

Vplyv cisárskeho rezu na črevnú mikrobiotu novorodenca z pohľadu neonatológa

MUDr. Jana Nikolinová, PhD.

Neonatologická klinika SZU, Fakultná nemocnica s poliklinikou Banská Bystrica

Cisársky rez – sectio caesarea (SC) je jednou z najstarších chirurgických intervencií, ktorej korene siahajú hlboko do histórie ľudstva. V posledných desaťročiach v odborných kruhoch stále viac rezonuje znepokojivý nárast počtu SC, ako i nepriaznivé dôsledky SC na celoživotné zdravie. V súčasnosti, na základe údajov WHO, každý piaty pôrod je ukončený SC (1). Ako najviac znepokojujúce sa javí zistenie, že celosvetovo stúpa počet elektívnych SC na žiadosť matky, napriek negatívnej medicínskej indikácii.

Novorodenecké obdobie sa začína pôrodom a končí prispôbením sa novorodenca novým zmeneným podmienkam. Počas tohto obdobia dochádza u novorodenca k zložitým adaptačným zmenám a procesom, prípadne k vyrovnávaniu sa s prípadnými poruchami pôrodného procesu. Je rozhodujúcim obdobím z hľadiska možnosti získania zdravého mikrobiómu a počiatočnej fyziologickej črevnej mikrobioty.

Zdravý vývoj mikrobiómu novorodenca môže byť prerušený rôznymi vonkajšími vplyvmi. Jedným z najdôležitejších faktorov je spôsob pôrodu. Pri pôrode SC je eliminovaný kontakt novorodenca s materskými mikroorganizmami, čím je znemožnený vertikálny prenos mikroorganizmov. Novorodenci narodení SC sú kolonizovaní hlavne baktériami z okolitého nemocničného prostredia, vrátane potenciálne patogénnych mikroorganizmov (2).

Alterované zloženie črevnej mikrobioty novorodencov po SC môže mať za následok nepriaznivý vplyv na vývoj imunitného systému (IS), ako i celkové zdravie dieťaťa, s predispozíciou ku častým infekciám, ako i ku vzniku rôznych imunopatologických ochorení.

Kľúčové slová: cisársky rez, novorodenec, črevná mikrobiota.

Influence of caesarean section on intestinal microbiota newborn from the perspective of a neonatologist

SC Sectio Caesarea (SC) is one of the oldest surgical interventions, the roots of which go deep into human history. In the last decades, the worrying increase in the number of caesareans, as well as the adverse effects of SC on lifelong health have resonated more and more in professional circles. According to the WHO, at present every fifth birth is terminated by the SC. What is most worrying is the finding, that the number of elective cesarean sections at the request of the mother is rising worldwide, despite the negative medical indication (1).

The neonatal period begins with childbirth and ends with the newborn's adaptation to the newly changed conditions. During this period, the newborn undergoes complex adaptation changes and processes and balances with possible disorders of the birth process. It is a crucial period in terms of the possibility of obtaining a healthy microbiome and the initial physiological intestinal microbiota. The healthy development of a neonatal microbiome can be interrupted by various external influences. One of the most important factors is the method of delivery. During the birth of SC, the contact of the newborn with the maternal microorganisms is eliminated, which prevents the vertical transmission of the microorganisms. Newborns born by SC are colonized mainly by bacteria from the surrounding hospital environment, including potentially pathogenic microorganisms (2). The altered composition of the intestinal microbiota after the SC can have an adverse effect on the development of the immune system (IS), as well as on the overall health of the child, with a predisposition to frequent infections, and to the development of various immunopathological diseases.

Key words: caesarean section, newborn, intestinal microbiota.

Úvod

Prvá zmienka o SC pochádza z antickej mytológie. Už v 7. storočí pred našim letopočtom, na základe nariadenia panovníka Numa Pompillia, mŕtva tehotná žena nesmela byť pochovaná, kým nebol z jej tela vyňatý plod. Prvý dokumentovaný SC na živu tehotnej sa uskutočnil 21. apríla 1610 vo Wittenbergu. Chirurg Jeremias Trautmann a jeho asistent Christopher Seeth zrealizovali SC za prítomnosti celej lekárskej fakulty. Rodička zomrela 25 dní po operácii, pravdepodobne na embóliu, jej syn prežil (3, 4). Ešte na konci 19. storočia bola mortalita na SC veľmi vysoká, dosahovala 90 %. K úmrtiu rodičiek dochádzalo v dôsledku vykrvácania, nadmerného stresu, ako i v dôsledku septických komplikácií (5). K významnému pokroku a poklesu mortality došlo až s objavením princípov asepisy, s rozvojom anesteziológie a transfuziológie (4).

SC bol pôvodne koncipovaný ako život zachraňujúci chirurgický výkon z dôvodu ohrozenia života rodičky alebo dieťaťa. V súčasnej dobe zaznamenávame pre pôrod SC neustále sa rozširujúce indikácie (6). Ak sa rozhodne o SC už v tehotenstve, skôr ako začne pôrodná činnosť, hovoríme o primárnej (plánovanej, elektívnej) indikácii k SC (3). Najčastejšou indikáciou sú: chronické ochorenia tehotnej ženy, poúrazové deformácie panvy, abnormálna poloha plodu, makrozómia plodu, niektoré vrodené vývojové chyby plodu, etc. Indikácia k akútnemu (urgentnému) SC môže vzniknúť kedykoľvek počas pôrodu v prípade ohrozenia života alebo zdravia rodičky, plodu alebo oboch súčasne. Najčastejšou indikáciou k akútnemu SC je závažné krvácanie, hroziaca ruptura maternice, nepostupujúci pôrod, hypoxia plodu, arytmia plodu, refraktérna na liečbu etc. (7). V perinatologických centrách, kde sú kumulované patologické vysokorizikové gravidity, môže podiel SC dosahovať aj vyššie čísla.

