

Mirosława Gałęcka,
Anna M. Basińska,
Anna Bartnicka

Instytut Mikrobiologii

Probiotyki — implikacje w praktyce lekarza rodzinnego

Probiotics — implications for family physician

STRESZCZENIE

Obecnie szybko wzrasta liczba publikacji dotyczących zastosowania poszczególnych szczepów bakterii probiotycznych w łagodzeniu objawów wielu schorzeń oraz ich profilaktyki. Tematyka zastosowania szczepów probiotycznych w praktyce lekarskiej jest tematem stosunkowo nowym i dla niektórych kontrowersyjnym, ale jednocześnie jest bardzo interesująca. Dysbiozę jelitową, czyli zaburzenia ilościowe i jakościowe stwierdzono u pacjentów z: zaburzeniami czynnościowymi układu pokarmowego (biegunkami, zaparciami, wzdęciami), zespołem jelita drażliwego (IBS), atopowym zapaleniem skóry (AZS) oraz zaburzeniach psychicznych (na przykład depresja) i neurorozwojowych (zaburzenia ze spektrum autyzmu). Ponadto sugeruje się związek nieprawidłowej struktury mikrobioty jelitowej z chorobami cywilizacyjnymi: cukrzycą typu 2, otyłością i nadciśnieniem tętniczym, ale również z chorobami autoimmunizacyjnymi, na przykład celiakią, cukrzycą typu 1, reumatoidalnym zapaleniem stawów, nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit (IBD). W przypadku znacznej dysbiozy jelitowej, trudno stymulować wzrost autochtonicznych bakterii ochronnych, immunostymulujących i odżywiających nabłonek jelitowy inaczej niż poprzez odpowiednio dobrane szczepy probiotyczne. W związku z powyższym celem niniejszej pracy jest zestawienie nowych i praktycznych informacji dotyczących zastosowania bezpiecznych szczepów probiotycznych. Zdecydowanie zasadne jest także zapoznanie się z aktualnym stanem wiedzy na temat zaburzeń mikrobioty jelitowej w różnych jednostkach chorobowych oraz badaniami poszczególnych szczepów probiotycznych w leczeniu lub wspomaganiu leczenia czy profilaktyce wybranych jednostek chorobowych. Dobierając probiotyk, należy rozważyć tylko przebadane szczepy, dobrane do schorzenia, w odpowiedniej dawce i o należytej jakości. Niestety nie wszystkie preparaty są odpowiednio oznakowane pod względem szczepu, dlatego zasadnym jest przestrzeganie pacjentów żeby nie wybierali probiotyków o niewiadomym składzie i pochodzeniu. Optymalny jest dobór probiotyków na podstawie wyników badania mikrobioty jelitowej z uwzględnieniem choroby zasadniczej.

Forum Medycyny Rodzinnej 2018, tom 12, nr 5, 170–182

Słowa kluczowe: probiotyki, mikrobiota jelitowa, dysbioza, terapia mikrobiologiczna, KyberKompakt Pro

Adres do korespondencji:

Anna M. Basińska
Instytut Mikrobiologii
tel.: 61 862 63 15
faks: 61 862 63 35
e-mail: nauka@instytut-mikroekologii.pl

ABSTRACT

Number of papers concerning using individual strains of probiotic bacteria either to prevent certain diseases or to alleviate their symptoms is currently growing rapidly. Using probiotic bacteria strains in medical practice is a relatively new issue and some consider it controversial, however, very interesting. Intestinal dysbiosis, i.e. quantitative and qualitative imbalance of intestinal microbiota, had been found in patients suffering from: functional disorders of gastrointestinal tract (diarrhoea, constipation, flatulence), irritable bowel syndrome (IBS), atopic dermatitis (AD) as well as mental disorders (e.g. depression) and neurodevelopmental disorders (autism spectrum disorders). In addition, correlation between abnormal structure of intestinal microbiota and some diseases of affluence, e.g. type 2 diabetes, obesity, and hypertension and autoimmune diseases, e.g. celiac disease, type 1 diabetes, rheumatoid arthritis, and inflammatory bowel diseases (IBD). In cases of significant intestinal dysbiosis, number of indigenous bacteria that protect, stimulate immune system, and nourish intestinal epithelium is usually increased using adequately selected strains of probiotic bacteria because it is difficult to stimulate their growth in any other way. Due to that, the aim of this paper was to compare new and practical information concerning using safe strains of probiotic bacteria. In addition, current knowledge on intestinal microbiota disorders in different disease entities and studies on using individual strains of probiotic bacteria in treating, supporting main treatments, and preventing selected diseases was presented. When choosing probiotics, one should consider only thoroughly tested strains in proper dosage and of proper quality that should be selected adequately to certain disease. Unfortunately, not all available preparations are properly labelled in regard to contained strains that is why it is justified to warn patients so that they would not choose probiotics of unknown composition and origin. It would be optimal to select adequate probiotics based on the results of intestinal microbiota tests, bearing in mind the primary disease.

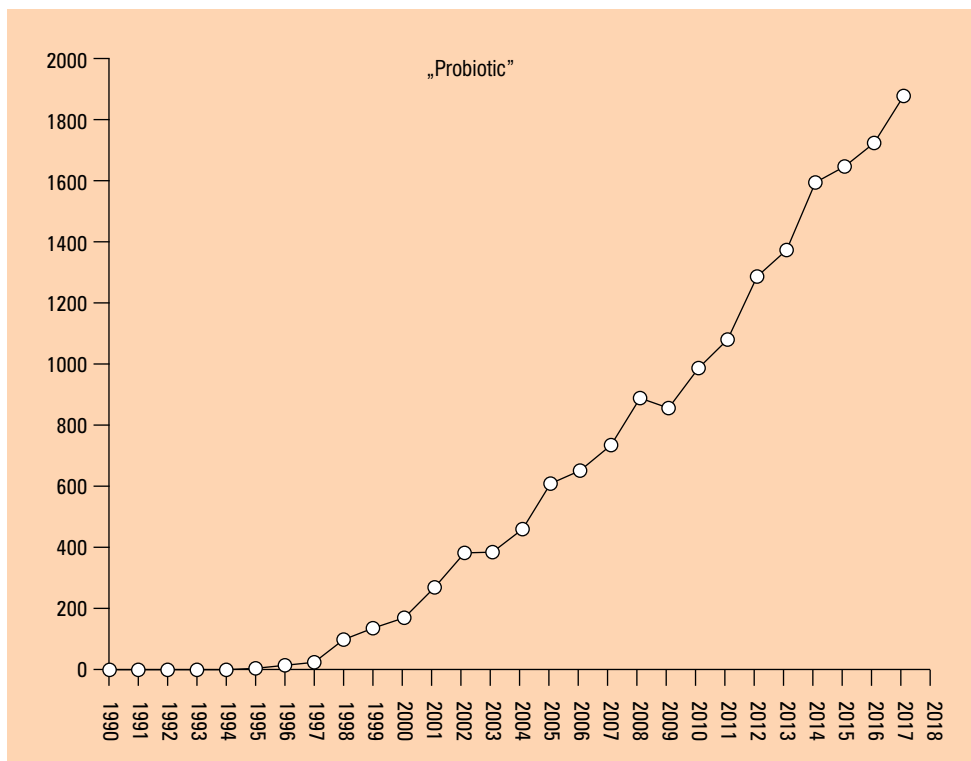
Forum Medycyny Rodzinnej 2018, vol 12, no 5, 170–182

Key words: probiotics, intestinal microbiota, dysbiosis, microbiological therapy, KyberKompakt Pro

