



W numerze m.in.:

PRACE POGLĄDOWE

■ Biegunka w pediatrii. — *Carlos Lifschitz*

Kliniczne zastosowanie probiotyków, prebiotyków i synbiotyków u niemowląt. — *Aleksandra Banaszkiewicz, Aleksandra Pituch*

■ Łagodna nawracająca wewnątrzwątrobową cholestaza. Czy na pewno taka łagodna? — *Joanna Pawłowska, Diana Kamińska*

■ Leczenie wspomagające w terapii dzieci z chorobami nowotworowymi. — *Michał Matysiak*

■ Autoimmunologiczny zespół wielogruzołowy typu 1 (APS 1) – choroba o wielu obliczach. — *Agnieszka Rudzka-Kocjan, Anna Malinowska i wsp.*

■ Opieka nad cewnikiem centralnym. — *Marta Sibilska, Joanna Friedman-Gruszczyńska i wsp.*

■ Propozycje postępowania przeciwbólowego w Klinice Gastroenterologii, Hepatologii i Zaburzeń Odżywiania oraz Klinice Immunologii Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”. — *Beata Wolska-Kuśnierz, Małgorzata Manowska i wsp.*

■ BINet – sieć monitorowania inwazyjnych zakażeń bakteryjnych nabytych poza szpitalem. — *Anna Skoczyńska, Waleria Hryniewicz i wsp.*

■ Cytokiny prozapalne w patogenezie nieswoistych chorób zapalnych jelit. — *Agnieszka Wegner, Monika Szychta i wsp.*

■ Standard postępowania poporodowego sprzyjający karmieniu naturalnemu noworodków z małą urodzeniową masą ciała. — *Anna Oslisło, Magdalena Nehring-Gugulska i wsp.*

PRACE ORYGINALNE

■ Normy żywienia zdrowych dzieci w 1–3. roku życia – stanowisko Polskiej Grupy Ekspertów Część I – Zapotrzebowanie na energię i składniki odżywcze. — *Grupa Ekspertów*

■ Normy żywienia zdrowych dzieci w 1–3. roku życia – stanowisko Polskiej Grupy Ekspertów Część II – Omówienie poszczególnych składników odżywczych. — *Grupa Ekspertów*

■ Dopuszczalność stosowania produktów leczniczych „off-label” a ustawa refundacyjna. — *Justyna Zajdel, Radosław Zajdel*



Kliniczne zastosowanie probiotyków, prebiotyków i synbiotyków u niemowląt

The clinical use of probiotics, prebiotics and synbiotics in infants

Aleksandra Banaszkiewicz, Aleksandra Pituch

Klinika Gastroenterologii i Żywienia Dzieci, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Streszczenie

Probiotyki i prebiotyki już od lat stanowią obiekt zainteresowania naukowego. Wskazuje się na ich wielokierunkowy, pozytywny wpływ w różnych jednostkach chorobowych. Dodatek probiotyków i/lub prebiotyków do diety niemowląt karmionych sztucznie wpływa na modyfikację mikroflory jelitowej i wywiera tym samym wpływ na stan ich zdrowia. W niniejszej pracy przedstawiono przegląd dostępnych badań dotyczących zastosowania probiotyków oraz prebiotyków w profilaktyce i leczeniu chorób w wieku niemowlęcym.

Abstract

Probiotics and prebiotics, for many years, are an object of scientific interest. It is claimed that they have an omnidirectional, positive influence on various diseases. Probiotic and/or prebiotic supplementation in the diet of formula-fed infants affect the modification of intestinal microflora and thus has an impact on their health. This paper presents a review of available studies on the role of probiotics and prebiotics in the prevention and treatment of diseases in infants.

SŁOWA KLUCZOWE:

■ PROBIOTYKI ■ PREBIOTYKI ■ SYNBIOTYKI ■ NIEMOWLĘTA

KEY WORDS:

■ PROBIOTICS ■ PREBIOTICS ■ SYNBIOTICS ■ INFANTS

Wstęp

Współczesna medycyna znajduje coraz więcej dowodów naukowych na potwierdzenie bardzo szerokiego wpływu składu flory bakteryjnej człowieka na rozwój i patogenezę różnych chorób. Stąd ogromne zainteresowanie próbami modyfikacji mikroflory bakteryjnej między innymi poprzez stosowanie probiotyków i prebiotyków.

