

**Anna Zmelonek, Przemysław Znamirowski,
Karolina Ziaja, Małgorzata Nowak**

Klinika Neonatologii Katedry Ginekologii i Położnictwa
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. R. Lauterbach

KOLONIZACJA PRZEWODU POKARMOWEGO NOWORODKÓW ORAZ JEJ ZNACZENIE W KONTEKŚCIE ROZWOJU NEONATOLOGII

STRESZCZENIE

Autorzy pracy na podstawie dostępnego piśmiennictwa oraz własnych badań określili rodzaje szczepów bakterii patogennych i czas zasiedlania przez nie przewodu pokarmowego noworodków, uwzględniając wpływ czynników porodowych na kolonizację. Zbadano zależność pomiędzy obecnością bakterii a wystąpieniem zakażeń, w szczególności sepsy. Wykazano, że przewód pokarmowy większości noworodków w dniu narodzin jest jałowy. Kolonizacja odbywa się w ciągu pierwszego tygodnia życia. Górny odcinek kolonizuje się bakteriami normalnie zasiedlającymi jamę ustną, natomiast w dolnej części znajduje się flora charakterystyczna dla dolnego odcinka przewodu pokarmowego matki. Karmienie mlekiem ludzkim zmniejsza rozwój niekorzystnych szczepów bakterii. Metoda *rooming-in* sprzyja kolonizacji przewodu pokarmowego przez szczepy fizjologiczne. Pomimo powszechności kolonizacji przewodu pokarmowego szczepami patogennymi, nie zaobserwowano zwiększonej częstotliwości bakteriemii i zakażeń układu moczowego.

Słowa kluczowe: kolonizacja przewodu pokarmowego, zakażenia, noworodki.

SUMMARY

The authors basing on the available literature and their own examinations described kinds of pathogenic bacterial grafts and time of gastrointestinal tube colonization, covering the influence of delivery factors. Interactions between the presence of bacteria and the sepsis and infection occurrence were examined. Sterility of gastrointestinal tract was examined in the first day of life. The process of colonization takes place during the first week after birth. The upper part is colonized by bacteria, which normally settle oral cavity, whereas in the lower part flora is typical for the lower part of mother's gastrointestinal tract. Breast feeding decrease growth of adverse kinds of bacteria. Rooming-in method promotes the process of gastrointestinal colonization with physiological bacterial kinds, as well. Despite the colonization of gastrointestinal tract with pathological bacteria is common, the increase frequency of bacteriemia and infections of urinary tract were not observed.

Key words: gastrointestinal tract colonization, infections, neonates.

WSTĘP

Intensywny rozwój neonatologii, którego jesteśmy świadkami, pozwala na utrzymanie przy życiu przedwcześnie urodzonych noworodków o niskiej masie urodzenio-

wej. Zabiegi umożliwiające przeżycie coraz to słabiej dojrzałych dzieci wiążą się z przedłużoną hospitalizacją i większym narażeniem nowonarodzonych na mikroorganizmy środowiska szpitalnego. Wykazanie i kontrola źródeł zakażenia staje się krytyczna dla utrzymania przy życiu narażonych na trud adaptacji do środowiska zewnętrznego istnień ludzkich. Celem niniejszego opracowania jest określenie na podstawie dostępnego piśmiennictwa rodzajów szczepów bakterii patogennych i czasu zasiedlenia przewodu pokarmowego noworodków, ocenienie wpływu czynników porodowych na kolonizację oraz zbadanie zależności pomiędzy obecnością bakterii a występowaniem sepsy oraz zakażeń.

CZYM JEST KOLONIZACJA?

W dyskusjach dotyczących epidemiologii zakażeń na oddziałach noworodkowych zwraca się uwagę na problem kolonizacji przewodu pokarmowego noworodków, rozumianej jako obecność, wzrost i rozmnażanie się mikroorganizmów w organizmie gospodarza bez objawów klinicznych oraz bez wywoływania odpowiedzi immunologicznej z jego strony w momencie wyizolowania szczepów [1]. Wiele trudu poświęcono określeniu znaczenia kolonizacji dla rozwoju zakażeń oraz jej zaburzeń.

