

PRACA POGLĄDOWA

PROBIOTYKI W OKRESIE PERINATALNYM

PROBIOTICS IN PERINATAL PERIOD

✉ JERZY SZCZAPA

Klinika Zakażeń Noworodków Katedry Neonatologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu



Jerzy Szczapa
Klinika Zakażeń Noworodków
Katedra Neonatologii
Uniwersytet Medyczny w Poznaniu
ul. Polna 33
60-535 Poznań
Tel.: 61 841 94 09
jszczapa@gpsk.am.poznan.pl

Wpłynęło: 02.07.2018
Zaakceptowano: 03.08.2018
Opublikowano on-line: 29.08.2018

Cytowanie: Szczapa J. Probiotyki w okresie perinatalnym. Postępy Neonatologii 2018;24(1):47–52.
doi: 10.31350/postepyneonatalogii/2018/1/PN20180010

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:

Drobnoustroje kolonizujące noworodka mają istotny wpływ na procesy fizjologicznej adaptacji płodu, rozwój odporności i ustalanie się funkcji metabolicznych. Kolonizacja bakteryjna rozpoczyna się już w okresie płodowym, stopniowo się nasila w czasie porodu i pierwszych dni życia noworodka, następnie ulega zmianom aż do ustalenia się profilu mikrobioty jelit, stwierdzanego u dorosłych. Istotny wpływ na procesy kolonizacji bakteryjnej w okresie perinatalnym mają: rodzaj porodu, karmienie naturalne, środowisko, dojrzałość noworodka oraz stosowana antybiotykoterapia. Nieprawidłowy skład mikrobioty jelit po urodzeniu wpływa na wczesny nieprawidłowy rozwój odporności i prowadzi do wzrostu ryzyka chorób alergicznych. U noworodka dysbioza wiąże się z wystąpieniem szeregu zaburzeń chorobowych, takich jak: NEC, zakażenie przewodu pokarmowego oraz kolka jelitowa. Późne objawy dysbiozy mogą się wiązać z wystąpieniem zmian atopowych, choroby trzewnej, cukrzycy, otyłości oraz chorób autoimmunologicznych. Kluczowe znaczenie w prawidłowym zasiedlaniu przewodu pokarmowego mają szczepy bakteryjne *Bifidobacterium* i *Lactobacillus*. Te bakterie probiotyczne podawane profilaktycznie w ciąży i po urodzeniu mają korzystny biologiczny wpływ na ustalenie się prawidłowego składu mikrobioty, co zapobiega rozwojowi zakażenia oraz alergii, a stosowanie ich jest bezpieczne.

SŁOWA KLUCZOWE: okres perinatalny, mikrobom, probiotyki

ABSTRACT:

This review presents current knowledge regarding the influence of probiotics on the health of the newborns in the perinatal period. Intestinal microbiota plays vital functions such as host's immune response, metabolic functions or trophic effects. Interaction with colonizing intestinal bacteria is essential for immunological development in infancy. Development of the intestinal microbiota in newborns begins in utero and is influenced by mode of birth, diet, perinatal antibiotics, diseases and environmental factors. Interaction with colonizing microbes is essential for immune maturation and development of tolerance. Available data suggests

that specific probiotics administered during pregnancy are well tolerated and might enhance immune maturation and reduce the risk of metabolic and immunoinflammatory diseases. This potentially improves infants' health and reduces the risk of diseases in later life. We presented evidence-based guidelines for probiotic supplementation in preterm infants in the article as well.

KEY WORDS: perinatal period, microbiota, probiotics

Wiedza na temat znaczenia drobnoustrojów dla człowieka stale jest poszerzana. Obecnie wiadomo, że proces zasiedlania przez bakterie organizmu człowieka po urodzeniu nie tylko wpływa na ustalenie się fizjologicznej równowagi metabolizmu oraz odporności, ale również może wywołać nieprawidłowe programowanie mikrobiologiczne i powstanie szeregu powikłań chorobowych ujawniających się w okresie płodowo-noworodkowym, a także w późniejszym życiu [1]. Mikrobiota człowieka obejmuje wszystkie bakterie kolonizujące przewód pokarmowy, oddechowy, moczowo-płciowy oraz skórę. W przewodzie pokarmowym człowieka zidentyfikowano ponad 1000 rodzajów bakterii, głównie z rodziny: *Acinetobacter*, *Firmicutes*, *Bacteroides* oraz *Proteobacteria* [2]. Tworzą one wyjątkowy, zróżnicowany ekosystem, niezbędny do prawidłowego funkcjonowania przewodu pokarmowego.

