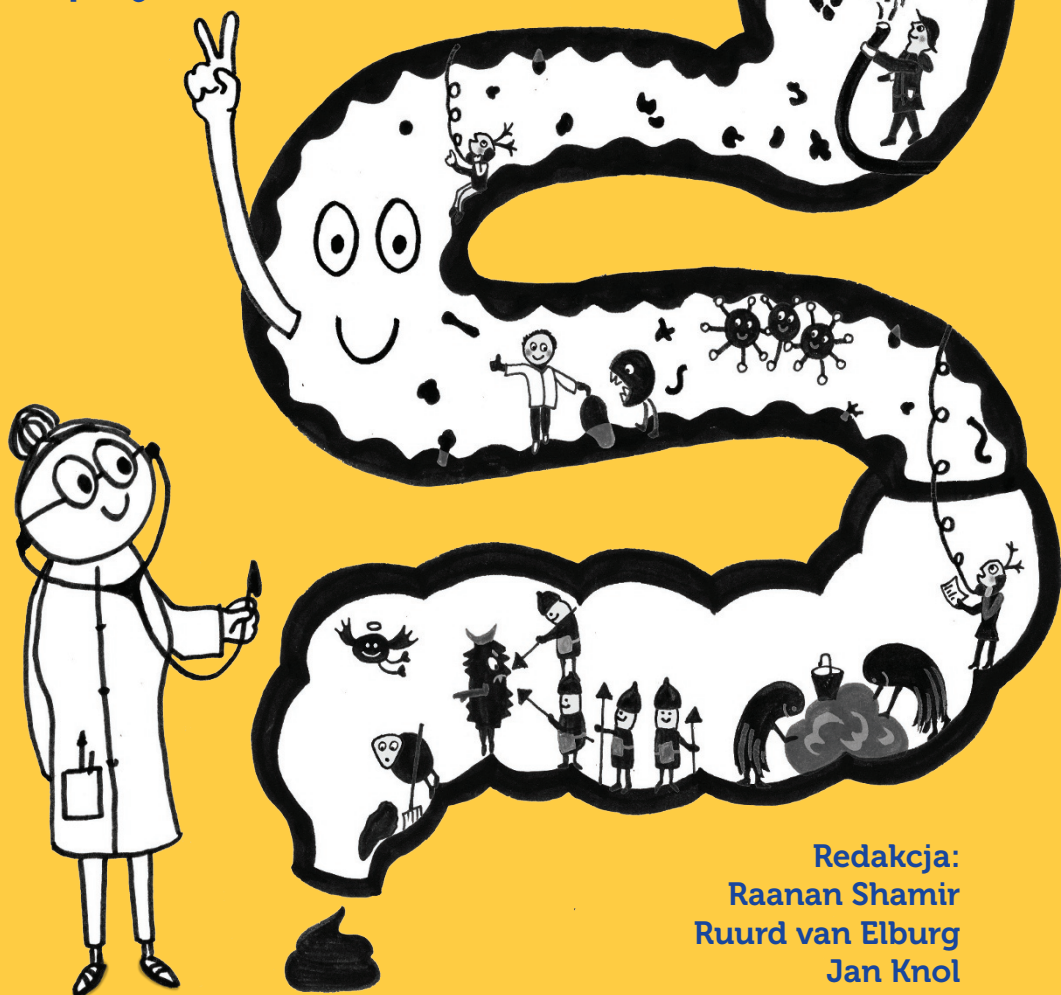


Zdrowie jelit we wczesnym
dzieciństwie:

Znaczenie mikrobioty jelitowej i żywienia dla rozwoju i stanu zdrowia w przyszłości



Redakcja:
Raanan Shamir
Ruurd van Elburg
Jan Knol
Christophe Dupont



Essential
Knowledge
Briefings

WILEY

Redaktorzy:

Professor Raanan Shamir

Chairman, Institute of Gastroenterology, Nutrition and Liver Diseases
Schneider Children's Medical Center of Israel
Professor of Pediatrics, Sackler Faculty of Medicine
Tel Aviv University, Israel

Professor Ruurd van Elburg

Professor of Early Life Nutrition
Emma Children's Hospital
University of Amsterdam
Chief Scientific Office
Danone Nutrition Research, The Netherlands

Professor Jan Knol

Professor of Intestinal Microbiology in Early Life
Wageningen University
Director - Gut Biology & Microbiology Platform
Danone Nutricia Research, The Netherlands

Professor Christophe Dupont

Head of the Pediatrics - Gastroenterology Department
Service d'Explorations Fonctionnelles Digestives Pédiatriques
Hôpital Necker-Enfants Malades, France

Współautorzy:

Dr Bernd Stahl

Director, Human Milk Research
Danone Nutricia Research, The Netherlands

Dr Rocio Martin

Senior Gut Microbiologist
Danone Nutricia Research, Singapore

© 2015, Wiley Publishing Asia Pty Ltd, 42 McDougall Street, Milton, Brisbane, Australia

Ilustracja na okładce © Jill Enders 2015. Reprodukacja za zgodą.

Jill Enders to niemiecka graficzka specjalizująca się w komunikatach naukowych i stypendystka Towarzystwa Heinricha Hertza.

Publikacja niniejszej pozycji Essential Knowledge Briefing była finansowana z nieograniczonego grantu naukowego firmy Danone Nutricia Research.

Słownik terminów

ESPGHAN	Europejskie Towarzystwo Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci (ang. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition)
FOS	fruktooligosacharydy (ang. fructo-oligosaccharides)
GOS	galaktooligosacharydy (ang. galacto-oligosaccharides)
GI	układ pokarmowy (ang. gastrointestinal)
HMOS	oligosacharydy mleka matki (ang. human milk oligosaccharides)
IBD	zapalna choroba jelit (ang. inflammatory bowel disease)
IBS	zespół jelita drażliwego (ang. irritable bowel syndrome)
IgA	immunoglobulina A (ang. immunoglobulin A)
IgE	immunoglobulina E (ang. immunoglobulin E)
lcFOS	fruktooligosacharydy długołańcuchowe (ang. long chain fructo-oligosaccharides)
NEC	martwicze zapalenie jelit (ang. necrotizing enterocolitis)
OS	oligosacharydy (ang. oligosaccharides)
SCFAs	krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (ang. short chain fatty acids)
scGOS	galaktooligosacharydy krótkołańcuchowe (ang. short chain galacto-oligosaccharides)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)

Spis treści

Słownik terminów	4
Rozdział 1: Układ pokarmowy niemowlęcia i jego dynamiczne funkcje.....	6
Wprowadzenie.....	7
Optymalna funkcja jelit.....	8
Dynamiczne funkcje układu pokarmowego.....	9
Materiały źródłowe i dalsze publikacje.....	13
Rozdział 2: Znaczenie mikrobioty jelitowej.....	14
Mikrobiota jelitowa i jej dystrybucja.....	15
"Podpis" osobistej mikrobioty.....	17
Korzystne funkcje mikrobioty jelitowej.....	17
Rola mikrobioty jelitowej w zachowaniu zdrowia i dobrego samopoczucia.....	22
Podejścia terapeutyczne.....	26
Materiały źródłowe i dalsze publikacje.....	29
Rozdział 3: Wczesna kolonizacja jelita	34
Znaczenie wczesnej kolonizacji jelita u niemowląt.....	35
Ustalenie mikrobioty jelitowej we wczesnym dzieciństwie	35
Czynniki ogólne wpływające na wczesną kolonizację.....	40
Wpływ ciąży na mikrobiotę jelitową matki.....	41
Wpływ antybiotyków na mikrobiotę niemowlęcia.....	42
Wcześnieiki i niemowlęta o niskiej urodzeniowej masie ciała.....	43
Materiały źródłowe i dalsze publikacje.....	46
Rozdział 4: Żywnienie i zdrowie jelit we wczesnym dzieciństwie	51
Skład mleka matki.....	52
Oligosacharydy mleka matki	55
Zalety krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych.....	56
Drobnoustroje w mleku matki.....	57
Interwencja dietetyczna z wykorzystaniem prebiotyków, probiotyków i synbiotyków.....	58
Materiały źródłowe i dalsze publikacje.....	70
Rozdział 5: Omówienie i wskazówki na przyszłość.....	76
Podsumowanie.....	77
Kierunki badań w przyszłości.....	77
Materiały źródłowe i dalsze publikacje.....	81

Rozdział 1

Układ pokarmowy
niemowlęcia i jego
dynamiczne funkcje

Wprowadzenie

Okres od poczęcia do wczesnego dzieciństwa to wyjątkowy i fascynujący czas wzrostu i rozwoju, który stanowi podstawę stanu zdrowia w przyszłości. Zwłaszcza pierwsze 1000 dni, od momentu poczęcia do mniej więcej drugich urodzin dziecka, wymieniane jest często jako krytyczne okno możliwości. Światowe badania epidemiologiczne, kliniczne i niekliniczne wiązały wpływ pewnych czynników środowiskowych we wczesnym dzieciństwie na różnice w ekspresji cech genetycznych i biologicznych, które z kolei wpływają na stan zdrowia i występowanie chorób w późniejszym życiu¹.

Istotne zmiany sposobu żywienia we wczesnym dzieciństwie, od źródeł *in utero* do spożywania mleka, a następnie wprowadzenia pokarmów stałych, to niektóre z najważniejszych mechanizmów programowania wpływających na rozwój układów biologicznych organizmu w tym okresie¹. Dobrze znane jest zwłaszcza znaczenie mleka matki we wczesnym dzieciństwie¹.

Zdrowy rozwój jelit ma kluczowe znaczenie z różnych powodów. Jelita wpływają na ogólny stan zdrowia, zapewniając trawienie i wchłanianie składników pokarmowych i płynów, aby zapobiec niedożywieniu i odwodnieniu; jelita stanowią także barierę dla czynników zakaźnych, indukują tolerancję śluzówkową i ustrojową, zapobiegając alergii, i dostarczają sygnały do mózgu w celu zachowania homeostazy².

Niniejsza pozycja Essential Knowledge Briefing jest pierwszą z serii, która analizuje zdrowie i rozwój jelit we wczesnym dzieciństwie. Ma ono służyć jako praktyczny przewodnik dla pracowników służby zdrowia, dla których zdrowie niemowląt ma szczególne znaczenie. Niniejsza pozycja Essential Knowledge Briefing omawia rolę rozwoju mikrobioty jelitowej dla zdrowia i chorób człowieka zarówno w ujęciu krótkoterminowym, jak i długoterminowym, oraz zawiera aktualne informacje na temat

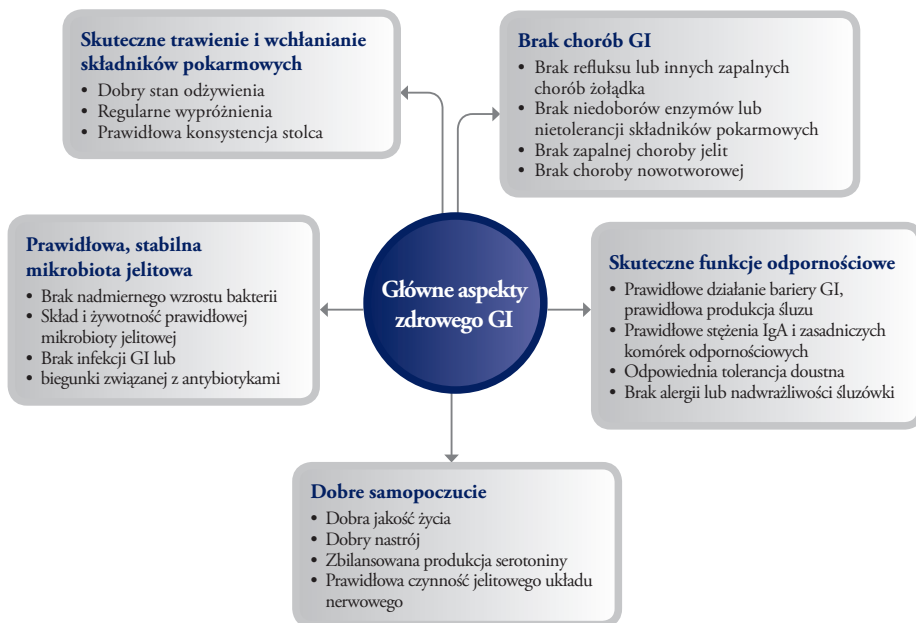
rodzajów drobnoustrojów powszechnie zasiedlających jelita, zakres pełnionych przez nie funkcji oraz czynniki wpływające na kolonizację i drogę rozwoju mikrobioty jelitowej we wczesnym dzieciństwie. Analizuje także możliwość poprawy stanu zdrowia jelit poprzez celową modyfikację składu mikrobioty jelitowej u niemowląt. Druga pozycja Essential Knowledge Briefing omawia diagnostykę i leczenie częstych problemów trawiennych występujących u kobiet w ciąży i niemowląt.

Dorośle jelita w perspektywie

- **70–80% komórek odpornościowych organizmu** występuje w jelitach, tworząc swoisty dla jelit układ odpornościowy³.
- Wzdłuż jelit zlokalizowanych jest **100 milionów neuronów** wytwarzających różne neuroprzekaźniki, które regulują nastrój i uczucie sytości⁴.
- **95% serotoniny całego organizmu** zlokalizowane jest w jelitach⁵.
- W przybliżeniu **100 trylionów bakterii** rezyduje w jelitach⁶.

Optymalna funkcja jelit

Pojęcie “zdrowie jelit” obejmuje wiele aspektów, w tym skuteczne trawienie i wchłanianie składników pokarmowych, optymalną czynność bariery jelitowej, prawidłowy i stabilny skład mikrobioty jelitowej, skuteczny status odpornościowy oraz ogólny stan zdrowia² (**Rysunek 1**). Z perspektywy medycznej trudno jest precyzyjnie zdefiniować i zmierzyć zdrowie jelit. Zdrowie jelit definiowane jest jako: “stan fizycznego i psychicznego dobrego samopoczucia przy braku problemów dotyczących układu pokarmowego (GI), które wymagałyby konsultacji z lekarzem, przy braku objawów lub ryzyka choroby jelit i przy braku zdiagnozowanej choroby jelit”².



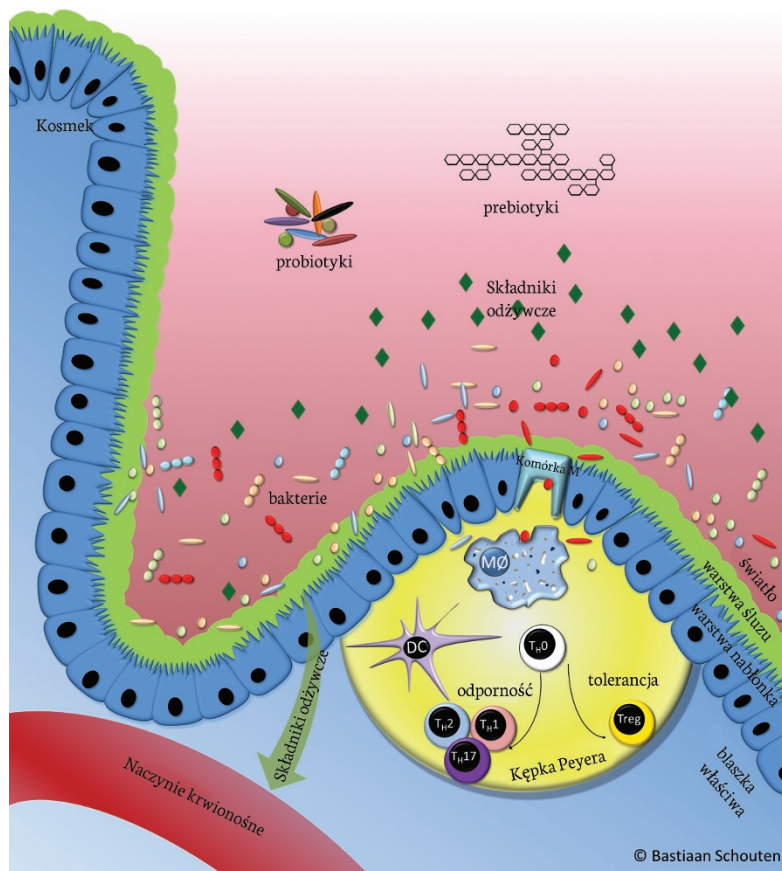
GI, układ pokarmowy; IgA, immunoglobulina A.

Rysunek 1. Potencjalne wskaźniki zdrowych jelit*²

* Są to ogólne wskaźniki, które nie są specyficzne dla okresu niemowlęstwa

Dynamiczne funkcje układu pokarmowego

Prawidłowo funkcjonujący układ pokarmowy (GI) może skutecznie trawić pokarmy i wchłaniać składniki pokarmowe, zaspokajając potrzeby organizmu w zakresie energii i składników odżywczych, przy regularnym usuwaniu odpadów. Po wstępnym strawieniu w żołądku wchłanianie odbywa się w jelicie cienkim i grubym, gdzie ulega nasileniu poprzez wypustki wyściółki GI znane jako kosmki (**Rysunek 2**), które zwiększają skuteczną powierzchnię wchłaniania. Jelito cienkie wchłania składniki odżywcze uwolnione z pokarmów; pokarmy, które nie mogą zostać strawione przez te enzymy, przechodzą do jelita grubego, gdzie większość z nich ulega rozkładowi przez enzymy



Rysunek 2. Schemat części jelita cienkiego, w tym kosmka.