Dzisiaj wiemy, że mikroflorę jelit możemy podzielić na trzy główne grupy: (1) mikroflorę bezwzględnie szkodliwą, (2) oportunistyczną i (3) korzystną. W pierwszej grupie znajdują się rodzaje: *Clostridium*, *Staphylococcus* czy *Pseudomonas*. Jej wyznacznikiem jest produkcja substancji toksycznych i potencjalnie kancerogennych. Wśród bakterii oportunistycznych, a więc takich, które w warunkach niekorzystnych, wśród niedoborów immunologicznych mogą mieć niekorzystne działanie na człowieka, znajdujemy m.in. rodzaje: *Bacteroides*, *Eubacterium* czy *Enterobacteriaceae*. Sporo miejsca w dzisiejszej medycynie poświęca się szczepom potencjalnie korzystnym. Rodzaje *Lactobacillus* czy *Bifidobacterium* są uznanymi szczepami preparatów probiotyków. Są to szczepy, które w dostatecznej ilości są w stanie korzystnie wpływać na mikroflorę gospodarza [2, 3].

KOLONIZACJA A TRENDY ROZWOJU NEONATOLOGII

Chociaż skład mikroflory jelit dorosłego zdrowego człowieka wydaje się być znany, to jednak proces zasiedlania jelit i jego moment pozostawał przez długi czas niewiadomą. W roku 1976 Kerr i wsp. [4], poszukując źródła bakterii występujących w przewodzie pokarmowym noworodków w pięciu pierwszych dniach życia, objęli badaniem 193 ciężarne kobiety. Potencjalne źródła infekcji, takie jak: kanał rodny ciężarnych, jama nosowa oraz ręce personelu nie miały istotnego znaczenia. 1/3 noworodków była skolonizowana bakteriami pochodzącymi od matki, z czego w 70% były to bakterie występujące w kale kobiet. Zauważono również znaczną zgodność bakterii

w przewodzie pokarmowym noworodka oraz występujących w środowisku szpitalnym [4]. Kiedy w takim razie kolonizacja zachodzi?

To, że przewód pokarmowy jest jałowy w momencie urodzenia, a jego kolonizacja odbywa się w ciągu pierwszego tygodnia życia stwierdzono już rok później. Górny odcinek kolonizował się bakteriami normalnie zasiedlającymi jamę ustną, natomiast w dolnej części flora była charakterystyczna dla dolnego odcinka przewodu pokarmowego matki. Wśród czynników mających wpływ na środowisko jelit Fitzgerald wskazywał na dietę noworodka [5].

Doświadczenia Kliniki Neonatologii CMUJ w Krakowie potwierdzają fakt jałowości przewodu pokarmowego w momencie urodzenia w przypadku połowy noworodków. Badaniom tym poddano 72 noworodki, wykonując serie 199 oznaczeń mikrobiologicznych w 1., 7. i 14. dobie życia noworodka. Spośród wykrywanych w 1. dobie bakterii dominują *Escherichia coli* niepatogenne oraz szczepy gronkowców koagulazo-ujemnych. Wyniki te stanowią artefakt procedury pobierania materiału lub wskazują na fakt, że u części dzieci kolonizacja zachodzi już wewnątrzmacicznie drogą wstępującą z dróg rodnych ciężarnych i ich dolnego odcinka przewodu pokarmowego. Tę drugą hipotezę potwierdza analiza, w której wykazano, że w grupie noworodków urodzonych przedwcześnie po 213 dniu ciąży, a w przypadku dzieci urodzonych po 273 dniu kolonizacja jest znacząco większa. Wyznaczony w ten sposób arbitralnie przedział był średnią czasu trwania ciąży. Zwraca uwagę fakt, że im dłużej ciąża trwała, tym większa dysproporcja dzieci skolonizowanych do nieskolonizowanych. Porównując kolonizację u wcześniaków i dzieci urodzonych o czasie, ujawniono, że wśród wcześniaków kolonizacja postępuje głównie w kierunku szczepów patogennych, zaś u dzieci urodzonych o czasie w kierunku szczepów *E. coli* stopniowo wypierających potencjalnie niebezpieczne szczepy, głównie *Klebsiella pneumoniae* [6].

Noworodki skolonizowane pałeczkami Gram-ujemnymi są bardzo ważnym źródłem kolonizacji dla rąk personelu i dalszego rozprzestrzeniania się niebezpiecznej, szpitalnej flory bakteryjnej. Raz skolonizowane tymi bakteriami noworodki stają się nosicielami niebezpiecznych, opornych na antybiotyki szczepów na długi (przeszło roczny) okres, co potwierdzono hodowlą tych szczepów w kale [7]. Badanie ujawniło, że chociaż w warunkach normalnych ręce personelu skolonizowane szczepami patogennymi nie stanowią źródła infekcji, to jednak są drogą transmisji patogennych szczepów z dziecka na dziecko przez długi czas. Fakt ten znalazł wyraz w zachowaniu personelu czołowych oddziałów neonatologicznych, na których podniesiony reżim sanitarny jest „chlebem powszednim”.

