Biomed)	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> KL 53A (25%), <i>Lactobacillus plantarum</i> PL 02 (25%) <i>Bifidobacterium longum</i> PL 03 (50%)
Lakcid (Biomed Lublin)	<i>Lactobacillus rhamnosus</i>
Lakcid forte (Biomed Lublin)	<i>Lactobacillus rhamnosus</i>
Probiolac (Polfarmex)	<i>Lactobacillus acidophilus</i> (26,5%), <i>Lactobacillus bifidus</i> (14,7%), <i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> (58,8%)
Trilac (Krotex)	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i>
<b>Przykłady mleka modyfikowanego dla niemowląt zawierającego probiotyki</b>	
Hipp mleko probiotyczne (Hipp)	<i>Lactobacillus reuteri</i>
Nan bifidus (Nestle)	<i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>Bifidobacterium lactis</i> Bb12
<b>Przykłady jogurtów probiotycznych i innych probiotycznych produktów mlecznych</b>	
Actimel (Danone)	<i>Lactobacillus casei</i> DN-114 001
Activia (Danone)	<i>Bifidobacterium animalis</i> DN 173 010

W niniejszej pracy przedstawiono zastosowanie probiotyków w profilaktyce i leczeniu wybranych schorzeń przewodu pokarmowego u dzieci.

### ■ **Ostra biegunka infekcyjna**

Ważnym badaniem oceniającym skuteczność probiotyków w leczeniu ostrej biegunki u dzieci jest praca Cananigo i wsp. [6]. Do badania zakwalifikowano ponad 500 dzieci (w wieku od 3 miesięcy do 3 lat), które znajdowały się pod opieką lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej z powodu ostrej biegunki. W grupach badanych pacjenci otrzymywali różne rodzaje bakterii probiotycznych (*Lactobacillus rhamnosus GG*, *Saccharomyces boulardii*, *Bacillus clausii*, *Enterococcus faecium* oraz mieszaninę probiotyków: *Lactobacillus delbrueckii var. bulgaricus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Streptococcus thermophilus* i *Bifidobacterium bifidum*). Dzieciom z grupy kontrolnej podawano jedynie płyn do nawadniania doustnego. W grupie otrzymującej LGG, w porównaniu z grupą kontrolną, stwierdzono skrócenie czasu trwania biegunki o 32 godziny, zmniejszenie liczby oddawanych stolców biegunkowych, gęstszą konsystencję stolca oraz podobną częstość występowania gorączki, wymiotów i konieczności hospitalizacji. Podobne wyniki uzyskano w grupie pacjentów otrzymujących mieszaninę probiotyków. W grupach otrzymujących *Saccharomyces boulardii*, *Bacillus clausii*, *Enterococcus faecium* czas trwania biegunki, liczba stolców i ich konsystencja oraz częstość hospitalizacji, wymiotów lub gorączki były podobne do obserwowanych w grupie kontrolnej. Na tej podstawie uznano, że nie wszystkie preparaty zawierające probiotyki są skuteczne w leczeniu ostrej biegunki u dzieci.

Natomiast Kurugul i wsp. [7] wykazali, że probiotyk *Saccharomyces boulardii* stosowany łącznie z doustnym płynem nawadniającym skrócił czas hospitalizacji dzieci z biegunką o 25% oraz ograniczył występowanie

wodnistych stolców. Według Biloo [8] probiotyk ten redukował kolejne epizody biegunki przez okres 2 miesięcy od zakończenia terapii.

Z obserwacji Szymańskiego i wsp. [9] wynika, że stosowanie mieszanki zawierającej trzy szczepy probiotyczne *Lactobacillus rhamnosus* skróciło o 37 godzin czas utrzymywania się ostrej biegunki rotawirusowej i o 23 godziny czas nawadniania pozajelitowego u dzieci.

Szajewska i wsp. [10] przedstawili metaanalizę, w której oceniali skuteczność LGG w leczeniu ostrej biegunki infekcyjnej u dzieci. W badaniu obejmującym około 1000 pacjentów stwierdzono, że stosowanie probiotyku skróciło czas trwania biegunki, okres hospitalizacji oraz zmniejszyło ryzyko trwania biegunki powyżej 7 dni, szczególnie w stosunku do biegunki o etiologii rotawirusowej.

Basu i wsp. [11] do badania zakwalifikowali 235 dzieci z przetrwałą biegunką, której przyczyną były patogenne szczepy *Escherichia coli*, *Shigella spp.* i *Clostridium difficile*. Pacjentom podawano doustny płyn nawadniający z placebo (grupa kontrolna) lub z probiotykiem *Lactobacillus rhamnosus GG* (grupa badana) dwa razy dziennie przez minimum 7 dni lub do czasu ustania biegunki. W wybranych sytuacjach klinicznych dzieci otrzymywały równocześnie antybiotyk. W grupie badanej, w porównaniu z grupą kontrolną, zaobserwowano znaczące skrócenie czasu trwania biegunki oraz okresu hospitalizacji.

