

Konrad Lewandowski¹, Martyna Szczubetek¹, Edyta Tulewicz-Marti¹, Magdalena Kaniewska¹,
Grażyna Rydzewska^{1,2}

¹Klinika Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii z Pododdziałem Leczenia Nieswoistych Chorób Zapalnych Jelit, Centralny Szpital
Kliniczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji w Warszawie

²Collegium Medicum Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach

Zastosowanie *Lactiplantibacillus plantarum 299v* w prewencji zakażenia *Clostridioides difficile*

Streszczenie

Narastający wzrost zachorowań oraz nawrotów infekcji *Clostridioides difficile* pozostaje palącym problemem współczesnej medycyny, nie tylko z uwagi na stale rosnące koszty związane z opieką medyczną, ale zwłaszcza na ich możliwy ciężki przebieg kliniczny. W dobie pandemii COVID-19 doszło do zwiększenia częstości tej infekcji, co jest związane głównie z zaburzeniem mikrobioty jelitowej, wywołanym powszechnym stosowaniem antybiotyków i przedłużającymi się hospitalizacjami. Modyfikacja mikrobioty jelitowej wydaje się szansą na profilaktykę zachorowań i nawrotów. Mimo obecności sprzecznych zaleceń różnych towarzystw dotyczących zastosowania interwencji probiotycznej w celu ograniczenia zakażeń *Clostridioides difficile* istnieją dowody potwierdzające jej skuteczność w ograniczeniu zakażeń. Jednym ze szczepów, które mają potwierdzoną skuteczność w zmniejszaniu częstości tego zakażenia, jest *Lactiplantibacillus plantarum 299v* (wcześniej *Lactobacillus plantarum 299v*). W poniższym artykule dokonano przeglądu badań potwierdzających jego antagonistyczny wpływ na *Clostridioides difficile*.

Słowa kluczowe

Lactiplantibacillus plantarum 299v, infekcja *Clostridioides difficile*, probiotyki, zaburzenia mikrobioty jelitowej, prewencja

Wstęp

W latach 2001–2012 odnotowano wzrost rocznej zapadalności na zakażenie *Clostridioides difficile* (ZCD) o 43%, co jest istotnym problemem klinicznym. Jednak prawdziwym wyzwaniem współczesnej medycyny pozostaje problem nawrotów ZCD, który w tym samym czasie wzrósł aż o 188% [1]. Istotne pozostają również stale rosnące koszty związane z opieką medyczną pacjentów z ZCD oraz przebieg kliniczny infekcji. W 2011 r. w Stanach Zjednoczonych stwierdzono 453 tys. zachorowań i prawie 14 tys. zgonów [2]. Wykrycie obecności *Clostridioides difficile* przy braku objawów klinicznych to definicja kolonizacji, która również wydaje się coraz bardziej powszechna. Występuje u 4–15% zdrowych dorosłych, do 21% hospitalizowanych dorosłych i wśród 15–30% rezydentów zakładów opieki długoterminowej [3, 4]. Zwiększa ona 6-krotnie ryzyko rozwoju ZCD [5]. Kontakt ze środowiskiem opieki zdrowotnej, wiek podeszły (65 lat lub więcej) oraz stosowanie antybiotyków to największe czynniki ryzyka rozwoju tej infekcji [6]. Zakażenia pozaszpitalne również budzą coraz większy niepokój, ponieważ stanowią nawet do 35–48% przypadków [7, 8]. Do czynników ryzyka pozaszpitalnych zakażeń *Clostridioides difficile* poza antybiotykoterapią należą: rasa biała, przewlekła choroba serca i nerek oraz nieswoiste choroby zapalne jelit [9]. Powyższe dane dotyczące ZCD niejako wymuszają konieczność prewencji – nie tylko infekcji pierwotnej, ale przede wszystkim ich nawrotów.

