

Probiotika – kojenecká a batolecí výživa – druhá část

prof. MUDr. Josef Sýkora, Ph.D., MUDr. Marek Vébr, MUDr. Jiří Bufka, MUDr. Jan Schwarz, Ph.D.

Dětská klinika, Fakultní nemocnice Plzeň, Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Plzni

Mezi nejčastější probiotické kmeny, kterými jsou kojenecké a batolecí formule v posledním desetiletí obohaceny, patří *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus reuteri* DSM 17938, *Bifidobacterium breve* (BC50), *Bifidobacterium lactis* BB-12, *Lactobacillus fermentum* (CECT5716), *Bifidobacterium longum subspecies longum* BB536, *Bifidobacterium longum subspecies infantis* ATCC 15697, LMG11588 a *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG).

Klíčová slova: probiotika, bakteriální kolonizace, kojení, kojenecká výživa.

Probiotics and infant nutrition – part two

The most common probiotic strains fortified with infant and toddler formulas in the last decade include *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus reuteri* DSM 17938, *Bifidobacterium breve* (BC50), *Bifidobacterium lactis* BB-12, *Lactobacillus fermentum* (CECT5716), *Bifidobacterium longum subspecies longum* BB536, *Bifidobacterium longum subspecies infantis* ATCC 15697, LMG11588 and *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG).

Key words: probiotics, bacterial colonization, breast feeding, baby-milk formula.

Probiotika a mateřské mléko

Mateřské mléko (MM) bylo historicky považováno za sterilní, bakteriální diverzita byla poprvé publikována v roce 2003 (1). MM obsahuje kromě esenciálních živin, imunitních buněk a bioaktivních látek spektrum bakterií považované za unikátní ekosystém. Bakteriální komunita MM může sloužit jako první probiotikum pro novorozence a má zdravotní výhody pro novorozence, ale i matku. Nejnovější publikace ukazují, že se nejčastěji jedná o rody *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Pseudomonas*, *Bifidobacterium*, *Corynebacterium*, *Enterococcus*, *Acinetobacter*, *Rothia*, *Cutibacterium*, *Veillonella* a *Bacteroides* (1) včetně bakterií mléčného kvašení (zejména kmeny *Lactococcus lactis*). Jedním ze zdrojů může být trávicí trakt matky (bakteriální enteromamární cesta). Díky mechanismu aktivní migrace potvrzené experimentálně, se otevírají možnosti modulace kojeneckého střevního mikrobiomu prostřednictvím suplementace stravy matky. Není úplně jas-

né, jak tento migrační proces a načasování transportu bakterií do MM probíhá a čím je skutečně ovlivněn. Víme však, že bakterie v MM mohou přímo osídlit GIT novorozence a kojence. Tradiční hypotézou je přítomnost bakterií v ústní dutině dítěte, na kůži, v okolí prsního dvorce a vývodném systému prsní žlázy ve formě biofilmu, poskytující zdroj bakterií v průběhu sání dítěte. K výměně bakterií mezi matkou a dítětem zcela určitě dochází při sání dítěte v důsledku zpětného toku mléčných kanálků. Kojenec, který vypije přibližně 800 ml MM denně, přijme během sání asi 8×10^4 – 8×10^6 komenzálních bakterií (2). Bakterie přítomné v MM působí protektivně proti patogenním mikroorganismům jako *S. aureus*, některé streptokoky potlačují kolonizaci methicillin-rezistentního *S. aureus*, významná je role mikrobioty v maturaci imunitního systému (3). BK mu pomohl rozšířit medicínské znalosti o průniku probiotik do MM a podpoře zdraví matky a novorozence. Studie prokázala, že prenatální podání pro-

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research in Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: *Pediatr. praxi.* 2024;25(6):362-366

<https://doi.org/10.36290/ped.2024.069>

Článek přijat redakcí: 5. 11. 2024

Článek přijat k tisku: 15. 11. 2024

prof. MUDr. Josef Sýkora, Ph.D.

sykorajo@fnplzen.cz

biotik matce před porodem efektivně ovlivňuje složení MM i mikrobiom novorozence a má zdraví prospěšné účinky. *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus thermophilus* a *Sacharomyces boulardii* mohou být použity pro suplementaci matky a podporu zdraví kojence (4, 5). *Lactobacillus* se vyskytuje méně v MM žen léčených antibiotiky během těhotenství a laktace, stejně se liší bakteriální složení MM u dětí narozených císařským řezem ve srovnání s vaginálním porodem.

