

PRACA POGLĄDOWA

CZY STOSOWANIE *LACTOBACILLUS RHAMNOSUS* GG MODYFIKUJE SKŁAD MIKROBIOTY JELITOWEJ U NOWORODKÓW I NIEMOWLĄT?

DOES *LACTOBACILLUS RHAMNOSUS* GG CHANGE INTENSTINAL MICROBIOTA IN NEWBORNS AND INFANTS?

✉ IWONA JAŃCZEWSKA, IWONA DOMŻALSKA-POPADIUK

Gdański Uniwersytet Medyczny



Iwona Jańczewska
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. M. Skłodowskiej-Curie 3a
80-210 Gdańsk
Tel.: 58 349 11 11

Wpłynęło: 08.06.2018
Zaakceptowano: 07.07.2018
Opublikowano on-line: 24.08.2018

Cytowanie: Jańczewska I, Domżańska-Popadiuk I. Czy stosowanie *Lactobacillus rhamnosus* gg modyfikuje skład mikrobioty jelitowej u noworodków i niemowląt? *Postępy Neonatologii* 2018;24(1):39–46.
doi: 10.31350/postepyneonatalogii/2018/1/PN2018002

Copyright by MAVIPURO Polska Sp. z o.o., Warszawa, 2018.
Wszystkie prawa zastrzeżone. Żadna część niniejszej publikacji nie może być powielana i rozpowszechniana w jakiegokolwiek formie i w jakikolwiek sposób bez zgody wydawcy.

STRESZCZENIE:

Mikrobiota jelitowa wpływa na wiele aspektów ludzkiej fizjologii, zawiera geny, które nie występują w komórkach ssaków, a są niezbędne do utrzymania zdrowia. Zaburzenie mikrobioty w krytycznym okresie życia (0–24 tydzień życia) ma długotrwały wpływ na funkcjonowanie układu immunologicznego. Poszukuje się więc sposobów naprawy mikrobioty jelitowej, to bowiem mogłoby zapobiegać wystąpieniu niektórych chorób. Duże nadzieje wiąże się z zastosowaniem probiotyków. Najczęściej stosowanymi u ludzi probiotykami są bakterie z rodzaju: *Lactobacillus* i *Bifidobacterium* oraz drożdże *Saccharomyces boulardii*. Najlepiej ocenionym probiotykiem jest *Lactobacillus rhamnosus* ATCC 53103 (*Lactobacillus* GG – LGG). Działa on antybakteryjnie i przeciwzapalnie, przyczynia się również do uzyskania tolerancji pokarmowej. Udowodniono jego skuteczność w zapobieganiu bieguncie infekcyjnej, poantybiotykowej i szpitalnej. Probiotyk ten ma także wpływ na zapobieganie NEC u wcześniaków. Zaleca się jednak ostrożność w stosowaniu probiotyków w grupie najmniejszych noworodków. Szczególne korzyści ze stosowania probiotyków mogą odnieść noworodki urodzone przedwcześnie, przez cięcie cesarskie oraz leczone antybiotykami. Dopasowywanie mikrobioty do ich potrzeb może polegać na stosowaniu probiotyków, ograniczaniu empirycznej antybiotykoterapii, promowaniu karmienia pokarmem naturalnym wszystkich noworodków.

SŁOWA KLUCZOWE: mikrobiota jelitowa, dysbioza jelitowa, *Lactobacillus rhamnosus* GG, probiotyki, wcześniak, karmienie naturalne

ABSTRACT:

The intestinal microbiota is important for many aspects of the human physiology. It contains genes that are now present in mammalian cells and that are essential for maintaining health. Problems with the microbiota in the critical period of life (0–24th week of life) have an long-lasting effect on the immune system. Thus, new ways of improving the intestinal microbiota could help prevent some diseases. The use of probiotics is promising in that respect. The *Lactobacillus* and

Bifidobacterium bacteria and the *Saccharomyces boulardii* fungi are the most commonly used probiotics in people. The *Lactobacillus rhamnosus* ATCC 53103 (*Lactobacillus* GG – LGG) is the best studied probiotic with an antibacterial and anti-inflammatory action. Moreover, *Lactobacillus rhamnosus* ATCC 53103 improves food tolerance and is effective in the treatment of infectious diarrhea, antibiotic-associated diarrhea, and nosocomial diarrhea. This probiotic is also used to prevent NEC in premature newborns. However, probiotics should be used with caution in the smallest newborns. Probiotics may be effective particularly in preterm newborns, newborns delivered via the cesarean section, and newborns who receive antibiotics. Actions important for preserving the microbiota include probiotic use, cautious use of empiric antibiotic therapy, and using natural formulas in all newborns.

KEY WORDS: intestinalmicrobiota, intestinaldysbiosis, *Lactobacillus rhamnosus* GG, probiotics, preterm newborn, natural formulas

Mikrobiota jelitowa wpływa na wiele aspektów ludzkiej fizjologii, zawiera geny, które nie występują w komórkach ssaków, a są niezbędne do utrzymania zdrowia. Jest to złożony ekosystem, reprezentowany przez ponad 1000 gatunków bakterii stanowiących około 3,3 miliona genów [1].

Identyfikacja krytycznego momentu oraz poznanie składu i funkcji mikrobioty może mieć kluczowe znaczenie dla podjęcia działań wspierających kształtowanie się mikrobioty lub zapobiegających jej niszczeniu. Uważa się, że osiem pierwszych tygodni życia dla noworodka donoszonego i około dwóch tygodni dla wcześniaka jest krytycznym okresem, tzw. oknem możliwości (a window of opportunity), w którym można wpłynąć na proces kolonizacji. Prawidłowa mikrobiota kształtuje się u zdrowego donoszonego noworodka, urodzonego drogami natury, najlepiej z porodu domowego, i karmionego piersią [2, 3].

