

! Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

IWONA JAŃCZEWSKA | IWONA DOMŻAŁSKA-POPADIUK

KOLONIZACJA PRZEWODU POKARMOWEGO NOWORODKÓW ORAZ WPŁYW CZYNNIKÓW MODYFIKUJĄCYCH MIKROBIOTĘ JELITOWĄ NA ZACHOWANIE ZDROWIA

COLONIZATION OF THE GASTROINTESTINAL TRACT IN NEONATES AND THE INFLUENCE OF FACTORS CHANGING GUT MICROBIOTA ON HUMAN HEALTH

STRESZCZENIE: Mikrobiota jelitowa wpływa na wiele aspektów ludzkiej fizjologii. Zawiera geny, które nie występują w komórkach ssaków, a mimo to są niezbędne do utrzymania zdrowia. Rodzaj mikroflory nabytej we wczesnym okresie życia jest krytyczny dla rozwoju odpowiedzi immunologicznej i tolerancji pokarmowej. Kolonizacja przewodu pokarmowego przez niekorzystne dla organizmu drobnoustroje prowadzi do uszkodzenia błony śluzowej jelita i stymuluje odpowiedź zapalną, a w dalszych okresach życia – rozwój chorób alergicznych i autoimmunologicznych. Duże nadzieje wiąże się z zastosowaniem prebiotyków i probiotyków w celu prewencji różnych schorzeń. Jakkolwiek wyniki badań pozostają niejednoznaczne co do ich skuteczności, w profilaktyce alergii w wytycznych GLAD-P z 2015 roku sugeruje się, iż stosowanie probiotyków może przynieść korzystny efekt w zmniejszeniu ryzyka wystąpienia atopowego zapalenia skóry. Przyjmowanie probiotyków zalecane jest: u kobiet w ciąży, jeśli potomstwo jest w grupie ryzyka wystąpienia alergii; u kobiet karmiących piersią dzieci z grupy ryzyka wystąpienia alergii oraz u dzieci z grupy ryzyka wystąpienia alergii.

SŁOWA KLUCZOWE: alergia, kolonizacja postnatalna, martwicze zapalenie jelit, mikrobiota jelitowa, noworodek, probiotyki

ABSTRACT: Gut microbiota influences many aspects of human physiology. Contains genes that do not occur in mammals' cells, but still are necessary to maintain health. Early microbiota colonization is critical for development of immune response and oral food tolerance. Inappropriate colonization of the gastrointestinal tract leads to mucous membrane alteration, modulates inflammatory systemic response and influences development of sensitization and autoimmune diseases. Probiotics and prebiotics therapies represent a hopeful way to prevent various disorders. However, current evidences and their effectiveness remain ambiguous, 2015 GLAD-P guidelines suggest that using probiotics for allergy prevention may benefit in decreasing the risk of eczema. Therefore, the guidelines suggest using probiotics in pregnant women at risk of having an allergic child, at breastfeeding women having child at high risk of developing allergy and at infants at high risk of developing allergy.

KEY WORDS: allergy, gut microbiota, necrotizing enterocolitis, neonate, postnatal colonization, probiotics

Klinika Neonatologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

✉ IWONA JAŃCZEWSKA
Klinika Neonatologii,
Gdański Uniwersytet Medyczny,
ul. Kliniczna 1A, 80-402 Gdańsk,
e-mail: ijan@gumed.edu.pl

Wpłynęło: 13.09.2016

Zaakceptowano: 28.09.2016

DOI: [dx.doi.org/10.15374/FZ2016053](https://doi.org/10.15374/FZ2016053)

WSTĘP

Ciało człowieka jest środowiskiem życia dla wielu bakterii, z których większość zasiedla przewód

pokarmowy [1]. Mikroflora jelit wpływa na wiele aspektów ludzkiej fizjologii. Zawiera geny, które nie występują w komórkach ssaków, a mimo to są niezbędne do utrzymania zdrowia [2].

! Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

W 2007 roku powstała ogólnosiwiatowa inicjatywa HMP (ang. Human Microbiome Project), mająca na celu poznanie genomów mikroorganizmów jako składników genomu człowieka, kształtujących jego metabolizm, oraz ich wpływu na procesy fizjologiczne, a także skłonność do zapadalności na różne choroby [3]. Zgodnie z założeniami HMP, termin „mikrobiom” stosuje się w odniesieniu do genomów wszystkich mikroorganizmów dzielących przestrzeń życiową człowieka, zaś zespół tych mikroorganizmów określa się mianem mikrobioty [3, 4].

