

PROBIOTIKA V GASTROENTEROLOGII A HEPATOLOGII

prof. MUDr. Jan Lata, CSc.¹, MUDr. Jana Juránková², MUDr. Veronika Příbramská¹, MUDr. Tomáš Ostřížek³

¹Interní gastroenterologická klinika LF MU a FN, Brno

²Oddělení klinické mikrobiologie, FN Brno

³Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie, Brno

V článku je uveden přehled indikací k podání probiotik v oblasti gastroenterologie a hepatologie. Probiotika jsou již nyní důležitou součástí léčby idiopatických střevních zánětů a průjmů. V řadě dalších diskutovaných oblastí byl jejich prospěšný vliv popsán a do budoucna lze předpokládat rozšíření indikací probiotik i u dalších diagnóz.

Klíčová slova: probiotika, gastroenterologie, hepatologie.

PROBIOTICS IN GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY

The article reviews indications for the use of probiotics in the area of gastroenterology and hepatology. Probiotics are already now an important component of treatment of idiopathic bowel inflammation and diarrhea. Their beneficial effect was described in a number of discussed areas and in future we can expect broadening of indications of probiotics in a number of other diagnoses.

Key words: probiotics, gastroenterology, hepatology.

Interní Med. 2007; 1: 7–10

Úvod

Historie probiotik začíná počátkem minulého století Mečnikovem (32) – němečtí autoři však často za první popis možného probiotika uvádějí práci Döderleina (12), který 16 let před Mečnikovem navrhl vaginální bakterie produkující kyselinu mléčnou k inhibici růstu patogenních bakterií. Mečnikov přisuzoval vyšší průměrný věk určitých etnických skupin většímu příjmu fermentovaných mléčných produktů a doporučoval jejich požívání.

Probiotika byla původně definována jako „mikroorganismy, vyvolávající růst jiných mikroorganismů“ (7), později jako „živé mikroorganismy, které vyvolávají nebo podporují prospěšnou rovnováhu autochtonní mikrobiální populace gastrointestinálního traktu (GIT)“. Tyto mikroorganismy nemusejí být nezbytně stálou součástí GIT, ale měly by mít „prospěšný vliv na celkový a zdravotní stav člověka“ (15, 25). Nyní se probiotika definují přesněji jako „mono nebo smíšené kultury živých mikroor-

ganizmů, které, pokud jsou podány člověku, příznivě ovlivňují zlepšením vlastností vlastní mikroflóry“ (19).

GASTROENTEROLOGIE

Léčba průjmů

Akutní infekční průjmy

Normalizace bakteriální střevní mikroflóry může příznivě ovlivnit infekční průjemovitá onemocnění, především u dětí. Byla publikována řada studií i několik metaanalýz, které prokázaly, že léčba probiotiky snižuje dobu trvání průjmů o 1–2 dny. Ve studiích byly podávány především laktobacily, ale v některých i bifidobakterie, saccharomycety, streptokoky event. enterokoky. Podání *Lactobacillus rhamnosus* dětem do věku 3 let významně snížilo výskyt nozokomiálních průjmů (45, 46). Podobný efekt mělo i podání *Escherichia coli* Nissle novorozencům (27). Navíc se zdá, že toto osídlení ihned po narození sníží frek-

venci nozokomiálních infekcí i alergií v dlouhodobé perspektivě až 20 let (28).

Jednoznačný klinický význam ani ekonomický dopad této léčby však není doposud zcela jasný a je vyžadováno více studií, především které kmeny a v jakém dávkování budou optimální v léčbě průjmů u dětí, event. u dospělých jako prevence nozokomiálních infekcí (1, 47).

Cestovatelské průjmy

Cestovatelské průjmy jsou velmi časté a vzhledem ke stále se zvyšujícímu počtu cestovatelů do mimoevropských zemí se stávají problémem i v České republice. V této indikaci jsou probiotika velmi často podávána, jednoznačný průkaz efektivity však chybí. Většina publikovaných studií je poměrně stará a jejich výsledky jsou kontroverzní – v jedné studii byl prokázán efekt kombinace *Lactobacillus acidophilus* a *Lactobacillus bulgaricus* s *Bifidobacterium bifidum* a *Streptococcus ther-*

mophilus na snížení frekvence průjmů v porovnání s placebem (4). Další studie s jinými probiotiky tento efekt nepotvrdily (38).