Składniki pokarmowe są trawione i wchłaniane przez GI do krwiobiegu. W świetle jelita cienkiego dochodzi do interakcji z prebiotykami i probiotykami. W trakcie tego procesu występuje monitorowanie układu odpornościowego, w tym komórek dendrytycznych (DC), makrofagów (M0) i różnych komórek T pomocniczych (TH0, TH1, TH2, TH17 oraz Treg) w kępce Peyera.

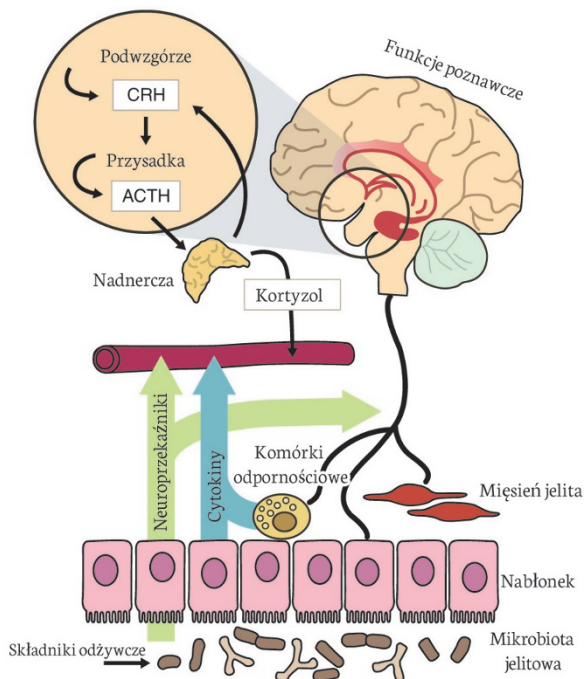
Rysunek dzięki uprzejmości Baastiana Schoutena, Danone Nutricia Research, Holandia

uwalniane przez drobnoustroje jelitowe (mikrobiotę jelitową – patrz **Rozdział 2 i Rozdział 3**).

Ruchliwość GI stanowi ważny aspekt czynności jelit i jest kontrolowana obecnością pokarmu poprzez autonomiczny układ nerwowy oraz dopływ hormonów jelitowych. Podanie pokarmu inicjuje skurcze ściany żołądka, po których następuje opróżnienie żołądka, perystaltyka oraz inne wzorce ruchliwości⁷. Wydaje się, że na ruchliwość układu pokarmowego (GI) wpływa także skład mikrobioty jelitowej⁸.

Poza trawieniem i wchłanianiem jelito pełni szereg ważnych funkcji. Nabłonek wyściełający jelito wraz z ochronną warstwą śluzu w świetle jelita są zbiorczo nazywane “barierą jelitową”. Bariera jelitowa to więcej niż tylko bariera mechaniczna; jest to złożona jednostka funkcjonalna, która pełni funkcje obronne dzięki dynamicznemu układowi odpornościowemu, wykonuje funkcje metaboliczne i umożliwia komunikację pomiędzy mikrobiotą jelitową a mózgiem dzięki szlakowi immunologicznemu, endokrynnemu i jelitowemu szlakowi nerwowemu – nazywanym “osią jelito–mózg”^{2,9}. W związku z tym jelitowy układ nerwowy jest czasem nazywany “drugim mózgiem”¹⁰ (**Rysunek 3**). W osi jelito–mózg pośredniczą także chemosensory w nabłonku światła, które mogą reagować na sygnały dotyczące obecności metabolitów bakteryjnych i przekazywać je¹¹.

Złożona wzajemna zależność pomiędzy wszystkimi tymi czynnikami ma kluczowe znaczenie dla prawidłowego rozwoju i czynności układu immunologicznego, a także dla rozwoju samego mózgu od momentu narodzin¹¹.



Rysunek 3. Wzajemna interakcja pomiędzy mikrobiotą jelitową a mózgiem

Wzajemna interakcja pomiędzy mikrobiotą jelitową a mózgiem. Mikrobiota jelitowa może modulować czynność i rozwój mózgu poprzez sygnalizowanie immunologiczne (np. cytokiny pro- i antyzapalne, chemokiny i komórki odpornościowe) oraz szlak endokrynnny i szlak nerwowy. Odwrotnie: mózg może wpływać na jelita poprzez neuroprzekazniki, które wpływają na czynność układu odpornościowego, oraz poprzez zmiany poziomu kortyzolu, ruchliwości i przepuszczalności jelit. Składniki odżywcze mogą wpływać na każdy z tych szlaków komunikacji. ACTH, hormon adrenokortykotropowy; CRH, kortykoliberyna.

Przedrukowano za zgodą Macmillan Publishers Ltd: [PEDIATRIC RESEARCH] (Keunen K, van Elburg RM, van Bel F, Benders MJ. *Pediatr Res.* 2015 Jan;77(1–2):148–155), copyright 2015.

Lepsze poznanie rozwoju jelit w okresie niemowlęctwa ma kluczowe znaczenie dla bezpośrednich i długotrwałych interwencji, których celem jest zachowanie dobrego samopoczucia. W związku z tym badania kliniczne, zwłaszcza dotyczące dynamicznego rozwoju, ustalenia i funkcji mikrobioty jelitowej w pierwszych miesiącach i latach życia, to gwałtownie rozwijająca się dziedzina, która może wpływać na stan zdrowia przez całe życie.

Materiały źródłowe i dalsze publikacje

1. Silveira PP, Portella AK, Goldani MZ, Barbieri MA. Developmental origins of health and disease (DOHaD). *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83:494–504.
2. Bischoff S. Gut health: a new objective in medicine? *BMC Med*. 2011;9:24.
3. Furness JB, Kunze WA, Clerc N. Nutrient tasting and signaling mechanisms in the gut. II. The intestine as a sensory organ: neural, endocrine, and immune responses. *Am J Physiol*. 1999;277:G922–G928.
4. Goyal R, Hirano I. The enteric nervous system. *N Engl J Med*. 1996;344:1106–1115.
5. Baganz NL, Blakely RD. A dialogue between the immune system and brain, spoken in the language of serotonin. *ACS Chem Neurosci*. 2013;4:48–63.
6. Mitsuoka, T. Intestinal flora and aging. *Nutr Rev*. 1992;50:438–446.
7. Olsson C, Holmgren S. The control of gut motility. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*. 2001;128:481–503.
8. Musso G, Gambino R, Cassader M. Obesity, diabetes, and gut microbiota. The hygiene hypothesis expanded? *Diabetes Care*. 2010;33:2277–2284.
9. Keunen K, van Elburg RM, van Bel F, Banders MJNL. Impact of nutrition on brain development and its neuroprotective implications following preterm birth. *Pediatr Res*. 2015;77:148–155.
10. Mayer EA. Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication. *Nat Rev Neurosci*. 2011;12:453–66.
11. Lyte M. Microbial endocrinology in the microbiome-gut-brain axis: How bacterial production and utilization of neurochemicals influence behaviour. *PLoS Pathog*. 2013; 9:e1003726.

Rozdział 2

Znaczenie mikrobioty jelitowej

Mikrobiota jelitowa i jej dystrybucja

Drobnoustroje, zwłaszcza bakterie, kolonizują wszystkie powierzchnie ciała wystawione na działanie środowiska zewnętrznego, w tym skórę, jamę ustną/nosową oraz układ moczowo-płciowy i układ pokarmowy (GI)¹. Ponadto wykazano, że kilka narządów w organizmie, które uznawane są za jałowe, w tym płuca², gruczoły mleczne³ i łożysko⁴, stanowi siedlisko dla unikalnej i dynamicznej mikrobioty.

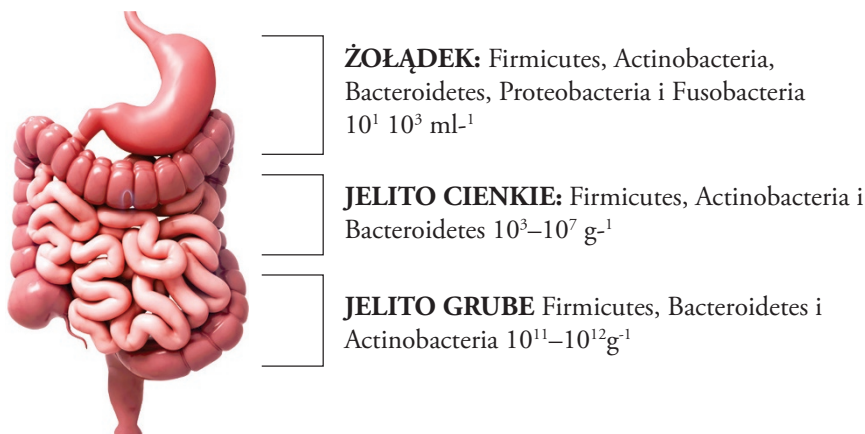
Ze wszystkich miejsc najsilniej zasiedlone jest jelito, a zwłaszcza okrężnica^{1,5}. Bytuje tam około 1000 różnych gatunków znanych jako bakterie dominujące^{6,7}. W jelitach każdego człowieka można znaleźć grupę około 160 spośród tych gatunków⁸. Do bakterii jelitowych należą bakterie “komensalne” (rezydujące) i bakterie wprowadzane tymczasowo, które współistnieją w złożonym stanie symbiozy i równowagi⁹. Okrężnica człowieka stanowi siedlisko około 10^{14} komórek bakteryjnych – co stanowi dziesięciokrotność wszystkich komórek w organizmie człowieka^{1,3,10} – i mieści zróżnicowany, dynamiczny ekosystem mikrobiologiczny, który ma kluczowe znaczenie dla funkcjonowania jelit³. Ten złożony układ drobnoustrojów komensalnych jest powszechnie znany jako “mikrobiota jelitowa”.

Drobnoustroje jelitowe należą przede wszystkim do czterech głównych typów: *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Proteobacteria* i *Actinobacteria*. Na skład mikrobioty jelitowej wpływa wiele złożonych czynników fizjologicznych, kulturowych i środowiskowych, w tym^{5,9,11–13}:

- Rodzaj porodu
- Środowisko rodzinne
- Wiek ciążowy przy urodzeniu
- Dieta

- Choroby
- Stres
- Styl życia
- Higiena
- Stosowanie antybiotyków

Dystrybucja mikrobioty jelitowej zależy od lokalizacji w GI¹ (**Rysunek 4**)¹⁵. Do warunków wpływających na dystrybucję należą: ruchliwość jelit, pH, podaż i zawartość składników odżywczych oraz wydzieliny GI, np. kwas żołądkowy, enzymy i śluz¹. Gęstość populacji drobnoustrojów wzrasta od żołądka do jelita cienkiego oraz od jelita cienkiego do jelita grubego, odzwierciedlając stopniowy wzrost pH i różne funkcje trawienne kolejnych narządów. Na przykład: zagęszczony i zróżnicowany ekosystem drobnoustrojów obserwowany jest w okrężnicy, gdzie drobnoustroje fermentują niestrawiony pokarm^{1,14}.



Rysunek 4. Dystrybucja głównych typów bakterii w układzie pokarmowym człowieka¹⁵

“Podpis” osobistej mikrobioty

Podczas gdy mikrobiotę jelitową tworzy kilka powszechnie występujących typów i rodzajów bakterii, skład na poziomie gatunku mocno różni się u poszczególnych osób^{5,11}, a ponadto jest wyjątkowy dla danego osobnika^{6,16}. Co interesujące, mimo iż genotyp gospodarza odgrywa istotną rolę w określaniu składu bakterii w jelitach¹⁷, bliźnięta jednojajowe współdzielią tylko 50%-80% gatunków mikrobioty bakteryjnej^{5,17}. Skład mikrobioty zmienia się także w czasie u jednego osobnika^{5,9} przede wszystkim z powodu przypadkowych czynników środowiskowych¹⁸. Jednakże skład wraca zwykle do stanu pierwotnego po krótkotrwałych zaburzeniach wywołanych np. chorobą lub stosowaniem antybiotyku¹⁹. W związku z tym praktycznie niemożliwe jest ustalenie uniwersalnego wzorca składu mikrobioty jelitowej¹¹.

Jednak pomimo tych znaczących różnic pomiędzy osobami pod względem składu drobnoustrojów funkcjonalność składnika genowego “mikrobiomu” jelitowego (zbiorczego genomu drobnoustrojów) jest w znacznym zakresie porównywalna w populacji i tworzy główny mikrobiom na poziomie funkcjonalnym⁵. Obecna nauka skoncentrowana jest na zdefiniowaniu głównych funkcji wykonywanych przez mikroby w zdrowym jelicie zamiast na głównej grupie gatunków.

Korzystne funkcje mikrobioty jelitowej

Mikrobiota jelitowa pełni wiele funkcji, w tym odżywczych, fizjologicznych, metabolicznych i immunologicznych (**Rysunek 5**)¹.

1. Trawienie składników pokarmowych

Mikrobiota jelitowa jest zbiorczo zaangażowana w skuteczne przetwarzanie składników pokarmowych, w tym kilku, w przypadku których jelito nie wytwarza niezbędnych enzymów trawiennych,

np. skrobi i błonnika pokarmowego¹. Związek gospodarz-drobnoustroj ma charakter symbiotyczny; drobnoustroje w jelitach, zwłaszcza w okrężnicy, mogą wykorzystywać te niestrawne składniki jako łatwo ulegające fermentacji źródło pokarmu do własnego wzrostu, zwiększając biodostępność i wchłanianie składnika poprzez wytworzenie produktów ubocznych, które są przydatne dla ludzkiego gospodarza^{3,20,21}.

Do produktów ubocznych należą takie składniki jak krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (SCFAs), w tym kwas octowy, mlekowy i masłowy, powstające w wyniku degradacji niewchłoniętych poli- i oligosacharydów (OS), które są wchłaniane w okrężnicy i wykorzystywane jako źródło energii dla gospodarza^{1,14,20–22}. Szacuje się, że SCFAs zaspokajają około 10% zapotrzebowania organizmu człowieka na energię²⁰.

Ponadto drobnoustroje jelitowe syntetyzują różne zasadnicze mikroskładniki odżywcze, np. witaminę B₁₂, witaminę K i kwas foliowy, których organizm człowieka nie potrafi syntetyzować samodzielnie^{1,20,23}. Niektóre drobnoustroje są także zdolne do metabolizmu kwasów żółciowych, co stanowi krytyczny etap ponownego wykorzystania tych kwasów i zapewnienia homeostazy²⁴.

2. Obrona przed patogenami

Mikrobiota jelitowa uczestniczy w obronie organizmu przed patogenami, aktywnie ograniczając kolonizację jelita przez organizmy patogeniczne. Jest to osiągane kilkoma sposobami, w tym w wyniku:

- konkurencji o składniki odżywcze (i miejsca adhezji), aby konkurencyjnie hamować wzrost innych mikroorganizmów⁶

- wytwarzania peptydów przeciwbakteryjnych (bakteriocyn)^{1,3,6}
- ułatwiania wzrostu i modyfikacji powierzchni nabłonka²⁰, co wpływa na rozwój, strukturę i funkcję bariery nabłonkowej^{3,25}
- stymulacji układu odpornościowego (np. wytwarzania immunoglobuliny A [IgA]) w celu korygowania składu mikrobioty jelitowej³
- wpływu na ruchliwość GI²⁴

Poza ochroną, jaką drobnoustroje zapewniają przed patogenami, ważne są także mechaniczne właściwości bariery nabłonkowej. Nabłonek wyściełający jelito pokryty jest ochronną warstwą śluzu, który blokuje patogeny i minimalizuje bezpośredni kontakt drobnoustrojów z nabłonkiem²⁵, ułatwia usuwanie patogenów z jelita²² i stanowi pożywkę dla wzrostu bakterii jelitowych oraz miejsce, które mogą one skolonizować i w którym mogą wchodzić w interakcje z komórkami układu odpornościowego^{20,26,27}. U noworodków bariera nabłonkowa nie jest w pełni rozwinięta, a na okres niemowlęctwa przypada krytyczny okres jej rozwoju³.

3. Rozwój układu odpornościowego

Homeostaza immunologiczna zależy od zrównoważonej, lokalnej mikrobioty jelitowej oraz odpowiedniego czasu wprowadzenia i dawki antygenów pokarmowych. Mikrobiota jelitowa odgrywa kluczową rolę w promowaniu i kierowaniu rozwojem śluzówki oraz wrodzonego układu odpornościowego w okresie niemowlęctwa^{3,6,9,28}, co obejmuje ustalenie i regulację jelitowej bariery powierzchniowej³.

Mikrobiota jelitowa odgrywa także kluczową rolę w rozwoju adaptacyjnego układu odpornościowego, a przede wszystkim³:

- sygnalizacji rozwoju głównych podzbiorów limfocytów jelitowych, np. komórek B, efektorowych komórek T pomocniczych (Th) i regulatorowych komórek T (Treg),
- ustaleniu proporcji efektorowych komórek Th1 do Th2, która determinuje ustrojowe odpowiedzi immunologiczne.