WSTĘP

W ostatnich latach zauważalny stał się wzrost zainteresowania tematyką mikrobioty jelitowej, a tym samym publikacji naukowych dotyczących jej znaczenia oraz udziału w kształtowaniu się zdrowia człowieka. W literaturze szeroko rozpatrywane jest znaczenie dysbiozy jelitowej, czyli zaburzeń ilościowych i/lub jakościowych mikrobioty w patogenezie oraz nasilaniu objawów wielu jednostek chorobowych. Nie dziwi zatem fakt poszukiwania efektywnych i bezpiecznych sposobów stymulowania mikrobioty człowieka przy pomocy zastosowania probiotyków. Zauważalny jest szybki rozwój rynku farmaceutycznego w obrębie

probiotyków, a wraz z nim rozmaitych kampanii marketingowych. Zastosowanie probiotyków w praktyce lekarskiej jest tematem interesującym i w równym stopniu kontrowersyjnym, zarówno dla specjalistów, jak i pacjentów. Z jednej strony szybko wzrasta liczba publikacji dotyczących zastosowania poszczególnych szczepów bakterii probiotycznych, łagodzenia objawów wielu schorzeń oraz ich profilaktyki (ryc. 1), z drugiej — jakość probiotyków w dalszym ciągu budzi sporo zastrzeżeń. W przypadku znacznej dysbiozy jelitowej, czyli zaburzeń profilu mikrobioty, trudno stymulować wzrost autochtonicznych bakterii ochronnych, immunostymulujących i odżywiających



Rycina 1. Wykres liczby publikacji poświęconych probiotykom w bazie publikacji medycznych (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), w latach 1990–2017

nałonek jelitowy, inaczej niż przy pomocy dobrej jakości szczepów probiotycznych oraz prebiotyków (substancja odżywiająca bakterie, na przykład fruktooligosacharydy, inulina, skrobia oporna). Według aktualnej definicji *Food and Agricultural Organization* (FAO) i *World Health Organization* (WHO) probiotyki to żywe mikroorganizmy, które podawane w odpowiedniej ilości wywierają korzystny wpływ na zdrowie gospodarza [1]. Przedstawioną definicję potwierdzili lekarze eksperci z *International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics* (ISAPP) [2]. Być może jednak zostanie zakwestionowana, ponieważ szerokie zastosowanie znajdują również lizaty bakteryjne, czyli zabite bakterie, a także sam materiał genetyczny bakterii [3, 4].

W badaniach naukowych stosowane są też preparaty nazywane synbiotykiem, czyli kombinacje probiotyku z prebiotykiem [5].

Warto podkreślić, że istnieją już pewne zalecenia Towarzystw Naukowych i Paneli

Ekspertkich [2] oraz WHO dotyczące probiotyków w profilaktyce i leczeniu poszczególnych jednostek chorobowych, na przykład biegunkach i antybiotykoterapii [6].

Jednak jakość bardzo licznych preparatów noszących miano probiotyku jest zróżnicowana, co pokazują kontrole prowadzone przez powołane do tego jednostki, na przykład Najwyższa Izba Kontroli (NIK) [7]. Dodatkowo wiedza na temat prowadzenia probiotykoterapii jest nadal niepełna i niewystarczająca. Niestety na rynku polskim spośród około 150 zarejestrowanych produktów tylko trzy mają status leku, a reszta to suplementy. Nie oznacza to jednak, że wśród nich nie ma preparatów ze szczepami wykazującymi działanie korzystne oraz posiadającymi rekomendacje uznanych paneli eksperckich i towarzystw lekarskich.

W związku z powyższym celem niniejszego artykułu jest zestawienie aktualnych i praktycznych informacji dotyczących zastosowania

bezpiecznych szczepów probiotycznych. Zasadne jest zestawienie aktualnego stanu wiedzy o zaburzeniach mikroflory jelitowej w różnych jednostkach chorobowych oraz badań poszczególnych szczepów probiotycznych w leczeniu, bądź wspomaganiu leczenia czy profilaktyce wybranych jednostek chorobowych.

DYSBIOZA JELITOWA W RÓŻNYCH JEDNOSTKACH CHOROBYCH

Dysbioza jelitowa została zdefiniowana jako zaburzenie ilościowe lub/i jakościowe mikroflory jelitowej. Ponieważ wstępnie rozpoznano strukturę ilościową i jakościową dominujących bakterii i grzybów w poszczególnych odcinkach układu pokarmowego (stan eubiozy), można porównywać skład gatunkowy i liczebność gatunków wskaźnikowych między grupami pacjentów. W górnych odcinkach układu pokarmowego zachodzi rozdrabnianie i szybki transport pokarmu. Dodatkowo znaczne zakwaszenie w żołądku, pełniące funkcję ochronną przed drobnoustrojami patogennymi i toksynami, nie sprzyja wzrostowi bakterii. Począwszy od dwunastnicy, w której stwierdzono głównie występowanie bakterii *Helicobacter pylori*, *Lactobacillus* spp., *Streptococcus* spp. oraz drożdżaków *Candida albicans* w niewielkich liczebnościach 10^1 – 10^3 jtk/g (jednostek tworzących kolonie), liczba oraz różnorodność bakterii wzrasta. Określono, że w jelicie czczym występują głównie bakterie z rodzajów *Bacteroides* spp., *Lactobacillus* spp. oraz *Streptococcus* spp., osiągając liczebności 10^5 – 10^7 jtk/g. Natomiast w jelicie krętym dominują bakterie z rodzaju *Bacteroides*, *Clostridium*, *Enterococcus*, *Lactobacillus*, *Veillonella* i *Enterobacteriaceae*, a całkowita liczebność bakterii wynosi 10^8 jtk/g. Ze względu na wolniejszy pasaż oraz bogactwo resztek pokarmowych najliczniejszy oraz najbardziej różnorodny gatunkowo jest zespół bakterii bytujących w jelicie grubym. W okrężnicy zachodzi rozkład niestawialnych składników pokarmowych, a dzięki enzymom bakteryjnym możliwa jest fermentacja

biłonika pokarmowego. Ponadto zachodzi tu odzyskiwanie wody, synteza witamin, prekursorów hormonów i neuroprzekazników oraz odżywianie nabłonka jelitowego poprzez syntezę krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (SCFA). Niektóre z produkowanych przez bakterie SCFA, jak kwas masłowy, poza regeneracją kolonocytów i stymulacją wydzielania śluzu (co poprawia perystaltykę jelitową i uszczelnia barierę jelitową), działa również przeciwzapalnie. W jelicie grubym w jednym gramie treści znajduje się nawet 10^{12} komórek bakterii. Łącznie w skład mikroflory jelitowej może wchodzić nawet 1000 gatunków bakterii, głównie *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria* i *Firmicutes*, oraz archeonów i grzybów [8–11]. Drobnoustroje w jelicie grubym to w większości bakterie bezwzględnie beztlenowe z rodzaju *Bacteroides*, *Ruminococcus*, *Fusobacterium*, *Clostridium*, *Butyrovibrio*, *Eubacterium*, *Peptostreptococcus* i *Bifidobacterium*. Ponadto w jelicie grubym odnotowano również bakterie tlenowe i względnie beztlenowe: Gram-ujemne pałeczki należące do rodziny *Enterobacteriaceae*, pałeczki Gram-dodatnie *Lactobacillus*, ziarniaki z rodzaju *Enterococcus* i *Streptococcus* oraz nieliczne grzyby *Candida* spp. (10^2 – 10^4). Badania wykazały, iż struktura ilościowa i jakościowa mikroflory jelitowej różni się między poszczególnymi osobami, jednak 30% bakterii stanowi stały rdzeń (*core*) mikroflory o znanych i porównywalnych liczebnościach [8, 12, 13].