Probiotika a náhradní mléčná výživa kojenců a batolat

Ovlivnění složení střevní mikroflóry, aby měla příznivý účinek na lidský organismus, je předmětem výzkumných aktivit, které přinesly řadu prakticky použitelných a překvapujících poznatků. Probiotická suplementace časně po narození může být důležitá a zdraví prospěšná z hlediska dlouhodobé střevní kolonizace. *B. longum*, *subsp. infantis* BB-02, *B. animalis subsp. lactis* BB-12 a *S. thermophilus* TH-4 významně zvyšuje přítomnost probiotických kmenů ve střevě předčasně narozených dětí jak v průběhu suplementace tak dlouhodobě (6). Další studie potvrdila vliv včasné suplementace různými probiotiky pro vývoj zdraví prospěšné bifidogenní střevní mikroflóry v průběhu kritické vývojové fáze kojenců (7, 8, 9). V případě, že kojenci z různých důvodů nemohou profitovat z kojení, je vhodné podání takové náhradní mléčné formule, která umožňuje pozitivně působit na rozvoj zdraví prospěšné střevní mikroflóry, moduluje vývoj slizničního imunitního systému a optimálně ovlivňuje vývoj dětského organismu. Tento efekt je výraznější především v časných fázích vývoje dítěte. Cílem je proto zajistit, aby se kojenecké a batolecí formule co nejvíce přiblížily MM, které slouží jako strukturální a funkční referenční model. Některé bioaktivní komponenty MM jsou zcela unikátní a specifické, a řada z nich (cytokiny nebo růstové faktory) se může uplatnit v rozvoji zdravotních komplikací (potravinové alergie). O takovém obohacení formulí se však aktuálně neuvažuje z důvodu biologické stability, ale i ekonomicko-technologické náročnosti. Suplementace zdraví prospěšnými mikroby a probiotiky, obsaženými v MM, je tedy mnohem racionálnější a snadnější postup pro zlep-

šení zdraví prospěšné kapacity kojeneckých a batolecích formulí (10). Jak již bylo řečeno, kojené děti mají vyšší obsah bifidobakterií ve střevě již od prvních týdnů života. Proto jsou strategie suplementace umělých formulí zaměřeny převážně na probiotika/bifidobakterie a/nebo prebiotika a synbiotika se selektivním bifidogenním efektem v novorozeneckém GIT. Studie ukazují, že obsah bifidobakterií ve stolici se zvyšuje mnohem více při současné suplementaci probiotiky a prebiotiky než pouze probiotiky (11). Nových přípravků probiotik přibývá geometrickou řadou, výzkumníci hledají nezbytně zdraví prospěšné důkazy účinku samostatně nebo v kombinaci s jinými bioterapeutickými modalitami. *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus reuteri* DSM 17938, *Bifidobacterium breve* (BC50), *Bifidobacterium lactis* BB-12, *Lactobacillus fermentum* (CECT5716), *Bifidobacterium longum subsp. longum* BB536, *Bifidobacterium longum subsp. infantis* ATCC 15697, LMG11588 a *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) patří mezi nejčastější probiotika, kterými jsou obohaceny kojenecké a batolecí formule, podle publikovaných kontrolovaných studií shrnutých za posledních 10 roků (12, 13). Následně jsou souhrnně uvedeny obecné hlavní závěry studií zaměřených na zdraví prospěšné účinky probiotik (12–18) obsažených v kojeneckých a batolecích formulích, potvrzené kvalitními kontrolovanými studiemi.

Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12 a *B. lactis* CNCM I-3446

BB lactis BB-12 je bakteriální kmen původně izolovaný z fermentovaných přípravků osídľujících střevo zdravých dospělých a kojenců. BB-12 v dávce 10^6 CFU/g obsažené v kojenecké formulí podávané 6 týdnů prokázal imunomodulační vlastnosti a stimuloval tvorbu slgA. Přerušená suplementace BB-12 byla spojena s jeho vymizením ve stolici kojenců a poklesem obsahu slgA. U kojenců mladších než 8 měsíců, živěných formulí obsahující BB-12, byl zjištěn významný pokles závažnosti a rizika výskytu akutního průjemového onemocnění ve srovnání s kojenci živěnými formulí bez suplementace. Pokud byly děti narozené císařským řezem krmeny během prvních 6 měsíců výživou obsahující BB-12, obsahovala jejich stolice srovnatelné množství bifidobakterií jako koje-

né děti. Francouzská observační studie ukázala, že podávání kojenecké formule obohacené o *BB lactis* BB-12 mezi 2. až 10. měsícem věku významně snížilo riziko respiračních infekcí a astmatu až do 5,5 roků věku.

Lactobacillus casei CRL431 a *B. lactis* BB-12

Obohacení extenzivního kaseinového hydrolyzátu (eHCF) o kombinaci *Lactobacillus casei* CRL431 a *B. lactis* BB-12 nevedlo u dětí s alergií na bílkovinu kravského mléka (BKM) k urychlení tolerance BKM. Post hoc analýza prokázala, že u všech alergických dětí se zlepšil index SCORAD (skórující atopickou dermatitidu) odrážející snížení klinické aktivity atopické dermatitidy působením hydrolyzované formule, pravděpodobně bez signifikantního efektu probiotické suplementace.

Lactobacillus paracasei subsp. paracasei, F19 (F19)

Studie publikovaná v roce 2021 prokázala významnou schopnost F19 imunomodulace. Čtyřměsíční kojenci živěni formulí obohacenou o F19 od 3. týdne života měli vyšší sérovou hladinu IL-2 a nižší hladinu IFN- γ ve srovnání s kojenci živěnými standardními formulemi. I přes to ale měli vyšší sérové koncentrace IL-2, IL-4 a IL-17A než kojené děti. Odpověď na vakcinaci byla podobná mezi kojenými i nekojenými dětmi.

Lactobacillus reuteri DSM 17938 (*L. reuteri* DSM 17938)

L. reuteri DSM 17938 (*Limosilactobacillus reuteri*) byl izolován z MM. Studie prokazují jeho významný účinek v prevenci kojeneckých kolik kojených dětí. Novorozenci a kojenci živěni formulemi obohacených tímto kmenem měli významně vyšší obsah lactobacilů ve stolici po 4 měsících podání ve srovnání s kontrolní skupinou. Výsledky také ukazují, že suplementace s *L. reuteri* DSM 17938 v časně fázi maturace střevní mikroflóry ovlivní acidifikaci střevního lumen, která podporuje růst bifidobakterií u dětí po císařském řezu. Naopak u skupiny dětí po císařském řezu bez intervence bylo významně méně bifidobakterií a více patogenních enterobakterií. Tyto mechanismy ovlivňují rychlejší útlum dysbiózy indukované císařským řezem. Studie neprokázala žádnou spojitost mezi užíváním

L. reuteri DSM17938 obsaženým v kojeneckých formulích a výskytem respiračních nemocí do 5 let věku.

Lactobacillus rhamnosus GG (LGG)

Kombinace extenzivního hydrolyzátu (eHCF) s LGG zvyšuje produkci butyrátu, který pozitivně ovlivňuje funkci a složení mikrobioty a moduluje imunologickou toleranci. U dětí trpících ABKM suplementace eHCF s LGG významně pozitivně ovlivnila zánětlivé změny v GIT, vznik tolerance na BKM, funkční odchylky GIT a atopické změny, které přetrvávaly až do 36 měsíců. Přestože studie ukazovaly nadějně výsledky u alergických chorob, nebyly po 5 letech sledování shledány žádné rozdíly v incidenci infekčních nemocí. Intervenční studie u nedonošených dětí prokázala příznivý účinek kombinace eHCF a LGG na zvýšení množství laktobacilů a alfa-diverzitu mikrobiomu ve stolici. Kolonizace probiotikem však přetrvává jen po dobu suplementace, po jeho ukončení vymizí LGG ze stolice v průběhu několika týdnů.