PROCES KOLONIZACJI PRZEWODU POKARMOWEGO NOWORODKA

Bezpośrednio po urodzeniu następuje szybkie zasiedlenie przewodu pokarmowego przez bakterie, głównie tlenowe. U dziecka karmionego pokarmem matki stopniowo pojawiają się drobnoustroje beztlenowe. Profil bakteryjny jelit podobny jak u dorosłego ustala się między drugim a trzecim rokiem życia [3]. Na proces ten istotny wpływ mają takie czynniki, jak: rodzaj porodu i karmienia, podaż pokarmów stałych, opóźnienie karmienia enteralnego i stosowanie żywienia parenteralnego, dojrzałość noworodka, przebywanie na oddziale intensywnej terapii, skład bakteryjny pokarmu kobiecego, brak kontaktu ze skórą matki oraz prowadzona antybiotykoterapia u matki i dziecka. Z czynników położniczych ważne znaczenie mają: przedwczesne pęknięcie błon płodowych oraz zakażenie wewnątrzrodniowe.

Do niedawna uważano, że w chwili narodzin przewód pokarmowy dziecka jest jałowy. Ostatnie badania wykazują, że proces prenatalnej transmisji bakteryjnej może zachodzić już w okresie ciąży nie tylko w przypadku zapaleniu i zakażeniu u płodu, ale również u płodów zdrowych. Bakteryjne DNA należące do *Lactobacillus* i *Bifidobacterium* znaleziono we wszystkich łożyskach zarówno po porodach samoistnych, jak i cięciach cesarskich oraz w 43% próbek płynu owodniowego pobranego po elektrywnym cięciu cesarskim [4]. DNA bakteryjne stwierdzono również w smółce.

Sugeruje to możliwość prenatalnej transmisji drobnoustrojów od matki do płodu.

Na skład mikrobioty noworodka mają również wpływ czynniki matczyne działające prenatalnie. Należą do nich: dieta ciężarnej, szczególnie w trzecim trymestrze ciąży, prenatalnie działający stres, BMI matki, palenie tytoniu oraz status socjoekonomiczny. Stan metaboliczny i odpornościowy ciężarnej może prowadzić do wytworzenia się przewlekłego stanu zapalnego, który będzie wpływał na funkcje łożyska i pośrednio na proces kolonizacji bakteryjnej u noworodka przez zmianę rodzaju drobnoustrojów oraz składu pokarmu kobiecego. Złożone zależności pomiędzy układem odpornościowym, odczynem zapalnym, dietą a działającymi drobnoustrojami mają wpływ na programowanie immunologiczne i metaboliczne u noworodka [5].

Obecnie nie ulega wątpliwości, że proces prawidłowej kolonizacji bakteryjnej w jelitach po urodzeniu ma istotny wpływ na ustalanie się fizjologicznych funkcji, metabolizmu oraz odporności u dziecka.

WPŁYW RODZAJU PORODU NA SKŁAD MIKROBIOTY JELIT

Rodzaj porodu wpływa na skład mikrobioty jelit noworodka. U dzieci urodzonych drogą pochwową skład flory jelitowej przypomina stwierdzany w kanale rodnym z dominacją szczepów: *Lactobacillus*, *Prevotella* oraz *Sneathia*. Natomiast u dzieci po cięciu cesarskim przeważają drobnoustroje bytujące na skórze: gronkowce, pseudomaczugowce, *Propionibacterium* oraz stwierdzane w środowisku szpitalnym. Flora bakteryjna u tych noworodków jest mniej zróżnicowana a całkowita liczba drobnoustrojów mniejsza niż u urodzonych naturalnie, ponadto brak bakterii probiotycznych *Bifidobacterium* lub ich liczba jest niewielka [6]. Profil rodzaju drobnoustrojów po cięciu cesarskim jest nieprawidłowy, co może mieć poważne konsekwencje odpornościowe i metaboliczne. Zaburzenia te wiążą się z nadmierną lub zmienioną funkcją limfocytów pomocniczych. Obecność w jelitach fizjologicznej flory bakteryjnej ma kluczowe znaczenie w antygenowej stymulacji tkanki limfatycznej jelit (GALT) w wyniku działania limfocytów pomocniczych Th1, zapobiegającego rozwojowi zapalenia. Brak flory saprofitycznej wywołuje reakcje nadwrażliwości związanej ze stymulacją komórek pomocniczych Th2,

