



Profil mikrobioty jelitowej typowy dla urodzeń przez cesarskie cięcie wpływa na skuteczność oddziaływania synbiotycznego mleka dla niemowląt we wczesnym okresie życia – wyniki ostatnich randomizowanych badań klinicznych

Ilias Lagkouvardos^{1,2}, Evangelia Intze², Monika Schaubek³, Christina Hecht³, Hugues Piloquet⁴, Thomas Clavel¹

1 Zespół Naukowy ds. Mikrobiomu Funkcjonalnego, Instytut Mikrobiologii Medycznej, Szpital Uniwersytecki RWTH, Aachen, Niemcy

2 Instytut Biologii Morskiej, Biotechnologii i Akwakultury, Greckie Centrum Badań Morskich, Heraklion, Grecja

3 HiPP GmbH & Co. Vertrieb KG, Pfaffenhofen, Niemcy

4 Zakład Chorób Przewlekłych u Dzieci, Oddział Pediatrii, Szpital Uniwersytecki w Nantes, Francja

Kolonizacja przewodu pokarmowego przez drobnoustroje w momencie narodzin ma niezwykle duże znaczenie ponieważ silnie wpływa na zdrowie niemowlęcia, a jej konsekwencje mogą być ponoszone przez resztę życia. Poród przez cesarskie cięcie kształtuje wczesną mikrobiotę jelitową, co wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju chorób zakaźnych i alergicznych.^{1,2} Dlatego ważne jest opracowanie metod wspierania wczesnego ekosystemu drobnoustrojów.

Mleko kobiece (HM – ang. *Human Milk*) to złoty standard w żywieniu niemowląt. Dzięki prebiotycznym i probiotycznym składnikom jest głównym czynnikiem zewnętrznym, który wpływa na dynamikę grup drobnoustrojów w jelitach noworodków i niemowląt. Mleko kobiece zawiera bakterie odgrywające ważną rolę w zasiedleniu jelit u niemowląt, zwłaszcza tych urodzonych przez cesarskie cięcie, które są pozbawione bakterii z dróg rodnych matki, co naturalnie skutkuje odmiennym profilem ekosystemu (mikrobioty).³

Jeśli karmienie piersią nie jest możliwe, mleko dla niemowląt powinno jak najlepiej wspierać rozwój ekosystemu jelitowego w podobny sposób jak mleko matki. W związku z tym, wzbogacenie mleka dla niemowląt izolatami bakterii pozyskanymi z mleka kobiecego jest dobrym krokiem, pozytywnie wpływającym na kształtowanie kolonizacji we wczesnym okresie życia. L. fermentum CECT5716 to jedno z takich bakterii wyizolowanych z mleka kobiecego, których właściwości probiotyczne i bezpieczeństwo zostały udowodnione w badaniu obejmującym dwie kohorty niemowląt poddawanych interwencji w okresie do jednego roku i obserwacji do 3. roku życia.⁴⁻⁶

Badanie miało ocenić wpływ synbiotycznego mleka dla niemowląt z zawartością L. fermentum CECT5716 i galaktooligosacharydów (GOS) na mikrobiotę kału (wysokoprzepustowe sekwencjonowanie amplikonu 16S rRNA) i parametry środowiska (tj. pH, wilgotność, IgA, kalprotektyna, krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe) u niemowląt karmionych takim mlekiem modyfikowanym. W tym celu w kilku ośrodkach przeprowadzono randomizowane badanie interwencyjne z podwójnie ślełą próbą i grupą kontrolną. Objęło ono 540 niemowląt, u których parametry były mierzone w wieku 4, 12 i 24 miesięcy.

W 4. miesiącu zauważono wyraźny wpływ synbiotycznego mleka użytego w badaniu (IF – ang. *Intervention Formula*) w porównaniu z mlekiem modyfikowanym nie zawierającym synbiotyków, podawanym w grupie kontrolnej (CF – ang. *Control Formula*). Wpływ ten polegał na częstszym występowaniu w grupie niemowląt karmionych mieszanką interwencyjną (IF) bakterii z gatunku *Bifidobacterium* i *Lactobacillaceae*.

Mieszanka interwencyjna (IF) zmieniła również parametry kału, co objawiało się niższym pH i niższym stężeniem kwasu masłowego w grupie dzieci otrzymujących mieszankę interwencyjną i w grupie dzieci karmionych mlekiem kobiecym (HM – grupa referencyjna) w porównaniu z grupą otrzymującą mieszankę kontrolną (CF).

