

Wpływ cesarskiego cięcia i innych czynników warunkujących skład mikrobioty jelitowej u noworodków na ich stan zdrowia w przyszłości

The long-term health effects of caesarean section and other factors determining the composition of intestinal microbiota in newborns

Dorota Pawlik, Renata Radziszewska

Klinika Neonatologii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie

STRESZCZENIE

W ostatnich latach obserwuje się wzrost zachorowań na choroby alergiczne. Jedną z przyczyn zachorowalności może być zaburzenie prawidłowego składu mikrobioty jelitowej we wczesnej fazie rozwoju dziecka. Badania naukowe potwierdziły, iż poród przez cięcie cesarskie może powodować zaburzenia składu mikrobioty jelitowej noworodka. Nie ma jednak wiarygodnych dowodów, że sam rodzaj porodu wpływa na rozwój alergii w późniejszym okresie życia. Udowodniono natomiast zależność pomiędzy cięciem cesarskim a występowaniem niemowlęcej egzemy. Tak więc nasuwa się pytanie, czy możliwa jest modyfikacja składu mikrobioty rodzącego się dziecka poprzez odpowiednie procedury stosowane w okresie okołoporodowym lub poprzez wczesną suplementację bakterii probiotycznych. Do tej pory stwierdzono, iż doustna podaż probiotyków zmienia korzystnie mikrobiom przewodu pokarmowego noworodków urodzonych drogą cięcia cesarskiego. Potwierdzono również bezpieczeństwo doustnego stosowania probiotyków, nawet u wcześniaków z małą urodzeniową masą ciała, a także zmniejszenie odsetka posocznicy gronkowcowych w tej grupie pacjentów.

Standardy Medyczne/Pediatrics ■ 2020 ■ T. 17 ■ 619-623 ■ DOI:10.17443/SMP2020.17.08

SŁOWA KLUCZOWE: ■ ALERGIA ■ CIĘCIE CESARSKIE ■ MIKROBIOTA JELITOWA ■ MIKROBIOM ■ DYSBIOZA

ABSTRACT

In the recent years there has been an increase in the incidence of allergic diseases. One of the possible reasons behind this surge might be a disruption to the natural composition of the intestinal microbiota in the early stages of a child's development. Previous studies have proved that caesarean section could potentially result in a disruption to the composition of the intestinal microbiota of a neonate. Notwithstanding, credible evidence that the delivery method itself might prompt the development of an allergy in the later life of a newborn is still lacking. However, a relation between the caesarean section and infantile eczema has been established and verified.

Henceforth, there is a question rising whether it could be possible to modify the composition of the intestinal microbiota in newborns – either by specific procedures carried out during the perinatal period or by early supplementation of probiotic bacteria. So far it has been established that oral supplementation of probiotics has a positive effect upon the intestinal microbiome composition in neonates born by the caesarean section. Furthermore, the safety of the intervention has been demonstrated in premature neonates with very low birth weight. Moreover, the intervention has also been proved to decrease the incidence of a staphylococcal sepsis in this group.

Standardy Medyczne/Pediatrics ■ 2020 ■ T. 17 ■ 619-623 ■ DOI:10.17443/SMP2020.17.08

KEY WORDS: ■ ALLERGY ■ CAESAREAN SECTION ■ INTESTINAL MICROBIOTA ■ MICROBIOME ■ DYSBIOSIS

W ostatnich latach coraz większego znaczenia nabiera pogląd, iż stan zdrowia człowieka jest zależny od składu drobnoustrojów zasiedlających różne miejsca jego organizmu, takie jak przewód pokarmowy, układ oddechowy, drogi rodne czy skóra. Wiele obserwacji klinicznych, a także badań eksperymentalnych wskazuje na istotny związek niektórych schorzeń występujących od dzieciństwa do



GŁÓWNE TEZY

- Prawidłowy skład mikrobioty jelitowej we wczesnej fazie rozwoju dziecka ma istotny wpływ na stan zdrowia w przyszłości.
- Zapobieganie zaburzeniom składu mikrobioty jelitowej w okresie noworodkowym jest ważne i możliwe.