Według Vesterlunda i wsp. [12] regularne stosowanie LGG zmniejsza ryzyko zakażenia przewodu pokarmowego przez gronkowca złocistego. *Lactobacillus rhamnosus GG* redukuje liczbę komórek *Staphylococcus aureus*, które ulegają adhezji do nabłonka jelitowego (nawet o 44%).

W badaniach francuskich [13] wykazano skuteczność szczepu *Lactobacillus acidophilus LB* w leczeniu biegunki nierotawirusowej, uzyskując skrócenie czasu utrzymywania się biegunki średnio o 1 dzień.



**Nie wszystkie preparaty zawierające probiotyki są skuteczne w leczeniu ostrej biegunki u dzieci**

**Probiotyki w istotny sposób zmniejszyły ryzyko biegunki poantybiotykowej**

**■ Biegunka poantybiotykowa**

Jednym z najczęstszych powikłań antybiotykoterapii jest biegunka, którą obserwuje się u 11–40% dzieci podczas leczenia i w ciągu 2 miesięcy po jego zakończeniu [14].

W metaanalizie obejmującej 34 badania, Sazawal i wsp. [15] wykazali, że probiotyki (m. in. *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus rhamnosus GG*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus bulgaricus*) w istotny sposób zmniejszyły ryzyko biegunki poantybiotykowej (o 52%).

Kotowska i wsp. [16] do badania włączyli 269 dzieci (w wieku od 6 miesięcy do 14 lat) leczonych antybiotykami z powodu zapalenia ucha środkowego i/lub zakażenia układu moczowego. Badacze oceniali skuteczność *Saccharomyces boulardii* w zapobieganiu biegunce poantybiotykowej. W grupie pacjentów otrzymującej probiotyk, w porównaniu z grupą kontrolną, stwierdzono zmniejszenie ryzyka wystąpienia biegunki.

Metaanaliza McFarlanda [17] objęła 31 badań randomizowanych (ponad 3000 pacjentów). Okazało się, że probiotyki (głównie szczepy *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus rhamnosus GG* oraz mieszanina probiotyków) znacząco redukują ryzyko biegunki po zastosowaniu antybiotyków (25 badań) oraz zapobiegają biegunce o etiologii *Clostridium difficile* (6 badań).

W badaniach własnych [18] stwierdzono, że dołączenie probiotyku (*Lactobacillus rhamnosus* i *Lactobacillus acidophilus*) do standardowej terapii eradykacyjnej *Helicobacter pylori* (amoksycylina, klarytromycyna i inhibitor pompy protonowej) korzystnie wpłynęło na przebieg oraz wynik końcowy terapii. W grupie dzieci otrzymujących probiotyk istotnie statystycznie rzadziej obserwowano nudności, wymioty, bóle brzucha oraz luźne stolce.

Podobne efekty otrzymali Armuzzi i wsp. [19], ponieważ w grupie przyjmującej LGG podczas 7-dniowej terapii eradykacyjnej

istotnie rzadziej występowały nudności, biegunka i zaburzenia smaku.

**■ Biegunka podróży**

Biegunka podróży dotyczy turystów odwiedzających kraje o niższym standardzie higieny, zwłaszcza o gorącym klimacie. Jest ona spowodowana przez lokalne patogeny jelitowe, szeroko rozpowszechnione w tych krajach z powodu nieodpowiednich warunków sanitarnych i higienicznych, niedostatecznego zaopatrzenia w czystą wodę oraz zanieczyszczenia środowiska.

Skuteczność szczepu *Lactobacillus rhamnosus GG* w zapobieganiu biegunce podróży wykazali Oksanen i wsp. [20]. W grupie osób otrzymujących probiotyk stwierdzono znacznie mniejszą częstość występowania biegunki.

Kollaritsch i wsp. [21] stwierdzili znaczne zmniejszenie ryzyka wystąpienia biegunki podróży w grupie osób otrzymujących drożdżaki *Saccharomyces boulardii*. Probiotyk podawano podróżnym przez 5 dni przed wyjazdem i w trakcie pobytu.

**■ Martwicze zapalenie jelit**

Martwicze zapalenie jelit (NEC, *necrotizing enterocolitis*) jest najczęstszą chorobą przewodu pokarmowego wymagającą interwencji chirurgicznej u noworodków. Przyczyna choroby nie została dotychczas dokładnie poznana. Uważa się, że jej rozwój wiąże się z niedojrzałością jelita, sztucznym żywieniem, zaburzeniami ukrwienia oraz nieprawidłowościami flory bakteryjnej. Martwicze zapalenie jelit występuje przede wszystkim u wcześniaków.