Průjmy po antibakteriální léčbě

Průjem po podání antibiotické léčby se vyskytuje u 5–25% nemocných, příčinou je porušení intestinní flóry, především přerůstání *Clostridium difficile* a kvasinek. Podání probiotik se v této indikaci jeví jako zcela racionální a empiricky se využívá již delší dobu. Obě publikované metaanalýzy studií, ve kterých bylo léčeno více než 2000 nemocných a probiotika byla podávána současně s antimikrobiální léčbou, potvrdily účinek tohoto postupu v prevenci průjmů navozených touto terapií (9, 10). Zhodnocení z hlediska evidence-based medicine však je stále velmi obtížné a je otázka, zda bude v blízké budoucnosti možné – existuje totiž nepřehledné množství kombinací – druh antimikrobiální léčby X typ, či dokonce kombinace probiotik X dávka. Obecně je však možné tuto léčbu doporučit.

Idiopatické střevní záněty

V etiopatogeneze nespecifických zánětů střevních hraje důležitou roli rovnováha mezi prozánětlivými (např. bakterie v lumen střeva, bakteriální i potravinové antigeny) a protizánětlivými (např. slizniční bariéra, hlen) faktory, které jsou modifikovány vlivy genetickými, a faktory podmíněnými prostředím. Důležitou roli hraje slizniční kompartment mikrobiální flóry, kdy některé kmeny jsou považovány za agresivní (např. *Bacteroides* sp., *Enterococcus faecalis*, enteroinvazivní *Escherichia coli*), jiné mohou mít naopak protektivní účinek (*Lactobacillus* sp., *Bifidobacterium* sp.). Vzhledem k tomu, že probiotika mohou řadu těchto faktorů pochopitelně ovlivnit, jejich podání se v této indikaci jeví teoreticky prospěšným. Není patrně náhodou, že první popis efektivity *Escherichia coli* Nissle pochází již z první poloviny minulého století (36).

Ulcerózní kolitida

V léčbě ulcerózní kolitidy byly publikovány studie především s výše uvedeným kmenem

Escherichia coli Nissle. Opakovaně byla prokázána stejná účinnost této léčby v udržení remise v porovnání se zlatým standardem léčby – mesalazinem (22). Podobný efekt mělo i podání VSL#3 (obsahuje tři druhy *Lactobacillus* sp., tři druhy *Bifidobacterium* sp. a *Streptococcus thermophilus*) (48). Pilotní studie ukazují, že v této indikaci by mohla být úspěšná i *Saccharomyces boulardii* (17).

Crohnova choroba

U Crohnovy choroby nejsou na rozdíl od ulcerózní kolitidy výsledky probiotické léčby jednoznačné. Ve studii se 32 nemocnými bylo popsáno snížení počtu relapsů ve skupině, kde k mesalazinu byla přidána *Saccharomyces boulardii* (18). Další studie s podáním *Escherichia coli* Nissle resp. *Lactobacillus rhamnosus* GG tyto výsledky nepotvrdily (30, 39, 44).

Pouchitis

Bakterie jsou základním spouštěcím mechanismem této choroby. Ve dvou studiích bylo prokázáno, že probiotikum VSL#3 udrželo remisi signifikantně častěji nežli placebo (16, 34).

Dráždivý tračník

Hodnocení účinnosti léčby dráždivého tračníku je obecně obtížné, neboť v této indikaci hraje důležitou roli placebo efekt. Podání probiotik by však mohlo teoreticky být prospěšné, neboť určitou roli u této choroby může hrát i změna zastoupení některých skupin střevních bakterií. Výsledky studií jsou kontroverzní – studie popisující celkem 168 nemocných, kterým byla podávána kombinace *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum* a/nebo *Bifidobacterium breve*, prokázaly zlepšení obtíží (35, 41), další studie se 160 pacienty užívajícími VSL#3 nebo *Lactobacillus* sp. toto zlepšení nepotvrdily (21, 37).