ROLA MIKROBIOTY JELITOWEJ

Mikrobiota jelitowa odpowiada za produkcję witamin oraz trawienie nieprzyswajalnych dla człowieka węglowodanów do cukrów prostych oraz krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (SCFA – short-chain fatty acids). SCFA są źródłem energii dla kolonocytów, stymulują wzrost i różnicowanie nabłonka jelitowego, mają właściwości immunomodulujące przez hamowanie nieprawidłowych reakcji zapalnych w błonie śluzowej jelita [4, 5, 6]. Bakterie jelitowe, które konkurują z bakteriami patogennymi o składniki odżywcze i miejsce przylegania do nabłonka jelita, stanowią ochronę przed zakażeniami enteropatogennymi bakteriami. Mikrobiota wpływa na zjawiska homeostazy immunologicznej, reguluje bowiem liczebność i stosunek względem siebie różnych populacji limfocytów. Bakterie z rodzaju *Bifidobacterium* indukują rozwój limfocytów regulatorowych (Treg), które zapobiegają nieprawidłowej odpowiedzi immunologicznej oraz sprzyjają rozwojowi tolerancji pokarmowej. Mikroorganizmy jelitowe, utrzymując równowagę pomiędzy limfocytami Th1 a Th2, wpływają na ujawnienie

się chorób atopowych [6, 7]. Zaburzenia mikrobioty (dysbioza) sprzyjają ujawnieniu się chorób metabolicznych oraz alergicznych [8].

CZYNNIKI WPŁYWAJĄCE NA ROZWÓJ MIKROBIOTY JELITOWEJ

Do najważniejszych czynników kształtujących mikrobiotę pokarmową należą: genetyka gospodarza, rodzaj porodu, długość ciąży, sposób karmienia, stosowanie antybiotyków, inhibitorów pompy protonowej [1, 3, 9]. Wiele danych wskazuje na to, że środowisko wewnątrzmaciczne nie jest sterylne, a płód ma kontakt z mikrobiotą znajdującą się w łożysku i wodach płodowych jeszcze przed porodem [10, 11].

DROGA PORODU

Tuż po porodzie naturalnym mikrobiota dziecka przypomina mikrobiotę pochwy matki, a jeśli poród odbył się za pomocą cięcia cesarskiego – mikrobiotę skóry matki. Podczas porodu naturalnego noworodek styka się z florą bakteryjną pochwy i przewodu pokarmowego matki. Wzór kolonizacji przewodu pokarmowego nie jest przypadkowy. Pierwszymi bakteriami kolonizującymi jelito noworodka są bakterie tlenowe lub względnie beztlenowe, takie jak: *Escherichia coli*, *Enterococcus*, *Staphylococcus*, *Lactobacillus* i inne *Enterobacteriaceae*. Zużywając tlen, przygotowują warunki do dalszej kolonizacji bakteriami beztlenowymi z grupy *Actinobacteria* (przedstawiciel: *Bifidobacterium*), *Bacteroides*, *Clostridium*. U noworodków urodzonych drogami natury już od około trzeciego dnia życia zmniejsza się liczba bakterii z rodzaju *Clostridium* na korzyść *Bifidobacterium*, które stają się florą dominującą. Równie licznie są reprezentowane bakterie z rodzaju *Bacteroides*, natomiast mniejsza jest liczba bakterii z rodzaju *Firmicutes* (np. *Lactobacillus*) [12]. Mikrobiota dzieci urodzonych przez cięcie cesarskie jest mniej liczna i mniej zróżnicowana w porównaniu z mikrobiotą noworodków z porodu naturalnego. Zawiera głównie bakterie

z rodzaju *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, *Propionibacterium* i *Clostridium*, natomiast mniej jest bakterii z rodzaju *Bifidobacterium* i *Bacteroides*, przekazywanych pionowo w trakcie porodu naturalnego. Różnice te utrzymują się nawet przez sześć pierwszych miesięcy życia [12, 13, 14]. Wyniki badania opublikowanego w 2017 roku, porównującego mikrobiotę dzieci z porodów naturalnych i z cięć cesarskich, podają w wątpliwość dotychczasowe doniesienia, wykazują bowiem, że już w szóstym tygodniu życia nie ma różnicy w składzie mikrobioty niemowląt urodzonych drogami natury oraz przez cięcie cesarskie, i to niezależnie od sposobu karmienia [15]. W innej jednak pracy z 2017 roku wykazano, że największy wpływ na skład i różnorodność mikrobioty noworodka w pierwszych czterech tygodniach życia mają droga porodu oraz dojrzałość przy urodzeniu [14].