Zalecenia stosowania zarówno pro-, jak i prebiotyków oraz synbiotyków u niemowląt powinny być oparte na wynikach prawidłowo przeprowadzonych badań w tej grupie wiekowej. Poniżej krótko

przedstawiono te zalecenia, które wydają się najlepiej udowodnione.

Probiotyki

Probiotyki to żywe drobnoustroje, które podawane w odpowiednich ilościach wywołują korzyść zdrowotną¹. Każdy drobnoustrój, który spełnia powyższe kryterium, może zostać uznany za probiotyk. Najczęściej jako probiotyki wykorzystuje się bakterie z rodzajów *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*, ale także drożdże *Saccharomyces cerevisiae* ssp *boulardii* oraz niektóre gatunki *Escherichia* oraz *Bacillus*.

Nie ma jednego, wspólnego dla wszystkich probiotyków, mechanizmu działania. Większość z przedstawionych poniżej potencjalnych sposobów działania probiotyków została udowodniona jedynie *in vitro*². Należą do nich: (a) modulujący wpływ na układ immunologiczny gospodarza – wzmożona produkcja immunoglobulin i cytokin, podwyższenie aktywności makrofagów i limfocytów; (b) bezpośrednie oddziaływanie na inne mikroorganizmy – produkcja bakteriocyn (substancji białkowych, które działają zabójczo lub bakteriostatycznie), nadtlenu wodoru (niszczenie mikroorganizmów, które nie mają lub mają niski poziom enzymów, takich jak peroksydaza, katalaza czy dysmutaza nadtlenukowa); współzawodnictwo o substancje odżywcze i miejsca receptorowe z mikroorganizmami patogennymi; stymulacja produkcji śluzu; wytwarzanie kwasów organicznych (głównie mlekowego i octowego) obniżających pH, co hamuje rozwój bakterii patogennych; działanie antyadhezyjne; (c) inaktywacja toksyn produkowanych przez mikroorganizmy.

OSTRA BIEGUNKA INFEKCYJNA

Wyniki opublikowanych badań z randomizacją wykazują, że stosowanie pewnych szczepów probiotycznych może zapobiegać wystąpieniu ostrej biegunki wirusowej u hospitalizowanych niemowląt³. Do najlepiej przebadanych szczepów należą: *Lactobacillus* GG, *Lactobacillus rhamnosus* (inne niż LGG), *Lactobacillus reuteri* i *Bifidobacterium lactis*^{3,4}. Probiotyki podawane były albo w postaci mleka modyfikowanego z dodatkiem probiotyku, albo w postaci doustnego suplementu. Najczęstszą przyczyną ostrej biegunki był rotawirus. Wyniki metaanaliz^{5,10} spójnie wykazują skuteczność zastosowania probiotyków w leczeniu ostrej biegunki u niemowląt – skracają czas trwania biegunki o około 1 dzień oraz zmniejszają liczbę stolców biegunkowych. W 2010 r. w *Cochrane Database* ukazał się przegląd badań dotyczących stosowania probiotyków w leczeniu ostrej biegunki⁶. Omówiono w nim wyniki 56 badań przeprowadzonych w populacji niemowląt i dzieci. We wszystkich badaniach uzyskano istotną statystycznie poprawę po zastosowanym probiotyku w leczeniu ostrej biegunki, niezależnie od przynależności do danego szczepu bakteryjnego, dawki preparatu, żywotności bakterii, przyczyny biegunki czy też miejsca przeprowadzonego badania (kraj rozwinięty lub rozwijający się). Szczepem probiotycznym

o najlepiej udokumentowanym działaniu jest *Lactobacillus* GG⁷, a jego działanie zależne jest od zastosowanej dawki; wydaje się, że dawka skuteczna wynosi $>10^{10}$ CFU. Najbardziej skuteczne działanie zaobserwowano, stosując LGG od początku infekcji i w ostrej biegunce o etiologii wirusowej. W leczeniu ostrej biegunki o etiologii wirusowej próbowano zastosować inne mikroorganizmy o właściwościach probiotycznych, wykazano również korzystny wpływ drożdży *Saccharomyces boulardii*^{8,9}. Połączone zalecenia *European Society for Paediatric Gastroenterology and Nutrition* (ESPGHAN) oraz *European Society for Paediatric Infectious Disease* (ESPID) rekomendują dołączenie do leczenia ostrej biegunki infekcyjnej u dzieci (w tym niemowląt) ww. szczepów probiotycznych w odpowiedniej dawce (tj. $>10^{10}$ – 10^{11} CFU – *colony-forming units* – jednostek tworzących kolonie)¹⁰.