co może wywołać brak tolerancji na antygeny podawane enteralnie [7]. Z powyższych względów nieprawidłowy skład mikroflory jelitowej u noworodków po cięciu cesarskim, ujawniający się w krytycznym okresie rozwoju metabolizmu i odporności u noworodka, może mieć wpływ na rozwój w późniejszym okresie życia takich chorób, jak: alergia, atopia, astma, otyłość, nieswoiste zapalenie jelit, autyzm oraz cukrzyca typu I [5]. Ostatnie badania wykazały, że noworodki po cięciu cesarskim częściej ujawniają objawy alergii i astmy, co wiąże się z opóźnioną kolonizacją jelit tych dzieci florą probiotyczną wpływającą na ukształtowanie profilu odporności [8]. Podawanie tym niemowlętom probiotyków od urodzenia do szóstego miesiąca życia obniżyło częstość ujawniania się alergii w piątym roku życia, natomiast stwierdzono brak tego efektu u dzieci urodzonych drogą pochwową [9]. Wyniki tego badania sugerują zasadność podawania bakterii probiotycznych dzieciom po cięciu cesarskim bezpośrednio po urodzeniu.

WPŁYW ANTYBIOTYKOTERAPII NA MIKROBIOTĘ JELIT NOWORODKA

Wczesne zastosowanie antybiotykoterapii u noworodków wywołuje poważne zaburzenia w składzie mikrobioty i jest główną przyczyną dysbiozy jelit. Następstwa antybiotykoterapii są trudne do przewidzenia, natomiast niekorzystne zmiany w składzie mikrobioty utrzymują się przez tygodnie i miesiące. Stwierdza się opóźnienie lub przerwanie wczesnej kolonizacji bakterii probiotycznych *Bifidobacterium* i *Lactobacillus* oraz nadmierny wzrost drobnoustrojów patogennych, na przykład *Proteobacteria* [10]. Wcześnie urodzone z bardzo małą urodzeniową masą ciała (VLBW) są szczególnie narażone w wyniku antybiotykoterapii na wystąpienie zaburzeń we wczesnej fazie kolonizacji jelit, polegających na zmniejszeniu różnorodności bakterii oraz nadmiernym wzroście szczepów *Proteobacteria*, utrzymujących się około ośmiu tygodni po zakończeniu leczenia [5]. Wprawdzie zmiany składu mikrobioty jelit u wcześniaka mają charakter przejściowy, jednak badania wykazują, że ich niekorzystny wpływ na rozwijający się układ odpornościowy jest długofalowy. Nieprawidłowy skład mikrobioty w wyniku prowadzonej antybiotykoterapii wiąże się z częstym występowaniem sepsy oraz martwiczego zapalenia jelit (NEC). Szczególnie wczesna, empiryczna antybiotykoterapia prowadzi do nadmiernego wzrostu bakterii chorobotwórczych oraz obniżenia różnorodności bakteryjnej w jelitach, co powoduje dominację szczepów bakterii patogennych. Wczesna dysbioza u wcześniaków nie tylko ma wpływ na wzrost zachorowalności i umieralności, ale również prowadzi do poważnych, długofalowych zaburzeń odporności z ujawnieniem się chorób metabolicznych oraz zmian neurorozwojowych [11].