PRENATALNA EKSPOZYCJA NA MIKROORGANIZMY

Okres noworodkowy jest decydujący dla prawidłowego zasiedlenia się mikroorganizmów w jelicie. Do niedawna sądzono, że przewód pokarmowy zdrowego noworodka jest jałowy. Pojawiły się jednak doniesienia, zgodnie z którymi środowisko wewnątrzmaciczne nie jest sterylne – bakterie były wykrywane w płynie owodniowym, błonach płodowych i łożysku [5, 6]. Jimenez i wsp. potwierdzili obecność w smółce mysich noworodków znakowanego DNA bakterii uprzednio podawanych matce [7]. Zatem już wewnątrzmacicznie człowiek ma do czynienia ze stymulowaniem układu immunologicznego antygenami pochodzącymi z bakterii od matki.

Po porodzie układ odpornościowy noworodka i niemowlęcia musi zmierzyć się z chorobotwórczymi patogenami, a także uzyskać tolerancję na pokarm. Prawidłowa kolonizacja przewodu pokarmowego jest kluczowa w celu wykształcenia mechanizmów obronnych przeciwko zakażeniom, ponadto moduluje wrażliwość układu odpornościowego gospodarza na własne oraz obce antygeny [8, 9].

Rozwój prawidłowej mikrobioty zależy od ilości i rodzaju bakterii nabytych podczas porodu. Liczne dane z literatury wskazują, iż rodzaj mikroflory nabytej we wczesnym okresie życia ma ogromne znaczenie dla rozwoju odpowiedzi immunologicznej i tolerancji. W tym kontekście najlepszą drogą porodu jest poród pochwy. U dzieci urodzonych za pomocą cięcia cesarskiego udowodniono częstsze występowanie biegunki w pierwszym roku życia, atopowego zapalenia skóry (AZS), astmy i otyłości [10–13].

Mikrobiota u kobiety w ciąży podlega zmianom. W I trymestrze przypomina tę spotykaną u nieciążarnych kobiet [14]. W późniejszym okresie ciąży flora bakteryjna staje się mniej obfita i mniej różnorodna, z wybitną przewagą bakterii z rodzaju *Lactobacillus* (*Lactobacillus iners*, *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus jensenii* oraz *Lactobacillus johnsonii*), w mniejszej ilości obecne są też bakterie z rodzajów *Clostridium*, *Bacteroides* oraz *Actinomyces* [15, 16]. Flora bakteryjna noworodków urodzonych naturalnie bardzo przypomina tę spotykaną u matki.

W ciągu pierwszej doby życia dziecka dolne partie przewodu pokarmowego są zasiedlane przez bakterie tlenowe i względnie beztlenowe z rodzajów: *Escherichia*, *Enterococcus*, *Staphylococcus* i *Lactobacillus*. Po kilku dniach florą dominującą stają się pałeczki z rodzajów *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*.

Wykrywane są również drobnoustroje z rodzajów: *Bacteroides*, *Clostridium* i *Eubacterium* [13].

WYBRANE FUNKCJE MIKROBIOTY JELITOWEJ

Mikrobiota jelitowa odgrywa zasadniczą rolę w zachowaniu zdrowia i homeostazy organizmu gospodarza. Do najważniejszych funkcji mikroorganizmów jelitowych należą m.in.: stymulacja rozwoju układu immunologicznego, modulacja ekspresji genów odpowiedzialnych za wzmacnianie bariery jelitowej i angiogenezę oraz pourodzeniowy rozwój i dojrzewanie przewodu pokarmowego [17].

Mikroflora jelitowa spełnia wiele zadań metabolicznych, jest odpowiedzialna za produkcję witamin oraz trawienie nieprzyswajalnych dla człowieka węglowodanów do cukrów prostych i krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (ang. short-chain fatty acid – SCFA), będących dodatkowym źródłem energii dla komórek gospodarza. SCFA dostarczają energię kolonocytom, przez co stymulują wzrost i różnicowanie nabłonka jelitowego, posiadają też właściwości immunomodulujące poprzez hamowanie nieprawidłowych reakcji zapalnych w błonie śluzowej jelita. Zaobserwowano korzystny wpływ krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych na przemiany metaboliczne w cukrzycy typu 2, w tym na: wydzielanie glukagonopodobnego peptydu-1 (ang. glukagon-like peptide – GLP-1), regulację poziomu glukozy w surowicy krwi oraz insulinooporność. Flora saprofityczna, konkurując z bakteriami patogennymi o składniki odżywcze oraz miejsce przylegania do nabłonka jelita, stanowi ochronę przed zakażeniami enteropatogennymi bakteriami [9, 18–20]. Jest źródłem niezliczonych antygenów stale stymulujących jelitowy układ immunologiczny (ang. gut-associated lymphoid tissue – GALT), wspomagając tym samym prawidłowy rozwój jelitowego układu chłonnego, rozwój i różnicowanie komórek NK (ang. natural killers) oraz plazmocytów. Komórki plazmatyczne, znajdujące się w blaszce właściwej (lamina propria – LP) ściany jelita, pod wpływem flory jelitowej produkują wydzielniczą immunoglobulinę klasy A (ang. sekretory immunoglobulin A – sIgA). Jest ona kluczowym elementem odporności humoralnej przewodu pokarmowego i stanowi obronę błony śluzowej jelita przed wtargnięciem bakterii ze środowiska [21]. Moreau już w 1988 roku udowodnił zmniejszoną ilość plazmocytów produkujących sIgA u wyjąłowionych (germ-free) myszy. Skolonizowanie tych myszy nawet tylko jednym gatunkiem bakterii powodowało znaczący wzrost

! Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

produkcji sIgA [22]. Utrzymanie równowagi między mikrobiotą jelitową a gospodarzem ma fundamentalne znaczenie w celu zachowania zdrowia. Obecność mikrobioty przyczynia się do rozwoju tolerancji immunologicznej w stosunku do bakterii saprofitycznych, przy jednoczesnej identyfikacji i likwidacji drobnoustrojów patogennych poprzez stymulowanie odpowiedniej reakcji odpornościowej. Mikrobiota wpływa na zjawisko homeostazy immunologicznej, regulując liczebność i stosunek względem siebie różnych populacji limfocytów, np. stymulując prozapalne limfocyty Th17 w celu zwalczania bakterii patogennych. Bakterie z rodzaju *Bifidobacterium*, zwłaszcza gatunek *Bifidobacterium infantis*, indukują rozwój limfocytów regulatorowych – Treg – zapobiegających nieprawidłowej odpowiedzi immunologicznej oraz sprzyjających rozwijaniu tolerancji pokarmowej [9, 17–19]. Mikroorganizmy jelitowe utrzymują równowagę pomiędzy limfocytami Th1 a Th2, wpływając na ujawnienie się bądź nie chorób atopowych [9, 11].

Równowaga pomiędzy limfocytami prozapalnymi oraz regulatorowymi, uwarunkowana odpowiednim składem mikroflory jelitowej, decyduje o homeostazie immunologicznej jelita i zapobiega wystąpieniu chorób z grupy nieswoistych zapaleń jelit w późniejszych okresach życia [17, 20].

Równowaga mikrobioty ma też wpływ na dojrzewanie i funkcję przewodu pokarmowego. Na modelu zwierzęcym wykazano, że u myszy pozbawionych flory jelitowej (germ-free) obserwowano zmiany strukturalne jelit, takie jak obniżoną liczbę kosmków jelitowych, co zmniejszało powierzchnię wchłaniania i osłabiało odnowę komórkową nabłonka jelitowego w porównaniu do skolonizowanych myszy. U skolonizowanych myszy obserwowano szybszy pasaż jelitowy – w odróżnieniu od osobników germ-free. Dowodzić to może wpływu mikrobioty na motorykę przewodu pokarmowego [23].

CZYNNIKI WPŁYWAJĄCE NA KSZTAŁTOWANIE SIĘ MIKROBIOTY JELITOWEJ

Kształtowanie się mikrobioty jelitowej zależy od wielu czynników, najważniejsze z nich to: droga porodu (poród drogami natury czy przez cięcie cesarskie), sposób karmienia (pokarmem naturalnym czy mieszką sztuczną), środowisko, stosowanie leków (zwłaszcza antybiotyków i inhibitorów pompy protonowej) oraz warunki higieny [13].

Droga porodu wpływa na rodzaj i liczbę bakterii nabytych przez noworodka.

Podczas porodu naturalnego noworodek styka się z florą bakteryjną pochwy oraz przewodu pokarmowego matki. U tych dzieci florą dominującą są: *Lactobacillus*, *Prevotella*, *Escherichia*, *Enterococcus*, *Bacteroides* i *Bifidobacterium* [13, 15, 16, 24].

Jałowe środowisko sali operacyjnej, z jakim spotyka się dziecko podczas porodu przez cięcie cesarskie, pozbawia je kontaktu z naturalną mikroflorą matki. Powoduje to kolonizację bakteriami ze środowiska szpitalnego oraz ze skóry matki. Mikroflora przewodu pokarmowego przypomina ekosystem bakterii znajdujących się na skórze, zawiera przede wszystkim bakterie z rodzajów: *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, *Propionibacterium* i *Clostridium* [25, 26]. Noworodki urodzone za pomocą cięcia cesarskiego są skolonizowane mniejszą ilością bakterii (w porównaniu do noworodków z porodu pochwowego), a kolonizacja przez *Bifidobacterium* może być opóźniona nawet do 6. miesiąca życia. W jednej z analiz u dzieci urodzonych drogą cięcia cesarskiego stwierdzono nieobecność w mikroflorze jelitowej bifidobakterii, podczas gdy u noworodków z porodu pochwowego dominującą florą były bakterie *Bifidobacterium longum* i *Bifidobacterium catenulatum* [13, 25].