MARTWICZE ZAPALENIE JELIT

Martwicze zapalenie jelit (NEC – *necrotizing enterocolitis*) jest najczęstszą chorobą przewodu pokarmowego, wymagającą interwencji chirurgicznej u noworodków. Występuje przede wszystkim u wcześniaków, chociaż sporadycznie także u dzieci urodzonych o czasie¹¹. Jest to zwykle powikłanie niedotlenienia płodu, niedokrwienia albo czynników zakaźnych nakładających się na niedojrzałość mechanizmów obronnych dziecka. Rokuje źle, a śmiertelność wśród dzieci o masie ciała mniejszej niż 1500 gramów sięga 50%¹².

Najnowsze badania wykazują, iż probiotyki mogą zapobiegać NEC poprzez hamowanie rozwoju patogennych mikroorganizmów i działanie immunomodulujące¹³. Wykazano, że wpływają one na układ immunologiczny, powodując wzrost produkcji przeciwciał, głównie w klasie IgA, aktywację prozapalnych cytokin, pobudzanie limfocytów regulujących odpowiedź immunologiczną oraz uszczelniając barierę jelitową¹⁴.

W 2011 r. ukazały się zalecenia oparte na dowodach naukowych dotyczące suplementacji probiotyków u niemowląt urodzonych przedwcześnie. Na podstawie przeprowadzonego przeglądu systematycznego oraz metaanalizy autorzy stwierdzili, że stosowanie probiotyku zmniejsza, aczkolwiek nieznacznie, ryzyko wystąpienia martwiczego zapalenia jelit (RR 0,35, 95%CI 0,23–0,55; NNT – *number needed to treat* – 25). Autorzy polecają stosowanie kombinacji szczepów *Lactobacillus* z dodatkiem przynajmniej



jednego szczepu *Bifidobacterium* w pojedynczej dawce 3×10^9 CFU dziennie (dla dzieci urodzonych z ekstremalnie niską masą urodzeniową – $1,5 \times 10^9$ CFU) od początku karmienia dojelitowego (najlepiej rozpocząć suplementację w pierwszych 7 dniach życia) przynajmniej do 35. tyg.ż. wieku skorygowanego, zaprzestając suplementacji w razie wystąpienia posocznicy, NEC czy niedotlenienia¹⁵. Przeprowadzona w 2011 r. przez Cocharane metaanaliza 16 badań z randomizacją wykazała skuteczność probiotyków w zapobieganiu ciężkiemu NEC oraz śmiertelności związanej z zapaleniem¹⁶.

W 2012 r. wykonano przegląd dotychczasowych badań z randomizacją i grupą kontrolną, oceniając ich stopień wiarygodności, i potwierdzono skuteczność niektórych probiotyków w zmniejszeniu ryzyka wystąpienia martwiczego zapalenia jelit i w redukcji śmiertelności związanej z wystąpieniem zapalenia¹⁷. Uznano jednak, że istnieje za mało dowodów naukowych na to, żeby rutynowo zalecać stosowanie probiotyków u dzieci urodzonych przedwcześnie jako działanie profilaktyczne NEC.

BIEGUNKA POANTYBIOTYKOWA

Najczęstszym powikłaniem antybiotykoterapii jest biegunka, która może przebiegać jako łagodna aż do ciężkiej biegunki z odwodnieniem, wymagającej hospitalizacji i nawadniania dożylnego.

Najbardziej skuteczny w zapobieganiu biegunce poantybiotykowej u niemowląt wydaje się *Lactobacillus GG*^{18,19}.

Ze względu na brak badań klinicznych dotyczących zastosowania probiotyków w leczeniu biegunki poantybiotykowej nie są one zalecane w terapii tego schorzenia.

KOLKA NIEMOWLĘCA

Kolka niemowlęca ostatnio została zaliczona do zaburzeń czynnościowych przewodu pokarmowego²⁰. Występuje od urodzenia do 4. m.ż., objawia się nadmiernym, napadowym, trudnym do ukojenia płaczem bez uchwytnej przyczyny. Napady płaczu trwają co najmniej trzy godziny dziennie, trzy razy w tygodniu przez ponad tydzień i nie wpływają na prawidłowy rozwój dziecka.