Divertikulární choroba tračníku

Symptomatickou nekomplikovanou divertikulární nemoc často doprovázejí bolesti a nepravidelná stolice. Stáza střevního obsahu v divertiklech může vést ke změnám střevní mikroflóry, a podání probiotik by tudíž mohlo být efektivní. V doposud jediné studii v této indikaci podání *Escherichia coli* Nissle po antimikrobiálním přeléčení s adsorbentem prodloužilo remisi ze dvou na 14 měsíců (14).

Léčba infekce *Helicobacter pylori*

Mnoho druhů laktobacilů inhibuje in vitro růst *Helicobacter pylori* (33). V klinické praxi však tato schopnost jednoznačně prokázána nebyla. V jedné studii přidání jogurtu s obsahem *Lactobacillus* sp. a *Bifidobacterium* sp. ke standardní trojkombinaci

zvýšilo eradikaci HP (43). V recentní studii byl popsán zajímavý efekt u nemocných, u kterých standardní trojkombinační léčba selhala. Přidání *Lactobacillus sp.* a *Bifidobacterium sp.* ke čtyřkombinační léčbě signifikantně zlepšilo eradikaci v porovnání se čtyřkombinací samotnou (42).

Častěji se probiotikum přidávané ke standardnímu režimu využívá ke snížení počtu nežádoucích účinků (8), tato kombinace může ovšem být diskutabilní z ekonomického pohledu. Tato oblast nicméně vzhledem k závažnosti tématu otevírá do budoucnosti řadu možností.

Akutní pankreatitida

Infekce je jednou ze zásadních komplikací, které hrají roli v prognóze akutní pankreatitidy (8). Mortalita nemocných je zásadně odlišná, pokud se případná nekróza pankreatu infikuje či nikoliv. Ač byla provedena řada prací s preventivním podáním antibiotik u těžké formy akutní pankreatitidy, jednoznačně jejich role objasněna nebyla a jejich preventivní podávání je stále diskutováno (11, 20). První studie však ukazují, že by probiotika ovlivněním bakteriální střevní translokace mohla incidenci infekcí snížit – podání enterální výživy spolu s *Lactobacillus sp.* tento efekt mělo (40). Nyní probíhá poměrně velká studie PROPATRIA (9),

kdy je nemocným podávána kombinace *Lactobacillus acidophilus*, *L. salivarius*, *L. bifidum*, *L. casei* a *L. lactis* a *Bifidobacterium infantis* (Ecologic 641). Definitivní výsledky budou teprve publikovány, ale první zprávy jsou velmi povzbuzující.

HEPATOLOGIE

Minimální jaterní encefalopatie

Dominantní postavení v léčbě jaterní encefalopatie mají v současné době laktulóza a nevstřebatelná antibiotika. Jedním z mechanismů účinku laktulózy může být i prebiotický efekt pro laktobacily, které snižují aktivitu bakteriálních ureáz, což může vést k poklesu hyperamonémie. V pilotní studii na 97 nemocných byl prokázán příznivý efekt synbiotika (směsi probiotika a prebiotika) na minimální jaterní encefalopatii (MJE) – došlo ke snížení hladiny amoniaku i ke zlepšení projevů MJE (26). Jako minimální jaterní encefalopatie je označována jinak nevysvětlitelná porucha kognitivních funkcí, jako je např. zpomalená psychomotorika, nedostatek pozornosti, poruchy jemné motoriky a vnímavosti zrakových vjemů, detekovatelná pouze speciálními neurofyzilogickými testy a přítomná asi u 30–70 % nemocných s jaterní cirhózou bez jaterní encefalopatie (6). V léčbě klinicky

rozvinuté jaterní encefalopatie byl v jedné studii popsán i příznivý efekt *Enterococcus faecium*, po jehož podání se zlepšil klinický stav, EEG nálezy a snížila se hladina amoniaku (5). Užití probiotik v běžné klinické praxi stejně jako zhodnocení ekonomického efektu této léčby však bude vyžadovat více studií.