Napriek potenciálne vysokému riziku SC pre matku i novorodenca, počet pôrodov SC celosvetovo narastá a v určitých regiónoch dosahuje viac ako 50 % (2). Predpokladá sa, že tento vzostupný trend bude naďalej pokračovať. Ako najviac znepokojujúce sa javí zistenie, že celosvetovo stúpa počet elektívnych SC na žiadosť matky, napriek negatívnej medicínskej indikácii. Najväčšia miera SC na požiadanie

matky bola zaznamenaná v krajinách Blízkeho východu a východnej Ázie (8).

V kontraste stúpajúceho trendu SC je potrebné uviesť, že ešte pred 2. svetovou vojnou frekvencia SC nedosahovala 1 % (4). WHO odporučila hranicu percentuálneho podielu SC medzi 10–15 % (8). V USA bolo v r. 2017 32 % pôrodov ukončených SC (9), v najľudnatejšej krajine sveta, v Číne, predstavuje počet SC takmer 50 %, niektoré súkromné kliniky v Brazílii sa blížia k 80 % (10). V Európe majú najvyššiu frekvenciu SC nad 40 % Poľsko, Rumunsko a Cyprus. Naopak, Holandsko dosahuje percentuálny podiel SC pod 18 % a škandinávské krajiny Fínsko, Island, a Nórsko pod 21 % (11). V Slovenskej republike v r. 2000 počet pôrodov SC predstavoval 14,9 %. Takmer o 20 rokov neskôr, v r. 2019 sa toto číslo zdvojnásobilo na 29,5 % (12).

Mikrobióm, črevná mikrobiota a jej význam

Ľudský mikrobióm vnímame ako unikátny ekosystém. Predstavuje súbor génov všetkých mikroorganizmov, ktoré participujú na osídlení organizmu. Zloženie ľudského mikrobiómu je odlišné a zároveň jedinečné pre ten ktorý organizmus. Termín mikrobiota je vyjadrením komunity všetkých mikroorganizmov (baktérie, vírusy, kvasinky a iné mikroorganizmy), ktoré sa podieľajú na kolonizácii ľudského organizmu (13, 14). Hlavnou úlohou týchto mikroorganizmov je zabezpečovať rôzne fyziologické funkcie, ktoré sú prospešné pre zdravie človeka (7). Pre každý telesný povrch organizmu (gastrointestinálny trakt, urogenitálny trakt, dýchacie cesty, koža) je charakteristické určité špecifické mikrobiálne spoločenstvo (15). Každý mikrobiálny druh má svoje špecifické požiadavky na biotop, má tendenciu preferovať také lokality, ktoré mu poskytujú vhodné prostredie a živiny (2). Veľmi dôležitá je symbióza – rovnováha medzi ľudskými bunkami a mikroorganizmami, ale i súlad mikroorganizmov navzájom medzi sebou. Vo vyváženom mikrobióme je prirodzené, že symbiotické a komenzálne druhy súťažia o zdroje výživy s rôznymi patogénnymi mikroorganizmami. Najväčšia populácia rôznych druhov mikroorganizmov žije v gastrointestinálnom trakte (7). Črevo obsahuje 80 % imunitných buniek, produkuje

júcich rôzne mediátory, ktoré sa podieľajú na modulácii IS (13), je neoddeliteľnou súčasťou intestinálneho mukózneho bariérového systému, ktorý zabraňuje prieniku patologických mikroorganizmov (14, 16). Črevná mikrobiota participuje na tráviacich procesoch tvorbou rôznych špecifických enzýmov, ktoré sú nevyhnutné v procese trávenia, ovplyvňuje rôzne detoxikačné procesy, produkciu vitamínov K, B12, niacinu, pyridoxínu (14). Baktérie sú schopné vysilať signály IS čreva, sú schopné kontrolovať lokálny a systémový zápal a určiť tak, či sa objaví alergia alebo autoimunitné ochorenie (17). Z ďalších dôležitých funkcií si zaslúži mimoriadnu pozornosť modulácia nervového systému. Z dostupných literárnych zdrojov jasne vyplýva, že mikrobióm má priame prepojenie s gastrointestinálnym traktom, nervovým systémom a mozgom, v dôsledku čoho ovplyvňuje rôzne funkcie ako regulácia chuti, ako i zmeny nálad (14).

Faktory ovplyvňujúce črevnú mikrobiotu novorodenca

Na rozdiel od relatívne stabilnej črevnej mikrobioty dospelých, vyvíjajúca sa črevná mikrobiota novorodencov vykazuje vyššiu plasticitu a adaptabilitu (18). Neonatálna intestinálna mikrobiota je komplexným dynamickým systémom, ktorý je síce tvárny, ale zároveň nesmierne citlivý na rôzne faktory, ktoré sa môžu uplatniť až do doby kedy sa vo veku 2 rokov nezaloží stabilná mikrobiálna komunita (19).

