



Doustne stosowanie probiotyku Lactinova® mama w okresie perinatalnym – ocena zespołu ekspertów i rekomendacje

Zespół ekspertów w poniższym składzie podjął się analizy piśmiennictwa, specjalistycznej wiedzy oraz doświadczeń własnych w zakresie stosowania probiotyku Lactinova® mama w okresie perinatalnym

prof. dr hab. n. med. Agnieszka Seremak-Mrozikiewicz¹

prof. dr hab. n. med. Krzysztof Drews¹

prof. dr hab. n. med. Jan Mazela²

dr hab. n. o zdr. Beata Pięta, prof. UM³

prof. dr hab. n. med. Jacek Muszyński⁴

¹Klinika Perinatologii i Chorób Kobięcych, Ginekologiczno-Położniczy Szpital Kliniczny Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

²Klinika Zakażeń Noworodka, Katedra Neonatologii, Ginekologiczno-Położniczy Szpital Kliniczny Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

³Zakład Praktycznej Nauki Położnictwa, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

⁴Klinika Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny

1. Wprowadzenie

Termin „probiotyk” pochodzi z języka greckiego od słów „pro bios”, które oznaczają „dla życia”. Zgodnie z definicją sformułowaną przez World Health Organization oraz Food and Agriculture Organization (WHO/FAO) probiotyk to produkt zawierający ściśle określoną liczbę żywych, zdefiniowanych i oznaczonych pełną taksonomią mikroorganizmów, które zastosowane w odpowiednich dawkach poprzez kolonizację przewodu pokarmowego wpływają na organizm gospodarza, wywierając korzystne działanie zdrowotne¹.

Aby wykazać skuteczność szczepów probiotycznych, powinny one zostać poddane szczegółowym badaniom i klasyfikacji taksonomicznej, a ich materiał genetyczny musi być zdeponowany w europejskich bankach szczepów.

Tylko wybrane szczepy probiotyczne wykazują korzystny efekt zdrowotny oraz mają potwierdzony profil bezpieczeństwa. Do drobnoustrojów o działaniu probiotycznym można zaliczyć bakterie syntetyzujące kwas mlekowy z rodzaju *Lactobacillus* (np. *L. acidophilus*, *L. rhamnosus*, *L. plantarum*, *L. reuteri*, *L. casei*) oraz bakterie syntetyzujące kwas mlekowy i kwas octowy z rodzaju *Bifidobacterium* (np. *B. lactis*, *B. breve*, *B. longum*, *B. infantis*). Drobnoustrojem wykazującym działanie probiotyczne na układ pokarmowy jest również drożdżak *Saccharomyces boulardii*.

Należy pamiętać, że liczba mikroorganizmów (bakterii, grzybów, pierwotniaków, wirusów) zasiedlających przewód pokarmowy jest dziesięciokrotnie większa niż liczba komórek ludzkiego ciała². Tak duże zróżnicowanie i liczebność mikroorganizmów wchodzących w skład mikrobioty jelit odgrywają wiodącą rolę w zapewnieniu prawidłowej pracy nie tylko jelit, lecz także całego organizmu.

Mikrobiom jelitowy odpowiada za wiele funkcji zarówno metabolicznych, jak i immunologicznych w organizmie człowieka. Do funkcji mikrobioty jelitowej należy zaliczyć^{3,4}:

- wpływ na układ immunologiczny oraz stymulację cytokin hamujących procesy zapalne
- zapewnienie szczelności bariery jelitowej dzięki syntezie kwasu masłowego, który jest substytutem dla komórek nabłonka jelita grubego, czyli kolonocytów
- rozkład substancji rakotwórczych i neutralizację niekorzystnych związków przemiany materii
- dostarczenie energii z pożywienia poprzez rozkład złożonych węglowodanów do korzystnych dla organizmu krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych oraz cukrów prostych
- syntezę witamin, takich jak: kwas foliowy, witaminy z grupy B oraz witamina K.

Obecny model żywienia Europejczyków i społeczeństw uprzemysłowionych jest oparty na żywności przetworzonej, zawierającej w składzie m.in. stabilizatory, konserwanty, pozostałości antybiotyków, sztuczne barwniki i wiele substancji pełniących funkcje wypełniaczy. W sposób nieunikniony dochodzi więc do naruszenia naturalnej bariery jelitowej, co wpływa na zaburzenia w funkcjonowaniu układu immunologicznego, przejawiające się np. w postaci nietolerancji

pokarmowych czy alergii skórnych. Ponadto spożywanie nadmiernej ilości tłuszczów nasyconych i węglowodanów prostych odpowiada za epidemię otyłości oraz predysponuje do rozwoju zaburzeń przewodu pokarmowego i chorób metabolicznych, np. cukrzycy.

Działanie probiotyków jest ściśle powiązane z określoną dawką oraz z czasem stosowania. Obecnie przyjmuje się, że probiotyk podawany doustnie nie może zawierać mniej niż 1×10^9 jednostek tworzących kolonię bakterii (CFU – colony-forming unit), a czas stosowania powinien wynosić (w zależności od wskazań terapeutycznych) od 2 tygodni w przypadku biegunki aż do kilku miesięcy w przypadku zespołu jelita drażliwego czy skłonności do infekcji sezonowych⁵.

1.1. Zasadność stosowania probiotyków w okresie ciąży i karmienia piersią

Ciąża wiąże się z ciągłymi zmianami fizjologicznymi w organizmie kobiety, w tym również z istotnymi zmianami metabolicznymi. Prawidłowy mikrobiom jelitowy to ważny czynnik, który przyczynia się do utrzymania zdrowia ciężarnych⁶. Zaburzenia mikrobioty jelit, czyli tzw. dysbioza, mogą prowadzić do wielu powikłań u kobiet w ciąży. Ważną rolę w powikłaniach ciążowych odgrywają także mikrobiom pochwy oraz niedawno odkryty mikrobiom łożyska⁷.

W licznych badaniach wykazano, że suplementacja probiotykami w okresie ciąży i laktacji pomaga w regulacji zaburzeń składu mikroflory jelit^{8,9}. Doustna probiotykoterapia u ciężarnych i matek karmiących piersią wywiera również pozytywny efekt w postaci zmniejszenia ryzyka wystąpienia cukrzycy ciążowej, infekcji układu moczowo-płciowego, otyłości, zaparc czy łagodzenia przebiegu alergii i chorób atopowych u niemowląt. Ponadto specjalistyczne probiotyki mogą również ograniczać ryzyko porodu przedwczesnego i wystąpienia stanu przedrzucawkowego oraz wpływać pozytywnie na rozwój i kształtowanie układu odpornościowego niemowląt¹⁰⁻¹².

1.2. Funkcje i jakość bakterii probiotycznych z rodzaju *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*

W okresie ciąży i laktacji za bezpieczne uznaje się bakterie probiotyczne z rodzaju *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*. Wykazują one unikalne cechy i właściwości, a ich łączne stosowanie w czasie ciąży jest szczególnie ważne ze względu na korzystne, synergistyczne działanie tych bakterii na organizm zarówno matki, jak i dziecka.

Bakterie z rodzaju *Lactobacillus* (należące do typu *Firmicutes*) zawdzięczają swoją popularność korzystnemu działaniu na przewód pokarmowy i układ urogenitalny kobiet. Te probiotyczne drobnoustroje są odporne na kwaśne środowisko, co umożliwia im pasaż przez przewód pokarmowy, a to z kolei ułatwia sposób ich podania. Bakterie te mają zdolność do syntezy kwasu mlekowego, który zakwasza środowisko jelit i pochwy. Głównym miejscem kolonizacji i działania *Lactobacillus* jest jelito cienkie, gdzie pałeczki

kwasy mlekowe (LAB – lactic acid bacteria) wpływają na wytworzenie właściwego środowiska i pH^{13,14}. Do najlepiej poznanych gatunków należą: *L. casei*, *L. acidophilus*, *L. rhamnosus*, *L. plantarum*, *L. salivarius*, *L. crispatus*.

Bakterie z rodzaju *Lactobacillus* są wykorzystywane w przemyśle spożywczym do produkcji przetworów fermentowanych oraz w medycynie do produkcji probiotyków ze względu na udowodnione działanie prozdrowotne poszczególnych szczepów.

Należy zaznaczyć, że korzystny efekt zdrowotny nie jest przypisany do rodzaju czy gatunku bakterii, lecz do konkretnego szczepu posiadającego określoną taksonomię i przebadanego klinicznie¹⁵.

Jednym z najlepiej przebadanych klinicznie szczepów jest *Lactobacillus rhamnosus* GG (ATCC 53103), który charakteryzuje się pozytywnym wpływem na układ immunologiczny i układ pokarmowy człowieka. Szczep ten sprzyja zmniejszeniu częstotliwości występowania biegunki poinfekcyjnej i poantybiotykowej^{16,17}. Podawany w czasie ciąży zmniejsza ryzyko rozwoju cukrzycy ciężłowej u matki oraz egzem i atopii u dzieci¹⁸.