Lactobacillus fermentum CECT5716 (*L. fermentum* CECT5716)

L. fermentum CECT5716 byl poprvé izolován z MM 4 dny po porodu jako humánní kmen. Studie prokázaly, že použití mléčné formule obohacené o *L. fermentum* CECT5716 snižuje výskyt a trvání akutních průjmů v kojeneckém věku (1–12 měsíců) v porovnání s dětmi, které byly živeny stejnou formulí bez tohoto probiotika. Obsah bifidobakterií ve stolici signifikantně koreloval se sníženým rizikem průjmů. Naopak skončení suplementace CECT5716 mezi 2. až 10. měsícem bylo spojeno s vzestupem výskytu infekcí respiračního traktu. Denní pravidelné podávání *L. fermentum* CECT5716 bylo bezpečné a neprokázalo žádné zdravotní riziko.

Bifidobacterium breve (*B. breve* CECT7263)

Podobně jako předchozí kmeny byl *B. breve* CECT 7263 izolován z MM. Studie však jednoznačně neprokázaly významné rozdíly v incidenci a trvání respiračních a GIT infekcí u kojenců živěných suplementovanými formulími během 1. roku života a kojenci živěnými formulími bez obsahu *B. breve* CECT 7263.

Bifidobacterium longum subsp. infantis CECT7210 (*B. infantis* IM1)

Efekt *B. infantis* IM1 byl studován u kojenců do 3 měsíců věku, kteří užívali suplementovanou formuli po dobu 12 týdnů. Studie sice neprokázala signifikantní rozdíl ve výskytu průjmových onemocnění, avšak regresní analýza odhalila, že *B. infantis* IM1 může příznivě modulovat slizniční koncentraci sIgA a slizniční imunitu.

Bifidobacterium infantis ATCC 15697, LMG 11588

B. infantis je mezi střevními bakteriemi unikátní svou úžasnou schopností trávit a konzumovat jakoukoli strukturu HMO. Underwood et al. provedl studie u nedonošených dětí (14, 15). V jedné studii srovnal dopad 2 probiotických bakterií *B. infantis* ATCC 15697 a *B. animalis subsp. lactis* na složení střevního mikrobiomu u dětí živěných MM nebo obohacenou kojeneckou formulí. Výsledky prokázaly, že při kolonizaci fekální mikroflóry předčasně narozených dětí byl účinnější *B. infantis* než *B. lactis*, a to jak ve skupině dětí krmených umělou výživou, tak ve skupině krmených MM. *B. longum* (která zahrnuje *B. infantis* ale nikoli *B. lactis*) byla dominantní bifidobakterií mezi kojenci krmenými MM bez ohledu na podaná probiotika. Kombinace MM a *B. infantis* vedla k nejvyšším fekálním hladinám bifidobakterií. V jiné studii prokázal, že probiotika obsahující *B. infantis* snižují u předčasně narozených dětí riziko nekrotizující enterokolitidy (NEC) a jsou spojena s významným zvýšením odpovědi na vakcinaci. Studie s formulí obsahující *B. infantis* LMG 11588 také potvrdily podporu střevního imunitního systému, střevní bariéry a strukturu střevního mikrobiomu podobného zdravým kojeným dětem (16).

