

SOUBORNÉ SDĚLENÍ

Střevní mikrobiom novorozence

*Gut microbiome in newborn*Bára Zapletalová¹, Tomáš Matějek¹, Radka Bolehovská²

¹Dětská klinika,
Fakultní nemocnice Hradec
Králové, Lékařská fakulta,
Univerzita Karlova
v Hradci Králové

²Ústav klinické mikrobiologie,
Fakultní nemocnice,
Lékařská fakulta, Univerzita
Karlova v Hradci Králové

SOUHRN

Zapletalová B, Matějek T, Bolehovská R. Střevní mikrobiom novorozence

Střevní mikrobiom je právem označován jako neviditelný orgán, který významně ovlivňuje lidský organismus po celý jeho život. Procesů, na kterých se podílí, je mnoho. Kromě dobře známé role v oblasti trávení dále ovlivňuje maturaci imunitního systému, metabolické programování a propojuje i poměrně vzdálené orgány (např. osa střevo–mozek). Vývoj střevního mikrobiomu začíná záhy po narození a působící faktory můžeme rozdělit na modifikovatelné (výživa, antibiotická léčba, prostředí) a neovlivnitelné (gestační stáří, způsob porodu). Alterace střevního mikrobiomu těmito faktory je spojována jak s krátkodobou, tak dlouhodobou morbiditou. Cílem současného výzkumu je porozumět nejen vývoji samotnému, ale i všem činitelům, které mohou do tohoto přirozeného procesu zasahovat. Poznání a pochopení komplexity střevního mikrobiomu nám umožní činit taková medicínská rozhodnutí, která budou mít pro novorozence značné benefity. Tento přehledový článek přináší vhled do problematiky vzniku a vývoje střevního mikrobiomu a s tím spojené možné klinické aspekty u donošeného i nedonošeného novorozence. Součástí našeho sdělení jsou i doporučení, která vycházejí ze současného poznání, k ovlivnění negativních následků alterace střevního mikrobiomu v tomto křehkém období.

Klíčová slova: mikrobiom, střevní mikrobiom, novorozenec, nezralost, kojení, antibiotika, císařský řez

SUMMARY

Zapletalová B, Matějek T, Bolehovská R. Gut microbiome in newborn

Gut microbiome is regarded as an invisible organ influencing the human organism throughout the entire lifespan. Microbiome determines various physiological processes including immune system maturation, metabolic programming and furthermore, facilitates connections even between relatively distant organs (e.g. gut-brain axis). Its development begins shortly after birth and is modified by various aspects. We can categorize them into modifiable (antibiotic treatment, diet) and non-modifiable factors (gestational age, delivery mode). Intestinal alteration caused by these influencing factors might contribute to short-term and long-term morbidity. Our objective is to comprehend the microbiome development itself and its modifying factors. Understanding the microbiome complexity could help us make such medical decisions to outweigh negative sequelae of an early gut alteration. This review presents topics concerning microbiome origin and its development along with potential clinical aspects in term and preterm newborn. We also include recommendations for parents and health care professionals regarding possible attitudes, based on current scientific knowledge, to diminish early gut microbiome alterations.

Key words: microbiome, gut microbiome, newborn, prematurity, breastfeeding, antibiotics, Cesarean section

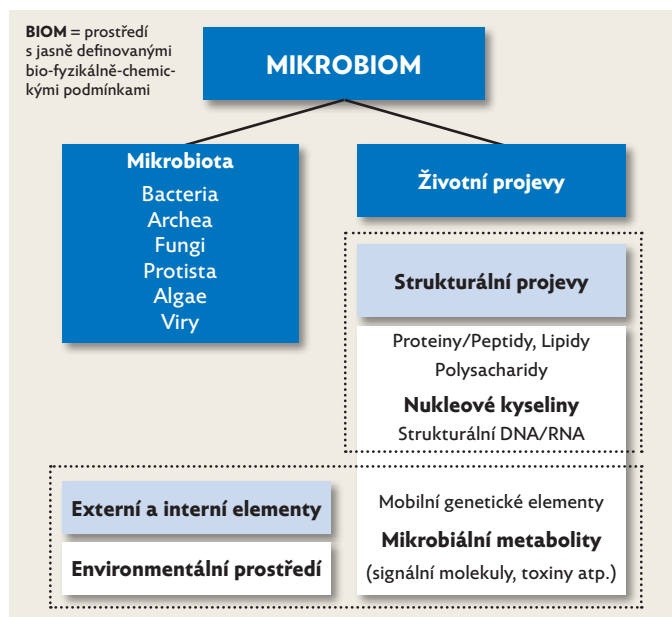
Korespondující autorka:

MUDr. Bára Zapletalová
Dětská klinika FN Hradec Králové
Sokolská 581
500 05 Hradec Králové
bara.zapletalova@fnhk.cz

ÚVOD

Historicky vznikaly různé definice pojmu mikrobiom spolu s opakovanými revizemi a redefinicemi. V současné době je na globální úrovni preferována jedna, tzv. holistická

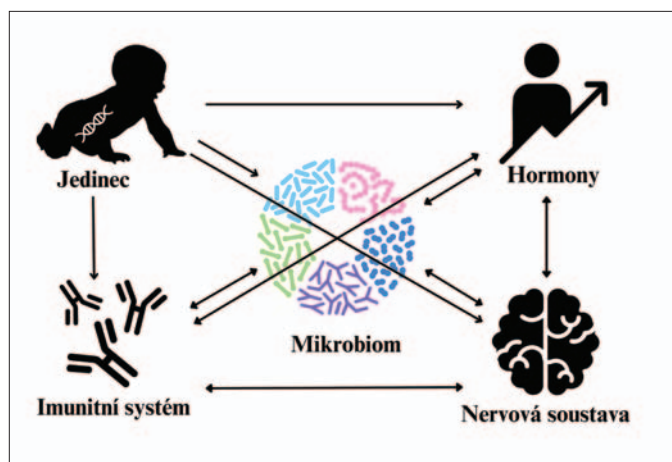
definice. Dle této definice představuje mikrobiom dynamický a interaktivní mikro-ekosystém podléhající změnám v čase a prostoru. Je propojen s makro-ekosystémy včetně eukaryotických hostitelů, pro jejichž fungování a zdraví je



Obr. 1: Mikrobiom je společenství mikrobioty obývající jasně definované prostředí, součástí mikrobiomu jsou i životní projevy a strukturální komponenty mikroorganismů. Jde o dynamický a interaktivní ekosystém s tendencí k proměně v čase a prostoru. V širším kontextu mikrobiom zahrnuje eukaryotického hostitele (novorozence). Upraveno dle⁽¹⁾

klíčový. Termín rovněž zahrnuje pole působnosti těchto mikroorganismů, ve kterém se formují specifické ekologické niky (obr. 1).⁽¹⁾

Druhovou bohatost a vyváženost mikrobiomu v rámci jednoho vzorku popisuje tzv. **alfa diverzita**.⁽²⁾ Je charakterizována parametry **richness** (počet taxonomických skupin)



Obr. 2: Vzájemné vztahy mezi řídicími systémy organismu. Lidský organismus je řízen několika navzájem se ovlivňujícími systémy. Kromě hlavních řídicích center – centrální nervový systém, endokrinní systém, imunitní systém – se na řízení organismu podílí i mikrobiom, který je s těmito systémy obousměrně propojen. Upraveno dle⁽⁸⁾

a **eveness** (distribuce jednotlivých taxonomických skupin). Vyšší diverzitu střevního mikrobiomu považujeme za zdraví prospěšnější.⁽³⁾ Rozdíly ve složení mikrobiálních druhů mezi vzorky nebo prostředími popisuje tzv. **beta diverzita**. Vysoká beta diverzita naznačuje značné rozdíly mezi vzorky, zatímco nízká ukazuje na podobnost ve složení mikrobiomu mezi různými vzorky.⁽²⁾

Mikrobiota, dříve označována také jako mikroflóra, je soubor všech mikroorganismů (bakterie, archebakterie, plísňe, prvoci, řasy, viry), které jsou součástí mikrobiomu.⁽¹⁾ Ztráta diverzity střevní mikrobioty vedoucí ke změně rovnováhy mezi jednotlivými organismy se nazývá dysbióza a je pozorována u mnoha onemocnění.⁽⁴⁾

Lidský organismus a mikrobiom tvoří jeden celek, tzv. holobiont.⁽⁵⁾ V současné době je navíc známo, že mezi střevním mikrobiomem a ostatními soustavami probíhá důležitá výměna informací s následnými konsekvencemi na fyzické a mentální zdraví organismu.^(6,7) V rámci těchto soustav je mikrobiom vzájemně a obousměrně s ostatními systémy propojen (obr. 2).⁽⁸⁾

INICIÁLNÍ BAKTERIÁLNÍ KOLONIZACE

Poslední dekáda přinesla v otázce iniciální mikrobiální kolonizace určité kontroverze. Tradiční dogma sterilního *in utero* prostředí bylo zpochybňováno,^(9–11) a to díky moderním molekulárně biologickým metodám, zejména multiparalelnímu sekvenování. Na základě těchto vyšetřovacích metod přibývaly důkazy o tom, že prostředí dělohy a fetus samotný sterilní nejsou.