Szczep *Lactobacillus plantarum* LP01 (LMG P21021) wykazuje efekt w łagodzeniu objawów zespołu jelita drażliwego, ułatwia wypróżnienia u dzieci, a także cechuje się silną inhibicją w stosunku do egzogennych, patogennych szczepów *Escherichia coli*¹⁹.

Szczep *Lactobacillus acidophilus* LA02 (DSM 21717) wytwarza i utrzymuje biofilm w pochwie, hamując namnażanie się drożdżaków i patogennych bakterii w drogach rodnych. Ponadto ogranicza stany zapalne, zmniejsza objawy jelita drażliwego oraz ułatwia wchłanianie pokarmów w jelicie cienkim^{20,21}. Szczep ten pełni wiele prozdrowotnych funkcji, m.in. przyczynia się do zwiększenia odporności oraz obniżenia stężenia cholesterolu²².

Bakterie z rodzaju *Bifidobacterium* (należące do typu *Actinobacteria*) to jedne z najważniejszych bakterii probiotycznych zasiedlających przewód pokarmowy człowieka. Do najistotniejszych gatunków zalicza się m.in.: *B. longum*, *B. animalis* subsp. *lactis*, *B. breve*, *B. infantis*, *B. bifidum*²³.

Wykazano, że bifidobakterie są jednymi z pierwszych bakterii zasiedlających jałowy przewód pokarmowy noworodka i stanowią największą grupę mikroflory jelitowej zdrowego dziecka w okresie karmienia mlekiem matki (nawet 95% całej populacji)^{24,25}. Miano *Bifidobacterium* maleje wraz z wiekiem, pod wpływem diety i stylu życia, stanowiąc średnio 3-6% całkowitej populacji mikroflory jelitowej u dorosłych. Materiał genetyczny *Bifidobacterium* klasyfikuje te mikroorganizmy do bakterii Gram(+), natomiast ze względu na beztlenowy rozkład sacharydów grupa ta należy do względnych beztlenowców^{26,27}.

Bakterie te wykazują silną zdolność adhezji do śluzówki w jelicie grubym i okrężnicy. Kwas octowy syntetyzowany przez bifidobakterie poprawia przepływ krwi przez błonę

śluzową i stymuluje wzrost komórek nabłonka okrężnicy²⁸. Wykazano również, że syntetyzowane przez te bakterie kwasy mlekowe i kwas octowy mogą być przekształcane do kwasu masłowego, a ten z kolei ma działanie protekcyjne w stosunku do rozwoju wrzodziejącego zapalenia okrężnicy oraz hamuje rozwój komórek nowotworowych w jelicie grubym²⁹⁻³¹.

Udokumentowano normalizację wielu procesów zapalnych dzięki działaniu szczepu *Bifidobacterium breve* BR03 izolowanego z przewodu pokarmowego noworodków i małych dzieci³². Istnieją również dowody, że syntetyzowane przez bakterie z rodzaju *Bifidobacterium* krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe i kwas mlekowy stymulują absorpcję wody oraz sodu, co poprawia perystaltykę jelita i chroni przed zaparciami. Wśród szczepów, które wykazują potwierdzone klinicznie korzystne działanie w leczeniu zaparć, należy wymienić *Bifidobacterium lactis* BS01 (LMG P21384) oraz *Bifidobacterium breve* BR03 (DSM 16604)^{33,34}.

Bakterie probiotyczne z rodzaju *Bifidobacterium* przyczyniają się również do zwiększenia przyswajalności z pożywienia składników mineralnych, takich jak: wapń, magnez i żelazo³⁵⁻³⁷, co jest szczególnie ważne w okresie ciąży, karmienia piersią oraz w wieku rozwojowym. Kolejną prozdrowotną właściwością bakterii z rodzaju *Bifidobacterium* jest obniżanie stężenia cholesterolu w surowicy²². Jednym z mechanizmów redukcji stężenia cholesterolu jest zmniejszenie absorpcji tego składnika z przewodu pokarmowego do krwi^{38,39}.

Ponadto bifidobakterie poprzez zakwaszanie środowiska i skłonność do obniżenia pH treści jelitowej mogą wykazywać działanie hamujące wobec *Escherichia coli* czy *Clostridium perfringens*^{24,40}. Udowodniono, że zakwaszanie treści jelitowej przez metabolity wytwarzane przez *Bifidobacterium* w procesie fermentacji sacharydów hamuje wzrost drobnoustrojów chorobotwórczych, takich jak: *Staphylococcus*, *Shigella*, *Salmonella*, czy enteropatogennych szczepów *Escherichia coli*, a także niektórych gatunków z rodzaju *Bacillus* i *Clostridium*⁴⁰⁻⁴³.

Bifidobakterie poprawiają również tolerancję laktozy. Zaburzenia jelitowe (wzdęcia, zaparcia, biegunki) dotyczą coraz liczniejszej populacji zarówno dzieci, jak i dorosłych. Nietolerancja ta związana jest z zanikiem β-galaktozydazy w błonie śluzowej jelita. Złagodzenie nietolerancji na ten disacharyd to efekt aktywności β-galaktozydazy, która jest wytwarzana przez bifidobakterie⁴⁴⁻⁴⁶. W odniesieniu do niektórych szczepów bifidobakterii istnieją badania in vitro dotyczące syntezy poszczególnych aminokwasów (alaniny, kwasu asparaginowego, glutaminy) oraz witamin z grupy B, m.in. tiaminy (B₁), pirydoksyny (B₆), kobalaminy (B₁₂), kwasu foliowego i kwasu nikotynowego^{47,48}.

Jednym ze szczepów stosowanych w probiotykach przeznaczonych dla kobiet w ciąży jest *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BA05 (DSM 18352), który wykazuje zdolność do wytwarzania endogennego kwasu foliowego oraz przywrócenia równowagi mikrobioty jelit^{49,50}. Szczep ten charakteryzuje się zdolnością do wytwarzania folianów w znacznie

większych ilościach w porównaniu z innymi bakteriami. Endogenny kwas foliowy jest witaminą niezbędną dla kobiet w okresie prekonceptyjnym oraz w II i III trymestrze ciąży i karmiących piersią, nie tylko ze względu na jego wpływ na zmniejszanie ryzyka wystąpienia u płodu otwartych wad ośrodkowego układu nerwowego, lecz także jako element profilaktyki niedokrwistości megaloblastycznej.

Zastosowanie nawet krótkotrwałej antybiotykoterapii powoduje eliminację bakterii probiotycznych z rodzaju *Bifidobacterium* z mleka matki. W fińskim badaniu przeprowadzonym przez Hermansson i wsp. wykazano, że cięcie cesarskie lub zastosowanie antybiotyku w okresie okołoporodowym spowodowały redukcję ilości bakterii z rodzaju *Bifidobacterium* i dominację niepożądanych bakterii z rodzaju *Streptococcus*, *Staphylococcus* i *Clostridium* oraz z rodziny *Enterobacteriaceae*⁵¹.

1.3. Zapewnienie jakości probiotyków

Jakość probiotyków ma kluczowe znaczenie dla kwestii bezpieczeństwa ich stosowania. Spełnienie wymagań zarówno funkcjonalnych, jak i technologicznych wytwarzania probiotyków, opracowanych przez światowe organizacje, tj. WHO/FAO, zapewnia najwyższą jakość preparatów probiotycznych, a zwłaszcza gwarantuje bezpieczeństwo ich stosowania u pacjentów⁵².

Aby mieć pewność, że stosowane probiotyki są najwyższej jakości, należy sięgać po probiotyki specjalistyczne, spełniające najwyższe standardy jakości, produkowane zgodnie z wymaganiami dobrej praktyki wytwarzania (GMP – good manufacturing practice).

GMP to system łączący procedury produkcyjne oraz skuteczną kontrolę i nadzór produkcji, co gwarantuje, że wytwarzanie produktów odbywa się w warunkach spełniających ustalone wymagania jakościowe. GMP jest obowiązującym na całym świecie systemem stosowanym przy produkcji leków.

2. Korzyści ze stosowania probiotyków u ciężarnych

2.1. Wpływ probiotyków na występowanie cukrzycy ciężarowej

Obecnie do głównych chorób cywilizacyjnych należą otyłość oraz cukrzyca typu 2, szczególnie w populacjach krajów wysoko rozwiniętych. Uważa się, że liczba chorych na cukrzycę do 2040 roku wzrośnie dwukrotnie, a w grupie ryzyka jest już obecnie 1/3 populacji młodych ludzi w Europie.