Warto dodać, że na kształtowanie się mikroflory jelitowej już w okresie prenatalnym wpływa mikrobiota matki, a następnie rodzaj porodu i sposób karmienia niemowlęcia. Badania wykazały, że poród fizjologiczny oraz karmienie piersią są kluczowe dla prawidłowej kolonizacji przewodu pokarmowego i działają stymulująco na różnorodność gatunkową i mikrobiotę ochronną, w tym bakterie *Bifidobacterium* u dziecka, a w związku z tym również na kształtowanie się układu odpornościowego. Bakterie kolonizujące układ pokarmowy to pierwsze antygeny, dzięki którym

zachodzi trening immunologiczny w tkankach limfatycznych związanych z jelitem GALT (*gut-associated lymphoid tissue*). Dodatkowo czynnikami korzystnie oddziałującymi na mikrobiotę jelitową są: posiadanie rodzeństwa, kontakt ze zwierzętami oraz unikanie antybiotyków zarówno przez ciężarną, jak i dziecko w pierwszych latach życia. Postuluje się znaczenie tych czynników i prawidłowo ukształtowanej mikrobioty w zmniejszeniu ryzyka występowania atopii, alergii, astmy, cukrzycy typu 1 i 2 oraz otyłości w późniejszych latach życia człowieka [14–18].

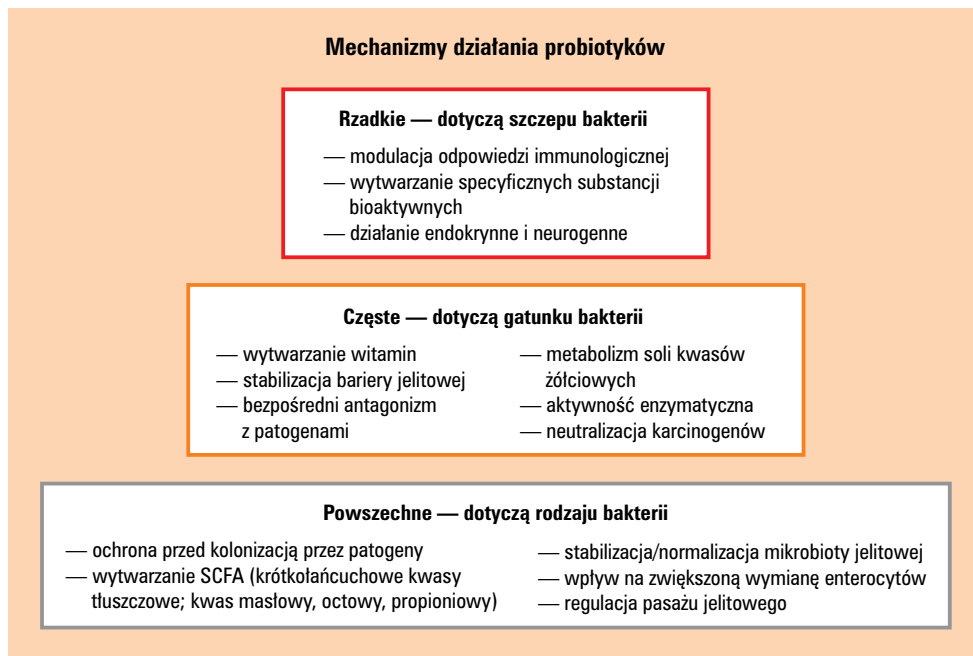
Jednym z przykładów schorzenia bezpośrednio związanego z nieprawidłową mikrobiotą jelitową jest SIBO (*small intestinal bacterial overgrowth*), czyli nadmierny rozrost mikroflory jelita cienkiego. Charakterystyczne w przebiegu SIBO jest złe samopoczucie pacjenta po spożyciu kiszonek, probiotyków i prebiotyków, również w pożywieniu, na przykład surowych warzywach i owocach. W przypadku SIBO nie zaleca się podawania pacjentowi preparatów probiotycznych ze szczepami z rodzaju *Lactobacillus*, może to bowiem nasilać dolegliwości i pogarszać stan pacjenta. Badania wykazały, że w populacji krajów rozwiniętych stwierdza się pozytywną zależność między występowaniem SIBO i zespołem jelita drażliwego (IBS, *irritable bowel syndrome*) [19]. Obecnie najszybszym i najmniej inwazyjnym testem diagnostycznym pozwalającym potwierdzić występowanie SIBO są wodorowe testy oddechowe (WTO) i wodorowo-metanowe testy oddechowe [20]. Wodór fizjologicznie na czczo nie powstaje w organizmie człowieka, wydzielany jest w procesie fermentacji cukrów przez bakterie beztlenowe. Podczas wodorowego testu oddechowego z użyciem specjalistycznego gastrolizera, po podaniu na czczo roztworu glukozy (60 min. maksymalny czas badania) lub laktulozy (180 min.), w określonych odcinkach czasu mierzone jest stężenie wodoru w wydychanym powietrzu. Jego wzrost w wydychanym powietrzu w określonym czasie po

wypiciu roztworu może wskazywać na przerost bakterii w jelicie cienkim (SIBO).

Warto zaznaczyć, że dysbiozę jelitową stwierdzono u pacjentów z czynnościowymi zaburzeniami ze strony układu pokarmowego (biegunkami, zaparciami, wzdęciami), w zespole jelita drażliwego (IBS), atopowym zapaleniu skóry (AZS) oraz zaburzeniach psychicznych i neurorozwojowych (depresja, schizofrenia i autyzm). Ponadto coraz więcej badań postuluje związek zaburzeń mikrobioty jelitowej z chorobami cywilizacyjnymi: cukrzycą typu 2, otyłością i nadciśnieniem tętniczym oraz chorobami autoimmunizacyjnymi, na przykład celiakią, cukrzycą typu 1, reumatoidalnym zapaleniem stawów, nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit (IBD) [21–23]. Co więcej, zaburzenia struktury ilościowej i jakościowej mikrobioty jelitowej, a w ich konsekwencji nieprawidłowe działanie bariery jelitowej związane z rozluźnieniem połączeń ścisłych (*tight junctions*) między enterocytami i zwiększającą przepiękliwość nabłonka jelitowego, jest związane ze zwiększonym ryzykiem zaburzeń ze strony układu sercowo-naczyniowego i zaburzeniami metabolicznymi (endotoksemią, insulinoopornością, nieprawidłowym metabolizmem tłuszczu, obciążeniem wątroby i chronicznym stanem zapalnym) [24, 25].

