

IWONA JAŃCZEWSKA, IWONA DOMŻALSKA-POPADIUK

**ZNACZENIE KOLONIZACJI BAKTERYJNEJ PRZEWODU
POKARMOWEGO NOWORODKÓW DONOSZONYCH
URODZONYCH DROGĄ CIĘCIA CESARSKIEGO**

**SIGNIFICANCE THE DEVELOPMENT OF THE INTESTINAL
TRACT BACTERIAL COLONIZATION IN TERM NEWBORNS
DELIVERED BY CESAREAN SECTION**

Klinika Neonatologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
kierownik: dr n. med. Iwona Domżańska-Popadiuk

Prawidłowa kolonizacja drobnoustrojami przewodu pokarmowego jest niezwykle istotna dla zachowania homeostazy całego organizmu. Mikroflora jelitowa wpływa na dojrzewanie nabłonka jelit, na rozwój i dojrzewanie tkanki limfatycznej przewodu pokarmowego. Wzmacnia i utrzymuje ciągłość błony śluzowej, stymuluje rozwój tolerancji pokarmowej oraz aktywuje obronę immunologiczną jelit. W artykule przedstawiono czynniki wpływające na kolonizację bakteryjną przewodu pokarmowego noworodków. Wśród najważniejszych elementów wymieniono sposób porodu. Do innych należą: rodzaj karmienia (naturalne czy sztuczne), konieczność stosowania antybiotyków i przedłużony pobyt noworodków w szpitalu. Poród drogą cięcia cesarskiego zaburza prawidłową kolonizację bakteriami przewodu pokarmowego. Wobec wzrastającego odsetka ciąż zakończonych cięciem cesarskim zwrócono uwagę na odmienną ekosystemu jelit noworodków urodzonych tą drogą. Kolonizacja bakteriami z rodzaju *Lactobacillus* i *Bifidobacterium* następuje później i obserwuje się obniżoną liczbę tych bakterii. Odmienną florę bakteryjną przewodu pokarmowego noworodków urodzonych przez cięcie cesarskie wiąże się z częstszym występowaniem u tych dzieci biegunki, chorób alergicznych, a w późniejszych okresach życia celiakii, cukrzycy typu 1, oraz stanów zapalnych w obrębie przewodu pokarmowego.

Czynniki wpływające na kolonizację przez bakterie przewodu pokarmowego

Moment narodzin jest zwykle związany z pierwszą ekspozycją na mikroorganizmy. Podczas porodu oraz w ciągu pierwszych dni po porodzie przewód pokarmowy noworodka, jałowy do tej pory, jest zasiedlany przez bakterie. Skład i zróżnicowanie flory bakteryjnej jelita w tym najwcześniejszym okresie życia wpływa na rozwój układu odpornościowego dziecka.

Kształtowanie się mikroflory jelitowej gospodarza zależy od wielu czynników. W okresie noworodkowym i niemowlęcym najważniejsze z nich, to: droga porodu (poród drogami natury czy przez cięcie cesarskie), sposób karmienia – pokarmem naturalnym, czy mieszkanką sztuczną, stosowanie leków zwłaszcza antybiotyków, ale również probiotyków, środowisko, warunki higieny [10].

Cięcie cesarskie

Sposób porodu – cięcie cesarskie czy poród drogą naturalną jest pierwszym i głównym czynnikiem determinującym kolonizację przez drobnoustroje przewodu pokarmowego.

WHO zaleca, aby tylko 10-15% porodów kończyło się cięciem cesarskim. Tymczasem w ostatnich latach na całym świecie obserwuje się znaczący wzrost odsetka ciąż zakończonych cięciem cesarskim.

W Polsce w roku 1999 odsetek cięć cesarskich wynosił 18,1%, a w 2010 aż 33,9%. W Stanach Zjednoczonych w 2007 roku 31,8% ciąż zakończyło się operacyjnie [12].

Zgodnie ze stanowiskiem Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego (PTG) cięcie cesarskie ma na celu ukończenie ciąży lub porodu, gdy dalsze oczekiwanie na ich naturalne zakończenie stanowi niebezpieczeństwo dla matki i dziecka.