W badaniach klinicznych dotyczących stosowania wybranych szczepów probiotycznych przez kobiety z otyłością w II i III trymestrze ciąży zaobserwowano zmniejszenie ryzyka występowania cukrzycy ciężarowej o 2/3 w stosunku do grupy otrzymującej placebo. Kobiety z nadwagą i otyłością regularnie przyjmujące probiotyki w trakcie ciąży rodziły dzieci z mniejszą urodzeniową masą ciała (średnio o 127 g). W grupie tej obserwowano redukcję ryzyka wystąpienia

makrosomii płodu i innych powikłań położniczych. W trakcie badań klinicznych autorzy stosowali szczepy *Lactobacillus rhamnosus* GG (ATCC 53103), *Lactobacillus acidophilus* i *Bifidobacterium lactis*⁵³. W innych badaniach potwierdzono również korzystny wpływ stosowania probiotyków w czasie ciąży na zmniejszenie insulinooporności, u kobiet z cukrzycą ciążową oraz na obniżenie glikemii na czczo czy stężenia u ciężarnych⁵⁴⁻⁵⁶.

2.2. Wpływ probiotyków na występowanie porodu przedwczesnego

Etiologia porodu przedwczesnego jest wieloczynnikowa, jednak infekcja i stan zapalny stanowią aż do 30% przyczyn przedwczesnego zakończenia ciąży. W metaanalizie obejmującej 20 232 pacjentki wykazano, że ryzyko porodu przedwczesnego podwaja się u kobiet z rozpoznaniem bakteryjnej waginozy przed 37 tygodniem ciąży⁵⁷. Liczne analizy potwierdzają statystycznie istotną zależność między nieprawidłową florą bakteryjną pochwy a zwiększonym ryzykiem porodu przedwczesnego i późnych poronień⁵⁸.

W przypadku występowania bakteryjnej waginozy patogeny dostają się drogą wstępującą do jamy macicy i uwalniają enzymy proteolityczne, takie jak fosfolipaza A2 i kolagenaza. Prowadzi to do syntezy kwasu arachidonowego i zwiększenia stężenia prostaglandyn, co indukuje przebudowę kolagenu w błonach płodowych. W wyniku tych procesów ostatecznie dochodzi do rozwoju czynności skurczowej macicy i porodu przedwczesnego.

Kolejnym mechanizmem, poprzez który bakteryjna waginoza zwiększa ryzyko porodu przedwczesnego, jest uwalnianie przez patogeny endotoksyn, takich jak lipopolisacharydy. Endotoksyny te wiążą się z toll-podobnymi receptorami 4 (TLR4 – toll-like receptors 4), aktywując syntezę chemokin i cytokin prozapalnych w macicy, łożysku i błonach płodowych. Cytokiny prozapalne, takie jak czynnik martwicy nowotworu α (TNFα – tumor necrosis factor α), interleukiny 1β i 6 (IL1β, IL6), nasilają odpowiedź zapalną i stymulują syntezę prostaglandyn przez owodnię. Prostaglandyny indukują czynność skurczową macicy, co w następstwie prowadzi do porodu przedwczesnego⁵⁹.

Niestety z porodem przedwczesnym wiążą się daleko idące konsekwencje. Noworodek urodzony przedwcześnie narażony jest na występowanie wielu powikłań, takich jak: porażenie mózgowe, zespół zaburzeń oddychania, krwawienia dokomorowe, opóźniony rozwój psychofizyczny, ślepotą oraz głuchota.

Mikrobiom matki odgrywa niezmiernie ważną rolę w trakcie porodu, kiedy dochodzi do kolonizacji organizmu noworodka przez bakterie naturalnie występujące w pochwie. W okresie karmienia bakterie z rodzaju *Bifidobacterium* i *Lactobacillus* obecne w mleku matki dodatkowo kolonizują przewód pokarmowy dziecka.

Uważa się, że zapobieganie bakteryjnej waginozie i jej leczenie, a zwłaszcza przywrócenie i zachowanie prawidłowej

flory bakteryjnej pochwy w czasie ciąży, mogą znacząco zmniejszyć ryzyko porodu przedwczesnego.

Niektóre szczepy pałeczek kwasu mlekowego, takie jak *Lactobacillus acidophilus* LA02 (DSM 21717), po podaniu doustnym i dopochwowym mogą kolonizować pochwę, wypierając patogeny, w tym *Gardnerella vaginalis* i *Escherichia coli*, oraz modulować odpowiedź immunologiczną, hamując kaskadę reakcji zapalnych prowadzących do przedwczesnego porodu.

W ostatnich latach coraz częściej rozważa się zastosowanie doustnych probiotyków jako terapii wspomagającej w trakcie leczenia bakteryjnej waginozy u ciężarnych oraz ich wykorzystanie w prewencji przedwczesnego zakończenia ciąży.

Probiotyki, a zwłaszcza szczepy *Lactobacillus* spp., odgrywają ogromną rolę w utrzymaniu prawidłowej mikroflory pochwy. W licznych badaniach klinicznych wykazano, że stosowanie probiotyków jest bezpieczną i efektywną metodą leczenia oraz profilaktyki chorób zapalnych i zakaźnych pochwy zarówno u ciężarnych, jak i u kobiet niebędących w ciąży⁶⁰. Co więcej, zastosowanie probiotyków wiąże się z redukcją ryzyka nawrotów bakteryjnej waginozy.

Szczepy *Lactobacillus* wykazują działanie immunomodulujące w komórkach trofoblastu, co pośrednio hamuje kaskadę reakcji zapalnej wywołaną przez patogeny zakażeń dróg moczowo-płciowych. *Lactobacillus* spp. indukują ekspresję enzymów metabolizujących prostaglandyny, tym samym obniżając ich stężenie. Ponadto bakterie te mają zdolność indukcji apoptozy bakterii patogennych⁶¹.

Jedną z najważniejszych cech bakterii z rodzaju *Lactobacillus* jest ich zdolność modulowania kaskady reakcji zapalnej wywołującej przedwczesną czynność skurczową macicy⁶².

W badaniu Krauss-Silvy i wsp. kobiety przed 20 tygodniem ciąży losowo przydzielono do dwóch grup, z których jedna otrzymywała placebo, a druga 2 kapsułki probiotyku dziennie (*Lactobacillus rhamnosus* GR1 i *Lactobacillus reuteri* RC14) przez 6-12 tygodni, aż do 24-25 tygodnia ciąży. Odsetek porodów przedwczesnych <34 tygodnia ciąży w grupie placebo wynosił 6%, natomiast w grupie pacjentek przyjmujących probiotyki <3%. Skuteczność stosowania probiotyków w redukcji ryzyka porodu przedwczesnego oszacowano na 50%. Podkreślono również konieczność wczesnego (<20 tygodnia ciąży) rozpoczęcia probiotykoterapii⁶³.

Myhre i wsp. w swojej pracy przeanalizowali dane 18 888 ciężarnych, w tym 950 przypadków porodu przedwczesnego. W grupie kobiet, u których wystąpił poród przedwczesny, aż 70,2% z nich nie przyjmowało probiotyków w czasie ciąży. W badaniu tym wykazano również, że efekt zależy od dawki – stosowanie dużych dawek probiotyków przynosi znacznie lepsze efekty w redukcji ryzyka przedwczesnego zakończenia ciąży⁶⁴.

W ostatnich latach rośnie liczba dowodów na skuteczność probiotyków w prewencji porodu przedwczesnego.

Stosowanie tych środków ma bardzo istotny wpływ na utrzymanie prawidłowej flory bakteryjnej pochwy, a przeciw powszechnie znany jest związek infekcji dróg rodnych ze zwiększonym ryzykiem przedwczesnego zakończenia ciąży⁶².

2.3. Wpływ probiotyków na występowanie zaparć

Probiotyki w połączeniu z prebiotykami mogą być skuteczne w leczeniu zaparć u dorosłych i dzieci. Celem terapii probiotkowej jest kolonizacja jelit i na zasadzie kompetencji usunięcie bakterii patogennych oraz szkodliwych produktów przemiany materii. World Gastroenterology Organisation (WGO) w swoich wytycznych zaleca stosowanie w leczeniu zaparć następujących gatunków bakterii: *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium breve* oraz *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus acidophilus* i *Lactobacillus reuteri*⁶⁵.

W badaniach klinicznych przeprowadzonych z grupą placebo zaobserwowano, że podawanie probiotyków starszym osobom wpływało na wzrost liczby wypróżnień i złagodzenie objawów zaparć (łatwość wypróżnienia, poczucie całkowitego wypróżnienia) w stosunku do grupy kontrolnej, która otrzymywała 3 g maltodekstryny dziennie. Dodatkowo w przypadku stosowania niektórych szczepów zwrócono uwagę na zmniejszenie klucia i bólu podczas wypróżniania.

Spśród 7 badanych szczepów aż 5 uznano za bardzo skuteczne w leczeniu zaparć: *Lactobacillus plantarum* LP01, *Bifidobacterium lactis* BS01, *Bifidobacterium breve* BR03. Uczestnicy badania nie zgłaszali podczas obserwacji ani po jej zakończeniu skutków ubocznych lub działań niepożądanych kuracji probiotykami. Skuteczność wyżej wymienionych szczepów probiotycznych została również potwierdzona w badaniu klinicznym z randomizacją i podwójną ślepą próbą przeprowadzonym w grupie 300 ochotników w wieku 24-70 lat. Pacjenci otrzymywali placebo lub mieszanek szczepów *Lactobacillus plantarum* LP01 (LMG P21021)/*Bifidobacterium breve* BR03 (DSM 16604) lub *Bifidobacterium lactis* BS01 (LMG P21384). W obu grupach otrzymujących probiotyki odnotowano łatwość wypróżnienia oraz uczucie całkowitego wypróżnienia w stosunku do grupy przyjmującej placebo.