Ovlivnění bakteriální střevní translokace

U 50–70 % nemocných s jaterní cirhózou dojde v tenkém střevě k mikrobiálnímu přerůstání v důsledku kontaminace gramnegativní kolonickou mikroflore. Důsledkem je porucha střevní bariéry se zvýšením bakteriální translokace. Ta je patrně nej důležitějším vstupem infekce u cirhotiků; obecně jsou infekce u jaterní cirhózy velmi časté a mohou se podílet na řadě komplikací s chorobou spojených. Podání synbiotika snížilo endotoxémii, která je ukazatelem stupně translokace (6). V naší studii jsme snížení endotoxémie dosáhli podáváním *Escherichia coli* Nissle po dobu 42 dnů (23). Klinický význam této skutečnosti bude nutné ověřit, ale lze předpokládat příznivý vliv na prevenci závažných infekčních komplikací, především spontánní bakteriální peritonitidy.

V obou výše citovaných pracích došlo i ke zlepšení funkční schopnosti jater, hodnocené Childovou Pughovou klasifikací. Lze předpokládat, že obnova

fyziologické mikroflóry v trávicím traktu snižují zátěž jater potenciálními vstřebanými toxickými metabolity, především endotoxinem. Ten stimuluje sekreci cytokinů. Cytokiny, jako např. TNF α , IL-1 a IL-6, mohou ovlivnit tvorbu a degradaci extracelulární matrix, což je důležité při rozvoji jaterní fibrózy i cirhotické přestavby (49). Mimo výše uvedeného snížení hladiny endotoxinu bylo v literatuře popsáno po podání probiotika VSL#3 i přímé snížení hladiny cytokinů (29). Také tento velmi závažný nález však bude nutno dále ověřit.

Nealkoholická steatohepatitida

Nealkoholická steatohepatitida (NASH) je v posledních letech velmi studovanou chorobou, neboť je relativně častá a může vést až k rozvoji jaterní cirhózy. Léčba doposud není jasná a probiotika by

mohla hrát důležitou roli, neboť bakteriální přerůstání a s ním opět související vzestup prozánětlivých cytokinů jsou důležitým etiopatogenetickým mechanismem (31). Klinické studie v této oblasti zatím chybějí, ale ve dvou laboratorních studiích již byl příznivý vliv probiotik popsán. U myši s nealkoholickou jaterní steatózou léčba probiotiky nebo anti-TNF protilátkami zlepšila histologický obraz stupně poškození jaterního parenchymu, snížila hladinu ALP, rozvoj inzulinové rezistence a došlo k poklesu obsahu celkových mastných kyselin v játrech. V další studii na modelu nealkoholické jaterní steatózy léčba probiotikem VSL#3 nebo protilátkami TNF-alfa pozitivně ovlivnila nález histologický, došlo k redukci mastných kyselin v hepatocytech, poklesla hladina ALT a u myši léčených VSL#3 se snížila exprese TNF-alfa (13, 24).

Probiotika se stávají součástí řady terapeutických postupů jak v gastroenterologii, tak i v hepatologii, neboť příznivé ovlivnění střevní mikroflóry může mít příznivý efekt u řady onemocnění. Průkaz účinnosti této léčby z hlediska evidence based medicine však bude jistě obtížný, neboť lze předpokládat, že různá probiotika mohou mít odlišný efekt u různých chorob. Vzhledem ke zvyšujícímu se počtu studií s probiotiky v této oblasti však lze hledět do budoucna s velkou mírou optimismu.

Práce byla podpořena

Interní grantovou agenturou Ministerstva zdravotnictví České republiky (NR 9116-3).

prof. MUDr. Jan Lata, CSc.

Interní gastroenterologická klinika LF MU a FN Brno
Jihlavská 20, 625 00 Brno
e-mail: jlata@fnbrno.cz

