

Porod císařským řezem, prebiotika mateřského mléka; nezvratné ovlivnění střevní mikrobioty, imunity a zdraví

prof. RNDr. Jan Krejsek, CSc.

Ústav klinické imunologie a alergologie, LF UK a FN Hradec Králové

Těhotenství lze charakterizovat jako imunitní fenomén. Složitá přestavba imunitní reaktivity těhotné ženy je podmínkou úspěšného těhotenství. To je ukončeno porodem, který má být fyziologicky vaginální cestou, znamenající zdravotní benefit jak pro novorozence, tak pro matku. Bohužel, dochází ke zvýšené četnosti porodů císařským řezem s řadou negativních dopadů na zdraví dítěte. Ztrácí přirozené stimuly, zprostředkované kontaktem s mateřskou mikrobiotou porodního kanálu. Postupné vybudování mikrobiálního osídlení, především trávicí trubice, je podpořeno prebiotickými oligosacharidy, které obsahuje v nejvyšší míře mateřské mléko. Přirozená mikrobiota představuje významnou ochranu a moduluje slizniční i systémovou imunitu. Kojenému dítěti musí být v období tzv. tolerizačního okna zařazena pevná strava. Tím dochází k další změně mikrobiálního osídlení střeva, která je nutná pro nastavení definitivní individuální imunitní reaktivity. Všechny tyto vývojové kroky jsou nezvratné. Jejich splněním lze pozitivně ovlivnit zdraví jedince po zbytek života.

Klíčová slova: těhotenství, porod, porod císařským řezem, mikrobiota, kojení, prebiotika, individuální imunitní reaktivita.

Cesarean section delivery, human milk prebiotics; irreversible impact on gut microbiota, immunity, and health

Pregnancy could be characterized as immune phenomena based on complex modulation of individual immune reactivity of pregnant female. Pregnancy is terminated by the delivery which is physiologically per vaginam given profit for both mother and newborn. Unfortunately, increased prevalence of cesarean section deliveries is evidenced worldwide with many adverse impacts on health of especially newborn. Natural stimuli mediated by the contact with maternal vaginal microbiota are lost. The gradual development of gut microbiota is supported by numerous oligosaccharides (prebiotics) present in mother milk, only. Natural gut microbiota is providing the direct protection and is modulating both mucosal and systemic immunity. Solid food has to be introduced into the nutrition of breast fed kid during the narrow period of so called tolerisation window. The final gut microbiota pattern which is essential for individual immune reactivity development is reached by this. All these developmental steps are irreversible and irreplaceable.

Key words: pregnancy, delivery, cesarean section, microbiota, breastfeeding, prebiotics, individual immune reactivity.

Úvod

Časné období života, do kterého zahrnujeme již nitroděložní vývoj, porod, kojenecké období a přechod na pevnou stravu zahrnuje cca 1 000 dnů života každého jedince. Těchto 1 000 dnů formuje veškeré biologické charakteristiky daného jedince a určuje jeho fyziologické nastavení pro zbytek života. Souvisí s fundamentálními biologickými

procesy, které můžeme označit jako programovací body. V tomto sdělení se zaměříme na ontogenetické změny, které podmiňují individuální imunitní reaktivitu. Vývoj probíhá v kontextu genové predispozice, která byla považována až do nedávna za fixní. Podle současného konceptu tomu tak není, protože fenotyp člověka, který je kódován genově, je výsledkem mnoha proměnných faktorů,

které mohou ovlivňovat tzv. epigenetickými mechanismy transkripci genů. Individuální imunitní reaktivita je podstatnou měrou určena mikrobiálním osídlením různých kompartmentů lidského těla. Nejvíce informací v tomto směru máme o střevní mikrobiotě, která je fyziologicky budována u kojeného dítěte pod vlivem prebiotických oligosacharidů přítomných v mateřském mléce. Fyziologický

rozvoj mikrobioty je rovněž určen způsobem porodu. Zde jsou jasné doklady o pozitivním vlivu vaginálního porodu. Jsme však svědky negativních trendů, které zasahují do přirozeného ontogenetického vývoje člověka. Jde především o stále častější porod císařským řezem, který má řadu negativních důsledků pro fyziologický vývoj jedince (1). Proto je důležité těmto dětem věnovat zvýšenou pozornost a minimalizovat možné komplikace vhodnou výživou v počátku života, kde je nejlepší volbou mateřské mléko nebo, pokud kojení není možné, speciální kojenecká výživa.