Po 2 tygodniach w grupie otrzymującej szczepy probiotyczne zaobserwowano również złagodzenie swędzenia, pieczenia i bólu podczas wypróżnienia w porównaniu z grupą pacjentów, którym podawano placebo. W obu grupach przyjmujących probiotyk odnotowano w 14 i 30 dobie zmniejszenie wzdęć brzucha, swędzenia odbytu, pieczenia i bólu oraz bardzo dobrą tolerancję³³.

Saggioro i wsp. wykazali w swoim badaniu skuteczność szczepu *Bifidobacterium breve* BR03 (DSM 16604) w połączeniu z *Lactobacillus plantarum* LP01 w leczeniu zespołu jelita drażliwego oraz stanów zapalnych jelit^{12,66}.

Zaparcia oraz inne objawy z wyżej wymienionych obserwowane są również u ciężarnych. Zmiany w gospodarce hormonalnej, jakie zachodzą w trakcie ciąży, zmiana ilości kwasu solnego i enzymów trawiennych, przyjmowanie żelaza

w III trymestrze, dieta uboga w błonnik pokarmowy czy też ograniczenie aktywności fizycznej – wszystko to prowadzi do powstania zaparcí czynnościowych oraz predysponuje do rozwoju guzków krwawniczych odbytu.

Na skutek dolegliwości towarzyszących ciąży, takich jak: wymioty, refluks żołądkowo-jelitowy, infekcje, a co za tym idzie stosowania leków (inhibitorów pompy protonowej, antybiotyków), mikrobiom jelit matki może ulegać zmianom, prowadząc do dysbiozy³. **Stosowanie w czasie ciąży przebadanych klinicznie szczepów probiotycznych z rodzaju *Bifidobacterium* może korzystnie oddziaływać na perystaltykę jelit, poprawiać metabolizm, eliminować toksyny i przyczynić się do zmniejszenia występowania kolek u noworodków oraz objawów gastrycznych u ciężarnych i matek karmiących piersią (dyspepsji, zaparcí, wzdęcí).**

3. Korzyści ze stosowania probiotyków u noworodków i dzieci

3.1. Proces kolonizacji przewodu pokarmowego

Do niedawna uważano, że przewód pokarmowy noworodka jest całkowicie jałowy, a proces kolonizacji rozpoczyna się z chwilą porodu⁶⁷. W najnowszych badaniach wykazano obecność bakterii z rodzaju *Lactobacillus* i *Bifidobacterium* w łożysku i płynie owodniowym, co wskazuje na translokację bakterii już w życiu płodowym⁶⁸.

Wiele z tych kwestii wymaga dalszych badań, jednak na obecnym etapie wiedzy można zauważyć wpływ stosowania probiotyków w czasie ciąży na rozwój m.in. układu odpornościowego kobiety i dziecka, zapobieganie atopowemu zapaleniu skóry (AZS) u noworodków oraz ograniczenie ryzyka rozwoju cukrzycy ciążowej u matki⁶⁶.

Niewłaściwy skład mikrobioty przewodu pokarmowego i pochwy w okresie ciąży przyczynia się do wystąpienia zapalenia pochwy wywołanego przez następujące patogeny: *Candida albicans*, *Streptococcus agalactiae* czy też *Gardnerella vaginalis*, co zwiększa z kolei ryzyko porodu przedwczesnego^{62,69}.

Pierwszy transfer bakterii z organizmu matki do płodu następuje przez łożysko i płyn owodniowy⁸. W okresie wczesnego połogu dochodzi do dalszego zasiedlenia organizmu noworodka dzięki zmianom przepuszczalności jelit u matki, które ułatwiają transfer bakterii do czynnego laktacyjnie gruczołu sutkowego⁶⁸. Badacze odkryli, że podczas laktacji wybrane, symbiotyczne bakterie (*Lactobacillus* i *Bifidobacterium*) obserwowane są w kępkach Peyera oraz w cienkiej warstwie tkanki łącznej, która wraz z nabłonkiem tworzy błonę śluzową jelita cienkiego. Przy udziale komórek układu immunologicznego (komórek M, dendrytycznych) bakterie symbiotyczne przemieszczają się do krezkowych węzłów chłonnych, gdzie dodatkowo inicjują ochronną odpowiedź immunologiczną, a stamtąd przez rozszerzone naczynia limfatyczne docierają do czynnego laktacyjnie gruczołu sutkowego⁷⁰.

W wyniku transferu symbiotyczne drobnoustroje matczyne (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*) kolonizują jelito

noworodka, sprzyjając tworzeniu się prawidłowego mikrobiomu dziecka. Taką translokację bakterii symbiotycznych z jelita do węzłów chłonnych krezki i gruczołów sutkowych wykazano w grupie kobiet karmiących piersią w badaniu doświadczalnym przeprowadzonym przez Pereza i wsp.⁷¹

Najważniejsze bakterie probiotyczne izolowane z mleka zdrowych kobiet to:

- z rodzaju *Bifidobacterium*: *B. breve*, *B. lactis*, *B. longum*
- z rodzaju *Lactobacillus*: *L. acidophilus*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus*⁷².

Stosowanie odpowiednich szczepów probiotycznych w ostatnim trymestrze ciąży wpływa korzystnie na metabolizm węglowodanów oraz przyswajanie mikroelementów i witamin z grupy B, K oraz kwasu foliowego.

Probiotykoterapia w czasie ciąży pozytywnie oddziałuje na zdrowie matki poprzez poprawę mikroflory jelitowej i waginalnej, a także ograniczenie refluksu żołądkowego oraz zaparcí.

U noworodków karmionych piersią, których matki przyjmowały probiotyki w czasie ciąży, obserwuje się prawidłowy przyrost masy ciała oraz mniejszą częstość występowania kolek i alergii pokarmowych⁷³.

3.2. Wpływ probiotyków na rozwój układu odpornościowego

W świetle obecnego stanu wiedzy uważa się, że pierwsze 1000 dni dziecka, licząc od momentu poczęcia przez okres ciąży aż do 2 roku życia, ma kluczowe znaczenie w prawidłowym rozwoju układu odpornościowego.

Coraz większa liczba badań dowodzi, że doustna suplementacja probiotykami przeznaczonymi dla kobiet w ciąży i karmiących piersią wywiera korzystny wpływ na programowanie mikrobioty dziecka, dojrzewanie nabłonka jelit, a tym samym na jego rozwój psychofizyczny i kształtowanie odporności⁷⁴.

Jednocześnie zaobserwowano, że dużą rolę w prawidłowym rozwoju układu odpornościowego odgrywają komórki immunokompetentne występujące w obrębie tkanki limfatycznej przewodu pokarmowego (GALT – gut-associated lymphoid tissue). GALT to złożony system odpornościowy zbudowany ze zorganizowanych kompleksów tkanki limfatycznej.

Do prawidłowego funkcjonowania układu odpornościowego niezbędna jest kolonizacja przewodu pokarmowego przez bakterie tworzące ekosystem jelitowy. Ponadto naturalna mikroflora jelitowa i doustna suplementacja szczepów probiotycznych tworzą skuteczną barierę przeciw potencjalnie patogennym bakteriom⁷⁵.

Do szczepów o potwierdzonej skuteczności i korzystnym wpływie na układ immunologiczny zarówno dzieci, jak i dorosłych należy zaliczyć m.in. *Lactobacillus rham-*

nosus GG (ATCC 53103) oraz *Bifidobacterium lactis* BS01 (LMG P21384).

Lactobacillus rhamnosus GG wspomaga odporność, zarówno wrodzoną, jak i nabytą. Podawanie tego szczepu przez 3 miesiące (w okresie jesienno-zimowym) zdrowym dzieciom uczęszczającym do żłobka i przedszkola zmniejszyło ryzyko zachorowania na infekcyjne zapalenie górnych dróg oddechowych o 34%, a w przypadku infekcji trwających dłużej niż 3 dni – o 43%^{76,77}. Stosowanie tego szczepu w formie mikroenkapsułowanej może przyczynić się do jeszcze większej skuteczności⁷⁸.

Pozytywny wpływ na układ odpornościowy może wywierać również podawanie kobietom w ciąży szczepu *Bifidobacterium lactis* BS01 (LMG P21384). Szczep ten stosowany w sezonie infekcyjnym przez okres 2-3 miesięcy wykazał korzystne działanie na układ odpornościowy. W badaniu obserwowano złagodzenie objawów infekcji oraz zmniejszenie częstości epizodów ostrych infekcji dróg oddechowych⁵.