Dodatkowo po cięciu cesarskim utrudniony jest pierwszy bezpośredni kontakt skóry noworodka ze skórą matki, jak również przebywanie ich w jednym pokoju w systemie rooming-in. Opóźnia to rozpoczęcie karmienia naturalnego i sprzyja kolonizacji jelit dziecka niekorzystnymi bakteriami z otoczenia.

Odmienność flory bakteryjnej przewodu pokarmowego noworodków urodzonych przez cięcie cesarskie wiąże się z częstszym występowaniem u nich biegunki, chorób alergicznych, a w późniejszych okresach życia także: celiakii, cukrzycy typu 1, otyłości oraz chorób zapalnych przewodu pokarmowego (ang. inflammatory bowel diseases – IBD) [13, 20].

Wzór kolonizacji noworodków urodzonych przedwcześnie różni się istotnie od spotykanego u zdrowych доноśzonych noworodków. Ta odmienna kolonizacja jest spowodowana: izolacją dziecka od matki, szerokim stosowaniem antybiotyków w oddziale intensywnej terapii noworodków i u matki przed porodem oraz częstszym karmieniem sztucznym. U wcześniaków proces kolonizacji jelit jest opóźniony, obserwuje się znacznie mniejszą ilość bakterii *Bifidobacterium* i *Lactobacillus*, ze zwiększoną ilością bakterii z rodzajów: *Staphylococcus*, *Enterococcus* i *Clostridium*. Dysbioza jelitowa, obok wielu innych różnorodnych zaburzeń, może mieć istotne znaczenie dla rozwoju martwiczego zapalenia jelit (ang. necrotizing enterocolitis – NEC) u wcześniaków [13, 27–29]. U dzieci z NEC zaobserwowano zmniejszoną różnorodność mikrobioty z przewagą *Proteobacterium* (w porównaniu do tych dzieci, u których martwicze zapalenie jelit nie wystąpiło), były też one dłużej leczone antybiotykami, co znacząco przyczyniało się do zaburzeń mikroflory jelitowej [30].

Sposób karmienia jest kolejnym czynnikiem wpływającym na drobnoustroje kolonizujące przewód pokarmowy noworodków. Mleko matki można określić jako naturalny synbiotyki. Zawiera zarówno probiotyki, jak i prebiotyki;

! Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

przede wszystkim oligosacharydy, które promują wzrost korzystnych bakterii z rodzaju *Bifidobacterium* i *Lactobacillus*. U dzieci karmionych piersią następuje szybki wzrost liczby bakterii z rodzaju *Bifidobacterium*, które stają się florą dominującą i mogą stanowić nawet 60–90% bakterii w stolcu. Produkty fermentacji tych bakterii chronią przewód pokarmowy przed patogennymi szczepami *E. coli* i *C. perfringens* [13, 18, 31]. Szczególną rolę odgrywa siara. W porównaniu z mlekiem dojrzalym zawiera więcej białka i witaminy A, mniej zaś tłuszczu i laktozy. Dzięki temu przyspiesza wydalanie smółki i zapobiega żółtacze noworodków. Zawiera bakterie z rodzaju *Bifidobacterium* i *Lactobacillus* oraz znaczną ilość oligosacharydów (które promują wzrost tych bakterii), wysoki poziom przeciwciał (wydzielniczą immunoglobulinę klasy A – IgA), cytokin i czynników przeciwzapalnych. Karmienie siarą sprzyja kolonizacji florą fizjologiczną jelit noworodka oraz kształtowaniu się prawidłowej odpowiedzi immunologicznej. Opóźnione wydzielanie siary u matki po cięciu cesarskim oraz odraczenie karmienia naturalnego wpływa niekorzystnie na rozwój mikroflory noworodka [31].

Flora bakteryjna przewodu pokarmowego noworodków i niemowląt karmionych sztucznie jest bardziej zróżnicowana, ale zawiera nawet do 10 razy mniej pałeczek fermentacji mlekowej, natomiast więcej bakterii z rodzaju *Bacteroides* i *Enterobacter* oraz *Clostridium* [13, 31].

Stosowanie antybiotyków ma katastrofalny wpływ na mikrobiotę jelitową. Leczenie antybiotykami o szerokim spektrum przyczynia się do znacznego zmniejszenia liczby bakterii z grupy *Bacteroides*, z jednoczesowym konkurencyjnym wzrostem *Firmicutes*. Przedłużone stosowanie antybiotyków, zwłaszcza u wcześniaków, promuje wzrost patogenów – takich jak *Clostridium* i *Klebsiella* – które mogą stać się przyczyną sepsy noworodkowej. Obniżenie liczby oraz zmniejszenie różnorodności mikroflory jelitowej jest obserwowane najczęściej u dzieci poniżej pierwszego roku życia [32].