Bifidobacterium animalis subsp. lactis HN019

Dekker et al. porovnával tři skupiny kojenců ve věku 6–12 měsíců, kterým bylo po dobu 12 týdnů podávána jedna ze tří pokračovacích mléčných formulí: obohacená o 10⁶ CFU/g HN019 nebo HN001 (*Lactobacillus rhamnosus*) a kontrolní skupinu bez přidaného probiotika. Prokázal, že u dětí ve skupinách užívajících probiotika byl významně nižší výskyt infekcí horních cest dýchacích (HCD), a s tím související množství podávaných antibiotik

či antivirotik. Vyšší efekt byl zaznamenán u HN019 než HN001 (17).

Lactobacillus rhamnosus HN001

Podle stejné studie, *Lactobacillus rhamnosus* HN001 měl pozitivní vliv na výskyt infekcí HCD, avšak jeho efekt byl nižší než u HN019.

Bifidobacterium longum subsp. longum BB536

BB536 je humánní probiotikum izolované v roce 1969 ze střeva kojených dětí. Jedná se o multifunkční a jedno z nejlépe prostudovaných zdraví prospěšných probiotik, které významně ovlivňuje a stabilizuje střevní mikrobiom. Suplementace náhradní kojenecké výživy BB536 je bezpečná a klinicky efektivní. Účinek BB536 včetně tolerance stravy byl prokázán v řadě preklinických a klinických studiích v časných fázích života. *Bifidobacterium longum* BB536 má imunomodulační účinek – významně zlepšuje imunní dysfunkce ovlivněním homeostatické rovnováhy mezi hostitelem a mikrobiomem, a to díky produkci bioaktivních látek a bifidobakteriálních povrchově asociovaných molekul, které jsou v interakci s hostitelem. *Bifidobacterium longum* BB536 signifikantně ovlivňuje nejen GIT, ale i infekční, alergické a imunitně podmíněné choroby včetně sezónní alergické rýmy a astmatu. Příznivě ovlivňují defekaci i charakter stolice, napříč věkovými skupinami. Vykazuje i významný hypolipidemický efekt. Dalším prokázaným účinkem je příznivé ovlivnění kognitivních a psychoaktivních funkcí.

Ostatní *Bifidobacteria*

Bazanella et al. prokázal odlišnosti ve složení fekálních metabolitů a mikrobiomu mezi dětmi živěnými od narození do roka věku formulími suplementovanými směsí bifidobakterií (*B. bifidum*, *B. breve*, *B. longum*, a *B. longum subsp. infantis*) a dětmi živěnými formulími bez této suplementace. Relativní nadbytek *Bacteroides fragilis* a *Blautia spp.* se v intervenční skupině snížil, což bylo také spojeno se změnami v lipidovém metabolismu. Nebyly pozorovány žádné signifikantní rozdíly z hlediska klinického výskytu kojeneckých chorob (horečka, průjem, užití antibiotik). Výsledky ukazují, že složení a funkce mikrobioty mohou

INZERCE

být významně modulovány prostřednictvím kojeneckých formulí obsahující bifidobakterie už v časných fázích života (37).

Souhrn

Probiotika jsou zdraví prospěšné mikroby a významně ovlivňují výživu novorozenců

a kojenců. Z uvedených poznatků a výsledků studií bylo prokázáno, že přípravky náhradní kojenecké výživy obsahující probiotika a prebiotika se svými vlastnostmi a složením přibližují MM. Nejčastějšími probiotickými mikroorganismy v suplementovaných přípravcích náhradní výživy jsou zástupci rodu

Lactobacillus, *Bifidobacterium* a *Streptococcus*. V budoucnosti jsou vždy nezbytné randomizované, kontrolované klinické studie potvrzující specifický zdraví prospěšný účinek jednotlivých používaných kmenů probiotik v kojeneckých a batolecích formulích se zaměřením na středně a dlouhodobé důsledky.