Podawanie wybranych szczepów probiotycznych zmniejsza również ryzyko rozwoju chorób układu oddechowego i przyczynia się do skrócenia czasu infekcji w grupie kobiet w ciąży oraz karmiących piersią. Suplementacja probiotykami zwiększająca odporność matki i dziecka może także w bezpieczny sposób przyczynić się do skrócenia czasu stosowanej farmakoterapii.

3.3. Wpływ cięcia cesarskiego na mikrobiotę jelitową

Rozwój prawidłowej flory bakteryjnej przewodu pokarmowego dziecka zależy od różnych czynników, w tym od rodzaju porodu oraz czasu trwania ciąży⁷⁹. Mikrobiota noworodków urodzonych o czasie bogata jest w bakterie z rodzaju *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Streptococcus*, natomiast u noworodków urodzonych przedwcześnie dominują *Enterobacteriaceae* oraz *Clostridium*⁸⁰.

Wiele zespołów badawczych porównujących skład mikrobioty jelitowej noworodków urodzonych fizjologicznie z mikrobiotą jelitową urodzonych przez cięcie cesarskie wskazuje na istotne różnice między tymi grupami dzieci. Badacze podkreślają jednocześnie fakt, że sposób porodu ma zasadniczy wpływ na kolonizację przewodu pokarmowego noworodka⁷⁹.

Kontakt z bakteriami z rodzaju *Lactobacillus* spp., kolonizującymi najliczniej pochwę ciężarnej, jest najistotniejszym źródłem bakterii dla noworodka urodzonego drogami natury. Dominguez-Bello i wsp. wykazali prawie 10-krotnie mniejszą częstość występowania bakterii probiotycznych z rodzaju *Lactobacillus* u noworodków urodzonych przez cięcie cesarskie w porównaniu z niemowlętami urodzonymi drogą pochwową. Poród przez cięcie cesarskie powodował zasiedlanie noworodków przez bakterie skórne z gatunku *Staphylococcus*, *Corynebacterium* oraz *Propionibacterium*. Ponadto u niemowląt urodzonych w wyniku cięcia cesarskiego obserwowano znacznie opóźnioną kolonizację jelit przez bakterie z rodzaju *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*⁸¹.

Hiszpańscy naukowcy wykazali, że poród na drodze cięcia cesarskiego oraz wysoki wskaźnik masy ciała (BMI – body mass index) ciężarnej przyczyniają się do zmniejszenia ilości bifidobakterii i jednoczesnego zwiększenia ilości bakterii z rodzaju *Staphylococcus* w mleku matki w porównaniu z porodem naturalnym⁸². Te obserwacje są o tyle niepokojące, że w ostatniej dekadzie zaobserwowano znaczny wzrost odsetka cięć cesarskich, zwłaszcza w krajach wysoko rozwiniętych, co może zwiększać ryzyko dysbiozy jelitowej, na której występowanie ma wpływ właśnie taki rodzaj porodu⁸³.

3.4. Wpływ antybiotykoterapii na mikrobiotę jelitową

Innym czynnikiem mającym znaczny wpływ na kolonizację przewodu pokarmowego noworodka jest leczenie matki antybiotykami. Arboleya i wsp. wykazali, że antybiotykoterapia w czasie ciąży, w tym również okołoporodowa, może się przyczynić do zaburzenia mikrobioty noworodka, zmniejszenia ilości bakterii z rodzaju *Lactobacillus* i *Bifidobacterium* oraz zwiększenia ilości bakterii Gram(-) z rodziny *Enterobacteriaceae* (np. *Escherichia coli*) czy *Clostridiaceae*⁸⁴.

Ponadto antybiotykoterapia wywiera długofalowy wpływ na zaburzenia mikrobioty jelit. Odbudowa mikrobioty przewodu pokarmowego po długotrwałym leczeniu antybiotykami może trwać od kilku tygodni do nawet 4 lat⁸⁵. Hermansson i wsp. wykazali, że już jednorazowa dawka antybiotyku może skutkować brakiem bifidobakterii w mleku matki nawet w 30 dobie po porodzie⁸¹.

Bifidobacterium to rodzaj bakterii, który jest prawie całkowicie eliminowany podczas stosowania antybiotyków, dlatego tak ważna jest probiotykoterapia oparta na bakteriach z rodzaju *Bifidobacterium* i *Lactobacillus*, która powinna być stosowana równocześnie z podaniem antybiotyku w III trymestrze ciąży, w okresie okołoporodowym lub w czasie połogu⁸⁶.

3.5. Probiotyki w profilaktyce martwiczego zapalenia jelit

Martwicze zapalenie jelit (NEC – necrotizing enterocolitis) nadal stanowi najpoważniejsze powikłanie u noworodków urodzonych przed 28 tygodniem ciąży. Wiąże się ono z dużym ryzykiem zgonu, przedłużającą się hospitalizacją i zaburzeniami pokarmowymi u dzieci⁸⁷. Jednymi z głównych czynników wywołujących NEC są dysbioza jelitowa u wcześniaków i nadkażenie endogenną florą jelitową u noworodka.

Profilaktyczne stosowanie probiotyków przez kobiety w ciąży oraz karmiące piersią może przyczynić się do zmniejszenia ryzyka NEC u noworodków. Probiotykoterapia wiąże się z wyzwalaniem mechanizmów obronnych opartych na hamowaniu odpowiedzi prozapalnej, w tym z syntezą bakteriocyn hamujących i ze stymulacją syntezy przeciwciał IgA i cytokin przeciwwzapalnych. Szczepy probiotyczne wykazują również powinowactwo do nabłonka, wyzwalając procesy hamowania przepuszczalności drobnoustrojów przez nabłonek jelitowy.

W badaniach klinicznych potwierdzono korzystne działanie probiotyków zawierających w składzie *Bifidobacterium* na zmniejszenie ryzyka wystąpienia NEC u dzieci z małą urodzeniową masą ciała⁸⁸⁻⁹⁰.

Niemniej nadal brakuje jednoznacznych wskazań do stosowania konkretnych szczepów probiotycznych w profilaktyce NEC.

3.6. Wpływ probiotyków na występowanie egzemy skórnej i atopowego zapalenia skóry

Szczepy probiotyczne *Lactobacillus rhamnosus* GG (ATCC 53103) i *Bifidobacterium breve* BR03 (DSM 16604) znalazły zastosowanie w zmniejszeniu objawów niektórych chorób alergicznych⁹¹. Immunomodulujące właściwości poszczególnych szczepów probiotycznych powiązane są z aktywnością komórek wchodzących w skład GALT oraz z możliwym ich oddziaływaniem na elementy bariery jelitowej.

Wykazano, że niektóre szczepy probiotyczne wpływają na⁹²:

- uszczelnienie nabłonka jelitowego i stabilizację tzw. bariery jelitowej, co utrudnia translokację alergenów przez błonę śluzową
- zwiększenie syntezy przeciwciał, głównie w klasie IgA, reagujących z patogenami oraz alergenami, co powoduje neutralizację antygenów i zmniejszenie stanu zapalnego w świetle jelita
- aktywację limfocytów T i zwiększenie produkcji cytokin TGFβ1 oraz IL10, co wpływa na utrzymanie równowagi cytokinowej Th1/Th2 i rozwój tolerancji immunologicznej
- hamowanie wydzielania cytokin proalergicznych IL4 i IL5, co indukuje zwiększoną produkcję immunoglobuliny IgE
- aktywację prozapalnego profilu cytokinowego Th1, co hamuje reakcje proalergiczne u osób z atopią i prowadzi do równowagi cytokinowej.

Powyższe właściwości dotyczące układu odpornościowego możliwe są do osiągnięcia tylko poprzez stosowanie określonych szczepów bakterii probiotycznych. W badaniach klinicznych przeprowadzonych u dzieci z alergią na białko mleka krowiego zaobserwowano zwiększenie syntezy

przeciwciał IgA po podaniu *Lactobacillus rhamnosus* GG (ATCC 53103).

W badaniach klinicznych wykazano, że podawanie kobietom w III trymestrze ciąży szczepu *Lactobacillus rhamnosus* GG (ATCC 53103) oraz kontynuowanie suplementacji przez okres 6 miesięcy u matek karmiących piersią lub u dzieci (gdy były karmione mieszankami) spowodowało zmniejszenie o połowę zachorowalności na AZS u dzieci w wieku 2, 4 i 7 lat⁹³⁻⁹⁵.

W 2018 roku opublikowano wyniki systematycznego przeglądu piśmiennictwa oraz metaanalizy dotyczących wpływu żywienia na prewencję alergii. Wyniki 19 badań interwencyjnych sugerują, że doustna suplementacja probiotykami podczas późnej ciąży i laktacji może zmniejszać ryzyko wystąpienia wyprysku atopowego u dzieci⁹⁶.