Je důležité zmínit, že podstatnou limitací studií, které na podkladě sekvenování potvrdily přítomnost bakteriální DNA v placentě⁽¹⁰⁾, plodové vodě⁽¹¹⁾ nebo mekoniu⁽¹²⁾, je stopová bakteriální nálož v testovaných vzorcích. Nízká bakteriální biomasa je v tomto ohledu spojována spíše s kontaminací vzorků, ať už během odběru, nebo zpracování, než s vlastní kolonizací.⁽¹³⁾ Například klasická kultivace vzorků plodové vody ve druhém trimestru nepotvrdila přítomnost viabilních bakterií, tato studie byla doplněna o sekvenační techniky, které rovněž nepřinesly rozdíly mezi testovanými vzorky a negativními kontrolami.⁽¹⁴⁾

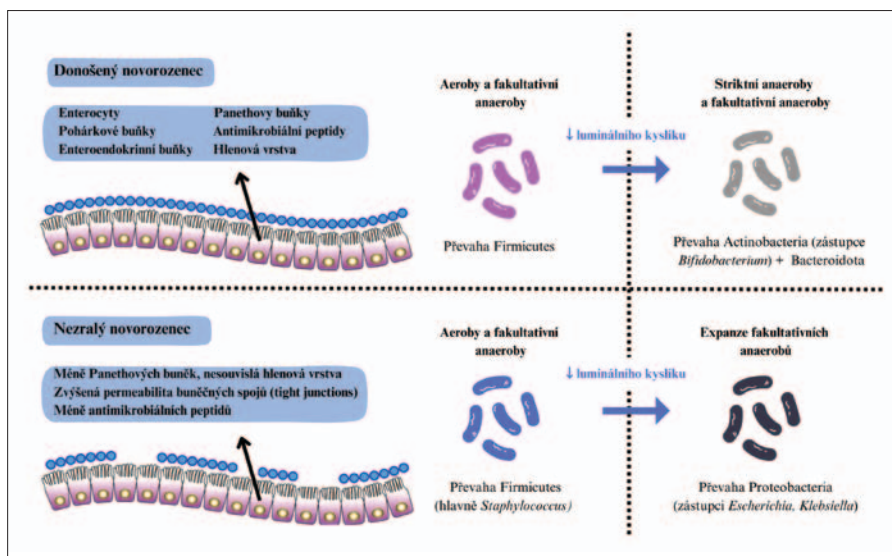
Naproti tomu je bakteriální kolonizace začínající porodem pravidelně potvrzována studiemi, které využívaly k detekci jak standardně používanou techniku sekvenování genu pro 16S rRNA (profilování 16S rDNA), tak kulturační techniky.^(15–17)

Z výše zmíněného vyplývá, že prvotní mikrobiální kolonizace začíná během porodu, naproti tomu intrauterinně nebyla prokázána kolonizace bakteriemi.

VÝVOJ STŘEVNÍHO MIKROBIOMU U NOVOROZENCE

Záhy po narození převažuje v lumen střeva aerobní prostředí, které podporuje kolonizace primárně aerobními a fakultativně anaerobními bakteriemi.⁽¹⁸⁾ Tito první kolonizátoři začnou využívat kyslík pro své metabolické procesy, což

INZ

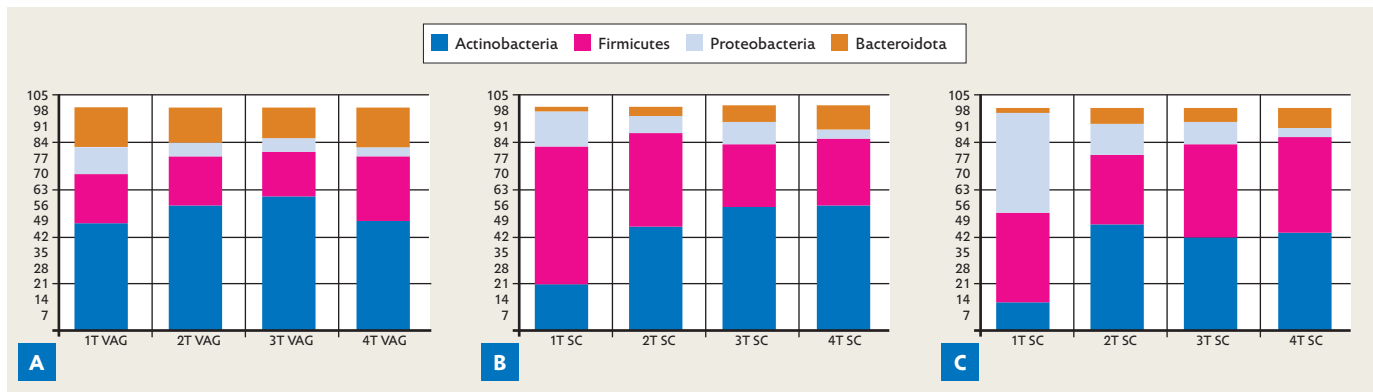


Obr. 3: **Anatomické rozdíly střevní sliznice a iniciální vývoj mikrobiomu u donošeného a nedonošeného novorozence.** Hlavním rozdílem v mikrostruktuře střevní sliznice je redukce počtu Panethových buněk a méně těsné tight junctions u nedonošených dětí. Sliznice nezralého novorozence je tudíž permeabilnější a náchylnější k translokaci patobiontů. U všech novorozenců se iniciálně v lumen střeva vyskytuje aerobní prostředí, které hostí aerobní a fakultativně anaerobní bakterie. Tito první kolonizátoři následně začnou svými metabolickými procesy spotřebovávat zásoby kyslíku, čímž dochází k poklesu jeho parciálního tlaku. Vzniká prostředí, které umožňuje růst striktně anaerobních a fakultativně anaerobních bakterií. U nedonošených novorozenců je tento přirozený proces negativně ovlivněn způsobem porodu (císařský řez), pobytem na jednotce intenzivní péče pro novorozence, invazivními výkony a způsobem výživy. Upraveno dle⁽¹⁸⁾

vede k postupnému poklesu parciálního tlaku kyslíku. Vzniká prostředí, které umožňuje naopak růst striktně anaerobních a fakultativně anaerobních bakterií. U nedonošených novorozenců je tento přirozený proces negativně ovlivněn způsobem porodu (císařský řez), pobytem na jednotce intenzivní péče pro novorozence, invazivními výkony a způsobem výživy. Tento iniciální proces je znázorněn na obrázku 3.⁽¹⁸⁾ Poté následuje druhá fáze vývoje střevního mikrobiomu, která trvá po celou dobu kojení. Díky tomu převažují bifidobakterie.⁽¹⁹⁾ Ke stěžejním změnám ve složení střevního mikrobiomu dochází v době ukončení kojení^(20,21) a se zařazením komplementární stravy, což podporuje nárůst diversity střevního mikrobiomu.^(21,22) Kromě postupného poklesu bifidobakterií byl pozorován nárůst čeledi *Bacteroidaceae* (kmen Bacteroidota), *Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae* (kmen Firmicutes), tedy vývoj směrem k adultnímu typu střevního mikrobiomu.^(21,23) Za zmínku stojí význam zařazení

komplexních polysacharidů do výživy dítěte. To je důvodem nárůstu počtu bakterií, které jsou schopné degradovat vlákninu, jedná se například o rody *Bacteroides* a *Clostridium cluster IV*.⁽²⁰⁾ Díky tomu se zvyšuje produkce mastných kyselin s krátkými řetězci (SCFAs, short chain fatty acids). SCFAs se v organismu podílejí na řadě fyziologických dějů, jako je např. glukózový metabolismus, imunomodulace, dále se podílejí na integritě střevní stěny, ale hrají roli i v rozvoji obezity.⁽²⁴⁾ Vývoj střevního mikrobiomu intenzivně pokračuje v prvních 2 až 3 letech života, kdy je postupně dosaženo stability a mikrobiom svým složením začíná odpovídat mikrobiomu dospělého jedince.^(19,25)