Donedávna bol akceptovaný názor, že gastrointestinálny trakt plodu je počas intrauterinného vývoja sterilný a až počas pôrodu dochádza ku kolonizácii čreva novorodenca mikroorganizmami matky, ako i mikroorganizmami z okolitého prostredia. Niektorí autori v posledných výskumných prácach túto paradigmu spochybnili dôkazom detekcie baktérii, bakteriálnej DNA v placentе, amniálnej tekutine, ale i v mekóniu novorodencov (20). Keďže množstvo otázok ohľadom možnosti intrauterinnej kolonizácie zostáva naďalej nezodpovedaných, existuje v tomto ohľade naďalej názorová nejednotnosť (2, 7). Každopádne sa ponúka úvaha, že ak je plod vystavený placentárnej mikrobiote in utero, je pochopiteľné, prečo je vývoj špecifického novorodeneckého mikrobiómu tak úzko spo-

jený a závislý od zdravia matiek pred a počas tehotenstva (7).

Na vývoji mikrobiómu sa zásadným spôsobom uplatňuje genetická predispozícia a rôzne environmentálne faktory. Dôležitá je hlavne životospráva rodičky, ochorenia matky, stres, užívanie rôznych liekov, gestačný týždeň, prirodzená alebo umelá výživa novorodenca, podávanie antibiotík matke, ako i postpartálna antibiotická liečba novorodenca. Za najvýznamnejší faktor, ktorý ovplyvňuje vytvorenie počiatočnej novorodeneckej intestinálnej mikrobioty je považovaný spôsob pôrodu (2, 7, 21, 22, 23), čo potvrdila aj štúdia na takmer 600 novorodencoch, ktorá dokonca preukázala, že spôsob pôrodu má na zloženie črevnej mikrobioty výraznejší efekt ako postnatálna antibiotická liečba (23). Črevná mikrobiota novorodenca môže byť ovplyvnená aj geografickou polohou, veľký vplyv majú aj podmienky popôrodnej starostlivosti (24).

Vývoj zdravej črevnej mikrobioty

Vývoj novorodeneckej črevnej mikrobioty prebieha podľa celkom jasného a jednotného vzoru, ktorý závisí od spôsobu pôrodu (25). Materský mikrobióm, spôsob pôrodu, bonding a výživa novorodenca sú považované za hlavné atribúty, ktoré determinujú vývoj počiatočného novorodeneckého mikrobiómu.

Pri vaginálnom pôrode dochádza k masívnej kolonizácii novorodenca materskými vaginálnymi a fekálnymi mikroorganizmami pri prechode pôrodnými cestami. Ako prvý je orálnou cestou kolonizovaný žalúdok, s následným postupom mikroorganizmov do intestinálneho traktu novorodenca (16, 26, 27). Mikrobiálne druhy, ktoré sa podieľajú na kolonizácii čreva novorodenca hneď na začiatku sú aerotolerantné, fakultatívne anaeróby: Lactobacillales, Streptococcus, Enterococcus, Lactobacillus a Enterobacteriaceae. Postupne so spotrebovaním kyslíka sa ich množstvo rýchlo znižuje v priebehu dní až týždňov a následne už v črevnom trakte novorodenca dominujú anaeróbne mikroorganizmy: Bacteroides (*Bacteroides fragilis*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides vulgatus*) (2, 27) a Bifidobacteriaceae (27) (*B. longum*, *B. infantis*, *B. bifidum*, *B. breve*) (2). Spoločnou črtou týchto baktérií je schopnosť fermentovať

oligosacharidy materského mlieka (HMO – human milk oligosaccharides). U výhradne dojčených zdravých novorodencov, porodených vaginálne, dominuje v črevnom trakte populácia bifidobaktérií, ktorá predstavuje až 90 % celkovej črevnej mikrobioty. Prevaha bifidobaktérií zohráva kľúčovú úlohu v stimulácii IS dieťaťa, ako i zdravia čriev v ranom veku. Bifidobaktérie patria k najzraniteľnejším mikroorganizmom, sú citlivé na rôzne vnemy (2). Súčasťou zdravej črevnej mikrobioty novorodenca je aj rod Lactobacillus (28). V ranom detskom veku si svoj priestor v črevnej mikrobiote postupne vytvárajú aj iné druhy anaeróbov Lachnospiraceae a Ruminococcaceae (25, 27), až do vytvorenia relatívne stabilnej črevnej mikrobioty vo veku 2 rokov (18).

Len málo štúdií skúmalo aj vírusovú zložku črevnej mikrobioty v ranom detstve – črevný víróm. Väčšina vírusov v čreve novorodenca sú fágy – vírusy, ktoré sú schopné infikovať baktérie (29). Existujú dôkazy o tom, že fágy sa prenášajú od matky pri pôrode spolu s ich hostiteľskými baktériami (30).

V celkovom procese budovania fyziologického mikrobiómu novorodenca je nevyhnutné aj uplatnenie materskej kožnej mikrobioty. Po pôrode je veľmi dôležité, aby došlo k vytvoreniu vzájomnej väzby, bondingu medzi matkou a novorodencom. V reálnej praxi bonding znamená priloženie nahého novorodenca matke skin-to-skin (koža na kožu), ako i prvé prisatie novorodenca k prsníku bezprostredne po pôrode, ešte na pôrodnej sále. Pri dotykoch matky, pri najintímnejšom kontakte, z jej pokožky, slizníc, slín sa novorodenec kolonizuje materskou kožnou a slizničnou mikrobiotou, ktorá sa stáva taktiež súčasťou mikrobiómu novorodenca. Bonding je dlhodobým senzitivným emocionálnym procesom, ktorý je nesmierne dôležitý ako pre matku, tak i novorodenca. Bonding zlepšuje popôrodnú adaptáciu novorodenca, stabilizuje telesnú teplotu novorodenca, optimalizuje hodnoty glykémie a stresových hormónov, stimuluje IS novorodenca, moduluje rozvoj centrálného nervového systému, má významný akceleračný vplyv na laktáciu (31).