Do szczepów najlepiej przebadanych pod względem bezpieczeństwa i skuteczności należą *Lactobacillus rhamnosus* GG (ATCC 53103) oraz *Lactobacillus acidophilus* LA02 (DSM 21717).

W 2015 roku World Allergy Organization (WAO) wydała rekomendacje dotyczące stosowania określonych szczepów probiotycznych w czasie ciąży. Ekspertki WAO zalecają podawanie probiotyków ciężarnym oraz kobietom karmiącym piersią, jeśli ryzyko wystąpienia alergii u dziecka (prewencja AZS) oraz zachorowania na alergię u niemowlęcia (zapobieganie AZS) jest duże⁹⁷. Zalecenia WAO są zgodne z wytycznymi innych towarzystw naukowych, m.in. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN)⁹⁸.

4. Zalecenia dotyczące stosowania probiotyku Lactinova® mama u kobiet w ciąży i karmiących piersią

W skład doustnego probiotyku Lactinova® mama firmy Hexanova wchodzi przebadane klinicznie i potwierdzone pod względem bezpieczeństwa bakterie probiotyczne z rodzaju *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*.

Każda kapsułka zawiera 4,5 mld CFU bakterii w pełnej taksonomii oraz prebiotyk, którym jest rozpuszczalny błonnik z akacji – Fibregum™ (tab. 1). Rozpuszczalny błonnik

Tabela 1. Skład doustnego probiotyku Lactinova® mama*

Składniki	Kapsułka
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG (ATCC 53103)	1,50 × 10 ⁹ CFU
<i>Lactobacillus acidophilus</i> LA02 (DSM 21717)	0,75 × 10 ⁹ CFU
<i>Bifidobacterium breve</i> BR03 (DSM 16604)	0,75 × 10 ⁹ CFU
<i>Bifidobacterium lactis</i> BS01 (LMG P21384)	0,75 × 10 ⁹ CFU
<i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> BA05 (DSM 18352)	0,75 × 10 ⁹ CFU
Fibregum™ – prebiotyk	250 mg

* Zawartość składników w przeliczeniu na dzienną porcję do spożycia. Jedna kapsułka zawiera 4,5 mld bakterii (4,5 × 10⁹ CFU) CFU – jednostka tworząca kolonię bakterii

Fibregum cechuje się niskim indeksem glikemicznym, który jest szczególnie zalecany chorym na cukrzycę, również kobietom z cukrzycą ciążową. Błonnik ten jest dobrze tolerowany przez osoby cierpiące na zespół jelita drażliwego czy inne dolegliwości jelitowe.

Opakowanie **Lactinova® mama** zawiera 28 kapsułek. Stabilność szczepów jest zachowana dzięki opatentowanej technologii mikroenkapsulacji Microbac, dzięki której 5-krotnie większa ilość szczepów probiotycznych dociera do jelit w porównaniu z bakteriami liofilizowanymi.

Dzięki mikroenkapsulowanej formie probiotyku szczepy zawarte w **Lactinova® mama** są odporne na kwaśne działanie pH soku żołądkowego, enzymów trawiennych czy soli kwasów żółciowych, co zapewnia trwałość probiotyku.

Dobór jakościowy i ilościowy szczepów w probiotyku **Lactinova® mama** został ukierunkowany na korzyści zdrowotne kobiet w ciąży, matek karmiących oraz na korzyści prozdrowotne noworodka.

Szczepy *Bifidobacterium breve* BR03, *Bifidobacterium lactis* BS01 oraz *Bifidobacterium lactis* BA05 wraz z podłożem Fibregum stymulują kolonizację przez bakterie z rodzaju *Bifidobacterium*.

Korzystne działania bifidobakterii na zdrowie ciężarnej obejmują: zmniejszanie przyrostu masy ciała, poprawę wrażliwości na insulinę i tolerancję glukozy oraz wzmocnienie układu odpornościowego.

Bifidobakterie to jedne z pierwszych bakterii, które kolonizują przewód pokarmowy noworodków. Stosowanie probiotyku u kobiet w ciąży powinno odbywać się za wiedzą i zgodą lekarza prowadzącego lub położnej oraz opierać się na potencjalnych korzyściach dla matki i dziecka.

Probiotyk **Lactinova® mama** w dawce kapsułka dziennie może być rekomendowany w następujących sytuacjach:

- w II i III trymestrze ciąży kobietom otyłym, z nieprawidłową glikemią i narażonym na ryzyko rozwoju cukrzycy ciążowej
- w III trymestrze ciąży, szczególnie gdy jedno z rodziców jest alergikiem, w celu zmniejszenia ryzyka AZS i egzemy u dziecka
- w przypadku zaburzeń pokarmowych u ciężarnych (wzdęcia, zaparcia)
- w trakcie leczenia stanów zapalnych i infekcji bakteryjnych w czasie ciąży oraz po zakończeniu terapii
- w trakcie leczenia grzybicy pochwy w czasie ciąży oraz po zakończeniu terapii
- w celu ograniczenia nawrotów infekcji pochwy wywołanych przez *Candida albicans*
- podczas stosowania antybiotykoterapii śród- i okołoporodowej
- w przypadku ryzyka porodu przez cięcie cesarskie
- po przebytych infekcjach górnych dróg oddechowych u ciężarnych w celu poprawy odporności.

Probiotyk, którego skład został specjalnie opracowany dla kobiet, jest również **Lactinova® femina** (Hexanova). W skład jednej kapsułki wchodzi 7,5 mld CFU bakterii, a opakowanie zawiera 14 takich kapsułek. Stosowanie tego probiotyku ma na celu zmniejszenie biegunek w trakcie przyjmowania antybiotyku i po zakończeniu terapii oraz ograniczenie wystąpienia infekcji urogenitalnych wywołanych przez patogenne szczepy *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* oraz grzybów *Candida albicans*.

Za inhibicję szczepów patogennych odpowiadają 3 przebadane klinicznie szczepy: *Lactobacillus acidophilus* LA02, *Lactobacillus salivarius* CRL 1328 i *Lactobacillus crispatus* LCR01, wchodzące w skład probiotyku **Lactinova® femina**. Probiotyk ten zawiera ponadto szczepy *Lactobacillus rhamnosus* GG i *Lactobacillus plantarum* LP01, które okazały się skuteczne w zmniejszaniu objawów zespołu jelita drażliwego.

W obu wspomnianych probiotykach, **Lactinova® femina** i **Lactinova® mama**, producent zastosował opatentowaną technologię mikroenkapsulacji szczepów Microbac^{20,99}, zapewniającą trwałość probiotyku, która zwiększa 5-krotnie przeżywalność szczepów bakterii probiotycznych w środowisku soku żołądkowego, żółci i enzymów trawiennych.

5. Podsumowanie

Dostępne badania kliniczne wskazują, że tylko wieloszczepowe preparaty probiotyczne zawierające w swoim składzie bakterie z rodzaju *Bifidobacterium* i *Lactobacillus* stosowane w czasie ciąży są korzystne dla zdrowia matki i dziecka.

Kobietom w ciąży zaleca się stosowanie szczepów z pełną taksonomią potwierdzającą właściwości szczepów na podstawie badań klinicznych, co stanowi gwarancję bezpieczeństwa probiotykoterapii dla matki i dziecka. Korzystny efekt suplementacji probiotykiem możliwy jest do osiągnięcia przy dawce minimum 1×10^9 CFU bakterii w długotrwałym i regularnym stosowaniu.

Suplementacja w czasie ciąży powinna rozpoczynać się od II trymestru i być kontynuowana aż do 6 miesiąca karmienia piersią. Probiotykem przeznaczonym dla kobiet w ciąży i matek karmiących piersią, który spełnia wszystkie kryteria specjalistycznej probiotykoterapii, a jednocześnie wymogi bezpieczeństwa stosowania w tych grupach pacjentek, jest **Lactinova® mama**, który zawiera w swoim składzie przebadane szczepy bakterii z rodzaju *Bifidobacterium* i *Lactobacillus*.

Adres do korespondencji:
Hexanova Sp. z o.o.
ul. Pieńków 11, 05-152 Czosnów
www.hexanova.pl

© 2021 Medical Tribune Polska Sp. z o.o.

ABSTRACT

Oral administration of the probiotic Lactinova® mum in the perinatal period – expert team assessment and recommendations

A team of experts reviewed the relevant literature, specialised knowledge and their own experiences regarding the use of the probiotic Lactinova® mama (Lactinova® mum) by Hexanova in the perinatal period. The preparation contains Bifidobacterium and Lactobacillus bacteria. It complies with all criteria of specialised probiotic therapy and also meets the safety requirements for use in pregnant and breast-feeding women. Numerous studies have shown that the use of probiotic preparations containing Bifidobacterium and Lactobacillus bacteria in pregnancy is beneficial for both the mother and the child. This article discusses the benefits of oral probiotic therapy in pregnant and breast-feeding women. Many studies have shown that probiotic supplementation contributes to diminishing the risk of diabetes of pregnancy, genitourinary tract infections, obesity and constipation in the mother and alleviating allergies and atopic conditions in infants. Specialised probiotics may also reduce the risk of premature delivery and preeclampsia and positively influence the development and functional maturation of the infant immune system.