WPŁYW DIETY NA PROCESY KOLONIZACJI BAKTERYJNEJ

Proces kolonizacji bakteryjnej po urodzeniu zależy od rodzaju diety noworodka. Dzieci karmione pokarmem kobiecym są kolonizowane w pierwszych dniach życia drobnoustrojami korzystnymi dla organizmu, głównie *Bifidobacteria* oraz *Lactobacillus*. Natomiast u dzieci żywionych mieszkanką mleka krowiego dominują bakterie potencjalnie patogenne: *Enterobacter*, *Streptococcus*, *Clostridium difficile* oraz *Escherichia coli*. Z powyższych względów karmienie pokarmem kobiecym zapewnia korzystny dla organizmu dziecka skład mikrobioty jelit, właściwie stymulujący układ odpornościowy i jest najistotniejszym czynnikiem wpływającym na ten proces. Pokarm kobiecy zawiera wiele różnorodnych składników, z nich na szczególną uwagę zasługują oligosacharydy, które aktywnie wpływają na rozwój bakterii probiotycznych, szczególnie *Bifidobacteria*. W pokarmie znajduje się ponad 200 różnych antygenów – drobnoustrojów, z których istotne znaczenie mają: *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Staphylococcus*, *Streptococcus* oraz *Lactococcus* [12]. Różnice w kolonizacji przewodu pokarmowego u dzieci karmionych naturalnie w porównaniu z żywionymi mieszkankami wiążą się z bogatym mikrobionem pokarmu kobiecego oraz dużą zawartością oligosacharydów stymulujących wzrost i aktywność bakterii probiotycznych.

ZASTOSOWANIE KLINICZNE PROBIOTYKÓW

Probiotyki są żywymi mikroorganizmami, które po zastosowaniu kolonizują przewód pokarmowy i działają prozdrowotnie. Pozytywnie wpływają na skład mikrobioty, zapobiegają bowiem nadmiernemu wzrostowi bakterii chorobotwórczych. Korzystny ich wpływ zależy od rodzaju drobnoustrojów, dawki oraz stanu pacjenta. Rutynowe lecznicze stosowanie probiotyków nie jest jeszcze ostatecznie ustalone, dokonano jednak wielu obserwacji klinicznych potwierdzających korzystne ich działanie. Obecnie podkreśla się, że praktyczna przydatność probiotyków może być większa w pierwotnym zapobieganiu zaburzeniom chorobowym niż w leczeniu [10]. Komitet żywienia Europejskiego Towarzystwa Gastroenterologicznego, Hepatologicznego i Żywienia Dzieci (ESPGHAN) stwierdza, że podawanie probiotyków dzieciom korzystnie wpływa na skład mikrobioty jelit i jest bezpieczne [13].

ZASTOSOWANIE PROBIOTYKÓW W PERINATOLOGII

Ostatnie badania wykazują, że w okresie ciąży dochodzi do transferu przez łożysko antygenów, drobnoustrojów oraz

żywych bakterii probiotycznych, kształtujących u płodu stan odporności i metabolizmu. To umożliwia wpływ na rozwój odporności u płodu i matki przez podawanie w czasie ciąży drobnoustrojów probiotycznych oraz uwzględnianie w diecie czynników stymulujących ich wzrost. Prenatalne stosowanie probiotyków jest dobrze tolerowane przez ciążarną i wywołuje korzystny efekt kliniczny [14]. Wykazano, że podawanie *Lactobacillus rhamnosus* w ciąży, cztery tygodnie przed porodem, istotnie obniżyło częstość zmian atopowych u dziecka. Stwierdzono u tych noworodków prawidłowy skład mikrobioty, zmniejszenie się przepuszczalności jelit, wzrost działania specyficznych IgA, podwyższenie się stężenia czynnika transformacji wzrostu (TGF- β 2) oraz przeciwwzrostową działającą interleukiny 10, a także korzystny wpływ na równowagę limfocytów pomocniczych Th1 i Th2 [15]. Dalsze badania potwierdziły wpływ profilaktycznego podawania probiotyków w trzecim trymestrze ciąży na ograniczenie występowania wyprysku alergicznego oraz atopowego zapalenia skóry [16]. Stwierdzono, że zastosowanie mieszaniny probiotyków (*L. salivarius*, *L. paracasei*, *B. animalis*, *B. bifidum*) u ciężarnych od 36 t.c. i podawanie jej niemowlętom przez sześć miesięcy zmniejszyło występowanie uczulenia na typowe alergeny pokarmowe oraz atopowego zapalenia skóry [17]. W innym badaniu wykazano, że podawanie ciężarnej kombinacji probiotyków (*B. lactis*, *L. rhamnosus*) od pierwszego trymestru ciąży oraz stosowanie jej u dziecka do czasu wyłącznego karmienia piersią zmniejszyło występowanie objawów atopii u dzieci wysokiego ryzyka wystąpienia nadwrażliwości [18]. Zastosowanie probiotyków w ciąży ograniczało występowanie cukrzycy ciążowej przez regulujący wpływ na stężenie glukozy i insuliny [19], a także zmniejszało ryzyko nadwagi u położnic w pierwszych sześciu miesiącach po przebyciu ciąży oraz ich dzieci w pierwszych czterech latach życia [20]. Badania te pokazują, że wczesny kontakt z probiotykami w okresie ciąży korzystnie wpływa na zdrowie dziecka oraz zmniejsza ryzyko chorób w późniejszym okresie życia.