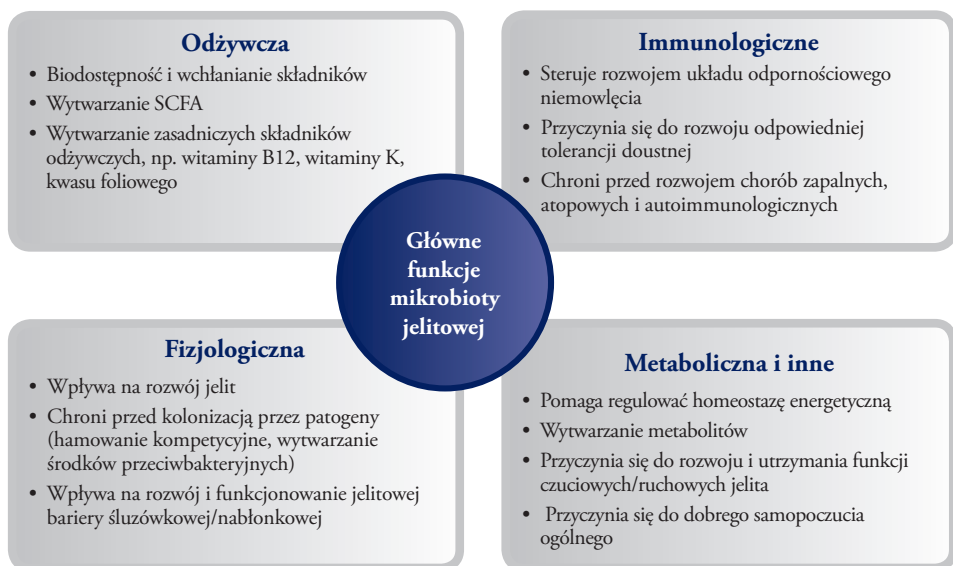
Modele zwierzęce pozwoliły powiązać wygląd i migrację zawierających mucynę komórek kubkowych z aktywacją układu odpornościowego przez kolonizujące drobnoustroje; w zdrowym jelicie bariera śluzówkowa jest dwukrotnie grubsza niż w jelicie wolnym od mikroorganizmów²⁹. Ponadto mikrobiota jelitowa wpływa na rozwój jelita dzięki roli, jaką pełni w rozwoju bogatej sieci naczyń włosowatych w kosmkach i, w konsekwencji, prawidłowej sieci naczyń krwionośnych w jelitach¹⁴.

Układ odpornościowy niemowlęcia jest niedojrzały i skłonny do odpowiedzi, w której dominują limfocyty Th2 w celu ochrony płodu w okresie ciąży. Kilka pierwszych miesięcy po narodzinach to okres większej podatności na infekcje, zanim dojdzie do zależnego od wieku dojrzewania układu odpornościowego³. Uważa się, że narażenie na różne drobnoustroje ze środowiska odgrywa ważną rolę w tym procesie dojrzewania, a dostępne publikacje sugerują, że specyficzne wczesne narażenia jelita na różne mikroorganizmy redukuje ryzyko wystąpienia chorób zapalnych, autoimmunologicznych i atopowych, np. wyprysku i astmy we wczesnym dzieciństwie³.

4. Inne efekty

Mikrobiota jelitowa uczestniczy w rozwoju i utrzymaniu homeostazy jelit¹⁰, homeostazy energetycznej²⁶ oraz czuciowych i ruchowych funkcji GI¹.

Rośnie także liczba dowodów sugerujących związek pomiędzy mikrobiotą jelitową a dobrym samopoczuciem psychicznym i zachowaniem, w tym nastrojem i reakcją na stres, za pośrednictwem osi jelito–mózg^{26,30}. Niektóre badania sugerowały istnienie związku pomiędzy stanami patologicznymi jelit a zaburzeniami psychicznymi, np. depresją³⁰.

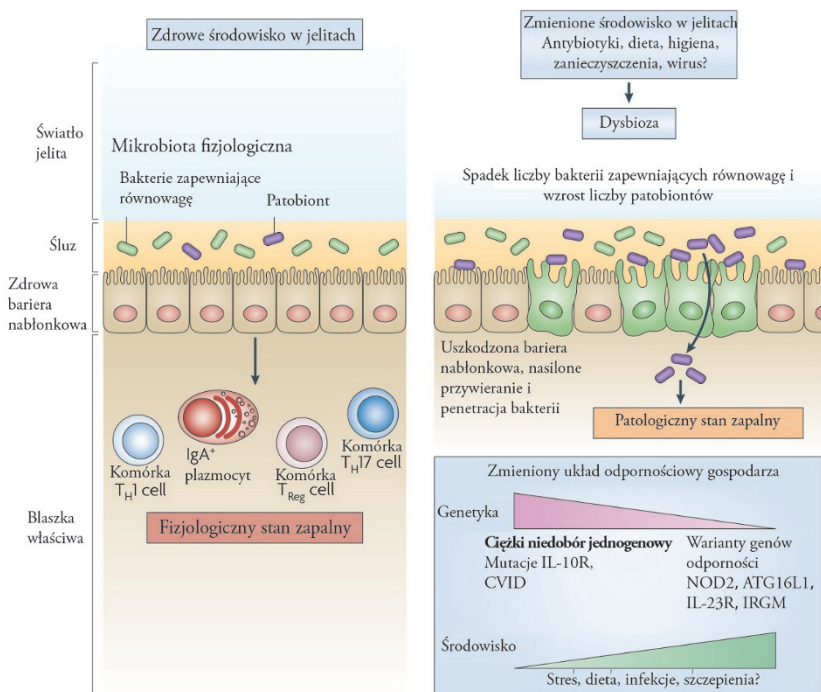


Rysunek 5. Korzystne funkcje mikrobioty jelitowej^{1,3,6,9,20,26,30}

Rola mikrobioty jelitowej w zachowaniu zdrowia i dobrego samopoczucia

Związek pomiędzy mikrobiotą jelitową a stanem zdrowia i chorobami jest widoczny od najwcześniejszych etapów życia i utrzymuje się w trakcie wzrostu i rozwoju niemowlęcia^{3,20}.

Zdrowe jelito związane jest ze zróżnicowanym, zrównoważonym, stabilnym, dobrze funkcjonującym ekosystemem mikrobiologicznym (**Rysunek 6**). Stało się oczywiste, że zaburzenie złożonej



Rysunek 6. Porównanie zdrowego i zmienionego mikrośrodowiska jelita

Przedrukowano za zgodą Macmillan Publishers Ltd: [NATURE REVIEWS IMMUNOLOGY] (Cerf-Bensussan N, Gaboriau-Routhiau V. Nat Rev Immunol. 2010;10:735–744, copyright 2010.

równowagi mikrobioty jelitowej związane jest z rozwojem różnych schorzeń, w tym metabolicznych, immunologicznych, a nawet zaburzeń psychicznych/osobowości²⁰.

Zaburzenia lub brak równowagi mikrobioty jelitowej nazywane są często “dysbiozą” – jest to stare pojęcie, które obecnie ponownie cieszy się zainteresowaniem w związku z coraz większą liczbą badań dotyczących wpływu mikrobioty jelitowej na zdrowie i choroby.

Bezpośredni wpływ dysbiozy na rosnące niemowlę może przejawiać się infekcjami, kolką i ogólnym dyskomfortem trawiennym; jednakże dysbioza może także zwiększać ryzyko wystąpienia szeregu różnych innych stanów i schorzeń, w tym alergii, chorób autoimmunologicznych, nietolerancji pokarmowej, zaburzeń trawienia (np. zespołu jelita drażliwego, IBS), autyzmu oraz, w ujęciu długoterminowym, takich stanów jak otyłość, cukrzyca i zaburzenia psychiczne, w tym lęki i depresja^{1,7,12,20,22,24,31–33}. Ten dalekosiężny wpływ odzwierciedla szerokie spektrum funkcji mikrobioty jelitowej.

W większości przypadków dokładna natura związku pomiędzy dysbiozą a stanami patologicznymi oraz to, czy dysbioza jest przyczyną, czy skutkiem, nie zostało do końca wyjaśnione^{3,24}. Jednak rosnąca liczba publikacji potwierdza bezpośredni związek, podkreślając znaczenie rozwoju i zachowania zdrowia jelit w okresie niemowlęctwa, dla zapewnienia zdrowia ogólnego i dobrego samopoczucia.

1. Alergia

Częstość występowania alergii u niemowląt bez tego problemu w wywiadzie rodzinnym wynosi około 10% i wzrasta do 20–30% u

niemowląt, których krewny pierwszego stopnia cierpi z powodu alergii³⁴. Organizmy noworodków z niedojrzałym wrodzonym i adaptacyjnym układem odpornościowym mogą być niezdolne do zainicjowania odpowiedniej odpowiedzi immunologicznej. W pierwszych miesiącach i latach po narodzinach śluzówkowy układ odpornościowy stopniowo dojrzewa wraz z rozwojem mikrobioty jelitowej niemowlęcia²⁰, co zdaje się modulować immunologiczną i zapalną odpowiedź ustroju³⁴, zapewniając coraz lepszą ochronę przed antygenami ze środowiska²⁰.

Nadwrażliwy układ odpornościowy wywołuje reakcje alergiczne, kiedy to zwykle nieszkodliwe substancje ze środowiska, nazywane alergenami, aktywują układ odpornościowy. Reakcje te są nabyte i mogą prowadzić do nadmiernej aktywacji mastocytów i bazofili przez immunoglobuliny E (IgE)³.

Badania wykazały, że niemowlęta i małe dzieci z alergią charakteryzują się innym profilem mikrobioty jelitowej niż dzieci bez alergii, przy czym różnica polega przede wszystkim na innej liczebności gatunków *Bifidobacterium*^{6,28}. W krajach zachodnich, gdzie wzrost poziomu higieny doprowadził do zmiany mikrobioty jelitowej u niemowląt, doszło w ostatnich latach do ogromnego wzrostu częstości występowania stanów alergicznych³⁵, co potwierdza teorię, że mikrobiota jelitowa uczestniczy w rozwoju układu odpornościowego.

2. Rozwój chorób metabolicznych

Jak opisano powyżej, mikrobiota jelitowa odgrywa kluczową rolę w trawieniu pokarmów i przetwarzaniu składników pokarmowych. Zaburzenie mikrobioty narusza także szlaki metaboliczne, również te związane z pobieraniem składników odżywczych. Wykazano, że zaburzenia takie związane są z

otyłością i insulinoopornością^{1,36,37}. Niektóre badania sugerują, że zmieniony skład mikrobioty w jelitach może zwiększać wydajność metabolizmu, dostarczając gospodarzowi większych ilości użytecznej energii w postaci SCFAs i cukrów, które są skutecznie odkładane w postaci tkanki tłuszczowej¹. Jedno badanie dotyczące przeszczepu mikrobioty jelitowej od osób szczupłych do biorców z zespołem metabolicznym wykazało istotną poprawę wrażliwości na insulinę po 6 tygodniach od wlewu³⁷. Niemniej jednak to, czy zmieniony skład mikrobioty jest bezpośrednią przyczyną otyłości i insulinooporności, czy też wynika z niezdrowej diety, pozostaje niejasne¹.

Związek pomiędzy brakiem zróżnicowania mikrobioty jelitowej a rozwojem chorób metabolicznych, takich jak otyłość i cukrzyca typu II oraz zmienione proporcje drobnoustrojów, wiązano z insulinoopornością³⁶. Ponadto niedawno wykazano, że pewne leki stosowane u pacjentów z cukrzycą typu II wpływają na mikrobiotę jelitową³⁸. Dysbiozę wiązano także z niealkoholowym stłuszczeniem wątroby i zespołem metabolicznym; badania na zwierzętach i badania pilotażowe na ludziach, w których probiotyki wykorzystywano do modulacji mikrobioty jelitowej, wykazały, że podejście takie jest obiecującym uzupełniającym narzędziem terapeutycznym³⁹.

3. Rozwój mózgu, zachowanie i nastroj

Wykazano, że kolonizacja drobnoustrojów u niemowlęcia zbiega się z głównymi okresami neurorozwoju, a niektóre dowody sugerują obecność związku pomiędzy przerwaniem procesu kolonizacji a zaburzeniami czynności ośrodkowego układu nerwowego z możliwością doprowadzenia do niekorzystnego wpływu na zdrowie psychiczne w przyszłości³².

Ponadto coraz więcej dowodów wskazuje, że mikroorganizmy jelitowe mogą bezpośrednio oddziaływać wzajemnie z elementami układu neurofizjologicznego gospodarza, wpływając na jego zachowanie, nastrój, reakcję na stres i zdrowie psychiczne, w tym wystąpienie lęków i depresji, za pośrednictwem osi jelito–mózg. Wydaje się, że jest to związane ze złożoną interakcją pomiędzy efektami immunologicznymi i nieimmunologicznymi³⁰.

Sugerowano, że mikrobiota jelitowa może wpływać na prawdopodobieństwo rozwoju autyzmu u dzieci. Mimo iż związek ten jest rozważany teoretycznie, dolegliwości ze strony GI są częste u dzieci z objawami autyzmu, a dzieci autystyczne charakteryzują się istotnie zmienionym składem bakterii jelitowych w porównaniu do dzieci zdrowych³³. Wiele cykli antybiotykoterapii w wywiadzie, które zaburzają równowagę komensalnych bakterii jelitowych, występuje często u dzieci z zaburzeniami ze spektrum chorób autystycznych³³.

Podjęcia terapeutyczne

Rosnące zrozumienie roli mikrobioty jelitowej w zachowaniu zdrowia i występowaniu chorób dostarcza racjonalnego, terapeutycznego celu interwencji²⁰. Dowody sugerują, że badania medyczne nie powinny koncentrować się wyłącznie na chorobach jelit, ale powinny być skierowane na zachowanie ich zdrowia poprzez pierwotne lub wtórne działania profilaktyczne¹. Stąd też jedno, coraz bardziej powszechne podejście do leczenia tych stanów wiąże się z celową modulacją składu mikrobioty jelitowej za pomocą probiotyków, prebiotyków, środków przeciwbakteryjnych lub procedur przeszczepu bakterii kałowych w celu stymulacji wzrostu zdrowszej mikrobioty^{5,12,40} (patrz **Rozdział 4**).

Stany, które mogą być związane ze zmienioną mikrobiotą jelitową^{1,7,12,20,22,24,31-33}

Wczesne dzieciństwo:

- Martwicze zapalenie jelit (NEC)
- Kolka
- Infekcje GI
- Zatwardzenie/biegunka
- Celiakia
- Biegunka związana z antybiotykami
- Alergia

Poza okresem niemowlęstwa i do dorosłości:

- Atopia (alergia) i astma
- Celiakia
- Rak jelita grubego
- Cukrzyca (typu I i typu II)
- Infekcje GI
- Niealkoholowe stłuszczenie wątroby
- Otyłość
- Zaburzenia psychiczne
- Reumatoidalne zapalenie stawów
- Zapalna choroba jelit (IBD)
- Zespół jelita drażliwego (IBS)

Rozdział w punktach

1. Drobnoustroje kolonizują praktycznie każdą powierzchnię ciała. Jelito jest najgęściej zasiedlone.
2. Jedną z głównych funkcji mikrobioty jelitowej jest ułatwienie trawienia pokarmu, wspomagane poprzez wytwarzanie ważnych składników odżywczych, np. SCFAs oraz różnych witamin i aminokwasów.
3. Mikrobiota jelitowa pełni funkcje odżywcze, metaboliczne, fizjologiczne, immunologiczne i inne oraz uczestniczy w rozwoju i utrzymaniu bariery jelitowej.
4. Odpowiednie zróżnicowanie i skład mikrobioty jelitowej ma kluczowe znaczenie dla zachowania zdrowia i dobrego samopoczucia.
5. Mikrobiota jelitowa odgrywa krytyczną rolę we wczesnym etapie rozwoju jelitowego układu odpornościowego, szkoląc go do rozpoznawania drobnoustrojów komensalnych i patogenicznych.
6. Nieprawidłowa mikrobiota jelitowa wpływa na wystąpienie wczesnej odpowiedzi immunologicznej i zwiększa ryzyko chorób alergicznych.
7. Dysbioza może być także związana ze stanami występującymi u niemowląt, np. kolką, zakażeniami GI, zatwardzeniem, biegunką i NEC.
8. Do konsekwencji niemowlęcej dysbiozy w późniejszym życiu mogą należeć: choroby atopowe, celiakia, otyłość, cukrzyca i choroby autoimmunologiczne.

Materiały źródłowe i dalsze publikacje

1. Gerritsen J, Smidt H, Rijkers GT, de Vos WM. Intestinal microbiota in human health and disease: the impact of probiotics. *Genes Nutr.* 2011;6:209–240.
2. Beck JM. ABCs of the lung microbiome. *Ann Am Thorac Soc.* 2014;11 Suppl 1:S3–S6.
3. Martin R, Nauta AJ, Amor KB, Knippels LMJ, Knol J, Garssen J. Early life: gut microbiota and immune development in infancy. *Benef Microbes.* 2010;1:367–382.
4. Aagaard K, Ma J, Antony KM, et al. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med.* 2014;6:237ra65.
5. Parfrey LW, Knight R. Spatial and temporal variability of the human microbiota. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18 Suppl 4:8–11.
6. Oozeer R, Rescigno M, Ross RP, et al. Gut health: predictive biomarkers for preventive medicine and development of functional foods. *Br J Nutr.* 2010;103:1539–1544.
7. Lee KN, Lee, OY. Intestinal microbiota in pathophysiology and management of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol.* 2014;20:8886–8897.
8. Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature.* 2010;464:59–65.
9. Purchiaroni F, Tortora A, Gabrielli M, et al. The role of intestinal microbiota and the immune system. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17:323–333.
10. Munyaka P, Khafipour E, Ghia JE. External influence of early childhood establishment of gut microbiota and subsequent health implications. *Frontiers in Pediatrics.* 2014;2:109.