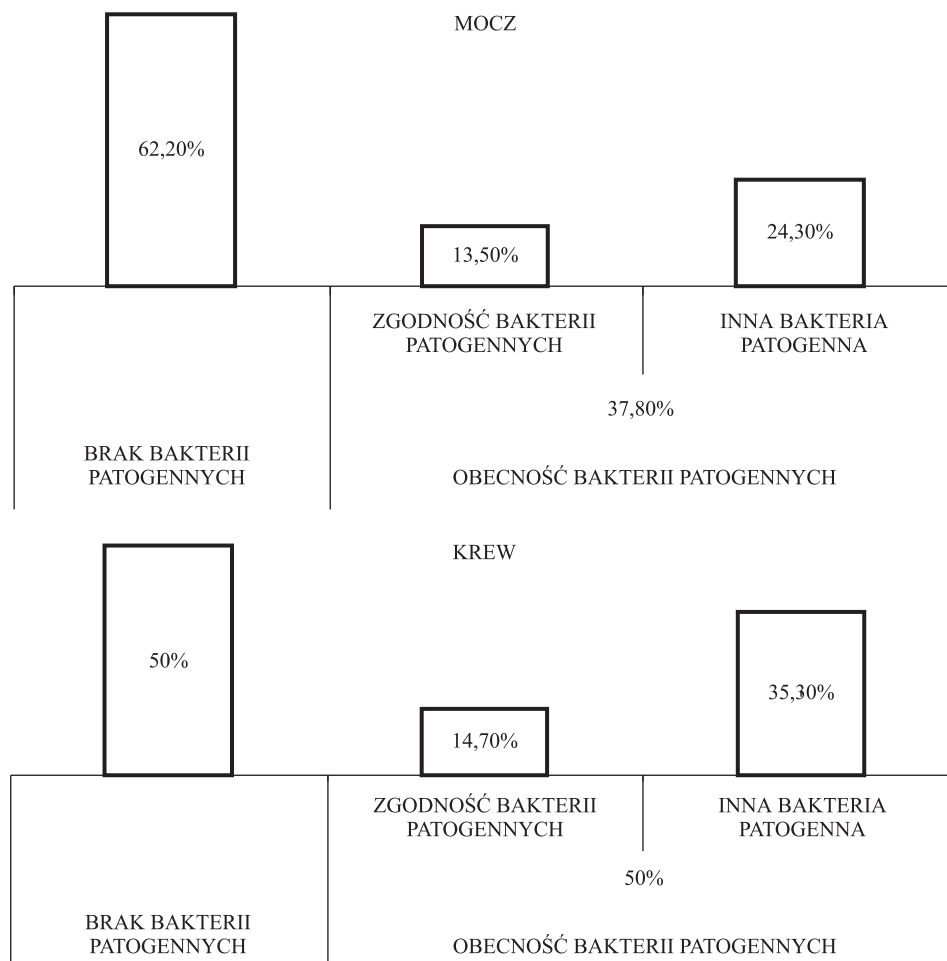
Iseki wykazał, że karmienie piersią zmniejsza zawartość potencjalnie szkodliwych szczepów *Enterobacteriaceae* w stolcu noworodków na korzyść *Bifidobacteriaceae*. Ujawnia to, że te drugie, probiotyczne szczepy wypierają szkodliwe szczepy z przewodu pokarmowego noworodków. Już 6. dnia *Bifidobacteriaceae* dominują u karmionych piersią noworodków. Karmienie butelką spowalnia, według autorów, proces wypierania szczepów *Enterobacteriaceae*, pozostawiając ich znaczne miana nawet w 1. miesiącu życia [8]. Ostatnie badania potwierdziły, że karmienie mlekiem ludzkim zmniej-

sza rozwój niekorzystnych szczepów bakterii. Wykazano także, że zmniejsza zachowalność na noworodkową martwicę jelit [9]. Nie dziwi przeto program WHO promujący naturalne karmienie noworodków, które jest również w zakresie kolonizacji przewodu pokarmowego korzystne.