Opublikowane w 2021 r. przez Kelly'ego i wsp. wytyczne American College of Gastroenterology (ACG) dotyczące zapobiegania, diagnostyki i leczenia ZCD nie rekomendują stosowania probiotyków (co jest związane z niewystarczającą liczbą badań), ale nie można zignorować coraz to nowszych dowodów na ich skuteczność w zapobieganiu zakażeniom *Clostridioides difficile* [10]. Jednak w tych wytycznych nie uwzględniono specyficzności szczepu związanej ze skutecznością probiotyków, opierając wnioski na zbieraniu danych wspólnych dla różnych typów probiotyków, co często skutkuje błędnym pomiarem skuteczności. Gdy analizuje się różne probiotyki z uwzględnieniem specyficzności konkretnego szczepu, niektóre szczepy wykazują znaczną skuteczność, podczas gdy inne nie [11]. Ponadto Kelly i wsp. oparli swoje zalecenia na tylko jednym badaniu randomizowanym (RCT – randomized controlled trial) z niedostateczną mocą, w celu wykrycia istotnego wpływu na ZCD, i na kilku metaanalizach, które nie uwzględniały swoistości szczepów. Nato-

miast American Gastroenterology Association (AGA) opublikowało swoje wytyczne dotyczące zakażeń *Clostridioides difficile*, w których przeanalizowało 39 RCT, uwzględniając w swojej analizie specyficzność szczepów, i ustaliło, że 4 różne typy probiotyków mogą być zalecane w ZCD i są to: *S. boulardii*; połączenie dwóch gatunków: *L. acidophilus* CL1285 i *L. casei* LBC80R; kombinacja trzech szczepów: *L. acidophilus*, *L. delbrueckii* spp. *bulgaricus* i *B. bifidum*; a także kombinacja 4 szczepów: *L. acidophilus*, *L. delbrueckii* spp. *bulgaricus*, *B. bifidum* i *S. salivarius* spp. *thermophilus* [12]. Oba dokumenty podkreślały potrzebę większej liczby badań z randomizacją dotyczących probiotyków w przypadku ZCD, aby zwiększyć siłę dowodów zarówno na pierwotną, jak i wtórną prewencję tych zakażeń [10].

Istnieją jednak dowody na skuteczność innych szczepów w prewencji ZCD, do których należy *Lactiplantibacillus plantarum* 299v. W artykule dokonano przeglądu badań tego probiotyku z uwzględnieniem nowej taksonomii, w rezultacie której dokonano przeklasyfikowania niektórych gatunków *Lactobacillus* do nowych rodzajów. *Lactobacillus plantarum* został przemianowany na *Lactiplantibacillus plantarum* [13].

Problem infekcji *Clostridioides difficile* w dobie pandemii COVID-19

COVID-19, choroba wywołana przez koronawirus zespołu ostrej niewydolności oddechowej 2 (SARS-CoV-2), charakteryzuje się nie tylko objawami ze strony układu oddechowego, ale także z przewodu pokarmowego [14]. Zwiększone zużycie antybiotyków podczas pandemii spowodowało znaczny wzrost częstości występowania ZCD. W retrospektywnym badaniu Lewandowski i wsp. porównali ZCD u 441 pacjentów z COVID-19 i 2961 pacjentów hospitalizowanych przed pandemią. Stwierdzili znaczny wzrost częstości występowania ZCD podczas pandemii COVID-19 w porównaniu z okresem sprzed pandemii (10,9% vs 2,6%; $p < 0,0001$). Analiza wykazała, że chorzy, u których doszło do ZCD, to częściej mężczyźni, osoby starsze, przebywające dłużej w szpitalu, z biegunką, która wystąpiła podczas hospitalizacji, z chorobami układu nerwowego i przewlekłą chorobą nerek oraz otrzymujący niektóre antybiotyki (inne niż azytromycyna). W czasie pandemii nastąpił wzrost zużycia antybiotyków, wyrażony ich dziennym spożyciem na 100 osobodni hospitalizacji z 57,2 (przed pandemią) do 105 (w czasie pandemii) [15]. Powyższe dane wskazują na zaostrzenie istniejącego już wcześniej problemu

i tworzą konieczność wdrażania nowych, ale bezpiecznych środków prewencyjnych. Należą do nich z pewnością probiotyki, które – stosowane w celu modyfikacji mikrobioty jelitowej – mogą korzystnie zmniejszyć liczbę ZCD.

