

## Vývoj imunitného systému detí a možnosti jeho ovplyvnenia

Zuzana Rennerová<sup>1</sup>, Zuzana Abaffyová<sup>2</sup>, Miloš Jeseňák<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Pneumo-alergo centrum, člen skupiny Falck, Bratislava

<sup>2</sup>Imuline, Bratislava

<sup>3</sup>Klinika detí a dorastu Jesseniova lekárska fakulta Martin, Univerzita Komenského Bratislava

Hlavnou úlohou imunitného systému je udržanie homeostázy organizmu. Na to slúžia mechanizmy prirodzenej a získanej imunity. Aj keď sa základ imunitného systému tvorí prenatálne, pri narodení dieťaťa sú jeho funkcie aj množstvo niektorých zložiek znížené. Pre vývoj imunitného systému je najdôležitejšie obdobie pred narodením a prvé roky po narodení dieťaťa. Toto obdobie je citlivé na pôsobenie rôznych faktorov, ktoré dokážu vývoj imunitného systému ovplyvniť, či už v pozitívnom, ale aj v negatívnom zmysle. Medzi najdôležitejšie faktory patrí výživa dieťaťa v ranom detstve. Materské mlieko predstavuje optimálnu výživu pre malé dieťa, pričom okrem nutričných látok obsahuje množstvo zložiek s antimikrobiálnou a imunomodulačnou aktivitou, ktoré priaznivo ovplyvňujú vývoj imunitného systému.

**Kľúčové slová:** dieťa, imunitný systém, výživa

### *Immune system development in childhood and influencing factors*

The main role of immune system is to maintain the homeostasis under each condition. The immune system consists of the innate immune system and adaptive immune system.

Although immune cells and organs are developed during pregnancy, the immune system at birth is immature. Prenatal period and early childhood are essential for immunity development and are influenced by many factors. These period of development is highly vulnerable and immune system can be easily modulated not only positively, but also negatively. A child nutrition is one of the main factors. Human milk is an optimal nutrition for young children. It is also a source of many antimicrobial and immunomodulatory factors, which positively influences immune system maturation.

**Keywords:** child, immune system, nutrition

*Pediatrics (Bratisl.) 2017; 12 (S1): 4-8*

### Úvod

Úlohou imunitného systému je udržiavanie homeostázy organizmu za akýchkoľvek okolností. Jednou zo základných a najznámejších funkcií imunitného systému je ochrana proti patogénnym a potenciálne patogénnym mikroorganizmom, s ktorými je ľudský organizmus od svojho narodenia v neustálom kontakte. Na udržanie homeostázy je nevyhnutná aj ochrana pred vnútornými škodlivými vplyvmi, ako sú staré alebo poškodené telu vlastné bunky aj tolerancia imunitného systému k neškodným podnetom, a to najmä k vlastným tkanivám, aby nedošlo k ich deštrukcii.

Imunitný systém sa počas života človeka postupne vyvíja – od formovania všetkých buniek a mechanizmov imunitnej odpovede v prenatálnom období cez jeho postupné dozrievanie v detstve po dosiahnutie plnej funkčnosti v období puberty a dospelosti a následné zníženie imunitných funkcií počas starnutia. Poruchy vo fungovaní imunitného systému sa môžu prejavovať jednak znížením jeho zložiek a poruchou funkcie s prejavom **imuno-deficiencií** alebo, naopak, prehnanou reakciou na podnety, ktorá má za následok **alergické** alebo **autoimunitné ochorenia**, či zlyhaním imunitného dohľadu so vznikom **nádorových ochorení**.

Genetická predispozícia určuje základné charakteristiky imunitného systému jedinca, ale vývoj imunitného systému vo výraznej miere dotvára pôsobenie rôznych environmentálnych faktorov. Prenatálne a skoré postnatálne obdobie je pre správny vývoj imunitného systému jednoznačne najdôležitejšie. V tom-

to období je vyvíjajúci sa organizmus najcitlivejší na pôsobenie vonkajších vplyvov, ktoré dokážu vývoj imunitného systému výrazne ovplyvniť. Predpokladá sa, že ich pôsobením dochádza k zmenám vo vývoji, ktoré majú za následok výskyt ochorení aj v neskoršom období (alergické ochorenia, autoimunitné ochorenia). Vývoj imunitného systému dieťaťa ovplyvňuje veľké množstvo faktorov, ako je alergia matky, znečistenie ovzdušia, xenobiotiká, užívanie liekov matkou počas tehotenstva a dojčenia aj liečba dieťaťa v prvých mesiacoch života (antibiotiká, paracetamol), alkohol, príjem vitamínov, minerálov, spôsob pôrodu. Jedným z najvýznamnejších faktorov je výživa dieťaťa, pričom jej nesprávne zloženie a nevhodný kalorický príjem zvyšuje riziko rôznych ochorení v detstve, ale aj v dospelosti. Nedostatočná výživa a nízka pôrodná hmotnosť sú spojené so znížením imunitných funkcií, ktoré sa prejavujú najmä zvýšeným výskytom infekcií so závažnejším priebehom, a to nielen v detstve, ale aj v dospelosti. Na druhej strane zvýšený príjem výživy a nevhodné zloženie stravy (tzv. západná diéta), obezita v detskom veku sú spojené so zvýšeným výskytom chronických ochorení spojených so zápalom (autoimunitné ochorenia). Ďalším významným faktorom, negatívne ovplyvňujúcim vývoj imunitného systému, je fajčenie. Známa je tiež hygienická hypotéza, ktorá hovorí, že mikrobiálna expozícia v ranom detstve je nevyhnutná pre dozrievanie imunity a indukciu regulačných mechanizmov. Predpokladá sa, že nedostatok mikrobiálnych podnetov v ranom detstve je zodpovedný za vývoj alergických aj autoimunitných ochorení