11. Matamoros S, Gras-Leguen C, Le Vacon F, Potel G, de La Cochetiere MF. Development of intestinal microbiota in infants and its impact on health. *Trends Microbiol.* 2013;21:167–73.
12. Guinane CM, Cotter PD. Role of the gut microbiota in health and chronic gastrointestinal disease: understanding a hidden metabolic organ. *Therap Adv Gastroenterol.* 2013;6:295–308.
13. Westerbeek EA, van den Berg A, Lafeber HN, Knol J, Fetter WP, van Elburg RM. The intestinal bacterial colonisation in preterm infants: a review of the literature. *Clin Nutr.* 2006;25:361–368.
14. Knol J, Scholtens P, Kafka C, et al. Colon microflora in infants fed formula with galacto- and fructo-oligosaccharides: more like breast-fed infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;40:36–42.
15. Marchesi JR. Human distal gut microbiome. *Environ Microbiol.* 2011;13:3088–3102.
16. Franzosa EA, Morgan XC, Segata N, et al. Relating the metatranscriptome and metagenome of the human gut. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111:E2329–E2338.
17. Zoetendal EG, Akkermans ADL, Akkermans-van Vliet WM, et al. The host genotype affects the bacterial community in the human gastrointestinal tract. *Microb Ecol Health Dis.* 2001;13:129–134.
18. Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, Relman DA, Brown PO. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biol.* 2007;5:e177.

19. Voreades N, Kozil A, Weir TL. Diet and the development of the human intestinal microbiome. *Front Microbiol.* 2014;5:494.
20. Wopereis H, Oozeer R, Knipping K, Belzer C, Knol J. The first thousand days - intestinal microbiology of early life: establishing a symbiosis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014;25:428–438.
21. Scholtens P, Oozeer R, Martin R, Amor KB, Knol J. The early settlers: intestinal microbiology in early life. *Ann Rev Food Sci Technol.* 2012;3:425–427.
22. Binns N. International Life Sciences Institute (ILSI) Europe: Concise Monograph Series. Probiotics, prebiotics and the gut microbiota. Available at: [http://www.hablemosclaro.org/Repositorio/biblioteca/b_332_Prebiotics-Probiotics_ILSI_\(ing\).pdf](http://www.hablemosclaro.org/Repositorio/biblioteca/b_332_Prebiotics-Probiotics_ILSI_(ing).pdf).
23. LeBlanc JG, Milani C, de Giori GS, et al. Bacteria as vitamin suppliers to their host: a gut microbiota perspective. *Curr Opin Biotechnol.* 2013;24:160–168.
24. Tremaroli V, Backhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature.* 2012;489:242–9.
25. McDermott A, Huffnagle B. The microbiome and regulation of mucosal immunity. *Immunology.* 2013;142:24–31.
26. Bischoff S. Gut health: a new objective in medicine? *BMC Med.* 2011;9:24.
27. Aramugam M, Raes J, Pelletier E, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature.* 2011;473:174–180.

28. Haarman M, Knol J. Quantitative real-time PCR assays to identify and quantify fecal *Bifidobacterium* species in infants receiving a prebiotic infant formula. *Appl Environ Microbiol.* 2005;71:2318–2324.
29. Deplancke B, Gaskins HR. Microbial modulation of innate defense: goblet cells and the intestinal mucus layer. *Am J Clin Nutr.* 2001;73:1131S–1141S.
30. Lyte M. Microbial endocrinology in the microbiome-gut-brain axis: How bacterial production and utilization of neurochemicals influence behaviour. *PLoS Pathog.* 2013;9:e1003726.
31. Foster J, Neufeld K. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci.* 2013;36:305–12.
32. Borre Y, O’Keefe GW, Clarke G, et al. Microbiota and neurodevelopmental windows: implications for brain disorders. *Trends Mol Med.* 2014;20:509–518.
33. Parracho H, Bingham MO, Gibson GR, McCartney AL. Differences between the gut microflora of children with autistic spectrum disorders and that of healthy children. *J Med Microbiol.* 2005;54:987–991.
34. 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;8:4.
35. Penders J, Thijs C, van den Brandt PA, et al. Gut microbiota composition and development of atopic manifestations in infancy: the KOALA Birth Cohort Study. *Gut.* 2007;56:661–667.

36. Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature*. 2013;500:541–546.
37. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterol*. 2012;143:913–916.e7.
38. Tilg H, Moschen AR. Microbiota and diabetes: an evolving relationship. *Gut*. 2014;63:1513–1521.
39. Paoletta G, Mandato C, Pierri L, et al. Gut-liver axis and probiotics: their role in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20:15518–15531.
40. Kapel N, Thomas M, Corcos O, et al. Practical implementation of faecal transplantation. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20: 1098–1105.

Rozdział 3

Wczesna
kolonizacja jelita

Znaczenie wczesnej kolonizacji jelita u niemowląt

Wpływ wzorców wczesnej kolonizacji na skład mikrobioty u dorosłych nie został dotąd całkowicie wyjaśniony. Jednakże coraz więcej dowodów sugeruje, że proces kolonizacji przez drobnoustroje i ustalenia optymalnej symbiozy gospodarz–drobnoustrój we wczesnym okresie niemowlęctwa ma zasadniczy wpływ na zdrowie we wczesnym dzieciństwie oraz przez całe życie, korzystnie wpływając na dojrzewanie jelit, rozwój odporności, funkcje fizjologiczne i metabolizm¹.

I odwrotnie, jak opisano w **Rozdziale 2**, rosnąca liczba dowodów sugeruje, że brak równowagi lub zaburzenie liczebności i zróżnicowania mikrobioty jelitowej niemowlęcia z jakiegokolwiek przyczyny może być związane z wieloma chorobami i zaburzeniami w ujęciu krótko- i długoterminowym, w tym chorobami immunologicznymi, metabolicznymi oraz atopowymi². W związku z tym lepsze poznanie procesu kolonizacji i składu mikrobioty nie jest tylko problemem akademickim, ale ma potencjalnie ogromne znaczenie praktyczne³ oraz podkreśla konieczność ustalenia i zachowania zdrowej mikrobioty jelita w okresie niemowlęctwa.

Ustalenie mikrobioty jelitowej we wczesnym dzieciństwie

1. Cięża

Intensywny okres rozwoju jelit zachodzi *in utero* i wpływają na niego czynniki genetyczne, a także czynniki matczyne, w tym stan zdrowia i status odżywienia^{1,4}.

Do niedawna GI płodu uznawany był za jałowy; jednakże w ostatnim dziesięcioleciu niewielkie stężenia kilku gatunków komensalnych bakterii wykryto w krwi pępowinowej, płynie owodniowym, łożysku i smółce^{5,6}, co sugeruje niewielkie narażenie na drobnoustroje *in utero*^{5,7}. Niemniej jednak kilka badań wykazało większą kolonizację płynu owodniowego u kobiet, u których poród wystąpił przed terminem, co sugeruje, że istnieje związek pomiędzy zasiedleniem płynu owodniowego a wiekiem ciążowym przy porodzie⁸.

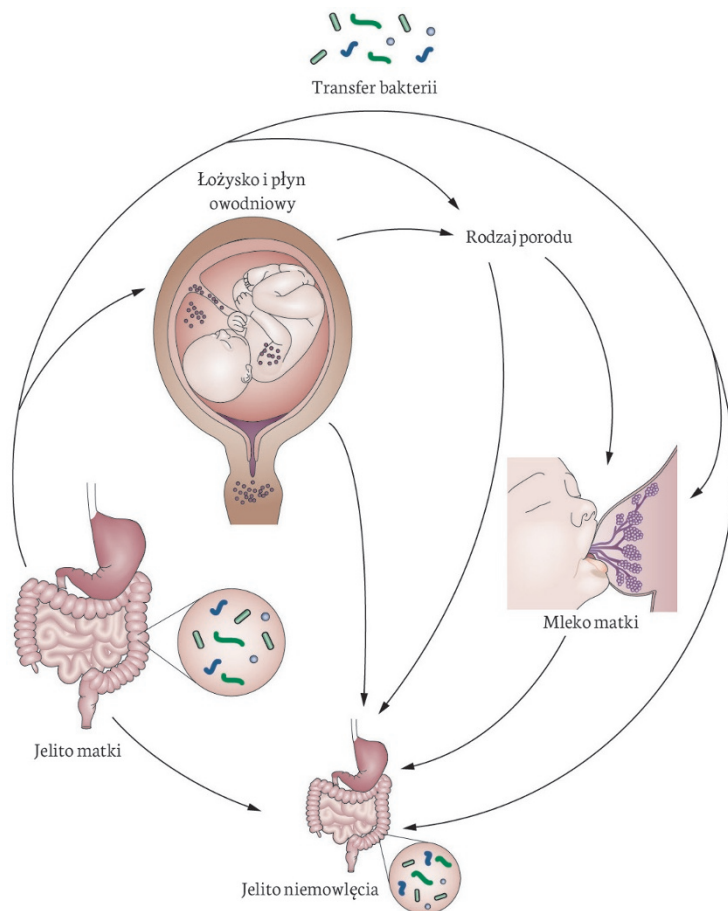
Do prenatalnych czynników matczynych, jakie mogą wpływać na postnatalny rozwój mikrobioty jelitowej niemowlęcia, należą stres, dieta (w tym suplementacja) w późnym okresie ciąży, wskaźnik masy ciała matki, status palenia tytoniu oraz status socjoekonomiczny^{2,7}.

2. Poród

W trakcie porodu i bezpośrednio po nim pionierskie bakterie wprowadzane są do organizmu niemowlęcia, a w jelicie rozpoczyna się ustalanie nowego ekosystemu drobnoustrojów⁴ (**Rysunek 7** i **Rysunek 8**). Wydaje się, że wstępna kolonizacja jelita niemowlęcia wynika w dużej mierze z narażenia na drobnoustroje w środowisku, w tym mikroorganizmy obecne w pochwie, kale i na skórze matki^{1,7,9,10}.

Rodzaj porodu wpływa na skład mikrobioty jelitowej niemowlęcia; wśród niemowląt urodzonych naturalnie obserwuje się skład drobnoustrojów podobny do występującego w kanale rodym, podczas gdy u dzieci urodzonych przez cięcie cesarskie skład mikrobioty bardziej przypomina ten obserwowany na skórze matki i w środowisku szpitalnym, odzwierciedlając kontakt z personelem i innymi noworodkami^{2,9–12}. Niemowlęta urodzone

drogą cięcia cesarskiego charakteryzują się mniej zróżnicowaną florą bakteryjną i mniejszą liczbą bakterii niż niemowlęta urodzone drogą naturalną, przy czym występuje u nich więcej gatunków *Staphylococcus*, *Corynebacterium* i *Propionibacterium* oraz mniejsza liczba *Bifidobacterium* lub ich całkowity brak¹¹.



Rysunek 7. Drobnoustroje matki przekazywane są dziecku w trakcie ciąży, porodu i karmienia piersią
 Przedrukowano za zgodą Macmillan Publishers Ltd: [NATURE REVIEWS GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY] (Rautava S, Luoto R, Salminen S, Isolauri E. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2012;9:565–576.

Profilaktyczna antybiotykoterapia – standard opieki w wielu krajach na świecie oraz w wielu wytycznych dotyczących cięcia cesarskiego – i niższe prawdopodobieństwo karmienia piersią odgrywają także istotną rolę w zmienionej pod względem składu mikrobiocie u niemowląt urodzonych drogą cięcia cesarskiego⁶, co wpływa na mniejszą liczebność *Bifidobacterium*. Opóźnione karmienie piersią może także wpływać na nieprawidłowe wzorce kolonizacji⁶.

Wykazano, że mikrobiota jelitowa niemowląt urodzonych w wyniku cięcia cesarskiego ostatecznie osiąga stan obserwowany u dzieci urodzonych naturalnie, zarówno pod względem stabilności jak i różnorodności¹¹. Jednakże te nieprawidłowe wzorce kolonizacji występują w krytycznym okresie rozwoju immunologicznego i metabolicznego. W związku z tym u niemowląt urodzonych poprzez cięcie cesarskie mogą występować długotrwałe konsekwencje. W kilku badaniach podkreślono, że zmiany dotyczące drobnoustrojów obserwowane u niemowląt urodzonych poprzez cesarskie cięcie są związane z podwyższonym ryzykiem różnych chorób, w tym astmy, wyprysku, alergii, otyłości, przewlekłych immunologicznych chorób zapalnych i cukrzycy typu I^{2,13}.

3. Niemowlęstwo: 0–12 miesięcy

Bezpośrednio po urodzeniu, leżąc na brzuchu matki, niemowlę ekspozowane jest na mikrobiotę obecną na jej skórze i w jamie ustnej². Wykazano, że na kolonizację jelita wpływają także patogeny ze środowiska szpitalnego¹⁴. Nawet drobnoustroje obecne we wdychanym powietrzu, które przenoszone są do jelita z jamy nosowo-gardłowej i górnych dróg oddechowych, mają wpływ na mikrobiotę jelitową¹⁵.

Wczesna ekspozycja żywieniowa za pośrednictwem mleka matki lub mleka modyfikowanego stanowi główny element decydujący

o składzie mikrobioty jelitowej^{1,6,9} (patrz **Rozdział 4**). Mleko matki zawiera “prebiotyczne” OS – rozpuszczalne, ale niestrawne węglowodany, które docierają do okrężnicy w postaci niezmienionej. Wiadomo o nich, że selektywnie stymulują wzrost bakterii jelitowych, które mogą mieć korzystny wpływ na zdrowie niemowlęcia⁶.

Istotną rolę odgrywają także bakterie występujące w mleku matki, w tym *Bifidobacterium*, gronkowce, paciorkowce oraz bakterie kwasu mlekowego^{6,16}. Uważa się, że drobnoustroje docierają do mleka matki drogami endogennymi i/lub poprzez wprowadzenie do sutka przez niemowlę, które miało kontakt z mikrobiotą w kanale rodnym i mikrobiotą kałową w trakcie porodu⁶. W porównaniu do niemowląt karmionych wyłącznie naturalnie mikrobiota kałowa u niemowląt karmionych mlekiem modyfikowanym charakteryzuje się mniejszym zróżnicowaniem populacji *Bifidobacterium*¹⁷.

Po wstępnej inokulacji i kolonizacji bakteryjnej dochodzi do gwałtownych i istotnych zmian w ilości i zróżnicowaniu bakterii, kiedy niemowlę nabywa szerszy zakres gatunków drobnoustrojów ze środowiska, ostatecznie tworząc unikalny i stabilny ekosystem drobnoustrojów w jelicie^{1,18} (patrz **Rozdział 4**).

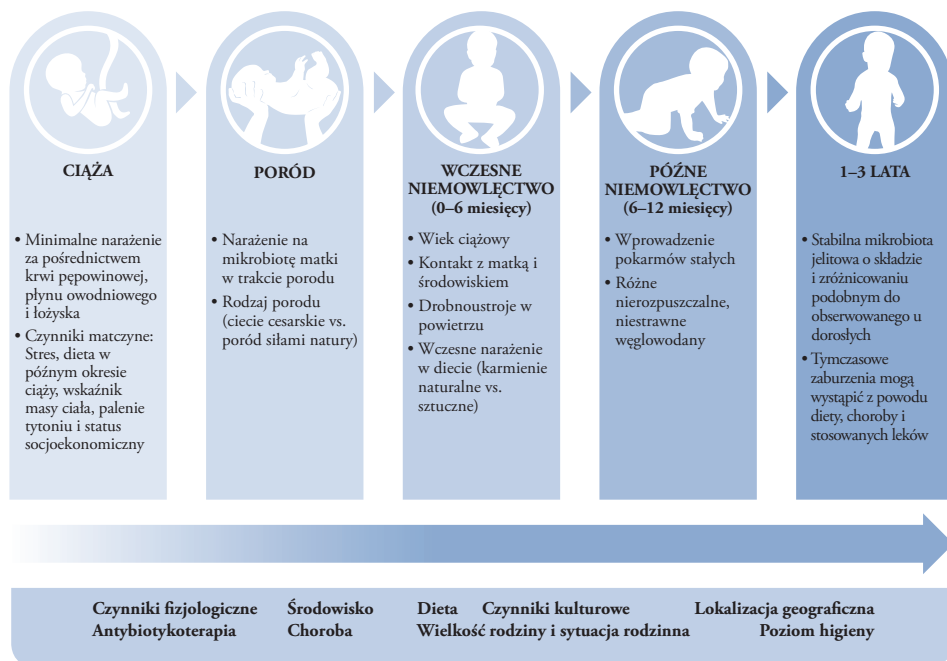
Kolejnym głównym etapem rozwoju mikrobioty jelitowej niemowlęcia jest wprowadzenie pokarmów stałych¹¹. Zazwyczaj po upływie 4 do 6 miesięcy przyjmowania samego mleka niemowlętom w krajach rozwiniętych stopniowo wprowadza się pokarmy stałe, w tym owoce, warzywa i produkty zbożowe, przy czym wszystkie z nich zawierają *nierozpuszczalne*, niestrawne węglowodany⁶. Wprowadzenie tych bardziej złożonych pokarmów wspiera kolonizację jelit niemowlęcia rosnącą liczbą zróżnicowanych bakterii⁶.

4. Wczesne dzieciństwo: 1–3 lata

W tym okresie nadal kształtuje się mikrobiota jelitowa, co jest zgodne z ustaleniem się zróżnicowanej diety stałej¹⁹. Mniej więcej do ukończenia 3. roku życia zróżnicowanie i złożoność mikrobioty jelitowej ustala się i przypomina tę obserwowaną u dorosłych^{4,6,9,20,21}. Mimo to mikrobiota jelitowa może nadal podlegać przejściowym zaburzeniom – wywołanym np. dietą, chorobą czy stosowanymi lekami¹⁹.