DIETA

Ważnym czynnikiem kształtującym mikrobiotę jelitową jest sposób karmienia. Mleko kobiece zawiera przeciwciała (wydzielniczą immunoglobulinę klasy A – sIgA), cytokiny i czynniki przeciwzapalne [16]. Podczas pierwszego tygodnia życia mikrobiota jelitowa donoszonego noworodka karmionego pokarmem kobiecym podlega zmianie: bakterie, które w większości pochodziły z pochwy matki, są zastępowane przez bakterie mające zdolność trawienia oligosacharydów mleka ludzkiego (HMO – human milk oligosaccharids) [17]. Taką zdolność, w znaczny sposób wpływającą na metabolizm mikrobiomu jelit noworodka [18], mają tylko *Bacteroides* i *Bifidobacterium*. HMO promują wzrost tych korzystnych bakterii. A produkty ich fermentacji chronią przewód pokarmowy przed patogennymi szczepami *Escherichia coli* i *Clostridium perfringens*. Dzięki karmieniu naturalnemu flora noworodków urodzonych za pomocą cięcia cesarskiego po około ośmiu tygodniach życia stopniowo upodabnia się do mikrobioty noworodków z porodu naturalnego, lecz „doganianie” może trwać nawet do 24 tygodni życia [14]. Szacuje się, że mleko kobiece zawiera 10^3 – 10^4 CFU/ml (colony-forming units) komórek bakteryjnych. Najczęściej izolowane gatunki to *Staphylococcus epidermidis*, *S. aureus*, *Streptococcus mitis*, *S. salivarius*, *S. lactarius*, *Lactobacillus salivarius*, *L. fermentum*, *L. gasseri*, *L. rhamnosus*, *Bifidobacterium bifidum*, *B. breve* [16, 19]. Wykazano, że w stolcach niemowląt karmionych wyłącznie mlekiem kobiecym dominują bakterie z rodzaju *Bifidobacterium* i *Lactobacillus*, obecne są bakterie znane jako probiotyki: *L. johnsonii*/*L. gasseri*, *L. paracasei*/*L. casei* i *B. longum*. U dzieci karmionych sztucznymi mieszankami jest nawet 10 razy mniej bakterii kwasu mlekowego, natomiast liczba *Clostridium perfringens*, *Granulicatella adiacens*, *Citrobacter* spp., *Enterobacter cloacae* jest podwyższona [9, 12]. Karmienie sztuczne wpływa na wzrost przepuszczalności ściany jelita dla alergenów pokarmowych [20].

NOWORODKI URODZONE PRZEDWCZEŚNIE

Wzór kolonizacji noworodków urodzonych przedwcześnie różni się od spotykanego u zdrowych donoszonych noworodków [5, 14, 21]. Kolonizacja jest opóźniona, pierwszymi bakteriami zasiedlającymi jelito wcześniaka są bakterie z rodzaju *Bacillus*, następnie pojawiają się *Gammaproteobacteria* i *Clostridia* [5]. Dopiero około 33–36 tygodnia wieku postkoniecznego pojawiają się beztlenowce *Firmicutes* i *Bacteroides*. Liczebność i różnorodność flory jelitowej jest zmniejszona, stwierdza się więcej bakterii potencjalnie patogennych [5, 21, 22]. Wykazano, że nawet u wcześniaków otrzymujących pokarm matki liczba *Bifidobacterium* i *Lactobacillus* przez długi czas jest zmniejszona [14]. Poza tym na kolonizację mają wpływ także inne czynniki: długość hospitalizacji, izolacja dziecka od matki i karmienie sztuczne, okresy całkowitego zaprzestania karmienia enteralnego oraz stosowanie antybiotyków i inhibitorów pompy protonowej na oddziale intensywnej terapii noworodków (OITN); czynniki te sprzyjają kolonizacji wieloopornymi szczepami szpitalnymi [14]. Wcześniaki bardzo często są urodzone za pomocą cięcia cesarskiego, a to również wpływa na skład mikrobioty [14, 23]. Dysbioza jelitowa (zaburzenia ilościowe i jakościowe w składzie mikroflory jelitowej), nadmierna odpowiedź zapalna, karmienie sztuczne, niedobór sIgA są wymieniane w etiopatogenezie martwiczego zapalenia jelit (NEC – necrotizing enterocolitis) [24]. Już od jednego do trzech tygodni przed wystąpieniem NEC obserwowano zachwianie równowagi mikrobioty jelitowej, polegające na znaczącym zwiększeniu się liczby bakterii z grupy *Proteobacteria*, z jednoczesnym spadkiem liczebności bakterii z grup *Firmicutes*, *Actinobacteria* i *Bacteroides*, natomiast u dzieci bez NEC *Firmicutes* były w przewadze w stosunku do *Proteobacteria* [24, 25, 26].

ANTYBIOTYKOTERAPIA

Stosowanie antybiotyków ma katastrofalny wpływ na mikrobiotę jelitową. U noworodków, u których po urodzeniu stosowano terapię ampicyliną w połączeniu z gentamycyną obserwowano spadek liczby bakterii z rodzaju *Bifidobacterium* i mniejszą ich różnorodność w porównaniu z grupą noworodków niepoddawanych antybiotykoterapii. Już nawet krótka antybiotykoterapia (2–5 dni) wpływała na liczebność oraz różnorodność tych bakterii. Zmiany w składzie mikrobioty były widoczne do ósmego tygodnia życia. W stolcach noworodków poddawanych leczeniu przez dziewięć dni nie wykazano obecności *Bifidobacterium* [27]. Przedłużone stosowanie antybiotyków, zwłaszcza u wcześniaków, promuje wzrost *Clostridium*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter* i *Pseudomonas*, które mogą stać się przyczyną sepsy noworodkowej [9, 24]. Wydłużanie antybiotykoterapii do pięciu dni i więcej zwiększa niebezpieczeństwo wystąpienia NEC

o 7% wraz z każdym dodatkowym dniem leczenia [28]. Podanie matce antybiotyków kilka godzin/dni przed porodem zmienia skład mikroflory noworodka, to jest zmniejsza liczbę oraz bioróżnorodność mikrobioty kolonizującej noworodka po urodzeniu [21]. Antybiotykoterapia, zmieniając skład mikrobioty, sprzyja zwiększeniu przepuszczalności ściany jelita dla alergenów pokarmowych [29].