Udowodniono, że przewlekłe (średnio przez 192 dni) stosowanie *B. lactis* i *S. thermophilus* prowadzi do zmniejszenia częstości występowania kolki niemowlęcej oraz rozdrażnienia²¹. Podawanie

Lactobacillus reuteri 55730 dzieciom karmionym piersią przez 28 dni zmniejszało objawy kolki niemowlęcej i było skuteczniejsze niż simeticon²². U dzieci karmionych wyłącznie piersią stosowanie *L. reuteri* DSM 17938 przez 21 dni skuteczniej niż placebo zmniejszało płacz w przebiegu kolki niemowlęcej²³.

ATOPOWE ZAPALENIE SKÓRY

W 2012 r. opublikowano metaanalizę oceniającą skuteczność stosowania probiotyków w czasie ciąży lub w okresie wczesnego dzieciństwa w zapobieganiu atopowemu zapaleniu skóry (AZS). Do metaanalizy zakwalifikowano 14 badań z randomizacją i grupą kontrolną. Stwierdzono zmniejszenie ryzyka wystąpienia AZS o około 20% w grupie niemowląt, u których stosowano probiotyki (RR = 0,79 [95% CI 0,71–0,88])²⁴. Na podstawie przeprowadzonej metaanalizy nie można ustalić różnicy pomiędzy poszczególnymi szczepami probiotycznymi w zapobieganiu AZS z powodu różnorodności zastosowanych probiotyków (m.in. *Bifidobacterium lactis* Bb12, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus acidophilus* LAVRI-AI, *Lactobacillus rhamnosus* LC705, *Propionibacterium freudenreichii*, *Lactobacillus paracasei*), poza *Lactobacillus GG*, który był użyty w 6 badaniach (RR = 0,74 [95% CI 0,61–0,90]). Na podstawie innej metaanalizy, przeprowadzonej przez Chińczyków, można stwierdzić, że bakterie kwasu mlekowego, stosowane w kombinacji z innymi probiotykami, zmniejszają ryzyko wystąpienia AZS (RR=0,79 [95% CI 0,68–0,93])²⁵.

W przytoczonej powyżej metaanalizie²⁵ nie udowodniono wpływu stosowanych probiotyków na nasilenie AZS. Badania z randomizacją spoza omówionej metaanalizy, w których stosowano różne probiotyki, przynosiły sprzeczne wyniki. Nie pozwalają więc na wyciągnięcie spójnych wniosków dotyczących terapeutycznego wpływu probiotyków w leczeniu AZS u niemowląt²⁶. Np. stwierdzono korzystny wpływ stosowania przez 8 tyg. *Lactobacillus fermentum* w porównaniu z placebo na rozległość i nasilenie AZS²⁷. Podobny efekt zaobserwowano po zastosowaniu LGG przez 4 tyg.²⁸ W badaniach z zastosowaniem innych probiotyków (*Lactobacillus paracasei*, *Bifidobacterium lactis*) nie stwierdzono podobnych efektów²⁹.

ZAKAŻENIA DRÓG ODDECHOWYCH

Przeprowadzone dotychczas badania z randomizacją nie wykazały skuteczności stosowania probiotyków

(*Lactobacillus reuteri* ATCC 55730, *Bifidobacterium lactis* BB-12) w zapobieganiu objawom zakażeń dróg oddechowych⁵.

Dotychczas brak jest badań, które oceniałyby skuteczność probiotyków w leczeniu infekcji dróg oddechowych u niemowląt.

ZAPARCIE I KONSYSTENCJA STOLCA

W badaniu Coccorullo i wsp.³⁰ podawanie przez 8 tyg. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 niemowlętom powyżej 6. m.ż. z zaparciem czynnościowym zwiększało liczbę oddawanych stolców, ale nie miało wpływu na jego konsystencję.

Prebiotyki

Zgodnie z ogólnie przyjętą definicją prebiotyki są to nietrawione przez organizm człowieka składniki żywności, które selektywnie stymulują wzrost i/lub aktywność bakterii w jelicie grubym, korzystnie wpływając na stan zdrowia gospodarza³¹. Najlepiej znane i przebadane prebiotyki to oligosacharydy, galaktooligosacharydy (GOS) oraz fruktooligosacharydy (FOS).

Niektóre preparaty mleka dla niemowląt karmionych sztucznie wzbogacane są mieszaną prebiotyków, składającą się z krótkołańcuchowych galaktooligosacharydów (90%) oraz długołańcuchowych fruktooligosacharydów (10%). Ma to na celu upodobnienie ich składu do składu mleka kobiecego³².