Metoda *rooming-in* polega na przebywaniu matki z dzieckiem od urodzenia do opuszczenia oddziału noworodkowo-położniczego. Matka przejmuje na siebie część obowiązków pielęgnacyjnych, ucząc się ich pod nadzorem wykwalifikowanego personelu. Rozwija się więź cielesna i psychiczna matki z dzieckiem. Jak się okazuje, takie postępowanie ma także wpływ na kolonizację przewodu pokarmowego noworodków. Deshchekina i wsp. wykazali, że metoda *rooming-in* sprzyja kolonizacji przewodu pokarmowego przez szczepy fizjologiczne [10]. Bakterie tych szczepów kolonizując przewód pokarmowy noworodka blokują miejsca receptorowe nabłonka jelita dla szczepów patogennych. Kolonizacja szczepami matczynymi promuje także rozwój układu immunologicznego noworodka pod kątem flory bakteryjnej miejsca późniejszego bytowania dziecka – jego domu rodzinnego. Znaczenie tego faktu potwierdzili Peng i Chen przeprowadzając w 1998 r. badania stwierdzające, że przewód pokarmowy był prawie całkowicie sterylny w ciągu 24 godzin po porodzie, a w ciągu 48 godzin nastąpił wolny wzrost bakterii, głównie tlenowych, w tym *E. coli* [11]. W czasie kolonizacji noworodek jest więc zwykle w szpitalu.

Rotimi i wsp. zwrócili uwagę na antybiotykoterapię, jako złoty środek w zwalczaniu powikłań związanych z kolonizacją. Wykazali oni w przewodzie pokarmowym noworodków obok bakterii beztlenowych również szczepy *E. coli* oraz *Streptococcus gr. B*. Dalsze badania wykazały wcześniejsze skolonizowanie tymi bakteriami dzieci urodzonych siłami natury w porównaniu z urodzonymi cesarskim cięciem, u których kolonizacja była opóźniona. Potwierdziły to badania krakowskie [6]. Zespół Rotimiego uznał te bakterie za potencjalne źródło zakażeń oportunistycznych i zalecił profilaktykę antybiotykową penicyliną i gentamycyną celem uniknięcia zakażeń ogólnoustrojowych [12]. Dzisiaj wiemy, że takie postępowanie jest nieprawidłowe, jeśli nawet nie szkodliwe. Pomimo powszechności kolonizacji przewodu pokarmowego szczepami patogennymi, nie zaobserwowano zwiększonej częstości bakteriemii i zakażeń układu moczowego. Wnioski te wyciągnięto na podstawie częstości zgodności szczepów w przypadku infekcji w zakresie układu moczowego i bakteriemii przewodu pokarmowego [6] (rycina 1).

W warunkach fizjologicznych, jak stwierdzono powyżej, przewód pokarmowy noworodków nie jest jałowy. *E. coli* jest dominującym szczepem, a jej obecność chroni przed inwazją Gram-ujemnych szczepów patogennych, ma więc znaczenie ochronne, pomimo że *E. coli* uważana jest za organizm oportunistyczny. Potwierdza to także doświadczenie krakowskie, w którym pierwotnie słabiej skolonizowane noworodki płci męskiej czy dzieci wcześniej urodzone były na szczepy patogenne bardziej narażone [6].



Rycina 1. Zgodność szczepów bakterii występujących w moczu (u góry) i we krwi (u dołu) ze szczepami kolonizującymi przewód pokarmowy [6]

KOLONIZACJA A PROBLEMY ZDROWOTNE NOWORODKÓW

Doniesienia naukowe wskazują na zainteresowanie kolonizacją przewodu pokarmowego w kontekście patogeny różnych chorób, także w związku z infekcjami układu oddechowego u noworodków hospitalizowanych na oddziałach intensywnej terapii. Goldman i wsp. pobierali od 63 dzieci przyjętych na oddział i tam przebywających ponad 3 dni, w odstępach 3-dniowych, wymazy z nosa gardła oraz stolca. U przebadanych dzieci nie rozwinęły się charakterystyczne bakterie tlenowe. U 48% noworodków w stolcu stwierdzono *Escherichia coli*, ale aż u 52% w stolcu znajdowały się *Klebsiella*, *Enterobacter* albo *Citrobacter*. Szczepy te wykazano także w 22%

w gardle oraz nosie. Według badaczy, ryzyko kolonizacji tymi bakteriami wzrastało wraz z długością hospitalizacji. Postawiono hipotezę, że kolonizacja *Escherichia coli* chroni przed kolonizacją innymi pałeczkami Gram-ujemnymi [13]. Goldman dwa lata później potwierdził zwiększenie się ryzyka kolonizacji bakteriami Gram-ujemnymi u noworodków długo hospitalizowanych, ze szczególnym niebezpieczeństwem dotyczącym OIOM [7]. Na niebezpieczeństwo instrumentalizacji opieki nad noworodkami wskazało także doświadczenie krakowskiej kliniki. Pobyt noworodka na Oddziale Intensywnej Terapii sprzyjał kolonizacji patogennymi szczepami Gram-ujemnymi, w szczególności rodzajami *Pseudomonas* i *Klebsiella* [6].