V súvislosti s rozbehnutím laktácie a s nástupom dojčenia dochádza ďalšiemu obohateniu črevnej mikrobioty novorodenca prostredníctvom mikrobiómu materského

mlieka (MM). Benefitom výlučného dojčenia je pre novorodenca zisk obrovského množstva symbiotických a komezálnych črevných mikroorganizmov (26, 27). Dojčené deti dostávajú asi 27 % svojej črevnej mikrobioty z MM a ďalších 10 % z areolárnej kože počas prvého roka života (32).

Dôsledky črevnej dysbiózy novorodencov po SC

Hoci by sa mohlo na prvý pohľad zdať, že SC je najbezpečnejším a najšetrnejším spôsobom pôrodu pre novorodenca, opak je pravdou. SC by sa mal používať len v takých prípadoch, ak je s ohľadom na zdravie matky a jej dieťa lepším riešením ako prirodzený vaginálny pôrod. Okrem krátkodobých závažných rizík SC pre novorodenca prichádzajú do úvahy aj dlhodobé následky v dôsledku zmenených adaptačných procesov (6, 54).

V čase spontánneho vaginálneho pôrodu u novorodenca dochádza k rôznym hormonálnym a metabolickým procesom, ktoré sú v prípade SC narušené. Novorodenec po SC je ohrozený oneskorenou spontánnou dychovou aktivitou, asfyxiou a väčšou mierou respiračnej morbidita (6). Pri pôrode SC dochádza k narušeniu prirodzeného mikrobiálneho prenosu z matky na novorodenca, čo vedie k výraznej odchýlke vo vývoji jeho črevnej mikrobioty, najmä v prvých 6–12 mesiacoch života (25). Pre črevnú mikrobiotu novorodencov po SC je typická nižšia diverzita, ako i odlišné zastúpenie jednotlivých mikrobiálnych druhov. Obzvlášť nízka diverzita bola preukázaná u novorodencov po elektívnom SC (33). Výraznou črtou črevnej mikrobioty novorodencov narodených SC je nízke zastúpenie Laktobacilov (7), Bifidobaktérií a takmer úplný nedostatok Bacteroides (7, 25), teda bakteriálnych druhov, ktoré by novorodenec získal od matky pri vaginálnom pôrode. V črevách novorodencov po SC je zvýšený počet patogénnych baktérií, ktoré sa vyskytujú bežne v nemocničnom prostredí a prenášajú sa na novorodencov hlavne z kože matky, z kože nemocničného personálu, ale i z nemocničných povrchov (7, 34). Vzhľadom na výraznú antistreptokokovú aktivitu Bifidobaktérií, ich nízky počet v črevách novorodencov môže mať za následok prosperitu patogénnych streptokokov (35). Z ďalších patogénov v črevnej mikro-

INZERCE

biote novorodencov po SC dominujú druhy *Clostridium* spp., *Citrobacter*, *Escherichia coli*, *Enterobacter*, *Enterococcus*, *Klebsiella*, *Staphylococcus* a *Propionibacterium* (7, 18). Takýto vzorec bol zaznamenaný prakticky vo všetkých štúdiách skúmajúcich vplyv SC na črevnú mikrobiotu, vrátane niekoľkých veľkých kohortových štúdií so 600–1 000 dojčatami (2). Uvedené zistenia potvrdila aj najväčšia známa longitudinálna štúdia z UK, zahŕňajúca 596 dojčiat. V črevnej mikrobiote novorodencov po SC chýbali materské kmeňe *Bacteroides*, navyše novorodenci boli kolonizovaní nemocničnými druhmi *Enterococcus*, *Enterobacter* a *Klebsiella* (23).

Výrazný nedostatok bifidobaktérií u novorodencov po SC môže pretrvávať až do 6 mesiacov veku. Pokiaľ ide o bifidobaktérie, výhradné dojčenie má priaznivý vplyv na črevnú mikrobiotu dojčiat narodených SC (27). MM je vysoko bifidogénne, takže sa dá očakávať, že u novorodencov po SC dojčenie obnoví nízky počet bifidobaktérií (36, 37). Metaanalýza dominantných bakteriálnych tried odhalila, že zaznamenané rozdiely v dôsledku pôrodu SC sa postupne vyrovnávajú a väčšinou miznú do veku 12 mesiacov (25). Znížená diverzita *Bacteroides* spp. sa uvádza až do veku 2 rokov dieťaťa (38). Vírusová a fágová diverzita je u detí narodených SC taktiež znížená až do veku 1 roka, s obzvlášť nízkym výskytom Anelloviridae a Caudovirales (39).