v neskoršom období. Na druhej strane skoré vystavenie mikrobiálnym a inflamatorným podnetom u predčasne narodených detí môže byť zodpovedné za zvýšené riziko chronických zápalových ochorení u týchto detí v neskoršom období<sup>(1,2)</sup>.

### Charakteristika imunitného systému v jednotlivých obdobiach života

Aj keď počas prenatálneho obdobia sa vytvárajú základy všetkých zložiek imunitného systému, pri narodení je fungovanie imunitného systému znížené. Imunitný systém počas života dieťaťa postupne dozrieva, pričom najskôr dochádza k maturácii nešpecifických a až neskôr špecifických mechanizmov imunity.

### Prenatálny vývoj

K vývoju jednotlivých zložiek imunitného systému dochádza pomerne skoro od počatia, imunitné bunky a orgány rýchlo proliferujú už v 1. trimestri. Hematopoéza prebieha od 1. mesiaca gestácie v krvných ostrovcích žltkového vaku a paraaortálnom mezenchýme a neskôr sa postupne presúva do fetálnej pečene, ktorá sa stáva hlavným miestom krvotvorby. Týmus sa začína vyvíjať v 5.-6. týždni gestácie z endodermu 3. faryngového oblúka. K usídleniu T-bunkových prekursorov dochádza približne od 7.-8. týždňa. V 14. týždni je kôra oddelená od drene, od 18. týždňa je štruktúra týmusu podobná štruktúre po narodení. Lymfatické uzliny sú detegovateľné od 8. týždňa gestácie, v 16. týždni dochádza k oddeleniu zón T- a B-lymfocytov. Slezina podobne ako lymfatické uzliny sa začína vytvárať v neskoršom embryonálnom období.

Bunky nešpecifickej imunity predstavujú prvú líniu v obrane proti patogénom. Patria sem neutrofilny, monocyty, makrofágy a dendritové bunky, ktoré interagujú so zložkami špecifickej imunity. Tieto bunky sa vyvíjajú a dozrievajú prenatálne, ale funkcia jednotlivých zložiek je u novorodenca znížená. Zrelé neutrofilny sú prítomné od konca prvého trimestra, pred narodením dochádza k výraznému nárastu ich počtu. Pri narodení je znížený tiež počet pľúcnych makrofágov. Počas intrauterinného života dochádza k diferenciacii T- a B-lymfocytov, ktoré sa však odlišujú od dospelých lymfocytov. T-bunková imunitná odpoveď je charakteristická zníženým rozpoznaním aloantigénov, toleragénnou reaktivitou, slabou odpoveďou na cudzie antigény. Dochádza k tvorbe najmä B1 lymfocytov, B2 lymfocytov, ktoré sú typické v dospelosti, majú zníženú expresiu koreceptorov, čo spôsobuje zníženú odpoveď na stimuláciu.

Imunitnú reaktivitu jedinca ovplyvňujú aj transplacentárne prenesené protilátky matky triedy IgG. Aj keď sa prenos začína už v 12. týždni gestácie, väčšina protilátok prechádza placentou až v posledných šiestich týždňoch tehotenstva. Dochádza len k prenosu IgG protilátok a v čase pôrodu má dieťa rovnaké množstvo a špecificitu protilátok z triedy IgG ako jeho matka. V prípade intrauterinnej infekcie môže dôjsť aj k prestupu IgM, prípadne IgA protilátok<sup>(1,3)</sup>.

Už počas tehotenstva sa plod stretáva s vonkajšími faktormi cez pupočníkovú krv aj amnióvu tekutinu. V tomto období je imunitná odpoveď dieťaťa potláčaná s cieľom tolerancie matkiných antigénov, ale pravdepodobne aj ignorovania ďalších nežiaducich vplyvov, ktoré by mohli negatívne ovplyvniť vývoj dieťaťa. Zrelý plod je pripravený na pôrod, na masívnu expozíciu podnetom, ktorá nastane po pôrode, a až vystavenie týmto podnetom môže zabezpečiť dokončenie vývoja imunitného systému.

### Novorodenec

Aj keď donosený novorodenec je dostatočne pripravený na masívnu expozíciu podnetov vonkajšieho prostredia, prvé dni po narodení sú spojené s najväčším rizikom infekčných komplikácií. Imunitný systém novorodenca je naivný a bez imunologickej pamäti, imunitnou odpoveďou sa odlišuje od reakcií imunitného systému v neskoršom veku. Dôraz sa kladie na nešpecifické mechanizmy imunity, pričom je znížená prozápalová odpoveď na stimuly.