W roku 1982 po raz pierwszy Stark i Lee porównali kolonizację u noworodków przedwcześnie urodzonych karmionych piersią oraz noworodków urodzonych o czasie, żywionych pokarmem naturalnym oraz sztucznym. Przedwcześnie urodzone dzieci od pierwszych dni życia były skolonizowane dużą ilością względnie beztlenowych bakterii (tylko u 6 z 11 dzieci w ciągu 1. tygodnia stwierdzono *Bifidobacteriaceae*, u 7 *Bacteroides spp.*, a u 6 *Clostridium spp.*) U noworodków przedwcześnie urodzonych karmionych piersią korzystne szczepy *Bifidobacteriaceae* pojawiły się później, niż u noworodków urodzonych o czasie karmionych piersią. W odniesieniu do całej grupy dzieci urodzonych o czasie obserwuje się wcześniejsze występowanie *Bacteroides spp.* Wysłano hipotezę, że różnice kolonizacji u dzieci przedwcześnie urodzonych predysponują do martwiczego zapalenia jelit noworodków (NEC – *Necrotizing Enterocolitis*). NEC jest częstym problemem dotyczącym wczesnie urodzonych dzieci (12%). Do głównych czynników sprzyjających rozwojowi choroby zalicza się: (1) wcześniactwo, (2) karmienie enteralne, (3) kolonizację bakteryjną, (4) niedokrwienie. Niezwykłego znaczenia nadaje tej chorobie fakt, że stanowi ona trzecią co do częstości występowania przyczynę śmierci w tej grupie wiekowej. Umiera od 10 do 50% chorujących noworodków. Postępujące w wyniku niedokrwienia uszkodzenie jelit, polegające na utracie integralności i szczelności ich błony śluzowej, ułatwia przemieszczenie bakterii do krwiobiegu z rozwinięciem objawów sepsy [14].

Okazuje się, że zaburzenia kolonizacji przebiegają także objawowo. Najczęstszym objawem chorobowym w 1. miesiącu życia noworodka jest kolka. Ciekawym jest, że nakłada się to na rozwój flory bakteryjnej jelit. Najnowsze badania ujawniły, że zaburzenia flory wpływają na zmianę metabolizmu węglowodanów i tłuszczów pochodzenia pokarmowego w jelitach. Florą sprzyjającą objawom okazała się Gram-ujemna flora beztlenowa. Występowanie kolek zmniejszyła obecność szczepów fermentacji mleka z rodziny *Lactobacillus* [15]. Być może preparaty probiotyków okażą się pomocne w walce z tymi uciążliwymi dolegliwościami.

W ostatnich latach obserwuje się nasilenie występowania u dzieci chorób o podłożu alergicznym. Okazuje się, że karmienie i kolonizacja przewodu pokarmowego noworodka również i w tym przypadku odgrywają ważną rolę. W roku 2001 Bjorksten i wsp. wykazali, że noworodki, u których w składzie flory kolonizującej przewód pokarmowy występuje większe miano *Clostridium spp.* oraz mniejsze miano *Enterobacteriaceae* i *Bifidobacteriaceae*, bardziej narażone są na rozwinięcie się atopii [16].

O istnieniu podobnych zależności wśród dorosłych świat nauki informuje nas niemal codziennie. Wykazano już wpływ mikroflory jelitowej na nawracające infekcje układu moczowo-płciowego [17], zespołu jelita wrażliwego (*Irritable Bowel Syndrome* – IBS) [18], chorób zapalnych jelit, a nawet w rozwój raka jelita grubego. Być może nie bez znaczenia w patogenezie tych chorób jest proces formowania właściwej flory bakteryjnej w okresie noworodkowym. Dlatego każda interwencja lecznicza powinna być wyważona i przemyślana nie tylko z powodu krótkotrwałych zjawisk, ale i być może długoterminowego rozwoju chorób.