ZASTOSOWANIE SZCZEPÓW PROBIOTYCZNYCH W WYBRANYCH JEDNOSTKACH CHOROBYCH

Do najczęściej stosowanych drobnoustrojów probiotycznych należą bakterie kwasu mlekowego z rodzajów *Lactobacillus* i *Bifidobacterium* oraz niepatogenne grzyby drożdżopodobne *Saccharomyces boulardii*. Jednak warto podkreślić, że właściwości probiotyczne, jak wykazały liczne badania, związane są z cechami konkretnego szczepu bakterii (szczepozależność) [26, 27]. Dlatego podczas doboru preparatu najbardziej istotna jest wiedza, jaki rodzaj (na przykład *Lactobacillus*), który gatunek (na przykład *Lactobacillus rhamnosus*) oraz który szczep (*Lactobacillus rhamnosus* PL 1 lub *Lactobacillus rhamnosus* ATCC 53103)



Rycina 2. Mechanizmy działania probiotyków względem częstości występowania wśród badanych szczepów (za Hill i wsp. [2], zmodyfikowane)

został przebadany i zastosowany w danym wskazaniu klinicznym. Oznaczenie szczepowe, to ciąg liter, cyfr bądź ich kombinacja umieszczana za nazwą gatunkową bakterii probiotycznej i tylko ono wskazuje dokładnie jakiego szczepu użyto w badaniu. Oznaczenie szczepu powinno znajdować się na opakowaniu probiotyku i w metodyce badań klinicznych potwierdzających jego korzystny efekt w określonej grupie pacjentów i schorzeniu [27, 28]. Nie powinno się ekstrapolować właściwości szczepu probiotycznego, zarówno korzystnych, jak i niekorzystnych, na nawet blisko spokrewnione gatunki. Coraz częściej badacze piszą nie tylko o szczepozależności, ale również o adekwatnym doborze szczepu do leczenia poszczególnych schorzeń (*disease specific*) [27]. Osobno powinno się rozważać efektywność i bezpieczeństwo poszczególnych szczepów probiotycznych wśród noworodków, dzieci i dorosłych. Przyjmuje się, że dawką minimalną wywołującą efekt terapeutyczny, w przypadku bakterii jest 10^6 – 10^9 CFU (*colony forming units* — komórek/jednostek tworzących kolonie), jednak należy rozważyć ją

zależnie od badań klinicznych i danego schorzenia [4]. W przypadku grzybów *Saccharomyces boulardii* zalecana dawka powinna mieścić się w przedziale 250–500 mg/dzień [29].

W oświadczeniu ISAPP dotyczącym poprawnego wykorzystania i nazewnictwa probiotyków scharakteryzowano mechanizmy działania probiotyków w zależności od częstości ich występowania wśród bakterii (ryc. 2) [2].

Zdecydowanie najwięcej badań randomizowanych i metaanaliz dotyczących probiotyków odnosi się do zapobiegania bieguncie związanej ze stosowaniem antybiotyków. Często stosowane antybiotyki, na przykład ampicylina, amoksycylina, metronidazol, to zwykle preparaty o szerokim spektrum działania, czyli obniżające poziom większość bakterii i powodujące znaczną dysbiozę jelitową [30]. Brak fizjologicznej mikrobioty, a w tym bakterii ochronnych, immunostymulujących i odżywiających nabłonek jelitowy, może prowadzić do kolonizacji jelita przez patogeny i rozwoju powikłań, czyli biegunki związanej ze stosowaniem antybiotyków, zakażenia *Clostridium difficile* i innych biegunek

infekcyjnych lub rozwoju rzekomobłoniastego zapalenia jelit. Najlepiej przebadane w zmniejszaniu ryzyka wystąpienia biegunki poantybiotykowej (AAD, *antibiotic-associated diarrhea*) są: szczep *Lactobacillus rhamnosus* GG oraz *Saccharomyces boulardii*. Ich skuteczność to zmniejszenie ryzyka biegunki o 42 do 56% [28, 31–33]. W metaanalizach efektywności *Saccharomyces boulardii* w obniżaniu ryzyka AAD uzyskano istotne statystycznie wyniki zarówno w przypadku dzieci, jak i dorosłych [6, 33]. Najlepszą skuteczność szczepu *Lactobacillus rhamnosus* GG w zmniejszaniu ryzyka AAD, na poziomie 71%, uzyskano w badaniach u dzieci stosując dawki $1-2 \cdot 10^{10}$ jtk [32].

Według najnowszych zaleceń *World Gastroenterology Organisation* (WGO), *American College of Gastroenterology* (ACG) i *European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition* (ESPGHAN) w celu zapobiegania biegunce związanej ze stosowaniem antybiotyków uzasadnione jest użycie powyżej opisanych szczepów [34]. Postuluje się również rozważenie zastosowania szczepów *Lactobacillus rhamnosus* GG lub *Saccharomyces boulardii* w ostrej biegunce infekcyjnej, jako uzupełnienie nawadniania doustnym płynem nawadniającym [32].

Stwierdzono, że u 25% pacjentów powodem biegunki infekcyjnej jest zakażenie *Clostridium difficile*. Wyniki badań dokumentujących skuteczność i bezpieczeństwo stosowania probiotyków (zróżnicowanych szczepów) w zapobieganiu biegunce spowodowanej *Clostridium difficile* (CDAD) oraz jej nawrotom, są zróżnicowane [34]. Nawrotowe zakażenia *Clostridium difficile* leczy się przeszczepem kału (FTM, *faecal microbiota transplantation*). Jest to metoda skuteczna, jednak dość inwazyjna mogąca nieść spore ryzyko, szczególnie przy dobraniu nieodpowiedniego dawcy. Z kolei, odnośnie zastosowania probiotyków w nawrotowych zakażeniach *C. difficile* u dorosłych przeważa stanowisko, że dane nie są wystarczające lub sprzeczne

do stosowania probiotyków w zapobieganiu CDAD, a u dzieci można rozważyć zastosowanie *Saccharomyces boulardii* [34]. Natomiast rekomendacje w pracy Floch i współautorów sugerują zastosowanie *Lactobacillus rhamnosus* GG lub *Saccharomyces boulardii* w zapobieganiu biegunce spowodowanej *Clostridium difficile* (CDAD) oraz jej nawrotom [6, 27]. Odnośnie biegunki podróżnych nie sformułowano jednoznacznych zaleceń ze względu na sprzeczność danych, jednak istnieją badania i metaanalizy postulujące zasadność zastosowania *Saccharomyces boulardii* i *Lactobacillus rhamnosus* GG również w zapobieganiu biegunce podróżnych [35–37].

Kolejnym przykładem działania probiotyków są dane z randomizowanych badań [38] i metaanalizy dziewięciu badań [39] wskazujące, że używanie zróżnicowanych probiotyków, również wieloszczepowych, łagodzi przebieg, obniża śmiertelność i zmniejsza częstość występowania martwiczego zapalenia jelit u noworodków (NEC) i wcześniaków z masą urodzeniową powyżej 1000 g [37].

Na podstawie dostępnych badań klinicznych i metaanaliz dotyczących stosowania probiotyków w różnych jednostkach chorobowych można ich zastosowanie rozważyć w:

- wspieraniu leczenia alkoholowego i niealkoholowego stłuszczenia wątroby, cukrzycy typu 2, otyłości i insulinooporności [25, 40];
- wspieraniu eradykacji *Helicobacter pylori* [4, 41];
- zaburzeniach czynnościowych układu pokarmowego (obserwacje własne);
- chorobie uchyłkowej i hemoroidalnej (obserwacje własne, [42]);
- prewencji i wspieraniu leczenia alergii również u ciężarnych [6, 43, 44];
- nieswoistych chorobach zapalnych jelit i *pouchitis* [6];
- nawracających infekcji dróg oddechowych [6];
- nawracających infekcji moczowo-płciowych [6, 45].

Warto mieć świadomość, że bakterie jelitowe konkurują o miejsce adhezji do nabłonka i składniki odżywcze, wykazując antagonizm względem bakterii patogennych. Z tego względu niekorzystny dla organizmu jest niedobór mikroflory ochronnej, na przykład z rodzajów *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*, które często można znaleźć w probiotykach. W badaniu z randomizacją obejmującym pacjentów z oddziału nefrologicznego będących nosicielami wankomycynoopornych bakterii z rodzaju *Enterococcus* wykazano, że czterytygodniowa suplementacja *Lactobacillus rhamnosus* GG wypierała patogenny szczep [46]. Podobnie Rampelli i współpracownicy stwierdzili, że stosowanie probiotyku *Bifidobacterium lactis* BB oraz *Lactobacillus helveticus* Bar13, spowodowało obniżenie liczby bakterii potencjalnie patogennych, na przykład *Clostridium difficile* [47].