LITERATURA

1. Zimmermann P, Curtis N. Breast milk microbiota: A review of the factors that influence composition. *J Infect.* 2020;81(1):17-47.
2. Biagi E, Quercia S, Aceti A, et al. The Bacterial Ecosystem of Mother's Milk and Infant's Mouth and Gut. *Front Microbiol.* 2017;30(8):121.
3. Ryan N, Leahy-Warren P, et al. The impact of perinatal maternal stress on the maternal and infant gut and human milk microbiomes: A scoping review protocol. *PLoS One.* 2024;19(6):e 0304787.
4. Alemu BK, Azeze GG, Wu L, et al. Effects of maternal probiotic supplementation on breast milk microbiome and infant gut microbiome and health: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2023; 5(11):101148.
5. Korpela K, Salonen A, Vepsäläinen O, et al. Probiotic supplementation restores normal microbiota composition and function in antibiotic-treated and in caesarean-born infants. *Microbiome.* 2018;16(1):182.
6. Chichlowski M, Shah N, Wampler JL, et al. *Bifidobacterium longum* Subspecies *infantis* (B. *infantis*) in Pediatric Nutrition: Current State of Knowledge. *Nutrients.* 2020;12(6):1581.
7. Binda S, Hill C, Johansen E, et al. Criteria to Qualify Microorganisms as „Probiotic“ in Foods and Dietary Supplements. *Front Microbiol.* 2020;24(11):1662.
8. Merenstein D, Pot B, Leyer G, et al. Emerging issues in probiotic safety: 2023 perspectives. *Gut Microbes.* 2023;15(1):2185034.
9. Smilowitz JT, Moya J, Breck MA, et al. Safety and tolerability of *Bifidobacterium longum* subspecies *infantis* EVC001 supplementation in healthy term breastfed infants: a phase I clinical trial. *BMC Pediatr.* 2017; 30;17(1):133.
10. Khalighi A, Behdani R, Kouhestani S. Probiotics: A Comprehensive Review of Their Classification, Mode of Action and Role in Human Nutrition [Internet]. *Probiotics and Prebiotics in Human Nutrition and Health.* In Tech; 2016. Available from: [http://dx. doi. Org/10.5772/63646](http://dx.doi.org/10.5772/63646).
11. Ferro LE, Crowley LN, Bittinger K, et al. Effects of prebiotics, probiotics, and synbiotics on the infant gut microbiota and other health outcomes: A systematic review. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2023;63(22):5620-5642.
12. Lemoine A, Tounian P, Adel-Patient K, et al. Pre-, pro-, syn-, and Postbiotics in Infant Formulas: What Are the Immune Benefits for Infants? *Nutrients.* 2023;28;15(5):1231.
13. Li Y, Arai S, Kato K, et al. The Potential Immunomodulatory Effect of *Bifidobacterium longum* subsp. *longum* BB536 on Healthy Adults through Plasmacytoid Dendritic Cell Activation in the Peripheral Blood. *Nutrients.* 2023;21;16(1):42.
14. Underwood MA, Kalanetra KM, Bokulich NA, et al. A comparison of two probiotic strains of bifidobacteria in premature infants. *J Pediatr.* 2013;163(6):1585-1591.
15. Underwood MA, Gaerlan S, De Leoz MLA, et al. Human milk oligosaccharides in premature infants: Absorption, excretion, and influence on the intestinal microbiota. *Pediatr. Res.* 2015;78:670-667.
16. Capeding MRZ, Phee LCM, Ming C, et al. Safety, efficacy, and impact on gut microbial ecology of a *Bifidobacterium longum* subspecies *infantis* LMG11588 supplementation in healthy infants: a randomized, double-blind, controlled trial in the Philippines. *Front Nutr* 2023;10:1319873.doi:10.3389/fnut.2023.
17. Dekker J, Quilter M, Qian H. Comparison of Two Probiotics in Follow-on Formula: *Bifidobacterium Animalis* Subsp. *Lactis* HN019 Reduced Upper Respiratory Tract Infections in Chinese Infants. *Benef. Microbes.* 2022;13:341-353.
18. Bazanella M, Maier TV, Clavel T, et al. Randomized Controlled Trial on the Impact of Early-Life Intervention with Bifidobacteria on the Healthy Infant Fecal Microbiota and Metabolome. *Am. J. Clin. Nutr.* 2017;106:1274-1286.