Prewencja infekcji *Clostridioides difficile*

W aspekcie profilaktyki ZCD stosowane są następujące procedury: izolowanie pacjentów z podejrzeniem lub potwierdzonym zakażeniem, stosowanie pełnej bariery ochronnej (tj. fartuchów i rękawiczek) podczas opieki nad pacjentami oraz higiena rąk przed kontaktem i po kontakcie z pacjentami, najlepiej przy użyciu mydła i wody [10]. Żadne z tych wytycznych nie zalecają środków ostrożności dotyczących kontaktu u bezobjawowych nosicieli. Wykazano, że programy zarządzania antybiotykami, które ograniczają środki przeciwdrobnoustrojowe wysokiego ryzyka i minimalizują niepotrzebne środki przeciwdrobnoustrojowe, są skuteczne w warunkach epidemii oraz braku epidemii i zaleca się je w celu kontrolowania wskaźników ZCD [10]. American College of Gastroenterology nie zaleca stosowania probiotyków w profilaktyce pierwotnej ZCD u chorych leczonych antybiotykami, jednak jest to zalecenie warunkowe, a jakość dowodów pozostaje umiarkowana, co wynika ze zbyt małej liczby badań. ACG odradza także ich użycie w zapobieganiu nawrotom ZCD, co pozostaje silnym zaleceniem, ale o bardzo niskiej jakości danych naukowych [10]. Istnieją jednak dowody na skuteczność niektórych szczepów, a jednym z nich jest *Lactiplantibacillus plantarum* 299v (LP299v).

Zastosowanie *Lactiplantibacillus plantarum* 299v w prewencji *Clostridioides difficile*

LP299v to Gram(+) pałeczka kwasu mlekowego zamieszkująca błonę śluzową jelita u ludzi [11]. Szczep ten ma specyficzną właściwość kolonizacji jelita człowieka dzięki zależnej od mannozy adhezji do nabłonka, jednocześnie zapobiegając translokacji bakterii ze światła jelita do naczyń krwionośnych [16]. W podwójnie ślepych, kontrolowanym placebo badaniu Lönnermark i wsp. wykazali, że zastosowanie szczepu LP299v może zmniejszyć nasilenie działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego (nudności i biegunki) podczas stosowania antybiotyków [17]. Klarin i wsp. w zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu potwierdzili skuteczność szczepu LP299v w zmniejszeniu liczby

ZCD u pacjentów pozostających na oddziale intensywnej terapii, u których w leczeniu stosowano antybiotykoterapię. Do badania włączono 44 pacjentów w stanie ciężkim, losowo podzielono ich na dwie równe grupy. U chorych, którzy otrzymywali LP299v, nie stwierdzono ZCD w porównaniu z 4 osobami z grupy kontrolnej ($p < 0,05$) [18].

Kolejne badanie, w którym oceniono skuteczność LP299v w zapobieganiu ZCD, zostało przeprowadzone przez Dudzicz i wsp. W retrospektywnym badaniu przeanalizowano częstość ZCD wśród pacjentów hospitalizowanych na oddziale nefrologii przed podaniem, w trakcie podania i po podaniu LP299v, stosowanego jako rutynowa profilaktyka u pacjentów podczas leczenia przeciwbakteryjnego i immunosupresyjnego. Szczep ten podawano raz dziennie w postaci kapsułek doustnych zawierających 10×10^9 CFU bakterii. Po wdrożeniu ww. profilaktyki liczba zachorowań na ZCD w ciągu roku znacząco spadła – z 18 do 2, a po jej zakończeniu nastąpił znaczny wzrost liczby zachorowań na ZCD: do 14; odpowiednio 1,0% vs 0,1% vs 0,8%. Stwierdzono również, że w trakcie stosowania profilaktyki LP299v nie obserwowano żadnego epizodu ciężkiego ZCD. Wyniki tego badania wskazują, że podanie preparatu probiotycznego zawierającego LP299v pacjentom podczas stosowania antybiotykoterapii i leczenia immunosupresyjnego zmniejsza częstość występowania ZCD [19].

Kolejnym dowodem mogącym potwierdzać skuteczność LP299v w zapobieganiu nawrotom ZCD jest podwójnie ślepe, kontrolowane placebo badanie Wullt i wsp., do którego włączono 21 pacjentów z ZCD i przydzielono ich losowo do dwóch grup. W grupie badanej stosowano LP299v, a w grupie kontrolnej placebo. W leczeniu ZCD podawano metronidazol. Nawrót biegunki obserwowano u 4 z 11 pacjentów, którzy otrzymywali metronidazol w skojarzeniu z LP299v, oraz u 6 z 9 leczonych metronidazolem w skojarzeniu z placebo. Obserwacje prowadzone do 70 dni po zakończeniu leczenia antybiotykami. W grupie badanej nie stwierdzono działań niepożądanych. Niestety na jednoznaczne wyciągnięcie wniosków nie pozwala nieliczna kohorta pacjentów włączonych do badania, jednak ze względu na dość długi okres obserwacji chorych wyniki tego badania są zachęcające [20].

