

# Role biotik v raném dětství

**MUDr. Jan Boženský**

Dětské oddělení, Nemocnice AGEL Ostrava-Vítkovice, a. s.

V období od početí až do 2 let věku, také označované jako „prvních 1 000 dnů“, má výživa klíčový dopad na optimální růst a složení těla, kognitivní vývoj, imunitní zrání a vývoj gastrointestinálního traktu. Mateřské mléko je nejlepším zdrojem výživy pro všechny kojence a kojení má mnoho nenahraditelných krátkodobých i dlouhodobých benefitů pro děti i jejich matky. Intenzivní výzkum složení mateřského mléka a laktace v posledních desetiletích vyústily v zásadní inovace v kojenecké výživě. Mateřské mléko obsahuje přibližně 200 komplexních oligosacharidů (Human Milk Oligosaccharides – HMO), o nichž se předpokládá, že stimulují růst a tvorbu ochranné mikrobioty ve střevech kojenců. Spolu se specifickými prebiotiky a postbiotiky pak tento nový koncept kojeneckých formulí více odráží složitost, rozmanitost a funkčnost mateřského mléka. Kojenecká výživa přesto zůstane kompromisem a mateřské mléko bude nejlepším zdrojem výživy pro děti.

**Klíčová slova:** mateřské mléko, oligosacharidy mateřského mléka, prebiotika, postbiotika, mikrobiota.

## The role of biotics in the early stages of life

The early stages of life are a period of rapid growth and development. From the first day of pregnancy until 2 years of age, the so called “first 1,000 days”, nutrition has a key impact on optimal physical growth and body composition, cognitive development, immune maturation and development of the gastrointestinal system. Breast milk is the best source of nutrition for all infants and breastfeeding has numerous short- and long-term benefits for both, infants and mothers. Intense research on human milk and lactation over the last decades resulted into major innovations in infant formula. Human milk contains approximately 200 complex oligosaccharides believed to stimulate the growth and establishment of a protective microbiota in the infant gut. Together with specific prebiotics and postbiotics, this new concept in infant formula most closely reflects complexity, diversity and functionality of human milk. Still, infant formula will always remain a compromise, breast milk will be the best for children.

**Key words:** human milk, human milk oligosaccharides, prebiotics, postbiotics, microbiota.

## Úvod

Nejen industrializace našeho života, ale i rozvoj medicíny výrazně ovlivnily složení naší střevní mikrobioty. Změny v bakteriální rovnováze (dysbióza) se pak pravděpodobně mohou podílet na rozvoji mnohých onemocněních spojených s poruchou vývoje imunitního systému (1, 2, 3). Stále více studií prokazuje vztah mezi vývojem střevní mikrobioty dítěte a mikrobiomem maminky. Tedy nejen genetická výbava matky, ale i její strava, životní prostředí (polutanty, ATB), typ porodu a výživa dítěte se mohou podílet na formování bakteriálního osídlení dítěte. Během prvních dvou let života potřebují děti získat vhodné bakterie pro

vytvoření zdravé mikrobioty v jejich střevním traktu. Tyto bakterie se podílí nejen na „biodegradaci“ potravin (trávení), syntéze vitaminů (B12, K), modulaci imunitního systému, ale i na stimulaci některých metabolických funkcí (4, 5). Možná příčinná souvislost mezi mikroby a těmito nemocemi nám umožňuje hledat a sledovat změny, které ohrožují zdravou funkčnost mikrobioty. Nedávné studie dokonce identifikovaly střevní mikrobiotu v raném životě jako prediktor alergií (6), diabetu 1. typu (7) a obezity (8).