U noworodków i niemowląt leczonych antybiotykami obserwuje się spadek liczebności bakterii z rodzaju *Bifidobacterium* oraz z gatunku *B. fragilis*. Również u dorosłych liczba i różnorodność bakterii dramatycznie spada tydzień po kuracji antybiotykowej. Odbudowa flory bakteryjnej przewodu pokarmowego może trwać nawet do 6–10 miesięcy. W niektórych doniesieniach podaje się, że niekiedy trwa to nawet do 4 lat [13, 32, 33].

Już krótki kurs antybiotykoterapii w okresie noworodkowym przy użyciu małych dawek penicyliny zaburza skład i ilość mikrobioty gospodarza na bardzo długi okres. Również leczenie antybiotykami matki podczas ciąży oraz stosowanie antybiotykowej profilaktyki śródporodowej niekorzystnie zmienia skład mikroflory jelitowej noworodka. Odnowa oraz powrót do początkowego składu mikrobioty nie zawsze są możliwe do osiągnięcia, przez co użycie

antybiotyków we wczesnym okresie życia wywiera długotrwały wpływ na metabolizm gospodarza [34, 35].

DYSBIOZA

Zaburzenia ilościowe, a także jakościowe w składzie mikroflory jelitowej – dysbioza jelitowa – mogą zwiększać ryzyko wystąpienia wielu chorób m.in.: zakażeń szpitalnych, martwiczego zapalenia jelit u wcześniaków, otyłości i chorób autoimmunologicznych. Wiąże się też z częstszym występowaniem nieswoistych zapaleń jelit [29, 36–40].

Kolonizacja przewodu pokarmowego przez нефizjologiczne drobnoustroje zaburza i opóźnia dojrzewanie systemu odpornościowego oraz wywołuje zaburzenie równowagi między limfocytami TH1 i TH2, co wiąże się z częstszym występowaniem chorób atopowych, w tym atopowego zapalenia skóry oraz astmy [11, 26].

Pojawia się również coraz więcej danych dotyczących związku między składem mikrobioty a zaburzeniami z kręgu autyzmu [41].

Czynniki wpływające na zaburzenia mikrobioty to m.in.: mniejsze narażenie na mikroorganizmy (nadmierna higiena, poród przez cięcie cesarskie), czynniki genetyczne, dieta, antybiotyki [42, 43].

Ponieważ u podłoża coraz większej ilości chorób leży dysbioza jelitowa, można mówić o programowaniu mikrobiologicznym (ang. microbial programming) [14].

PROBIOTYKI

Jak już wspomniano, zaburzenia i zmiany składu mikroflory przyczyniają się do ujawnienia wielu chorób. Poszukuje się więc sposobów na naprawę/odbudowę mikrobioty jelitowej, co mogłoby zapobiegać wystąpieniu, a w niektórych przypadkach nawet stanowić terapię wielu ze schorzeń. Duże nadzieje wiąże się z zastosowaniem probiotyków w prewencji chorób alergicznych.

Choroby alergiczne stają się coraz większym problemem na całym świecie. Sugeruje się, że do zwiększenia częstości ich występowania przyczynia się między innymi poprawa higieny, przez co jelitowy układ immunologiczny człowieka nie jest dostatecznie stymulowany we wczesnym dzieciństwie. Wykazano różnice w składzie mikrobioty między osobami cierpiącymi na choroby alergiczne oraz osobami zdrowymi. Chorzy mają więcej bakterii z rodzaju *Clostridium*, natomiast mniej z rodzaju *Bifidobacterium* [20, 43, 44].

Probiotyki to żywe drobnoustroje, które – podawane w odpowiednich ilościach – wywołują korzystny efekt u gospodarza [45].

Nie należy traktować wszystkich znanych i dostępnych probiotyków jednakowo. Właściwości probiotyków

! Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

są szczeplone, a tylko niektóre z nich mogą wywierać korzystny efekt. Jedne są przydatne w zapobieganiu i leczeniu infekcji, podczas gdy inne mogą być wykorzystywane do zapobiegania i leczenia schorzeń alergicznych oraz zapalnych. Do najpowszechniej znanych i stosowanych należą probiotyki z rodzajów: *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* i *Saccharomyces* [46–48]. Najlepiej ocenionym probiotykiem w dobrze zaplanowanych badaniach jest *Lactobacillus rhamnosus* ATTC 53103 (*Lactobacillus* GG – LGG). Udokumentowano jego skuteczność w leczeniu ostrej biegunki infekcyjnej oraz w zapobieganiu biegunce poantybiotykowej [47, 48].