W innym badaniu (trwającym 3 lata) pacjentom otrzymującym antybiotykoterapię podawano LP299v lub inne preparaty probiotyczne. Inne preparaty probiotyczne podawano w pierwszym i trzecim roku, a LP299v w drugim roku. Istotną redukcję

zachorowań na ZCD na oddziale zaobserwowano w drugim roku w porównaniu z pierwszym rokiem, a zachorowalność na ZCD ponownie wzrosła w trzecim roku, po zaprzestaniu podawania LP299v. Spośród 3533 pacjentów hospitalizowanych na oddziale nefrologiczno-transplantacyjnym w ciągu 2 lat do tego retrospektywnego badania włączono 23 osoby z ZCD. Profilaktykę ZCD prowadzono za pomocą doustnego podawania LP299v u wszystkich pacjentów leczonych antybiotykami, u których występowało wysokie ryzyko zakażenia *Clostridioides difficile*. Okres obserwacji został podzielony na dwa 12-miesięczne okresy przed rozpoczęciem i po rozpoczęciu stosowania LP299v w profilaktyce ZCD. Nastąpiło znaczące ($p = 0,0001$) zmniejszenie liczby przypadków ZCD po rutynowym stosowaniu LP299v ($n = 2$; 0,11% wszystkich hospitalizowanych pacjentów) w porównaniu z poprzednim 12-miesięcznym okresem obserwacji ($n = 21$; 1,21% wszystkich hospitalizowanych pacjentów). Rutynowe stosowanie LP299v podczas leczenia antybiotykami może zapobiegać zakażeniu *Clostridioides difficile* na oddziale nefrologicznym i transplantacyjnym [21]. Co ciekawe, chociaż LP299v podawano tylko pacjentom leczonym antybiotykami i terapią immunosupresyjną, liczba przypadków ZCD na całym oddziale również zmniejszyła się w ciągu drugiego roku. Ponadto w drugim roku odnotowano mniej dni biegunkowych niż w pierwszym, kiedy to nie podawano LP299v.

Mechanizmy probiotycznego działania *Lactiplantibacillus plantarum* 299v

Wykazano, że LP299v ma wiele korzystnych oddziaływań na przewód pokarmowy, pośrednicząc w utrzymaniu i poprawie funkcji bariery śluzówkowej jelit. Mechanizmy obronne błony śluzowej jelit obejmują bariery fizyczne, takie jak wydzielanie śluzu i selektywnie przepuszczalne warstwy komórek nabłonka ze ścisłymi połączeniami międzykomórkowymi, podczas gdy niefizyczne mechanizmy barierowe obejmują wydzielanie cząsteczek sygnałowych i odpowiednich receptorów [22, 23].

LP299v przylega do komórek nabłonka całego przewodu pokarmowego nie tylko u zdrowych osób dorosłych, ale także u pacjentów pozostających w stanie ogólnym ciężkim [24, 25]. Mechanizm wiązania mannozy jest najlepiej poznana funkcją umożliwiającą LP299v przyleganie do nabłonka jelitowego [26]. Wykazano, że zdolność wiązania mannozy różni się między szczepami *L. plantarum*,

a LP299v wydaje się mieć wyższą zdolność w porównaniu z innymi szczepami [27].

Obecność mucyny jest najsilniejszym mechanizmem hamowania patogenów, ale wykazano również, że LP299v moduluje skład mikrobioty jelitowej i zwiększa jej różnorodność [28]. Produkcja mucyny jest pierwszą linią obrony przed patogenami w świetle jelita. Wykazano, że probiotyk powoduje zwiększenie ekspresji mRNA genów mucyny (*MUC2* i *MUC3*), a w konsekwencji pobudza produkcję mucyny [29].

Produkty fermentacji bakteryjnej, takie jak krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (kwas octowy, kwas masłowy i kwas propionowy), przyczyniają się do utrzymania zdrowej bariery jelitowej. Częściowo są wchłaniane przez komórki jelitowe, służąc jako energia do utrzymania funkcji biologicznych komórek, a częściowo gromadzą się w świetle jelita, przyczyniając się do hamowania patogenów poprzez obniżenie pH. LP299v ma zdolność do produkcji kwasu mlekowego, który jest prekursorem niektórych krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych [30].