W 2008 roku PTG wydało rekomendacje określające wskazania do wykonywania tego zabiegu. Rekomendacje uwzględniają cztery grupy wskazań: wskazania elektywne (planowe), wskazania pilne, naglące i wskazania nagłe (natychmiastowe) [4]. Coraz większą grupę stanowią wskazania planowe, a wśród nich pozapołożnicze, takie jak: wskazania kardiologiczne, okulistyczne, pulmonologiczne, neurologiczne i psychiatryczne, do których należy lęk kobiety przed porodem. Powszechne przekonanie o rzadziej występujących powikłaniach u kobiety i noworodka oraz o lepszym stanie dzieci urodzonych cięciem cesarskim jest przyczyną presji wywieranej na lekarzy położników przez kobiety ciężarne, aby ciążę zakończyć operacyjnie. Często jedynym wskazaniem do operacji położniczej są odczucia kobiet, co wpływa na zwiększenie liczby wykonywanych cięć cesarskich „na życzenie”.

Należy jednak podkreślić, że cięcie cesarskie nie jest naturalną drogą porodu. U noworodka urodzonego drogą cięcia cesarskiego w 1. minucie życia nie zostają spełnione wszystkie warunki do prawidłowej adaptacji układu oddechowego i krążenia oraz do podjęcia prawidłowej czynności oddechowej. Dlatego noworodki donoszone urodzone tą drogą są bardziej narażone na występowanie zaburzeń oddychania i krążenia, jak również przetrwałego krążenia płodowego w porównaniu do dzieci z porodów pochwowych, częściej też wymagają leczenia w oddziale intensywnej terapii noworodka oraz przedłużonego pobytu w szpitalu [1, 11].

Kolonizacja przez drobnoustroje przewodu pokarmowego noworodków

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. W ciągu 1. doby życia dolne partie przewodu pokarmowego dziecka są zasiedlane przez bakterie tlenowe i względnie beztlenowe z rodzaju *Escherichia*, *Enterococcus*, *Staphylococcus* i *Lactobacillus*. Po kilku dniach florą dominującą w przewodzie pokarmowym noworodka w

przypadku porodu naturalnego, stają się pałeczki z rodzaju *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*. Obecne są również drobnoustroje z rodzaju *Bacteroides*, *Clostridium* i *Eubacterium* [5, 10].

Jałowe środowisko 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 rodzaju *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, *Propionibacterium* i *Clostridium* [2, 3].

Flora bakteryjna przewodu pokarmowego dzieci urodzonych drogą cięcia cesarskiego charakteryzuje się obniżoną liczbą ścisłych beztlenowców z rodzaju *Bifidobacterium* oraz z gatunku *Bacteroides fragilis*. Kolonizacja przez drobnoustroje jelit tych dzieci przebiega z opóźnieniem w stosunku do dzieci z porodów naturalnych [9, 10].

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.

Sposób karmienia jest czynnikiem wpływającym na drobnoustroje kolonizujące przewód pokarmowy noworodków. Mleko matki można określić jako „naturalny synbiotyk”. Zawiera zarówno „probiotyki” jak i „prebiotyki”, przede wszystkim oligosacharydy, które promują wzrost korzystnych bakterii. U dzieci karmionych piersią następuje szybki wzrost liczby bakterii z rodzaju *Bifidobacterium*, które stają się florą dominującą i mogą stanowić nawet 60 do 90% bakterii w stolcu. Produkty fermentacji tych bakterii chronią przewód pokarmowy dziecka przed patogennymi szczepami *Escherichia coli* i *Clostridium perfringens* [7, 10, 13]. Szczególną rolę odgrywa siara. W porównaniu z mlekiem dojrzałym zawiera więcej białka i witaminy A, mniej zaś tłuszczu i laktozy. Dzięki temu przyspiesza wydalanie smółki i zapobiega żółtaczkce 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 odrzucanie karmienia naturalnego wpływa niekorzystnie na rozwój mikroflory noworodka [7].

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* [7, 10].

Noworodki urodzone drogą cięcia cesarskiego częściej są narażone na wystąpienie powikłań, w porównaniu do dzieci z porodów naturalnych, co wiąże się z leczeniem w oddziale intensywnej terapii, lub przedłużonym-powyżej 5 dni-pobytem w szpitalu oraz koniecznością stosowania antybiotyków. U noworodków leczonych antybiotykami obserwuje się spadek liczebności bakterii z rodzaju *Bifidobacterium* oraz z gatunku *Bacteroides fragilis*. Odbudowa flory bakteryjnej przewodu pokarmowego po terapii antybiotykowej może trwać nawet do 6-10 miesięcy [10].