dorosłości ze stanem dysbiozy, czyli nieprawidłowym składem mikrobioty. Liczba badań poświęconych temu zjawisku jest imponująca, jednakże ich wyniki często istotnie się różnią. Wynika to z faktu, iż czynników programujących stan zdrowia człowieka jest wiele, często działają niezależnie od siebie, ale mogą modyfikować efekty działania pozostałych. Ponadto wśród drobnoustrojów panuje duża różnorodność pod względem ich rodzaju i funkcji, która dodatkowo zmienia się w zależności od miejsca, które zasiedlają. Właściwości drobnoustrojów wchodzących w skład mikrobioty organizmu człowieka wykazują tzw. szczepozależność, co oznacza, że ich skuteczność działania i bezpieczeństwo podażu są specyficzne dla określonego szczepu danego gatunku. Badanie mikrobiomu ludzkiego jest szybko postępującą dziedziną nauki, jednakże ciągle nie daje ostatecznej odpowiedzi na pytanie, czy ingerencja w stan zdrowia człowieka poprzez planową modyfikację składu jego mikrobioty będzie możliwa.

Jak wykazały badania, kluczowym momentem dla ustalenia w organizmie gospodarza prawidłowego składu drobnoustrojów oraz wykształcenia współzależności promującej stan równowagi jest okres życia płodowego, czas porodu i pierwsze tygodnie życia. Wtedy dojrzewa i nabywa kompetencji nasz układ immunologiczny, odbywa się programowanie metabolizmu.

Pierwszy kontakt płodu z bakteriami dokonuje się już w okresie prenatalnym, co wykazano w badaniach eksperymentalnych, które zmieniły nasze dotychczasowe poglądy. Zaobserwowano, iż u płodów myszy całkowicie pozbawionych bakterii (tzw. *germ free*) struktura nabłonka jelitowego różniła się od potomstwa zwierząt z grupy kontrolnej. Tak więc kontakt płodu z drobnoustrojami może być niezbędny dla rozwoju prawidłowej struktury i funkcji narządów¹. Teoria pediatrii Henry'ego Tissiera (XX wiek) zakładająca, że płód dojrzewa w sterylnym środowisku macicy, a pierwszy jego kontakt z bakteriami następuje dopiero w chwili porodu, nie znajduje obecnie potwierdzenia. Wykazano bowiem obecność bakteryjnego DNA w łożysku, sznurze pępowinowym, płynie owodniowym oraz smółce noworodków donoszonych, urodzonych drogą cięcia cesarskiego. Cesarskie cięcie to procedura wykonywana w warunkach pełnej sterylności, co stanowi dowód, że obecność drobnoustrojów nie jest wynikiem działania leńskiego ani też kontaktu z drogami rodzinnymi w czasie fizjologicznego porodu². W trzecim trymestrze ciąży płód polyka wody płodowe w dużych ilościach, a więc i tą drogą bakterie, ich fragmenty lub produkty metabolizmu mogą zasiedlać przewód pokarmowy dziecka i generować odpowiedź ze strony układu immunologicznego³. Oczywiście jest zatem, iż w analizie związku między skła-

dem mikrobioty i występowaniem niektórych chorób ważną będzie ocena również okresu prenatalnego, ze szczególnym uwzględnieniem stanu zdrowia ciężarnej, sposobu odżywiania, nawyków higienicznych czy narażenia na stres. Wszystkie wymienione czynniki modyfikują bowiem skład mikrobiomu matczynego. Szczególnie niekorzystną sytuacją jest przewlekła hospitalizacja ciężarnej. W czasie pobytu w szpitalu jest ona narażona na kontakt z bakteriami środowiska szpitalnego, będącymi silną konkurencją dla drobnoustrojów formujących prawidłową mikrobiotę. Dodatkowym zagrożeniem dla płodu może być brak szczelności błon płodowych ułatwiający penetrację bakterii szpitalnych do jamy macicy. Kolejnym negatywnym aspektem związanym z zagrożeniem dla płodu jest antybiotykoterapia podczas ciąży. Dobroczynne skutki stosowania antybiotyków jako leków ratujących zdrowie i życie są bardziej oczywiste, podczas gdy świadomość konsekwencji bezkrytycznego nadużywania tych leków w postaci niekorzystnej ingerencji w mikrobiom człowieka pozostaje małą.