Vývoj střevního mikrobiomu na úrovni kmenů u donošeného a nedonošeného novorozence v závislosti na způsobu porodu znázorňují grafy na obrázcích 4 až 6. Donošení přirozeně rození novorozenci vykazují v prvním měsíci života relativně stabilní složení střevního mikrobiomu, a to jak



Obr. 4: **Nejčastěji zastoupené kmeny bakterií u donošeného a nedonošeného (gestační stáří 25.–35. týden) novorozence od 1. do 4. týdne života.** U nezralých novorozenců rozených per S. C. je složení střevního mikrobiomu iniciálně s vyšším zastoupením Proteobacteria. Složením na úrovni kmenů je střevní mikrobiom nedonošených podobný tomu u donošených novorozenců až ve 4. týdnu života. U donošených i nedonošených novorozenců převažovalo mateřské mléko jako hlavní zdroj výživy. Všechny nedonošené děti pod 32. gestační týden obdržely minimálně jednu dávku antibiotik. Vzhledem k malému počtu subjektů v kohortě nedonošené děti rozené vaginálně nebyla tato data signifikantně významná, a proto nejsou zařazena. Upraveno dle⁽²⁵⁾

na úrovni kmene, tak rodu.⁽²⁵⁾ Naproti tomu děti rozené per S. C. mají zpočátku vyšší zastoupení bakterií kmene Firmicutes, zatímco Actinobacteria spolu s Bacteroidota jsou méně zastoupeny. U nezralých novorozenců rozených per S. C. je složení střevního mikrobiomu iniciálně s vyšším zastoupením Proteobacteria. Složením na úrovni kmenů je střevní mikrobiom nedonošených podobný tomu u donošených novorozenců až ve 4. týdnu života.⁽²⁵⁾ Nedonošení novorozenci rození spontánně vaginálně nebyli do statistického zpracování zahrnuti z důvodu nízkého počtu subjektů. Pro detailnější zastoupení na úrovni rodů autoři odkazují na článek Hill a kol.⁽²⁵⁾

VLIVY NA SLOŽENÍ STŘEVNÍHO MIKROBIOMU

Do vývoje střevního mikrobiomu zasahuje řada různých faktorů, ke kterým patří: strava těhotné ženy⁽²⁶⁾, způsob porodu⁽²⁷⁾, antenatální komplikace (intraamniální zánět, porucha materno-fetální tolerance a další)⁽²⁸⁾, antibiotika⁽²⁹⁾, termín porodu (donošenost vs. nezralost)⁽²⁵⁾, prostředí (nemocniční vs. domácí prostředí)⁽³⁰⁾, genetické a epigenetické faktory⁽³¹⁾, typ výživy⁽²¹⁾.

V následujícím textu budou podrobněji rozebrány některé významné faktory.

Strava těhotné ženy

V těhotenství dochází k významným fyziologickým změnám (hormonálním, endokrinním, metabolickým), které ovlivňují složení střevního mikrobiomu těhotné ženy.⁽³²⁾ Další změny jsou podmíněny typem stravy těhotné ženy.^(33,34) Doposud proběhlo pouze několik studií, jejichž data je proto potřeba interpretovat opatrně. Z těchto studií nicméně vyplývá, že množství tuku, vlákniny (ovoce, zelenina), masa a vitaminů rozpustných v tucích mělo zásadní vliv na složení střevního mikrobiomu těhotné a novorozence.^(33,34) Chu a kol. pozorovali, že vysokotučná dieta vedla u novorozence k nižšímu zastoupení *Bacteroides* a k vyššímu zastoupení *Enterococcus* v době narození.⁽³³⁾ Pokles množství *Bacteroides* bylo pozorováno ještě v 6. týdnu života. Právě nižší zastoupení *Bacteroides* může vest k poruše energetického metabolismu, jelikož rod *Bacteroides* je významný v produkci SCFAs.⁽²⁴⁾ Lundgren a kol. naproti tomu pozorovali rozdíly nejen v závislosti na typu stravy těhotné ženy, ale taky na způsobu porodu.⁽³⁴⁾ Například u vaginálně rozených dětí s každým zařazeným kusem ovoce do denní diety těhotné ženy byla vyšší šance převahy rodů *Streptococcus* a *Clostridium* v neprospěch *Bifidobacterium*.⁽³⁴⁾ Vyšší příjem vlákniny měl vliv na složení střevního mikrobiomu kojence ještě ve dvou měsících věku.⁽³⁵⁾ Zajímavé je zjištění, že příjem umělých sladiidel u těhotných žen vedl u novorozenců k nižšímu zastoupení *Bacteroides* a vyššímu zastoupení *Prevotella copri*, tyto děti měly navíc v 1 roce věku vyšší BMI.⁽³⁶⁾

Tyto studie a pozorování otevírají bránu možností pozitivního ovlivnění střevního mikrobiomu novorozence skrze racionální výživu u těhotné. Vzhledem k limitujícímu počtu dosavadních studií je potřeba výsledky interpretovat obezřetně a brát v potaz i studie, které tuto asociaci neprokázaly.⁽³⁷⁾

Způsob porodu

Způsob porodu patří k dobře známým a nejvýznamnějším faktorům ovlivňujícím iniciální kolonizaci střeva novorozence.^(27,38) Během spontánního porodu je novorozenec vystaven vaginálním a střevním bakteriím. Zdá se, že potenciál osídlit střevo novorozence mají především střevní bakterie matky a z nich pouze některé rody.^(39,40) Díky tomu je střevní mikrobiom novorozence po vaginálním porodu obohacen zejména o rody *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Escherichia*.⁽⁴⁰⁾ Některé druhy těchto rodů (bifidobakterie, bakteroidy) se podílí na zpracování oligosacharidů mateřského mléka (HMOs, human milk oligosaccharides). To může vysvětlovat jejich úspěch v osídlování a perzistenci ve střevě novorozence.⁽⁴¹⁾

Naproti tomu novorozenci rození císařským řezem (per S. C.) se iniciálně setkávají s mikroby přítomnými na kůži matky a s bakteriemi z nemocničního prostředí (rody *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, *Streptococcus*, *Propionibacterium*).^(38,42) Dalším důležitým faktorem, který je potřeba vzít v potaz, je administrace antibiotik, která je u operačních porodů standardem. V porovnání s novorozenci po vaginálním porodu je střevní mikrobiom novorozenců rozených per S. C. s větší pravděpodobností osídlován potenciálními patogeny, jako je *Enterococcus*, *Enterobacter* a *Klebsiella*.^(38,42) Dále bylo pozorováno, že střevní mikrobiom dětí rozených per S. C. disponuje nižší diverzitou, a to až do dvou let života.⁽⁴³⁾ Rody *Bifidobacterium* a *Bacteroides* jsou zastoupeny s nižší četností.^(25,27) V dalším průběhu, a to i po dosažení jednoho měsíce věku, zůstává způsob porodu jedním z nejdůležitějších faktorů ovlivňujících kompozici střevního mikrobiomu (více než výživa mateřským mlékem a vliv okolního prostředí).⁽³⁸⁾

U předčasně narozených novorozenců je vztah způsobu vedení porodu a vývoje střevního mikrobiomu málo prozkoumán. Roli zde jistě hraje i gestační věk, fyziologická nezralost, expozice novorozenecké jednotce intenzivní péče a podávání antibiotik. To vše může maskovat vliv způsobu porodu na kompozici střevního mikrobiomu.⁽¹⁸⁾ K možným následkům ne zcela ideálního/fyziologického složení střevního mikrobiomu některých nedonošených novorozenců, ke kterému přispívají výše zmínované faktory a rovněž porod per S. C., je vyšší riziko rozvoje obezity, astmatu, alergií či imunodeficitů.^(18,44) Za pozornost stojí i výsledky prací dávající do souvislosti složení střevního mikrobiomu nedonošeného novorozence a neurokognitivní vývoj.⁽⁴⁵⁾

