

PRACA POGLĄDOWA

## ZASTOSOWANIE I ROLA SZCZEPU *LACTOBACILLUS RHAMNOSUSS* GG U NOWORODKÓW

### THE USE AND ROLE OF *LACTOBACILLUS RHAMNOSUSS* GG STRAIN IN NEWBORNS


 IWONA SADOWSKA-KRAWCZENKO

Katedra Położnictwa, Chorób Kobięcych i Ginekologii Onkologicznej Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu



Iwona Sadowska-Krawczenko  
Oddział Kliniczny Noworodków, Wczesnia-  
ków z Intensywną Terapią Noworodka wraz  
z Wyjazdowym Zespołem „N”  
Szpital Uniwersytecki im dr. Jana Bizuela nr 2  
w Bydgoszczy  
ul. Ujejskiego 75, Bydgoszcz 85-168  
iwonasadowska@cm.umk.pl

Wpłynęło: 07.10.2019  
Zaakceptowano: 08.11.2019  
Opublikowano on-line: 15.11.2019

Cytowanie: Sadowska-Krawczenko I.  
Zastosowanie i rola szczepu *Lactobacillus*  
*rhamnosuss* GG u noworodków.  
Postępy Neonatologii 2019;25(2):89–93  
 10.31350/postepyneonatologii/2019/2/  
PN2019014

Copyright by MAVIPURO Polska Sp. z o.o., Warszawa, 2019.  
Wszystkie prawa zastrzeżone. Żadna część niniejszej publikacji  
nie może być powielana i rozpowszechniana w jakiegokolwiek  
formie i w jakikolwiek sposób bez zgody wydawcy.

#### STRESZCZENIE:

Coraz więcej danych naukowych wykazuje istotny wpływ wczesnej kolonizacji drobnoustrojami, nawet w okresie prenatalnym, na całe życie osobnicze człowieka. Jednym z czynników modyfikujących mikrobiotę są probiotyki, w tym *Lactobacillus rhamnosuss* GG (LGG). W artykule omówiono aktualne dane z piśmiennictwa na temat zastosowania LGG u noworodków.

**SŁOWA KLUCZOWE:** mikrobiota, noworodki, LGG

#### ABSTRACT:

More and more scientific data point to the important role of early colonization with microorganisms, even those in the prenatal period, for the entire individual human life. One of the factors modifying the microbiota are probiotics, including *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG). The article discusses current literature data on the use of LGG in newborns.

**KEY WORDS:** microbiota, newborns, LGG

Coraz więcej danych naukowych wykazuje istotny wpływ wczesnej kolonizacji drobnoustrojami (mikrobioty) na całe życie osobnicze człowieka [1, 2]. Mikrobiotę stanowią wszystkie drobnoustroje (bakterie, eukariota i wirusy) zasiedlające organizm człowieka (głównie przewód pokarmowy) oraz ich geny [3]. Szacuje się, że w skład mikrobioty wchodzi około 1000 gatunków bakterii, ale tylko 150–170 dominuje u danej osoby. Na skład mikrobioty ma wpływ już okres prenatalny i następnie noworodkowy. Niestety, nadmierna medykalizacja ciąży i porodu negatywnie wpływa

na kształtowanie się prawidłowej mikrobioty i może doprowadzić do dysbiozy. Dysbioza to zaburzenia w składzie i funkcji drobnoustrojów, mogące być przyczyną wielu negatywnych skutków wczesnych, jak zakażenie i martwicze zapalenie jelit, a także późnych, jak otyłość czy autyzm [4]. Należy podkreślić, że dotychczas nie udowodniono ścisłej korelacji pomiędzy określonym zaburzeniem mikrobioty a daną chorobą oraz że etiologia większości schorzeń jest wieloczynnikowa. Wydaje się, że najistotniejszym problemem jest mniejsze zróżnicowanie mikrobioty.