Asemblacja de-novo grup bakterii u dzieci w wieku 4 miesięcy ujawniła, że profile filogenetyczne niemowląt, którym podawano mieszankę interwencyjną (IF) były bliższe profilom występującym u niemowląt karmionych piersią (HM – grupa referencyjna) w porównaniu z niemowlętami karmionymi mieszanką kontrolną (CF). Zaobserwowano wyraźnie dwa oddzielne klastry (C1 i C2) mikrobioty kałowej. Warto zauważyć, że karmienie mlekiem kobiecym w obu klastrach miało taką samą reprezentację. Po ustaleniu podobieństw do referencyjnych profili występujących u dzieci karmionych piersią (HM) okazało się, że, pozytywny wpływ mieszanki interwencyjnej (IF) był głównie spotęgowany u niemowląt z naturalnym profilem mikrobioty C2. Co ciekawe, w klastrze C2 odnotowano statystycznie więcej dzieci urodzonych przez cesarskie cięcie.

W omawianym badaniu interwencja polegająca na podawaniu mleka synbiotycznego wpłynęła na parametry mikrobioty jelitowej we wczesnym okresie życia w sposób, który upodabnia je do pewnych głównych cech występujących u niemowląt karmionych piersią (wyższa względna liczebność Bifidobakterii, mniejsze bogactwo mikroorganizmów, niższe pH kału i niższe stężenie kwasu masłowego). Takie parametry zależą od naturalnego profilu ekosystemu niemowląt, na który mają wpływ czynniki zmienne (np. rodzaj porodu). Konieczna jest dalsza analiza parametrów klinicznych w celu zbadania możliwości zapobiegania chorobom (np. bieguncie lub infekcjom dróg oddechowych) – zwłaszcza u niemowląt o niekorzystnym profilu mikrobiologicznym, często spotykanym u niemowląt urodzonych przez cesarskie cięcie, które mogą odnieść jeszcze więcej korzyści z synbiotycznego mleka modyfikowanego.

Źródła:

- 1 Ślabuszevska-Józwiak, A., et al., Pediatrics Consequences of Caesarean Section – A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*, 2020. 17(21).
- 2 Reyman, M., et al., Impact of delivery mode-associated gut microbiota dynamics on health in the first year of life. *Nat Commun*, 2019. 10(1): p. 4997.
- 3 Moossavi, S., et al., Composition and Variation of the Human Milk Microbiota Are Influenced by Maternal and Early-Life Factors. *Cell Host Microbe*, 2019. 25(2): p. 324-335.e4.
- 4 Gil-Campos, M., et al., *Lactobacillus fermentum* CECT 5716 is safe and well tolerated in infants of 1-6 months of age: a randomized controlled trial. *Pharmacol Res*, 2012. 65(2): p. 231-8.
- 5 Maldonado, J., et al., Evaluation of the safety, tolerance and efficacy of 1-year consumption of infant formula supplemented with *Lactobacillus fermentum* CECT5716 Lc40 or *Bifidobacterium breve* CECT7263: a randomized controlled trial. *BMC Pediatr*, 2019. 19(1): p. 361.
- 6 Maldonado-Lobón, J.A., et al., Long-term safety of early consumption of *Lactobacillus fermentum* CECT5716: A 3-year follow-up of a randomized controlled trial. *Pharmacol Res*, 2015. 95-96: p. 12-9.

54 Doroczne Spotkanie ESPGHAN

Symposium HiPP

Strategie żywieniowe dla poprawy mikrobioty jelitowej u dzieci niekarmionych piersią, które urodziły się przez cesarskie cięcie

Przewodniczący : Metehan Özen

Piątek, 24 czerwca 2022

Godz. : 7:30 – 8:30

Audytorium 15

Bella Center Kopenhaga

 Zarejestruj się na hippexpert.hipp.pl

Wykłady w języku angielskim
dostępne na hippexpert.hipp.pl.
Zeskanuj kod QR





Dlaczego niemowlęta urodzone przez cesarskie cięcie mają niekorzystną mikrobiotę jelitową i dlaczego powinniśmy to zmienić?

Poród naturalny (VD – ang. *Vaginal Delivery*) jest procesem fizjologicznym. Jednak w pewnych warunkach, kiedy trzeba chronić zdrowie kobiety i dziecka, niezbędne jest przeprowadzenie cesarskiego cięcia (CS – ang. *Caesarian Section*). Od 1985 r. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) stoi na stanowisku, że idealny wskaźnik urodzeń za pomocą CS wynosi od 10 do 15%. Według nowych badań przeprowadzonych na zlecenie WHO, popularność CS na świecie wciąż rośnie i obecnie statystycznie więcej niż jedno dziecko na pięć rodzi się poprzez CS – (21% wszystkich urodzeń).¹ W ciągu nadchodzącej dekady wskaźnik ten jeszcze wzrośnie i do roku 2030 będzie prawdopodobnie wynosił prawie jedną trzecią (29%) wszystkich porodów. Obecnie liczba porodów przez CS przewyższa liczbę porodów naturalnych w pięciu krajach (Dominikana, Brazylia, Cypr, Egipt i Turcja).