Optymalne warunki dla ukształtowania prawidłowego składu mikrobioty jelitowej dziecka w okresie okołoporodowym stwarza poród we właściwym terminie, drogami natury, kończący ciążę zdrowej, nieleczonej antybiotykami kobiety. Dodatkowo jeszcze powinien on być zakończony odpowiednio długim bezpośrednim kontaktem matki i dziecka (tzw. skóra do skóry). Przeciwnieństwem tej sytuacji jest urodzenie dziecka drogą cięcia cesarskiego. Częstość tego zabiegu w Polsce, w ośrodkach o najwyższym stopniu referencji, szacuje się na ok. 40% i widoczna jest stała tendencja wzrostowa. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) uważa za dopuszczalny odsetek porodów przez cięcie cesarskie na poziomie 15%. Wśród dzieci urodzonych w ten sposób notuje się zwiększone ryzyko obniżonej skali Apgar w 1. minucie, wyższą umieralność i występowanie zaburzeń oddychania, zakażeń wirusem RS oraz częściej konieczność hospitalizacji noworodków na oddziałach intensywnej terapii. W dzieciństwie natomiast obserwuje się większą częstość astmy (ok. 20%) i zaburzeń atopowych, cukrzycy typu 1 oraz nieswoistych zapaleń jelit, a u dorosłych otyłości^{4,5}. Ostatnio zwraca się uwagę, iż ryzyko wystąpienia wspomnianych schorzeń maleje w sytuacji, kiedy wykonanie cięcia cesarskiego poprzedziło pojawienie się czynności porodowej, w odróżnieniu od zabiegu elektywnego, czyli bez wcześniejszej stymulacji. Czynność porodowa, zwłaszcza z towarzyszącym odpływaniem wód płodowych, ułatwia penetrację drobnoustrojów zasiedlających szyjkę macicy i drogi rodne matki do środowiska wewnątrzmacicznego. W takiej sytuacji istnieje szansa, że kolonizacja bakteryjna dziecka będzie zbliżona do wy-

stępującej w trakcie porodu naturalnego. Wczesna mikrobiota noworodków urodzonych drogą naturalną jest podobna do tej, jaka występuje u matki w pochwie oraz okolicy odbytu. Oznacza to, że przewód pokarmowy noworodka po urodzeniu drogami natury zasiedlają głównie szczepy *Lactobacillus*, *Enterobacteriaceae* oraz *Enterococcus*. Natomiast u noworodków urodzonych przez cesarskie cięcie dominują szczepy *Staphylococcus* i *Propionibacterium* pochodzące ze skóry matki. Większe jest również w tej sytuacji prawdopodobieństwo kolonizacji szczepami pochodzącymi ze środowiska szpitalnego^{6,7}. Hipoteza próbująca wyjaśnić związek rodzaju porodu z występowaniem alergii, otyłości, zwiększonej zachorowalności na astmę, nieswoistych zapaleń jelit czy innych tego typu schorzeń zakłada, iż przyczyną jest zaburzenie transferu bakterii od matki do dziecka, co prowadzi do ustalenia nieprawidłowego wzorca mikrobioty, a w konsekwencji do patologicznej stymulacji układu immunologicznego. W ten sposób nabyta nieprawidłowa odpowiedź immunologiczna występuje nie tylko bezpośrednio po urodzeniu, ale również w wieku dorosłym. Dysbioza, czyli zaburzenie składu mikrobioty jelitowej polegające na nieprawidłowym składzie drobnoustrojów, z towarzyszącym małym zróżnicowaniem gatunków, niekorzystnie będzie wpływać na programowanie metabolizmu, dojrzewanie układu immunologicznego, integralność komórek nabłonka jelitowego czy też – jak wskazują ostatnie badania – na funkcjonowanie osi jelitowo-mózgowej. Istotne znaczenie ma również stymulowanie przewlekłej odpowiedzi zapalnej, stanu leżącego u podstaw wspomnianych wcześniej schorzeń⁷⁻⁹. U dzieci z chorobami alergicznymi stwierdzano, niezależnie od rodzaju porodu, iż skład mikrobioty ich przewodu pokarmowego wyraźnie różnił się od dzieci zdrowych i wykazywał małe zróżnicowanie drobnoustrojów¹⁰. Przeważały u nich bakterie takie jak *Staphylococcus aureus* i *Clostridium difficile*, które dominowały nad bakteriami typu *Bacteroides* i *Bifidobacteria species*. U niektórych dzieci te zaburzenia stwierdzano jeszcze przed pojawieniem się objawów alergii, co sugeruje, że zaburzenie mikrobioty jest przyczyną alergii, a nie jej konsekwencją. Ostatnie badania nie wykazały związku pomiędzy określonym typem bakterii występujących w przewodzie pokarmowym dziecka w pierwszym miesiącu życia a ryzykiem alergii. Podkreśla się natomiast, że istotne znaczenie ma raczej małe zróżnicowanie drobnoustrojów w przewodzie pokarmowym, które często poprzedza rozwój alergii². Aktualnie teoria o występowaniu astmy jako konsekwencji urodzenia poprzez cięcie cesarskie pozostaje kontrowersyjna. W patofizjologii tego schorzenia nie można wykluczyć współdziałania takich czynni-