Bin-Nun i wsp. [22] wykazali, że codzienne podawanie mieszaniny probiotyków (*Bifidobacterium infantis*, *Streptococcus thermophilus* i *Bifidobacterium bifidum*) zmniejszyło częstość występowania NEC i jego ciężkość u niemowląt z bardzo niską masą urodzeniową ciała ( $\leq 1500$  g).

Podobne efekty lecznicze uzyskali Lin i wsp. [23]. W grupie noworodków otrzymujących mieszaninę probiotyków (*Lactobacillus acidophilus* i *Bifidobacterium infantis*) NEC występowało istotnie rzadziej oraz miało łagodniejszy przebieg.

### ■ **Nieswoiste zapalenia jelit**

Skuteczność probiotyków w leczeniu nieswoistych zapaleń jelita grubego u dzieci nie została udowodniona, co wiąże się głównie z niewielką liczbą przeprowadzonych i opublikowanych badań.

Bousvaros i wsp. [24] oceniali skuteczność probiotyków w leczeniu choroby Crohna u dzieci. Do badania z randomizacją zakwalifikowano 75 pacjentów w wieku 5–21 lat z chorobą w fazie remisji, a następnie przydzielono ich losowo do grupy otrzymującej LGG lub placebo. Autorzy stwierdzili, że stosowanie probiotyku nie miało wpływu na długość remisji choroby. Odsetek pacjentów, u których obserwowano nawroty choroby Crohna, był w obu grupach podobny.

Autorzy kolejnej publikacji, Gupta i wsp. [25], do pilotażowego badania zakwalifikowali 4 dzieci z łagodną i umiarkowaną postacią choroby. Probiotyk (LGG) podawano pacjentom przez okres 6 miesięcy, uzyskując znaczącą poprawę w zakresie aktywności choroby już tydzień po rozpoczęciu leczenia.

W celu oceny skuteczności probiotyków w leczeniu nieswoistych zapaleń jelit u dzieci autorzy cytowanych publikacji zalecają prowadzenie dalszych randomizowanych badań metodą podwójnie ślepej próby kontrolowanych placebo.

### ■ **Czynnościowe zaburzenia przewodu pokarmowego**

Czynnościowe zaparcie stolca stanowi istotny problem społeczny, a częstość jego występowania szacuje się na 8–10% [26].

Banaszkiewicz i wsp. [27] stwierdzili, że stosowanie LGG z laktulozą nie zwiększyło skuteczności leczenia zaparcia stolca u dzieci w porównaniu ze stosowaniem samej laktulozy. Do badania przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby zakwalifikowano 84 pacjentów w wieku 2–16 lat, którzy w ciągu ostatnich 12 tygodni wypróżniali się rzadziej niż 3 razy w tygodniu.

Gawrońska i wsp. [28] oceniali wpływ *Lactobacillus rhamnosus GG* na leczenie czynnościowych zaburzeń przewodu pokarmowego z bólem brzucha u dzieci (w wieku 6–16 lat). U dzieci z rozpozną dyspepsją czynnościową oraz czynnościowym bólem brzucha szansa na uzyskanie sukcesu terapeutycznego (całkowite ustąpienie bólu brzucha) lub poprawy (złagodzenie dolegliwości) była podobna w grupie otrzymującej LGG i placebo. U pacjentów z zespołem jelita drażliwego leczonych LGG stwierdzono większą szansę na całkowite ustąpienie bólu brzucha w porównaniu z grupą dzieci otrzymujących placebo.

Z kolei Baussermann i wsp. [29] nie wykazali skuteczności LGG w leczeniu zespołu jelita drażliwego u dzieci. Podawanie probiotyku nie spowodowało zmniejszenia dolegliwości bólowych brzucha ani innych objawów ze strony przewodu pokarmowego.

## **PIŚMIENNICTWO**

1. Schrezenmeir J., de Vrese M. Probiotics, prebiotics and synbiotics — approaching a definition. *Am. J. Clin. Nutr.* 2001; 73 (supl.): 361–364.
2. Bernardeau M., Gueguen M. Safety and efficacy of probiotic lactobacilli in promoting growth in post-weaning Swiss mice. *Int. J. Food Microbiol.* 2002; 77: 19–27.
3. Lee Y.K., Salminen S. The coming age of probiotics. *Trends Food Sci. Technol.* 1995; 6: 241–245.