PH, LICZBA I KONSYSTENCJA STOLCÓW

W przeglądzie systematycznym Rao i wsp.³³ wyselekcjonowano 11 badań RCT oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania suplementacji prebiotykami w populacji zdrowych, donoszonych noworodków (n = 1459). W 10 badaniach wykazano pozytywny wpływ suplementacji. W dwóch badaniach zastosowano GOS^{34,35}, w jednym – mieszaną GOS/FOS i kwaśnych oligosacharydów³⁶, w jednym – mieszaną polidekstrozy, GOS i laktulozy³⁷, a w pozostałych sześciu – GOS/FOS^{33,38,39,40,41,42}. Zastosowane dawki prebiotyków wynosiły od 0,15 do 0,8 g/dl. Czas trwania suplementacji wynosił od 2 tyg. do 6 mies. W sześciu badaniach wykazano, że suplementacja preparatów dla niemowląt prebiotykami spowodowała istotnie statystycznie obniżenie pH stolca (średnia ważona różnic WMD = -0,65 [95% CI 0,76 do -0,54])^{33,35,36,37,40,42}. W czterech badaniach stwierdzono u niemowląt otrzymujących

preparaty z dodatkiem prebiotyków istotnie statystyczną, większą liczbę wypróżnień niż w grupie kontrolnej^{33,39,41,43}. W kilku badaniach zaobserwowano również, że zastosowanie prebiotyków u niemowląt spowodowało znaczną poprawę konsystencji stolców ocenianą w skali od 1 do 5 (1 = wodnisty; 2 = miękki; 3 = grudkowaty; 4 = uformowany; 5 = twardy). Stolce były bardziej miękkie niż u dzieci nieotrzymujących danego prebiotyku^{33,37,38,39,41,43}.

Będąc prebiotykiem laktuloza, jeden z najczęściej stosowanych leków działających osmotycznie w leczeniu zaparcia, została poddana ocenie jedynie w niewielu badaniach z randomizacją^{43,44}, nie przeprowadzono dotychczas żadnego badania porównującego skuteczność laktulozy z placebo oraz żadnego w grupie samych niemowląt (w badaniu Perkin⁴⁴ badaną grupę stanowiły dzieci w wieku 0–15 lat, w badaniu Voskuil i wsp.⁴⁵ dzieci od 6. m.ż. do 5. r.ż.). Ponieważ w przedstawianych pracach nie wykonano analizy w podgrupach wiekowych, nie można podanych wyników traktować jako miarodajnych dla dzieci do 1. r.ż.

Jednak zgodnie z opinią Komitetu ds. Żywienia ESPGHAN pomimo dowodów wskazujących, że suplementacja preparatów do żywienia niemowląt prebiotykami wiąże się z pozytywnymi efektami klinicznymi, tj. wzrostem częstości wypróżnień i poprawą konsystencji stolców, na podstawie obecnego stanu wiedzy znaczenie kliniczne prebiotyków pozostaje dyskusyjne⁴.

ATOPOWE ZAPALENIE SKÓRY

W 2007 r. w metaanalizie wykonanej przez Cochrane stwierdzono, że suplementacja prebiotyków u niemowląt nie zapobiega wystąpieniu AZS⁴⁵. Jednak w latach późniejszych ukazały się pojedyncze badania z randomizacją, w których uzyskano odmienne wyniki. W populacji niemowląt z grupy ryzyka atopii 6-miesięczne stosowanie suplementacji GOS/FOS zmniejszyło częstość występowania AZS (9,8%; 95% CI 5,4–17,1%) w porównaniu z placebo (23,1%; 95% CI 16,0–32,1%), p = 0,014⁴¹. Co więcej, wydaje się, że ochronny efekt suplementacji (przez 6 mies.) prebiotykami w okresie niemowlęctwa trwa przynajmniej do 2. r.ż. Wykazano istotnie mniejszą częstość występowania atopowego zapalenia skóry u dzieci otrzymujących prebiotyk (13,6%) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (27,9%) (p < 0,05)⁴⁶.