## Prvních 1 000 dnů

V období od početí až do 2 let věku, které je označované jako „prvních 1 000 dnů“,

má výživa klíčový dopad na optimální růst a složení těla, kognitivní vývoj, imunitní zrání, vývoj gastrointestinálního traktu a rozvoj správných stravovacích návyků. Jedná se o období, které může rozhodnout, i o vývoji zdravotního stavu nejen v dětství, ale i zdraví v pozdějším věku (9). Změny mikrobioty mohou ovlivnit pozdější zdraví změnou dospělé mikrobioty nebo ovlivněním vývoje raného života s celoživotními důsledky (10). To je možné, protože vývoj střevní mikrobioty se shoduje s fyzickým, kognitivním a imunitním vývojem během prvních 1000 dnů života (11, 12). Mateřské mléko je nejlepším zdrojem výživy pro všechny kojence a kojení má mno-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Jan Boženský, jan.bozensky@vtn.agel.cz

Dětské oddělení, Nemocnice AGEL Ostrava-Vítkovice, a. s.

Zalužanského 1192/15, 703 00 Ostrava-Vítkovice

Převzato z: *Pediatrics* (Bratisl.) 2021; 16 (S1): 4–7.

ho nenahraditelných krátkodobých i dlouhodobých benefitů pro děti i maminky (13, 14).

## Funkce střev

Je prokázáno, že lidské střevo má kromě trávení a absorpce nutrientů mnohé další funkce. Je známo, že to není prostá mechanická bariéra, ale funkční systém, který zajišťuje obranu organismu pomocí imunitního systému. Dále vykonává další metabolické funkce a mimo jiné umožňuje komunikaci mezi střevní mikrobiotou a mozkem cestou endokrinního či střevního nervového systému – označovaného jako osa střevo-mozek (15). Zdravý vývoj střeva má zásadní význam pro mnohé jeho činnosti. Střevo přispívá k celkovému zdraví zajištěním trávení, absorpce živin a vody (prevence malnutrice a dehydratace), obrany proti infekčním patogenům, indukci slizniční a systémové tolerance (prevenci alergie). Poskytuje nezbytné signály do mozku potřebné k zajištění celkové homeostázy (15, 16). Někdy se může střevo označovat termínem „druhý mozek“ (17). Je důležité připomenout, že téměř 80 % imunitních buněk lidského těla se nachází ve střevech a vytváří specifický střevní imunitní systém (18). Podél střev je lokalizováno asi 100 milionů neuronů, které produkují specifické neurotransmitery regulující náladu a pocity sytosti (19), téměř 95 % serotoninu lidského těla se nachází ve střevech (20). Ve střevech se také nachází celkem asi  $10^{14}$  bakterií (21). Střevní mikrobiota se podílí na obranyschopnosti těla aktivním omezením patogenních mikroorganismů střeva. Toho je dosaženo mnoha způsoby, jako je kompetice o nutrienty a místo potřebné pro růst ostatních bakterií (22), produkci antimikrobiálních baktericidních substancí (23) a usnadňováním růstu a změn v povrchovém epitelu sliznice střev (11), čímž ovlivňují vývoj, strukturu a funkci epitelové bariéry (24). Dalším krokem je stimulace imunitního systému, např. zvýšením produkce imunoglobulinu IgA. Obranou proti patogenům je také ovlivnění GIT motility (25). Neméně důležitá je mechanická bariéra střeva, kdy střevní sliznice pokryta hlenem zachytává patogeny a minimalizuje jejich přímý kontakt s epitelem (25), zlepšuje vylučování patogenů ze střeva (26) a tvoří médium, kde mohou

střevní bakterie růst, kolonizovat a reagovat s buňkami imunitního systému (24).