Proces vytvorenia zdravej črevnej mikrobioty v novorodeneckom období je považovaný za kľúčovú fázu pre moduláciu IS a akékoľvek narušenie týchto procesov môže mať za následok zvýšenú náchylnosť dieťaťa na rôzne ochorenia (18, 19). Vzhľadom na nezrelosť IS sú novorodenci vo všeobecnosti vnímavejší na infekcie. Obzvlášť zvýšené riziko infekcie majú novorodenci po SC, ale i predčasne narodení novorodenci v dôsledku narušenej počiatočnej intestinálnej kolonizácie (18). Pre predčasne narodené deti je v závislosti od gestačného týždňa typická nezrelosť gastrointestinálneho traktu, ako i častá peripartálna hypoxia. Chýbajúca diverzita a nedostatok bifidobaktérií v nezrelých črevách zvyšuje riziko včasnej sepsy (40), ako i riziko život ohrozujúcej komplikácie nekrotizujúcej enterokolitídy (NEC) (40, 41). Zaujímavou skutočnosťou bolo zistenie, že dysbióza u predčasne narodených

detí pred nástupom NEC bola charakterizovaná zvýšeným počtom proteobaktérií a zníženým počtom Firmicutes a *Bacteroides* (41).

Množstvo veľkých kohortových štúdií a metaanalýz preukázalo, že pôrod SC je spojený s dlhodobými zdravotnými následkami, vrátane chronických imunopatológií, celiakie, zápalových ochorení čriev (7), pričom niektoré z negatívnych zdravotných asociácií siahajú až do dospelosti (2, 4). Podľa švédskej štúdie elektívny SC je asociovaný až s 15 % rizikom rozvoja celiakie (42). Niektoré štúdie zase potvrdili, že nízky počet bifidobaktérií, najmä *B. longum* a vysoký počet proteobaktérií v ranom detstve je spojený so zvýšeným rizikom alergických ochorení v neskoršom veku (2, 27). Metaanalýza, na základe 23 štúdií preukázala, že u detí, narodených SC je o 20 % vyššia pravdepodobnosť vzniku bronchiálnej astmy. Toto riziko je potencované v prípade, ak rodičia majú taktiež potvrdenú alergiu (4). Riziko obezity u detí po SC je vyššie o 18 % (43) a riziko vzniku diabetes mellitus 1. typu je až o 23 % vyššie (44).

Možnosti korekcie črevnej dysbiózy u novorodenca po SC

Optimálny vývoj IS novorodenca si vyžaduje mikrobiálne signály z jeho zdravej črevnej mikrobioty. V prípade črevnej dysbiózy u novorodencov po SC je možné správnymi zásahmi už v novorodeneckom období modulovať priaznivý vývoj črevnej mikrobioty (18).

Bonding, ošetrovanie novorodenca systémom rooming-in, presadzovanie prirodzenej výživy novorodencov MM disponujú obrovským potenciálom správneho ovplyvnenia vývoja počiatočného novorodeneckého mikrobiómu a sú v súčasnosti považované za zlatý štandard starostlivosti o novorodencov na neonatologických pracoviskách. Pôrod SC je často spojený s čiastočne obmedzeným kontaktom novorodenca s matkou, oneskoreným nástupom laktácie, problémami s dojčením, ako i tendenciou k skoršiemu ukončeniu dojčenia, preto je potrebné novorodencom po SC venovať zvýšenú pozornosť. V rámci naliehavej potreby obnoviť normálne zloženie črevnej mikrobioty novorodencov po SC je možnosť zamerať sa hlavne na nutričné možnosti modulácie črevnej mikrobioty (16). Krátkodobé, ale i dlhodobé výhody, ktoré dojčenie posky-

tuje dieťaťu i matke sú vo všeobecnosti dobre známe. MM svojím jedinečným zložením plne odráža všetky potreby novorodenca, a preto je najlepším zdrojom výživy. WHO odporúča výlučné dojčenie počas prvých 6 mesiacov života, po ktorom nasleduje doplnkové dojčenie až do veku 2 rokov (45). MM poskytuje novorodencovi potrebné živiny na podporu rastu a vývoja, ochranu pred infekciami, zabraňuje rozvoju atopických porúch prostredníctvom svojich imunologických zložiek. Pre vývoj IS novorodenca sú obzvlášť dôležité imunoglobulíny, cytokíny, rastové faktory, ako i potenciál mikrobiómu MM (46). Z hľadiska črevnej mikrobioty novorodenca sú najzaujímavejšie HMO. Primárnou funkciou HMO je hlavne ich prebiotická schopnosť. V novorodeneckom čreve stimulujú rast prospešných *Bifidobacterium* spp., ktoré súčasne zabráňujú kolonizácii čreva škodlivými patogénmi. Po laktóze a lipidoch predstavujú HMO tretiu najpočetnejšiu zložku MM, dosahujúcu 20–25 g/l v kolostre a od 5–15 g/l v zrelom mlieku (47, 48). V MM bolo identifikovaných viac ako 200 jedinečných HMO (48). HMO sú schopné prejsť žalúdkom a tenkým črevom dieťaťa nestrávené, následne sú za účasti bifidobaktérií fermentované v hrubom čreve (49). Vzhľadom na vysoký obsah HMO, MM predstavuje silný selektívny faktor pre formovanie črevnej mikrobioty v novorodeneckom období hlavne podporou rastu špecifických druhov bifidobaktérií (27).

Okrem prebiotickej povahy HMO je o MM známe, že má aj probiotické vlastnosti, obsahuje 10^4 – 10^6 baktérií/ml (50). Zdroj baktérií prítomných v MM nie je úplne jasný, predpokladá sa, že ide o kombináciu baktérií z ústnej dutiny novorodenca, z matkinej bradavky a okolitej kože. U výlučne dojčených novorodencov sú najpočetnejšie bakteriálne rody *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Staphylococcus* a *Streptococcus* (49). Najčastejšími prenášanými bifidobaktériami sú: *Bifidobacterium longum*, *B. animalis*, *B. infantis*, *B. suis*, *B. bifidum*, *B. adolescentis*, *B. dentium* a *B. breve* (54).