Piśmiennictwo

1. Kubiszewska I, Januszewska M, Rybka J i wsp. Bakterie kwasu mlekowego i zdrowie: czy probiotyki są bezpieczne dla człowieka? Postępy Hig Med Dośw (online) 2014;68: 1325-34
2. Tylman WM, Rzeszutko M, Dąbrowska G. Mikrobiom człowieka i jego znaczenie dla prawidłowego funkcjonowania organizmu. Edukacja biologiczna i środowiskowa 2016;3:26-31
3. Muszyński J, Izycka M, Przybyłkowski A. Probiotyki, dobroczynne mikroorganizmy – wskazania do leczenia. Terapia 2019;12(383):76-84
4. Amara A, Shibl A. Role of probiotics in health improvement, infection control and disease treatment and management. Saudi Pharm J 2015;23(2):107-14
5. Pregliasco F, Anselmi G, Fonte L, et al. A new chance of preventing winter diseases by the administration of symbiotic formulations. J Clin Gastroenterol 2008; 42(Suppl. 3 Pt 2):S224-33
6. Boyle R, Garcia-Larsen V, Ierodiakonou D, et al. Probiotic supplementation in pregnancy, lactation and/or infancy and risk of allergic sensitisation or allergic disease. Probiotics and allergic outcomes V1, 6_31st October 2017. FSA Systematic Review FS305005
7. Rautava S, Luoto R, Salminen S, et al. Microbial contact during pregnancy, intestinal colonization and human disease. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2012;9(10):565-76
8. Rautava S. Probiotic intervention through the pregnant and breastfeeding mother to reduce disease risk in the child. Breastfeed Med 2018;13(S1):S14-5
9. Baldassarre ME, Palladino V, Amoroso A, et al. Rationale of probiotic supplementation during pregnancy and neonatal period. Nutrients 2018;10(11):1693
10. Yan F, Polk DB. Probiotics and immune health. Curr Opin Gastroenterol 2011;27(6):496-501
11. Strzepa A, Szczepanik M. Wpływ naturalnej flory jelitowej na odpowiedź immunologiczną. Postępy Hig Med Dośw (online);2013;67:908-20
12. Nicola S, Mogna L, Allesina S, et al. Interaction between probiotics and human immune cells. The prospective anti-inflammatory activity of Bifidobacterium breve BR03. Agro Food Ind Hi-Tech 2010;21(2):9-13
13. Olszak M. Bakterie z rodzaju Lactobacillus. e-biotechnologia.pl 2014
14. Tannock GW. A special fondness for lactobacilli. Appl Environ Microbiol 2004;70(6):3189-94
15. Szajewska H. Probiotyki – aktualny stan wiedzy i zalecenia dla praktyki klinicznej. Med Prakt 2017;7-8:19-37
16. Agamennone V, Krul CAM, Rijkers G, et al. A practical guide for probiotics applied to the case of antibiotic-associated diarrhea in The Netherlands. BMC Gastroenterol 2018;18(1):103
17. Selected Lactobacillus rhamnosus GG Research Abstracts. i-Health, Inc. 2013
18. Rautava S, Kalliomäki M, Isolauri E. Probiotics during pregnancy and breast-feeding might confer immunomodulatory protection against atopic disease in the infant. J Allergy Clin Immunol 2002;109(1):119-21
19. Mogna L, Del Piano M, Deidda F, et al. Assessment of the in vitro inhibitory activity of specific probiotic bacteria against different Escherichia coli strains. J Clin Gastroenterol 2012;46 Suppl:S29-32
20. Piano MD, Carmagnola S, Ballarè M, et al. Comparison of the kinetics of intestinal colonization by associating 5 probiotic bacteria assumed either in a microencapsulated or in a traditional, uncoated form. J Clin Gastroenterol 2012;46 Suppl:S85-92
21. Murina F, Graziottin A, Vicariotto F, et al. Can Lactobacillus fermentum LF10 and Lactobacillus acidophilus LA02 in a slow-release vaginal product be useful for prevention of recurrent vulvovaginal candidiasis? A clinical study. J Clin Gastroenterol 2014;48(Suppl 1):S102-5
22. Bordoni A, Amaretti A, Leonardi A, et al. Cholesterol-lowering probiotics: in vitro selection and in vivo testing of bifidobacteria. Appl Microbiol Biotechnol 2013;97(18):8273-81
23. O'Callaghan A, van Sinderen D. Bifidobacteria and their role as members of the human gut microbiota. Front Microbiol 2016;7:925
24. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. J Nutr 1995;125(6):1401-12
25. Favier CF, de Vos WM, Akkermans AD. Development of bacterial and bifidobacteria communities in feces of newborn babies. Anaerobe 2003;9(5):219-29
26. Klijn A, Mercenier A, Arigoni F. Lessons from the genomes of bifidobacteria. FEMS Microbiol Rev 2005;29(3):491-509
27. Lee JH, O'Sullivan DJ. Genomic insights into bifidobacteria. Microbiol Mol Biol Rev 2010;74(3):378-416
28. Scheppach W. Effects of short chain fatty acids on gut morphology and function. Gut 1994;35(1 Suppl):S35-8
29. Kleessen B, Hartmann L, Blaut M. Oligofructose and long-chain inulin: influence on the gut microbial ecology of rats associated with a human faecal flora. Br J Nutr 2001;86(2): 291-300
30. Blottiere HM, Buecher B, Galmiche JP, et al. Molecular analysis of the effect of short-chain fatty acids on intestinal cell proliferation. Proc Nutr Soc 2003;62(1):101-6
31. Commane D, Hughes R, Shortt C, et al. The potential mechanisms involved in the anti-carcinogenic action of probiotics. Mutat Res 2005;591(1-2):276-89
32. Quagliariello A, Aloisio I, Bozzi Cionci N, et al. Effect of Bifidobacterium breve on the intestinal microbiota of coeliac children on a gluten free diet: a pilot study. Nutrients 2016;8(10):660
33. Del Piano M, Carmagnola S, Anderloni A, et al. The use of probiotics in healthy volunteers with evacuation disorders and hard stools: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. J Clin Gastroenterol 2010;44(Suppl 1):S30-4
34. Del Piano M. The use of probiotics in the treatment of constipation in the elderly. Cibus 2005;1(1):23-30
35. Roberfroid MB. Prebiotics and probiotics: are they functional foods? Am J Clin Nutr 2000;71(6 Suppl):1682S-7S
36. Scholz-Ahrens KE, Schaafsma G, van den Heuvel EG, et al. Effects of prebiotics on mineral metabolism. Am J Clin Nutr 2001;73(2 Suppl):459S-64S
37. Cashman K. Prebiotics and calcium bioavailability. Curr Issues Intest Microbiol 2003;4(1):21-32
38. Ziarno M. Znaczenie aktywności hydrolazy soli żółci u bakterii z rodzaju Bifidobacterium. Biotechnologia 2005;2:183-95
39. Begley M, Hill C, Gahan CG. Bile salt hydrolase activity in probiotics. Appl Environ Microbiol 2006;72(3):1729-38
40. Wang X, Gibson GR. Effects of the in vitro fermentation of oligofructose and inulin by bacteria growing in the human large intestine. J Appl Bacteriol 1993;75(4): 373-80
41. Arunachalam KD. Role of bifidobacteria in nutrition, medicine and technology. Nutr Res 1999;19:1559-97
42. Fooks LJ, Gibson GR. In vitro investigations of the effect of probiotics and prebiotics on selected human intestinal pathogens. FEMS Microbiol Ecol 2002;39(1):67-75
43. Makras L, De Vuyst L. The in vitro inhibition of Gram-negative pathogenic bacteria by bifidobacteria is caused by the production of organic acids. Int Dairy J 2006;16:1049-57
44. Vesa TH, Marteau P, Korpela R. Lactose intolerance. J Am Coll Nutr 2000; 19(2 Suppl):165S-75S
45. Parracho H, McCartney AL, Gibson GR. Probiotics and prebiotics in infant nutrition. Proc Nutr Soc 2007;66(3):405-11
46. Møller PL, Jørgensen F, Hansen OG, et al. Intra- and extracellular beta-galactosidases from Bifidobacterium bifidum and B. infantis: molecular cloning, heterologous expression and comparative characterization. Appl Environ Microbiol 2001;67(5):2276-83
47. Pompei A, Cordisco L, Amaretti A, et al. Folate production by bifidobacteria as a potential probiotic property. Appl Environ Microbiol 2007;73(1):179-85
48. Magnúsdóttir S, Ravcheev D, de Crécy-Lagard V, et al. Systematic genome assessment of B-vitamin biosynthesis suggests co-operation among gut microbes. Front Genet 2015;6:148
49. Strozzi GP, Mogna L. Quantification of folic acid in human feces after administration of Bifidobacterium probiotic strains. J Clin Gastroenterol 2008;42(Suppl 3 Pt 2): S179-84
50. Pompei A, Cordisco L, Amaretti A, et al. Administration of folate-producing bifidobacteria enhances folate status in Wistar rats. J Nutr 2007;137(12): 2742-6
51. Hermansson H, Kumar H, Collado MC, et al. Breast milk microbiota is shaped by mode of delivery and intrapartum antibiotic exposure. Front Nutr 2019;6:4
52. Marchwińska K. Projektowanie dodatków paszowych z wykorzystaniem bakterii fermentacji mlekowej. Poznań: Uniwersytet Ekonomiczny w Poznaniu, 2016 [rozprawa doktorska]
53. Barrett HL, Dekker Nitert M, Conwell LS, et al. Probiotics for preventing gestational diabetes. Cochrane Database Syst Rev 2014;2014(2):CD009951
54. Taylor BL, Woodfall GE, Sheedy KE, et al. Effect of probiotics on metabolic outcomes in pregnant women with gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Nutrients 2017;9(5):461
55. Peng TR, Wu TW, Chao YC. Effect of probiotics on the glucose levels of pregnant women: a meta-analysis of randomized controlled trials. Medicina (Kaunas) 2018;54(5):77
56. Zhang J, Ma S, Wu S, et al. Effects of probiotic supplement in pregnant women with gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Diabetes Res 2019;2019:5364730
57. Leitch H, Bodner-Adler B, Brunbauer M, et al. Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery: a meta-analysis. Am J Obstet Gynecol 2003;189(1):139-47
58. Donders GG, Van Calsteren K, Bellen G, et al. Predictive value for preterm birth of abnormal vaginal flora, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis during the first trimester of pregnancy. BJOG 2009;116(10):1315-24
59. Challis JR, Lockwood CJ, Myatt L, et al. Inflammation and pregnancy. Reprod Sci 2009;16(2):206-15
60. Dhanasekara KR, Shilpa B, Gomathy N, et al. Prenatal probiotics: the way forward in prevention of preterm birth. J Clin Gynecol Obstet 2019;8(3):63-9
61. Petrova MI, Lievens E, Malik S, et al. Lactobacillus species as biomarkers and agents that can promote various aspects of vaginal health. Front Physiol 2015; 6:81
62. Reid G, Bocking A. The potential for probiotics to prevent bacterial vaginosis and preterm labor. Am J Obstet Gynecol 2003;189(4):1202-8