Czynniki ogólne wpływające na wczesną kolonizację

W trakcie opisanych powyżej etapów rozwoju w kolonizacji jelita i rozwoju mikrobioty jelitowej we wczesnym dzieciństwie uczestniczy szereg innych czynników fizjologicznych, środowiskowych i kulturowych (**Rysunek 8**)^{1,18}. Mogą do nich należeć: skłonności genetyczne, wielkość rodziny (rodzeństwo), kultura, lokalizacja geograficzna (kraje rozwinięte vs. kraje rozwijające się; obszary miejskie vs. obszary wiejskie), wczesne narażenie na kontakt ze zwierzętami, poziom higieny, infekcje i antybiotykoterapie oraz wiek ciążowy^{2,6,7,11,19,22}.



Rysunek 8. Źródła kolonizacji drobnoustrojów i czynniki wpływające na rozwój mikrobioty jelitowej we wczesnym dzieciństwie

Wpływ ciąży na mikrobiotę jelitową matki

W trakcie ciąży organizm matki podlega istotnym zmianom hormonalnym, immunologicznym i metabolicznym. Wzrost ilości tkanki tłuszczowej u matki obserwowany jest w pierwszym trymestrze ciąży i uważa się, że pomaga on przygotować się organizmowi ciężarnej na wyższe zapotrzebowanie energetyczne w okresie ciąży i laktacji. Ponadto ograniczona wrażliwość na insulinę obserwowana jest na późniejszych etapach ciąży, co może być związane ze zmianami statusu immunologicznego²³. Jednocześnie miano bakterii w jelitach matki wzrasta pomiędzy pierwszym i trzecim trymestrem ciąży z jednoczesną znaczącą zmianą składu mikrobioty, prowadzącą do ograniczenia zróżnicowania drobnoustrojów w jelitach kobiety. Do trzeciego

trymestru występuje istotne zróżnicowanie pomiędzy ciężarnymi pod względem składu mikrobioty jelitowej²³.

Ostatnie dowody dotyczące osób niebędących w ciąży sugerują, że zaburzenia mikrobioty jelitowej odgrywają kluczową rolę w rozwoju chorób metabolicznych, w tym indukcji stanu zapalnego, przyrostu masy ciała i ograniczonej wrażliwości na insulinę. W kontekście ciąży, mimo iż niektóre dowody przedkliniczne sugerują istnienie związku pomiędzy zmianami mikrobioty jelitowej matki i statusem metabolicznym/immunologicznym, dokładny związek i mechanizmy pozostają niejasne²³.

Wpływ antybiotyków na mikrobiotę niemowlęcia

Antybiotykoterapia u niemowląt jest silnie związana z zaburzeniami mikrobioty jelitowej^{2,6,24}. Jednak różnice w swoistości antybiotyków, dawkowaniu, długości cyklu leczenia i drodze podawania sprawiają, że takie zmiany trudno jest przewidywać i interpretować⁶.

Badania wykazały, że jedna trzecia gatunków bakterii składających się na mikrobiotę może ulec zaburzeniu po zastosowaniu niektórych antybiotyków oraz że te zasadnicze zmiany mogą utrzymywać się u niemowląt przez kilka tygodni lub miesięcy^{24,25}. Zasadniczo wydaje się, że antybiotykoterapia opóźnia i zakłóca oczekiwane wzorce wczesnej kolonizacji gatunków *Bifidobacterium* i *Lactobacillus* oraz umożliwia nadmierny wzrost takich gatunków jak *Proteobacteria*^{2,6,26}. Ostatnie dowody sugerują brak przywrócenia prawidłowej mikrobioty jelitowej po 4. tygodniach i tylko częściowy powrót do stanu prawidłowego po upływie 8. tygodni. Efekty długotrwałe są nieznane²⁶.

Opóźnienie kolonizacji jelita i zmianę składu mikrobioty jelitowej obserwowano także u niemowląt, których matki otrzymywały

antybiotyki w okresie okołoporodowym i/lub w trakcie karmienia piersią^{2,6}. Niemniej jednak zasadniczo zmiany te nie wydawały się utrzymywać po wprowadzeniu pokarmów stałych⁶.

Jednak, jak opisano w **Rozdziale 2**, podczas gdy wywołane przez antybiotyki zmiany wydają się być tymczasowe, istnieją dowody sugerujące, że są one związane z rozwojem chorób immunologicznych i innych w ujęciu długoterminowym⁶.

Wcześnieiki i niemowlęta o niskiej urodzeniowej masie ciała

Krótsza ciąża wydaje się być związana z opóźnieniem kolonizacji jelita i mniejszym zróżnicowaniem drobnoustrojów po urodzeniu – widoczna jest zwłaszcza mniejsza liczebność korzystnych *Bifidobacterium* – w porównaniu z niemowlętami urodzonymi o czasie. Może to być przyczyna lub efekt przedwczesnego porodu^{2,6,11,27,28}.

W kombinacji z niedojrzałą strukturą jelita i funkcjami immunologicznymi słuźówki²⁷ do czynników, które mogą prowadzić do opóźnienia lub zakłócenia kolonizacji bakterii u wcześniaków, zaliczamy: częste stosowanie całkowitego żywienia pozajelitowego²⁷, opóźnione żywienie dojelitowe²⁹, aseptyczne środowisko oddziały intensywniej opieki neonatologicznej^{6,27,30}, częste podawanie antybiotyków po porodzie^{6,29,30} i inne czynniki, np. długotrwałe przerwanie błon i narażenie na patogeny w otoczeniu²⁹. Ponadto stosowanie antybiotyków w trakcie porodu i cięcia cesarskiego jest częstsze u matek wcześniaków, co może wpływać na kolonizację przy urodzeniu^{3,31}. Wykazano, że pod względem zaburzeń kolonizacji jelit niemowlęcia efekt pojedynczej, śródporodowej dawki antybiotyku podanej matce jest co najmniej taki sam jak efekt wielu dawek podanych niemowlęciu po porodzie^{3,31}.

Nieprawidłowa mikrobiota jelitowa była zaangażowana w rozwój posocznicy u noworodków oraz wielu zaburzeń GI u niemowląt, w tym NEC^{6,32–38}. W szczególności wczesne empiryczne stosowanie antybiotyków prowadzące do trwałej supresji zróżnicowania drobnoustrojów oraz zwiększonego ryzyka nadmiernego wzrostu mikroorganizmów patogenicznych wraz z nadmierną i niekontrolowaną reakcją niedojrzałego układu odpornościowego wydają się być głównymi czynnikami sprawczymi^{27,33,34}. Ponadto u wcześniaków dłuższe leczenie antybiotykami wiązano z podwyższonym ryzykiem NEC³⁹. Wysokie występowanie niektórych patogenów obserwowano u wcześniaków, u których wystąpiła posocznica lub NEC^{27,34,37,38}.

Poza potencjalnym wpływem na chorobowość i umieralność u wcześniaków³⁶ opóźnienie ustalenia mikrobioty jelitowej może być związane z efektami długotrwałymi, np. zaburzeniami odporności i alergią oraz opóźnieniem neurorozwojowym²¹. Ponadto niemowlęta o niskiej masie urodzeniowej mogą być bardziej zagrożone otyłością i chorobami metabolicznymi w późniejszym życiu, co wydaje się być związane z ich mikrobiotą jelitową²¹.

Duża metaanaliza badań dotyczących wcześniaków wykazała, że wsparcie ustalania się mikrobioty jelitowej za pomocą probiotyków ograniczało ryzyko nietolerancji pokarmowej, NEC, długotrwałej hospitalizacji oraz redukowało umieralność z wszystkich przyczyn²⁹. Badania wykazały istnienie pozytywnego związku pomiędzy zróżnicowaniem mikrobioty jelitowej a prawidłowym przyrostem masy ciała niemowlęcia, co sugeruje, że wspieranie rozwoju mikrobioty jelitowej może ułatwiać wyrównanie wzrostu u wcześniaków. Jednak jak dotąd nie zostało to jednoznacznie wykazane⁶.

Rozdział w punktach

1. Sposób, w jaki mikrobiota jelitowa niemowlęcia rozwija się we wczesnym dzieciństwie, może mieć istotny wpływ na jego zdrowie i dobre samopoczucie. Dysbioza w okresie niemowlęctwa wiązana była z szeregiem zaburzeń krótkotrwałych, w tym zakażeniami GI, koliką, zatwardzeniem i ogólnym dyskomfortem trawiennym.
2. Dowody sugerują, że niewielka ekspozycja na bakterie może zachodzić przed urodzeniem poprzez płyn owodniowy i łożysko, jednak zasadnicza część procesu kolonizacji odbywa się w trakcie porodu i po urodzeniu poprzez kontakt z matką i środowiskiem.
3. Karmienie naturalne odgrywa ważną rolę w rozwoju mikrobioty jelitowej.
4. Bifidobacterium to główny gatunek występujący u niemowląt karmionych piersią. W większości przypadków odchylenia od prawidłowej, stabilnej mikrobioty jelitowej u niemowląt związane są ze spadkiem stężeń Bifidobacterium.
5. Wprowadzenie pokarmów stałych około 4 do 6 miesiąca życia to drugi główny przełom w rozwoju mikrobioty jelitowej, który prowadzi do wzrostu liczebności i zróżnicowania różnych gatunków mikroorganizmów.
6. Na rozwój mikrobioty jelitowej niemowlęcia wpływa wiele czynników: czynniki prenatalne, np. wskaźnik masy ciała matki oraz długość ciąży; czynniki okołoporodowe, np. rodzaj porodu; i czynniki postnatalne, np. sposób karmienia, stosowanie antybiotyków oraz środowisko rodzinne niemowlęcia.

Materiały źródłowe i dalsze publikacje

1. Wopereis H, Oozeer R, Knipping K, Belzer C, Knol J. The first thousand days – intestinal microbiology of early life: establishing a symbiosis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014; 25:428–438.
2. Munyaka P, Khafipour E, Ghia JE. External influence of early childhood establishment of gut microbiota and subsequent health implications. *Front Pediatr.* 2014;2:109.
3. DiGiulio DB. Prematurity and perinatal antibiotics: a tale of two factors influencing development of the neonatal gut microbiota. *J Pediatr.* 2015;166:515–517.
4. Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, Relman DA, Brown PO. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biol.* 2007;5:e177.
5. Thum C, Cookson AL, Otter DE, et al. Can nutritional modulation of maternal intestinal microbiota influence the development of the infant gastrointestinal tract? *J Nutr.* 2012;142:1921–1928.
6. Scholtens P, Oozeer R, Martin R, Amor KB, Knol J. The early settlers: intestinal microbiology in early life. *Ann Rev Food Sci Technol.* 2012;3:425–427.
7. Martin R, Nauta AJ, Amor KB, Knippels LMJ, Knol J, Garssen J. Early life: gut microbiota and immune development in infancy. *Benef Microbes.* 2010;1(4):367–382.
8. Fujimura KE, Slusher NA, Cabana MD, Lynch SV. Role of the gut microbiota in defining human health. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010;8:435–454.
9. Parfrey LW, Knight R. Spatial and temporal variability of the human microbiota. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18 Suppl 4:8–11.

10. Makino H, Kushiro A, Ishikawa E, et al. Transmission of intestinal *Bifidobacterium longum* subsp. *longum* strains from mother to infant, determined by multilocus sequencing typing and amplified fragment length polymorphism. *Appl Environ Microbiol.* 2011;77:6788–6793.
11. Clarke G, O'Mahony SM, Dinan TG, Cryan JF. Priming for health: gut microbiota acquired in early life regulates physiology, brain and behaviour. *Acta Paediatrica.* 2014;103:812–819.
12. Makino H, Kushiro A, Ishikawa E, et al. Mother-to-infant transmission of intestinal *Bifidobacterial* strains has an impact on the early development of vaginally delivered infant's microbiota. *PLoS One.* 2013;8:e78331.
13. Sevelsted A, Stokholm J, Bønnelykke K, Bisgaard H. Cesarean section and chronic immune disorders. *Pediatrics.* 2015;135:e92–e98.
14. Taft DH, Ambalavanan N, Schibler KR, et al. Intestinal microbiota of preterm infants differ over time and between hospitals. *Microbiome.* 2014;2:36.
15. McDermott A, Huffnagle B. The microbiome and regulation of mucosal immunity. *Immunology.* 2013;142:24–31.
16. Haarman M, Knol J. Quantitative real-time PCR assays to identify and quantify fecal *Bifidobacterium* species in infants receiving a prebiotic infant formula. *Appl Environ Microbiol.* 2005;71:2318–2324.
17. Gerritsen J, Smidt H, Rijkers GT, de Vos WM. Intestinal microbiota in human health and disease: the impact of probiotics. *Genes Nutr.* 2011;6:209–240.

18. Matamoros S, Gras-Leguen C, Le Vacon F, Potel G, de La Cochetiere MF. Development of intestinal microbiota in infants and its impact on health. *Trends Microbiol.* 2013;21:167–173.
19. Voreades N, Kozil A, Weir TL. Diet and the development of the human intestinal microbiome. *Front Microbiol.* 2014;5:494.
20. Guinane CM, Cotter PD. Role of the gut microbiota in health and chronic gastrointestinal disease: understanding a hidden metabolic organ. *Therap Adv Gastroenterol.* 2013;6: 295–308.
21. Groer MW, Luciano AA, Dishaw LJ, et al. Development of the preterm infant gut microbiome: a research priority. *Microbiome.* 2014;2:38.
22. Oozeer R, Rescigno M, Ross RP, et al. Gut health: predictive biomarkers for preventive medicine and development of functional foods. *Br J Nutr.* 2010;103:1539–1544.
23. Koren O. Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy. *Cell.* 2012;150; 470–480.
24. Bischoff S. Gut health: a new objective in medicine? *BMC Med.* 2011;9:24.
25. Tanaka S, Kobayashi T, Songjinda P, et al. Influence of antibiotic exposure in the early postnatal period on the development of intestinal microbiota. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2009;56:80–87.

26. Fouhy F, Guinane CM, Hussey S, et al. High-throughput sequencing reveals the incomplete, short-term recovery of infant gut microbiota following parenteral antibiotic treatment with ampicillin and gentamicin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56:5811–5820.
27. Cilieborg MS, Boye M, Sangild PT. Bacterial colonization and gut development in preterm neonates. *Early Hum Dev.* 2012;88 Suppl 1:S41–S49.
28. Rougé C, Goldenberg O, Ferraris L, et al. Investigation of the intestinal microbiota in preterm infants using different methods. *Anaerobe.* 2010;16:362–370.
29. Unger S, Stintzi A, Shah P, Mack D, O'Connor DL. Gut microbiota of the very-low-birth-weight infant. *Pediatr Res.* 2015;77:205–213.
30. Westerbeek EA, van den Berg A, Lafeber HN, Knol J, Fetter WP, van Elburg RM. The intestinal bacterial colonisation in preterm infants: a review of the literature. *Clin Nutr.* 2006;25:361–368.
31. Arbolea S, Sánchez B, Milani C, et al. Intestinal microbiota development in preterm neonates and effect of perinatal antibiotics. *J Pediatr.* 2015;166:538–44.
32. Aujoulat F, Roudière L, Picaud JC, et al. Temporal dynamics of the very premature infant gut dominant microbiota. *BMC Microbiol.* 2014;14:2320.
33. Greenwood C, Morrow AL, Lagomarcino AJ, et al. Early empiric antibiotic use in preterm infants is associated with lower bacterial diversity and higher relative abundance of *Enterobacter*. *J Pediatr.* 2014;165:23–29.

34. Madan JC, Salari RC, Saxena D, et al. Gut microbial colonisation in premature neonates predicts neonatal sepsis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2012;97:F456–F462.
35. Mai V, Young CM, Ukhanova M, et al. Fecal microbiota in premature infants prior to necrotizing enterocolitis. *PLoS One.* 2011;6:e20647.
36. Morrow AL, Lagomarcino AJ, Schibler KR, et al. Early microbial and metabolomic signatures predict later onset of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Microbiome.* 2013;1:13.
37. Torrazza RM, Ukhanova M, Wang X, et al. Intestinal microbial ecology and environmental factors affecting necrotizing enterocolitis. *PLoS One.* 2013;8:e83304.
38. Stewart CJ, Marrs EC, Magorrian S, et al. The preterm gut microbiota: changes associated with necrotizing enterocolitis and infection. *Acta Paediatr.* 2012;101:1121–1127.
39. Kuppala VS, Meinzen-Derr J, Morrow AL, Schibler KR. Prolonged initial empirical antibiotic treatment is associated with adverse outcomes in premature infants. *J Pediatr.* 2011;159:720–725.

Rozdział 4

Żywienie i zdrowie
jelit we wczesnym
dzieciństwie

Jak opisano w **Rozdziale 3**, pierwszy rok życia dziecka to okres kluczowy dla programowania układu odpornościowego i ustalenia mikrobioty jelitowej na całe życie. Sposób karmienia i inne czynniki, na które narażone jest dziecko, np. choroby i antybiotykoterapia, mogą mieć bezpośredni wpływ na skład mikrobioty jelitowej oraz integralność nabłonka jelit¹.