ZAKAŻENIA DRÓG ODDECHOWYCH

W grupie niemowląt z podwyższonym ryzykiem atopii oceniano wpływ suplementacji prebiotyków w pierwszych 6 m.ż. na częstość zakażeń górnych dróg oddechowych. U niemowląt otrzymujących hipoałergiczny preparat z GOS/FOS – w porównaniu z grupą otrzymującą placebo – odnotowano istotnie mniej epizodów nawracania infekcji górnych dróg oddechowych (2,9% vs 9,6%, $p < 0,05$)⁴⁷.

Synbiotyki

Synbiotyki to połączenie probiotyku z prebiotykiem.

ATOPOWE ZAPALENIE SKÓRY

W wielośrodkowym badaniu 90 niemowląt z AZS (indeks SCORAD ≥ 15) poniżej 7. m.ż. poddano randomizacji, w wyniku której otrzymywały one hydrolizat o znacznym stopniu hydrolizy z dodatkiem szczepu *Bifidobacterium breve* M-16V i galakto-/fruktooligosacharydów lub ten sam hydrolizat z placebo. Po 12-tygodniowej interwencji nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w stopniu nasilenia AZS. W podgrupie dzieci z IgE-zależnym AZS, które otrzymywały synbiotyki, odnotowano większą poprawę aktywności AZS w skali SCORAD niż w podgrupie otrzymującej placebo. Wynik ten był istotny statystycznie ($p = 0,04$)⁴⁸.

OSTRA BIEGUNKA INFEKCYJNA

W jednym badaniu z randomizacją stwierdzono korzystny efekt stosowania synbiotyku (*Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium infantis* i fruktooligosacharydy) w porównaniu z placebo u niemowląt i dzieci w leczeniu ostrej biegunki infekcyjnej. Zastosowanie synbiotyku skracало czas trwania biegunki o około 1 dzień ($p < 0,005$)⁴⁹.

Podsumowanie

Przedstawione powyżej wyniki badań z randomizacją wykazują stosunkowo niewielką liczbę wiarygodnych danych dotyczących klinicznego zastosowania probiotyków, prebiotyków i synbiotyków u niemowląt. W chwili obecnej brak jest podstaw naukowych do rutynowej modyfikacji mikroflory bakteryjnej w tej grupie wiekowej, z wyjątkiem stosowania wybranych probiotyków w leczeniu ostrej biegunki infekcyjnej, szczególnie o etiologii rotawirusowej. Wiele z przedstawionych badań uznać należy za obiecujące a jeżeli uzyskane w nich

wyniki znajdą potwierdzenie w kolejnych próbach, niedługo można oczekiwać zmian w zaleceniach. Warto podkreślić jest również duże bezpieczeństwo stosowanych dotychczas interwencji z zastosowaniem pro-, pre- i synbiotyków. ■

dr n. med. Aleksandra Banaszkiewicz

Klinika Gastroenterologii i Żywienia Dzieci

Warszawski Uniwersytet Medyczny

01-184 Warszawa, ul. Działdowska 1

✉ aleksandra.banaszkiewicz@gmail.com

AUTORSTWO MANUSKRYPTU

Aleksandra Banaszkiewicz – opracowanie koncepcji badania/pracy naukowej, zestawienie danych, analiza i interpretacja danych, napisanie artykułu, merytoryczna recenzja artykułu, nadzór nad ostateczną wersją artykułu
Aleksandra Pituch – opracowanie koncepcji badania/pracy naukowej, analiza i interpretacja danych, napisanie artykułu, merytoryczna recenzja artykułu

Piśmiennictwo

- Joint FAO/WHO Working group report on drafting guidelines for the evaluation of probiotics in food. London, Ontario, Canada, April 30 and May 1, 2002.
- Oelschlaeger TA. Mechanism of probiotic actions – a review. *Intern J Med Microbiol* 2010;300:57–62.
- Guandalini S. Probiotics for prevention and treatment of diarrhea. *J Clin Gastroenterol* 2011;Suppl45:149–53.
- ESPGHAN Committee on Nutrition. Supplementation of infant formula with probiotics and/or prebiotics: a systematic review and comment by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;2: 238–250.
- Chmielewska A, Ruszczyński M, Szajewska H. Ocena skuteczności *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 w leczeniu ostrej biegunki infekcyjnej u dzieci: metaanaliza badań z randomizacją. *Pediatrica Współczesna. Gastroenterologia, Hepatologia i Żywienie Dziecka* 2008;10:32–36.
- Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV i wsp. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Cochrane Database of Syst Rev* 2010, Issue 10:CD003048.
- Szajewska H, Skórka A, Ruszczyński M i wsp. Meta-analysis: *Lactobacillus GG* for treating acute diarrhoea in children. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2007;25:871–881.
- Szajewska H, Skórka A, Dylag M. Meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* for treating acute diarrhoea in children. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2007;25:257–264.
- Szajewska H, Skórka A. *Saccharomyces boulardii* for treating acute gastroenteritis in children: updated meta-analysis of randomized controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:955–963.
- Guarino A, Albano F, Ashkenazi S i wsp. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46:S81–184.
- Berrington JE, Hearn RI, Bythell M i wsp. Deaths in preterm infants: changing pathology over 2 decades. *J Pediatr* 2012;160:49–53.
- Hunter CJ, Upperman JS, Ford HR, Camerini V. Understanding the susceptibility of the premature infant to necrotizing enterocolitis (NEC). *Pediatric Research* 2008;63:117–23.