Monocyty a makrofágy sú nezrelé. Majú zníženú signalizáciu cez receptory skupiny Toll (TLR- Toll like receptors) aj tvorbu prozápalových cytokínov. Nižší je počet dendritových buniek, ktoré majú zníženú expresiu receptorov patogénnosti (PRR-pattern recognition receptors), zníženú stimulačnú aktivitu a schopnosť aktivovať T-lymfocyty. V porovnaní s dospelými je prítomných menej dendritových buniek myeloidného typu (mDC), ktoré vyvolávajú zníženú  $T_H1$  a  $CD8^+$  T-bunkovú odpoveď, čo spôsobuje zvýšenú náchylnosť novorodencov na vírusové infekcie, ako aj infekcie vyvolané *Mycobacterium tuberculosis* a *Salmonella* spp. Plazmocytoidné dendritové bunky (pDC) znížene produkujú interferón (INF)  $\alpha/\beta$  po expozícii rôznymi vírusmi, čo spôsobuje zvýšenú vnímavosť na vírusové infekcie. Znížené sú hodnoty a aktivita všetkých zložiek komplementu, schopnosť opsonizácie. Neutrofilny novorodencov majú zníženú schopnosť fagocytózy, adhezívnu aj chemotaktickú schopnosť a mikrobicídnu aktivitu. Prechodne je ich znížená aktivita kompenzovaná zvýšeným počtom. Znížená je tiež aktivita NK-buniek, ktoré majú zníženú cytotoxickú funkciu, produkujú menej INF- $\gamma$  a majú slabšiu odpoveď na aktiváciu interleukínmi (IL) 2 a IL-15.

Novorodenecké T- a B-lymfocyty exprimujú vo zvýšenej miere povrchové znaky  $CD45Ra$  naivných buniek. T-lymfocyty majú charakteristiku nezrelých buniek, ktoré neposkytujú dostatočnú pomoc B-lymfocytom. Prevažuje subpopulácia  $CD4^+$  T-lymfocytov s  $T_H2$  typom imunitnej odpovede a relatívne vyššou tvorbou IL-4, IL-5, IL-13. Po narodení je najvyššie zastúpenie T-regulačných lymfocytov ( $T_{reg}$ ), ktorých počet postupne klesá. Okrem

Obrázok 1. Zloženie materského mlieka

Sacharidy 65-72g/l	Tuky 32-36 g/l	Proteíny 9-12g/l	Ďalšie zložky
Laktóza	Triacylglyceroly mastných kyselín	Kazeín	Vitamíny
Prebiotické oligosacharidy	Nasýtené mastné kyseliny (kys. palmitová)	$\alpha$ -laktoglobulín	Minerály
	Nenasýtené mastné kyseliny (kys. olejová, kys. linolénová)	Albumín	Chemokíny, interleukíny
	Fosfolipidy mliečnych globúl	Laktoferín	Nukleotidy
	Polynenasýtené mastné kyseliny ( $\omega$ -3, $\omega$ -6 PUFA)	Antibakteriálne peptidy	mikroRNA
		Lyzozým	Probiotiká
	Protilátky – najmä slgA	Bunkové elementy (epitelové bunky, granulocyty, dendritové bunky, makrofágy, T a B lymfocyty)	

konvenčných T-lymfocytov sú v novorodeneckom období prítomné ďalšie typy T-lymfocytov ( $\gamma\delta$ -TCR pozitívne T-lymfocyty,  $\alpha\beta$ -TCR pozitívne T-lymfocyty, MAIT – s mukózou asociované invariantné T-lymfocyty), ktoré napomáhajú premostenie nešpecifickej a špecifickej imunity a nachádzajú sa najmä v slizničných bariérach.

Novorodenci majú tiež zníženú humorálnu odpoveď sprostredkovanú B-lymfocytmi, ktorá je oneskorená, trvá kratšie a protilátky majú nižšiu afinitu. V novorodeneckom období prevažujú B1 lymfocyty, ktoré produkujú protilátky bez nutnosti podpory T-lymfocytov. Tvoria sa najmä IgM protilátky s nízkou afinitou a špecificitou. B1 lymfocyty produkujú IL-10, TGF- $\beta$  a podporujú  $T_H2$  odpoveď. B2 lymfocyty majú pri narodení nižšiu expresiu koreceptorov, až postupne, ako sa zvyšuje aktivita B-lymfocytov, ktoré vyžadujú regulačnú podporu T-lymfocytov, dochádza k prepnutiu a tvorbe ďalších tried imunoglobulínov (IgG, IgM, IgA), už s vysokou špecificitou. Zároveň sa začínajú tvoriť aj pamäťové T-lymfocyty<sup>(4,5)</sup>.

Utlmenie  $T_H1$  reakcie slúži pravdepodobne na to, aby sa znížilo riziko prehnanej prozápalovej odpovede pri masívnej expozícii antigénnym podnetom po narodení, na ochranu vlastných štruktúr. Nezrelosť imunitného systému je dôvodom **zvýšenej náchylnosti na infekcie** v perinatálnom období. Čím je stupeň nezrelosti v dôsledku skoršieho termínu narodenia výraznejší, tým vyššie je riziko vzniku závažnej infekcie a sepsy. Novorodenci častejšie trpia najmä stafylokokovými pyogénnymi infekciami kože, streptokokovými pneumóniami a neisseriovými meningitídami, ale znížená je schopnosť obrany proti všetkým typom mikroorganizmov. Preto je v tomto období veľmi dôležitý taký režim dieťaťa, aby nedochádzalo k zbytočnej expozícii patogénom.