ZASTOSOWANIE PROBIOTYKÓW W NEONATOLOGII

W ostatnim czasie obserwuje się duże zainteresowanie stosowaniem probiotyków u dzieci. Lepsze poznanie korzystnych dla zdrowia szczepów probiotycznych, ich działania i bezpiecznego stosowania wiąże się z szerokim stosowaniem tego rodzaju bakterii w wielu produktach żywnościowych przeznaczonych dla dzieci. Najczęściej stosowanymi probiotykami są drobnoustroje należące do rodzaju *Bifidobacterium* i *Lactobacillus*. Korzystne działanie probiotyków zależy od zastosowania właściwego szczepu, czasu, dawki oraz wskazań klinicznych. Obecnie nie zaleca się rutynowego stosowania probiotyków w żywieniu wszystkich

noworodków. Istnieje jednak coraz więcej danych potwierdzających prozdrowotne skutki ich stosowania zarówno w profilaktyce chorób, jak i leczeniu NEC czy biegunki poantybiotykowej, a także ich korzystny wpływ długoterminowy na układ odpornościowy oraz obniżenie nadwrażliwości organizmu dziecka [21].

PROBIOTYKI W PROFILAKTYCE NEC

Jednym z głównych czynników wywołujących NEC u wcześniaków jest dysbioza związana z prowadzoną antybiotykoterapią. Liczne randomizowane badania kliniczne stwierdzają istotne zmniejszenie ryzyka NEC w grupie dzieci z bardzo małą urodzeniową masą ciała (1000–1500 g) po profilaktycznym zastosowaniu probiotyków [RR 0,48 (95%) CI 0,37–0,62; $p < 0,00001$]. Istotny wpływ miało podanie *Bifidobacterium* [RR 0,24 (95%) CI 0,10–0,54; $p = 0,0006$] oraz mieszaniny probiotyków [RR 0,39 (95%) CI 0,27–0,56; $p < 0,00001$]. Dotychczas nie uzyskano dostatecznych dowodów potwierdzających skuteczność profilaktyki probiotykowej NEC u wcześniaków z ekstremalnie małą masą ciała (<1000 g) [22]. Prawdopodobne działanie probiotyków w NEC wiąże się z ich wpływem na wyzwalanie mechanizmów obronnych, takich jak: hamowanie odpowiedzi zapalnej, zwiększanie produkcji substancji o działaniu przeciwbakteryjnym, hamowanie przyczepności drobnoustrojów do śluzówki, zmniejszanie jej przepuszczalności oraz stymulacja produkcji IgA. Obecnie zaleca się rutynowe profilaktyczne stosowanie probiotyków u wcześniaków zagrożonych NEC.

PROBIOTYKI W KOLCE JELITOWEJ

Jakkolwiek etiopatogeneza kolki jelitowej jest niejasna, uważa się, że potencjalną przyczyną może być zaburzony skład mikrobioty jelit. Ostatnie badania wykazały, że podanie *Lactobacillus reuterii* DSM 17938 niemowlętom karmionym naturalnie istotnie zmniejsza nasilenie objawów kolki: stwierdzono ponad 50% zmniejszenie okresu płaczu i niepokoju [23].