Chociaż poród przez CS może być interwencją ratującą życie w przypadkach zalecanych przez lekarza, może również mieć krótko- i długoterminowe skutki zdrowotne u dzieci urodzonych w ten sposób, ponieważ w czasie porodu mikrobiota matki nie przenosi się na noworodka. Populacja drobnoustrojów u noworodków urodzonych drogą naturalną przypomina mikroorganizmy obecne w pochwie matki i wokół jej odbytu. Z kolei noworodki, które przychodzą na świat przez cesarskie cięcie, przejmują głównie bakterie pochodzące ze skóry matki i otaczającego środowiska.² Mikrobiota matki wywiera istotny wpływ na mikrobiom noworodka i przyczynia się do regulacji rozwoju odporności jej potomstwa, jego metabolizmu, funkcji mózgu i zachowania. Te korzystne właściwości mikrobioty matki mogą być bezpośrednio przenoszone na potomstwo urodzone w sposób naturalny.

Rodzaj porodu wiąże się też z różnicami w mikrobiomie niemowląt. CS to jeden z czynników, które najsilniej zaburzają prawidłowy proces kolonizacji i niosą ryzyko powstania zaburzeń w późniejszym okresie życia.³ Poza brakiem możliwości przeniesienia mikrobioty z dróg rodnych matki na dziecko w wyniku porodu przez CS, istnieją też inne czynniki różnicujące mikrobiotę niemowlęcia, takie jak podawanie antybiotyków podczas porodu, problem z karmieniem piersią, choroba matki i wiek ciążowy. Można powiedzieć, że niekorzystnym zmianom w mikrobiocie noworodka mógłby zapobiec swoisty "chrzest bakteryjny" w trakcie porodu naturalnego. Nie jest on jednak dany w przypadku cesarskiego cięcia, a nieprawidłowe ukształtowanie mikrobiomu w wczesnym okresie wywiera wpływ na powstanie niekorzystnych zmian obserwowanych w późniejszym życiu dzieci urodzonych przez CS.

Coraz więcej dowodów wskazuje na to, że mikrobiota jelitowa odgrywa fundamentalną rolę w zachowaniu zdrowia i walce z chorobą, ponieważ pomaga w syntezie i wchłanianiu składników odżywczych, wzmacnia integralność jelit, chroni przed enteropatogenami, moduluje układ odpornościowy i sprawuje kontrolę nad osią jelito – mózg.⁴

W związku z tym zaburzenia wywołane przez jakiegokolwiek szkodliwe czynniki we wczesnym okresie życia, mogą powodować niekorzystne, długotrwałe konsekwencje dla zdrowia gospodarza, począwszy od chorób przewodu pokarmowego, takich jak choroba zapalna jelit i zespół jelita drażliwego, poprzez reaktywność immunologiczną i immunopatologię, a skończywszy na alergiach, takich jak: astma, alergia pokarmowa, i atopowe zapalenie skóry.⁵

Ostatnie dane ujawniły, że niemowlęta urodzone przez CS są narażone nie tylko na infekcje żołądkowo-jelitowe, ale również na większe ryzyko wystąpienia infekcji układu oddechowego w okresie dzieciństwa.⁶ Korelację między porodem CS a zwiększonym ryzykiem infekcji można interpretować jako późniejsze zaburzenia regulacji odpowiedzi immunologicznej spowodowane brakiem kontaktu z drobnoustrojami obecnymi w pochwie matki w trakcie porodu.

Suplementacja probiotyków, prebiotyków lub synbiotyków może przyczynić się do kształtowania korzystnej mikrobioty jelitowej u niemowląt urodzonych przez CS, która jest zbliżona do mikrobioty noworodków urodzonych w sposób naturalny. Dotyczy to zwłaszcza kolonizacji bakteriami *Bifidobacterium*.⁷ Ten korzystny efekt można osiągnąć, gdy interwencja rozpocznie się tuż po urodzeniu. Większość badań dowodzi, że zmiany w ekosystemie drobnoustrojów niemowląt spowodowane taką interwencją, utrzymują się po jej zakończeniu.⁷ Potrzebne są jednak dalsze badania kliniczne, które pomogą wyodrębnić najskuteczniejsze szczepy bakterii i ich dawki, a także optymalne kombinacje synbiotyczne dla ukształtowania korzystnej mikrobioty jelitowej noworodków urodzonych przez cesarskie cięcie.