Rola mikroflory jelitowej

Prawidłowa flora bakteryjna przewodu pokarmowego odgrywa zasadniczą rolę w zachowaniu zdrowia i homeostazy organizmu gospodarza dzięki bardzo wielu funkcjom metabolicznym.

Jest odpowiedzialna za produkcję witamin oraz trawienie nieprzyswajalnych dla człowieka węglowodanów do cukrów prostych i krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (short-chain fatty acid – SCFA). SCFA stymulują wzrost i różnicowanie nabłonka jelitowego, mają też właściwości immunomodulujące poprzez hamowanie nieprawidłowych reakcji zapalnych w błonie śluzowej jelita. Flora saprofityczna przez konkurowanie z bakteriami patogennymi o składniki odżywcze oraz miejsce przylegania do nabłonka jelita, stanowi ochronę przed zakażeniami enteropatogennymi bakteriami. Jest źródłem niezliczonych antygenów stale stymulujących jelitowy układ immunologiczny (Gut associated lymphoid tissue – GALT), wspomagając tym samym prawidłowy rozwój jelitowego układu chłonnego, rozwój i różnicowanie komórek Natural Killers (NK). Zachowanie tzw. wzajemnej homeostazy jelitowej polega na braku wzbudzenia lub hamowaniu odpowiedzi immunologicznej w stosunku do bakterii saprofitycznych przy jednoczesnej identyfikacji i likwidacji drobnoustrojów patogennych poprzez stymulowanie odpowiedniej reakcji odpornościowej. Niektóre rodzaje bakterii stymulują prozapalne limfocyty Th17, w celu zwalczania bakterii patogennych. Natomiast bakterie z rodzaju *Bifidobacterium*, zwłaszcza gatunek *Bifidobacterium infantis* indukują rozwój limfocytów regulatorowych – Treg – zapobiegających nieprawidłowej odpowiedzi immunologicznej oraz sprzyjających rozwijaniu tolerancji pokarmowej [13].

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 [4, 6, 8, 9, 13]. Kolonizacja przewodu pokarmowego przez нефизjologiczne drobnoustroje zaburza i opóźnia dojrzewanie systemu odpornościowego, wywołuje zaburzenie równowagi między limfocytami TH1 i TH2, co wiąże się z częstszym występowaniem chorób atopowych [2, 9].

Zachwianie równowagi bakteryjnej przewodu pokarmowego noworodka ma długotrwałe skutki zdrowotne, gdyż mikroflora jelitowa odgrywa znaczącą rolę w rozwoju i dojrzewaniu układu immunologicznego dziecka. Niektóre prace dowodzą, że dojrzewanie układu odpornościowego dziecka i produkcja różnorodnych cytokin o kluczowym znaczeniu dla układu odpornościowego zachodzi tylko po porodzie pochwowym [9, 13].

Liczne dane z literatury wskazują na to, iż rodzaj mikroflory nabytej we wczesnym okresie życia jest krytyczna dla rozwoju odpowiedzi immunologicznej i tolerancji. Kolonizacja przewodu pokarmowego przez niekorzystne dla organizmu drobnoustroje prowadzi do uszkodzenia błony śluzowej jelita, stymuluje odpowiedź zapalną i rozwój w dalszych okresach życia chorób alergicznych i autoimmunologicznych [4, 9]. Udowodniono częstsze występowanie u dzieci z cięć cesarskich biegunki w pierwszym roku życia, atopowego zapalenia skóry, astmy i alergicznego nieżytu nosa. Wykazano też związek pomiędzy częstszym występowaniem celiakii u dzieci urodzonych tą drogą oraz cukrzycy typu 1 [4, 6, 8, 9].

PODSUMOWANIE

Wiele czynników zaburza proces prawidłowej kolonizacji drobnoustrojami przewodu pokarmowego noworodków z cięcia cesarskiego w porównaniu do dzieci z porodów drogami natury.

Noworodki urodzone drogą cięcia cesarskiego pozbawione są kontaktu z matczyną florą przewodu pokarmowego i pochwy w czasie porodu, utrudniony jest kontakt między skórą matki i noworodka po porodzie, opóźnione pierwsze karmienie pokarmem naturalnym, zwłaszcza

siarą. Często konieczny jest przedłużony pobyt w szpitalu i leczenie antybiotykami. Zaburza to w sposób znaczący ekosystem jelit dziecka.