PROBIOTYKI W ŻYWIENIU ENTERALNYM WCZEŚNIAKÓW

Ze względu na działanie stymulujące dojrzałość oraz motorykę jelit probiotyki powinny mieć wpływ na poprawę żywienia enteralnego wcześniaków. Podsumowano 25 randomizowanych badań klinicznych, w których oceniano skutki stosowania probiotyków w żywieniu enteralnym wcześniaków [24]. Stwierdzono skrócenie się czasu koniecznego do zapewnienia pełnego żywienia enteralnego. Ponadto

obserwowano u badanych wcześniaków zmniejszenie się częstości nietolerancji pokarmowej, szybszy przyrost masy ciała i wzrostu, krótszy czas żywienia sondą i szybsze przejście do karmienia piersią, poprawę przepływu kręgowego krwi, a także skrócenie okresu hospitalizacji. Nie stwierdzono objawów ubocznych związanych z podawaniem probiotyków. Analiza powyższa potwierdza przydatność i bezpieczeństwo stosowania probiotyków u wcześniaków.

RODZAJE PROBIOTYKÓW

Drobnoustrojami z wyboru są szczepy *Bifidobacterium* oraz *Lactobacillus*. Zastosowane jednocześnie wykazują efekt bifidogenny promujący wzrost tych bakterii. Najczęściej w praktyce klinicznej są stosowane szczepy *Bifidobacterium: lactis, breve, infantis, bifidus, longum* oraz *Lactobacillus: rhamnosus GG, acidophilus, casei*. Z innych szczepów znalazły zastosowanie *Sacharomyces boulardii* oraz *Streptococcus thermophilus*. Na podstawie obserwacji klinicznych stwierdzono, że równoczesne podanie kilku szczepów bakterii probiotycznych bywa bardziej efektywne niż podanie jednego szczepu [25].

ZALECENIA DOTYCZĄCE STOSOWANIA PROBIOTYKÓW U NOWORODKÓW

Pomimo wielu dowodów naukowych, które potwierdzają korzyści wynikające z profilaktycznego podawania probiotyków noworodkom, kliniczne ich stosowanie nie jest powszechne. Przydatność probiotyków – szczególnie dla wcześniaków – znajduje w badaniach pełne uzasadnienie. Obecnie jednak brak zaleceń dotyczących podawania probiotyków, z wyjątkiem profilaktyki NEC, więc ich stosowanie zależy od doświadczeń poszczególnych ośrodków neonatologicznych. Niektóre kraje, jak Dania i Australia, ustaliły zalecenia dotyczące stosowania probiotyków [26]. Te zalecenia, opracowane na podstawie dowodów naukowych, umożliwiły ustalenie poniższych zasad stosowania probiotyków u noworodków przedwcześnie urodzonych (<32 t.c.).

Dawka. Optymalna dawka probiotyku jest istotna dla jego przeżycia w jelicie i kolonizacji. Sugerowana dawka drobnoustrojów dla noworodków urodzonych poniżej 32 t.c. wynosi 3×10^9 cfu/dobę. Dla wcześniaków z masą ciała poniżej 1000 g początkowa dawka powinna być połowę mniejsza ($1,5 \times 10^9$ cfu/dobę) do czasu enteralnego podawania pokarmu 50–60 ml/kg/masy ciała. U wcześniaków z problemami żywieniowymi probiotyk powinien być podawany w jednej dawce.

Czas rozpoczęcia podawania. Podawanie probiotyku należy rozpocząć równocześnie z rozpoczęciem żywienia enteralnego, zaleca się pierwszy tydzień życia dziecka. Możliwie

jak najwcześniejsze zastosowanie probiotyku zmniejsza ryzyko kolonizacji przewodu pokarmowego drobnoustrojami patogennymi.

Jak długo podawać. Podawanie probiotyku należy przerywać po osiągnięciu 36–37 tygodni wieku skorygowanego lub stosować do momentu wypisu dziecka ze szpitala.

Przeciwwskazania do stosowania probiotyków. Ciężka choroba dziecka, naruszająca integralność przewodu pokarmowego (na przykład sepsa, NEC, stan po przebyciu nasilonego niedotlenienia oraz operacjach chirurgicznych w obrębie jelit) stanowi przeciwwskazanie do podawania probiotyków ze względu na możliwość translokacji bakteryjnej do krwi.