## Mikrobiom a porod

Kdy začíná interakce mezi mikrobiotou a vývojem dítěte, je zatím velmi diskutované téma, protože stávající data nejsou přesvědčivá, zda děti přicházejí do styku s bakteriemi ještě před narozením (27). Spekulace o in utero mikrobiální expozici je převážně založena na vzorcích odebraných po narození, protože odběr vzorků během těhotenství je obtížný. Bakterie byly detekovány v placentě, plodové vodě, pupečníku a meconiu (28). Tato data mohou v některých případech korelovat s možnou kontaminací při odběrech a souviset s mikrobiálním osídlením při a po porodu (29). Tyto výsledky studií zatím brání širokému přijetí teorie prenatální mikrobiální expozice (30) a stále existuje hypotéza sterilního prostředí v děloze během zdravého těhotenství (31). Bez ohledu na možnou mikrobiální kolonizaci před narozením, mikrobiota matky rozhodně určuje mikrobiální prostředí, kterému je dítě během tohoto období vystaveno a to i po narození. Pouhá expozice této mikrobiotě nemusí vést ke kolonizaci střeva dítěte. Sledování původu mikrobioty je obtížné a jako zdroje jsou často předpokládány orgány s podobnou mikrobiotou. Například kožní mikrobiota novorozence odráží hlavní mikrobiální rody detekované v mateřské kožní a vaginální mikrobiotě (32). Nicméně některé fyzikální podmínky mohou změnit cestu přenosu (pH, teplota), ale pomocí dnešních metod lze prokázat možné zdroje přenosu pomocí vzácných variant bakterií s jedním nukleotidem (33, 34). Možnosti mikrobiálního přenosu jsou rozděleny do tří možných režimů: horizontálně z environmentálních zdrojů, jako jsou sociální interakce a strava; vertikálně od rodičů nebo kombinace obou, kdy se tento přenos nazývá smíšený režim a je nejčastější v lidské populaci (35). Proto identické bakterie dítěte a matky nemusí být sdíleny jen vertikálním přenosem, ale mohou být výsledkem společné interakce s okolím. Pochopení mechanismu přenosu z matky na dítě (Mother To Child Transmission – MTCT) může pomoci v případné prevenci šíření „moderních“ nemocí, kde svou roli hraje patologická mikrobiota (metabolický syndrom, alergie, nespecifické střevní záněty, obezita...). I když jsou změny při

tomto přenosu dobře viditelné při porovnání střevní mikrobioty dětí porozených vaginálním typem porodu proti dětem rozeným operačním porodem, je nutné myslet na také změny v delším horizontu sledování (36).

## Biotika – podpora imunity prostřednictvím střev

Termín „biotika“ je odvozen z řeckého slova biotikós, což znamená „vztahující se k životu“ (37) a z nutričního hlediska jsou to aktivní látky, které po požití přinášejí pozitivní efekt svému hostiteli. Co tedy patří mezi skupinu látek nazývaných jako biotika? Jsou to prebiotika, probiotika a dnes také skupina nazývaná jako postbiotika. Všechny tyto látky mohou ovlivnit nejen vlastní proces biodegradace živin, ale také ovlivnit složení střevní mikrobioty.

## Prebiotika

Jsou to nestravitelné složky potravy (polysacharidy), které příznivě ovlivňují hostitele selektivní stimulací růstu nebo aktivity jedné bakterie nebo jejich omezeného počtu. Ve střevech pak slouží jako substrát pro vybrané střevní bakterie, čímž pozitivně ovlivňují střevní mikrobiotu (38). Pro kojence jsou nejvýznamnějším zdrojem prebiotik oligosacharidy mateřského mléka (HMO). Ačkoli funkce HMO jsou známy již mnoho let, nebylo je možné donedávna syntetizovat v průmyslovém měřítku. S cílem napodobit jejich účinek byly do kojenecké výživy přidávány oligosacharidy jiného než lidského mléka, zejména frukto a galaktooligosacharidy (FOS a GOS). Účinky a přínosy patentované směsi GOS/FOS (9 : 1) jsou intenzivně studovány a tato směs ve studiích prokazatelně stimuluje zdravou kolonizaci střeva, ve které dominuje růst bifidobakterií u zdravých kojených dětí, což je spojeno s redukcí gastrointestinálních infekcí, infekcí dýchacích cest, snížením používání antibiotik a zlepšením vlastností stolice, které jsou mimo jiné schopné blokovat vazebná místa pro patogenní mikroorganismy a zároveň selektivně podporovat růst bifidobakterií. Ani při dlouhodobém používání těchto prebiotik v lidské výživě se neprojevovaly žádné akutní či chronické toxické účinky, a proto mají tyto výrobky v USA statut GRAS (Generally Recognized As Safe). Oligosacharidy mateřského mléka (HMO) jsou po mléčném cukru a tukách třetí