## MIKROBIOTA KOBIETY CIĘŻARNEJ I NOWORODKA

Na mikrobiotę kobiety ciężarnej wpływa wiele czynników, m.in. styl życia, stan zdrowia, dieta i przyjmowanie leków. Większość kobiet ciężarnych stosuje jakieś leki lub suplementy, a około 10–25% otrzymuje antybiotyki [5]. Skład mikrobioty zależy również od stanu odżywienia ciężarnej. W kale otyłych kobiet ciężarnych znaleziono znacznie więcej bakterii *Bacteroides* i *Staphylococcus* niż w kale kobiet o prawidłowej masie ciała [6]. Kobiety planujące ciążę i ciężarne znacznie częściej odwiedzają placówki medyczne i są poddawane różnym zabiegom medycznym, co również wpływa na ich mikrobiotę. Coraz więcej jest danych, według których nieprawidłowa kolonizacja wiąże się z powikłaniami ciąży i może być przyczyną tych powikłań [7]. Ponadto interwencje wpływające na skład drobnoustrojów jelitowych ciężarnej wpływają również na mikrobiotę nowo narodzonego dziecka [8]. Obecnie wiemy, że smółka noworodka nie jest jałowa i że mikrobiota jelit płodu zmienia się wraz z jego wiekiem płodowym [9].

Na mikrobiotę noworodka wpływa wiele czynników, takich jak: stan zdrowia matki, wiek ciążowy noworodka, sposób rozwiązania ciąży, metoda karmienia noworodka, antybiotykoterapia ciężarnej i dziecka, środowisko, w którym przebywa dziecko. Dużym problemem jest wzrost częstości cięć cesarskich. W wielu ośrodkach odsetek cięć cesarskich sięga ponad 40% [10], natomiast Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization – WHO) zaleca, aby wskaźnik cięć cesarskich utrzymywać na poziomie 10–15%. W przypadku porodu siłami natury przewód pokarmowy noworodka zostaje zasiedlony głównie przez *Lactobacillus*, *Enterobacteriaceae* i *Enterococcus*, bakterie charakterystyczne dla dróg rodnych oraz okolicy odbytu matki. Natomiast w przypadku cięcia cesarskiego u noworodka dominują *Staphylococcus* oraz *Propionibacterium* pochodzące ze skóry matki [11]. Sposób karmienia to kolejny czynnik istotnie wpływający na mikrobiotę noworodka. Karmienie mlekiem matki sprzyja rozwojowi korzystnych szczepów *Bifidobacterium* i *Lactobacillus*, natomiast w przypadku karmienia mieszaną mleczną flora bakteryjna noworodka jest bardziej zróżnicowana, a kolonizacja dobroczynnymi bakteriami zostaje opóźniona.

W przypadku porodu przedwczesnego znacznie częściej dochodzi do dysbiozy, która może mieć poważne

konsekwencje, takie jak: martwicze zapalenie jelit, sepsa o wczesnym lub późnym początku lub/i zgon [12]. Poza tym mogą wystąpić trudności z rozpoczęciem całkowitego żywienia enteralnego, a to wiąże się z koniecznością długotrwałego stosowania częściowego lub całkowitego żywienia pozajelitowego, co również sprzyja różnym powikłaniom.

## SPOSOBY MODYFIKACJI MIKROBIOTY

Do czynników wpływających na modyfikację mikrobioty należą między innymi:

- probiotyki,
- prebiotyki, czyli niepodlegające trawieniu składniki żywności, na przykład fruktooligosacharydy, które selektywnie stymulują rozwój i/lub aktywność jednego albo ograniczonej liczby szczepów bakterii w jelicie grubym i w ten sposób korzystnie wpływają na stan zdrowia człowieka,
- synbiotyki, czyli połączenie probiotyku z prebiotykiem.

## PROBIOTYKI

Probiotyki to żywe drobnoustroje, które jeśli są przyjmowane w odpowiednich dawkach, wywołują korzystny efekt zdrowotny u gospodarza [13]. Najczęściej są wykorzystywane bakterie z rodzaju *Lactobacillus* i *Bifidobacterium* oraz drożdżaki *Saccharomyces boulardii* [4].

Sposób działania i właściwości probiotyków są szczepozależne. Eksperti International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) wymieniają trzy główne mechanizmy działania probiotyków: powszechne, częste i rzadkie. Do powszechnych, wspólnych dla wielu rodzajów probiotyków, należą: ochrona przed kolonizacją, wytwarzanie krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych, wpływ na pasaż jelitowy, stabilizacja/normalizacja mikrobioty, wpływ na zwiększenie wymiany enterocytów, konkurencja z patogenami. Wśród częstych działań probiotyków, wspólnych dla poszczególnych gatunków, wymienia się wytwarzanie witamin, stabilizację bariery jelitowej, metabolizm soli kwasów żółciowych, aktywność enzymatyczną, neutralizację karcinogenów, a do rzadkich działań, swoistych dla poszczególnych szczepów, należą: modulacja odpowiedzi immunologicznej, wytwarzanie specyficznych substancji bioaktywnych, działanie endokryne i neurogenne [13].