### Dojčenské a batolivé obdobie

V tomto období postupne dochádza k dozrievaniu imunitného systému. Najskôr dozrievajú zložky nešpecifickej imunity, pričom funkcie neutrofilov, makrofágov aj dendritových buniek sú ešte v dojčenskom období znížené. Okolo 1. roka dochádza k zvýšeniu  $T_H1$  odpovede. Zvyšuje sa tvorba pamäťových T-lymfocytov. Postupne klesá koncentrácia materských imunoglobulínov. Koncentrácia materských protilátok klesá v 3. mesiaci v dôsledku hemodilúcie a plne katabolizované sú do 6. mesiaca. Vzhľadom na pomalý nástup vlastnej tvorby sa v období 4. – 6. mesiaca vyskytuje **prechodná hypogamaglobulinémia**. Koncentrácie imunoglobulínov stúpajú pomaly, pričom ako prvé už v tomto období dosahujú hodnoty dospelých IgM. Od 2. mesiaca dieťa adekvátne reaguje na proteínové antigény, ale do 2 rokov pretrvávajú znížená odpoveď na polysacharidové antigény, čo je dôležité pri kontakte s patogénmi, ktoré majú polysacharidové puzdrá (*Streptococcus pneumoniae*, *Hemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*)<sup>(1,6)</sup>.

Organizmus je v tomto období vystavený veľkému množstvu nových antigénnych podnetov, a to najmä nepatogénnych mikroorganizmov vo vonkajšom prostredí. Formuje sa črevná mikroflóra, ktorej zloženie tiež výraznou mierou ovplyvňuje vývoj imunitného systému. Zároveň sa stretáva s patogénnymi mikroorganizmami. Pri zvýšenej antigénnej náloži v dôsledku skoršieho zaradenia do kolektívneho zariadenia sa zvyšuje frekvencia infekcií, ktoré v porovnaní s neskorším obdobím môžu mať v dôsledku nezrelosti imunitného systému závažnejší priebeh.

### Od 3 rokov života do dospelosti

Pokračuje dozrievanie imunitného systému. Mechanizmy prirodzenej imunity sú plne funkčné približne od 5. roku života a v ob-

lasti špecifickej imunity dochádza k ďalšiemu zvyšovaniu hodnôt imunoglobulínov. Hodnoty IgG podobné dospelým pozorujeme približne v 5-6 rokoch, pričom tvorba jednotlivých podtried IgG nedozrieva rovnako (IgG<sub>1</sub>, IgG<sub>3</sub> skôr, až neskôr IgG<sub>2</sub>). Výrazne sa zvyšuje expozícia antigénom v súvislosti s nástupom detí do kolektívneho zariadenia. Pri zaradení do kolektívu, kým nedôjde k vytvoreniu imunitnej pamäti, sa prechodne zvyšuje chorobnosť.

V školskom období už imunitný systém funguje podobne ako imunitný systém dospelých. Zvyšujú sa ešte hodnoty IgA, ktoré podobne ako pamäťové lymfocyty dosahujú hodnoty dospelých až v puberte.

### Možnosti pozitívneho ovplyvnenia vývoja imunitného systému

Organizmus dieťaťa je najcitlivejší na vonkajšie vplyvy v perinatálnom období a v prvých rokoch života. Aj imunitný systém v tomto období je výrazne ovplyvnený, či už negatívnymi, ale aj pozitívnymi vplyvmi z vonkajšieho prostredia. V ranom detstve môžeme správnymi zásahmi pomôcť k optimálnemu vývoju imunitného systému.

Dieťa pri narodení prechádza z relatívne sterilného prostredia a je hneď vystavené obrovskému množstvu stimulov. Už **pôrod prirodzeným spôsobom** pozitívne ovplyvňuje správny vývoj imunitného systému. Prechod pôrodnými cestami predstavuje prvý kontakt dieťaťa s baktériami. Dochádza ku kolonizácii dieťaťa mikrobiómom pôrodných ciest matky, ktorý je optimálny na vývoj imunitného systému.