Wiadomo, że niektóre bakterie chorobotwórcze łączą się z mannozą poprzez ten sam receptor co LP299v [31]. Rywalizacja o te same miejsca wiązania na komórkach jelitowych jest jedną z hipotez dotyczących mechanizmu obronnego tego szczepu. Zbadano również interakcję między LP299v a innymi bakteriami chorobotwórczymi, które nie mają tego samego mechanizmu wiązania. W badaniu *in vitro* dowiedziono, że LP299v wykazywał się antagonistyczną aktywnością wobec *Helicobacter pylori* i *Salmonella enterica* [31].

Poprawę funkcji bariery jelitowej dzięki stosowaniu LP299v badano na różnych modelach zwierzęcych, oceniając przepuszczalność i translokację bakterii. Wydaje się, że zdolność szczepu do zmniejszenia przepuszczalności jest spowodowana właściwością wiązania mannozy przez LP299v. Wykazano, że wstępne leczenie za pomocą tego szczepu zapobiega zwiększonej przepuszczalności jelit indukowanej przez *E. coli* w modelach zdrowych szczurów oraz zmniejsza indukowaną lipopolisacharydami translokację bakterii do węzłów chłonnych krezki i wątroby (endotoksemii). Efekt ten zaobserwowano tylko w przypadku LP299v ze zdolnością do przylegania, a nie wtedy, gdy utracono wiązanie mannozy [32].

Podsumowanie

LP299v pozostaje najlepiej udokumentowanym szczepem ze wszystkich *Lactobacillus plantarum* na świecie. Został opisany w ponad 170 publikacjach

naukowych, z czego ponad 60 to badania z udziałem ludzi. Szczep probiotyczny wyizolowano ze zdrowej błony śluzowej jelita człowieka 3 dekady temu przez naukowców z Lund University w Szwecji. Obecnie istnieje wiele danych pochodzących z badań *in vitro*, badań na zwierzętach i badań klinicznych pokazujących korzyści ze stosowania LP299v w zespole jelita nadwrażliwego, zmniejszeniu dolegliwości takich jak wzdęcia i ból brzucha. Co więcej, kilka badań klinicznych wykazało pozytywny wpływ LP299v na wchłanianie żelaza, a ostatnio także na stężenie żelaza. LP299v charakteryzuje się wysokim stopniem bezpieczeństwa i nie indukuje antybiotykooporności. Ten szczep probiotyczny ma również zdolność do przetrwania w trudnych warunkach ludzkiego przewodu pokarmowego, przylega do mannozy obecnej na komórkach nabłonka jelit.

Mimo jednoznacznego stanowiska ACG wobec zastosowania probiotyków w profilaktyce ZCD, istnieją pewne dowody na ich skuteczność. ACG nie zaleca ich stosowania najpewniej z uwagi na zbyt małą liczbę dowodów pod postacią dużych randomizowanych badań. Jednak z uwagi na istotność problemu ZCD poszukiwanie potencjalnych narzędzi zapobiegania infekcji, a przede wszystkim jej nawrotom, wydaje się konieczne. Szczególnym zainteresowaniem cieszy się szczep *Lactobacillus plantarum* 299v, który w kilku badaniach klinicznych wykazał się antagonistycznym działaniem wobec ZCD [18-22]. Jedno z nich obejmowało 3533 hospitalizowanych pacjentów poddawanych terapii lekami immunosupresyjnymi. Stwierdzono, że liczba zakażeń *C. difficile* na oddziale była istotnie zmniejszona w okresie rocznego stosowania LP299v w porównaniu z rokiem poprzednim [19]. Badanie kontrolne obejmujące łącznie 5341 osób wykazało, że częstość występowania zakażeń ponownie znacząco wzrosła w ciągu roku po zaprzestaniu suplementacji [22].

W okresie pandemii COVID-19 odnotowano zwiększenie liczby zakażeń *Clostridioides difficile*, co może istotnie podnieść i tak już niepokojące statystyki. Ponadto pojawiają się doniesienia na temat występowania poinfekcyjnego zespołu jelita nadwrażliwego (PI-IBS) [33]. Jest to związane z zaburzeniami mikrobioty jelitowej, do których dochodzi w wyniku zakażenia SARS-CoV-2 oraz stosowania antybiotyków. LP299v ma udokumentowane działanie w zapobieganiu ZCD, ale również jest skuteczny w zespole jelita nadwrażliwego [34, 35], co czyni go probiotykiem idealnie wpisującym się w aktualne potrzeby związane z pandemią.