Zmiany dotyczące flory bakteryjnej przewodu pokarmowego noworodków urodzonych przez cięcie cesarskie mają wpływ na częstość występowania chorób alergicznych u tych dzieci, jak również celiakii, cukrzycy typu 1, biegunki oraz stanów zapalnych w obrębie przewodu pokarmowego w późniejszych okresach życia.

PIŚMIENNICTWO

1. Ashton D. M.: Elective delivery at less than 39 weeks. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2010, 22, 6, 506. – 2. 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. – 3. 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. – 4. Decker E., Engelmann G., Findeisen A., Gerner P., Laaß M., Ney D., Posovszky C., Hoy L., Hornef M. W.: Cesarean delivery is associated with celiac disease but not inflammatory bowel disease in children. *Pediatrics* 2010, 125, 6, e1433. – 5. Dominguez-Bello M. G., Costello E. K., Contreras M., Magris M., Hidalgo G., Fierer N., Knight R.: Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 010, 107, 26, 11971. – 6. Guaraldi F., Salvatori G.: Effect of breast and formula feeding on gut microbiota shaping in newborns. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2012, 2, article nr 94. – 7. Håkansson S., Källén K.: Caesarean section increases the risk of hospital care in childhood for asthma and gastroenteritis. *Clin. Exp. Allergy*, 2003, 33, 6, 757. – 8. Kero J., Gissler M., Gronlund M. M., Kero P., Koskinen P., Hemminki E., Isolaure E.: Mode of delivery and asthma : is there a connection? *Pediatr. Res.* 2002, 52, 1, 6. – 9. van Nimwegen F. A., Penders J., Stobberingh E. E., Postma D. S., Koppelman G. H., Kerkhof M., Reijmerink N. E., Dompeling E., van den Brandt P. A., Ferreira I., Mommers M., Thijs C.: Mode and place of delivery, gastrointestinal microbiota, and their influence on asthma and atopy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011, 128, 5, 948. – 10. Penders J., Thijs C., Vink C., Stelma F. F., Snijders B., Kummeling I., van den Brandt P. A., Stobberingh E. E.: Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics* 2006, 118, 2, 511.

11. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego: cięcie cesarskie. *Ginekol. Pol.* 2008, 79, 5, 378. – 12. Signore C., Klebanoff M.: Neonatal morbidity and mortality after elective cesarean delivery. *Clin. Perinatol.* 2008, 35, 2, 361. – 13. Umieralność okołoporodowa wczesna (0-6) płodów i noworodków Polska 2010 oraz 1999-2010 [Dokument elektroniczny]. Red. i oprac. meryt. M. Troszyński. Warszawa: Instytut Matki i Dziecka 2011. www.imid.med.pl/klient1/uploads/media/raport_uo_2011.pdf [dostęp: 22.04.2014]. – 14. Weng M., Walker W. A.: The role of gut microbiota in programming the immune phenotype. *J. Dev. Orig. Health Dis.* 2013, 4, 3, 203.

I. Jańczewska, I. Domzalska-Popadiuk

SIGNIFICANCE THE DEVELOPMENT OF THE INTESTINAL TRACT BACTERIAL COLONIZATION IN TERM NEWBORNS DELIVERED BY CESAREAN SECTION

Summary

Appropriate colonization of the gastrointestinal tract is especially important to keep homeostasis of the whole organism. Gut microbiota induces maturation of the intestinal epithelium, influences development and maturation of lymphoid tissue of the digestive system. It strengthens and maintains intestinal mucosal

integrity, stimulates acquisition of oral tolerance and activates gut immune defense.

Factors contributing to gut colonization of newborns are presented in the article. The mode of delivery is mentioned as one of the most significant elements. The mode of feeding (natural or artificial), necessity of antibiotic treatment and prolonged stay in hospital are the other factors.

Cesarean delivery disrupts appropriate gut colonization.

Facing the increasing rate of cesarean deliveries, it is emphasized that the intestinal flora of infants delivered by cesarean sections differs from the microbiota of vaginal-delivered newborns.

A delayed onset in colonization of *Lactobacillus* and *Bifidobacteria* species and the reduced amount of bacteria are observed. Alteration of the flora composition in newborns delivered by cesarean section is associated with more frequent appearance of diarrhea, allergic diseases and in later childhood and adulthood celiac disease, diabetes type I, enteric inflammatory diseases.

Adres: dr n. med. Iwona Jańczewska
Klinika Neonatologii GUMed
ul. Kliniczna 1 A, 80-402 Gdańsk
e-mail: ijan@gumed.edu.pl