Tab. 1. Identyfikacja taksonomiczna *Lactobacillus* GG.

Rodzaj	Gatunek	Symbol szczepu	Nazwa i numer zbioru, w którym jest przechowywany szczep	Nazwa handlowa
<i>Lactobacillus</i>	<i>rhamnosus</i>	GG	ATC53103	<i>Lactobacillus</i> GG (LGG)

Właściwości probiotyków są szczepozależne, toteż ważna jest ich identyfikacja taksonomiczna. Każdy drobnoustrój probiotyczny powinien mieć określony rodzaj, gatunek i szczep (tab. 1). Ponadto oznaczenia literowo-cyfrowe umieszczone obok nazwy drobnoustroju określają miejsce przechowywania szczepu wzorcowego, na przykład ATCC 55103 oznacza, że dany szczep jest przechowywany w American Type Culture Collection pod numerem 55103. Wielu producentów używa nazwy marketingowej.

Każdy szczep probiotyczny powinien być badany oddzielnie i nie można ekstrapolować skutków działania danego szczepu na inne szczepy. Ponadto należy mieć na uwadze to, że działanie probiotyku jest zależne od zastosowanej dawki.

Oferta probiotyków w Polsce jest bogata, a większość jest zarejestrowana jako suplementy diety. Są to preparaty zawierające jeden lub wiele szczepów probiotycznych i czasami dodatkowe substancje, na przykład prebiotyki. Jednym z probiotyków o bogatej dokumentacji klinicznej jest *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG).

## LACTOBACILLUS RHAMNOSUS GG

LGG (*Lactobacillus* Gorbach-Goldin) to nazwa handlowa probiotyku rodzaju *Lactobacillus* gatunku *rhamnosus* szczepu ATCC (American Type Culture Collection) 53103 (tab. 1).

*Lactobacillus rhamnosus* GG jest Gram-dodatnią pałeczką, która wchodzi w skład naturalnej mikroflory jelitowej człowieka. Pałeczki *Lactobacillus* wykazują silne właściwości antagonistyczne wobec innych drobnoustrojów, również chorobotwórczych. Ma to związek głównie z obniżeniem pH środowiska do wartości poniżej 4,5 wskutek wytwarzania kwasu mlekowego i innych kwasów organicznych.

*Lactobacillus rhamnosus* GG (ATCC 53103) po raz pierwszy został wyizolowany w 1983 roku z przewodu pokarmowego zdrowego człowieka. Nazwa GG pochodzi od nazwisk odkrywców tej pałeczki: Sherwooda Gorbacha i Barry'ego Goldina. *Lactobacillus rhamnosus* GG jest jednym z najbardziej przebadanych probiotyków. Udowodniono jego skuteczność kliniczną w profilaktyce i leczeniu biegunki związanej z antybiotykoterapią oraz ostrej biegunki infekcyjnej, w profilaktyce biegunki podróży, wspomaganie odporności, zapobieganiu atopowemu zapaleniu skóry, a także w łagodzeniu dolegliwości związanych z zaburzeniami funkcjonowania przewodu pokarmowego u wcześniaków.

## LGG DLA WCZEŚNIAKÓW

Noworodki urodzone przedwcześnie to populacja szczególnie narażona na dysbiozę i związane z nią konsekwencje

zarówno krótkoterminowe, np. martwicze zapalenie jelit (necrotizing enterocolitis – NEC), jak i długoterminowe, np. autyzm.