Dle dostupných metaanalýz přetrvávají tyto změny po S. C. porodu minimálně do 12. měsíce.⁽⁴⁰⁾ Během prvního roku života je mikrobiom vaginálně rozených novorozenců stabilnější,⁽³⁷⁾ zatímco u dětí rozených per S. C. má nižší celkovou diverzitu, dle některých publikací až do dvou let života.^(37,43) Vzniklé následky mohou provázet jedince po celý život, jelikož změny vyvolané porodem per S. C. mohou zvyšovat riziko některých chronických chorob (atopie, astma, IBD, DM I, II), a to pravděpodobně na podkladě interakce mezi mikrobiomem a vyvíjejícím se imunitním systémem.⁽⁴⁴⁾ Kojení spolu s probiotiky (především těmi obsahujícími rod *Bifidobacterium*) jsou doporučenými způsoby pro zmírnění následků porodu per S. C.⁽⁴⁰⁾ Probiotika podporují obnovu diverzity střevního mikrobiomu u novorozenců rozených per S. C.⁽⁴²⁾

Typ výživy

Složení střevního mikrobiomu novorozence je zásadně ovlivněno typem výživy.⁽⁴⁶⁾ Mluvíme o mateřském mléce (kojení nebo odstříkané mateřské mléko), donorském mléce (mléko od dárkyň, které je pasterizováno a skladováno v bance mateřského mléka) a umělé výživě pro novorozence a kojence.

Mateřské mléko obsahuje esenciální makronutrienty (např. kasein, syrovátka, mastné kyseliny, HMOs) a mikronutrienty (imunoglobuliny, vitamíny a další).⁽⁴⁷⁾ Význam kojení a mateřského mléka pro zdraví a vývoj střevního mikrobiomu novorozence je značný. Např. HMOs jsou důležitými prebiotiky podporujícími růst *Bifidobacterium* a *Bacteroides*.^(48,49) Neméně významný je samotný mikrobiální obsah mateřského mléka.^(48,49) Ten zahrnuje bakterie nacházející se na kůži (*Staphylococcus*), v dutině ústní (*Streptococcus*), ale rovněž bakterie typické pro střevní trakt (*Enterococcus*, *Bifidobacterium*).⁽⁵⁰⁾ Předpokládá se, že za původem těchto bakterií stojí hned několik zdrojů. Jednak je to kůže matky a novorozence, dále zpětný tok mléčných kanálků (tzv. back-wash proces). K tomu dochází během kojení a vede ke zpětnému přesunu tekutiny z dutiny ústní novorozence do vývodných mléčných žláz, čímž je mamární mikrobiom obohacován o mikroby orální dutiny dítěte.⁽⁴⁸⁾ V literatuře najdeme informace i o tzv. entero-mamárním oběhu, při kterém by mělo docházet k selektivnímu přesunu (resp. aktivní migraci) střevních bakterií matky do mléčné žlázy, a to prostřednictvím leukocytů a lymfatického oběhu.⁽⁵¹⁾

Střevní mikrobiom kojených dětí je obohacován zejména o bifidobakterie (např. *B. breve*, *B. longum*, *B. bifidum*) a laktobacily (např. *L. gasseri*, *L. fermentum*, *L. salivarius*).⁽⁵⁰⁾ Výsledkem je větší stabilita střevního mikrobiomu a jeho relativně nízká diverzita, která má v tomto věkovém období protektivní vliv např. před infekcemi respiračního a gastrointestinálního traktu.⁽⁵²⁾ K dalším výhodám kojení patří mj. snížení rizika výskytu imuno-metabolických komplikací (atopie, respirační infekce, diabetes mellitus I. typu).⁽⁵³⁾ U nezralých novorozenců byl navíc prokázán pozitivní vliv na neurologický vývoj a snížení rizika vzniku nekrotizující enterokolitidy a retinopatie nedonošených novorozenců.⁽⁴⁸⁾

V případě donorského mateřského mléka jsou některé makronutrienty a mikronutrienty procesem pasterizace zredukovány, či zcela chybí. Dochází k redukci mikrobiálního obsahu, poklesu enzymatické aktivity, poklesu imunoglobulinu A, laktoferinu a lyzozomálního obsahu. Jiné bioaktivní složky, jako např. HMOs, nukleotidy a polynenasycené mastné kyseliny, jsou zachovány.⁽⁴⁶⁾ Donorské mléko formuje střevní mikrobiom podobně jako mateřské mléko. Ochranný efekt je v porovnání s umělou výživou pro novorozence významný, i když nižší oproti mateřskému mléku.⁽⁴⁶⁾

Posledním typem je umělá výživa pro novorozence a kojence. Novorozenci, kteří jsou krmeni touto stravou, mají střevní mikrobiom s vyšší bakteriální diverzitou a vyšším relativním zastoupením potenciálně patogenních agens (čeledi *Enterobacteriaceae*, *Bacteroidaceae*, *Clostridiaceae*).^(18,48) Současně dochází k urychlení maturace jejich střevního mikrobiomu směrem k adultnímu typu.⁽⁴⁴⁾ U předčasně narozených novorozenců nejsou závěry týkající se vlivu umělé stravy na střevní mikrobiom jednoznačné. Některé studie popisují

nižší relativní zastoupení bifidobakterií a celkově nízkou bakteriální bohatost ve srovnání s nezralými novorozenci, kteří byli krmeni mateřským mlékem.⁽¹⁸⁾ Naproti tomu recentní randomizovaná studie neprokázala rozdíly v alfa a beta diverzitě střevního mikrobiomu u nedonošených novorozenců krmených výlučně mateřským mlékem nebo umělou formulí.⁽⁵⁴⁾ I přes nejednoznačné výsledky je známo, že časná iniciace krmení nedonošených novorozenců umělou výživou významně přispívá k riziku rozvoje nekrotizující enterokolitidy.⁽⁵⁵⁾

Antibiotika

Dopad antibiotik (ATB) na vývoj střevního mikrobiomu se odvíjí od spektra užitých přípravků, dávky a délky podání. Již intrapartálně podaná ATB (IAP, intrapartum antibiotics prophylaxis) mohou ovlivnit složení střevního mikrobiomu novorozence. IAP se užívá jednak k prevenci sepse novorozence způsobené bakterií *Streptococcus agalactiae* (GBS, group B *Streptococcus*),⁽⁵⁶⁾ ale také během operačního porodu. Celosvětově narůstá podávání intrapartální ATB profylaxe. Například v USA je to u více než 40 % rodiček.⁽⁵⁶⁾ IAP je asociována u donošených novorozenců s poklesem kmenů *Actinobacteria* a *Bacteroidota* a relativně vyšším zastoupením *Firmicutes* a *Proteobacteria* ve srovnání s novorozenci bez profylaxe.^(57,58) Některé z těchto změn přetrvávaly až do dvanáctého měsíce života.⁽²⁹⁾ Zároveň platí, že riziko nepodání ATB s možným rozvojem infekce vždy převažuje riziko nežádoucích změn v mikrobiomu.⁽⁵⁹⁾ Obecně má mikrobiom novorozenců léčebných antibiotiky postnatálně nižší alfa diverzitu s přetrváváním do jednoho roku věku. Významně méně byl zastoupen rod *Bifidobacterium* a dále *Escherichia*, *Staphylococcus* a *Bacteroides*, a to ve prospěch rodů *Klebsiella* a *Enterococcus*.⁽⁴²⁾

Interpretace závěrů vlivu ATB na změny složení mikrobiomu ve skupině nezralých dětí je komplikovaná z hlediska mnoha zavádějících faktorů a vysoké heterogenity v designu jednotlivých studií. Dlouhodobější prenatální a postnatální expozice antibiotikům (≥ 1 týden) může ovlivnit složení rané střevní mikrobioty u předčasně narozených novorozenců, současně se u těchto dětí častěji setkáváme s bakteriemi rezistentními na antibiotika.⁽⁶⁰⁾ Studie REASON byla první studií, která randomizovala symptomatické předčasně narozené novorozence s podezřením na infekci do dvou skupin dle užití ATB terapie.⁽⁶¹⁾ V první skupině novorozenci dostávali, ve druhé nedostávali ATB terapii během prvních 48 hodin po narození. Výsledky této studie naznačují, že užívání antibiotik do 48 hodin po narození by nemělo mít trvalý účinek na vývoj střevního mikrobiomu (alfa diverzita se mezi probandy v období 28.–39. gestačního týdne nelišila).