největší složkou MM (39). Tvorba HMO je řízena geneticky a není závislá na stravě kojící matky. HMO jsou tedy nestravitelné sacharidy s nízkou nutriční denzitou, avšak s vysokou schopností ovlivnit střevní mikrobiotu. Navíc mohou působit jako falešné receptory pro patogenní bakterie. Mají schopnost měnit prostupnost střevní bariéry a mají vliv na vývoj imunitního systému. Největší množství, až 30 %, je 2'-fukosyllaktózy, která byla syntetizována a jako jedna z prvních HMO přidána do kojeneckých mléčných formulí. V roce 2015 European Food Safety Agency (EFSA) potvrdila bezpečnost podávání pro kojence v rekonstituované formuli. První studie prokázaly, že děti krmené formulí fortifikovanou směsí 2'-FL a LNnT měly normální růstový vzorec, normální defekaci a žádné nežádoucí účinky (40). Také děti krmené touto formulí měly méně infekcí dýchacích cest souvisejících s používáním antibiotik v prvním roce života (41). Dále, kojenci, kterým byla podávána výživa 2'-FL, měli méně respiračních infekcí hlášených rodiči a zlepšenou toleranci formulí (42). Studie na myších prokazují pozitivní synergický efekt kombinace 2'-FL a patentované směsi GOS/FOS (9 : 1) při rotavirové infekci (43) a zlepšení imunitní reakce po aplikaci chřipkovou vakcínou (44). Kojenecká výživa obohacená 2'-FL + GOS vykazovala stejné zánětlivé cytokinové profily (ILF, TNF) jako kontrolní skupina kojených dětí (45) a další studie prokázala, že kombinace 2FL+ scGOS /lcFOS (9 : 1) byla účinnější při modulaci zánětlivé odpovědi epitelových i dendritických buněk střev s možností modulace zánětlivé senzibilizace (46). Další možnou součástí kojeneckých formulí se jeví komponenta HMO 3'galactosyllaktóza (3'GL), která vykazuje schopnost inhibice zánětlivé reakce zvláště v nezralé střevní sliznici či dokáže na rozdíl od 4'galactosyllaktózy (4'GL) a 6'galactosyllaktózy (6'GL) zabránit ztrátě integrity střevní bariéry (47).

## Synbiotika

Jedná se o preparáty obsahující prebiotika a probiotika, kdy se využívá jejich synergické-

ho účinku. Zde je však nutno zdůraznit, že ne každá kombinace probiotik a prebiotik se dá označit za synbiotika, to znamená, že ne každá kombinace prebiotik a probiotik má synergický účinek. Proto se v minulých letech (i s ohledem na složitost ověření těchto účinků) od užívání synbiotik téměř upustilo. V současné době se synbiotika vrací ve formě určených pro kojenecké formule, kdy máme dnes k dispozici dostatek validních dat o pozitivním efektu této suplementace. Vhodné kombinace podporují úpravu dysbiózy s podporou růstu bifidobakterií s možností imunodulačního efektu, zvyšují produkci mastných kyselin s krátkým řetězcem (SCFA – Short Chain Fatty Acids), zlepšují životaschopnost probiotik a zlepšují charakteristiku stolice (48, 49).

Některé studie prokazují při použití kojeneckých mlék obohacených synbiotiky (scGOS/lcFOS a B. breve M-16 V) možnost posunu složení střevní mikrobioty blíže k mikrobiotě kojených dětí, snížení incidence výskytu astmatických projevů či výskytu plenkové dermatitidy (50, 51).