PROBIOTYKI

Zaburzenia mikrobioty w krytycznym okresie życia (0–24 tydzień życia) ma długotrwały wpływ na układ immunologiczny oraz funkcję bariery jelitowej [30].

Poszukuje się więc sposobów na „naprawę” mikrobioty jelitowej, co mogłoby zapobiec wystąpieniu niektórych chorób. Duże nadzieje wiąże się z zastosowaniem probiotyków w prewencji różnorodnych stanów chorobowych.

Zgodnie z definicją ustaloną w 2014 roku przez International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) probiotyki to żywe drobnoustroje, które podawane w odpowiednich ilościach wywołują korzystny skutek u gospodarza. Najczęściej stosowanymi u ludzi probiotykami są bakterie z rodzaju: *Lactobacillus* i *Bifidobacterium* oraz drożdże *Saccharomyces boulardii*. Mogą one mieć postać leków, suplementów diety, a także być dodatkiem do żywności [31].

MECHANIZM DZIAŁANIA PROBIOTYKÓW

Bakterie probiotyczne produkują substancje przeciwdrobnoustrojowe: natlenek wodoru, kwasy organiczne, amoniak, bakteriocyny. Hamują w ten sposób rozwój patogenów w jelicie. Konkuruje z bakteriami patogennymi o miejsce przyleganie do nabłonka jelitowego i substancje odżywcze, aktywują produkcję defensyn i wydzielniczej sIgA [32]. Wspierają również prawidłową mikroflorę jelitową w procesie produkcji witamin, regulują ekspresję genów biorących udział w pozyskiwaniu energii z pożywienia i produkcję śluzu. Przez produkcję krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych wpływają na rozwój i hamowanie odpowiedzi zapalnej oraz ujawnienie się atopii [33].

Probiotyki powinny mieć określoną przynależność systematyczną, być genetycznie stabilne, produkować substancje przeciwbakteryjne (bakteriocyny), kwasy organiczne, stymulować system odpornościowy oraz przeżyć proces produkcji i przechowywania [34]. Nie należy traktować wszystkich znanych i dostępnych probiotyków jednakowo. Właściwości probiotyków są szczepozależne, dlatego Grupa Robocza ESPGHAN dla probiotyków i prebiotyków (European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) podkreśla, że zakresy skuteczności i bezpieczeństwa probiotyków powinny być formułowane oddzielnie dla każdego szczepu [35].

BAKTERIE KWASU MLEKOWEGO *LACTOBACILLUS*

Wiele gatunków rodzaju *Lactobacillus* używanych jako probiotyki jest dobrze poznanych. Najlepiej ocenionym probiotykiem jest *Lactobacillus rhamnosus* ATCC 53103 (*Lactobacillus* GG – LGG). Dzięki produkcji kwasu mlekowego obniża on pH w świetle jelita i ma działanie antybakteryjne. Działa przeciwwzpalnie przez stymulację ustrojowych mechanizmów regulacyjnych wyciszających nadmiernie rozbudzoną odpowiedź zapalną, to jest zwiększanie liczby receptorów dla przeciwwzpalnej IL-10, hamowanie TNF alfa oraz zwiększanie ekspresji cząsteczek sygnałowych SOCS (suppressors of cytokines signaling). Wpływa również na transformację czynnika wzrostu (growth factor- β) 14 cytokiny mającej znaczenie w atopii [36, 37]. Poprawia funkcję bariery jelitowej. Przyczynia się do uzyskania tolerancji pokarmowej dzięki modulacji cytokin, które wpływają na przepuszczalność jelit, ograniczając ekspozycję układu immunologicznego na alergeny pokarmowe.

WSKAZANIA DO STOSOWANIA *LACTOBACILLUS RHAMNOSUS GG*

Najlepiej udokumentowano skuteczność LGG w leczeniu ostrej biegunki infekcyjnej oraz w zapobieganiu biegunce poantybiotykowej. W zapobieganiu biegunce poantybiotykowej zaleca się również stosowanie *Saccharomyces boulardii* [38, 39, 40]. Podawanie LGG w dawce 10^9 CFU/dzień jest zalecane w profilaktyce biegunki szpitalnej związanej z zakażeniem rotawirusem [41].

MARTWICZE ZAPALENIE JELIT – NEC

W wielu randomizowanych badaniach z grupą kontrolną, a także w wielu pracach obserwacyjnych udowodniono skuteczność probiotyków w zapobieganiu oraz zmniejszaniu częstości NEC i zgonów u noworodków z małą urodzeniową masą ciała, tj. poniżej 1500 g (VLBW – very low birth weight) [22, 42, 43], natomiast nie stwierdzono spadku częstości infekcji wewnątrzszpitalnych [44].

MECHANIZM DZIAŁANIA PROBIOTYKÓW W ZAPOBIEGANIU NEC

Probiotyki mogą chronić noworodki przed wystąpieniem NEC przez zwiększanie szczelności jelita oraz zahamowanie translokacji bakterii i ich toksyn z przewodu pokarmowego do krążenia, konkutowanie z bakteriami patogennymi o miejsce przyleganie do ściany jelita i wypieranie ich, modyfikację odpowiedzi zapalnej gospodarza, zwiększanie produkcji sIgA, poprawę tolerancji żywienia enteralnego [45, 46].

KIEDY ZACZAĆ I KIEDY ZAKOŃCZYĆ PODAWANIE PROBIOTYKU?