Mikrobiální osídlení je určeno způsobem porodu a kojením

Početi a těhotenství je podle současných znalostí významně podmíněno rozsáhlými adaptačními procesy, které se uskutečňují v imunitní soustavě ženy. Lze bez nadsázky říci, že těhotenství je „imunitní fenomén“. Po dobu těhotenství musí být upravena individuální imunitní reaktivita matky tak, aby byl tolerován z pohledu transplantační imunologie „semialograft“, který představuje plod. Individuální imunitní reaktivitu novorozence ovlivňují mateřské protilátky IgG, které jsou aktivně transportovány přes placentu v posledním trimestru těhotenství. Poskytují ochranu novorozenci a modulují jeho imunitní systém tak, aby se mohl vyrovnat s extrémní zátěží, která je typická pro počáteční období postnatálního vývoje. V průběhu intrauterinního vývoje jsou vytvořeny základy všech imunitních mechanismů a také buněčný substrát imunitní odpovědi. Platí to zejména pro vrozené imunitní mechanismy a samozřejmě také fyziologické obranné bariéry. Specifická T a B lymfocytární imunita je významně dotvářena v časném postnatálním období expozicí přirozeným podnětům, zvláště mikrobiálním a je také ovlivněna aktivní imunizací.

Ještě před krátkou dobou bylo obecně přijímáno, že intrauterinní vývoj se uskutečňuje ve zcela sterilním prostředí. Tento koncept je v současné době zpochybňován experimentálními doklady, že již v pozdějších fázích vývoje in utero, je vyvíjející se plod přísně selektivně exponován vzorkům mateřské mikrobioty. To implikuje, že přirozený vývoj plodu je ovlivňován mikrobiotou matky, především

střevní, která odráží její stravovací návyky a nutriční stav. K bouřlivému rozvoji mikrobiálního osídlení většiny tělních kompartmentů dochází v průběhu porodu. Ten by se z evolučního pohledu měl uskutečňovat přirozenou, tj. vaginální cestou. Při tomto způsobu porodu, ze kterého obecně profituje jak novorozenec, tak matka, je novorozenec masivně exponován přirozené mikrobiotě porodního kanálu. Uskutečňuje se, obecně řečeno, vertikální přenos fyziologické mikrobioty z matky na novorozence. Je také pravděpodobná kontaminace fekální mikrobiotou matky. Nejsou kolonizovány pouze kožní struktury novorozence, ale tekutina porodního kanálu je i polykána. Krátce po narození můžeme přítomnost těchto mikroorganismů prokázat (2). Ve střevě zdravého kojeného, vaginálně narozeného dítěte typicky dominují druhy r. *Bifidobacterium*. Údaje z globální analýzy mikrobioty odhalují, že narušení střevní mikrobioty je u dětí narozených císařským řezem běžné a je dále zesíleno při použití antibiotik (3).

Je zřejmý trend, že přibývá porodů císařským řezem. Pokud je císařský řez medicínský indikován, nelze o jeho významu mít žádné pochyby. Zvýšenou četnost porodů řezem lze vysvětlit v rozvinutých zemích např. zvyšujícím se věkem rodičů matek. Lze však konstatovat, že četnost porodů císařským řezem je paradoxně nejvyšší v rozvíjejících se zemích světa. Zde jistě nelze předchozí vysvětlení aplikovat. Preference porodu řezem má tedy jiné než medicínské důvody. V ČR je řezem ukončeno cca 24 % těhotenství. V některých zemích světa, např. Brazílie, Chile a jiné, je císařským řezem ukončeno těhotenství až u poloviny matek (4). Porod řezem má zásadní negativní dopad na osídlovací vzory mikrobioty a implikuje negativní dopady na rozvoj individuální imunitní reaktivity. U novorozenců narozených císařským řezem představuje prvotní vlnu mikrobiálního osídlení kožní mikrobiota matky. Navíc je zde vysoké riziko, že novorozenec bude kolonizován nemocničními kmeny často oportunně patogenních mikroorganismů. Negativní vliv porodu řezem na mikrobiální osídlení novorozence je dále akcentován profylaktickou aplikací antibiotik. Pozitivní imunomodulační vliv, který poskytuje imunitní soustavě první vlna mikrobiálního

osídlení při vaginálním porodu, je u těchto dětí nenávratně ztracen. Je dobře doloženo, že děti narozené císařským řezem jsou významně méně kojeny nebo je významně zkrácena doba kojení v porovnání s dětmi narozenými přirozenou cestou. To dále prohlubuje negativní dopady na imunitní systém a rozvoj individuální imunitní reaktivity (5, 6, 7).