Dôležitým ochranným faktorom novorodenca je **materské mlieko**. Materské mlieko, samozrejme, predstavuje optimálny spôsob výživy pre dieťa z nutričného hľadiska, pôsobí pozitívne aj na vývoj všetkých systémov – gastrointestinálneho systému, centrálného nervového systému, endokrinného systému aj imunitného systému. Zloženie materského mlieka sa líši podľa potrieb dieťaťa, iné je zloženie kolostra, iné zrelého materského mlieka, iné je u predčasne narodených detí. Materské mlieko okrem nutričných látok obsahuje mnohé *imunoaktívne zložky*, ktoré pôsobia najmä lokálne antimikróbne, protizápalovo, ale aj imunomodulačne. Materské mlieko obsahuje tiež *oligosacharidy a nukleotidy*, ktoré pomáhajú **správnemu osídleniu gastrointestinálneho traktu**, a tým správne fungovaniu slizničného imunitného systému. U dojčeného dieťaťa je prvotné osídlenie gastrointestinálneho traktu rýchlo nahradzované mikroflórou, v ktorej prevládajú bifidobaktérie a laktobacily. Tento mikrobióm dominuje u všetkých dojčených detí niekoľko mesiacov. Nedožčené deti majú zloženie črevnej mikroflóry odlišné, čo výrazne ovplyvňuje vývoj slizničnej imunity, a teda aj vývoj celého imunitného systému. Abnormálna črevná mikroflóra je spojená s vývojom rôznych imunopatologických stavov, ako sú zápalové, ale aj nádorové ochorenia čriev, obezita, rozvojom diabetes mellitus 1. typu, sklon k alergickým reakciám mediovaným IgE<sup>(3,7)</sup>. Nie všetky deti sú dojčené, preto aj pri náhradnej mliečnej výžive je snaha vytvoriť také formuly, ktoré dokážu napodobniť zloženie materského mlieka nielen obsahom nutričných látok, ale aj ďalších aktívnych zložiek, ako je napríklad pozitívne pôsobenie na zloženie črevnej mikroflóry. Účinok týchto zložiek je overený štúdiami a je úlohou pediatra v prípade nemožnosti dojčenia odporučiť vhodnú alternatívu.

Dôležité na správny vývoj imunitného systému je tiež obdobie **zavádzania tuhej stravy** v čase tzv. okna tolerancie, ktoré zabezpečuje, tak ako názov hovorí, vývoj tolerancie jednotlivých zložiek potravy. K postupnému zavádzaniu potravy by malo teda

dôjsť v období medzi 4. – 6. mesiacom, optimálne počas sústavného dojčenia. Oddialenie expozície zvyšuje riziko straty regulácie obranného zápalu, tolerancie a vedie k vzniku patologických reakcií, najmä alergických prejavov.

Správna výživa, ktorá zabezpečuje dostatok nutričov, ale nie zbytočný nadmerný kalorický príjem, je dôležitá aj v neskoršom období. V rozvinutých krajinách často dochádza k zaradeniu detí do kolektívnych zariadení veľmi skoro, čo výrazne zvyšuje chorobnosť dieťaťa. V prípade častých infekcií máme možnosť siahnúť po imunomodulačnej liečbe, či už pomocou prírodných, alebo syntetických prípravkov. Bolo pozorované, že aj podávanie pokračovacieho mlieka s obsahom prebiotckej zmesi a polynenasýtených mastných kyselín s dlhým reťazcom u 11- až 29-mesačných detí navštevujúcich kolektívne zariadenie dokázalo redukovať počet infekcií u týchto detí<sup>(8)</sup>.

**Aktívna imunizácia** chráni dieťa pred infekčnými agensmi, zároveň dochádza k modulácii imunitného systému, indukcii imunitnej pamäti. Pri očkovaní, ktoré sa uskutočňuje v prvých rokoch života, je potrebné rešpektovať fyziologický vývoj imunitného systému. Preto sa napr. polysacharidové antigény viažu na proteínové nosiče (tzv. konjugované vakcíny) a používajú sa viaceré boosterové dávky. Mnohé štúdie zistili lepšiu odpoveď na očkovanie u dojčených detí v zmysle zvýšenej tvorby postvakcinačných protilátok, ako u nedojčených detí<sup>(9)</sup>.

### Materské mlieko a imunitný systém

Materské mlieko obsahuje mnohé zložky, ktoré ovplyvňujú imunitný systém (**obrázok 1**). Materské mlieko poskytuje pasívnu ochranu na základe obsahu rôznych antiinfekčných, antioxidantných či imunologicky aktívnych zložiek. Zároveň urýchľuje maturáciu imunitného systému dojčaťa, pozitívne ovplyvňuje procesy nastolenia imunitnej tolerancie. Výlučné dojčenie v prvých mesiacoch života znižuje výskyt alergických ochorení, významne sa podieľa na navodení tolerancie na potraviny. Mnohé štúdie tiež potvrdili, že výlučne dojčené deti v prvých mesiacoch života majú signifikantne nižší výskyt respiračných aj gastrointestinálnych infekcií<sup>(7,10)</sup>.

Materské mlieko obsahuje veľké množstvo látok s priamou antiinfekčnou aktivitou. Medzi zložky s antimikrobiálnym účinkom patrí **laktoferín**. Laktoferín je glykoproteín, ktorý má nielen antimikrobiálnu aktivitu, ale pôsobí aj protizápalovo, imunomodulačne a protinádorovo. Tieto svoje účinky dosahuje vďaka vysokej afinite k železu, inhibovaniu TNF- $\alpha$  a IL-1 $\beta$ , stimulácii aktivity a dozrievania lymfocytov a antioxidantnej aktivity. Laktoferín tvorí významnú súčasť materského mlieka.  **$\alpha$ -Lactalbumín** pôsobí tiež protivírusovo, zároveň protizápalovo a protinádorovo. Ďalšou dôležitou antimikrobiálnou zložkou sú **imunoglobulíny**. Materské mlieko obsahuje všetky druhy imunoglobulínov, ale za najvýznamnejšie sa považujú **sekrečné IgA**, ktoré zabraňujú adhezii mikroorganizmov na sliznice. Sekrečné IgA tvorí 80 – 90 % všetkých imunoglobulínov zastúpených v materskom mlieku. Najvyššia koncentrácia IgA je v kolostre, počas 2-3 týždňov dochádza k poklesu hodnôt, hoci v materskom mlieku v malom množstve pretrváva až do konca dojčenia. **Probiotické baktérie** sú taktiež súčasťou materského mlieka, ako napríklad *Lactobacillus*, *Enterococcus*, *Staphylococcus*, *Lactococcus*, *Bifidobacteria*. Ich antimikrobiálne pôsobenie je dané najmä kompetíciou s enterotoxickými baktériami o receptory epiteliálnych buniek.