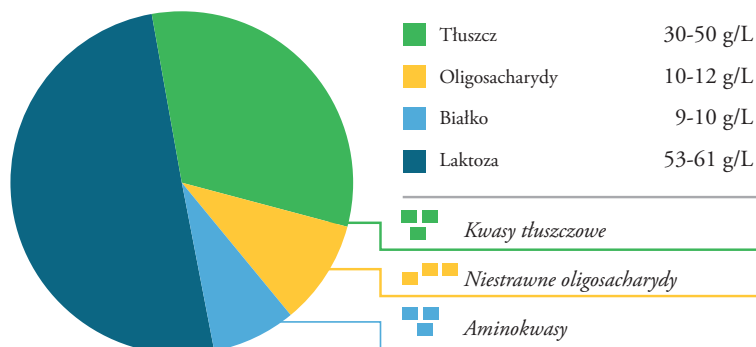
Skład mleka matki

Mleko matki zapewnia optymalne odżywienie dla wzrostu i zdrowego rozwoju niemowlęcia, ponieważ zawiera wiele substancji odżywczych i ochronnych, dostosowanych do potrzeb dziecka^{1–3}. Karmienie naturalne to jeden z czynników silnie związanych z mniejszą częstością występowania chorób zakaźnych i alergii w okresie niemowlęctwa i dzieciństwa dzięki jego wkładowi w rozwój zdrowych jelit i mikrobioty rezydującej oraz rozwój układu odpornościowego^{4–8}. Karmienie piersią jest także związane z optymalnym rozwojem mózgu i narządu wzroku^{6–8}.

W dłuższej perspektywie karmienie naturalne ma także ważny wpływ na zdrowie publiczne. Mleko matki ma korzystny wpływ na wchłanianie i metabolizm składników pokarmowych. Wykazano także, że jest związane z niższym ryzykiem chorób metabolicznych, np. otyłością, nadciśnieniem i hipercholesterolemią w późniejszym życiu^{6–8}.

Skład mleka matki dynamicznie zmienia się w okresie laktacji w zależności od potrzeb żywieniowych niemowlęcia na różnych etapach⁹ i podlega zmianom związanym z dietą matki, co podkreśla znaczenie dobrego stanu jej odżywienia³. Najlicniejszą grupą związków w mleku matki są węglowodany (głównie laktoza i OS) oraz kwasy tłuszczowe, co odzwierciedla jego zasadniczą

rolę odżywczą (**Rysunek 9**). Do innych składników należą: oligosacharydy mleka matki (HMOS), drobnoustroje, nukleotydy, immunoglobuliny, komórki odpornościowe, cytokiny, lizozym, laktoferyna i inne czynniki immunomodulujące^{1,3}.



Rysunek 9. Skład mleka matki

Według Newburg DS, Neubauer SH. W: Jensen RG (red.): *Human milk composition*, Academic Press 1995;273–349.

Laktoferyna to glikoproteina, która wiąże żelazo w mleku i jelitach, ograniczając jego dostępność dla patogenów, i która może także zapobiegać wiązaniu się patogenów do bariery jelitowej¹⁰. Cytokiny, przeciwciała i lizozym to elementy dojrzałego układu odpornościowego. Podobnie jak laktoferyna przeciwciała w mleku matki zapobiegają wiązaniu się patogenów z barierą jelitową, podczas gdy lizozym może bezpośrednio atakować ściany komórek bakteryjnych, a cytokiny ograniczają stan zapalny w jelicie (**Tabela 1**). Ponieważ rozwój adaptacyjny układu odpornościowego wymaga czasu, noworodki są początkowo zależne od wrodzonego układu odpornościowego jelita, na który wpływają częściowo bioaktywne związki obecne w mleku matki¹⁰.

Tabela 1. Obecne w mleku matki związki o właściwościach immunologicznych¹¹

Substancje przeciwbakteryjne		
Immunoglobuliny: sIgA, sIgG, sIgM	Haptokoryna	Leukocyty i cytokiny matki
Laktoferyna, laktoferrycyna B i H	Mucyny	sCD14
Lizozym	Laktadheryna	Dopełniacz i receptory dopełniacza
Laktoperoksydaza	Wolny fragment wydzielniczy	β-defensyna-1
Przeciwciała hydrolizujące nukleotydy	OS i prebiotyki	Receptory Toll-like
K-kazeina i α-laktalbumina	Kwasy tłuszczowe	Czynnik Bifidus
Substancje warunkujące tolerancję/stymulujące rozwój		
Cytokiny: IL-10 i TGF-β	Przeciwciała antyidiotypowe	
Substancje warunkujące rozwój odporności		
Makrofagi	Czynniki wzrostu	Nukleotydy
Neutrofile	Hormony	Cząstki adhezyjne
Limfocyty	Peptydy mleka	
Cytokiny	Długołańcuchowe wielonienasycone kwasy tłuszczowe	
Substancje przeciwzapalne		
Cytokiny: IL-10 i TGF-β	Cząstki adhezyjne	Laktoferyna
Antagonista receptora IL-10	Długołańcuchowe wielonienasycone kwasy tłuszczowe	sCD14
Receptory TGF-α i IL-6	Hormony i czynniki wzrostu	Osteoprotegeryna

IL, interleukina; OS, oligosacharydy; sCD14, rozpuszczalny antygen różnicowania komórkowego 14; sIg, immunoglobulina surowicy; TGF, transformujący czynnik wzrostu

Mleko matki zawiera także komórki układu odpornościowego, np. makrofagi¹⁰. Wraz z innymi elementami układu odpornościowego komórki układu odpornościowego są szczególnie liczne w mleku wytwarzanym tuż przed i po porodzie, znanym jako siara¹⁰. Poza dostarczeniem dziecku ważnych bakterii komensalnych i ochroną przed patogenami pewne składniki mleka matki bezpośrednio stymulują układ odpornościowy noworodka¹.

Oligosacharydy mleka matki

Przeprowadzono rozległe badania dotyczące korzystnego wpływu HMOS na zdrowie niemowląt². HMOS w mleku matki to jeden z przykładów naturalnych prebiotyków – niestrawnych składników komórkowych, które aktywnie wspierają wzrost korzystnych drobnoustrojów w jelitach. HMOS to grupa ponad 1000 zróżnicowanych pod względem strukturalnym cząsteczek węglowodanów, które wspierają wzrost niektórych bakterii, w tym *Bifidobacterium*⁵. Jak wspomniano w **Rozdziale 2** bakterie te mogą wykorzystywać HMOS jako źródło energii, a fermentacja HMOS w okrężnicy przez bakterie komensalne zapewnia gospodarzowi przydatne produkty uboczne, w tym SCFAs^{12–15}. Ten prebiotyczny efekt uznawany jest za szczególnie korzystny u niemowląt, ponieważ pomaga w ukształtowaniu się zdrowej mikrobioty jelitowej stymulującej rozwój układu odpornościowego i metabolizmu¹⁶. Ponadto HMOS wiąże patogeny, zapobiegając ich adhezji do powierzchni śluzówki^{1,4,12}.

Wzorce HMOS wykazują indywidualne różnice u matek, co związane jest z określonymi enzymami kodowanymi przez niewielką liczbę znanych genów¹⁷. Znane są cztery grupy HMOS skorelowane z genetycznymi podstawami układu grup krwi Lewisa¹⁷. Wzorce HMOS zmieniają się także w okresie laktacji u danej matki^{17,18}. W związku z tym na poziom ochrony

związanej z HMOS wpływają złożone zależności pomiędzy takimi czynnikami, jak genotyp matki, genotyp niemowlęcia oraz narażenie niemowlęcia na określony zestaw patogenów¹⁹.

Mleko matki zawiera 20–23 g/l (siara) i 12–13 g/l (mleko dojrzałe) wolnych HMOS²⁰. Jest to ilość od 10- do 100-krotnie przekraczająca stężenie OS w mleku krowim. Ponadto strukturalna różnorodność frakcji OS w mleku matki jest większa niż obserwowana w mleku krowim. W związku z wieloma strukturami rdzenia i wieloma miejscami wiązania w każdym rdzeniu, HMOS występują w wielu izoformach. Kombinacja tych możliwości pozwala teoretycznie uzyskać 1000 różnych HMOS¹⁹.

Zalety krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych

SCFAs zapewniają niemowlęciu-gospodarzowi kilka głównych korzyści, w tym:

- Przydatność jako wchłaniane źródło energii¹³⁻¹⁵
- Obniżanie pH jelit, co stymuluje wzrost kilku bakterii komensalnych preferujących warunki kwasowe i hamuje kolonizację oraz wzrost niektórych patogenów¹³
- Aktywne ograniczanie stanu zapalnego w jelitach²¹
- Bezpośrednia interakcja z komórkami odpornościowymi, wspomagająca regulację ich aktywności⁴
- Stymulacja ruchliwości jelit²¹, co pomaga zapobiec zatwardzeniom i dyskomfortowi
- Stymulacja wzrostu i różnicowania komórek nabłonka jelita²¹
- Wspomaganie wchłaniania przez organizm takich składników odżywczych jak wapń i żelazo²¹

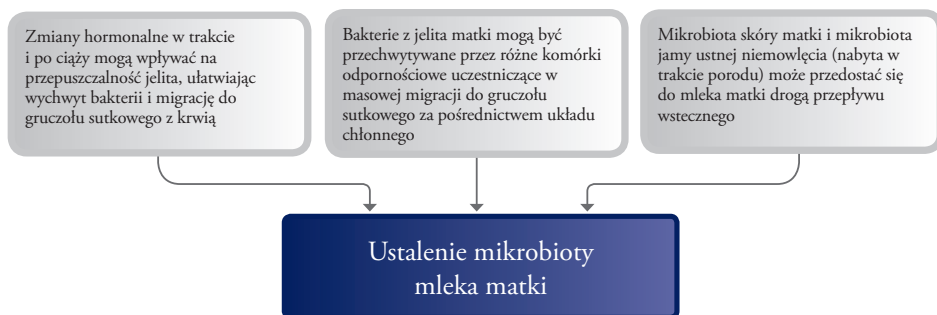
Drobnoustroje w mleku matki

Z mleka matki wyizolowano łącznie ponad 200 różnych gatunków bakterii, chociaż liczba gatunków, które można hodować i które występują u jednej osoby, jest znacznie niższa i wynosi od 2 do 18². Mikrobiota mleka matki zawiera populację “zasadniczą”, tj. drobnoustroje występujące u wszystkich kobiet, uzupełnianą przez zmienną populację, która jest różna u poszczególnych osób; do wspólnych rodzajów należą: *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Staphylococcus*, *Streptococcus* i *Lactococcus*². Podobnie jak w przypadku dojrzałej mikrobioty jelitowej zbiorowość drobnoustrojów w mleku poszczególnych matek jest względnie stabilna w czasie². Na skład mikrobioty mleka matki wpływać może wiele czynników środowiskowych, w tym czynniki socjoekonomiczne, kulturalne, genetyczne, dietetyczne i związane z antybiotykami².

Nie wiadomo dokładnie, w jaki sposób bakterie te zasiedlają mleko matki. Tradycyjnie uważano, że zanieczyszczenie pochodzące ze skóry matki oraz jamy ustnej niemowlęcia w trakcie karmienia prowadzi do przenikania bakterii przez sutek do mleka drogą przepływu wstecznego^{2,16}. Jednak badania porównujące różne szczepy bakteryjne na skórze i w jamie ustnej niemowlęcia z obecnymi w mleku matki wskazują, że w kolonizację mleka matki zaangażowane muszą być inne mechanizmy². Wydaje się, że niektóre bakterie w jelicie matki migrują do gruczołu sutkowego drogami ustrojowymi (**Rysunek 10**), chociaż dokładne mechanizmy selektywnego wychwytu i migracji nie zostały jak dotąd całkowicie wyjaśnione².

Postawiono hipotezę, że fizjologiczne i hormonalne zmiany zachodzące w trakcie ciąży i po porodzie mogą wpływać na

przepuszczalność jelit, umożliwiając wychwyt pewnych bakterii przez różne komórki odpornościowe do gruczołu sutkowego w trakcie i po ciąży za pośrednictwem układu limfatycznego lub krwi².



Rysunek 10. Potencjalne mechanizmy kolonizacji mleka matki²

Wiadomo jednak, że mleko matki jest ważnym źródłem korzystnych bakterii, które pomagają kolonizować jelita niemowlęcia i wpływają na skład zdrowej mikrobioty jelitowej².

Interwencja dietetyczna z wykorzystaniem prebiotyków, probiotyków i synbiotyków

Kiedy proces kolonizacji jelit jest opóźniony lub zostanie zakłócony z powodu różnych czynników omówionych w **Rozdziale 3**, do których należą: poród przed terminem, cięcie cesarskie, aseptyczne warunki opieki postnatalnej, antybiotykoterapia lub konieczność karmienia mlekiem modyfikowanym w sytuacji, gdy karmienie naturalne jest niemożliwe, istnieje coraz więcej naukowych i medycznych dowodów uzasadniających interwencje żywieniowe, które mogą pomóc modulować skład mikrobioty^{22–25}.

Skład mikrobioty jelitowej jest w dużej mierze zależny od diety i może ulegać wpływom kilku swoistych koncepcji żywienia, w tym podawania prebiotyków, probiotyków i synbiotyków⁵.

1. Prebiotyki

Prebiotyki to niestrawne węglowodany obecne w diecie, głównie OS, które dostają się do okrężnicy w postaci niezmienionej i mają zdolność do selektywnej stymulacji wzrostu i aktywności korzystnych bakterii komensalnych w okrężnicy¹. Międzynarodowe Stowarzyszenie Naukowe na rzecz Probiotyków i Prebiotyków (ang. International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics, ISAPP) definiuje prebiotyki jako składnik ulegający wybiórczej fermentacji, który prowadzi do określonych zmian w składzie i/lub aktywności mikrobioty jelitowej, zapewniając w ten sposób korzyści dla zdrowia gospodarza. Z powodu ich złożoności i zróżnicowania prebiotyczne OS używane jako składniki diety w mleku modyfikowanym dla niemowląt nie są identyczne z HMOS. Trwają badania naukowe mające na celu ustalenie, których rodzajów OS można użyć jako skutecznych probiotyków w żywieniu niemowląt⁴.

Jak dotąd większość danych dotyczących wpływu probiotyków uzyskano na podstawie składników lub suplementów diety, fruktanów typu inulina lub galaktooligosacharydów (GOS)²⁶. Obecnie Dyrektywa 2006/141/WE w sprawie preparatów do początkowego żywienia niemowląt i preparatów do dalszego żywienia niemowląt zezwala na dodawanie GOS-FOS w proporcji 9:1 i stężeniu 0,8 g/100 ml gotowego produktu²⁷. Dyrektywa wspomina także, że można rozważyć inne kombinacje GOS-FOS, jeśli odmiany te zaspokoją wymagania żywieniowe zdrowych niemowląt, jak ustalono z wykorzystaniem ogólnie przyjętych danych naukowych. Wpływ zależy od specyficznej struktury i ilości substancji prebiotycznej w danej grupie docelowej.

Rezultaty dotyczące jednego rodzaju substancji prebiotycznej lub jej mieszaniny nie mogą zostać po prostu uznane za właściwe dla innych substancji prebiotycznych²⁸.

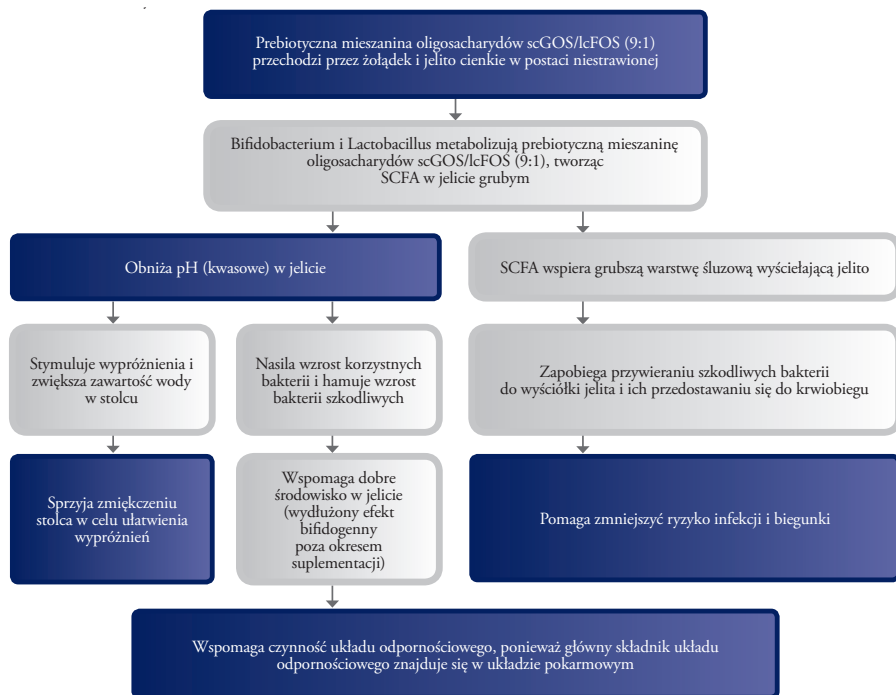
Różne badania wykazały, że jeśli karmienie naturalne jest niemożliwe, dodanie określonych mieszanin OS do mleka modyfikowanego moduluje mikrobiotę jelitową niemowląt³. Obejmuje to stymulację wzrostu korzystnych bakterii, obniżenie poziomów bakterii potencjalnie patogenicznych, co prowadzi do obniżenia pH jelita i utworzenia w nim środowiska o profilu SCFA, w którym głównymi SCFA są octan (>80%) i propionian¹⁶.