Monitorowanie stanu dziecka w czasie suplementacji probiotycznej. W czasie stosowania probiotyków należy obserwować pojawiające się objawy nietolerancji w postaci wzdęcia brzucha, wymiotów lub biegunki. Wyjątkowo rzadko mogą wystąpić objawy sepsy probiotykowej. Okresowo stosowany probiotyk powinien być poddany kontroli mikrobiologicznej. Czynnikiem wpływającym korzystnie na działanie probiotyków jest karmienie naturalne, unikanie przewlekłej terapii antybiotykowej oraz zapobieganie sepsie.

PODSUMOWANIE

Drobnoustroje kolonizujące noworodka mają istotny wpływ na procesy fizjologicznej adaptacji płodu, rozwój odporności i ustalanie się funkcji metabolicznych. Kolonizacja bakteryjna rozpoczyna się już w okresie płodowym, stopniowo się nasila w czasie porodu i pierwszych dni życia noworodka, następnie ulega zmianom aż do ustalenia się profilu mikrobioty jelit, stwierdzanego u dorosłych. Istotny wpływ na procesy kolonizacji bakteryjnej w okresie perinatalnym mają: rodzaj porodu, karmienie naturalne, środowisko, dojrzałość noworodka oraz stosowana antybiotykoterapia. Nieprawidłowy skład mikrobioty jelit po urodzeniu wpływa na wczesny nieprawidłowy rozwój odporności i prowadzi do wzrostu ryzyka chorób alergicznych. U noworodka dysbioza wiąże się z wystąpieniem szeregu zaburzeń chorobowych, takich jak: NEC, zakażenie przewodu pokarmowego oraz kolka jelitowa. Późne objawy dysbiozy mogą się wiązać z wystąpieniem zmian atopowych, choroby trzewnej, cukrzycy, otyłości oraz chorób autoimmunologicznych. Kluczowe znaczenie w prawidłowym zasiedlaniu przewodu pokarmowego mają szczepy bakteryjne *Bifidobacterium* i *Lactobacillus*. Te bakterie probiotyczne podawane profilaktycznie w ciąży i po urodzeniu mają korzystny biologiczny wpływ na ustalenie się prawidłowego składu mikrobioty, co zapobiega rozwojowi zakażenia oraz alergii, a stosowanie ich jest bezpieczne.

KONFLIKT INTERESÓW: nie zgłoszono.