W celu zapobiegania atopii podejmowane są próby stosowania probiotyków już w okresie prenatalnym. Jednak wyniki badań są niejednoznaczne. W badaniu Boyle'a LGG podawano kobietom ciężarnym (począwszy od 36. tygodnia ciąży, aż do dnia porodu), oceniając wystąpienie wyprysku alergicznego u ich dzieci. Nie wykazano jednak wpływu stosowania probiotyków na zmniejszenie ryzyka wystąpienia wyprysku u potomstwa [49]. Inni badacze podawali koktajl z czterech probiotyków i prebiotyku kobietom ciężarnym oraz ich dzieciom do 6. miesiąca życia. W grupie badanej nie stwierdzono zmniejszenia ryzyka wystąpienia astmy ani alergicznego nieżytu nosa, ale u dzieci w wieku 2 lat potwierdzono zmniejszenie ryzyka rozwoju wyprysku, w tym również wyprysku atopowego u dzieci z grupy ryzyka atopii [50]. Podobne wyniki otrzymał Kalliomaki, który w badaniu podawał LGG kobietom ciężarnym oraz ich dzieciom do 6. miesiąca życia. Wśród dzieci otrzymujących *Lactobacillus* GG stwierdzono mniejsze ryzyko rozwoju wyprysku w 2. i 4. roku życia – w porównaniu z grupą otrzymującą placebo [51, 52]. U dzieci w wieku 7 lat ryzyko to pozostawało zmniejszone, jednak nie dotyczyło to prawdopodobieństwa wystąpienia astmy ani alergicznego nieżytu nosa [53]. Konieczne są zatem dalsze badania w celu oceny skuteczności probiotyków w zapobieganiu alergii.

Pomimo kontrowersyjnych wyników dotychczasowych badań nad użyciem probiotyków w profilaktyce alergii, w wytycznych GLAD-P z 2015 roku (ang. Guidelines for Allergic Diseases Prevention), opracowanych przez WAO (ang. World Allergy Organization) i Mc Master University sugeruje się, iż stosowanie probiotyków może przynieść korzystny efekt w zmniejszeniu ryzyka wystąpienia atopowego zapalenia skóry. W związku z tym zaleca się stosowanie tych preparatów w następujących grupach: u kobiet w ciąży, jeśli potomstwo jest w grupie ryzyka wystąpienia alergii (tzn. atopię udokumentowano u rodziców i/lub rodzeństwa); u kobiet karmiących piersią dzieci z grupy ryzyka wystąpienia alergii oraz u dzieci z grupy ryzyka wystąpienia alergii [54].

Badania dotyczące stosowania probiotyków w celu zapobiegania NEC u wcześniaków z bardzo małą urodzeniową masą ciała przynoszą obiecujące wyniki. Co prawda prowadzone są za pomocą niejednakowej metodologii oraz z użyciem różnorodnych gatunków bakterii, co utrudnia ocenę skuteczności poszczególnych probiotyków. Niemniej uważa się, że probiotyki wywierają korzystny efekt w zapobieganiu NEC dzięki tworzeniu bariery mikrobiologicznej, utrudniając patogenom ze środowiska kolonizację przewodu pokarmowego noworodka oraz wzmacniając barierę jelitową i tym samym zapobiegając translokacji bakterii ze światła jelita [55]. W zapobieganiu martwiczego zapalenia jelit również ważną rolę odgrywa zróżnicowanie mikroflory jelitowej. W jednym z badań wykazano, że mikroflora dzieci z NEC była mniej zróżnicowana w porównaniu do mikroflory noworodków bez tego schorzenia, a florą dominującą były proteobakterie. U dzieci tych stwierdzano również dłuższy czas stosowania antybiotyków bezpośrednio po urodzeniu [55].

PODSUMOWANIE

Mikrobiota jelitowa wpływa na rozmaite aspekty ludzkiej fizjologii oraz na zapadalność na wiele chorób – nie tylko w obrębie przewodu pokarmowego, lecz także ogólnoustrojowych, których związek z zaburzeniami mikroflory jelitowej pozostawał dotychczas nieznanym.

Zachwianie równowagi bakteryjnej przewodu pokarmowego noworodka ma długotrwałe skutki zdrowotne, gdyż mikroflora jelitowa odgrywa znaczącą rolę w rozwoju i dojrzewaniu układu immunologicznego dziecka. W programowaniu immunologicznym człowieka bardzo ważne znaczenie ma ekspozycja na mikroorganizmy w najwcześniejszym okresie życia. W niektórych pracach autorzy dowodzą, że dojrzewanie układu odpornościowego dziecka i produkcja różnorodnych cytokin o kluczowym znaczeniu dla układu odpornościowego zachodzą tylko po porodzie pochwowym.