Bardzo obiecujące badania są prowadzone odnośnie wpływu probiotykoterapii w łagodzeniu skutków zaburzeń metabolicznych związanych ze zwiększoną przepuszczalnością jelitową i endotoksemią, insulinopornością, nieprawidłowym metabolizmem tłuszczu, i chronicznym stanem zapalnym [25, 40].

Wiele z cytowanych badań odnosi się do preparatów jednoszczepowych, natomiast w znacznej dysbiozie jelitowej, przykładowo po długim leczeniu antybiotykami lub we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego czy chorobach wątroby, bardziej zasadne jest zastosowanie preparatów wieloszczepowych [6]. Podsumowanie informacji o przebadanych i rekomendowanych szczepach lub preparatach wieloszczepowych do zastosowania w poszczególnych schorzeniach, wraz z nazwami rynkowymi, zostało zestawione w tabeli (tab. 1).

Natomiast optymalne wydaje się być dobranie probiotykoterapii indywidualnie, na podstawie badania mikroflory pacjenta z uwzględnieniem jego dolegliwości. Przykładem nowoczesnej metody badania mikroflory jelitowej jest KyberKompakt Pro, ilościowo i jakościowo sprawdzająca liczebność bakterii ochronnych

(bakterii beztlenowych z rodzaju *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, pałeczek kwasu mlekowego z rodzaju *Lactobacillus*, również produkujących nadtlenek wodoru), bakterii immunostymulujących (*Enterococcus* spp. i pałeczek z gatunku *Escherichia coli*), odżywiających nabłonek jelita (*Faecalibacterium prausnitzii* i *Akkermansia muciniphila*). Ponadto, badana jest ilość bakterii proteolitycznych (śluzowe i laktozo-ujemne szczepy *Escherichia coli* — nieposiadające właściwości immunostymulujących, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Proteus* spp., *Serratia* spp., *Hafnia alvei*, *Providencia* spp., *Morganella morganii*, *Clostridium* spp. i *Pseudomonas* oraz całkowita liczba bakterii. Składową badania, którą można wykonać też osobno, jest badanie grzybów — KyberMyk — analizujące ilość grzybów drożdżopodobnych i pleśniowych [8, 12].

WŁAŚCIWOŚCI IMMUNOSTYMULUJĄCE BAKTERII I TERAPIA MIKROBIOLOGICZNA

W skład fizjologicznej mikroflory jelitowej wchodzi niepatogenne szczepy *Escherichia coli* oraz *Enterococcus* ssp. Nie występują one w dużych liczebnościach, jednak wykazują właściwości immunostymulujące. Bakterie te są niezwykle istotne w kształtowaniu się odporności, ponieważ biorą udział w treningu immunologicznym w tkance limfatycznej związanej z jelitem (GALT), która stanowi część układu odpornościowego błon śluzowych (MALT, *mucosa-associated lymphoid tissue*). Coraz więcej autorów podkreśla znaczenie wykorzystania probiotyków i antygenów drobnoustrojów w stymulacji mechanizmów odporności swoistej i nieswoistej w ochronie przed infekcjami [48–50]. Bakterie *Enterococcus faecalis* stymulują plazmocyty w nabłonku jelitowym do syntezy wydzielniczej immunoglobuliny A (sIgA), która następnie jest wydzielana na wszystkich nabłonkach, na przykład w drogach oddechowych i układzie moczowo-płciowym. Sekrecyjna IgA to główna składowa nieswoistej odporności śluzówkowej, hamuje

Tabela 1

Informacje o zastosowaniu przebadanych i rekomendowanych probiotyków na podstawie literatury i obserwacji własnych z uwzględnieniem nazw preparatów dostępnych w Polsce [6]

Szczepy	Wybrane zastosowania	Preparaty zawierające opisywane szczepy
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG (ATCC 53103)	<ul style="list-style-type: none"> — zapobieganie i leczenie biegunki poantybiotykowej, — zapobieganie biegunce spowodowanej <i>Clostridium difficile</i> — leczenie i zapobieganie AZS — wspomaganie leczenia w chorobie Leśniowskiego-Crohna — choroby wątroby 	LoGGic, Dicoflor, AcidolacBaby, Coloflor GG, Coloflor baby, Diflos, Floractin
<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745	<ul style="list-style-type: none"> — zapobieganie i leczenie biegunki poantybiotykowej, — zapobieganie biegunce spowodowanej <i>Clostridium difficile</i> — wspomaganie leczenia w chorobie Leśniowskiego-Crohna 	Enterol (lek)
<i>Lactobacillus plantarum</i> 299V	<ul style="list-style-type: none"> — zespół jelita drażliwego (IBS) 	Sanprobi IBS
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> PL1	<ul style="list-style-type: none"> — niezaostrzona choroba uchyłkowa i hemoroidalna 	ProctoLact-M
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> PL1, <i>Lactobacillus plantarum</i> PM1	<ul style="list-style-type: none"> — nawracające infekcje układu moczowo-płciowego 	UroLact
<i>Lactobacillus paracasei</i> LC-01TM, <i>Lactobacillus acidophilus</i> LA-5, <i>Lactococcus lactis</i> R-707-1 TM, <i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> BB-12	<ul style="list-style-type: none"> — zaburzenia czynnościowe układu pokarmowego, szczególnie zaparcia — znaczna dysbioza jelitowa, na przykład po kuracji antybiotykowej 	SymbioLact Comp
<i>Streptococcus thermophilus</i> DSM24731, <i>Bifidobacterium longum</i> DSM24736, <i>Bifidobacterium breve</i> DSM24732, <i>Bifidobacterium infantis</i> DSM24737, <i>Lactobacillus acidophilus</i> DSM24735, <i>Lactobacillus plantarum</i> DSM24730, <i>Lactobacillus paracasei</i> DSM24733, <i>Lactobacillus delbrueckii</i> ssp. <i>bulgaricus</i> DSM24734	<ul style="list-style-type: none"> — zapobieganie i podtrzymywanie remisji w zapaleniu zbiornika jelitowego (<i>pouchitis</i>) i wrzodziejącym zapaleniu jelit (<i>ulcerative colitis</i>) — znaczna dysbioza jelitowa, na przykład po kuracji antybiotykowej — encefalopatia wątrobowa i stłuszczenie wątroby, — popromienne zapalenie jelit — zespół jelita drażliwego (IBS) 	Vivomixx

AZS — Atopowe Zapalenie Skóry; IBS — Irritable Bowel Syndrome

ona adhezję patogennych bakterii, wirusów i grzybów do powierzchni błon śluzowych, dodatkowo ma zdolność opłaszczania i aglutynacji patogenów i przyczynia się do neutralizacji toksyn bakteryjnych [8]. W związku z powyższym stosuje się niepatogenne szczepy *Enterococcus faecalis* lub ich lizaty w preparatach stymulujących odporność,

szczególnie w leczeniu i wspieraniu leczenia nawracających infekcji.