Materské mlieko obsahuje tiež rôzne imunomodulačné zložky napomáhajúce správne mu vývoju imunitného systému. Pod-

ľa fázy laktácie sú v rôznej miere zastúpené bunky imunitného systému – **leukocyty, makrofágy, lymfocyty**. Materské mlieko obsahuje aj veľké množstvo **chemokínov a cytokínov** – napr. IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , IFN- $\gamma$ . V materskom mlieku sa nachádzajú viaceré **rastové faktory**. **Polynenasýtené mastné kyseliny** s dlhým reťazcom, najmä kyselina dokozahexaénová a arachidónová tiež ovplyvňujú správny vývoj imunitného systému. **Nukleotidy** sa v materskom mlieku nachádzajú vo veľkom množstve. Nukleotidy materského mlieka podporujú lymfocytovú proliferáciu, aktivitu NK-buniek, aktiváciu makrofágov, produkciu IgM a IgA u nedonosených novorodencov, postvakcinačnú odpoveď v triede IgG a majú pozitívny vplyv na rozvoj slizničnej imunity. Stimulujú rast fyziologickej bakteriálnej mikroflóry, najmä bifidobaktérií a eliminujú enterobaktérie. Pre ich pozitívny vplyv sa pridávajú do náhradnej mliečnej výživy, často sa kombinujú s prebiotikami a  $\omega$ -3 a  $\omega$ -6 mastnými kyselinami. Zaujímavou zložkou materského mlieka sú molekuly mikroRNA, ktoré regulujú funkcie T-lymfocytov, zvyšujú počet prirodzených regulačných T-lymfocytov aj diferenciáciu B-lymfocytov. Materské mlieko obsahuje mnohé zložky s **antioxidačnou aktivitou**, ako napr. vitamíny A, E, C, lyzozým, glutationperoxidázu, katalázu, ceruloplazmín, koenzým Q<sub>10</sub>, stopové prvky ako železo, meď, zinok a selén<sup>(11,12)</sup>.

Ďalšou významnou zložkou materského mlieka výrazne ovplyvňujúcou vývoj imunitných reakcií sú **prebiotiká**. Prebiotiká sú oligosacharidy, ktoré sa v nezmenenej forme dostávajú tráviacim traktom až do hrubého čreva. V čreve dochádza k ich fermentácii črevnou mikroflórou za vzniku mastných kyselín s krátkym reťazcom (acetát, propionát, butyrát), ktoré sú najdôležitejším zdrojom energie pre epitelové bunky sliznice čreva. Prebiotiká tým nepriamo zosilňujú bariérovú funkciu čreva. Zároveň podporujú rast symbiotckej mikroflóry, najmä bifidobaktérií, a potláčajú množenie patogénov. V materskom mlieku sa nachádzajú oligosacharidy vo veľkom množstve (v kolostre je to 20 g/l, neskôr dochádza k poklesu na 12 g/l). Oligosacharidy materského mlieka sú charakteristické veľkou diverzitou – okrem 7 % laktózy sa v materskom mlieku nachádza 80 % neutrálnych a 20 % kyslých oligosacharidov. Spoločne modulujú slizničný imunitný systém jednak nepriamo – ovplyvňovaním zloženia črevnej mikroflóry, jednak priamo interakciou s imunokompetentnými bunkami. Oligosacharidy interagujú priamo so selektínmi, s lecitínom dendritových buniek typu C, integrínmi a TLR. Moduláciou slizničného imunitného systému zároveň pozitívne ovplyvňujú imunitný systém ako celok<sup>(13)</sup>.

Vzhľadom na snahu čo najlepšie napodobniť pri **náhradnej mliečnej výžive** zloženie materského mlieka, boli vyvinuté viaceré látky s prebiotickými účinkami, s cieľom pozitívne ovplyvniť črevnú mikroflóru. Komerčne vyrábané prebiotiká musia byť rezistentné na žalúdočnú kyselinu a tráviace enzýmy, nemôžu byť absorbované v gastrointestinálnom trakte, musia byť fermentované črevnou mikroflórou a selektívne stimulovať rast a aktivitu „správnych“ črevných baktérií. Jednou z často študovaných prebiotických zmesí, ktorá sa pridáva do náhradnej mliečnej výživy, je zmes, ktorá obsahuje 90 % nízkomolekulových galaktooligosacharidov a 10 % vysokomolekulových fruktooligosacharidov (scGOS/lcFOS v pomere 9 : 1). Deti živene náhradnou mliečnou výživou s obsahom prebiotik majú konzistenciu stolice, pH a zloženie črevnej mikroflóry rovnaké ako dojčené deti<sup>(14,15,16)</sup>. Výživa obohatená o scGOS/lcFOS zvyšuje množstvo bifidobaktérií v stolici a ich zloženie je takmer identické ako u detí dojčených. Zároveň zabraňuje kolonizácii potenciálne patogénnymi mikroor-