Literatura

- Allen SJ. Probiotics for threatening infectious diarrhoea (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2004.
- Baron TH, Morgan E. Acute necrotizing pancreatitis. *N Engl J Med* 1999; 340: 1412–1417.
- Besselink MCH, Timmerman HM, Buskens E, et al. Probiotic prophylaxis in patients with predicted severe acute pancreatitis (PROPATRIA) Design and rationale of double-blind, randomized, placebo-controlled multicentric study. *BMC Surgery* 2004; 4: 12–18.
- Black FT. Prophylactic efficacy of lactobacilli on travelers' diarrhoea. In: Steffens R edit Travel Medicine. Proceedings of the First Conference on International Travel Medicine 1988. Berlin: Springer-Verlag 1989.
- Boča M, Vyskočil M, Mikulecký M, et al. Komplexná liečba chronickej hepatálnej encefalopatie doplnená probiotikom Čas Lék Čes 2004; 143: 324–328.
- Brůha R, Mareček Z, Petrýl J, Kaláb M. Jaterní encefalopatie – komplikace jaterní cirhózy. Praha, Medprint, 2000.
- Cahn DR. Über die nach Gram färbaren Bacillen des Säuglingsstuhles (Bacilli of infant stools stainable according to Gram.) Centralblatt für Bakteriologie I. Abteilung Originale 1901; 30: 721–726.
- Cremonini F, Di Caro S, Covino M, et al. Effect of different probiotic preparations on anti-helicobacter pylori therapy-related side effects: a parallel group, triple blind, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2744–2749.
- Cremonini F, Di Caro S, Nista EC, et al. Meta-analysis: the effect of probiotic administration on antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1461–1467.
- D'Souza AL, Rajkumar CR, Cooke J, Bulpitt CJ. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis. *BMJ* 2002; 324: 1361–1364.
- Delcenserie R, Yzet T, Ducroix JP. Prophylactic antibiotics in treatment of severe acute alcoholic pancreatitis. *Pancreas* 1996; 13: 198–201.
- Döderlein A. Das Scheidensekret und seine Bedeutung für das Puerperalfieber. (The vaginal transudate and its significance for childbed fever.) Centralblatt für Bakteriologie 1892; 11: 699–700.
- Fedorak RN, Madsen KL. Probiotics and prebiotics in gastrointestinal disorders. *Curr Opin Gastroenterol*, 2004; 20: 146–155.
- Fric P, Zavoral M. The effect of non-pathogenic Escherichia coli in symptomatic uncomplicated diverticular disease of the colon. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 313–315.
- Fuller R. Probiotics in man and animals. *J Appl Bacteriol* 1989; 66: 365–378.
- Gionchetti P, Rizzello F, Helwig U, et al. Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2003; 124: 1202–1209.
- Guslandi M, Giallo P, Testoni PA. A pilot trial of Saccharomyces boulardii in ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003; 15 (6): 697–698.
- Guslandi M, Mezzi G, Sorghi M, Testoni PA. Saccharomyces boulardii in maintenance treatment of Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 1462–1464.
- Havenaar R, Ten Brink B, Huis in't Veld JHJ. Selection of strains for probiotic use. In: Fuller R, ed. Probiotics: the scientific basis. London: Chapman and Hall, 1992: 209–224.
- Isenmann R, Runzi M, Kron M, et al. Prophylactic antibiotic treatment in patients with predicted severe acute pancreatitis: A placebo-controlled, double-blind trial. *Gastroenterology* 2004; 126: 997–1004.
- Kim HJ, et al. A randomized controlled trial of probiotic, VSL#3, on gut transit and symptoms in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 895–904.
- Kruis W, Frič P, Pokrotnieks J, et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic Escherichia coli Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut* 2004; 53: 1617–1623.
- Lata J, Juránková J, Příbramská V, et al. Vliv podání Escherichia coli Nissle (Mutaflor) na střevní osídlení, endotoxemii, funkční stav jater a minimální jaterní encefalopatii u nemocných s jaterní cirhózou. *Vnitř. Lék* 2006; 52 (3): 215–220.
- Li Z, Yang S, Lin H, et al. Probiotics and antibodies to TNF inhibit inflammatory activity and improve nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 2003; 37: 344–349.
- Lilly DM, Stillwell RH. Probiotics: growth promoting factors produced by microorganisms. *Science* 1965; 147: 747–748.
- Liu Q, Duan ZP, Ha D, et al. Synbiotic modulation of gut flora: effect on minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis- *Hepatology* 2004; 39: 1441–1449.