Badanie z randomizacją preparatu z komórkami *Enterococcus faecalis* DSM 16440 pochodzenia ludzkiego (Symbioflor 1) z podwójnie ślełą próbą, kontrolowane placebo, zostało przeprowadzone w grupie 136 pacjentów w wieku 19–70 lat

z przewlekłym zapaleniem oskrzeli (trwającym minimum dwa lata). Pacjenci otrzymywali 30 kropli probiotyku SymbioFlor 1 dziennie w okresie sześciu miesięcy po zakończeniu terapii, co już w fazie leczenia redukowało ryzyko nawrotu o 43%, a o 68 — w ciągu ośmiu miesięcy po kuracji [51]. Porównawcza analiza genomu *E. faecalis* DSM 16440 (Symbioflor 1) z patogennymi *Enterococcus faecalis* V583 wykazała brak genów wirulencji u szczepu probiotycznego [52]. Szczep *E. faecalis* DSM 16440 przebadano jako terapię wspierającą wśród dzieci 2–18 lat (111 dziewczynek i 93 chłopców) z nawracającymi zapaleniami zatok. Terapia standardowa wraz z wspierającą była bardziej skuteczna — obniżała ilość nawrotów i czas ich trwania — niż zastosowanie jedynie terapii zasadniczej [53].

Natomiast kolejna immunostymulująca bakteria *E. coli* poprzez zawartość lipopolisachrydu (LPS) w swojej błonie komórkowej, poza aktywacją limfocytów T, dojrzewania limfocytów B i utrzymania równowagi limfocytów Th1/Th2, aktywuje również makrofagi i komórki NK (*natural killers*) [4, 8, 12, 46, 48]. Wykazano, że niepatogenna *E. coli* indukuje syntezę antybakteryjnej defensyny w układzie pokarmowym u ludzi [54].

Badanie wśród 203 dzieci (66 chłopców i 137 dziewczynek) w wieku od 4 do 18 lat z typowymi objawami IBS (według kryteriów rzymskich III) wykazało, że podaż *E. coli* DSM 17252 (Symbioflor 2) przez średnio 43 dni u 77% pacjentów powoduje redukcję objawów. Skuteczność preparatu oceniali jako dobrą lekarze (82%) i rodzice (83%), natomiast aż 98,6% określiło jako dobrą tolerancję preparatu [55]. Badanie z randomizacją kontrolowane placebo wśród 204 dorosłych z zespołem jelita drażliwego (IBS) wykazało, że 8 tygodniowa terapia *E. coli* DSM 17252 poprawia samopoczucie pacjentów pod względem dolegliwości bólowych, a 18,2% pacjentów nie zgłaszało objawów IBS podczas ostatniej wizyty [56].

BEZPIECZEŃSTWO

Wiele kontrowersji związanych ze stosowaniem probiotyków odnosi się do obaw o bezpieczeństwo pacjentów stosujących te preparaty. Zdecydowana większość badań klinicznych i metaanaliz szczepów bakterii probiotycznych sugeruje, że są one bezpieczne i dobrze tolerowane. Przykładowo, metaanaliza badań klinicznych podsumowująca 74 badania kliniczne nad probiotykami lub synbiotykami z udziałem dzieci w wieku 0–18 lat, przeprowadzonych na różnych grupach dzieci: zdrowych, z niedoborami odporności, otyłych, z zaburzeniami jelitowymi, infekcjami i chorobami zapalnymi lub alergiami, wykazała, że podawanie probiotyków wysokiej jakości jest bezpieczne, trzeba jednak brać pod uwagę odpowiedni szczep, dawkowanie i czasu kuracji oraz stan i samopoczucie pacjenta. Nie wykazano poważnych zdarzeń niepożądanych, tylko niezwiązane lub nie podejrzwane o związek z probiotykami lub synbiotykami [57]. Podobny wynik uzyskano, zestawiając badania w przypadku dorosłych, jednak autorzy stwierdzili, że nie wszystkie badania wykorzystywały odpowiedni sposób obserwacji, rejestracji i opisu zdarzeń niepożądanych [58].

Za potencjalne zagrożenia badacze wymieniają możliwość przenoszenia genów antybiotykooporności, wywoływanie infekcji u osób z zaburzeniami odporności i noworodków z bardzo małą masą urodzeniową ciała, poniżej 1000 g, oraz u osób z cewnikami w dużych żyłach. Bardzo rzadko można odnaleźć w literaturze przykłady skutków ubocznych typu fungemii lub bakteriemii u osób z zaburzoną odpornością stosujących probiotyki [57]. Ponadto warto byłoby badać szczepy na obecność genów wirulencji [59]. Największym zagrożeniem wydaje się być niewiedza na temat zbadanych probiotyków i brak edukacji pacjentów, że należy korzystać z probiotyków przebadanych w konkretnych wskazaniach, w odpowiedniej dawce i ze ściśle określonymi szczepami adekwatnie do ich zastosowania

w poszczególnych schorzeniach. Jednak obecny stan wiedzy dotyczący pozytywnych wyników badań probiotyków oraz znaczenia mikroflory jelitowej w kształtowaniu zdrowia potwierdza zasadność rozważenia zastosowania dobrej jakości probiotyków, a nie negowania ich działania w ogóle.

PODSUMOWANIE

Pomimo podkreślania roli mikroflory jelitowej w funkcjonowaniu organizmu człowieka oraz licznych powiązań dysbiozy jelitowej z szeregiem jednostek chorobowych wiedza dotycząca zastosowania, dobrania i jakości

probiotyków jest niedostateczna. W dalszym ciągu brakuje badań i metaanaliz, rozpatrujących poszczególne szczepy w określonych jednostkach chorobowych oraz sprawdzających jakość probiotyków i bezpieczeństwo ich zastosowania w różnych grupach badanych. Jednakże dostępne są preparaty dobrej jakości, z działaniem popartym badaniami, dlatego można rozważyć ich zastosowanie u pacjentów w określonych schorzeniach.

Szczególnie warto rozważyć zastosowanie probiotyków dobrej jakości u pacjentów, u których na podstawie badania mikroflory jelitowej wykazano dysbiozę jelitową.