Pomimo znacznego postępu w leczeniu noworodków urodzonych przedwcześnie ciągle istotną przyczyną zgonów jest martwicze zapalenie jelit oraz sepsa. Szacuje się, że NEC wystąpi u około 12% noworodków z urodzeniową masą ciała poniżej 1500 g, z nich 30% nie przeżyje [14]. Zapadalność na NEC jest różna w różnych krajach i różni się w poszczególnych ośrodkach. Najniższą zapadalność na NEC notuje się w Japonii, gdzie wynosi 0,3% [15]. W 2009 roku w Polsce NEC rozpoznano u 8,7% wcześniaków z urodzeniową masą ciała 1500 g, z nich 19% nie przeżyło [16]. NEC występuje szczególnie często u bardzo niedojrzałych noworodków. Etiologia tego schorzenia jest wieloczynnikowa. Do istotnych czynników zalicza się niedojrzałość strukturalną i czynnościową jelit, niedokrwienie jelit, stan zapalny spowodowany infekcją, żywienie mieszkanką zamiast pokarmem matki oraz nieprawidłową kolonizację przewodu pokarmowego [17]. Powstał więc projekt prewencyjnego stosowania probiotyków, które mają stworzyć korzystną mikrobiotę jelitową, a przez działanie immunomodulujące zahamować lub zmniejszyć toczący się proces zapalny, ewentualnie nie dopuścić do jego rozwoju. Opublikowana metaanaliza badań z randomizacją [18] wykazuje korzystny wpływ probiotyków jako grupy na redukcję wystąpienia NEC. Natomiast nadal nie wiadomo, który probiotyk wybrać, czy stosować preparaty wieloszczepowe, w jakiej dawce i jak długo prowadzić terapię.

W czterech badaniach z randomizacją (n=712) nie wykazano korzystnego wpływu *Lactobacillus rhamnosus* GG w zakresie ochrony wcześniaków przed martwiczym zapaleniem jelit (NEC), sepsą lub zgonem [19]. Najnowsze badania potwierdzają te obserwacje. W 2018 roku opublikowano wyniki badania retrospektywnego, w którym wpływ LGG na występowanie NEC oceniano w grupie 640 wcześniaków. Badaniem objęto lata 2008–2016, a w tym okresie, to jest od 20014 roku, zaczęto rutynowo podawać LGG noworodkom urodzonym przedwcześnie. W badaniu wykazano, że przed wprowadzeniem tej zasady częstość NEC wynosiła 10,1%, a gdy podawano LGG, była większa i wynosiła 16,8% [20].

## LGG DLA NOWORODKÓW DONOSZONYCH

Prawidłowa kolonizacja jelit noworodka donoszonego, czyli urodzonego po 37 tygodniu ciąży, może być zaburzona w kilku sytuacjach. Należą do nich: poród za pomocą cięcia cesarskiego, karmienie mieszkanką mleczną, a nie mlekiem kobiecym oraz antybiotykoterapia noworodka lub matki (przynajmniej okołoporodowa). Między innymi w tych

sytuacjach warto rozważyć podanie probiotyków, aby nie dopuścić do dysbiozy, która może być przyczyną otyłości, cukrzycy, alergii, nieswoistego zapalenia jelit, zespołu jelita drażliwego, celiakii czy autyzmu [19]. Natomiast nadal brak jest wystarczających dowodów skuteczności LGG w zapobieganiu tym schorzeniom.

## LECZENIE OSTREJ BIEGUNKI INFEKCYJNEJ

Ostra biegunka jest jedną z najczęstszych chorób dziecięcych i częstą przyczyną hospitalizacji. W leczeniu ostrej biegunki infekcyjnej postępowaniem z wyboru jest nawadnianie doustne. Z metaanalizy opublikowanej w 2019 roku (18 badań z randomizacją, n=4208) wynika, że w porównaniu z leczeniem tylko nawadnianiem zastosowanie LGG skraca czas trwania biegunki (o 20 godzin) oraz czas trwania hospitalizacji (o 29 godzin). Korzystny efekt działania LGG był widoczny szczególnie w krajach europejskich [21].

## ZAPOBIEGANIE BIEGUNCE SZPITALNEJ

Biegunka infekcyjna jest jednym z najczęstszych zakażeń szpitalnych u dzieci i może wystąpić również na oddziale noworodkowym. Jej wystąpienie nie tylko wydłuża czas hospitalizacji i zwiększa koszty leczenia, lecz również może być bardzo niebezpieczne dla zdrowiejących wcześniaków. Jedną z metod zapobiegania biegunce infekcyjnej jest stosowanie probiotyków, w tym LGG. Jeśli wybór jakiegoś probiotyku jest rozważany, to Grupa Robocza ds. Probiotyków i Prebiotyków ESPGHAN zaleca stosowanie w profilaktyce biegunki szpitalnej szczepu LGG. Podawanie LGG zmniejszyło zapadalność na biegunkę szpitalną z 13,9% do 5,2% (n=823, średnia jakość danych) [22].