Wysoki profil bezpieczeństwa tego szczepu oraz pewne naukowe przesłanki dotyczące jego skuteczności w aspekcie profilaktyki zakażeń *Clostridioides difficile* czynią go bardzo obiecującym. Z pewnością konieczna jest większa liczba badań, ale już na podstawie dotychczas przeprowadzonych można wysnuć pewne wnioski na temat skuteczności LP299v.

Artykuł opublikowany dzięki współpracy z firmą Sanprobi Sp. z o.o. Sp. k.

Piśmiennictwo

1. Ma GK, Brensinger CM, Wu Q i wsp. Increasing incidence of multiply recurrent *Clostridium difficile* infection in the United States: A cohort study. *Ann Intern Med* 2017; 167: 152-8.
2. Lessa FC, Mu Y, Bamberg WM i wsp. Burden of *Clostridium difficile* infection in the United States. *N Engl J Med* 2015; 372: 825-34.
3. Ziakas PD, Zacharioudakis IM, Zervou FN i wsp. Asymptomatic carriers of toxigenic *C. difficile* in long-term care facilities: A meta-analysis of prevalence and risk factors. *PLoS One* 2015; 10: e0117195.
4. Crobach MJT, Vernon JJ, Loo VG i wsp. Understanding *Clostridium difficile* colonization. *Clin Microbiol Rev* 2018; 31: e00021-17.
5. Zacharioudakis IM, Zervou FN, Pliakos EE i wsp. Colonization with toxinogenic *C. difficile* upon hospital admission, and risk of infection: A systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 381-90.
6. Kukla M, Adrych K, Dobrowolska A i wsp. Guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults. *Prz Gastroenterol.* 2020; 15: 1-21.
7. Guh AY, Mu Y, Winston LG i wsp. Trends in U.S. burden of *Clostridioides difficile* infection and outcomes. *N Engl J Med* 2020; 382: 1320-30.
8. Guh AY, Mu Y, Baggs J i wsp. Trends in incidence of long-term-care facility onset *Clostridium difficile* infections in 10 US geographic locations during 2011–2015. *Am J Infect Control* 2018; 46: 840-2.
9. Guh AY, Adkins SH, Li Q i wsp. Risk factors for community-associated *Clostridium difficile* infection in adults: A case-control study. *Open Forum Infect Dis* 2017; 4: ofx171.
10. Kelly CR, Fischer M, Allegretti JR i wsp. ACG Clinical Guidelines: Prevention, Diagnosis, and Treatment of *Clostridioides difficile* Infections. *Am J Gastroenterol* 2021; 116: 1124-47.
11. 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): 124.
12. Su GL, Ko CW, Bercik P i wsp. AGA clinical practice guidelines on the role of probiotics in the management of gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2020; 159(2): 697-705.
13. Zheng J, Wittouck S, Salvetti E i wsp. A taxonomic note on the genus *Lactobacillus*: description of 23 novel genera, emended description of the genus *Lactobacillus* Beijerinck 1901, and union of *Lactobacillaceae* and *Leuconostocaceae*. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology* 2020; 70: 2782-858.
14. Ianiro G, Porcari S, Settanni CR i wsp. Gemelli against COVID-19 Working Group. Letter: prevalence and pat-