PIŚMIENNICTWO

1. Food and Agricultural Organization of the United Nations and World Health Organization. Joint FAO/WHO working group report on drafting guidelines for the evaluation of probiotics in food. Food and Agricultural Organization of the United Nations. 2002.
2. Hill C, Guarner F, Reid G, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014; 11(8): 506–514, doi: [10.1038/nrgastro.2014.66](https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.66), indexed in Pubmed: [24912386](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24912386/).
3. Rachmilewitz D, Karmeli F, Takabayashi K, et al. Amelioration of experimental colitis by probiotics is due to the immunostimulatory effects of its DNA. In *Gastroenterology*. 2002; 122(4): A398–A398.
4. Dąbrowska A, Slotwiński R, Kędziora S. Probiotics — panacea or placebo? *Gastroenterology Review*. 2010; 6: 321–328, doi: [10.5114/pg.2010.18475](https://doi.org/10.5114/pg.2010.18475).
5. Hardy H, Harris J, Lyon E, et al. Probiotics, prebiotics and immunomodulation of gut mucosal defences: homeostasis and immunopathology. *Nutrients*. 2013; 5(6): 1869–1912, doi: [10.3390/nu5061869](https://doi.org/10.3390/nu5061869), indexed in Pubmed: [23760057](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23760057/).
6. Floch MH, Walker WA, Sanders ME, et al. Recommendations for Probiotic Use — 2015 Update: Proceedings and Consensus Opinion. *J Clin Gastroenterol*. 2015; 49 Suppl 1: S69–S73, doi: [10.1097/MCG.0000000000000420](https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000420), indexed in Pubmed: [26447969](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26447969/).
7. Najwyższa Izba Kontroli, Informacja o wynikach kontroli. LLO.430.002.2016, Nr ewid. 195/2016/P/16/078/LLO (online) 2017. <https://www.nik.gov.pl/aktualnosci/nik-o-dopuszczaniu-do-obrotu-suplementow-diety.html>.
8. Gałęcka M, Basińska AM, Bartnicka A. Znaczenie mikroflory jelitowej w kształtowaniu zdrowia człowieka — implikacje w praktyce lekarza rodzinnego. *Forum Medycyny Rodzinnej*. 2018; 12; 2: 50–59.
9. Mroczyńska M, Libudzisz Z, Gałęcka M, et al. Mikroorganizmy jelitowe człowieka i ich aktywność metaboliczna. *Prz Gastroenterol*. 2016; 4: 218–224.
10. Dethlefsen L, Eckburg PB, Bik EM, et al. Assembly of the human intestinal microbiota. *Trends Ecol Evol*. 2006; 21(9): 517–523, doi: [10.1016/j.tree.2006.06.013](https://doi.org/10.1016/j.tree.2006.06.013), indexed in Pubmed: [16820245](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16820245/).
11. Ley RE, Peterson DA, Gordon JI. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell*. 2006; 124(4): 837–848, doi: [10.1016/j.cell.2006.02.017](https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.02.017), indexed in Pubmed: [16497592](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16497592/).
12. Gałęcka M, Basińska A, Bartnicka A. *KyberKompaktPro* – nowoczesna diagnostyka mikroflory przewodu pokarmowego i jej znaczenie dla prawidłowego funkcjonowania organizmu człowieka. *Forum Zakazeń*. 2017; 8(2): 111–116, doi: [10.15374/fz2017007](https://doi.org/10.15374/fz2017007).
13. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr*. 1995; 125(6): 1401–1412, doi: [10.1093/jn/125.6.1401](https://doi.org/10.1093/jn/125.6.1401), indexed in Pubmed: [7782892](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7782892/).
14. Wu P, Feldman AS, Rosas-Salazar C, et al. Relative Importance and Additive Effects of Maternal and Infant Risk Factors on Childhood Asthma. *PLoS One*. 2016; 11(3): e0151705, doi: [10.1371/journal.pone.0151705](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151705), indexed in Pubmed: [27002979](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27002979/).
15. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010; 107(26): 11971–11975, doi: [10.1073/pnas.1002601107](https://doi.org/10.1073/pnas.1002601107), indexed in Pubmed: [20566857](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20566857/).
16. Bager P, Wohlfahrt J, Westergaard T. Caesarean delivery and risk of atopy and allergic disease: meta-analyses. *Clin Exp Allergy*. 2008; 38(4): 634–642, doi: [10.1111/j.1365-2222.2008.02939.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2008.02939.x), indexed in Pubmed: [18266879](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18266879/).

17. Thavagnanam S, Fleming J, Bromley A, et al. A meta-analysis of the association between Caesarean section and childhood asthma. *Clin Exp Allergy*. 2008; 38(4): 629–633, doi: [10.1111/j.1365-2222.2007.02780.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2007.02780.x), indexed in Pubmed: [18352976](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18352976/).
18. Cardwell CR, Stene LC, Joner G, et al. Caesarean section is associated with an increased risk of childhood-onset type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Diabetologia*. 2008; 51(5): 726–735, doi: [10.1007/s00125-008-0941-z](https://doi.org/10.1007/s00125-008-0941-z), indexed in Pubmed: [18292986](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18292986/).
19. Bures J, Cyrany J, Kohoutova D, et al. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *World J Gastroenterol*. 2010; 16(24): 2978–2990, indexed in Pubmed: [20572300](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20572300/).
20. Nowak M, Gulbicka P, Grzymislawski M. Wodorowe testy oddechowe jako narzędzie w diagnostyce schorzeń gastroenterologicznych. *Forum Zaburzeń Metabolicznych*. 2015; (6 ; 3): 124–135.
21. Tlaskalová-Hogenová H, Stěpánková R, Kozáková H, et al. The role of gut microbiota (commensal bacteria) and the mucosal barrier in the pathogenesis of inflammatory and autoimmune diseases and cancer: contribution of germ-free and gnotobiotic animal models of human diseases. *Cell Mol Immunol*. 2011; 8(2): 110–120, doi: [10.1038/cmi.2010.67](https://doi.org/10.1038/cmi.2010.67), indexed in Pubmed: [21278760](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21278760/).
22. Kasper LH. The evolving role of the gut microbiome in human disease. *FEBS Lett*. 2014; 588(22): 4101, doi: [10.1016/j.febslet.2014.09.015](https://doi.org/10.1016/j.febslet.2014.09.015), indexed in Pubmed: [25239394](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25239394/).
23. Ebel B, Lemetais G, Beney L, et al. Impact of probiotics on risk factors for cardiovascular diseases. A review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2014; 54(2): 175–189, doi: [10.1080/10408398.2011.579361](https://doi.org/10.1080/10408398.2011.579361), indexed in Pubmed: [24188267](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24188267/).
24. Monteiro R, Azevedo I. Chronic inflammation in obesity and the metabolic syndrome. *Mediators Inflamm*. 2010; 2010, doi: [10.1155/2010/289645](https://doi.org/10.1155/2010/289645), indexed in Pubmed: [20706689](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20706689/).
25. Sáez-Lara MJ, Robles-Sanchez C, Ruiz-Ojeda FJ, et al. Effects of Probiotics and Synbiotics on Obesity, Insulin Resistance Syndrome, Type 2 Diabetes and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Review of Human Clinical Trials. *Int J Mol Sci*. 2016; 17(6), doi: [10.3390/ijms17060928](https://doi.org/10.3390/ijms17060928), indexed in Pubmed: [27304953](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27304953/).
26. Szajewska H. Probiotyki w Polsce — kiedy, jakie i dlaczego? *Gastroenterologia Kliniczna. Postępy i Standardy*. 2010; 2; 1: 1–9.
27. McFarland LV, Evans CT, Goldstein EJC. Strain-Specificity and Disease-Specificity of Probiotic Efficacy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2018; 5: 124, doi: [10.3389/fmed.2018.00124](https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00124), indexed in Pubmed: [29868585](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29868585/).
28. Szajewska H, Kołodziej M. Systematic review with meta-analysis: Lactobacillus rhamnosus GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children and adults. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015; 42(10): 1149–1157, doi: [10.1111/apt.13404](https://doi.org/10.1111/apt.13404), indexed in Pubmed: [26365389](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26365389/).
29. Kligler B, Hanaway P, Cohnssen A. Probiotics in children. *Pediatr Clin North Am*. 2007; 54(6): 949–67; xi, doi: [10.1016/j.pcl.2007.10.002](https://doi.org/10.1016/j.pcl.2007.10.002), indexed in Pubmed: [18061785](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18061785/).
30. Myers SP. The causes of intestinal dysbiosis: a review. *Altern Med Rev*. 2004; 9(2): 180–197.
31. Hempel S, Newberry SJ, Maher AR, et al. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2012; 307(18): 1959–1969, doi: [10.1001/jama.2012.3507](https://doi.org/10.1001/jama.2012.3507), indexed in Pubmed: [22570464](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22570464/).
32. Szajewska H. Praktyczne zastosowanie probiotyków. *Gastroenterologia Kliniczna. Postępy i Standardy*. 2014; 6(1).
33. Szajewska H, Kołodziej M. Systematic review with meta-analysis: Saccharomyces boulardii in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015; 42(7): 793–801, doi: [10.1111/apt.13344](https://doi.org/10.1111/apt.13344), indexed in Pubmed: [26216624](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26216624/).
34. Szajewska H. Probiotyki — aktualny stan wiedzy i zalecenia dla praktyki klinicznej. *Med. Prakt*. 2017; 7-8: 19–37.
35. Oksanen PJ, Salminen S, Saxelin M, et al. Prevention of travellers' diarrhoea by Lactobacillus GG. *Ann Med*. 1990; 22(1): 53–56, indexed in Pubmed: [2184847](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2184847/).
36. Kollaritsch H, Kreamer P, Wiedermann G, et al. Prevention of traveler's diarrhea: comparison of different non-antibiotic pre-preparations. *Travel Med. ;* 1989: 9–17.
37. Czerwionka-Szaflarska M, Zielińska-Duda H. Probiotyki w profilaktyce i leczeniu chorób alergicznych u dzieci. *Pediatrics Polska*. 2010; 85(3): 251–254, doi: [10.1016/s0031-3939\(10\)70032-9](https://doi.org/10.1016/s0031-3939(10)70032-9).
38. Bin-Nun A, Bromiker R, Wilschanski M, et al. Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates. *J Pediatr*. 2005; 147(2): 192–196, doi: [10.1016/j.jpeds.2005.03.054](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2005.03.054), indexed in Pubmed: [16126048](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16126048/).
39. AlFaleh K, Anabrees J, AlFaleh K, et al. Probiotics reduce the risk of necrotizing enterocolitis in preterm infants: a meta-analysis. *Neonatology*. 2010; 97(2): 93–99, doi: [10.1159/000235684](https://doi.org/10.1159/000235684), indexed in Pubmed: [19707025](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19707025/).
40. Ostrowska L, Smarkusz J. Modyfikacja mikroflory jelitowej sposobem zapobiegania lub leczenia otyłości i schorzeń metabolicznych? *Forum Zaburzeń Metabolicznych*. 2016; 7(9) 2: 53–61.
41. Tong JL, Ran ZH, Shen J, et al. Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during Helicobacter pylori eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007; 25(2): 155–168, doi: [10.1111/j.1365-2036.2006.03179.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.03179.x), indexed in Pubmed: [17229240](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17229240/).
42. Borycka-Kiciak K, Strus M, Pietrzak P, et al. Clinical and microbiological aspects of the use of Lactobacillus rhamnosus PL1 strains in proctological patients with symptoms of chronic proctitis. *Pol Przegl Chir*. 2017; 89(3): 16–22, indexed in Pubmed: [28703111](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28703111/).
43. Lau S, Gerhold K, Zimmermann K, et al. Oral application of bacterial lysate in infancy decreases the risk of atopic dermatitis in children with 1 atopic parent in a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 129(4): 1040–1047, doi: [10.1016/j.jaci.2012.02.005](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.02.005), indexed in Pubmed: [22464674](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22464674/).
44. Boyle RJ, Ismail IH, Kivivuori S, et al. Lactobacillus GG treatment during pregnancy for the prevention of eczema: a randomized controlled trial. *Allergy*. 2011; 66(4): 509–516, doi: [10.1111/j.1398-9995.2010.02507.x](https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2010.02507.x), indexed in Pubmed: [21121927](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21121927/).