ków jak dziedziczenie genowe, płeć męska, narażenie na alergeny czy dym papierosowy oraz występowanie zakażeń. Jedno z badań przeprowadzonych na dużej grupie pacjentów chorych na astmę nie wykazało większej częstości urodzeń przez cięcie cesarskie. Takie wyniki wskazują, iż poród nie jest jedynym czynnikiem modelującym stan mikrobioty człowieka. Słuszna wydaje się zatem teoria, że właściwe ustalenie mikrobioty wymaga powtarzającej się ekspozycji, a nie jednorazowej podaży. W okresie okołoporodowym jest wiele sytuacji umożliwiających ekspozycję noworodka na drobnoustroje pochodzące od matki, która w tym okresie powinna być ich rezerwuarem. Są niestety również i takie okoliczności, które ułatwiają wprowadzenie bakterii konkurencyjnych, charakteryzujących się dużą patogennością^{10,11}. Dotąd uważano, iż kluczowy dla programowania mikrobiotycznego jest moment porodu. Jednakże, jak wskazują ostatnie badania, w pierwszych tygodniach życia dokonuje się znaczące przekształcenie ekosystemu dziecka. Jest on zależny od miejsca, które bakterie zasiedlają, ale również od wielu czynników zewnętrznych, takich jak sposób karmienia, hospitalizacja w systemie rooming-in bądź na oddziale intensywnej terapii, antybiotykoterapia. U dzieci badanych po 6 tygodniach od urodzenia zauważono, że mikrobiota przechodzi istotne zmiany. Jej zróżnicowanie zależało od miejsca, które zasiedliła (nos, skóra, drogi oddechowe, przewód pokarmowy), podczas gdy związek z rodzajem porodu był słabszy. To zróżnicowanie obejmuje nie tylko rodzaj drobnoustrojów, ale także zmianę funkcji poszczególnych mikroorganizmów na specyficzną dla danego miejsca^{3,12,13}. Kolejnym bardzo ważnym czynnikiem budującym ekosystem dziecka jest sposób karmienia. Mikrobiota noworodków karmionych sztucznie zasadniczo różni się od mikrobioty dzieci karmionych naturalnie. Obserwacje kliniczne wskazują na mniejsze ryzyko występowania infekcji i otyłości u osób, które były karmione piersią. Karmienie dziecka w sposób naturalny jest kontynuacją transferu drobnoustrojów od matki. Jest on na tyle istotny, że powinien być rozważany jako element, który może zniwelować różnice składu mikrobioty spowodowane przez poród za pośrednictwem cięcia cesarskiego.