ganizmov ako sú klostrídiá<sup>(17,18)</sup>. Ukazuje sa, že prebiotiká majú aj imunomodulačné účinky. V klinických štúdiách sa potvrdilo, že deti na náhradnej výžive s prebiotikami mali nižší výskyt infekcií respiračného a gastrointestinálneho traktu, ako aj zníženú frekvenciu podávania antibiotík, menší počet febrilných epizód<sup>(19,20)</sup>. Vo viacerých štúdiách bol tiež pozorovaný nižší výskyt atopickej dermatitídy<sup>(21,22)</sup>, ale aj recidivujúcich piskotov či akútnej urtikárie<sup>(19)</sup>. Výbor pre výživu Európskej spoločnosti pre detskú gastroenterológiu a výživu (ESPGHAN) v r. 2011 zhrnul dostupné výsledky štúdií týkajúcich sa používania prebiotík v náhradnej mliečnej výžive do záveru, že študované prebiotické oligosacharidy neovplyvňujú rast, nemajú vedľajšie účinky, zvyšujú počet bifidobaktérií a ovplyvňujú konzistenciu stolice. Bezpečnosť a klinický účinok sa týkajú len študovaných prebiotík<sup>(23)</sup>. Na základe dostupných štúdií Svetová alergiológická organizácia (WAO) vydala v r. 2016 odporúčania, v ktorých sa odporúča suplementácia prebiotikami u detí, ktoré nie sú výlučne dojčené. Neodporúča sa suplementácia prebiotikami u detí plne dojčených ani podávanie prebiotík matkám počas tehotenstva a dojčenia, pretože zatiaľ nie je dostupných dostatok štúdií na vytvorenie jednoznačných odporúčaní<sup>(24)</sup>.

## Záver

Imunitný systém dieťaťa pri narodení je ešte nedostatočne vyvinutý, dozrieva až postupne počas života dieťaťa. Správny vývoj

imunitného systému dieťaťa výrazne ovplyvňujú faktory, ktoré pôsobia prenatálne a krátko po narodení. V pozitívnom zmysle vieme tento vývoj ovplyvniť najmä správnou výživou dieťaťa, ktorú v prvých mesiacoch života predstavuje materské mlieko. Materské mlieko obsahuje mnohé antibakteriálne, antiinflamačné a imunomodulačné zložky, pozitívne ovplyvňuje zloženie črevnej mikroflóry a vývoj imunitného systému. V prípade nemožnosti dojčenia máme k dispozícii náhradnú mliečnu výživu, ktorá sa v súčasnosti snaží čo najlepšie napodobniť zloženie materského mlieka, aby zabezpečovalo nielen nutričnú potrebu dieťaťa, ale prinášalo aj ďalšie benefity materského mlieka, ako je napr. imunomodulácia. Napriek tomu, že zloženie formul náhradnej výživy sa čoraz viac približuje zloženiu materského mlieka, nejde o plnohodnotnú náhradu so všetkými jeho účinkami a materské mlieko stále zostáva najvhodnejšou výživou v prvých mesiacoch života dieťaťa.

## Adresa pre korešpondenciu:

MUDr. Zuzana Rennerová, PhD.  
Pneumo-alergo centrum, člen skupiny Falck  
Údernícka 1, Bratislava  
851 01 Slovensko  
e-mail: zuzana.rennerova@falck.sk