Duże nadzieje wiąże się z zastosowaniem prebiotyków i probiotyków w celu zapobiegania różnym chorobom. Wyniki badań pozostają niejednoznaczne co do ich skuteczności, jednak znajomość czynników modulujących mikroflorę jelitową powinna mieć wpływ na podejmowanie różnorodnych działań promujących jej prawidłowe kształtowanie się (poród naturalny, karmienie naturalne), przy jednoczesnym unikaniu czynników przyczyniających się do dysbiozy jelitowej (nadużywanie antybiotyków, pochopne wykonywanie cięć cesarskich). Może mieć to długotrwały wpływ na zdrowie dziecka.

KONFLIKT INTERESÓW: nie zgłoszono.

! Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

PIŚMIENICTWO

- Aziz RK. A hundred-year-old insight into the gut microbiome! *Gut Pathog* 2009;1(1):21.
- Carroll IM, Threadgill DW, Threadgill DS. The gastrointestinal microbiome: a malleable, third genome of mammals. *Mamm Genome* 2009;20(7):395–403.
- Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JI. The human microbiome project. *Nature* 2007;449(7164):804–810.
- Zhu B, Wang X, Li L. Human gut microbiome: the second genome of human body. *Protein Cell* 2010;1(8):718–725.
- Jiménez E, Fernández L, Marín ML et al. Isolation of comensal bacteria from umbilical cord blood of healthy neonates born by cesarean section. *Curr Microbiol* 2005;51(4):270–274.
- Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med* 2014;6(237):237–265.
- Jiménez E, Marín ML, Martín R et al. Is meconium from healthy newborns actually sterile? *Res Microbiol* 2008;159(3):187–193.
- Sudo N, Sawamura S, Tanaka K, Aiba Y, Kubo C, Koga Y. The requirement of intestinal bacterial flora for the development of an IgE production system fully susceptible to oral tolerance induction. *J Immunol* 1997;159(4):1739–1745.
- Mazmanian SK, Liu CH, Tzianabos AO, Kasper DL. An immunomodulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system. *Cell* 2005;122(1):107–118.
- Häkansson S, Källén K. Caesarean section increases the risk of hospital care in childhood for asthma and gastroenteritis. *Clin Exp Allergy* 2003;33(6):757–764.
- Kero J, Gissler M, Grönlund MM et al. Mode of delivery and asthma: is there a connection? *Pediatr Res* 2002;52(1):6–11.
- Van Nimwegen FA, Penders J, Stobberingh EE et al. Mode and place of delivery, gastrointestinal microbiota, and their influence on asthma and atopy. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128(5):948–955.
- Penders J, Thijs C, Vink C et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics* 2006;118(2):511–521.
- Koren O, Goodrich JK, Cullender TC et al. Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy. *Cell* 2012;150(3):470–480.
- Romero R, Hassan SS, Gajer P et al. The composition and stability of the vaginal microbiota of normal pregnant women is different from that of non-pregnant women. *Microbiome* 2014;2(1):4.
- Aagaard K, Riehle K, Ma J et al. A metagenomic approach to characterization of the vaginal microbiome signature in pregnancy. *PLoS One* 2012;7(6):e36466.
- Goulet O. Potential role of the intestinal microbiota in programming health and disease. *Nutr Rev* 2015;73(Suppl. 1):S32–S40.
- Weng M, Walker WA. The role of gut microbiota in programming the immune phenotype. *J Dev Orig Health Dis* 2013;4(3):203–214.
- Olszewska J, Jagusztyn-Krynicka EK. Human microbiome project – mikroflora jelit oraz jej wpływ na fizjologię i zdrowie człowieka. *Post Mikrobiol* 2012;51(4):243–256.
- de Vos 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.
- Forchielli ML, Walker WA. The role of gut-associated lymphoid tissues and mucosal defence. *Br J Nutr* 2005;93(Suppl. 1):S41–S48.
- Moreau MC, Ducluzeau R, Guy-Grand D, Muller MC. Increase in the population of duodenal immunoglobulin A plasmocytes in axenic mice associated with different living or dead bacterial strains of intestinal origin. *Infect Immun* 1978;21(2):532–539.
- Kashyap PC, Marcobal A, Ursell LK et al. Complex interactions among diet, gastrointestinal transit, and gut microbiota in humanized mice. *Gastroenterology* 2013;144(5):967–977.
- Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M. 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.
- Biasucci G, Benenati B, Morelli L, Bessi E, Boehm G. Cesarean delivery may affect the early biodiversity of intestinal bacteria. *J Nutr* 2008;138(9):1796S–1800S.
- Biasucci G, Rubini M, Riboni S, Morelli L, Bessi E, Retetangos C. Mode of delivery affects the bacterial community in the newborn gut. *Early Human Dev* 2010;86(Suppl. 1):S13–S15.