Źródła:

- 1 Betran AP, Ye J, Moller AB, Souza JP, Zhang J. Trends and projections of caesarean section rates: global and regional estimates. *BMJ Glob Health*. 2021 Jun; 6(6): e005671.
- 2 Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, et al. (2010). Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 107: 11971–5.
- 3 Korpela K, Helve O, Kolho K-L, and et al. Maternal fecal microbiota transplantation in cesarean-born infants rapidly restores normal gut microbial development: a proof-of-concept study. *Cell* 2020; 183: 324–34.
- 4 Ahern PP, Maloy KJ. Understanding immune-microbiota interactions in the intestine. *Immunol* 2020; 159: 4–14.
- 5 Al Nabhani Z., Eberl G. Imprinting of the immune system by the microbiota early in life. *Mucosal Immunol*. 2020; 13: 183–9.
- 6 Emre IE, Eroglu Y, Kara A, Dinleyici EC, Özen M. The effect of probiotics on prevention of upper respiratory tract infections in the paediatric community – a systematic review. *Benef Microbes*. 2020 11; 3: 201–11.
- 7 Martín-Peláez, S, Cano-Ibáñez N, Pinto-Gallardo M and Amezcua-Prieto C. The Impact of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics during Pregnancy or Lactation on the Intestinal Microbiota of Children Born by Cesarean Section: A Systematic Review. *Nutrients* 2022; 14; 341.



Korzystny wpływ podawania bakterii *L. fermentum* CECT 5716 niemowlętom urodzonym przez cesarskie cięcie

Cesarskie cięcie (CS – ang. *Caesarian Section*) zaburza naturalny proces kolonizacji mikrobioty u niemowląt, co może utrudniać dojrzewanie układu odpornościowego i prowadzić do zwiększonego ryzyka infekcji. Poród naturalny (VD – ang. *Vaginal Delivery*) umożliwia kontakt noworodka z mikrobiotą pochwy i jelit matki, a tym samym wpływa na kolonizację jelit u niemowląt. CS zakłóca taki naturalny proces kolonizacji i niejako promuje powstanie znacząco innej mikrobioty w porównaniu z niemowlętami urodzonymi w sposób naturalny. Konkretnie, mikrobiota niemowląt urodzonych naturalnie (VD) charakteryzuje się drobnoustrojami takimi jak: *Limosilactobacillus*, *Prevotella*, *Bacteroides*, *Escherichia/Shigella*, *Bifidobacterium spp.* i innych bakterii z wymienionego już rodzaju *Lactobacillus*.¹ Z kolei bakterie *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Corynebacterium*, *Veillonella* i *Propionibacterium spp.* dominują w mikrobiomie niemowląt urodzonych za pomocą CS^{2,3} i opóźniają oczekiwaną prawidłową kolonizację jelit. Ponadto u niemowląt CS zaobserwowano mniejszą liczbę wszystkich bakterii jelitowych i ich mniejsze zróżnicowanie.⁴⁻⁶

Karmienie piersią przeciwdziała szkodliwemu wpływowi CS na mikrobiotę, a mimo to kobiety rodzące przez CS są mniej skłonne do karmienia piersią albo opóźniają rozpoczęcie tego procesu.⁷ Kiedy jednak karmienie piersią nie jest możliwe lub kiedy kobieta nie ma wystarczającej ilości mleka, realną strategią byłoby wzbogacenie modyfikowanego mleka dla niemowląt bakteriami, które naturalnie występują w mleku kobiecym.

Bakterie *Limosilactobacillus (L.) fermentum* CECT 5716, wcześniej występujące pod nazwą *Lactobacillus fermentum* CECT 5716¹, są szczepem probiotycznym pierwotnie wyizolowanym z mleka kobiecego.⁸ Trzy randomizowane badania kliniczne przeprowadzone w grupie niemowląt wykazały bezpieczeństwo tego szczepu oraz jego przydatność w zapobieganiu zakażeniom szpitalnym, takim jak infekcje żołądkowo-jelitowe i oddechowe.⁹⁻¹¹ W skrócie, były to trzy randomizowane badania z podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną, którymi objęto zdrowe niemowlęta karmione wyłącznie mlekiem modyfikowanym, w wieku od jednego miesiąca^{10,11} do sześciu miesięcy.⁹ We wszystkich badaniach *Limosilactobacillus fermentum* CECT5716 podawano niemowlętom w mleku sproszkowanym. We wszystkich badaniach uczestniczyły niemowlęta urodzone zarówno w sposób naturalny (VD) jak i przez cesarskie cięcie (CS). Odsetek niemowląt CS w następujących badaniach: zespołu pod kierunkiem Maldonado (2019r.)¹¹, zespołu Gil-Campos¹⁰ i Maldonado (2012)⁹ wynosił odpowiednio: 31%, 41% i 44%.