Všichni novorozenci, s výjimkou těch, u kterých je kojení lékařsky kontraindikováno, by měli být v časně fázi ontogenetického vývoje kojeni. Pouze mateřské mléko poskytuje v optimální dynamice všechny makronutrienty i mikronutrienty potřebné pro fyziologický vývoj kojence. Složení mateřského mléka přesně odráží momentální potřeby kojence a respektuje flexibilně změny v jeho nutričních potřebách. Platí to samozřejmě i pro rychle se proměňující imunitní systém kojence. Skoková expozice mikrobiálním podnětům, kterým je novorozenec vystaven, vede k rychlému rozvoji především specifické imunity. Dotvářejí se však rovněž i bariérové funkce sliznic, kůže a vrozená imunita. Rychlá proliferace a diferenciacie buněčného substrátu imunity i epitelových rozhraní vyžaduje nutriční zajištění. Optimální rozvoj individuální imunitní reaktivity má mnoho dopadů na další tělní soustavy, např. nervovou soustavu a ovlivňuje i celkové metabolické nastavení jedince. Z části se tak děje přímo. Podle současných dokladů je však nejvýznamnější ovlivnění imunitní soustavy zprostředkováno mikrobiotou, která postupně osídluje novorozence a kojence. Nejvíce informací máme o mikrobiotě trávicí trubice. To neznamená, že dynamické proměny, které postupně nalézáme v kožní mikrobiotě, mikrobiotě dýchací soustavy a v dalších tělních kompartmentech, budou mít menší význam. Soustředit se budeme pouze na střevní mikrobiotu (8).

Co do obsahu třetí nejčetnější složkou mateřského mléka jsou prebiotické oligosacharidy. Odhadem 10 % energetického výdaje nutného pro tvorbu mateřského mléka je spotřebováno právě na tvorbu prebiotik. Prebiotické oligosacharidy mateřského mléka jsou chemicky velmi rozmanité. Zatím bylo chemicky definováno okolo 200 těchto prebiotických cukrů. Co do obsahu a pestrosti je mateřské mléko v porovnání s mléký jiných

savců zcela unikátní (9). Přitom prebiotika mateřského mléka jsou pro člověka nestravitelná. To by se mohlo zdát na první pohled jako paradox, protože ještě v nedávné době, v rozvojových zemích to platí i dnes, bylo těhotenství a mateřství pro ženu mimořádně náročné a představovalo do velké míry její ohrožení. Tvorba prebiotik by mohla být v této souvislosti považována za mrhání zdroji. Není tomu tak. Prebiotické oligosacharidy mateřského mléka jsou naprosto nezbytné pro fyziologický rozvoj střevní mikrobioty v kojeneckém období. Pouze nepatrná část oligosacharidů mateřského mléka je absorbována (cca 1 %) a ovlivňuje vývoj CNS. U kojených dětí je s krátkým odstupem změněna střevní mikrobiota. První vlna kolonizace je nahrazena bakteriemi tzv. „mléčného kvašení“. Zde zahrnujeme poměrně rozsáhlou množinu mikroorganismů, kterou považujeme za eubiotickou pro tento věk. Zdůrazníme z nich bakterie rodů *Lactobacillus* a *Bifidobacterium*. Bylo prokázáno, že tato mikrobiota je mateřského původu. K přenosu dochází při kontaktu matky a kojence. Vybrané složky mateřské mikrobioty jsou dokonce přítomny v mateřském mléce. Lze je tedy označit za probiotické mikroorganismy. Toto osídlení je umožněno právě prebiotickými oligosacharidy mateřského mléka. Prebiotika, díky své chemické struktuře, odolávají agresivnímu prostředí žaludku a jsou rovněž odolné enzymovým aktivitám přítomným v tenkém střevě. Dostávají se nezměněné do distální části trávicí trubice. Zde jsou fermentovány „bifidogenní“ složkou střevní mikrobioty. Pozitivní dopady těchto komplexních procesů jsou mnohočetné. Samotné prebiotické oligosacharidy představují přímý ochranný faktor, který chrání před invazí patogenními mikroorganismy. Střevní mikrobiota při metabolismu prebiotik mateřského mléka vytváří rozsáhlé spektrum biologicky aktivních látek. Z nich zdůrazňujeme tvorbu mastných kyselin s krátkými řetězci, tj. acetátu, propionátu, butyrátu aj., které představují nejvýznamnější zdroj energie pro epitelové struktury střevní sliznice. Přirozená mikrobiota kojeného dítěte produkuje substance, které napomáhají diferenciaci epitelových buněk střevní sliznice z kmenových epi-