Wykazano, że suplementacja prebiotykami w mleku modyfikowanym zawierającym krótkołańcuchowe GOS (scGOS) i długołańcuchowe FOS (lcFOS) zwiększa poziomy *Bifidobacterium* w kale w sposób zależny od dawki u niemowląt karmionych sztucznie, a także prowadzi do uzyskania podobnego składu kałowych SCFAs powstałych w wyniku metabolicznej aktywności *Bifidobacterium*^{13,29–31}. Odwrotnie: standardowe mleko modyfikowane pozwala uzyskać skład kałowych *Bifidobacterium* bardziej podobny do typowego profilu u dorosłych^{29,30}. Suplementacja prebiotykami wydaje się także korzystnie wpływać na aktywność metaboliczną całej mikrobioty jelitowej³⁰.

Prebiotyki mogą także zwiększać masę bakterii i osmotyczną zdolność do wiązania wody w świetle jelita. Działania te zwiększają masę stolca i częstotliwość wypróżnień, zmiękczają stolec i bezpośrednio wpływają na skrócenie czasu pasażu oraz redukują ryzyko zatwardzenia¹³.

Jeśli chodzi o korzystny wpływ na samopoczucie niemowląt, pewne prebiotyki przejawiały wpływ immunomodulujący w niektórych badaniach dotyczących niemowląt z takimi stanami,

Rola mieszaniny prebiotycznych oligosacharydów



lcFOS, długołańcuchowe fruktooligosacharydy; scGOS, krótkołańcuchowe galaktooligosacharydy;
SCFA, krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe

Rysunek 11. Klinicznie wykazano, że suplementacja prebiotyczną mieszaniną OS w postaci krótkołańcuchowych GOS/długołańcuchowych FOS (9:1) utrzymuje korzystne środowisko w jelicie oraz wspomaga czynność układu pokarmowego i odpornościowego^{31,32,33,34}

jak atopowe zapalenie skóry, infekcje i stany zapalne^{3,20}. Z niektórych badań wynika także, że dodanie prebiotycznych OS do mleka modyfikowanego może ograniczać epizody płaczu u niemowląt z kolką³⁶.

Związek pomiędzy zdrową mikrobiotą jelitową a prawidłowym rozwojem układu odpornościowego stanowi prawdopodobne wyjaśnienie zalet prebiotyków dotyczących odporności³⁷. Istotną



^a Efekt osmotyczny wywołany przez rozkład oligosacharydów do mniejszych cząsteczek.
^b Zawartość wody w bakteriach jest wysoka. Bakterie zwiększają biomasę kału.
^c Gaz wytwarzany w wyniku fermentacji zwiększa masę kału, ulegając zablokowaniu w masie jelitowej i napędza masę kałową, działając jak pompa propulsyjna.

Komisja ds. Żywienia Europejskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci (ang. Committee on Nutrition of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, ESPGHAN) opublikowała stanowisko w sprawie prebiotyków³⁸, z którego wynika, że dostępne dowody sugerują, iż suplementacja scGOS/lcFOS (9:1) prowadzi do zwiększenia liczby kolonii

Bifidobacterium w kale i poprawy konsystencji stolca oraz częstotliwości wypróżnień, jednakże kliniczne znaczenie tych wyników jest nieznane. Coraz powszechniejsze staje się przekonanie, że głównym celem klinicznym jest unikanie dysbiozy i doprowadzenie mikrobioty jelitowej (i powiązanej z nią charakterystyki stolca) do stanu równowagi jak najbardziej zbliżonego do obserwowanego u niemowląt karmionych piersią. Kliniczne znaczenie zdrowej mikrobioty jelitowej staje się coraz bardziej zrozumiałe. Na przykład: niedawne badania kliniczne wykazały, że podanie niemowlętom scGOS/lcFOS może skutecznie zredukować ryzyko zakażeń i pewnych stanów alergicznych, np. atopowego zapalenia skóry^{38,39}.

2. Probiotyki

Probiotyki definiowane są jako żywe drobnoustroje, które po podaniu w odpowiednich ilościach kolonizują jelita i wywierają korzystny biologiczny wpływ na organizm gospodarza^{13,40}. W ciągu kilku ostatnich dziesięcioleci osiągnięto znaczący postęp w zakresie charakterystyki niektórych probiotyków i poznania ich sposobu działania oraz wpływu na zdrowie¹³. W ciągu ostatnich 5 lat wykorzystanie probiotyków w pediatrii wzrosło trzykrotnie³.

Probiotyki dodawane są do różnych pokarmów, głównie mlecznych i mleka modyfikowanego, i są także dostępne w postaci suplementów diety w kapsułkach lub tabletkach¹⁴. Do probiotyków stosowanych najczęściej w suplementach i pokarmach należą rodzaje *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*^{3,13}.

Drobnoustroje probiotyczne mogą wpływać na mikrobiotę jelitową, kolonizując jelito, a także zapobiegając nadmiernemu wzrostowi bakterii patogennych. Może to zostać osiągnięte kilkoma sposobami, w tym w wyniku^{13,14}:

- Konkurencji o składniki odżywcze
- Konkurencyjnego hamowania adhezji bakterii patogennych do komórek nabłonka
- Redukcji pH w jelitach w celu ograniczenia wzrostu pewnych bakterii patogenicznych
- Konwersji cukrów do produktów ubocznych fermentacji o właściwościach inhibicyjnych
- Wydzielania substancji przeciwbakteryjnych
- Stymulacji organizmu gospodarza do produkcji substancji przeciwbakteryjnych

Probiotyki mogą także wspomagać łagodzenie stanu zapalnego jelit, stymulować układ odpornościowy i wytwarzanie takich substratów jak witaminy niezbędne dla wzrostu organizmu gospodarza oraz wpływać na funkcję bariery jelitowej¹³.

Korzystny wpływ probiotyków w znacznym stopniu zależy od szczepu, dawki i warunków stosowania. Probiotyki nie są obecnie zalecane do rutynowego stosowania w żywieniu niemowląt z powodu braku jednoznacznych dowodów. Jednakże obecnie istnieją dowody uzasadniające stosowanie suplementacji probiotykami w profilaktyce NEC u niemowląt⁴¹ oraz stosowanie niektórych szczepów probiotycznych u niemowląt i dzieci z biegunką zakaźną lub biegunką związaną z antybiotykami³. Inne hipotetyczne korzyści związane z podawaniem probiotyków, w tym pozytywny wpływ na układ odpornościowy i alergie, muszą zostać jednoznacznie ustalone, jednakże wstępne dowody sugerują obiecujące efekty w pierwotnej profilaktyce, a nie w leczeniu ustalonej choroby³.

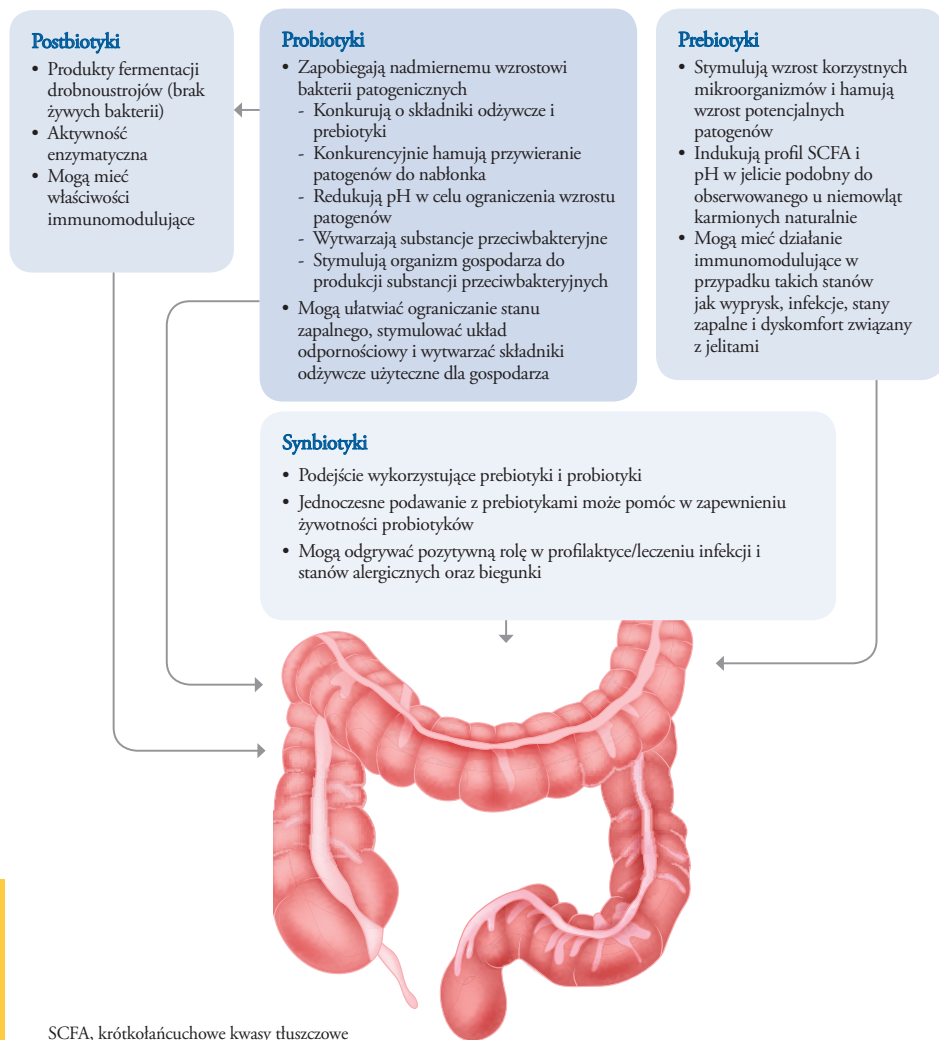
3. Synbiotyki

Podejście synbiotyczne związane jest z wykorzystaniem kombinacji prebiotyków i probiotyków¹⁶. Sugerowano, że podejście takie może pomóc zapewnić żywotność bakterii probiotycznych i stymulować ich kolonizację i wzrost¹. Kilka badań wykazało korzystną rolę synbiotyków w profilaktyce i/lub leczeniu chorób zakaźnych i przebiegających z gorączką, takich stanów alergicznych jak atopowe zapalenie skóry i astma, biegunka oraz niedobór żelaza u niemowląt i małych dzieci^{1,42}.

4. Postbiotyki (aktywne fermenty)

Postbiotyki (aktywne fermenty) to produkty wytworzone lub związane z korzystnymi drobnoustrojami, np. produkty fermentacji, które nie zawierają żywych bakterii^{1,16}. Podejście postbiotyczne jest także przedmiotem zainteresowania jako sposób pozwalający korzystnie zmodyfikować skład mikrobioty jelitowej u niemowląt¹⁶, ponieważ uważa się, że substancje te mają właściwości immunomodulujące¹.

Jak podano wcześniej, istnieją niezgodności dotyczące klinicznych zalet suplementacji prebiotykami, probiotykami i synbiotykami. Można to częściowo wyjaśnić faktem, że w badaniach wykorzystywano różne składy tych substancji w różnych dawkach i w przypadku różnych stanów chorobowych, co utrudnia wyciągnięcie jednoznacznych wniosków¹⁴. Ponadto reakcja poszczególnych osób może być różna, biorąc pod uwagę, że każdy człowiek posiada unikalną mikrobiotę, na którą wpływa wiele czynników genetycznych i środowiskowych. Prowadzone są dalsze prace w celu ustalenia, które probiotyki i prebiotyki oraz jakie ich kombinacje są najbardziej korzystne dla zdrowia matek i dzieci, a także są skuteczne w profilaktyce i leczeniu różnych stanów chorobowych u niemowląt i dorosłych.



SCFA, krótkolaincuchowe kwasy tłuszczowe

Rysunek 13. Proponowane mechanizmy działania prebiotyków, probiotyków, synbiotyków i postbiotyków u niemowląt^{1,3,4,13,14,16,37,42,43}

Reasumując, komisja ESPGHAN stwierdziła, że suplementacja probiotykami i prebiotykami u niemowląt korzystnie moduluje mikrobiotę jelitową i wydaje się być bezpieczna³⁸. Komisja ESPGHAN wezwała także do dalszych badań, aby uzasadnić rutynowe stosowanie mleka modyfikowanego zawierającego probiotyki i/lub prebiotyki. Niemniej jednak Światowa Organizacja Alergii ustaliła, że stosowanie probiotyków w okresie niemowlęctwa jest prawdopodobnie korzystne, zwłaszcza w przypadku profilaktyki wyprysku, i sugeruje podawanie probiotyków ciężarnym zagrożonym urodzeniem dziecka z alergią lub matkom karmiącym, których dziecko należy do grupy wysokiego ryzyka alergii⁴⁴.

Rozdział w punktach

1. Mleko matki zawiera różne substancje, w tym węglowodany (np. laktoza, prebiotyczne oligosacharydy [HMOS]), kwasy tłuszczowe (w tym długołańcuchowe wielonienasycone kwasy tłuszczowe), nukleotydy, białka (np. przeciwciała, cytokiny, laktoferyna), drobnoustroje, makrofagi i komórki macierzyste.
2. Mleko matki zawiera co najmniej 200 różnych scharakteryzowanych HMOS; jednak na podstawie ostatnich metod analitycznych można szacować obecność ponad 1000 struktur. HMOS mogą wspierać wzrost i proliferację bakterii komensalnych w jelitach niemowlęcia, zwłaszcza *Bifidobacterium*, ułatwiając profilaktykę wzrostu i proliferacji bakterii patogenicznych.
3. Mleko matki zawiera także różne rodzaje bakterii, w tym *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*; bakterie te odgrywają rolę w kolonizacji jelita noworodka.
4. Uważa się, że drobnoustroje przedostają się do mleka matki przez kontakt z mikrobiotą jamy ustnej niemowlęcia podczas ssania oraz z jelita matki drogą ustrojową.
5. Prebiotyki to niestrawne substancje, głównie OS, które mogą stymulować wzrost i proliferację korzystnych bakterii w jelitach.
6. Probiotyki to żywe mikroorganizmy, o których wiadomo, że występują w zdrowym jelicie, i które po podaniu w wystarczających ilościach mogą ułatwiać kolonizację jelit i wywierać korzystny efekt biologiczny. Probiotyki stanowią rodzaj korzystnych bakterii występujących w zdrowych jelitach, zwłaszcza *Bifidobacterium* i *Lactobacillus*.

7. Synbiotyki to kombinacje probiotyków i prebiotyków.
8. Poprzez dodanie korzystnych bakterii i/lub promowanie ich wzrostu, prebiotyki, probiotyki i synbiotyki pomagają modulować mikrobiotę jelitową niemowlęcia.
9. Niektóre dowody sugerują, że prebiotyki, probiotyki i synbiotyki mogą pomóc poprawić stan zdrowia jelit, ograniczyć dyskomfort trawienny i pomóc zapobiec rozwojowi infekcji i alergii.

Materiały źródłowe i dalsze publikacje

1. Martin R, Nauta AJ, Amor KB, Knippels LMJ, Knol J, Garssen J. Early life: gut microbiota and immune development in infancy. *Beneficial Microbes*. 2010;1:367–382.
2. Jeurink PV, van Bergenhenegouwen J, Jimenez E, et al. Human milk: a source of more life than we imagine. *Benef Microbes*. 2013;4:17–30.
3. Nauta AJ, Garssen J. Evidence-based benefits of specific mixtures of non-digestible oligosaccharides on the immune system. *Carbohydr Polym*. 2013;93:263–265.
4. Boehm G, Stahl B. Oligosaccharides from milk. *J Nutr*. 2007;137(3 Suppl 2):847S–849S.
5. Boehm G, Moro G. Structural and functional aspects of prebiotics used in infant nutrition. *J Nutr*. 2008;138:1818S–1828S.
6. Belderbos ME, Houben ML, van Bleek GM, et al. Breastfeeding modulates neonatal innate immune responses: a prospective birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012;23:65–74.
7. Ip S, Chung M, Raman G, et al. Breastfeeding and maternal and infant health outcomes in developed countries. *Evid Rep Technol Assess* 2007;153:1–186.
8. Kramer MS, Kakuma R. The optimal duration of exclusive breastfeeding: a systematic review. *Adv Exp Med Biol*. 2004;554:63–77.
9. Le Huërou-Luron I, Blat S, Boudry G. Breast- v. formula-feeding: impacts on the digestive tract and immediate and long-term health effects. *Nutr Res Rev*. 2010;23:23–36.

10. Jakaitis BM, Denning PW. Human breast milk and the gastrointestinal innate immune system. *Clin Perinatol*. 2014;41:423–35.
11. Field CJ. The immunological components of human milk and their effect on immune development in infants. *J Nutr*. 2005;135:1–4.
12. Fujimura KE, Slusher NA, Cabana MD, Lynch SV. Role of the gut microbiota in defining human health. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2010;8:435–454.
13. Binns N. International Life Sciences Institute (ILSI) Europe: Concise Monograph Series. Probiotics, prebiotics and the gut microbiota. Available at: [http://www.hablemosclaro.org/Repositorio/biblioteca/b_332_Prebiotics-Probiotics_ILSI_\(ing\).pdf](http://www.hablemosclaro.org/Repositorio/biblioteca/b_332_Prebiotics-Probiotics_ILSI_(ing).pdf).
14. Gerritsen J, Smidt H, Rijkers GT, de Vos WM. Intestinal microbiota in human health and disease: the impact of probiotics. *Genes Nutr*. 2011;6:209–240.
15. Wopereis H, Oozeer R, Knipping K, Belzer C, Knol J. The first thousand days - intestinal microbiology of early life: establishing a symbiosis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014;25:428–438.
16. Scholtens P, Oozeer R, Martin R, Amor KB, Knol J. The early settlers: intestinal microbiology in early life. *Ann Rev Food Sci Technol*. 2012;3:425–427.
17. Thurl S, Henker J, Siegel M, Tovar K, Sawatzki G. Detection of four human milk groups with respect to Lewis blood group dependent oligosaccharides. *Glycoconj J*. 1997;14: 795–799.