- terns of gastrointestinal symptoms in a large Western cohort of patients with COVID-19. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 52: 902-3.
15. Lewandowski K, Rosołowski M, Kaniewska M i wsp. *Clostridioides difficile* infection in coronavirus disease 2019 (COVID-19): an underestimated problem? *Pol Arch Intern Med* 2020; 131: 121-7.
 16. Molin G, Jeppsson B, Johansson ML i wsp. Numerical taxonomy of *Lactobacillus* spp. associated with healthy and diseased mucosa of the human intestines. *J Appl Bacteriol* 1993; 74: 314-23.
 17. Ahrné S, Nobaek S, Jeppsson B i wsp. The normal *Lactobacillus* flora of healthy human rectal and oral mucosa. *J Appl Microbiol* 1998; 85: 88-94.
 18. Lönnemark E, Friman V, Lappas G i wsp. Intake of *Lactobacillus plantarum* reduces certain gastrointestinal symptoms during treatment with antibiotics. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 106-12.
 19. Klarin B, Wullt M, Palmquist I i wsp. *Lactobacillus plantarum* 299v reduces colonisation of *Clostridium difficile* in critically ill patients treated with antibiotics. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008; 52: 1096-102.
 20. Dudzicz S, Kujawa-Szewieczek A, Kwiecień K i wsp. *Lactobacillus plantarum* 299v Reduces the Incidence of *Clostridium difficile* Infection in Nephrology and Transplantation Ward-Results of One Year Extended Study. *Nutrients* 2018; 10: 1574.
 21. Wullt M, Hagslätt ML, Odenholt I. *Lactobacillus plantarum* 299v for the treatment of recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: A double-blind, placebo-controlled trial. *Scand J Infect Dis* 2003; 35: 365-7.
 22. Kujawa-Szewieczek A, Adamczak M, Kwiecień K i wsp. The effect of *Lactobacillus plantarum* 299v on the incidence of *Clostridium difficile* infection in high risk patients treated with antibiotics. *Nutrients* 2015; 7: 10179-88.
 23. Dudzicz S, Wiecek A, Adamczak M. *Clostridioides difficile* infection in chronic kidney disease – an overview for clinicians. *J Clin Med* 2021; 10: 1-13.
 24. Chaplin DD. Overview of the immune response. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2010; 125: S3-23.
 25. Stjernquist-Desatnik A, Warfving H, Johansson ML. Persistence of *Lactobacillus plantarum* DSM 9843 on human tonsillar surface after oral administration in fermented oatmeal gruel. A pilot study. *Acta Oto-Laryngologica Supplementum* 2000; 543: 215-9.
 26. Klarin B, Johansson M, Molin G i wsp. Adhesion of the probiotic bacterium *Lactobacillus plantarum* 299v onto the gut mucosa in critically ill patients: a randomised open trial. *Critical Care* 2010; 9: 285-93.
 27. Adlerberth I, Ahrne S, Johansson ML i wsp. A mannose-specific adherence mechanism in *Lactobacillus plantarum* conferring binding to the human colonic cell line HT-29. *Applied and Environmental Microbiology* 1996; 62: 2244-51.
 28. Karlsson C, Ahrne S, Molin G i wsp. Probiotic therapy to men with incipient arteriosclerosis initiates increased bacterial diversity in colon: a randomized controlled trial. *Atherosclerosis* 2010; 208: 228-33.
 29. Mack DR, Michail S, Wei S i wsp. Probiotics inhibit enteropathogenic *E. coli* adherence in vitro by inducing intestinal mucin gene expression. *American Journal of Physiology* 1999; 276: 941-50.
 30. Bourriaud C, Robins RJ, Martin L i wsp. Is mainly fermented to butyrate by human intestinal microfloras but inter-individual variation is evident. *Journal of Applied Microbiology* 2005; 99: 201-12.
 31. Stones DH, Krachler AM. Fatal attraction: how bacterial adhesins affect host signaling and what we can learn from them. *International Journal of Molecular Sciences* 2015; 16: 2626-40.
 32. Mangell P, Nejdfor P, Wang M i wsp. *Plantarum* 299v inhibits *Escherichia coli*-induced intestinal permeability. *Digestive Diseases and Sciences* 2002; 47: 511-6.
 33. Ghoshal UC, Ghoshal U, Rahman MM i wsp. Post-infection functional gastrointestinal disorders following coronavirus disease-19: A case-control study [published online ahead of print, 2021 Oct 20]. *J Gastroenterol Hepatol* 2021; 10.
 34. Ducrotté P, Sawant P, Jayanthi V. Clinical trial: *Lactobacillus plantarum* 299v (DSM 9843) improves symptoms of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2012; 18(30): 4012-8.
 35. Marlicz W, Skonieczna-Żydecka K, Krynicka P i wsp. Probiotyki w zespole jelita nadwrażliwego – czy poszukiwanie odpowiedniego szczepu już się zakończyło? Szybki przegląd istniejących wytycznych i zaleceń. *Gastroenterology Review* 2021; 1-16.

Adres do korespondencji:

dr Konrad Lewandowski
 Klinika Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii
 z Pododdziałem Leczenia
 Nieswoistych Chorób Zapalnych Jelit
 Centralny Szpital Kliniczny
 Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji
 ul. Wołoska 137, 02-507 Warszawa
 e-mail: dr.k.lewandowski@icloud.com