4. Szajewska H. Probiotyki. Med. Prakt. Pediatr. 2008; 1 (55): 125–133.
5. Libudzisz Z. Mikrobiologiczne i technologiczne aspekty probiotyków. Materiały z warsztatów na temat probiotyków zorganizowanych w ramach projektu Accompanying Measure do projektu Flair-Flow Europe IV, Kraków, 2002.
6. Canani R.B., Cirillo P., Termin G. i wsp. Probiotics for treatment of acute diarrhoea in children: randomized clinical trial of five different preparations. BMJ 2007; 335: 340.
7. Kurugul i wsp. Effects of *Saccharomyces boulardii* in children with acute diarrhea. Acta Pediatr. 2005; 94: 44–47.
8. Biloo A.G. i wsp. Role of a probiotic (*Saccharomyces boulardii*) in management and prevention of diarrhoea. World J. Gastroenterol. 2006; 12 (28): 4557–4560.
9. Szymański H., Pejcz J., Jawień A. Treatment of acute infectious diarrhoea in infants and children with a mixture of three *Lactobacillus rhamnosus* strains — a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Aliment Pharmacol. Ther. 2006; 23: 247–253.
10. Szajewska H., Skórka A., Ruszczyński M. i wsp. Meta-analysis: *Lactobacillus GG* for treating acute diarrhoea in children. Aliment. Pharmacol. Ther. 2007; 25 (8): 871–881.
11. Basu S., Chatterjee M., Ganguly S. i wsp. Effect of *Lactobacillus rhamnosus GG* in persistent diarrhoea in Indian children: a randomized controlled trial. J. Clin. Gastroenterol. 2007; 41 (8): 756–760.
12. Vestergaard S., Karp M., Salminen S. i wsp. *Staphylococcus aureus* adheres to human intestinal mucus but can be displaced by certain acid bacteria. Microbiology 2006; 152: 1819–1826.
13. Lievin-Le Moal V., Sarrazin-Davila L.E., Servin A.L. An experimental study and a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial to evaluate the antisecretory activity of *Lactobacillus acidophilus strain LB* against nonrotavirus diarrhea. Pediatrics 2007; 120: 795–803.
14. Szajewska H., Ruszczyński M., Radzikowski A. Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. J. Pediatr. 2006; 149: 367–372.
15. Sazawal S., Hiremath G., Dhingra U. i wsp. Efficacy of probiotics in prevention of acute diarrhoea: a meta-analysis of masked, randomized, placebo-controlled trials. Lancet Infect. Dis. 2006; 6 (6): 374–382.
16. 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.
17. McFarland L.V. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhoea and the treatment of *Clostridium difficile* disease. Am. J. Gastroenterol. 2006; 101 (4): 812–822.
18. Czerwionka-Szaflarska M., Kuczyńska R., Mierzwa G. Ocena wpływu bakterii probiotycznych na tolerancję terapii eradykacyjnej zakażeń *Helicobacter pylori* u dzieci i młodzieży. Pediatr. Pol. 2006; 81: 334–341.
19. Armuzzi A., Cremonini F., Bartolozzi F. i wsp. The effect of oral administration of *Lactobacillus GG* on antibiotic-associated gastrointestinal side-effects during *Helicobacter pylori* eradication therapy. Aliment. Pharmacol. Ther. 2001; 15 (2): 163–169.
20. Oksanen P.J., Salminen S., Saxelin M. Prevention of travellers diarrhoea by *Lactobacillus GG*. Ann. Med. 1990; 22 (1): 53–56.
21. Kollaritsch H. i wsp. Prevention of traveler's diarrhea: comparison of different non-antibiotic preparations. Travel Med. 1989: 9–17.
22. Bin-Nun A., Bromiker R., Wilschanski M. i wsp. Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates. J. Pediatr. 2005; 147: 192–196.
23. Lin H.C., Su B.H., Chen A.C. Probiotics may reduce risk of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. Pediatrics 2005; 115: 1–4.
24. Bousvaros A., Guandalini S., Baldassano R.N. A randomized, double-blind trial of *Lactobacillus GG* versus placebo in addition to standard maintenance therapy for children with Crohn's disease. Inflamm. Bowel. Dis. 2005; 11: 833–839.
25. Gupta P., Andrew H., Kirschner B.S. i wsp. Is *Lactobacillus GG* helpful in children with Crohn's disease? Results of a preliminary, open-label study. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2000; 31 (4): 453–457.
26. Loening-Baucke V. Constipation in early childhood: patient characteristics, treatment and long-term follow up. Gut 1993; 34 (10): 1400–1404.
27. Banaszkiwicz A., Szajewska H. Ineffectiveness of *Lactobacillus GG* as adjunct to lactulose for the treatment of constipation in children: a double-blind, placebo-controlled randomized trial. J. Pediatr. 2005; 146: 364–369.
28. Gawrońska A., Dziechciarz P., Horvath A. i wsp. A randomized double-blind placebo-controlled trial of *Lactobacillus GG* for abdominal pain disorders in children. Aliment. Pharmacol. Ther. 2007; 25: 177–184.
29. Baussermann M., Michail S. The use of *Lactobacillus GG* in irritable bowel syndrome in children: a double-blind randomized control trial. J. Pediatr. 2005; 147 (2): 197–201.