lových buněk. Přispívají k vytvoření neprostupných, tzv. „těsných“ molekulárních spojů mezi epitelovými buňkami. Ovlivňují tvorbu hlenu pohárkovými buňkami. Celkově zesilují bariérové funkce střevního epitelu (2).

V případě, že kojení mateřským mlékem není možné, jsou k dispozici dětské formule. Jejich složení prodělává bouřlivý vývoj určený snahou přiblížit je co nejblíže mateřskému mléku. Některá mléka jsou obohacena o prebiotické oligosacharidy, která mohou být rostlinného původu nebo jsou izolovány z kravského mléka. Navíc jsou agenturou EFSA v Evropské unii schváleny i tzv. „oligosacharidy identické prebiotikům lidského mléka“, např. 2'-fukosyllaktóza (2'-FL) získávané biotechnologicky. Na základě rozsáhlých výzkumů byly vybrány specifické kmeny bakterií mléčného kvašení, kterými jsou dětské formule obohacovány. Příkladem takového probiotika může být *Bifidobacterium breve* M-16V. Zdravotní benefity z takto konstruovaných mlék, tj. synbiotik, mají kojenci i děti batolecího věku (10).

Včasná suplementace prebiotik scGOS/lcFOS a probiotik *B. breve* M-16V vede k okamžité kolonizaci střeva bakteriemi r. *Bifidobacterium*. To naznačuje, že první 3 měsíce života představují „okno příležitosti“ k rychlé obnově kolonizace bifidobakteriemi u dětí narozených císařským řezem. Specifická synbiotická směs (scGOS/lcFOS a *B. breve* M-16V) podávána kojencům narozeným císařským řezem obnovuje opožděnou kolonizaci bakteriemi r. *Bifidobacterium*, podporuje kyselé prostředí ve střevě a snižuje výskyt kožních alergických projevů. Ukázalo se také, že zabraňuje kolonizaci patogenními mikroorganismy (11, 12).

Eubiotická mikrobiota v tomto období tvoří i mnoho dalších chemických substancí, které ovlivňují jiné orgány. Doloženo je to pro kůži a dýchací soustavu. Substance mikrobiálního původu ovlivňují enterický nervový systém, a dokonce i centrální nervový systém. Zde regulují přepis genů a poskytují také zdroje energie strukturám CNS. Bez nadsázky lze hovořit o regulační ose střevo – mozek. V tomto období jsou ukončovány programovací kroky, které určují i metabolické nastavení každého jedince. I zde je významná úloha

střevní mikrobioty. Podstatné proměny vlivem střevní mikrobioty prodělává slizniční imunitní systém. Eubiotická mikrobiota poskytuje vrozené imunitě, především dendritickým buňkám, fyziologické podněty označované jako MAMP (Microbe Associated Molecular Patterns). Jejich narušení vede k abnormální odpovědi vrozené imunity, kterou charakterizuje sklon k prozánětlivým aktivitám a narušení bariérových funkcí střevního epitelu. Eubióza je nezbytná k rozvoji a homeostatické regulaci specifické T a B lymfocytární imunity. T lymfocytární imunita ve spolupráci s dendritickými buňkami prodělává po antigenní stimulaci klonální expanzi. Klonálně zmnožené specifické T lymfocyty jsou následně polarizovány do funkčních subsetů T lymfocytů. Velmi zjednodušeně subset Th1 je odpovědný za obranné reakce namířené proti virové invazi. Subset Th17 posiluje bariérové funkce epitelů, především s cílem ochrany proti invazi bakteriálními a fungálními patogeny. Subset Th2 je nezbytný pro úplný rozvoj B lymfocytární odpovědi, která je charakterizována tvorbou všech tříd protilátek a tzv. afinitním vyžráváním, jehož výsledkem je tvorba vysoce afinních protilátek všech tříd. Vlivem střevní eubiózy jsou nastaveny na mnoha úrovních homeostatické mechanismy, které zajišťují bariérové funkce sliznic a regulují slizniční i systémovou individuální imunitní odpověď. S velkým zjednodušením největší podíl na homeostatických aktivitách zprostředkovávají T lymfocyty polarizované do subsetu Treg (13).