18. Gabrielli O, Zampini L, Galeazzi T, et al. Preterm milk oligosaccharides during the first month of lactation. *Pediatrics*. 2011;128:e1520–e1531.
19. Georgi G, Bartke N, Wiens F, Stahl B. Functional glycans and glycoconjugates in human milk. *Am J Clin Nutr*. 2013;98:578S–585S.
20. Arslanoglu S, Moro GE, Boehm G. Early supplementation of prebiotic oligosaccharides protects formula-fed infants against infections during the first 6 months of life. *J Nutr*. 2007;137:2420–2424.
21. Oozeer R, Rescigno M, Ross RP, et al. Gut health: predictive biomarkers for preventive medicine and development of functional foods. *Br J Nutr*. 2010;103:1539–1544.
22. Guinane CM, Cotter PD. Role of the gut microbiota in health and chronic gastrointestinal disease: understanding a hidden metabolic organ. *Therap Adv Gastroenterol*. 2013;6: 295–308.
23. Kapel N, Thomas M, Corcos O, et al. Practical implementation of faecal transplantation. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20: 1098–1105.
24. Parfrey LW, Knight R. Spatial and temporal variability of the human microbiota. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18 Suppl 4:8–11.
25. Westerbeek EA, van den Berg A, Lafeber HN, Knol J, Fetter WP, van Elburg RM. The intestinal bacterial colonisation in preterm infants: a review of the literature. *Clin Nutr*. 2006;25:361–368.
26. Roberfroid M, Gibson GR, Hoyles L, et al. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. *Br J Nutr*. 2011;104:Suppl 2: S1–S63.

27. Commission of the European Communities. Commission Directive 2006/141/EC of 22 December 2006 on infant formulae and follow-on formulae and amending Directive 1999/21/EC. Available at: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32006L0141&from=EN>
28. Vos AP, Haarman M, Boco A, et al. A specific prebiotic oligosaccharide mixture stimulates delayed-type hypersensitivity in a murine influenza vaccination model. *Int Immunopharmacol.* 2006;6:1277–1286.
29. Haarman M, Knol J. Quantitative real-time PCR assays to identify and quantify fecal Bifidobacterium species in infants receiving a prebiotic infant formula. *Appl Environ Microbiol.* 2005;71:2318–2324.
30. Knol J, Scholtens P, Kafka C, et al. Colon microflora in infants fed formula with galacto- and fructo-oligosaccharides: more like breast-fed infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;40:36–42.
31. Oozeer R, van Limpt K, Ludwig T, et al. Intestinal microbiology in early life: specific prebiotics can have similar functionalities as human-milk oligosaccharides. *Am J Clin Nutr.* 2013 Aug;98(2):561S–71S.
32. Newburg DS. Oligosaccharides in human milk and bacterial colonization. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000;30 Suppl 2: S8–17.
33. Kunz C, Rodriguez-Palmero M, Koletzko B, Jensen R. Nutritional and biochemical properties of human milk, Part I: General aspects, proteins, and carbohydrates. *Clin Perinatol.* 1999;26:307–333.

34. Kunz C, Rudloff S, Baier W, Klein N, Strobel S. Oligosaccharides in human milk: structural, functional, and metabolic aspects. *Annu Rev Nutr.* 2000;20:699–722.
35. Department of Health and Social Security (1977). The Composition of Mature Human Milk. Report on Health and Social Subjects No. 12. London, HMSO.
36. Savino F, Palumeri E, Castagno E, et al. Reduction of crying episodes owing to infantile colic: A randomized controlled study on the efficacy of a new infant formula. *Eur J Clin Nutr.* 2006;60:1304–1310.
37. Rijnierse A, Jeurink PV, van Esch BC, et al. Food-derived oligosaccharides exhibit pharmaceutical properties. *Eur J Pharmacol.* 2011;668:S117–S123.
38. Braegger C, Chmielewska A, Decsi T, et al. Supplementation of infant formula with probiotics and/or prebiotics: a systematic review and comment by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;52:238–225.
39. Grüber C, van Stuijvenberg M, Mosca F, et al. Reduced occurrence of early atopic dermatitis because of immunoactive prebiotics among low-atopy-risk infants. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126:791–797.
40. Hill C, Guamer F, Reid G, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;11:506–514.
41. Robinson J. Cochrane in context: probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Evid Based Child Health.* 2014;9:672–674.

42. Thum C, Cookson AL, Otter DE, et al. Can nutritional modulation of maternal intestinal microbiota influence the development of the infant gastrointestinal tract? *J Nutrition*. 2012;142:1921–1928.
43. Van der Aa LB, Heymans HS, van Aalderen WM, et al. Effect of a new symbiotic mixture on atopic dermatitis in infants: a randomized-controlled trial. *Clin Exp Allergy*. 2010;40: 795–804.
44. 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;8:4.

Rozdział 5

Omówienie i wskazówki
na przyszłość

Podsumowanie

Jak przedstawiono w niniejszej publikacji, zdrowy rozwój jelit i optymalna ich funkcja mają bardzo duże znaczenie dla zdrowia, ogólnego wzrostu i rozwoju niemowlęcia, a także wydają się być kluczowym czynnikiem determinującym stan zdrowia w ujęciu długoterminowym. Rosnąca liczba dowodów wskazuje, że optymalny skład i czynność mikrobioty jelitowej stanowi szczególnie ważny aspekt zdrowia jelit, co wynika z roli, jaką pełnią one w trawieniu składników pokarmowych, obronie przed patogenami, rozwoju układu odpornościowego, homeostazie, zdrowiu psychicznym i samopoczuciu ogólnym.

Szybko rozszerzający się stan wiedzy na temat roli mikrobioty jelitowej w zachowaniu zdrowia i chorobach dostarcza racjonalnego celu terapeutycznego zarówno u niemowląt, jak i u dorosłych. Wykazano, że celowa modulacja składu mikrobioty jelitowej za pomocą prebiotyków, probiotyków i synbiotyków ułatwia ustalenie zdrowszego składu mikrobioty, a rosnąca liczba badań wykazuje związek pomiędzy korzystną modulacją mikrobioty jelitowej a profilaktyką i leczeniem wielu stanów chorobowych, w tym alergii, zakażeń i czynnościowych zaburzeń układu pokarmowego^{1,2}.

Kierunki badań w przyszłości

Dalsze badania rozszerzają naszą wiedzę na temat tego, co konkretnie tworzy zdrową, stabilną i zróżnicowaną mikrobiotę jelitową, jakie konkretne zmiany są indukowane przez czynniki środowiskowe oraz w jaki sposób zmiany te wpływają na funkcjonalność mikrobioty i interakcje gospodarz-drobnoustrój, a w konsekwencji na stan zdrowia i choroby. Niezbędne są wieloletnie badania prowadzone na dużą skalę w celu dalszego wyjaśnienia tych ważnych zagadnień³.

Badania kliniczne stoją przed szeregiem wyzwań, do których należą: zmienność osobnicza i zmienność pomiędzy krajami w zakresie składu mikrobioty jelitowej oraz fakt, że mimo iż pobranie próbki kału to względnie prosta metoda analizy składu mikrobioty, to może nie pozwalać na odzwierciedlenie zmian w jelitach⁴. Dalsze badania będą koncentrować się na różnych metodach pobierania próbek z jelit lub na powiązaniu składu mikrobioty kałowej z rzeczywistym składem mikrobioty jelitowej⁵.

Wiele pytań pozostaje bez odpowiedzi i wymaga dalszych badań:

1. Źródła zasadniczych drobnoustrojów jelitowych i znaczenie tymczasowych okien możliwości w przypadku kolonizacji.
2. Markery biologiczne (biomarkery): Podobnie jak w przypadku większości dyscyplin medycyny badania w kierunku biomarkerów podejmowane są w obszarze kolonizacji mikrobioty jelitowej i chorób³. Biomarkery umożliwiają badaczom monitorowanie stanów fizjologicznych i wybór pacjentów lub osób do zastosowania określonych interwencji lub metod profilaktyki w zależności od obecności tych markerów lub ich braku. Dalsze badania dotyczące składu zbiorowości drobnoustrojów, „podpisu” mikrobiologicznego poszczególnych osób oraz specyficznych interakcji drobnoustroj-drobnoustrój mogą umożliwić wykorzystanie ich w charakterze biomarkerów. Przydatne mogą także okazać się metabolity drobnoustrojów. Genetyczne profilowanie organizmów może doprowadzić do uzyskania ważnych informacji, które będzie można wykorzystać jako markery w przyszłości³.
3. Niezbędne są dalsze badania dotyczące dysbiozy i mechanizmów podatności na choroby; czy nabycie

niekorzystnych drobnoustrojów prowadzi do choroby, czy też utrata korzystnych mikroorganizmów komensalnych ułatwia kolonizację niekorzystnych bakterii? Jeśli dysbioza pojawia się w wyniku choroby, antybiotykoterapii czy innych zdarzeń, czy istnieje możliwość przywrócenia zdrowej mikrobioty jelitowej?

4. Podczas gdy duże zróżnicowanie drobnoustrojów wiązano z ochroną przed chorobami w życiu dorosłym, jego znaczenie we wczesnym dzieciństwie budzi wiele kontrowersji, ponieważ zróżnicowanie mikrobiologiczne u niemowląt karmionych naturalnie jest niewielkie. Dalsze badania powinny dotyczyć sposobu ewolucji zróżnicowania mikrobiologicznego w czasie oraz dokładnego momentu, w którym niewielkie zróżnicowanie zaczyna stwarzać ryzyko dla zdrowia.
5. Nowe wyniki wskazują, że mikrobiom jelitowy jest czynnikiem przyczynowym kwashiorkoru (niedoboru białka u dzieci)⁶. Badacze muszą jednakże zbadać też rolę mikrobioty jelitowej w przypadku innych stanów niedożywienia i jej wpływ na określone niedobory żywieniowe.
6. Obecnie możliwe jest tylko ustalenie związków pomiędzy niektórymi podpisami mikrobiologicznymi a stanem zdrowia, np. otyłością, alergią i zaburzeniami nastroju. Konieczne jest ustalenie zależności przyczynowo-skutkowej.
7. Niezbędne są dalsze badania pozwalające lepiej zrozumieć rolę mikrobioty jelitowej w okresie ciąży oraz jej wpływ na rezultat ciąży. Potrzebne są także dodatkowe badania w celu ustalenia dokładnych mechanizmów, za pomocą których drobnoustroje z różnych źródeł kolonizują jelito⁷. Na przykład: badacze nadal próbują poznać proces, za pomocą którego drobnoustroje z mikrobioty jelitowej matki przedostają się do mleka⁸. Badania

takie pozwolą także wyjaśnić, w jaki sposób drobnoustroje komunikują się z układem odpornościowym i ośrodkowym układem nerwowym⁹, oraz określić rolę, jaką pełnią metabolity drobnoustrojów, co wydaje się być obiecującą drogą do zdobycia dalszych informacji¹⁰.

8. Kolejnym niewykorzystanym aspektem badań mikrobioty jelitowej jest ocena innych składników, takich jak grzyby i wirusy¹¹. Ostatnie badania wykazały, że pewne eukariotyczne wirusy w jelicie mogą także odgrywać rolę w promowaniu zdrowia i zwalczaniu infekcji¹². I wreszcie badacze analizują potencjał modulacji mikrobioty jelitowej z wykorzystaniem prebiotyków, probiotyków i synbiotyków. Poszukiwane są nowe potencjalne probiotyki i ich mieszaniny, które można by dodać do diety niemowląt w celu promowania zdrowia w ujęciu krótko- i długoterminowym.
9. Komisja ESPGHAN sugeruje istnienie potrzeby przeprowadzenia dalszych badań w celu określenia optymalnych dawek i czasu stosowania mleka modyfikowanego z dodatkiem prebiotyków i probiotyków, a także ich długotrwałego bezpieczeństwa¹³.

Postępy w dziedzinie medycyny pozwolą rozszerzyć naszą wiedzę na temat zdrowia jelit we wczesnym dzieciństwie, a także promować zdrowe jelita i ogólne dobre samopoczucie w krytycznych latach rozwoju i późniejszym życiu.

Materiały źródłowe i dalsze publikacje

1. Martin R, Nauta AJ, Amor KB, Knippels LMJ, Knol J, Garssen J. Early life: gut microbiota and immune development in infancy. *Benef Microbes*. 2010;1:367–382.
2. Hoveyda N, Heneghan C, Mahtani KR, Perera R, Roberts N, Glasziou P. A systematic review and meta-analysis: probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol*. 2009;9:15.
3. Oozeer R, Rescigno M, Ross RP, et al. Gut health: predictive biomarkers for preventive medicine and development of functional foods. *Br J Nutr*. 2010;103:1539–1544.
4. Gerritsen J, Smidt H, Rijkers GT, de Vos WM. Intestinal microbiota in human health and disease: the impact of probiotics. *Genes Nutr*. 2011;6:209–240.
5. Franzosa EA, Morgan XC, Segata N, et al. Relating the metatranscriptome and metagenome of the human gut. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111:E2329–E2338.
6. Smith MI, Yatsunenko T, Manary MJ, et al. Gut microbiomes of Malawian twin pairs discordant for kwashiorkor. *Science*. 2013;339:548–554.
7. Scholtens P, Oozeer R, Martin R, Amor KB, Knol J. The early settlers: intestinal microbiology in early life. *Ann Rev Food Sci Technol*. 2012;3:425–427.
8. Jeurink PV, van Bergenhenegouwen J, Jimenez E, et al. Human milk: a source of more life than we imagine. *Benef Microbes*. 2013;4:17–30.
9. Bischoff, S. Gut health: a new objective in medicine? *BMC Med*. 2011;9:24.

10. Shapiro H, Thaiss CA, Levy M, Elinav E. The cross talk between microbiota and the immune system: metabolites take center stage. *Curr Opin Immunol.* 2014;30:54–62.
11. Kaiko GE, Stappenbeck TS. Host–microbe interactions shaping the gastrointestinal environment. *Trends Immunol.* 2014;35:538–548.
12. Kernbauer K, Ding Y, Cadwell K. An enteric virus can replace the beneficial function of commensal bacteria. *Nature.* 2014;516:94–98.
13. Braegger C, Chmielewska A, Decsi T, et al. Supplementation of infant formula with probiotics and/or prebiotics: a systematic review and comment by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;52:238–225.

"ZDROWIE JELIT WE WCZESNYM DZIECIŃSTWIE" to seria edukacyjna opisująca zdrowie jelit w pierwszych 1000 dni życia, krytycznym okresie rozwoju człowieka stanowiącym fundament dla zdrowia i dobrego samopoczucia przez całe życie.

"ZNACZENIE MIKROBIOTY JELITOWEJ I ŻYWIENIA DLA ROZWOJU I STANU ZDROWIA W PRZYSZŁOŚCI" to pierwsza książka w tej serii, w której można znaleźć opis wczesnego rozwoju jelit, roli mikrobioty jelitowej oraz jej wpływu na zdrowie w ujęciu krótko- i długoterminowym.

Essential Knowledge Briefings wydawane przez firmę Wiley to przewodniki naukowe dostarczające kluczowych informacji na temat określonych obszarów specjalizacji. E-wydania tych książek dostępne są bezpłatnie na stronie internetowej www.essentialknowledgebriefings.com

Celem niniejszej publikacji jest promowanie ogólnych badań naukowych, poszerzanie wiedzy i dyskusja. Jej celem nie jest zalecanie ani promowanie określonych metod, diagnostyki lub leczenia stosowanych przez lekarza u danego pacjenta i nie należy traktować jej w ten sposób. Wydawca, redaktorzy i autorzy nie gwarantują dokładności ani kompletności treści niniejszej publikacji oraz nie ponoszą odpowiedzialności, w szczególności nie udzielają żadnych gwarancji, w tym bez ograniczeń gwarancji dorozumianych przydatności do określonego celu. W związku z trwającymi badaniami, modyfikacjami sprzętu, zmianami przepisów rządowych oraz stałym przepływem informacji na temat stosowania leku, wyposażenia i urządzeń, na czytelniku spoczywa obowiązek sprawdzenia i oceny informacji dostarczonych w ulotce dołączonej do opakowania lub instrukcji każdego leku, wyposażenia lub urządzenia pod kątem m.in. zmian w instrukcji lub wskazaniach do stosowania oraz dodatkowych ostrzeżeń i środków ostrożności. W razie potrzeby czytelnicy powinni skonsultować się ze specjalistą. Fakt odniesienia w niniejszej publikacji do organizacji lub strony internetowej w postaci cytatu i/ lub potencjalnego źródła dalszych informacji nie oznacza, że redaktorzy, autorzy lub wydawca potwierdzają informacje lub zalecenia przekazywane przez tę organizację lub stronę internetową. Ponadto czytelnicy muszą zawsze pamiętać, że strony internetowe wymienione w tej publikacji mogą podlegać zmianom lub zostać usunięte w okresie od momentu sporządzenia tej publikacji do chwili, w której korzysta z niej czytelnik. Stwierdzenia promocyjne zawarte w tej publikacji nie stanowią gwarancji i nie powodują jej rozszerzenia. Wydawca, redaktorzy i autorzy nie ponoszą odpowiedzialności za szkody wynikłe z tej publikacji.



**Essential
Knowledge
Briefings**

WILEY