Przeanalizowaliśmy wpływ spożycia *L. fermentum* CECT 5716 na częstość występowania infekcji żołądkowo-jelitowych i oddechowych w podgrupie niemowląt CS na podstawie wyników wspomnianych trzech badań klinicznych. W tym celu wyodrębniono dane dotyczące niemowląt, a uzyskane wyniki poddano

metaanalizie. Występowanie infekcji żołądkowo-jelitowych i dróg oddechowych opisano dla każdego badania oddzielnie, stosując współczynnik zapadalności (IR – ang. *Incidence Rate*) i współczynnik względnej częstości epizodów (IRR – ang. *Incidence rate ratio*), przy czym w każdym badaniu klinicznym zakładano 95% przedział ufności (CI – ang. *Confidence Interval*) i wartość p (p value – ang.). Zastosowano model regresji dla rozkładu Poissona w celu określenia liczby epizodów według płci i wieku w momencie rozpoczęcia interwencji w połączeniu z faktem czy przed interwencją niemowlęta były karmione piersią.

Analiza danych dotyczących niemowląt CS wykazała, że częstość występowania infekcji żołądkowo-jelitowych zmniejszyła się w wyniku spożycia *L. fermentum* CECT 5716, osiągając istotność statystyczną w dwóch z trzech badań klinicznych, które były analizowane oddzielnie. Co więcej, połączone wyniki badań dotyczące 173 niemowląt urodzonych cesarskim cięciem (CS) wykazały istotne zmniejszenie – o 73% – częstości występowania infekcji żołądkowo-jelitowych u dzieci urodzonych przez CS, które otrzymywały w mleku *L. fermentum* CECT 5716, w porównaniu z niemowlętami z grupy kontrolnej otrzymującymi mleko modyfikowane (n = 173, IRR: 0,27, wartość p = 0,0002). Analiza wskaźnika zapadalności na infekcje układu oddechowego (RI) nie wykazała znaczącego spadku w rezultacie przyjmowania *L. fermentum* CECT 5716 u niemowląt CS, chociaż jeśli chodzi o tego rodzaju infekcje, zaobserwowano tendencję spadkową. Analiza połączonych wyników wykazała 14% spadek częstości występowania infekcji dróg oddechowych u niemowląt urodzonych przez CS, którym podawano probiotyk, chociaż różnica nie była statystycznie istotna (n=173, IRR: 0,86, wartość p=0,25).

Podsumowując, podawanie *L. fermentum* CECT 5716 niemowlętom urodzonym przez CS chroni je przed infekcjami żołądkowo-jelitowymi, zmniejszając w tej populacji ryzyko tego typu infekcji nawet o 73%. Ochronne działanie tego probiotyku zostało dobrze udokumentowane w kilku badaniach klinicznych, jednak wyniki niniejszego badania sugerują, że znaczenie tego probiotyku może być jeszcze większe w przypadku niemowląt urodzonych przez CS – populacji o wyższym ryzyku zachorowania na wszystkie rodzaje infekcji szpitalnych.

References

- 1 Zheng J et al., 2020, *Int J Syst Evol Microbiol*, 70: 2782–28582.
- 2 Dominguez-Bello MG et al., 2010, *Proc Natl Acad Sci*, 107: 11971–11975.
- 3 Korpela K. 2021, *Ann Nutr Metab*, 77: 1–9.
- 4 Adlerberth I. et al., 2006, *Pediatr Res*, 59: 96–101.
- 5 Huurre A. et al., 2008 *Neonatology*, 93: 236–40.
- 6 Jakobsson H.E. et al., 2014, *Gut*, 63: 559–566.
- 7 Chimoriya R. et al. 2020, *Int J Environ Res Public Health*, 17: E5384.
- 8 Martín R. et al., 2003, *J Pediatrics*, 143: 754–758.
- 9 Maldonado J. et al., 2012, *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 54: 55–61.
- 10 Gil-Campos M. et al., 2012, *Pharmacol Res*, 65: 231–238.
- 11 Maldonado J. et al., 2019, *BMC Pediatr*, 19: 361.