Črevná mikrobiota detí kŕmených umelou formulou sa výrazne líši od mikrobiálneho zloženia čriev dojčených detí. Ukázalo sa, že dokonca aj u detí kŕmených MM a súčasne dokrmovaných umelou formulou sa črevná

mikrobiota viac podobá mikrobiálnemu vzorcu detí výlučne kŕmených umelou formulou (51). U detí, ktoré sú výlučne na umelej formule, bola pozorovaná väčšia prevalencia druhov *E. coli*, *Clostridium difficile* a *Lactobacillus* (49).

Niekoľko štúdií sledovalo možnosti modulácie črevnej mikrobioty prostredníctvom suplementácie prebiotikami, probiotikami event. synbiotikami. Získané výsledky poukázali na účinnosť jednoduchých, bezpečných a nákladovo efektívnych intervencií na úpravu črevnej mikrobioty novorodencov po SC. Ukázalo sa, že 6-mesačná denná suplementácia probiotickým produktom obsahujúcim *Lactobacillus* a *Bifidobacterium zmiernila nepriaznivý vplyv SC, ale i vplyv podávania antibiotík na črevnú mikrobiotu dojčených detí* (52). Liečba probiotikami u detí po SC znížila aj výskyt alergických ochorení, na základe čoho môžeme usudzovať, že zásahy, ktoré majú za cieľ modulovať črevnú mikrobiotu majú priaznivé účinky pre zdravie dieťaťa a veľkú budúcnosť (2). Účinok probiotickej intervencie na črevnú mikrobiotu však závisel od dojčenia a nedokázal zvýšiť počet bifidobaktérií u dojčiat kŕmených výlučne umelou formulou (52).

V prípade nemožnosti dojčenia, pozitívne účinky HMO v MM inšpirovali výrobcov náhradných mliečnych formúl, ktorí v snahe napodobiť bifidogénne vlastnosti MM, začali obohacovať mliečne formuly syntetickými prebiotikami – galakto-oligosacharidmi (GOS) a frukto-oligosacharidmi (FOS). Autori Chua a kol. publikovali randomizovaný, dvojito zaslepený multicentrický štúdiu, ktorá prebiehala v Singapure a Taiwane v rokoch 2011–2013. Cieľom štúdie bolo skúmať efekt

náhradnej mliečnej formuly s galakto-oligosacharidmi s krátkym reťazcom (scGOS), frukto-oligosacharidmi s dlhým reťazcom (lcFOS) a *Bifidobacterium breve* M-16V na črevnú mikrobiotu u novorodencov po SC. Synbiotická suplementácia jednoznačne umožnila rýchlu kolonizáciu a vyšší pomer bifidobaktérií od prvých dní života do 8 týždňa života a redukcii Enterobacteriaceae do 12. týždňa u novorodencov narodených SC, v porovnaní s kontrolou. Prvé 3 mesiace života novorodencov po SC autori považujú za terapeutické okno, počas ktorého je možné veľmi rýchle ovplyvniť obnovenie črevnej mikrobioty prospešnými bifidobaktériami (53).

Transplantácia fekálnej mikrobioty z matky na dieťa (FMT) je ďalšou možnosťou obnovenia narušenej črevnej mikrobioty u novorodencov po SC. Nedávno boli publikované výsledky pilotného projektu s FMT. Novorodencom po SC do niekoľkých hodín po pôrode podávali perorálne niekoľko gramov fekálnej hmoty získanej od ich vlastných matiek, zmiešanej s MM, pričom zaznamenali úplnú normalizáciu zloženia črevnej mikrobioty novorodenca, ako i k dôkaz, že fekálne mikróby matky sú hlavnými kolonizátormi čriev novorodencov. Aj keď všetky postupy prenosu komunity mikróbov z jednej osoby na druhú sú vo svojej podstate riskantné z dôvodu potenciálu prenosu patogénov, podľa autorov projektu, FMT od starostlivo vyšetrených zdravých matiek sa ukázala ako bezpečná (28).

Záver

Celosvetovo stúpajúci trend SC je znepokojujúci, preto je nevyhnutné využívať SC len v medicínsky indikovaných prípadoch.

Komplexné riešenie problematiky SC by malo byť v súčasnosti globálnou prioritou. WHO v snahe znížiť medicínsky neindikované používanie SC odporúča niektoré neklinické opatrenia: vzdelávacie aktivity, workshopy prípravy na pôrod, psychosociálnu podporu žien. Pacientky by mali byť riadne poučené o výhodách a nevýhodách elektívneho SC, dôležité je implementáciu týchto aktivít aj monitorovať. WHO kladie veľký dôraz na využívanie klinických odporúčaní EBM, vykonávanie auditov indikácií SC v zdravotníckych zariadeniach, s dôrazom na poskytovanie spätnej väzby o získaných informáciách (1).

Z pohľadu neonatológa je potrebné novorodencom po SC venovať zvýšenú pozornosť. Okrem bezprostredných dôsledkov SC na novorodenca je nevyhnutnosťou zamerať sa u týchto novorodencov na podporu vývoja zdravej črevnej mikrobioty.