Ponieważ wczesny rozwój mikrobioty w przewodzie pokarmowym wcześniaka ma kolosalne znaczenie dla jego zdrowia, sugeruje się, aby podawanie probiotyków rozpocząć jak najwcześniej, zanim procedury stosowane na OITN (antybiotyki) zniszczą pozostałe nieliczne bakterie komensalne. Większość autorów zaleca zastosowanie probiotyków przy stabilnym stanie klinicznym: bez objawów posocznicy, przetrwałego przewodu tętniczego, konieczności stosowania leków inotropowych, bez odchyżeń w badaniu przedmiotowym brzucha oraz jeśli noworodki są gotowe do rozpoczęcia żywienia enteralnego [45, 46].

Zaleca się kontynuowanie probiotykoterapii przez 4–6 tygodni do 36 tygodnia postkonceptyjnego wieku dziecka lub do wypisania go do domu [45, 46].

JAKIE SZCZEPY WYBRAĆ?

Należy wybierać szczepy o udokumentowanej skuteczności w zapobieganiu NEC, to jest takie jak: *Lactobacillus rhamnosus* GG, *L. acidophilus*, *Bifidobacterium infantis*, *B. bifidum*, *L. casei* [35, 47]. Badania wykazują, że użycie mieszanek kilku szczepów bakterii jest skuteczniejsze w zmniejszaniu częstości NEC niż stosowanie jednego rodzaju bakterii. Wskazane probiotyki to kombinacja *Bifidobacterium* i *Lactobacillus*. Uważa się, że stosowanie więcej niż dwóch szczepów zwiększa ryzyko translokacji bakterii probiotycznych, zwłaszcza u noworodków z ekstremalnie małą urodzeniową masą ciała poniżej 1000 g (ELBW – extremely low birth weight) [44, 45].

DAWKA

Zalecana dawka to: $0,056-6 \times 10^7-10^9$ CFU. Niektórzy sugerują stosowanie u dzieci w wieku poniżej 32 tygodni ciąży dawki 3×10^9 , natomiast u noworodków ELBW – $1,5 \times 10^9$ do czasu osiągnięcia przez nie tolerancji żywienia enteralnego w dawce 50–60 ml/kg/dobę [42, 46].

Wielu autorów uważa, że wprawdzie noworodki z ELBW są najbardziej narażone na wystąpienie NEC, jednak nie ma jeszcze dowodów, że stosowanie probiotyków w tej grupie pacjentów jest bezpieczne i korzystne [44, 48].

INNE KORZYŚCI DLA WCZEŚNIAKÓW

Udokumentowano inne korzyści wynikające ze stosowania probiotyków u wcześniaków. Należą do nich: lepsza tolerancja żywienia enteralnego i skrócenie czasu do osiągnięcia pełnego żywienia enteralnego oraz skrócenie czasu hospitalizacji [49, 50].

ŚRODKI OSTROŻNOŚCI

Pomimo niewątpliwych korzyści wynikających z probiotykoterapii autorzy zalecają ostrożność w rutynowym stosowaniu probiotyków u wcześniaków. Szczególną ostrożność należy zachować, rozważając rozpoczęcie terapii u noworodków z ELBW, z wrodzonymi wadami serca, przewodu pokarmowego, innymi poważnymi wadami rozwojowymi, po przebytych NEC, po leczeniu operacyjnym, z ograniczeniem wzrastania wewnątrzmacicznego (IUGR – intrauterine growth retardation) [42].

W większości badań oceniono stosowanie LGG jako bezpieczne, jednak opisano też kilka przypadków posocznicy wywołanej przez LGG i *Bifidobacterium* [51]. Dlatego należy zachować ostrożność, rozpoczynając suplementację LGG u dzieci z grupy wysokiego ryzyka wystąpienia niekorzystnych efektów terapii.

ATOPIA

Stwierdzono różny skład mikrobioty u osób cierpiących na choroby alergiczne i u osób zdrowych. Chorzy mają więcej bakterii z rodzaju *Clostridium*, a mniej z rodzaju *Bifidobacterium* [33]. Wykazano, że u dzieci zagrożonych wystąpieniem alergii stosowanie LGG wraz z inuliną przez sześć pierwszych miesięcy życia nie zmniejszało ryzyka wystąpienia astmy ani wyprysku w wieku dwóch lat [52]. Mimo to wydaje się, że dzieci te odniosły korzyść ze stosowania LGG. Pozytywne skutki polegały na tym, że mikrobiota dzieci otrzymujących LGG w porównaniu z dziećmi otrzymującymi placebo zbliżała się składem i różnorodnością do mikrobioty zdrowych niemowląt, podobne stawały się też właściwości metaboliczne mikroflory, wzrastała produkcja SCFA, co sprzyjało zwiększeniu się liczby limfocytów T reg, których obecność wiąże się z tolerancją immunologiczną. Jednak skutki te przestawały być widoczne w wieku 12 miesięcy, sześć miesięcy po zaprzestaniu suplementacji LGG [53]. Konieczne są zatem dalsze badania w celu oceny skuteczności probiotyków w zapobieganiu alergii. Ponieważ już w smółce noworodków z grupy zwiększonego ryzyka atopii są zauważalne różnice w składzie i zróżnicowaniu mikrobioty w porównaniu z próbkami od dzieci zdrowych [53], być może naprawa mikrobioty podjęta u matki podczas ciąży okaże się bardziej skuteczna w zapobieganiu alergii, na co wskazywały poprzednie badania.