Jak ve skupině zralých, tak nezralých novorozenců je časná, antibiotiky navozená dysbióza spojována s možnými nežádoucími klinickými událostmi (rozvoj atopie, nespecifických střevních zánětů, diabetu a obezity).⁽⁸⁾ U nezralých novorozenců navíc narůstá riziko rozvoje nekrotizující enterokolitidy nebo sepse.⁽⁴⁰⁾

Snížení dopadů podávání antibiotik nebo ATB léčby lze dosáhnout při dodržování zásad antibiotické politiky. Jedná se o pečlivou indikaci ATB terapie, redukci užívání širokospektrých ATB a neprodlužování ATB terapie (při negativní

hemokultuře nebo nízkých ukazatelích zánětu vysadit ATB ideálně do 48 hodin). Dále je třeba dbát na pečlivou hygienu rukou u zdravotníků a návštěv k redukci rizika kolonizace oportunními patogeny. Bylo prokázáno, že dlouhodobá suplementace probiotickými kmeny *Bifidobacterium breve* a *Lactobacillus rhamnosus* (minimálně tři měsíce) v kombinaci s alespoň částečným kojením vedla k téměř kompletní restoraci střevního mikrobiomu jak po antibiotické terapii, tak rovněž po porodu císařským řezem.⁽⁶²⁾

Prostředí

Prostředí, kterým je novorozenec obklopen, je dalším důležitým faktorem, který ovlivňuje výsledné složení střevního mikrobiomu. Roli hraje samotné okolí, tj. nemocniční vs. domácí prostředí, ale i přítomnost starších sourozenců nebo zvířat.

Během hospitalizace je novorozenec obklopen bakteriemi typickými pro nemocniční prostředí, často se jedná o oportunní patogeny. Čím delší dobu novorozenec v nemocnici pobývá, tím větší je šance, že bude těmito bakteriemi kolonizován.⁽⁶³⁾ Tato situace se zpravidla týká nedonošených novorozenců.⁽⁶⁴⁾ V riziku jsou nicméně i děti po císařském řezu.⁽³⁸⁾ K přenosu bakterií dochází nejčastěji při manipulaci s dítětem (tedy z rukou zdravotníků), riziko dále zvyšují nejrozumnější invazivní metody (katetrizace, nazogastrická sonda atd.).⁽⁶³⁾ K typickým nozokomiálním patogenům patří *Staphylococcus aureus*, koaguláza-negativní stafylokoky, enterokoky, enterobakterie a kandidy.⁽⁶⁵⁾

Ani druhá extrémní situace, a sice nadměrně čisté prostředí v okolí novorozence, není pro vývoj mikrobiomu a pozdější zdraví dítěte ideální. To nám ostatně potvrzuje již přes 30 let známá hygienická hypotéza.⁽⁶⁶⁾ Mikrobiální deprivace vyvolaná excesivní dezinfekcí bezprostředního okolí novorozence může mít za následek nevyváženost přirozené antigenní stimulace, která je však naprosto zásadní pro fyziologický vývoj a maturaci imunitního systému.⁽⁶⁷⁾

Dalším aspektem je soužití novorozence se starším sourozencem nebo zvířaty, kteří jsou dalším potenciálním zdrojem bakterií.^(68,69) Důkazem je signifikantně vyšší pravděpodobnost přítomnosti animálního druhu *Bifidobacterium pseudolongum* u měsíčních kojenců v porovnání s novorozenci žijícími v prostředí bez srstnatých zvířat.⁽⁷⁰⁾ V dalším průběhu života, ve třech měsících věku, byl střevní mikrobiom obohaten o méně běžné rody *Oscillospira* a *Ruminococcus*.⁽⁶⁹⁾ Ve stejné kohortě, ale ve čtyřech měsících věku bylo potvrzeno menší zastoupení čeledi *Bifidobacteriaceae* ve prospěch *Peptostreptococcaceae*,⁽⁶⁷⁾ rozdíly byly pozorovány ještě v 18 měsících věku. V této studii nicméně nebyl zaznamenán vliv na celkovou diverzitu. Tyto změny, a to na podkladě časné IgE senzibilizace k běžným alergenům, mohou působit protektivně před rozvojem atopických onemocnění.⁽⁷¹⁾ Soužití se starším sourozencem, podobně jako přítomnost srstnatých zvířat v prvních letech života je spojováno s rychlejší maturací střevního mikrobiomu.^(67,68)

KLINICKÉ ASPEKTY SLOŽENÍ STŘEVNÍHO MIKROBIOMU

(Nejen) u donošeného novorozence

Alergická onemocnění

Nárůst incidence atopie je v posledních letech dáván mimo jiné také do souvislosti s časnou střevní dysbiózou. Největší vliv je přisuzován způsobu porodu a typu výživy.⁽⁷²⁾ Dle recentních poznatků, vycházejících ze studií na myších modelech, dochází již během fetálního vývoje ke stimulaci maturace střevního epitelu a v něm působících imunitních buněk, a to i bez kolonizace sliznic živými bakteriemi.⁽⁷³⁾ Velmi málo se ví o procesech, které tento jev podněcují. Jednou z teorií je působení produktů mateřských bakterií jako např. SCFAs nebo agonistů Toll-like receptorů (TLRs), které přirozeně prostupují placentou k fetu.⁽⁷⁴⁾ Experimentálně bylo zjištěno, že zvýšené množství SCFAs u březích myší, díky stravě bohaté na vlákninu, vedlo u potomků skrze indukci regulačních T lymfocytů k supresi rozvoje alergických onemocnění dýchacích cest.⁽⁷³⁾

Jiná situace nastane po porodu, kdy se imunitní systém u všech novorozenců nadále rozvíjí (lymfocyty jsou tzv. naivní, intestinální bariéra je nedostatečná, sekrece slizničního imunoglobulinu A je nízká). Tyto aspekty jsou ještě více vyjádřeny u nedonošeného novorozence.⁽⁷⁴⁾ Po narození se tak osídlující bakterie stávají prvními antigenními stimuly, se kterými se novorozenec setkává a které se podílejí na vzniku imunitní tolerance. Děje se tak mimo jiné pomocí TLRs, které podporují produkci IgA. Aktivita TLRs je v prvních dnech života nízká, pravděpodobně proto, aby nedocházelo k nadměrné imunitní stimulaci, která by interferovala s osídlujícími bakteriemi.⁽⁷⁵⁾

V dalším novorozeneckém a kojeneckém období je vývoj imunitního systému velmi složitou záležitostí. Možných interakcí mezi osídlujícím střevním mikrobiomem a imunitním systémem je mnoho. Příkladem jsou mikrobiomem indukované T regulační lymfocyty, které jsou kritické v udržování imunitní homeostázy. CD4+ T regulační lymfocyty, které exprimují transkripční faktor Foxp3 (někdy značené jako CD4+Foxp3 Treg), jsou důležitou skupinou buněk schopných tlumit prozánětlivou odpověď skrze produkci IL-10, čímž se podílejí na udržování imunitní homeostázy.⁽⁷⁶⁾ Na myších modelech bylo zjištěno, že bakteriální klustery IV a XIVa rodu *Clostridium*, které se přirozeně vyskytují v našich střevech, podněcovaly ve střevní mukóze akumulaci a funkci těchto buněk.^(77,78) Konkrétně orální inokulace sterilních myších mláďat těmito kmeny vedla k rezistenci rozvoje kolitidy a nadměrné alergické odpovědi v podobě nižší hladiny cirkulujících IgE u dospělých jedinců.