Pozitívny efekt nutričnej modulácie črevnej mikrobioty novorodencov po SC prostredníctvom MM vyžaduje ešte dôraznejšiu propagáciu prirodzenej výživy a podporu dojčenia nielen v novorodeneckom veku, ale aj po prepustení novorodenca z neonatologického pracoviska. V prípade, ak je výživa MM z rôznych príčin nemožná, s výhodou využívať také náhradné mliečne formuly, ktoré sa svojím zložením najviac približujú zloženiu MM, a ktoré sú obohatené o prebiotiká, probiotiká, event. synbiotiká.

Ďalším nevyhnutným krokom s ohľadom na črevnú mikrobiotu novorodenca a jej správny vývoj je potrebné znížiť nadmerné používanie antibiotík počas perinatálneho obdobia.

*Vyhlásenie o bezkonfliktnosti:
nemám potenciálny konflikt záujmov.*

LITERATÚRA

- WHO: Caesarean section rates continue to rise, amid growing inequalities in access. Dostupné: <https://www.who.int/news/item/16-06-2021-caesarean-section-rates-continue-to-rise-amid-growing-inequalities-in-access>.
- Korpela K. Impact of delivery mode on infant gut microbiota. *Ann Nutr Metab*. 2021;77(suppl 3):11-19.
- Feňová L, Trubačová J. Císařský rez-od historie po současnost. Dostupné: https://www.akutne.cz/res/file/Vyuka%20%20posterova%20sekce/2014%201_cisarsky%20rez.pdf.
- Gregora M. Porod císařským řezem a jeho možná negativa pro novorozence. *Pediatr. Praxi*. 2013;14(6):404-406.
- Pařízek A, Drška V, Říhová M. Praha, místo, kde byl proveden první císařský řez, kdy přežila současně matka i dítě. *Ces gynekol*. 2016;81(4):304-305.
- Gregory KD, Jackson S, Kors L, Fridman M. Cesarean versus Vaginal delivery: Whose risks? Whose benefits? *Am J Perinatol*. 2012;29:7-18.
- Moore RE, Townsend ST. Temporal development of the infant gut microbiome. *Open Biol*. 2019;9. dostupné na <http://dx.doi.org/10.1098/rsob.190128>.
- Chien O. Global rising rates of caesarean sections. *J Obst Gyn*. 2021;781-782.
- CDC. Births-method of delivery. 2017; Dostupné: <https://www.cdc.gov/nchs/fastats/delivery.htm>.
- Neu J, Rushing J. Cesarean versus vaginal delivery: Long term infant outcomes and the hygiene hypothesis. *Clin Perinatol*. 2011;38(2):321-331.
- Européristat. Dostupné: https://www.europeristat.com/images/2018_11_26_PR_PerinatHealthFrEU2015_V2.pdf.
- NCZI. Dostupné: <http://www.nczisk.sk/>.
- Tlaskalova-Hogenová H. Mikrobiom-vnitřní supervelmoc. 2021, Dostupné: <http://www.dtest.cz/clanek-8500/mikro->

biom-vnitřní-supervelmoc.

- Frühauf P. Střevní mikrobiota a možnosti ovlivnění. *Pediatr. praxi*. 2017;18(4):239-242.
- Frič P. Střevní mikroflóra, gastrointestinální ekosystém a probiotika. *Med. Praxi*. 2010;7(11):408-414.
- Kuchta M. Črevná mikrobiota, její úloha v rámci rozvoje imunitního systému a vznik alergických ochorení. *Pediatrica*. 2019;14(S1):4-8.
- Stitaya S. The potential impact of gut microbiota on your health: Current status and future challenges. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2016;34:249-264.
- Sanidad KZ, Zeng MY. Neonatal gut microbiome and immunity. *Current Opin in Microb*. 2021;56:30-37.
- Wong E, Lui K, Day AS, Leach ST. Manipulating the neonatal gut microbiome: current understanding and future perspectives. *Arch. Dis Child Fetal neonatal Ed*. 2021: F1-F5.