PIŚMIENICTWO

1. Rautava S, Luoto R, Salminen S, Isolauri E. Microbial contact during pregnancy, intestinal colonization and human disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012;9(10):565–576 [doi: 10.1038/nrgastro.2012.144].
2. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN i wsp. Diversity of human intestinal microbial flora. *Science* 2005;308(5728):1635–1638 [doi: 10.1126/science.1110591].
3. Koenig IE, Spor A, Scalfone N i wsp. Succession of microbial consortia in the developing infant. *Gut microbiome. Proc Natl Acad Sci* 2011;108(Suppl 1):4578–4585 [doi: 10.1073/pnas.1000081107].
4. Rautava S, Collado M, Salminen S, Isolauri E. Probiotics modulate host-microbe interaction in the placenta and fetal gut – a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Neonatology* 2005; 102:178–184 [doi: 10.1159/000339182].
5. Munyaka PM, Khafipour E, Ghia JE. External influence of early childhood establishment of gut microbiota and subsequent health implications. *Front Pediatr* 2014;2:109–117 [doi: 10.3389/fped.2014.00109].
6. 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. *PNAS* 2010;107(26):11971–11975 [doi: 10.1073/pnas.1002601107].
7. Tanaka K, Ishikawa H. Role of intestinal bacterial flora in oral tolerance induction. *Histol Histopathol* 2004;19(3):907–914 [doi: 10.14670/HH-19.907].
8. Sevelsted A, Stokholm J, Bønnelykke K, Bisgaard H. Cesarean section and chronic immune disorders. *Pediatrics* 2015;135(1):92–98 [doi: 10.1542/peds.2014-0596].
9. Kuitunen M, Kukkonen K, Juntunen-Backman K i wsp. Probiotics prevent IgE-associated allergy until age 5 years in cesarean-delivered children but not in the total cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123(2):335–41 [doi: 10.1016/j.jaci.2008.11.019].
10. Scholtens PA, Oozeer R, Martin R, Amor KB, Knol J. The early settlers: intestinal microbiology in early life. *Annu Rev Food Sci Technol* 2012;3:425–47 [doi: 10.1146/annurev-food-022811-101120].
11. Groer MW, Luciano AA, Dishaw LJ i wsp. Development of the preterm infant gut microbiome: a research priority. *Microbiome* 2014;13(2):38 [doi: 10.1186/2049-2618-2-38].
12. Jeurink PV, van Bergenhenegouwen J, Jiménez E i wsp. Human milk a source of more life than we imagine. *Benef Microbes* 2013;4(1):17–30 [doi: 10.3920/BM2012.0040].
13. Braegger C, Chmielewska A, Decsi T i wsp. Supplementation of infant formula with probiotics and/or prebiotics: a systematic review and comment by the ESPGHAN committee on nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;52(2):238–250 [doi: 10.1097/MPG.0b013e-3181fb9e80].
14. Kukkonen K, Savilahti E, Haahtela T i wsp. 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 [doi: 10.1016/j.jaci.2006.09.009].
15. Kalliomäki M, Salminen S, Arvilommi H, i wsp. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2001;357(9262):1076–1079 [doi: 10.1016/S0140-6736(00)04259-8].
16. Fiocchi A, Pawankar R, Cuello-Garcia C i wsp. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics. *World Allergy Organ J* 2015;27(8):4 [doi: 10.1186/s40413-015-0055-2].
17. Rautava S, Luoto R, Salminen S, Isolauri E. Microbial contact during pregnancy, intestinal colonization and human disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012;9(10):565–576 [doi: 10.1038/nrgastro.2012.144].
18. Soh SE, Aw M, Gerez I i wsp. Probiotic supplementation in the first 6 months of life in at-risk Asian infants-effects on eczema and atopic sensitization at the age of 1 year. *Clin Exp Allergy* 2009;39(4):571–578 [doi: 10.1111/j.1365-2222.2008.03133.x].
19. Huurre A, Laitinen K, Rautava S i wsp. Impact of maternal atopy and probiotic supplementation during pregnancy on infant sensitization: a double-blind placebo-controlled study. *Clin Exp Allergy* 2008;38(8):1342–1348 [doi: 10.1111/j.1365-2222.2008.03008.x].
20. Ilmonen J, Isolauri E, Poussa T, Laitinen K. Impact of dietary counselling and probiotic intervention on maternal anthropometric measurements during and after pregnancy: a randomized placebo-controlled trial. *Clin Nutr* 2010;29(2):156–164 [doi: 10.1016/j.clnu.2010.09.009].
21. Nauta AJ, Garssen J. Evidence-based benefits of specific mixtures of non-digestible oligosaccharides on the immune system. *Carbohydr Polym* 2013;93(1):263–265 [doi: 10.1016/j.carbpol.2012.02.021].
22. Aceti A, Gori D, Barone G i wsp. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants: Systematic review and meta-analysis. *Italian J Pediatrics* 2015;41:89 [doi: 10.1186/s13052-015-0199-2].
23. Chau K, Lau E, Greenberg S i wsp. Probiotics for infantile colic: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial investigating *Lactobacillus reuteri* DSM 17938. *J Pediatr* 2015;166(1):74–78 [doi: 10.1016/j.jpeds.2014.09.020].
24. Athalye-Jape G, Deshpande G, Rao S, Patole S. Benefits of probiotics on enteral nutrition in preterm neonates: a systematic review. *Am J Clin Nutr* 2014;100(6):1508–1519 [doi: 10.3945/ajcn.114.092551].
25. Chapman CM, Gibson GR, Rowland I. Health benefits of probiotics: are mixtures more effective than single strains? *Eur J Nutr* 2011;50(1):1–17 [doi: 10.1007/s00394-010-0166-z].
26. Deshpande GC, Rao SC, Keil AD, Patole SK. Evidence-based guidelines for use of probiotics in preterm neonates. *BMC Med* 2011;9:92 [doi: 10.1186/1741-7015-9-92].