PODSUMOWANIE

Homeostaza flory bakteryjnej noworodków jest niezwykle ważna dla prawidłowego rozwoju dziecka. Chociaż spornym jest fakt jałowości przewodu pokarmowego w momencie urodzenia, to trzeba zaznaczyć, że nawet u wcześniej skolonizowanych dzieci – proces kolonizacji zachodzi w sposób burzliwy w pierwszych dobach życia dziecka. Istnieją różnice w tempie zasiedlenia dróg pokarmowych noworodków w różnych grupach, w każdej z nich jednak opóźnienie tego procesu zwiększa ryzyko zasiedlenia szczepami patogennymi. Nieuzasadnione użycie antybiotykoterapii w tym okresie okazuje się więc być szczególnie niebezpieczne. Korzystnym działaniem jest wprowadzenie metody *rooming-in*, odpowiednich zasad higieny na oddziałach noworodkowych oraz propagowanie karmienia dziecka mlekiem matki. Chociaż kolonizacja jelit noworodka w części przypadków ma miejsce najprawdopodobniej przed rozwiązaniem ciąży, nie ma bezpośrednich dowodów przenikania bakterii patogennych do krwioobiegu dziecka. Utrzymanie delikatnej homeostazy przewodu pokarmowego wydaje się mieć znaczenie w profilaktyce takich chorób, jak: infekcje dróg oddechowych, noworodkowa martwica jelit, zaburzenia immunologiczne czy kolka noworodków, a nie wykluczone, że i w wielu innych. Żaden więc współcześnie praktykujący neonatolog nie może pozostać na ten problem obojętny.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Jarvis W. R.: The epidemiology of colonization. *Infect Control Hosp. Epidemiol.* 1996; 17: 47-52.
- [2] Włodarek D.: Probiotyki i prebiotyki., *Medycyna po Dyplomie* 2004; 13: 119-124.
- [3] Bielecka M.: Żywność probiotyczna. *Pediatrics Współczesna. Gastroenterologia, Hepatologia i Żywnienie Dziecka* 2002; 4/1: 27-32.
- [4] Kerr M. M., Hutchinson J. H., MacVicar J. i wsp.: The natural history of bacterial colonization of the newborn in maternity hospital (Part II). *Scott Med. J.* 1976; 21: 111-117.
- [5] Fitzgerald J. F.: Colonization of gastrointestinal tract. *Mead Johnson Symp. Perinat. Dev. Med.* 1977; 11: 35-38.

- [6] Zmelonek A., Ziaja K., Syrkiewicz A. i wsp.: Ocena kolonizacji bakteriami patogennymi przewodu pokarmowego noworodków przedwcześnie urodzonych, hospitalizowanych w Klinice Neonatologii CMUJ. *Przegląd Lekarski* 2004; 61: 66.
- [7] Goldman D. A.: Bacterial colonization and infection in the neonate. *Am J. med.* 1981; 70: 417-422.
- [8] Iseki K.: Development of intestinal flora in neonates. *Hakkaido Igaku Zasshi* 1987; 62: 895-906.
- [9] Clud E. C., Walker W. A.: Hypothesis: inappropriate colonization of the premature intestine can cause neonatal necrotizing Enterocolitis. *FASEB J.* 2001; 15: 1398-1403.
- [10] Deshechekina M. F., Korshunov V. M., Demin V. F. i wsp.: Study of the formation of intestinal microflora in newborn infants staying with or separated from their mothers. *Pediatrics* 1990; 1: 13-18.
- [11] Peng H., Chen H.: Colonization of intestinal bacteria in ill neonates. *Pediatr. Surg. Int.* 1998; 13: 572-575.
- [12] Rotami V. O., Olowe S. A., Ahmed I.: The development of bacterial flora of premature neonates. *J. Hyg. (lond)* 1985; 94: 309-318.
- [13] Goldman D. A., Lecleir J., Macone A.: Bacterial colonization of neonates admitted to an intensive care environment. *J. Pediatr.* 1978; 93: 288-293.
- [14] Szczapa J.: Neonatologia. PZWL. Warszawa 2000: 311-317.
- [15] Savino F., Cresi F., Pautasso S. i wsp.: Intestinal microflora in breastfed colicky and non-colicky infants. *Acta Pediatr.* 2004; 93: 825-829.
- [16] Bjorksten B., Sepp E., Julge K. i wsp.: Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 108: 516-520.
- [17] Bruce A. T. W., Reid G.: Probiotics and urologist. *Can J. Urol.* 2003; 10: 1785-1789.
- [18] Saggiaro A.: Probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. *J. Clin. Gastroenterol.* 2004; 38: 104-106.