Obezita

Od roku 1975 došlo k trojnásobnému nárůstu obezity celosvětově.⁽⁷⁹⁾ Obezita je komplexní onemocnění, na kterém se podílí nejen nerovnováha mezi energetickým příjmem a výdejem, ale rovněž genetické pozadí jedince a environmentální prostředí (životní styl, stres atd.). Jedním z dalších faktorů je i složení střevního mikrobiomu.⁽⁸⁰⁾ Proběhlé observační studie jak v případě myších, tak lidských jedinců prokázaly asociaci mezi obezitou a změnami ve složení

Tab. 1: Rozdělení mikrobiomu nezralých novorozenců do tzv. preterm gut community types (PGCT) dle převažujícího rodu bakterie. Šest základních typů složení střevního mikrobiomu nezralého novorozence dle převažujícího rodu bakterie. Upraveno dle⁽⁹³⁾

PGCT 1	<i>Klebsiella</i> , <i>Escherichia</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Bifidobacterium</i>
PGCT 2	<i>Klebsiella</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Escherichia</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Staphylococcus</i>
PGCT 3	<i>Staphylococcus</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Escherichia</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Bifidobacterium</i>
PGCT 4	<i>Enterococcus</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Escherichia</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Bifidobacterium</i>
PGCT 5	<i>Escherichia</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Bifidobacterium</i>
PGCT 6	<i>Bifidobacterium</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Escherichia</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Staphylococcus</i>

střevního mikrobiomu.^(80–82) Konkrétně se jednalo o změnu v zastoupení dvou hlavních kmenů střevního mikrobiomu, a sice pokles Bacteroidota ve prospěch Firmicutes.^(82,83) Tento tzv. obezitogenní mikrobiom vykazuje schopnost získávání většího množství energie ze stejného druhu a množství stravy, a to fermentací nestavitelných polysacharidů obsažených ve vláknině,⁽⁸⁴⁾ čímž jsou produkovány ve zvýšené míře SCFAs, které se mj. podílí na uvolňování peptidových hormonů, které kontrolují náš apetit.⁽⁸⁵⁾ V získání tohoto tzv. obezitogenního mikrobiomu hraje roli především typ a množství potravy.⁽⁸⁶⁾ Hyperkalorická strava, v současné době tzv. strava západního typu, tyto změny podněcuje,⁽⁸⁶⁾ rostlinná strava působí opačně.⁽⁸⁷⁾ Přenos obezitogenního mikrobiomu může proběhnout i vertikálně z matky na dítě.⁽⁸⁸⁾ Nemalou roli hrají také ATB podávaná v prvním roce života, která způsobují podobné změny, jaké pozorujeme u obezitogenního mikrobiomu.⁽⁸⁹⁾ Navíc se zdá, že tyto bakterie působí i na vyšší úrovni, a to ovlivněním aktivity hostitelských genů, které regulují výdej a ukládání energie.⁽⁸³⁾

Jedním z účinných způsobů, jak ovlivnit složení střevního mikrobiomu ve prospěch méně obezitogenního složení, je strava bohatá na vlákninu a neživočišné produkty, a to již v těhotenství.^(33,34) Je doporučeno vyvarovat se umělým sladidlům, rafinovaným a zpracovaným potravinám. Neméně důležitá je pravidelná sportovní aktivita.⁽⁸⁷⁾

U nedonošeného novorozence

Nezralost imunitního systému a fyziologických bariér spolu s častými mikrobiálními změnami v této skupině novorozenců mohou vést k rozvoji závažné neonatální morbidoty, jako je nekrotizující enterokolitida (NEC, necrotizing enterocolitis) nebo pozdní sepse novorozence (LOS, late onset sepsis). Střevní mikrobiom může mít také systémové účinky na jiné orgány, např. na centrální nervový systém.⁽²⁶⁾

Nekrotizující enterokolitida

Přestože patogenese NEC nebyla doposud plně objasněna, nejrozšířenější teorií vzniku je proces, při kterém dochází k aktivaci tzv. Toll-like 4 receptorů (TLR4), které se nachází

na střevních epiteliálních buňkách.⁽⁹⁰⁾ Na tyto TLR4 se vážou bakteriální endotoxiny s následnou aktivací tzv. PAMP receptorů (pathogen-associated molecular patterns receptor). Výsledkem této signalizace je buněčná apoptóza a epiteliální poškození, čímž je odstartována bouřlivá zánětlivá kaskáda, která začíná v oblasti exponované lamina propria. Přitom dochází k aktivaci prozánětlivých cytokinů (např. tumor necrosis factor alfa – TNFα, IL-1, IL-8), což podmiňuje další šíření zánětu.⁽⁹⁰⁾

V současné době se předpokládá, že rozvoj NEC není spojen s konkrétními bakteriálními druhy jakožto vyvolávajícími agens, ale spíše s nestabilním a druhově málo bohatým mikrobiomem. Tuto asociaci dokazuje i rozsáhlá studie Stewart a kol., kde žádný ze šesti bakteriálních klastrů, tzv. PGCT (preterm gut community types, blíže viz tab. 1), nebyl signifikantně asociovaný s rozvojem NEC.⁽⁹¹⁾ Zajímavým výstupem nicméně je, že PGCT 6, ve kterém dominovaly bifidobakterie, jako jediný nikdy nebyl detekován u dětí s NEC. Vysoký relativní nadbytek bifidobakterií u nedonošených novorozenců se tedy zdá být protektivní vůči rozvoji NEC.⁽⁹¹⁾

Pozdní sepse u novorozence

Neonatální sepse je jednou z nejzávažnějších komplikací novorozeneckého období s vysokou mortalitou a závažnou dlouhodobou morbiditou.⁽⁹²⁾ Pozdní sepse novorozence (LOS, late onset sepsis) vzniká horizontálním přenosem mikrobů z prostředí po 72 hodinách života novorozence.⁽⁹²⁾ Nezralí novorozenci jsou náchylnější k rozvoji infekce z důvodu svého nezralého imunitního systému a nedokonalých kožních a slizničních bariér. Riziko se dále zvyšuje s použitím invazivních procedur, s protražovanou parenterální nutricí a s alterací střevního mikrobiomu.⁽¹⁸⁾ Patogeny prokázané v případech LOS jsou pravidelně detekovány ve střevním mikrobiomu postižených jedinců, kde často tvoří dominantní druh v době diagnózy.⁽⁹³⁾ Přemnožení těchto bakterií zvyšuje riziko jejich průniku do krevního oběhu skrze nezralou střevní sliznici.^(18,93) Stewart a kol. nepotvrdili signifikantní asociaci mezi kterýmkoliv z PGCTs, nicméně PGCT 2 a 6 nebyly nikdy nalezeny v žádném vzorku u dětí s LOS před vypuknutím onemocnění. PGCT 6 nebyl taktéž nikdy přítomen po stanovení diagnózy pozdní infekce. Z výsledků studie vyplývá, že vyšší diverzita střevního mikrobiomu s relativním nadbytkem bifidobakterií se zdá být protektivní vůči rozvoji LOS.⁽⁹³⁾

Vývoj mozku a osa střevo–mozek u nezralých novorozenců

Neuronální maturace pokračuje po předčasném porodu velmi pravděpodobně odlišným způsobem než nitroděložně.⁽⁹⁴⁾ Tomu odpovídá skutečnost, kdy až u 1/6 extrémně nezralých dětí pozorujeme alterovaný vývoj mozkových funkcí bez ultrazvukem popsané intrakraniální patologie a bez předešlého klinického inzultu, který by tento stav vysvětloval.⁽⁹⁵⁾ Předpokládá se, že střevní bakterie ovlivňují vývoj mozku skrze produkci neuromodulačních molekul.⁽⁹⁶⁾ Patří k nim serotonin, dopamin a kyselina gama-aminomáselná (GABA). Například hladina GABA je asociovaná se zastoupením bakterií rodu *Veilonella*, které za produkci GABA nebo jejího prekursoru odpovídají. K redukci počtu *Veilonella*

dochází po ATB terapii.^(61,97) Dalším popisovaným vztahem je bidirektivní výměna informací mezi mikrobiomem a neuronem. Děje se tak zřejmě skrze peptidoglykanové receptory v mozku a bakteriální peptidoglykany (polysacharidové součásti buněčné stěny), které se přirozeně uvolňují do našeho krevního oběhu.⁽⁶⁵⁾ Časně a často změny ve střevním mikrobiomu nezralých dětí jsou spojovány s trvalou psychiatrickou morbiditou.⁽²⁶⁾