## BEZPIECZEŃSTWO I JAKOŚĆ PROBIOTYKÓW

Probiotyki uważa się za bezpieczne. Ze względu na wieloletnie stosowanie w produktach spożywczych oraz udokumentowane bezpieczeństwo stosowania szczepu *Lactobacillus* spp. i *Bifidobacterium* spp. są powszechnie uznawane za bezpieczne dla ludzi, co potwierdza przyznany przez Food and Drug Administration (FDA) status GRAS (generally recognized as safe – powszechnie uznawane za bezpieczne) [23]. W pewnych sytuacjach istnieje ryzyko zakażenia bakteriami probiotycznymi, lecz jest ono bardzo małe. Ryzyko takiej infekcji występuje u pacjentów z niedoborami odporności, ciężko chorych w stanie krytycznym, leczonych

na oddziałach intensywnej opieki medycznej, z cewnikiem wprowadzonym do dużych żył, a także jeśli probiotyki są podawane przez jejunostomię [24].

Obecnie większość preparatów probiotycznych dostępnych w Polsce to suplementy diety, więc podlegają mniej restrykcyjnym procedurom rejestracyjnym niż leki, a nadzór nad tymi produktami jest ograniczony. Zdarza się, że jakość produktów probiotycznych jest słaba. Nieścisłości dotyczą deklarowanych przez producentów szczepów bakterii oraz liczby bakterii, a w niektórych preparatach wykazywano nawet obecność flory patogennej.

## PRAKTYKA NA ODDZIAŁACH NOWORODKOWYCH

Aktualne (2019 r.) zalecenia dotyczące opieki nad noworodkiem w Polsce niejednoznacznie podchodzą do stosowania probiotyków u noworodków. Z jednej strony opisują ich korzystne działanie, szczególnie u wcześniaków, z drugiej zaś podkreślają, że nadal pozostaje do rozwiązania wiele pytań co do stosowania. Jest to zgodne z opiniami ekspertów Komitetu Żywienia Europejskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci (The European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition – ESPGHAN). Natomiast w praktyce na wielu oddziałach neonatologicznych stosuje się probiotyki, w tym *Lactobacillus rhamnosus* GG, w postaci suplementów albo jako składowe mieszanek do karmienia niemowląt.

## WNIOSKI

1. LGG to jeden z najbardziej przebadanych probiotyków, również w grupie noworodków.
2. Stosowanie LGG jest bezpieczne (status GRAS).
3. Obecnie brak wskazań do rutynowego stosowania LGG u noworodków.
4. Stosowanie LGG może być korzystne w leczeniu biegunki infekcyjnej oraz biegunki szpitalnej.

KONFLIKT INTERESÓW: nie zgłoszono.

## PIŚMIENNICTWO

1. Flint HJ, Scott KP, Louis P, Duncan SH. The role of the gut microbiota in nutrition and health. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012;9(10):577–589. doi:10.1038/nrgastro.2012.156
2. Montoya-Williams D, Lemas DJ, Spiryda L, Patel K, Carney OO, Neu J, Carson TL. The neonatal microbiome and its partial role in mediating the association between birth by cesarean section and adverse pediatric outcomes. *Neonatology* 2018;114(2):103–111. doi:10.1159/000487102

3. Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI i wsp. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature* 2012;489 (7415):220–230. doi:10.1038/nature11550
4. deVos WM, de Vos EA. Role of the intestinal microbiome in health and disease: from correlation to causation. *Nutr Rev* 2012;70(Suppl. 1):S45–S56. doi:10.1111/j.1753-4887.2012.00505.x
5. Valent F, Gongolo F, Deroma L, Zanier L. Prescription of systemic antibiotics during pregnancy in primary care in Friuli Venezia Giulia, Northeastern Italy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015;28(2):210–215. doi:10.3109/14767058.2014.906572
6. Collado MC, Isolauri E, Laitinen K, Salminen S. Distinct composition of gut microbiota during pregnancy in overweight and normal-weight women. *Am J Clin Nutr* 2008;88(4):894–899. doi:10.1093/ajcn/88.4.894
7. Zhang D, Huang Y, Ye D. Intestinal dysbiosis: an emerging cause of pregnancy complications? *Med Hypotheses* 2015;84(3):223–226. doi:10.1016/j.mehy.2014.12.029
8. Rautava S, Collado MC, Salminen S, Isolauri E. Probiotics modulate host-microbe interaction in the placenta and fetal gut: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neonatology* 2012;102:178–184. doi:10.1159/000339182
9. Hansen R, Scott KP, Khan S i wsp. First-pass meconium samples from healthy term vaginally-delivered neonates: an analysis of the microbiota. *PLoS One* 2015;10(7):e0133320. doi:10.1371/journal.pone.0133320
10. Stasieluk A, Langowicz I, Kosińska-Kaczyńska K, Pietrzak B, Wielgoś M. Czy epidemia cięć cesarskich jest wykładnikiem liberalizacji wskazań? *Ginekol Pol* 2012;83:604–608.
11. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M i wsp. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107(26):11971–11975. doi:10.1073/pnas.1002601107
12. Drell T, Lutsar I, Stšepetova J i wsp. The development of gut microbiota in critically ill extremely low birth weight infants assessed with 16S rRNA gene based sequencing. *Gut Microbes* 2014;5(3):304–312. doi:10.4161/gmic.28849
13. Hill C, Guarner F, Reid G i wsp. 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;11:506–514. doi:10.1038/nrgastro.2014.66
14. Gephart SM, McGrath JM, Effken JA, Halpern MD. Necrotizing enterocolitis risk: State of the Science. *Adv Neonatal Care* 2012;12(2):77–87. doi:10.1097/ANC.0b013e31824cee94
15. Isayama T, Lee SK, Mori R i wsp. Comparison of mortality and morbidity of very low birth weight infants between Canada and Japan. *Pediatrics* 2012;130(4):e957–e965. doi:10.1542/peds.2012-0336
16. Wójkowska-Mach J, Różańska A, Borszewska-Kornacka M i wsp. Necrotizing enterocolitis in preterm infants: Epidemiology and antibiotic consumption in the Polish Neonatology Network Neonatal Intensive Care Units in 2009. *Plos One* 2014;9(3):92865. doi:10.1371/journal.pone.0092865
17. Patel RM, Denning PW. Intestinal microbiota and its relationship with necrotizing enterocolitis. *Pediatr Res* 2015;78(3):232–238. doi:10.1038/pr.2015.97
18. Deshpande G, Rao S, Patole S i wsp. Updated meta-analysis of probiotics for preventing necrotizing enterocolitis in preterm neonates. *Pediatrics* 2010;125(5):921–930. doi:10.1542/peds.2009-1301
19. Szajewska H, Sadowska-Krawczenko I. Probiotyki dla wcześniaków: stosować czy nie? *Stand Med/Ped* 2015;12:215–224.
20. Kane AF, Bhatia AD, Denning PW, Shane AL, Patel RM. Routine supplementation of *Lactobacillus rhamnosus* GG and risk of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *J Pediatr* 2018;195:73–79.e2. doi:10.1016/j.jpeds.2017.11.055
21. Szajewska H, Kotodziej M, Gieruszczak-Biatek D. Systematic review with meta-analysis: *Lactobacillus rhamnosus* GG for treating acute gastroenteritis in children – a 2019 update. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;49(11):1376–1384. doi:10.1111/apt.15267
22. Hojsak I, Szajewska H, Canani RB i wsp. Probiotics for the prevention of nosocomial diarrhea. *JPGN* 2018;66(1):3–9. doi:10.1097/MPG.0000000000001637
23. Klaenhammer TR. Probiotic bacteria: today and tomorrow. *J Nutr* 2000;130(Suppl 2):S415–S416. doi:10.1093/jn/130.2.415S
24. Boyle RJ, Robins-Browne RM, Tang MLK. Probiotic use in clinical practice: what are the risks? *Am J Clin Nutr* 2006;83(6):1256–1264. doi:10.1093/ajcn/83.6.1256