- ¹³ Mihatsch WA, Braegger CP, Decsi T i wsp. Critical systematic review of the level of evidence for routine use of probiotics for reduction of mortality and prevention of necrotizing enterocolitis and sepsis in preterm infants. *Clin Nutr* 2012;31:6–15.
- ¹⁴ Dai D, Walker WA. Protective nutrients and bacterial colonization in the immature human gut. *Adv Pediatr* 1999;46:353–382.
- ¹⁵ Deshpande GC, Rao SC, Keil AD i wsp. Evidence-based guidelines for use of probiotics in preterm neonates. *BMC Medicine* 2011;9:92.
- ¹⁶ Alfaleh K, Anabrees J, Bassler D, Al-Kharfi T. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;16:CD005496.
- ¹⁷ Mihatsch WA, Braegger CP, Decsi T i wsp. Critical systematic review of the level of evidence for routine use of probiotics for reduction of mortality and prevention of necrotizing enterocolitis and sepsis in preterm infants. *Clin Nutr* 2012;31:6–15.
- ¹⁸ Szajewska H, Kotowska M, Mrukowicz JZ i wsp. Efficacy of *Lactobacillus* GG in prevention of nosocomial diarrhea in infants. *J Pediatr* 2001;138:361–365.
- ¹⁹ Arvola T, Laiho K, Torkkeli S i wsp. Prophylactic *Lactobacillus* GG reduces antibiotic-associated diarrhea in children with respiratory infections: a randomized study. *Pediatrics* 1999;104:e64.
- ²⁰ www.romecriteria.org.
- ²¹ Saavedra JM, Abi-Hanna A, Moore N i wsp. Long-term consumption of infant formulas containing live probiotic bacteria: tolerance and safety. *Am J Clin Nutr* 2004;79:261–267.
- ²² Savino F, Pelle E, Palumeri E i wsp. *Lactobacillus reuteri* (American type culture collection strain 55 730) versus simethicone in the treatment of infantile colic: a prospective randomized study. *Pediatrics* 2007;119:e124–130.
- ²³ Savino F, Cordisco L, Tarasco V i wsp. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in infantile colic: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics* 2010;126:e526–533.
- ²⁴ Pelucchi C, Chatenoud L, Turati F i wsp. Probiotics supplementation during pregnancy or infancy for the prevention of atopic dermatitis: a meta-analysis. *Epidemiology* 2012;23:402–414.
- ²⁵ Zhu DL, Yang WX, Yang HM. Meta analysis of lactic acid bacteria as probiotics for the primary prevention of infantile eczema. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2010;12:734–9.
- ²⁶ Gore C, Custovic A, Tannock GW i wsp. Treatment and secondary prevention effects of the probiotics *Lactobacillus paracasei* or *Bifidobacterium lactis* on early infant eczema: randomized controlled trial with follow-up until age 3 years. *Clin Exp Allergy* 2012;42:112–22.
- ²⁷ Weston S, Halbert A, Richmond P i wsp. Effects of probiotics on atopic dermatitis: a randomized controlled trial. *Arch Dis Child* 2005;90:892–897.
- ²⁸ Viljanen M, Savilahti E, Haahela T i wsp. Probiotics in the treatment of atopic eczema/dermatitis syndrome in infants: a double-blind placebo-controlled trial. *Allergy* 2005;60:494–500.
- ²⁹ Gore C, Custovic A, Tannock GW i wsp. Treatment and secondary prevention effects of the probiotics *Lactobacillus paracasei* or *Bifidobacterium lactis* on early infant eczema: randomized controlled trial with follow-up until age 3 years. *Clin Exp Allergy* 2012;42:112–122.
- ³⁰ Cocorullo P, Strisciuglio C, Martinelli M i wsp. *Lactobacillus reuterii* (DSM 17938) in infants with functional chronic constipation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Pediatr* 2010;157:598–602.
- ³¹ Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota, introducing the concept of prebiotics. *J Nutr* 1995;125:1401–1412.
- ³² Moro G, Minoli I, Mosca F i wsp. Dosage related bifidogenic effects of galacto- and fructo-oligosaccharides in formula fed term infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;34:291–295.