Kiedyś uważano, iż mleko kobiece jest płynem sterylnym. Ostatecznie udowodniono jego podwójną rolę – pro- i prebiotyku. Tak więc mleko matki działa na mikrobiotę bezpośrednio poprzez wertykalny transfer drobnoustrojów oraz pośrednio poprzez wspieranie wzrostu specyficznych bakterii i działanie przeciwdrobnoustrojowe, eliminujące bakterie patogenne mogące stanowić konkurencję¹². Substancja, której przypisuje się najistotniejszą rolę, są oligosacharydy mleka kobiecego posiadające uni-

kalny skład, które nie są trawione w przewodzie pokarmowym dziecka i nie służą jego odżywianiu. Sposób, w jaki bakterie dostają się do gruczołu piersiowego w czasie laktacji, nie został jeszcze ostatecznie wyjaśniony. W badaniach eksperymentalnych wykazano, iż źródłem drobnoustrojów może być przewód pokarmowy matki. Translokacja bakterii do gruczołu piersiowego i łożyska odbywa się drogą węzłów chłonnych krezkowych². Inicjacja karmienia powinna nastąpić jak najwcześniej po urodzeniu, aby zapobiec konkurencyjnemu zasiedleniu bakteriami patogennymi. U noworodków zdrowych, donoszonych odbywa się to w czasie odpowiednio długiego kontaktu „skóra do skóry” z matką tuż po urodzeniu. Noworodkom, zwłaszcza tym przedwcześnie urodzonym, możemy to zapewnić poprzez podaż siary bezpośrednio na słuźówkę jamy ustnej. Jest to procedura, której przeprowadzenie, jeżeli są do tego odpowiednie warunki, jest standardem w opiece nad noworodkiem przedwcześnie urodzonym. Warto nadmienić, iż przedwczesne urodzenie dziecka to sytuacja wysoce niekorzystna z punktu widzenia kształtowania jego ekosystemu. Poczynając od okresu prenatalnego, kiedy z powodu zagrożenia ciąży matka jest przewlekłe hospitalizowana i otrzymuje antybiotyki. Poród wcześniaka najczęściej odbywa się przez cesarskie cięcie, a tuż po urodzeniu bezpośredni kontakt ze skórą matki zostaje zastąpiony stycznością ze środowiskiem szpitalnym. Z jednej strony trudności z laktacją u mam wcześniaków, a z drugiej problemy z podażą pokarmu do przewodu pokarmowego dzieci niedojrzałych ograniczają możliwość transferu mikrobioty tą drogą.

Dysponując wiedzą o tym, jakie znaczenie dla rozwoju i zdrowia przez całe życie ma prawidłowy skład mikrobioty, powinniśmy skupiać się na poszukiwaniu rozwiązań terapeutycznych bądź profilaktycznych właśnie w tym obszarze. Badań oceniających wpływ podaży probiotyków w różnych sytuacjach klinicznych jest wiele. Jednak ich wyniki są często niejednoznaczne. Są oczywiście prace, w których wykazano korzystne efekty suplementacji probiotyków. Dotyczyły one ograniczenia występowania *infantile eczema*. Aktualny stan wiedzy pozwala zaledwie brać pod uwagę ingerencję w skład drobnoustrojów zasiedlających organizm człowieka. Brakuje jednoznacznych danych na temat skuteczności, bezpieczeństwa, dawki czy czasu trwania podaży. W badaniu własnym dotyczącym podaży probiotyków od pierwszych godzin życia noworodkom urodzonym o czasie drogą cięcia cesarskiego sprawdzano obecność bakterii w stolcu. W grupie dzieci otrzymujących probiotyk obecność *Lactobacillus* i *Bifidobacterium* (4. i 5. doba życia) stwierdzono u 91% i 80% pacjentów, co oznacza istotną różnicę w stosunku do grupy noworodków, któ-



DO ZAPAMIĘTANIA

- Programowanie metabolizmu człowieka ma miejsce w krytycznym okresie jego rozwoju, tj. w czasie ciąży, porodu i w okresie noworodkowym.
- Stan mikrobioty człowieka we wczesnym okresie okołoporodowym modelują takie czynniki jak sposób porodu, kontakt „skóra do skóry” z matką, karmienie naturalne lub mieszkankami modyfikowanymi, antybiotykoterapia ciężarnej lub noworodka oraz przewlekła hospitalizacja ciężarnej i noworodka.
- Dysbioza we wczesnym okresie życia niekorzystnie wpływa na stan zdrowia dziecka w okresie późniejszym.