SUPLEMENTACJA MIESZANEK

Zgodnie z higieniczną teorią alergii mniejsze narażenie na mikroorganizmy w początkowym okresie życia przyczynia się do rozwoju alergii. Może to być widoczne u noworodków karmionych sztucznie, pozbawionych probiotyków i probiotyków z mleka matki. Bakterie probiotyczne dodawane

do mieszanek mlecznych stałyby się pierwszymi drobnoustrojami stymulującymi układ odpornościowy dziecka. Porównywano wpływ stosowania standardowych mieszanek wzbogaconych *Bifidobacterium lactis* lub LGG na przyrosty masy ciała, obwodu głowy i długości zdrowych niemowląt. Wykazano brak efektu w przypadku *B. lactis*, natomiast widoczny był korzystny wpływ mieszanek z LGG w porównaniu z placebo. W przypadku karmienia hydrolizatem kazeiny wzbogaconej LGG uzyskano niejednoznaczne wyniki: w jednym z badań obserwowano brak wpływu na wzrastanie niemowląt [54], w innym natomiast wykazano korzystny efekt. Ponadto stosowanie hydrolizatu kazeiny z LGG u niemowląt z alergią na białko mleka krowiego okazało się skuteczne w nabywaniu tolerancji pokarmowej przez zmianę metabolizmu SCFA [55]. Stosowanie standardowych mieszanek z dodatkiem LGG łącznie z *Bifidobacterium lactis* Bb12 u dzieci, które zaczęto karmić sztucznie przed drugim miesiącem życia, było skuteczne w zmniejszaniu częstości występowania w pierwszym roku życia ostrego zapalenia ucha środkowego i konieczności stosowania antybiotyków, a także w zapobieganiu nawracającym infekcjom górnych dróg oddechowych [56]. Wykazano też skuteczność LGG w zapobieganiu infekcjom u dzieci uczęszczających do żłobka [57]. W badaniu opublikowanym w 2017 roku nie potwierdzono wcześniejszych doniesień [58].

BEZPIECZEŃSTWO PROBIOTYKÓW

Uważa się, że bakterie mlekowe mają status GRAS (generally regarded as safe), co oznacza, że są bezpieczne przy odpowiednim stosowaniu. Nadanie statusu GRAS opiera się na istniejących dowodach naukowych lub długiej historii bezpiecznego użycia. Należy pamiętać, że nie każdy produkt mający w składzie probiotyk jest bezpieczny, nawet jeśli zawiera gatunki *Lactobacillus* czy *Bifidobacterium* [34]. Na ich właściwości może wpływać proces produkcji i rodzaj rejestracji produktu (np. jako lek lub suplement diety). Dlatego Grupa Robocza ESPGHAN zaleca, aby wybierać preparaty producentów prowadzących systematyczną kontrolę jakości, w tym składu i liczby bakterii probiotycznych. Przedstawiciele ESPGHAN na podstawie dostępnych badań ustalili, że obecnie stosowane probiotyki są bezpieczne. Należy jednak zachować ostrożność w przypadku stwierdzenia czynników ryzyka zdarzeń niepożądanych. Konieczne jest dalsze monitorowanie ewentualnych działań ubocznych (odprobiotykowych zakażeń), zwłaszcza w grupie noworodków najwyższego ryzyka, oraz kontynuowanie badań [35].

PODSUMOWANIE

Mikrobiota nabyta we wczesnym okresie życia reguluje wiele procesów metabolicznych, które mają wpływ

na zdrowie gospodarza. Dysbioza jelitowa noworodka ma długofalowe skutki zdrowotne, gdyż mikrobiota jelitowa odgrywa znaczącą rolę w rozwoju i dojrzewaniu układu immunologicznego dziecka. Dlatego neonatolodzy powinni podejmować wysiłki w celu stworzenia warunków do jak najlepszego ukształtowania mikrobioty jelitowej u noworodków. Szczególnej uwagi wymagają noworodki urodzone za pomocą cięcia cesarskiego, przedwześnie urodzone, poddawane antybiotykoterapii, karmione sztucznie. Stanowią one populację najbardziej narażoną na dysbiozę jelitową. Dopasowywanie mikrobioty do ich potrzeb może polegać na stosowaniu probiotyków, ograniczaniu empirycznej antybiotykoterapii, promowaniu karmienia pokarmem naturalnym wszystkich noworodków.

KONFLIKT INTERESÓW: nie zgłoszono.

PIŚMIENNICTWO:

- Olszewska J, Jagusztyn-Krynicka EK. Human Microbiome Project – Mikroflora jelit oraz jej wpływ na fizjologię i zdrowie człowieka. Postępowanie Mikrobiol. 2012;51(4):243–256.
- DiBartolomeo ME, Claud EC. The developing microbiome of the preterm infant. Clin Ther. 2016;38(4):733–739 [doi: 10.1016/j.clinthera.2016.02.003].
- Faa G, Gerosa C, Fanni D, Nemolato S i wsp. 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):35–43 [doi: 10.3109/14767058.2013.829700].
- Goulet O. Potential role of the intestinal microbiota in programming health and disease: Figure 1. Nutr Rev. 2015;73(suppl 1):32–40 [doi: 10.1093/nutrit/nuv039].
- La Rosa PS, Warner BB, Zhou Y i wsp. Patterned progression of bacterial populations in the premature infant gut. Proc Natl Acad Sci. 2014;111(34):12522–12527 [doi: 10.1073/pnas.1409497111].
- Cao S, Feehley TJ, Nagler CR. The role of commensal bacteria in the regulation of sensitization to food allergens. FEBS Lett. 2014;588(22):4258–4266 [doi: 10.1016/j.febslet.2014.04.026].
- Weng M, Walker WA. The role of gut microbiota in programming the immune phenotype. J Dev Orig Health Dis. 2013;4(3):203–214 [doi: 10.1017/S2040174].
- 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 [doi: 10.1111/j.1753-4887.2012.00505.x].
- Penders J, Thijs C, Vink C i wsp. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. Pediatrics. 2006;118(2):511–521 [doi: 10.1542/peds.2005-2824].
- DiGiulio DB. Diversity of microbes in amniotic fluid. Semin Fetal Neonatal Med. 2012;17(1):2–11 [doi: 10.1016/j.siny.2011.10.001].
- Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R i wsp. The placenta harbors a unique microbiome. Sci Transl Med. 2014;6(237):237ra65–237ra65 [doi: 10.1126/scitranslmed.3008599].
- Bäckhed F, Roswall J, Peng Y i wsp. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. Cell Host Microbe. 2015;17(5):690–703 [doi: 10.1016/j.chom.2015.04.004].
- 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. 2010;107(26):11971–11975 [doi: 10.1073/pnas.1002601107].
- Hill CJ, Lynch DB, Murphy K i wsp. Evolution of gut microbiota composition from birth to 24 weeks in the INFANTMET Cohort. Microbiome. 2017;5(1):4 [doi: 10.1186/s40168-016-0213-y].
- Chu DM, Ma J, Prince A i wsp. Maturation of the infant microbiome community structure and function across multiple body sites and in relation to mode of delivery. Nat Med. 2017;23(3):314–326 [doi: 10.1038/nm.4272].