- Lodinová-Žádníková R, Cukrowská B. Influence of oral colonization with a non-enteropathogenic E.coli strain after birth on the frequency of infections and allergic diseases after 10 and 20 year. *Immunology letters* 1999; 69: abstr 12. 6.
- Lodinová-Žádníková R, Sonnenborn U. Effect of preventive administration of a nonpathogenic Escherichia coli strain on the colonization of the intestine with microbial pathogens in newborn infants. *Biol Neonate* 1997; 71: 224–232.
- Loguercio C, Federico A, Tuccillo C et al. Beneficial effects of probiotic VSL#3 on parameters of liver dysfunction in chronic liver diseases. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39 (6): 540–543.
- Malchow HA. Crohn's disease and Escherichia coli. A new approach in therapy to maintain remission of colonic Crohn's disease? *J Clin Gastroenterol* 1997; 25: 653–658.
- Medina J, Fernández-Salazar LI, García-Buey L, Moreno-Otero R. Approach to the Pathogenesis and Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis *Diabetes Care* 2004; 27: 2057–2066.
- Metchnikoff E. Prolongation of life- Optimistic Studies. New York: Putnam and sons 1908.
- Midolo PD, Lambert JR, Hull R, et al. In vitro inhibition of Helicobacter pylori NCTC 11637 by organic acids and lactic acid bacteria. *J Appl Bacteriol* 1995; 79: 475–479.
- Mimura T, Rizzello F, Helwig U, et al. Once daily high dose probiotic therapy (VSL#3) for maintaining remission in recurrent or refractory pouchitis. *Gut* 2004; 53: 108–114.
- Niedzieln K, Kordecki H, Birkenfeld B. A controlled, double-blind, randomized study on the efficacy of Lactobacillus plantarum 299V in patients with irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 1143–1147.
- Nissle A. Über die Bedeutung bakteriologischer Stuhluntersuchungen bei nichtinfektiosen Darmkrankheiten *Arch Hyg Bakt* 1930; 103: 124–131.
- O'Sullivan MA, O'Morain CA. Bacterial supplementation in the irritable bowel syndrome. A randomised double-blind placebo controlled crossover study. *Digest Liver Dis* 2000; 32: 294–301.
- Oksanen PJ, Salminen S, Saxelin M, et al. Prevention of travellers' diarrhoea by Lactobacillus GG. *Ann Med* 1990; 22: 53–56.
- Pranter C, Scribano ML, Falasco G, et al. Ineffectiveness of probiotics in preventing recurrence after curative resection for Crohn's disease: a randomised controlled trial with Lactobacillus GG. *Gut* 2002; 51: 405–409.
- Rahman SH, Catton JA, McMahon MJ. Randomized clinical trial of specific lactobacillus and fibre supplement to early enteral nutrition in patients with acute pancreatitis *Br J Surg* 2002; 89: 1103–1107.
- Saaggioro A. Probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38 (suppl 2): S 104–106.
- Sheu BS, Cheng HC, Kao AW, et al. Pretreatment with Lactobacillus- and Bifidobacterium-containing yogurt can improve the efficacy of quadruple therapy in eradicating residual Helicobacter pylori infection after failed triple therapy *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 864–869.
- Sheu BS, Wu JJ, Lo CY, et al. Impact of supplement with – containing yogurt on triple therapy for Helicobacter pylori eradication *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1669–1675.
- Schultz M, Timmer A, Herfarth HH, et al. Lactobacillus GG in inducing and maintaining remission of Crohn's disease. *BMC Gastroenterol* 2004; 4: 5–9.
- Szajewska H, Kotowska M, Mrukowicz JZ, Armanska M, Mikolajczyk W. Efficacy of Lactobacillus GG in prevention of nosocomial diarrhea in infants. *Journal of Pediatrics* 2001; 138: 361–365.
- Szajewska H, Mrukowicz JZ. Probiotics in the treatment and prevention of acute infectious diarrhea in infants and children: a systematic review of published randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001a; 33 (Suppl 2): S17–S25.
- Van Niel CW Feudtner C, Garrison MM, Christakis DA. Lactobacillus therapy for acute infectious diarrhea in children: a metaanalysis. *Pediatrics* 2002; 109: 678–684.
- Venturi A, Gionchetti P, Rizzello F, et al. Impact on the composition of the faecal flora by a new probiotic preparation: preliminary data on maintenance treatment of patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13 (8), 1103–1108.
- Wu CD, Li MZ, Chen CL, et al. Endotoxin-induced liver injury and plasma tumor necrosis factor- α , interleukin 6 level changes in rabbits. *Chin J Dig* 1995; 15: 256–258.