rym nie podawano probiotyków (10% i 9%). Obecnie neonatolodzy skupiają się na możliwościach przeciwdziałania dysbiozie u noworodków donoszonych, urodzonych poprzez cesarskie cięcie oraz na ograniczeniu występowania nekrotycznego zapalenia jelit u wcześniaków. W badaniu przeprowadzonym w grupie 181 wcześniaków z małą urodzeniową masą ciała wykazano, iż stosowanie probiotyków (*L. rhamnosus* KL53A i *B. breve* PB04) jest bezpieczne, a także przyczynia się do obniżenia częstości występowania posocznicy o etiologii gronkowcowej¹⁴. Aktualnie prowadzone są prace nad transferem mikrobioty znajdującej się w pochwie matki do przewodu pokarmowego dziecka urodzonego przez cesarskie cięcie. Jednak zbyt mała liczebność grup badanych oraz wiele kontrowersji wokół tej procedury nie pozwalają na przyjęcie takiego postępowania jako standardu¹⁰.

dr n. med. Renata Radziszewska

✉ Klinika Neonatologii Uniwersytetu Jagiellońskiego
Collegium Medicum
31-501 Kraków, ul. Kopernika 23

rradziszewska@wp.pl

Autorstwo manuskryptu:

Dorota Pawlik – napisanie artykułu, nadzór nad ostateczną wersją artykułu,

Renata Radziszewska – merytoryczna recenzja artykułu.

PIŚMIENNICTWO

- 1 Yan F, Liu L, Cao H i wsp. Neonatal colonization of mice with LGG promotes intestinal development and decreases susceptibility to colitis in adulthood. *Mucosal Immunol* 2017;10:117-127.
- 2 Abrahamsson TR, Wu RY, Jenmalm MC i wsp. Gut microbiota and allergy: the importance of the pregnancy period. *Pediatric Res* 2015;77:214-219.
- 3 Francavilla R, Cristofori F, Tripaldi ME i wsp. Intervention for Dysbiosis in Children Born by C-Section. *Ann Nutr Metab* 2018;73(Suppl. 3):33-39.
- 4 Darmasseelane K, Hyde MJ, Santhakumaran S i wsp. Mode of delivery and offspring body mass index, overweight and obesity in adult life: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014;9:e87896.

- ⁵ Smithers LG, Mol BW, Wilkinson C i wsp. Cesarean birth is not associated with early childhood body mass index. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 2016;56:374-380.
- ⁶ Sadowska-Krawczenko I, Szajewska H. Czy i kiedy stosować probiotyki u noworodków? *Pediatrics po Dyplomie* 2019;2.
- ⁷ Kirstensen K, Henriksen L. Cesarean section and disease associated with immune function. *J Allergy Clin Immunol* 2016;237:587-590.
- ⁸ Boker F, Alzahrani A, Alsaeed A i wsp. Cesarean Section and Development of Childhood Bronchial Asthma: Is There A Risk? *Open Acces Maced J Med Sci* 2019;7:347-351.
- ⁹ Bosch AATM, Levin E, van Houten MA i wsp. Development of upper respiratory tract microbiota in infancy is affected by mode of delivery. *EBioMedicine* 2016;9:336-345.
- ¹⁰ Zucottil G, Meneghin F, Aceti A i wsp. Probiotics for prevention of atopic diseases in Infants: systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2015;70:1356-1371.
- ¹¹ Kim HI, Nam S, Park Yet i wsp. Cesarean section does not increase the prevalence of allergic disease within 3 years of age in the offsprings. *Obstet Gynecol Sci* 2019;62:11-18.
- ¹² Fallani M, Young D, Scott J i wsp. Intestinal Microbiota of 6-week-old infants across Europe: geographic influence beyond delivery mode, breast-feeding, and antibiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;51:77-84.
- ¹³ Chu DM, Ma J, Prince A wsp. Maturation of the infant microbiome community structure and function across multiple body sites and in relation to mode of delivery. *Nat Med* 2017;23:314-326.
- ¹⁴ Strus M, Helwich E, Lauterbach R i wsp. Effects of oral probiotic supplementation on gut Lactobacillus and Bifidobacterium populations and the clinical status of low-birth-weight preterm neonates: a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Infection and Drug Resistance* 2018;11:1557-1571.