63. Krauss-Silva L, Moreira ME, Alves MB, et al. A randomised controlled trial of probiotics for the prevention of spontaneous preterm delivery associated with bacterial vaginosis: preliminary results. *Trials* 2011;12:239
64. Myhre R, Brantsæter AL, Myking S, et al. Intake of probiotic food and risk of spontaneous preterm delivery. *Am J Clin Nutr* 2011;93(1):151-7
65. World Gastroenterology Organization Global guidelines. Probiotics and prebiotics. 2017
66. Saggiaro A. Probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2004;38(6 Suppl):S104-6
67. Szczapa J. Probiotyki w okresie perinatalnym. *Post Neonatol* 2018;24(1):47-52
68. Jeurink PV, van Bergenhenegouwen J, Jiménez E, et al. Human milk: a source of more life than we imagine. *Benef Microbes* 2013;4(1):17-30
69. Bodean O, Munteanu O, Cirstoiu C, et al. Probiotics – a helpful additional therapy for bacterial vaginosis. *J Med Life* 2013;6(4):434-6
70. Rescigno M, Urbano M, Valzasina B, et al. Dendritic cells express tight junction proteins and penetrate gut epithelial monolayers to sample bacteria. *Nat Immunol* 2001;2(4):361-7
71. Perez PF, Doré J, Leclerc M, et al. Bacterial imprinting of the neonatal immune system: lessons from maternal cells? *Pediatrics* 2007;119(3):e724-32
72. Kamińska-El-Hassan E, Mikulska A, Wójtowicz J i wsp. Komponenty komórkowe mleka kobiecego. *Post N Med* 2017;30(9):493-9
73. Baldassarre ME, Laforgia N, Fanelli M, et al. Lactobacillus GG improves recovery in infants with blood in the stools and presumptive allergic colitis compared with extensively hydrolyzed formula alone. *J Pediatr* 2010;156(3):397-401
74. Moore TJ, Arefadib N, Deery A, et al. The first thousand days: an evidence paper. Centre for Community Child Health, 2017:63-5
75. Luoto R, Ruuskanen O, Waris M, et al. Prebiotic and probiotic supplementation prevents rhinovirus infections in preterm infants: a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133(2):405-13
76. Hatakka K, Savilahti E, Pönkä A, et al. Effect of long term consumption of probiotic milk on infections in children attending day care centres: double blind, randomised trial. *BMJ* 2001;322(7298):1327
77. Hojsak I, Snovak N, Abdović S, et al. 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):312-6
78. Del Piano M, Carmagnola S, Ballarè M, et al. Is microencapsulation the future of probiotic preparations? The increased efficacy of gastro-protected probiotics. *Gut Microbes* 2011;2(2):120-3
79. Bartnicka A, Gałęcka M, Mazela J. Wpływ czynników prenatalnych i postnatalnych na mikrobiotę jelitową noworodków. *Stand Med Pediatr* 2016;13:165-72
80. Arboleya S, Sánchez B, Milani C, et al. Intestinal microbiota development in preterm neonates and effect of perinatal antibiotics. *J Pediatr* 2015;166(3):538-44
81. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107(26):11971-5
82. Cabrera-Rubio R, Collado MC, Laitinen K, et al. The human milk microbiome changes over lactation and is shaped by maternal weight and mode of delivery. *Am J Clin Nutr* 2012;96(3):544-51
83. Boerma T, Ronsmans C, Melesse DY, et al. Global epidemiology of use of and disparities in caesarean sections. *Lancet* 2018;392(10155):1341-8
84. Arboleya S, Sánchez B, Solís G, et al. Impact of prematurity and perinatal antibiotics on the developing intestinal microbiota: a functional inference study. *Int J Mol Sci* 2016;17(5):649
85. Jakobsson HE, Jernberg C, Andersson AF, et al. Short-term antibiotic treatment has differing long-term impacts on the human throat and gut microbiome. *PLoS One* 2010;5(3):e9836
86. Moore RE, Townsend SD. Temporal development of the infant gut microbiome. *Open Biol* 2019;9(9):190128
87. Chi C, Buys N, Li C, et al. Effects of prebiotics on sepsis, necrotizing enterocolitis, mortality, feeding intolerance, time to full enteral feeding, length of hospital stay and stool frequency in preterm infants: a meta-analysis. *Eur J Clin Nutr* 2019;73(5):657-70
88. Yang Y, Guo Y, Kan Q, et al. A meta-analysis of probiotics for preventing necrotizing enterocolitis in preterm neonates. *Braz J Med Biol Res* 2014;47(9):804-10
89. Patel RM, Underwood MA. Probiotics and necrotizing enterocolitis. *Semin Pediatr Surg* 2018;27(1):39-46
90. Chang HY, Chen JH, Chang JH, et al. Multiple strains probiotics appear to be the most effective probiotics in the prevention of necrotizing enterocolitis and mortality: an updated meta-analysis. *PLoS One* 2017;12(2):e0171579
91. Yan F, Polk DB. Lactobacillus rhamnosus GG: an updated strategy to use microbial products to promote health. *Funct Food Rev* 2012;4(2):77-84
92. Zheng B, van Bergenhenegouwen J, Overbeek S, et al. Bifidobacterium breve attenuates murine dextran sodium sulfate-induced colitis and increases regulatory T cell responses. *PLoS One* 2014;9(5):e95441
93. Kalliomäki M, Salminen S, Arvilommi H, et al. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2001;357(9262):1076-9
94. Laitinen K, Kalliomäki M, Poussa T, et al. Evaluation of diet and growth in children with and without atopic eczema: follow-up study from birth to 4 years. *Br J Nutr* 2005;94(4):565-74
95. Kalliomäki M, Salminen S, Poussa T, et al. Probiotics during the first 7 years of life: a cumulative risk reduction of eczema in a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119(4):1019-21
96. Garcia-Larsen V, Ierodiakonou D, Jarrold K, et al. Diet during pregnancy and infancy and risk of allergic or autoimmune disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2018;15(2):e1002507
97. Fiocchi A, Pawankar R, Cuello-Garcia C, et al. World Allergy Organization – McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): probiotics. *World Allergy Organ J* 2015;8(1):4
98. Szajewska H, Guarino A, Hojsak I, et al.; European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Use of probiotics for management of acute gastroenteritis: a position paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58(4):531-9
99. Del Piano M, Carmagnola S, Andorno S, et al. Evaluation of the intestinal colonization by microencapsulated probiotic bacteria in comparison with the same uncoated strains. *J Clin Gastroenterol* 2010;44(Suppl 1):S42-6