- Szewc M, Sieradzka K, Bartnicka A, Gałęcka M, Mazela J. Mikrobiota jelitowa i probiotyki a martwicze zapalenie jelit. *Stand Med Pediatr* 2016;13(4):701–710.
- Neu J, Walker WA. Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med* 2011;364(3):255–264.
- Elgin TG, Kern SL, McElroy SJ. Development of the neonatal intestinal microbiome and its association with necrotizing enterocolitis. *Clin Ther* 2016;38(4):706–715.
- Wang Y, Hoenig JD, Malin KJ et al. 16S rRNA gene-based analysis of fecal microbiota from preterm infants with and without necrotizing enterocolitis. *ISME J* 2009;3(8):944–954.
- Guaraldi F, Salvatori G. Effect of breast and formula feeding on gut microbiota shaping in newborns. *Front Cell Infect Microbiol* 2012;2:94.
- Faa G, Gerosa C, Fanni D, Nemolato S, van Eyken P, Fanos V. Factors influencing the development of a personal tailored microbiota in the neonate, with particular emphasis on antibiotic therapy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26(Suppl. 2):S35–S43.
- Jakobsson HE, Jernberg C, Andersson AF, Sjölund-Karlsson M, Jansson JK, Engstrand L. Short-term antibiotic treatment has differing long-term impacts on the human throat and gut microbiome. *PLoS One* 2010;5(3):e9836.
- Cox LM, Yamanishi S, Sohn J et al. Altering the intestinal microbiota during a critical developmental window has lasting metabolic consequences. *Cell* 2014;158(4):705–721.
- Arboleya S, Sánchez B, Milani C et al. Intestinal microbiota development in preterm neonates and effect of perinatal antibiotics. *J Pediatr* 2015;166(3):538–544.
- Jacob JA. In infants with necrotizing enterocolitis, gut dysbiosis precedes disease. *JAMA* 2016;315(21):2264–2265.
- Luoto R, Collado MC, Salminen S, Isolauri E. Reshaping the gut microbiota at an early age: functional impact on obesity risk? *Ann Nutr Metab* 2013;63(Suppl. 2):S17–S26.
- Houghteling PD, Walker WA. From birth to „immunohealth“, allergies and enterocolitis. *J Clin Gastroenterol* 2015;49(Suppl. 1):S7–S12.
- Khor B, Gardet A, Xavier RJ. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2011;474(7351):307–317.
- Morgan XC, Tickle TL, Sokol H et al. Dysfunction of the intestinal microbiome in inflammatory bowel disease and treatment. *Genome Biol* 2012;13(9):R79.
- Sherman MP, Zaghoulani H, Niklas V. Gut microbiota, the immune system, and diet influence the neonatal gut-brain axis. *Pediatr Res* 2015;77(1–2):127–135.
- Doré J, Blottière H. The influence of diet on the gut microbiota and its consequences for health. *Curr Opin Biotechnol* 2015;32:195–199.
- Prescott SL. Allergy: the price we pay for cleaner living? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90(Suppl. 3):S64–S70.
- Kalliomäki M, Kirjavainen P, Eerola E, Kero P, Salminen S, Isolauri E. Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107(1):129–134.
- Hill C, Guarner F, Reid G et al. Expert consensus document: the International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11(8):506–514.
- Szajewska H. What are the indications for using probiotics in children? *Arch Dis Child* 2016;101(4):398–403.
- Ashraf R, Shah NP. Immune system stimulation by probiotic microorganisms. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2014;54(7):938–956.
- Szajewska H, Guarino A, Hojsak I et al. Use of probiotics for management of acute gastroenteritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58(4):531–539.
- Boyle RJ, Ismail IH, Kivivouri S et al. *Lactobacillus* GG treatment during pregnancy for the prevention of eczema: a randomized controlled trial. *Allergy* 2011;66(4):509–516.
- Kukkonen K, Savilahti E, Haahtela T et al. Probiotics and prebiotic galacto-oligosaccharides in the prevention of allergic diseases: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119(1):192–198.
- Kalliomäki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001;357(9262):1076–1079.
- Kalliomäki M, Salminen S, Pousa T, Arvilommi H, Isolauri E. Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361(9372):1869–1871.
- Kalliomäki M, Salminen S, Pousa T, Isolauri E. Probiotics during the first 7 years of life: A cumulative risk reduction of eczema in a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119(4):1019–1021.
- Fiocchi A, Pawankar R, Cuervo-García C et al. World Allergy Organization – McMaster University guidelines for allergic disease prevention (GLAD-P): probiotics. *World Allergy Organ J* 2015;8(1):4.
- Zhou Y, Shan G, Sodergren E, Weinstock G, Walker WA, Gregory KE. Longitudinal analysis of the premature infant intestinal microbiome prior to necrotizing enterocolitis: a case-control study. *PLoS One* 2015;10(3):e0118632.