Velmi obtížné se do povědomí odborné komunity a daleko obtížněji do obecného povědomí přenášejí lékařská doporučení, která před cca 7 lety změnila stávající přístup k výživě kojenců. Podle těchto doporučení má mateřské mléko představovat výlučný zdroj potravy do cca ukončeného 4. měsíce věku. Od tohoto období musí být kojenému dítěti postupně zařazena pevná strava. Má se tak stát nejpozději do 6. měsíce věku. V tomto období se totiž otvírá tzv. tolerizační okno. Pouze v tomto období lze expozicí složkám pevné stravy nastavit individuální imunitní reaktivitu nejen pro toleranci složek potravy, ale optimalizovat i postupné změny ve střevní mikrobiotě, která se díky vložení pevné stravy ontoge-

neticky proměňuje. Na jejím konci je nastavení individuální střevní mikrobioty, kterou si člověk udrží po zbytek života.

K dispozici jsou přesná doporučení, v jaké dynamice, kvalitě a kvantitě je možné zařazovat složky pevné stravy kojenému dítěti. Ztráta příležitosti, kterou představuje otevřené tolerizační okno, je nezvratná. Kromě dopadů na mikrobiální osídlení je významně spojena s rizikem rozvoje různých imunopatologických onemocnění, z nichž jmenujeme alergický zánět a abnormity v metabolismu, vedoucí k obezitě (14).

LITERATURA

1. Krejsek J, Andrýs C, Krčmová I. Imunologie člověka. Hradec Králové: Garamon; 2016. <http://www.imunologie-cloveka-krejsek.cz>.
2. Dogra SK, Cheong KCh, Wang D, et al. Nurturing the early life gut microbiome and immune maturation for long term health. *Microorganisms*. 2021;9(2110):1-22.
3. Korpela K, de Vos WM. Early life colonization of the human gut: microbes matter everywhere. *Curr Opin Microbiol*. 2018;44:70-78.
4. Soto-Vega E, Casco S, Chamizo K, et al. Rising trends of cesarean section worldwide: a systematic review. *Obstet Gy-*

Závěr

Pochopení významu mikrobioty, jejího ovlivnění prebiotickými oligosacharidy mateřského mléka a optimálního vřazení pevné stravy, má zásadní význam pro individuální i kolektivní zdraví. Porod císařským řezem je klasifikován jako jeden z rizikových faktorů, proto je důležité věnovat dětem narozeným touto cestou speciální pozornost.

U dětí narozených císařským řezem je v počátečním období života zvýšené riziko střevních a respiračních infekcí. Navíc jsou

děti narozené císařským řezem významně více vystaveny používání antibiotik během prvních let života než děti narozené přirozenou cestou (15, 16).

Jednoduchými zásahy lze preventovat mnohé patologie, které jsou v současné populaci relativně časté (17). Vývoj a použití specifických probiotik a prebiotik může cíleně podpořit vývoj správné mikrobioty s pozitivními dopady na slizniční i systémovou imunitu, metabolismus i nervovou soustavu, zvláště u dětí narozených císařským řezem (3).

5. Rios-Covian D, Langella P, Martin R. From short- to long-term effects of C-section delivery on microbiome establishment and host health. *Microorganisms*. 2021;9(2122): 1-10.
6. Yang X, Pan X, Cai M, et al. Microbial flora changes in cesarean section uterus and its possible correlation with inflammation. *Frontiers in Medicine*. 2021; 8: 651938. doi: 10.3389/fmed.2021.651938.
7. Mu W, Huang YH, Chaumont A, et al. Breast feeding after caesarean delivery on maternal request: protocol of a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2020; 10: e038309.

doi: 10.1136/bmjopen-2020-038309.

8. Zhang S, Li T, Xie J, et al. Gold standard for nutrition: a review of human milk oligosaccharide and its effects on infant gut microbiota. *Microbial Cell Factories*. 2021;20(108):1-16.
9. Wiciński M, Sawicka E, Gebalski J, et al. Human milk oligosaccharides: Health benefits, potential applications in infant formulas, and pharmacology. *Nutrients*. 2020;12:266. doi: 10.3390/nu12010266.

**Další literatura u autora
a na www.pediatricpropraxi.cz**

INZERCE