45. Falagas ME, Betsi GI, Tokas T, et al. Probiotics for prevention of recurrent urinary tract infections in women: a review of the evidence from microbiological and clinical studies. *Drugs*. 2006; 66(9): 1253–1261, indexed in Pubmed: [16827601](#).
46. Manley KJ, Fraenkel MB, Mayall BC, et al. Probiotic treatment of vancomycin-resistant enterococci: a randomised controlled trial. *Med J Aust*. 2007; 186(9): 454–457, indexed in Pubmed: [17484706](#).
47. Rampelli S, Candela M, Severgnini M, et al. A probiotics-containing biscuit modulates the intestinal microbiota in the elderly. *J Nutr Health Aging*. 2013; 17(2): 166–172, doi: [10.1007/s12603-012-0372-x](#), indexed in Pubmed: [23364497](#).
48. Kuśmierska A, Fol M. Właściwości immunomodulacyjne i terapeutyczne drobnoustrojów probiotycznych. *Probl Hig Epidemiol*. 2014; 95: 529–540.
49. Szamborski R. Immunostymulacja szczepionkami doustnymi w prewencji i leczeniu nieżytów dróg oddechowych. *Pediatría i Medycyna Rodzinna*. 2016; 12(1): 42–53.
50. Feleszko W, Dziekiewicz M, Wąsowicz A. Immunostymulacja przy użyciu antygenów bakteryjnych — mechanizm działania i praktyka kliniczna w wirusowych zakażeniach układu oddechowego. *Pediatría i Medycyna Rodzinna*. 2015; 11(4): 358–364.
51. Habermann W, Zimmermann K, Skarabis H, et al. The effect of a bacterial immunostimulant (human *Enterococcus faecalis* bacteria) on the occurrence of relapse in patients. *Arzneimittelforschung*. 2001; 51(11): 931–937, doi: [10.1055/s-0031-1300140](#), indexed in Pubmed: [11765597](#).
52. Domann E, Hain T, Ghai R, et al. Comparative genomic analysis for the presence of potential enterococcal virulence factors in the probiotic *Enterococcus faecalis* strain Symbioflor 1. *Int J Med Microbiol*. 2007; 297(7–8): 533–539, doi: [10.1016/j.ijmm.2007.02.008](#), indexed in Pubmed: [17466591](#).
53. Kitz R, Martens U, Zieseniß E, et al. Probiotic *E. faecalis* — adjuvant therapy in children with recurrent rhinosinusitis. *Open Medicine*. 2012; 7(3), doi: [10.2478/s11536-011-0160-8](#).
54. Mündel M, Schroeder BO, Zimmermann K, et al. Probiotic *E. coli* treatment mediates antimicrobial human beta-defensin synthesis and fecal excretion in humans. *Mucosal Immunol*. 2009; 2(2): 166–172, doi: [10.1038/mi.2008.77](#), indexed in Pubmed: [19129752](#).
55. Martens U, Enck P, Zieseniß E. Probiotic treatment of irritable bowel syndrome in children. *Ger Med Sci*. 2010; 8: Doc07, doi: [10.3205/000096](#), indexed in Pubmed: [20234804](#).
56. Enck P, Zimmermann K, Menke G, et al. Randomized controlled treatment trial of irritable bowel syndrome with a probiotic *E.-coli* preparation (DSM17252) compared to placebo. *Z Gastroenterol*. 2009; 47(2): 209–214, doi: [10.1055/s-2008-1027702](#), indexed in Pubmed: [19197823](#).
57. van den Nieuwboer M, Brummer RJ, Guarner F, et al. Safety of probiotics and synbiotics in children under 18 years of age. *Benef Microbes*. 2015; 6(5): 615–630, doi: [10.3920/BM2014.0157](#), indexed in Pubmed: [25809217](#).
58. Van den Nieuwboer M, Brummer RJ, Guarner F, et al. The administration of probiotics and synbiotics in immune compromised adults: is it safe? *Benef Microbes*. 2015; 6(1): 3–17, doi: [10.3920/BM2014.0079](#), indexed in Pubmed: [25304690](#).
59. Petrof EO. Probiotics and Gastrointestinal Disease: Clinical Evidence and Basic Science. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem*. 2009; 8(3): 260–269, doi: [10.2174/187152309789151977](#), indexed in Pubmed: [20890386](#).