ZÁVĚR

Střevní mikrobiom spolu s lidským jedincem tvoří jeden celek, tzv. holobiont. K jeho vývoji dochází již záhy po narození. V kontextu jeho nesporného významu pro zdraví lidského

jedince je potřeba myslet na všechny aspekty (způsob porodu, gestační týden, způsob výživy, ATB terapie atd.), které mohou jeho přirozený vývoj ovlivnit. Náš klinický přístup by měl směřovat k podpoře přirozeného vývoje střevního mikrobiomu a nápravě eventuálních alterací (redukce počtu císaršských řezů, podpora kojení, nabídka donorského mléka, neproduktování ATB terapie). Dalším z odkrývajících se aspektů jsou dosud neznámé interakce mezi prvními bakteriálními kolonizátory a novorozencem, které mají na zdraví novorozenců a kojenců mnohem větší vliv, než si v současnosti uvědomujeme. Je velmi pravděpodobné, že v budoucnu bude klinickou praxí personalizovaný přístup založený na analýze střevního mikrobiomu, díky kterému budeme schopni predikovat vznik a vývoj některých závažných klinických jednotek (např. NEC, LOS). |

LITERATURA

- Berg G, et al. Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. *Microbiome* 2020; 8(1): 103.
- Walters KE, Martiny JBH. Alpha-, beta-, and gamma-diversity of bacteria varies across habitats. *PLoS One* 2020; 15(9): e0233872.
- Le Chatelier E, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature* 2013; 500(7464): 541–6.
- Tamboli CP, et al. Dysbiosis in inflammatory bowel disease. *Gut* 2004; 53(1): 1–4.
- Salvucci E. Microbiome, holobiont and the net of life. *Crit Rev Microbiol* 2016; 42(3): 485–94.
- Kasarello K. Cudnoch-Jedrzejewska A, Czarzasta K. Communication of gut microbiota and brain via immune and neuroendocrine signaling. *Front Microbiol* 2023; 14: 1118529.
- Fung TC, Olson CA, Hsiao EY. Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease. *Nat Neurosci* 2017; 20(2): 145–155.
- Česká mikrobiomová společnost. Stanovisko výboru ČMS, vymezení pojmů. Available from: <https://www.mikrobiom-cms.cz/stanoviska-cms/analiza-mikrobiomu-uvod-do-problematiky/>
- Stinson LF, et al. The not-so-sterile womb: evidence that the human fetus is exposed to bacteria prior to birth. *Front Microbiol* 2019; 10: 1124.
- Aagaard K, et al. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med* 2014; 6(237): 237ra65.
- Collado MC, et al. Human gut colonisation may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid. *Sci Rep* 2016; 6: 23129.
- Wilczyńska P, Skarzyńska E, Lisowska-Myjak B. Meconium microbiome as a new source of information about long-term health and disease: questions and answers. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2019; 32(4): 681–686.
- Kennedy KM, et al. Questioning the fetal microbiome illustrates pitfalls of low-biomass microbial studies. *Nature* 2023; 613(7945): 639–649.
- Liu Y, et al. Midtrimester amniotic fluid from healthy pregnancies has no microorganisms using multiple methods of microbiologic inquiry. *Am J Obstet Gynecol* 2020; 223(2): 248.e1–248.e21.
- de Goffau MC, et al. Human placenta has no microbiome but can contain potential pathogens. *Nature* 2019; 572(7769): 329–334.
- Kuperman AA, et al. Deep microbial analysis of multiple placentas shows no evidence for a placental microbiome. *Bjog* 2020; 127(2): 159–169.
- Sterpu I, et al. No evidence for a placental microbiome in human pregnancies at term. *Am J Obstet Gynecol* 2021; 224(3): 296.e1–296.e23.
- Healy DB, et al. Clinical implications of preterm infant gut microbiome development. *Nat Microbiol* 2022; 7(1): 22–33.
- Singh A, Mittal M. Neonatal microbiome - a brief review. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2020; 33(22): 3841–3848.
- Gómez-Martín M, et al. Association between diet and fecal microbiota along the first year of life. *Food Res Int* 2022; 162(Pt A): 111994.
- Bäckhed F, et al. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. *Cell Host Microbe* 2015; 17(5): 690–703.
- Davis EC, Wang M, Donovan SM. The role of early life nutrition in the establishment of gastrointestinal microbial composition and function. *Gut Microbes* 2017; 8(2): 143–171.
- Laursen MF, et al. Infant gut microbiota development is driven by transition to family foods independent of maternal obesity. *mSphere* 2016; 1(1).
- Chambers ES, et al. Role of gut microbiota-generated short-chain fatty acids in metabolic and cardiovascular health. *Curr Nutr Rep* 2018; 7(4): 198–206.
- Hill CJ, et al. Evolution of gut microbiota composition from birth to 24 weeks in the INFANTMET Cohort. *Microbiome* 2017; 5(1): 4.
- Maher SE, et al. The association between the maternal diet and the maternal and infant gut microbiome: a systematic review. *Br J Nutr* 2020; 1–29.
- Shaterian N, et al. Role of cesarean section in the development of neonatal gut microbiota: A systematic review. *Open Med (Wars)* 2021; 16(1): 624–639.
- Green ES, Arck PC. Pathogenesis of preterm birth: bidirectional inflammation in mother and fetus. *Semin Immunopathol* 2020; 42(4): 413–429.
- Dierikx TH, et al. The influence of prenatal and intrapartum antibiotics on intestinal microbiota colonisation in infants: A systematic review. *J Infect* 2020; 81(2): 190–204.
- Rodriguez J, et al. The neonatal microbiome: implications for Neonatal Intensive Care Unit nurses. *MCN Am J Matern Child Nurs* 2017; 42(6): 332–337.
- Blekhman R, et al. Host genetic variation impacts microbiome composition across human body sites. *Genome Biol* 2015; 16(1): 191.
- Koren O, et al. Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy. *Cell* 2012; 150(3): 470–80.
- Chu DM, et al. The early infant gut microbiome varies in association with a maternal high-fat diet. *Genome Med* 2016; 8(1): 77.
- Lundgren SN, et al. Maternal diet during pregnancy is related with the infant stool microbiome in a delivery mode-dependent manner. *Microbiome* 2018; 6(1): 109.
- Fan HY, et al. Maternal vegetable and fruit consumption during pregnancy and its effects on infant gut microbiome. *Nutrients* 2021; 13(5).
- Laforest-Lapointe I, et al. Maternal consumption of artificially sweetened beverages during pregnancy is associated with infant gut microbiota and metabolic modifications and increased infant body mass index. *Gut Microbes* 2021; 13(1): 1–15.
- Babakobi MD, et al. Effect of maternal diet and milk lipid composition on the infant gut and maternal milk microbiomes. *Nutrients* 2020; 12(9).
- Shao Y, et al. Stunted microbiota and opportunistic pathogen colonization in caesarean-section birth. *Nature* 2019; 574(7776): 117–121.
- Sakwinska O, et al. Does the maternal vaginal microbiota play a role in seeding the microbiota of neonatal gut and nose? *Benef Microbes* 2017; 8(5): 763–778.
- Ferretti P, et al. Mother-to-infant microbial transmission from different body sites shapes the developing infant gut microbiome. *Cell Host Microbe* 2018; 24(1): 133–145.e5.
- Korpela K, et al. Selective maternal seeding and environment shape the human gut microbiome. *Genome Res* 2018; 28(4): 561–568.
- 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): 4997.
- Yang W, et al. Ongoing supplementation of probiotics to Cesarean-born neonates during the first month of life may impact the gut microbial. *Am J Perinatol* 2021; 38(11): 1181–1191.