16. Pannaraj PS, Li F, Cerini C i wsp. Association between breast milk bacterial communities and establishment and development of the infant gut microbiome. *JAMA Pediatr* 2017;171(7):647 [doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.0378].
17. Chichowski M, De Lartigue G, BruceGerman J i wsp. Bifidobacteria isolated from infants and cultured on human milk oligosaccharides affect intestinal epithelial function. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;55(3):321–327 [doi: 10.1097/MPG.0b013e31824fb899].
18. Yu ZT, Chen C, Newburg DS. Utilization of major fucosylated and sialylated human milk oligosaccharides by isolated human gut microbes. *Glycobiology* 2013;23(11):1281–92 [doi: 10.1093/glycob/cwt065].
19. Urbaniak C, Angelini M, Gloor GB i wsp. Human milk microbiota profiles in relation to birthing method, gestation and infant gender. *Microbiome* 2016;4(1):1 [doi: 10.1186/s40168-015-0145-y].
20. Le Huérou-Luron I, Blat S, Boudry G. Breast- v. formula-feeding: Impacts on the digestive tract and immediate and long-term health effects. *Nutr Res Rev* 2010;23(1):23–36 [doi: 10.1017/S0954422410000065].
21. Arbolea S, Sánchez B, Milani C i wsp. Intestinal microbiota development in preterm neonates and effect of perinatal antibiotics. *J Pediatr* 2015;166(3):538–544 [doi: 10.1016/j.jpeds.2014.09.041].
22. Wang Y, Hoenig JD, Malin KJ i wsp. 16S rRNA gene-based analysis of fecal microbiota from preterm infants with and without necrotizing enterocolitis. *ISME J* 2009;3(8):944–954 [doi: 10.1038/ismej.2009.37].
23. Gregory KE, LaPlante RD, Shan G i wsp. Mode of birth influences preterm infant intestinal colonization with *bacteroides* over the early neonatal period. *Adv Neonatal Care* 2015;15(6):386–93 [doi: 10.1097/ANC.0000000000000237].
24. Pammi M, Cope J, Tarr PI, i wsp. Intestinal dysbiosis in preterm infants preceding necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. *Microbiome* 2017;5(1):31 [doi: 10.1186/s40168-017-0248-8].
25. Claud EC, Keegan KP, Brulc JM, i wsp. Bacterial community structure and functional contributions to emergence of health or necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Microbiome* 2013;1(1):20 [doi: 10.1186/2049-2618-1-20].
26. Mai V, Young CM, Ukhanova M i wsp. Fecal microbiota in premature infants prior to necrotizing enterocolitis. Chakravorty D, ed. *PLoS One* 2011;6(6):e20647 [doi: 10.1371/journal.pone.0020647].
27. Hussey S, Wall R, Gruffman E i wsp. Parenteral antibiotics reduce bifidobacteria colonization and diversity in neonates. *Int J Microbiol* 2011;2011:1–6 [doi: 10.1155/2011/130574].
28. Cotten CM, Taylor S, Stoll B i wsp. Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2009;123(1):58–66 [doi: 10.1542/peds.2007-3423].
29. Stefka AT, Feehley T, Tripathi P i wsp. Commensal bacteria protect against food allergen sensitization. *Proc Natl Acad Sci* 2014;111(36):13145–13150 [doi: 10.1073/pnas.1412008111].
30. Cox LM, Yamanishi S, Sohn J i wsp. Altering the intestinal microbiota during a critical developmental window has lasting metabolic consequences. *Cell* 2014;158(4):705–721 [doi: 10.1016/j.cell.2014.05.052].
31. Hill C, Guarner F, Reid G i wsp. 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 [doi: 10.1038/nrgastro.2014.66].
32. Cukrowska B. Znaczenie programowania mikrobiotycznego w rozwoju przewlekłych chorób niemowlęcych. *Standardy Medyczne. Pediatria* 2016;13:1019–1028].
33. Blázquez AB, Berin MC. Microbiome and food allergy. *Transl Res* 2017;179:199–203 [doi: 10.1016/j.trsl.2016.09.003].
34. Jurkowski M, Błaszczak M. Charakterystyka fizjologiczno-biochemiczna bakterii fermentacji mlekowej. *KOSMOS Problemy Nauk Biologicznych* 2012;61(3):493–504].
35. Kolaček S, Hojsak I, BerniCanani R i wsp. Commercial probiotic products: A call for improved quality control. A Position Paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;65(1):117–124 [doi: 10.1097/MPG.0000000000001603].
36. Ashraf R, Shah NP. Immune system stimulation by probiotic microorganisms. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2014;54(7):938–956 [doi: 10.1080/10408398.2011.619671].
37. Di Caro S, Tao H, Grillo A i wsp. Effects of *Lactobacillus* GG on genes expression pattern in small bowel mucosa. *Dig Liver Dis* 2005;37(5):320–329 [doi: 10.1016/j.dld.2004.12.008].
38. Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D i wsp. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases. Evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;59(1):132–152 [doi: 10.1097/MPG.0000000000000375].
39. Szajewska H, Kołodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Lactobacillus rhamnosus* GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children and adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42(10):1149–1157 [doi: 10.1111/apt.13404].
40. Szajewska H, Canani RB, Guarino A i wsp. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016;62(3):495–506 [doi: 10.1097/MPG.0000000000001081].
41. Hojsak I, Szajewska H, Canani RB i wsp. Probiotics for the prevention of nosocomial diarrhea in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018;66(1):3–9 [doi: 10.1097/MPG.0000000000001637].
42. Deshpande GC, Rao SC, Keil AD i wsp. Evidence-based guidelines for use of probiotics in preterm neonates. *BMC Med* 2011;9:92 [doi: 10.1186/1741-7015-9-92].
43. 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 [doi: 10.1016/j.clinthera.2016.01.005].
44. Alfaleh K, Anabrees J. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. Evidence-Based Child Health 2014;9(3):584–671 [doi: 10.1002/ebch.1976].
45. Underwood MA. Impact of probiotics on necrotizing enterocolitis. *Semin Perinatol* 2017;41(1):41–51 [doi: 10.1053/j.semperi.2016.09.017].
46. Parker R. Probiotic Guideline for necrotizing enterocolitis prevention in very low-birth-weight neonates. *Adv Neonatal Care* 2014;14(2):88–95 [doi: 10.1097/ANC.000000000000043].
47. Fernández-Carrocera LA, Solís-Herrera A, Cabanillas-Ayón M i wsp. Double-blind, randomised clinical assay to evaluate the efficacy of probiotics in preterm newborns weighing less than 1500 g in the prevention of necrotizing enterocolitis. *Arch Dis Child – Fetal Neonatal Ed* 2013;98(1):F5–F9 [doi: 10.1136/archdischild-2011-300435].
48. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF i wsp. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2010;126(3):443–456 [doi: 10.1542/peds.2009-2959].
49. Patole S. Probiotic supplementation for preterm neonates—What lies ahead? Nestle Nutr Inst Workshop Ser 2015;81:153–162 [doi: 10.1159/000365905].
50. Bernardo WM, Aires FT, Carneiro RM, Sá FP de, Rullo VEV, Burns DA. Effectiveness of probiotics in the prophylaxis of necrotizing enterocolitis in preterm neonates: A systematic review and meta-analysis. *J Pediatr* 2013;89(1):18–24 [doi: 10.1016/j.jpeds.2013.02.004].
51. Sadowska-Krawczenko I, Paprzycka M, Korbal P i wsp. *Lactobacillus rhamnosus* GG suspected infection in a newborn with intrauterine growth restriction. *Benef Microbes* 2014;5(4):397–402 [doi: 10.3920/BM2013.0074].
52. Cabana MD, McKean M, Caughey AB i wsp. Early probiotic supplementation for eczema and asthma prevention: A randomized controlled trial. *Pediatrics* 2017;140(3):e20163000 [doi: 10.1542/peds.2016-3000].
53. Durack J, Kimes NE, Lin DL i wsp. Delayed gut microbiota development in high-risk for asthma infants is temporarily modifiable by *Lactobacillus* supplementation. *Nat Commun* 2018;9(1):707 [doi: 10.1038/s41467-018-03157-4].
54. Szajewska H, Chmielewska A. Growth of infants fed formula supplemented with *Bifidobacterium lactis* Bb12 or *Lactobacillus* GG: a systematic review of randomized controlled trials. *BMC Pediatr* 2013;13(1):185 [doi: 10.1186/1471-2431-13-185].

55. Berni Canani R, Sangwan N, Stefka AT i wsp. *Lactobacillus rhamnosus* GG-supplemented formula expands butyrate-producing bacterial strains in food allergic infants. ISME J 2016;10(3):742–750 [doi: 10.1038/ismej.2015.151].
56. Rautava S, Salminen S, Isolauri E. Specific probiotics in reducing the risk of acute infections in infancy—a randomised, double-blind, placebo-controlled study. Br J Nutr 2009;101(11):1722 [doi: 10.1017/S0007114508116282].
57. Hojsak I, Snovak N, Abdović S, Szajewska H i wsp. *Lactobacillus* GG in the prevention of gastrointestinal and respiratory tract infections in children who attend day care centers: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Clin Nutr 2010;29(3):312–316 [doi: 10.1016/j.clnu.2009.09.008].
58. Laursen RP, Larnkjær A, Ritz C i wsp. Probiotics and child care absence due to infections: a randomized controlled trial. Pediatrics 2017;140(2):e20170735 [doi: 10.1542/peds.2017-0735].