## Postbiotika

Postbiotika tedy můžeme definovat jako metabolické sloučeniny produkované probiotickými mikroby ovlivňující různé biologické funkce hostitele (52). Mezi ně patří mastné kyseliny s krátkým řetězcem SCFA, tj. kyselina octová, propionová a butyrová, které jsou produkovány ve velkém množství fermentací rozpustné vlákniny enzymy bifidobakterií a laktobacilů. Jsou hlavním zdrojem výživy kolonocytů v tlustém střevě, snižují pH, zvyšují absorpci vápníku, železa a hořčíku. Součástí fermentace jsou také buněčné membrány, bakteriální DNA, kyselina mléčná a proteiny s enzymovou aktivitou. Tyto komponenty jsou přítomny sice v malém množství, ale mohou mít specifické vlastnosti, a to zejména v oblasti stimulace imunitních reakcí (53). Proto se produkty řízené fermentace mléka začaly přidávat do kojeneckých formulí a to již od konce minulého století. Fermentované formule jsou vyráběny fermentací formulí na bázi kravského mléka pomocí specifických

kmenů bakterií produkujících kyselinu mléčnou. Moderní mléčné formule využívají při procesu fermentace dva typy bakterií: *Bifidobacterium breve* C50 and *Streptococcus thermophilus* 06, které mají studiemi potvrzený bezpečnostní profil, pozitivní efekt na imunitní systém a funkci střev. Při výrobě následuje šetrný záhřev, který způsobí, že výsledné produkty neobsahují žádné živé bakterie, ale jen produkty fermentace (54). Metaanalýza publikována v roce 2015 uvádí, že používání kojeneckých mlék s postbiotiky je bezpečné a jejich vliv na růst je stejný, jako u běžných kojeneckých formulí. Ukazuje na pozitivní efekt v úpravě některých symptomů tzv. gastrointestinálního diskomfortu, jako jsou ublinkávání, meteorismus, flatulence a kojenecké koliky. Nebyl prokázán významný rozdíl v počtu průjemových epizod vyžadujících hospitalizaci a celkovém počtu epizod průjmu, ale došlo k signifikantnímu snížení počtu epizod průjmu se známkami dehydratace s nutností předpisu orálního rehydratačního roztoku a změně kojenecké formule z důvodu průjemové epizody. Prokázán byl efekt na snížení pH stolice, zvýšení množství fekálních bifidobakterií a velikosti brzlíku. Naopak výsledky neprokazují efekt v prevenci alergie na kravské mléko (55).

## Závěr

Výsledky studií a nová data umožňují změnu chápání střeva a jejího mikrobiálního osídlení nejen jako místa trávení potravy, vstřebávání živin, vitaminů či ochrany proti patogenům, ale i jako místa, kde dochází k významným imunologickým procesům nastavením celkových zánětlivých i alergických reakcí organismu. Vhodnou úpravou střevní mikrobioty můžeme modulovat nejen aktuální tělesný vývoj a stav, ale také upravovat nastavení jak akutních reakcí imunitního systému, tak i jeho nastavení a reakce v dospělosti. Prostřednictvím změny střevní mikrobioty pak můžeme příznivě ovlivnit imunitní systém celého organismu a v některých případech preventivně ovlivnit výskyt akutních respiračních infekcí či rozvoj alergických onemocnění.

## LITERATURA

- Lynch SV, Pedersen O. The human intestinal microbiome in health and disease. *N Engl J Med*. 2016; 375(24): 2369–2379.
- Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, et al. What is the healthy gut microbiota composition? A changing ecosystem across age,

- environment, diet, and diseases. *Microorganisms* 2019; 7(1): 14.
- Rothschild D, Weissbrod O, Barkan E, et al. Environment dominates over host genetics in shaping human gut microbiota. *Nature* 2018; 555(7695): 210–215.

- Canli PD. Gut microbiota – at the intersection of everything? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017; 14(6): 321–322.

**Další literatura u autorů  
a na [www.pediatricpropraxi.cz](http://www.pediatricpropraxi.cz)**