44. **Milani C, et al.** The first microbial colonizers of the human gut: composition, activities, and health implications of the infant gut microbiota. *Microbiol Mol Biol Rev* 2017; 81(4).
45. **Carlson AL, et al.** Infant gut microbiome associated with cognitive development. *Biol Psychiatry* 2018; 83(2): 148–159.
46. **Parra-Llorca A, et al.** Preterm gut microbiome depending on feeding type: significance of donor human milk. *Front Microbiol* 2018; 9: 1376.
47. **Lyons KE, et al.** Breast milk, a source of beneficial microbes and associated benefits for infant health. *Nutrients* 2020; 12(4).
48. **Granger CL, et al.** Maternal breastmilk, infant gut microbiome and the impact on preterm infant health. *Acta Paediatr* 2021; 110(2): 450–457.
49. **Miura K, et al.** Comparison of bacterial profiles in human milk from mothers of term and preterm infants. *Int Breastfeed J* 2023; 18(1): 29.
50. **Chu DM, et al.** The development of the human microbiome: why moms matter. *Gastroenterol Clin North Am* 2019; 48(3): 357–375.
51. **Rodríguez JM.** The origin of human milk bacteria: is there a bacterial entero-mammary pathway during late pregnancy and lactation? *Adv Nutr* 2014; 5(6): 779–84.
52. **Breastfeeding and the use of human milk.** *Pediatrics* 2012; 129(3): e827–41.
53. **Olin A, et al.** Stereotypic immune system development in newborn children. *Cell* 2018; 174(5): 1277–1292.e14.
54. **Embleton ND, et al.** Effect of an exclusive human milk diet on the gut microbiome in preterm infants: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open* 2023; 6(3): e231165.
55. **Quigley M, et al.** Formula versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 6(6): Cd002971.
56. **Ledger WJ, et al.** Are we using too many antibiotics during pregnancy? *Bjog* 2013; 120(12): 1450–2.
57. **Nogacka A, et al.** Impact of intrapartum antimicrobial prophylaxis upon the intestinal microbiota and the prevalence of antibiotic resistance genes in vaginally delivered full-term neonates. *Microbiome* 2017; 5(1): 93.
58. **Corvaglia L, et al.** Influence of intrapartum antibiotic prophylaxis for group B streptococcus on gut microbiota in the first month of life. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 62(2): 304–8.
59. **Aronoff DM, et al.** Disturbing the neonatal microbiome is a small price to pay for preventing early-onset neonatal group B streptococcus disease: AGAINST: Against relying on antibiotics to prevent early-onset neonatal group B streptococcus disease. *Bjog* 2020; 127(2): 229.
60. **Zou ZH, et al.** Prenatal and postnatal antibiotic exposure influences the gut microbiota of preterm infants in neonatal intensive care units. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2018; 17(1): 9.
61. **Russell JT, et al.** Antibiotics and the developing intestinal microbiome, metabolome and inflammatory environment in a randomized trial of preterm infants. *Sci Rep* 2021; 11(1): 1943.
62. **Korpela K, et al.** Probiotic supplementation restores normal microbiota composition and function in antibiotic-treated and in caesarean-born infants. *Microbiome* 2018; 6(1): 182.
63. **Parm U, et al.** Risk factors associated with gut and nasopharyngeal colonization by common Gram-negative species and yeasts in neonatal intensive care units patients. *Early Hum Dev* 2011; 87(6): 391–9.
64. **Brooks B, et al.** Microbes in the neonatal intensive care unit resemble those found in the gut of premature infants. *Microbiome* 2014; 2(1): 1.
65. **Wiedermannová H, Zárubová P, Adámková V.** Ceftazidim/avibactam v léčbě gramnegativní nozokomiální sepse u nezralého novorozence. *Pediatr praxi* 2020; 21(6): 426–428.
66. **Flandroy L, et al.** The impact of human activities and lifestyles on the inter-linked microbiota and health of humans and of ecosystems. *Sci Total Environ* 2018; 627: 1018–1038.
67. **Azad MB, et al.** Infant gut microbiota and the hygiene hypothesis of allergic disease: impact of household pets and siblings on microbiota composition and diversity. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2013; 9(1): 15.
68. **Laursen MF, et al.** Having older siblings is associated with gut microbiota development during early childhood. *BMC Microbiol* 2015; 15: 154.
69. **Tun HM, et al.** Exposure to household furry pets influences the gut microbiota of infant at 3–4 months following various birth scenarios. *Microbiome* 2017; 5(1): 40.
70. **Nermes M, et al.** Furry pets modulate gut microbiota composition in infants at risk for allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136(6): 1688–1690.e1.
71. **Wegienka G, et al.** Subgroup differences in the associations between dog exposure during the first year of life and early life allergic outcomes. *Clin Exp Allergy* 2017; 47(1): 97–105.
72. **Brugman S, et al.** Mucosal immune development in early life: setting the stage. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2015; 63(4): 251–68.
73. **Thorburn AN, et al.** Evidence that asthma is a developmental origin disease influenced by maternal diet and bacterial metabolites. *Nat Commun* 2015; 6: 7320.
74. **Sanidad KZ, Zeng MY.** Neonatal gut microbiome and immunity. *Curr Opin Microbiol* 2020; 56: 30–37.
75. **Kollmann TR, et al.** Innate immune function by Toll-like receptors: distinct responses in newborns and the elderly. *Immunity* 2012; 37(5): 771–83.
76. **Barnes MJ, Powrie F.** Regulatory T cells reinforce intestinal homeostasis. *Immunity* 2009; 31(3): 401–11.
77. **Atarashi K, et al.** Treg induction by a rationally selected mixture of Clostridia strains from the human microbiota. *Nature* 2013; 500(7461): 232–6.
78. **Cahenzli J, et al.** Intestinal microbial diversity during early-life colonization shapes long-term IgE levels. *Cell Host Microbe* 2013; 14(5): 559–70.
79. **World and H.O.O.a.o.A.a.h.** www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight
80. **Sanchez M, Panahi S, Tremblay A.** Childhood obesity: a role for gut microbiota? *Int J Environ Res Public Health* 2014; 12(1): 162–75.
81. **Schwartz A, et al.** Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity (Silver Spring)* 2010; 18(1): 190–5.
82. **Ley RE, et al.** Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature* 2006; 444(7122): 1022–3.
83. **Cho KY.** Lifestyle modifications result in alterations in the gut microbiota in obese children. *BMC Microbiol* 2021; 21(1): 10.
84. **Sonnenburg JL, et al.** Glycan foraging in vivo by an intestine-adapted bacterial symbiont. *Science* 2005; 307(5717): 1955–9.
85. **Murugesan S, et al.** Gut microbiome production of short-chain fatty acids and obesity in children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2018; 37(4): 621–625.
86. **Jumpertz R, et al.** Energy-balance studies reveal associations between gut microbes, caloric load, and nutrient absorption in humans. *Am J Clin Nutr* 2011; 94(1): 58–65.
87. **De Filippo C, et al.** Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107(33): 14691–6.
88. **Cox LM, Blaser MJ.** Pathways in microbe-induced obesity. *Cell Metab* 2013; 17(6): 883–894.
89. **Dawson-Hahn EE, Rhee KE.** The association between antibiotics in the first year of life and child growth trajectory. *BMC Pediatr* 2019; 19(1): 23.
90. **Mihi B, Good M.** Impact of Toll-like receptor 4 signaling in necrotizing enterocolitis: the state of the science. *Clin Perinatol* 2019; 46(1): 145–157.
91. **Stewart CJ, et al.** Temporal bacterial and metabolic development of the preterm gut reveals specific signatures in health and disease. *Microbiome* 2016; 4(1): 67.
92. **Boráková K.** Aktuální diagnostická kritéria neonatální sepse a systémové zánětlivé odpovědi u plodu a novorozence. *Ces-slov Pediat* 2021; 76 (1): 46–54.
93. **Stewart CJ, et al.** Longitudinal development of the gut microbiome and metabolome in preterm neonates with late onset sepsis and healthy controls. *Microbiome* 2017; 5(1): 75.
94. **Kersbergen KJ, et al.** Microstructural brain development between 30 and 40 weeks corrected age in a longitudinal cohort of extremely preterm infants. *Neuroimage* 2014; 103: 214–224.
95. **Nongena P, et al.** Confidence in the prediction of neurodevelopmental outcome by cranial ultrasound and MRI in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2010; 95(6): F388–90.
96. **Kuban CKK, et al.** Among children born extremely preterm a higher level of circulating neurotrophins is associated with lower risk of cognitive impairment at school age. *J Pediatr* 2018; 201: 40–48.e4.
97. **Morland C, et al.** Propionate enters GABAergic neurons, inhibits GABA transaminase, causes GABA accumulation and lethargy in a model of propionic acidemia. *Biochem J* 2018; 475(4): 749–758.