20. Perez-Munoz ME, Arrieta MC, Ramer-Tait AE, Walter J. A critical assessment of the sterile womb and in utero colonization hypotheses: implications for research on the pioneer infant microbiome. *Microbiome*. 2017;5:48.
21. Kuhle S, et al. Association between caesarean section and childhood obesity: a systemic review and meta-analysis. *Obesity reviews*. 2015;16:295-303.
22. Metzler S, et al. Association between antibiotic treatment during pregnancy and infancy and the development of allergic diseases. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2019; 30(4):423-433.
23. Shao Y, Forster SC, Tsaliki E, Vervier K, Strang A, Simpson N, et al. Stunted microbiota and opportunistic pathogen colonization in caesarean-section birth. *Nature*. 2019;574:117-121.
24. Gyungcheon K, Bae J, Mi Jin K, et al. Delayed Establishment of Gut Microbiota in Infants Delivered by Cesarean Section *Front Microbiol*. 2020;11:2099.
25. Korpela K, de Vos WM. Early life colonization of the human gut: microbes mater everywhere. *Curr Opin Microbiol*. 2018;44:70-78.
26. Fleischer DM. Primary Prevention of Allergic Disease Trought nutritional Interventions. *J. Allergy Clin Immunol. Pract.* 2013;1:29-36.
27. Laursen MF. Gut microbiota Development: Influence of Diet from Infancy to Toddlerhood. *Ann Nutr Metab*. 2021; 77(suppl 3):21-34.
28. Korpela K, Helve O, Kolho KL, Saisto T, Skogberg K, Dikareva E, 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.e5.
29. Liang G, Zhao C, Zhang H, Mattei L, Sherrill-Mix S, Bittinger K, et al. The stepwise assembly of the neonatal virome is modulated by breastfeeding. *Nature*. 2020;581:470-474.
30. Siranosian BA, Tamburini FB, Sherlock G, Bhatt AS. Acquisition, transmission and strain diversity of human gut-colonizing crasslike phages. *Nat Commun*. 2020;11:280-311.
31. Moore ER, Bergman N, Anderson GC, et al. Early skin-to-skin contact for mothers and their newborn infants. *Cochrane database of systematic reviews*. 2016;11:CD003519.
32. Pannaraj PS, et al. Association between breast milk bacterial communities and establishment and development of the infant gut microbiome. *JAMA Pediatr*. 2017;171:pp.647-654.
33. Cabrera-Rubio R, et al. The human milk microbiome changes over lactation and is shaped by maternal weight and mode delivery. *Am J Clin Nutr*. 2012;96(3):544-551.
34. Brooks B, Olm MR, Firek BA, Baker R, Thomas BC, Morowitz MJ, et al. Strain-resolved analysis of hospital rooms and infants reveals overlap between the human and room microbiome. *Nat Commun*. 2017;8:1814-1817.
35. Aloisio I, Mazzola G, Corvaglia LT, Tonti G, Faldella G, Biavati B, et al. Influence of intrapartum antibiotic prophylaxis against group B Streptococcus on the early newborn gut composition and evaluation of the anti-Streptococcus activity of Bifidobacterium strains. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2014;98:6051-6060.
36. Yasmin F, Tun HM, Konya TB, Guttman DS, Chari RS, Field CJ, et al. Cesarean section, formula feeding, and infant antibiotic exposure: separate and combined impacts on gut microbial changes in later infancy. *Front Pediatr*. 2017; 5:200.
37. Liu Y, Quin S, Song Y, Feng Y, Lv N, Xue Y, et al. The perturbation of infant gut microbiota caused by cesarean delivery is partially restored by exclusive breastfeeding. *Front Microbiol*. 2019;10:598.
38. Jakobsson HE, Abrahamsson TR, Jenmalm MC, Harris K, Quince C, Jernberg C, et al. Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by Caesarean section. *Gut*. 2014;63:559-566.
39. McCann A, Ryan FJ, Stockdale SR, Dalmasso M, Blake T, Ryan CA, et al. Viromes of one year old infants reveal the impact of birth mode on microbiome diversity. *PeerJ*. 2018; 6:e4694.
40. Cong X, et al. Gut microbiome developmental patterns in early life of preterm infants: Impacts of feeding and gender. *Plos one*. 2016;25:11(4):e0152751.
41. Pammi M, et al. Intestinal dysbiosis in preterm infants preceding necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. *Microbiome*. 2017;5(1):31.
42. Marlid K, Stephansson O, Montgomery S, et al. Pregnancy outcome and risk of celiac disease in offspring: a nationwide case-control study. *Gastroenterology*. 2012;142:39-45.e3.
43. Chen G, Chiang WL, Shu BC, et al. Associations of caesarean delivery and the occurrence of neurodevelopmental disorders, asthma or obesity in childhood based on Taiwan birth cohort study. *BMJ open*. 2017; 7(9):170-186.
44. Cho CE, Norman M. Cesarean section and development of the immune system in the offspring. *Am. J. Obstet Gynecol*. 2013;208(4):249-254.
45. WHO. Undated. Breastfeeding. See <https://www.who.int/topics/breastfeeding/en/>.
46. Gregory KE, Walker WA. 2013 Immunologic factors in human milk and disease prevention in the preterm infant. *Curr Pediatr Rep*. 2013;1:222-228.
47. Bode L. Human milk oligosaccharides: every baby needs a sugar mama. *Glycobiology*. 2012;22(9):1147-1162.
48. Andreas NJ, Kampmann B, Mehring Le-Doare K. 2015 Human breast milk: a review on its composition and bioactivity. *Early Hum. Dev*. 2015;91(11):629-635.
49. Davis EC, Wang M, Donovan SM. The role of early life nutrition in the establishment of gastrointestinal microbial composition and function. *Gut Microbes*. 2017:143-171.
50. Heikkila MP, Saris PE. Inhibition of Staphylococcus aureus by the commensal bacteria of human milk. *J Appl Microbiol*. 2003;95:471-478.
51. O'Sullivan A, Farver M, Smilowitz JT. The influence of early infant-feeding practices on the intestinal microbiome and body composition in infants. *Nutr Metab Insights*. 2015; 16:8(Suppl 1):1-9.
52. Korpela K, Salonen A, Vepsäläinen O, Suomalainen M, Kolmeder C, Varjosalo M, et al. Probiotic supplementation restores normal microbiota composition and function in antibiotic-treated and in cesarean-born infants. *Microbiome*. 2018;6:182.
53. Chua MCh, Ben-Amor K, Lay Ch, et al. Effect of synbiotic on the gut microbiota of cesarean delivered infants: A randomized, double-blind multicenter study. *JPGN*. 2017;65(1):102-106.
54. Kuchta M, et al. Mikrobióm-gravidita-pôrod-mikrobióm materského mlieka-raná kolonizácia dieťaťa., in: Mikrobióm a zdravie človeka. 2020:32-39.