## Literatúra

1. RENNEROVÁ Z., JESEŇÁK M. Vývoj imunitného systému v detskom veku. In: Jeseňák M., Rennerová Z., Bánovčin P. Recidivujúce infekcie dýchacích ciest a imunomodulácia u detí. Mladá Fronta, Praha 2012, s. 23-46.
2. LEVY O., WYNN J.L. A prime time for trained immunity: innate immune memory in newborns and infants. *Neonatology* 105(2), 2014, s. 136-141.
3. KREJSEK J. Ontogeneza imunitní reaktivity. In: Krejssek J., Andrýs C., Krčmová I. *Imunologie člověka*. Garamon, Hradec Králové 2016, s.476-481.
4. SIMONA.K., HOLLANDER G.A., MCMICHAEL A. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. *Proc Biol Sci* 282 (1821), 2015: 20143085. doi: 10.1098/rspb.2014.3085
5. YGBERG S., NILSSON A. The developing immune system - from foetus to toddler. *Acta Paediatr.* 101(2), 2012, s. 120-127.
6. ŠEDIVÁ A. Vývoj imunitného systému v detskom veku. *Medicína v praxi* 3, 2001, s. 41-42.
7. JESEŇÁK M., KROŠLÁKOVÁ B. Materské mlieko a jeho imunomodulačné účinky. In: Jeseňák M., Havlíčková Z., Bánovčin P. *Materské mlieko a dojčenie. A-medi*, Bratislava 2015, s. 78-92.
8. CHATCHATEE P., LEEW.S., CARRILLO E., KOSUWON P., SIMAKACHORN N., YAVUZY., SCHOUTEN B., GRAAFF P.L., SZAJEWSKA H. Effects of growing-up milk supplemented with prebiotics and LCPUFAs on infections in young children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 58(4), 2014, s.428-437.
9. M'RABET L., VOS AP, BOEHM G, GARSSEN J. Breast-feeding and its role in early development of the immune system in infants: consequences for health later in life. *J Nutr.* 138(9), 2008, 1782S-1790S.
10. HAVLÍČEKOVÁ Z., SZÉPEOVÁ R. Imunomodulačný účinok materského mlieka. In: Jeseňák M., Rennerová Z., Bánovčin P. *Recidivujúce infekcie dýchacích ciest a imunomodulácia u detí*. Mladá Fronta, Praha 2012, s. 101-106.
11. CACHO N.T., LAWRENCE R.M. Innate Immunity and Breast Milk. *Front Immunol.* 8, 2017, 584.
12. GRZELAK T., WOŹNIAK U., CZYŻEWSKA K. The influence of natural feeding on human health: short- and long-term perspectives. *Prz Gastroenterol.*9(1), 2014, s. 4-10.
13. DONOVAN S.M., COMSTOCK S.S. Human Milk Oligosaccharides Influence Neonatal Mucosal and Systemic Immunity. *Ann Nutr Metab.* 69, Suppl 2, 2016, s. 42-51.
14. SRINIVASJOIS R., RAO S., PATOLE S. Prebiotic supplementation in preterm neonates: updated systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Clin Nutr.* 32(6), 2013, s.958-965.
15. ASHLEY C., JOHNSTON W.H., HARRIS C.L., STOLZ S.I., WAMPLER J.L., BERSETH C.L. Growth and tolerance of infants fed formula supplemented with polydextrose (PDX) and/or galactooligosaccharides (GOS): double-blind, randomized, controlled trial. *Nutr J.* 11, 2012, 38.
16. CLOSA-MONASTEROLO R., GISPRT-LLAURADO M., LUQUE V., FERRE N., RUBIO-TORRENTS C., ZARAGOZA-JORDANA M., ESCRIBANO J. Safety and efficacy of inulin and oligofructose supplementation in infant formula: Results from a randomized clinical trial. *Clin Nutr.* 32(6), 2013, s. 918-927.
17. COSTALOS C., KAPIKI A., APOSTOLOU M., PAPATHOMA E. The effect of a prebiotic supplemented formula on growth and stool microbiology of term infants. *Early Hum Dev.* 84(1), 2008, s. 45-49.
18. VEEREMAN-WAUTERS G., STAELENS S., VAN DE BROEK H., PLASKIE K., WESLING F., ROGER L.C., MCCARTNEY A.L., ASSAMP. Physiological and bifidogenic effects of prebiotic supplements in infant formulae. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 52(6), 2011, s.763-771.
19. ARSLANOGLU S., MORO G.E., SCHMITT J., TANDOI L., RIZZARDI S., BOEHM G. Early dietary intervention with a mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of allergic manifestations and infections during the first two years of life. *J Nutr.*138(6), 2008, s.1091-1095.
20. BRUZZESE E., VOLPICELLI M., SQUEGLIA V., BRUZZESE D., SALVINI F., BISCEGLIA M., LIONETTI P., CINQUETTI M., IACONO G., AMARRI S., GUARINON A.A formula containing galacto- and fructo-oligosaccharides prevents intestinal and extra-intestinal infections: An observational study. *Clin Nutr.* 28(2), 2009, s 156-161.
21. FOOLAD N., BREZINSKI E.A., CHASE E.P., ARMSTRONG A.W. Effect of Nutrient Supplementation on Atopic Dermatitis in Children: A Systematic Review of Probiotics, Prebiotics, Formula, and Fatty Acids. *JAMA Dermatol.* 149(3), 2013, s. 350-355. DOI: 10.1002/14651858.CD006474.pub3
22. OSBORN D.A., SINN J.K. Prebiotics in infants for prevention of allergy. *Cochrane Database Syst Rev.* 28(3), 2013, CD006474.
23. BRAEGGER C., CHMIELEWSKA A., DECSI T., et al.; ESPGHAN Committee on Nutrition. Supplementation of infant formula with probiotics and/or prebiotics: a systematic review and comment by the ESPGHAN committee on nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.*, 52(2), 2011, s. 238-250.
24. CUELLO-GARCIA C.A., FIOCCHI A., PAWANKAR R., YEPES-NUÑEZ J.J., MORGANO G.P., ZHANGY., AHN K., AL-HAMMADIS., AGARWALA., GANDHIS., BEYER K., BURKS W., CANONICA G.W., EBISAWA M., KAMENWA R., LEE B.W., LI H., PRESCOTT S., RIVA J.J., ROSENWASSER L., SAMPSON H., SPIGLER M., TERRACCIANO L., VEREDAA., WASERMANS., SCHÜNEMANN H.J., BROŽEK J.L. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Prebiotics. *World Allergy Organ J.* 2016, 9:10. DOI: 10.1186/s40413-016-0102-7