- ³³ Rao S, Srinivasjois R, Patole S. Prebiotic supplementation in full-term neonates: a systematic review of randomized controlled trials. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009;163:755–764.
- ³⁴ Ben XM, Zhou XY, Zhao WH i wsp. Supplementation of milk formula with galacto-oligosaccharides improves intestinal micro-flora and fermentation in term infants. *Chin Med J (Engl)* 2004;117:927–931.
- ³⁵ Bakker-Zierikzee AM, Alles MS, Knol J i wsp. Prebiotic oligosaccharides in infant nutrition: addition of only galactooligosaccharides does not induce faecal acidic pH and SCFA-spectrum typical for breast fed infants [abstract PN1–20]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:693.
- ³⁶ Fanaro S, Jelinek J, Stahl B i wsp. Acidic oligosaccharides from pectin hydrolysate as new component for infant formulae: effect on intestinal flora, stool characteristics, and pH. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41:186–190.
- ³⁷ Ziegler E, Vanderhoof JA, Petschow B i wsp. Term infants fed formula supplemented with selected blends of prebiotics grow normally and have soft stools similar to those reported for breast-fed infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;44:359–364.
- ³⁸ Moro GE, Mosca F, Miniello V i wsp. Effects of a new mixture of prebiotics on faecal flora and stools in term infants. *Acta Paediatr Suppl* 2003;91:77–79.
- ³⁹ Decsi T, Arato A, Balogh M i wsp. Randomized placebo controlled double blind study on the effect of prebiotic oligosaccharides on intestinal flora in healthy infants [in Hungarian]. *Orv Hetil* 2005;146:2445–2450.
- ⁴⁰ Moro G, Arslanoglu S, Stahl B i wsp. A mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of atopic dermatitis during the first six months of age. *Arch Dis Child* 2006;91:814–819.
- ⁴¹ Alliet P, Scholtens P, Raes M i wsp. Effect of prebiotic galactooligosaccharide, long-chain fructo-oligosaccharide infant formula on serum cholesterol and triacylglycerol levels. *Nutrition* 2007;23:719–723.
- ⁴² Costalos C, Kapiki A, Apostolou M i wsp. The effect of a prebiotic supplemented formula on growth and stool microbiology of term infants. *Early Hum Dev* 2008;84:45–49.
- ⁴³ Perkin JM. Constipation in childhood: a controlled comparison between lactulose and standardized senna. *Curr Med Res Opin* 1977;4:540–543.
- ⁴⁴ Voskuil W, De Lorijn F, Verwijs W i wsp. PEG 3350 (Transipeg) versus lactulose in the treatment of childhood functional constipation: a double blind, randomised, controlled, multicentre trial. *Gut* 2004;53:1590–1594.
- ⁴⁵ Osborn DA, Sinn JK. Probiotics in infants for prevention of allergic disease and food hypersensitivity. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;4:CD006474.
- ⁴⁶ Arslanoglu S, Moro GE, Schmitt J i wsp. Early dietary intervention with a mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of allergic manifestations and infections during the first two years of life. *J Nutr* 2008;138:1091–1095.
- ⁴⁷ Arslanoglu S, Moro GE, Boehm G. Early supplementation of prebiotic oligosaccharides protects formula-fed infants against infections during the first 6 months of life. *J Nutr* 2007;137:2420–2424.
- ⁴⁸ van der Aa LB, Heymans HS, van Aalderen WM i wsp. (Synbad Study Group). Effect of a new synbiotic mixture on atopic dermatitis in infants: a randomized-controlled trial. *Clin Exp Allergy* 2010;40:795–804.
- ⁴⁹ Vandenplas Y, De Hert SG. PROBIOTICAL-study group. Randomised clinical trial: the synbiotic food supplement Probiotal vs. placebo for acute gastroenteritis in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:862–867.