# ROLA LAKTOFERYNY W ŻYWIENIU NOWORODKÓW I NIEMOWLĄT

## THE ROLE OF LACTOFERRIN IN NEONATAL AND INFANT NUTRITION

Hanna Banasiak-Cieślar[1]


### STRESZCZENIE

Laktoferyna (Lf) to wszechstronne białko, wykazujące szereg właściwości przeciwdrobnoustrojowych i immunomodulujących, ale też wpływających na rozwój jelit i mózgu. Najbogatszym znanym źródłem laktoferyny (Lf) jest siara ludzka, następnie mleko przejściowe i dojrzałe mleko kobiece. Mając na uwadze wielokierunkowe działanie Lf, zasadnym wydaje się jej suplementowanie u dzieci żywionych preparatami zastępującymi mleko kobiece. Wyniki badań wykazują, że dodawanie Lf do mleka modyfikowanego (MM) wspiera zdrowie jelit, rozwój mózgu i zdolności kognitywnych oraz ogranicza występowanie infekcji i przykrych objawów. Również zasadne wydaje się dodawanie Lf do MM ze względu na obecność lipopolisacharydów (LPS) w proszku. Lf w związku z wiązaniem LPS, może wykazywać protekcyjne właściwości przeciw działaniu enterotoksycznego LPS.


**SŁOWA KLUCZOWE:** laktoferyna, lipopolisacharyd, mleko modyfikowane, noworodki i niemowlęta, żywienie niemowląt


### ABSTRACT

Lactoferrin (Lf) is a versatile protein with antimicrobial and immunomodulatory properties that also supports intestinal and brain development. The richest sources of lactoferrin are human colostrum, followed by transition milk and mature breast milk. Given the multidirectional effects of Lf, its supplementation in children fed with breast milk substitutes appears warranted. Studies indicate that adding Lf to infant formulas supports intestinal health, brain development, and cognitive abilities while also reducing infections and adverse symptoms. Additionally, due to the presence of lipopolysaccharides (LPS) in milk powder, Lf supplementation may serve a protective role by binding LPS and neutralizing its enterotoxigenic effects.


**KEY WORDS:** lactoferrin, lipopolysaccharide, infant milk, newborns and infants, infant nutrition

### WSTĘP

Laktoferyna (Lf) to białko (glikoproteina) występujące w mleku i wydzielinach ssaków (w tym ludzi), które pełni kluczową rolę jako nośnik żelaza i wykazuje silne właściwości przeciwdrobnoustrojowe przeciwko bakteriom patogennym, wirusom, grzybom oraz pasożytom [1]. Lf jest immunomodulatorem, uważanym za silny czynnik w dojrzewaniu układu immunologicznego niemowlęcia [2]. Działa bifidogennie, wspierając rozwój pożądanych drobnoustrojów jelitowych, takich jak *Bifidobacteriaceae* i *Lactobacillaceae*, co korzystnie wpływa na mikrobiotę jelitową [3]. Ponadto, Lf stymuluje proliferację komórek jelitowych i kostnych, potencjalnie wspierając procesy wzrostu i rozwoju dzieci. Biologiczna aktywność Lf wynika z jej interakcji z receptorami na różnych komórkach, ponadto jej działanie przeciwzapalne wiąże się z neutralizacją prozapalnych cząsteczek, takich jak lipopolisacharydy [1]. Co więcej, Lf wiąże jony żelaza i metali, zapobiegając powstawaniu reaktywnych form tlenu i chroniąc komórki przed stresem oksydacyjnym. Dodatkowo, Lf wspiera funkcje antyoksydacyjne poprzez aktywację monocytów i neutralizację procesów zapalnych, co ogranicza wybuch oksydacyjny neutrofili [4].

### ŹRÓDŁA LAKTOFERYNY W DIECIE NIEMOWLĄT

Najbogatszym źródłem laktoferyny jest ludzka siara, w mleku tzw. przejściowym stężenie Lf maleje, by ostatecznie osiągnąć 0,6-1 g/l w mleku dojrzałym [5]. Co ciekawe, stężenie Lf w mleku ludzkim najwyższe jest w siarze matek zarówno dzieci urodzonych o czasie, jak i noworodków urodzonych przedwcześnie. Jednak u matek wcześniaków, Lf w mleku kobiecym, dłużej utrzymuje się na wysokim poziomie [6]. Laktoferyna bydlęca w 2016 roku została przez FDA ogólnie uznana za bezpieczną w mlekach dla niemowląt i małych dzieci [7]. Pomimo tego, że badania nad suplementacją Lf u noworodków, niemowląt i dzieci są prowadzone od końca ubiegłego wieku, a laktoferyna bydlęca została uznana za bezpieczną, producenci żywności dla niemowląt wciąż bardzo rzadko dodają ją do preparatów do początkowego i następnego żywienia niemowląt. Na polskim rynku dostępne jest obecnie wyłącznie jedno mleko modyfikowane

[1] Geo-Poland Sp. z o.o.
Adres do korespondencji: Hanna Banasiak-Cieślar, Geo-Poland Sp. z o.o., ul. Sienkiewicza 25, 99-300 Kutno, tel. 61 846 53 54, e-mail: hanna.banasiak@geo-poland.com

(MM) z dodatkiem laktoferyny – Laktowit (stan na listopad 2024). W porównaniu z mlekiem ludzkim, większość MM dla niemowląt dostępnych na rynku zawiera wysoki poziom żelaza i śladowe ilości laktoferyny, co może przyczyniać się do różnic w zdrowiu i rozwoju między niemowlętami karmionymi piersią i MM [2]. Dlatego zasadnym wydaje się dodawanie do MM Lf pomimo braku przymusu prawnego jej suplementacji, żeby jeszcze bardziej zbliżyć się do składu naturalnego pokarmu.

## DZIAŁANIE PRZECWIDROBNOUSTROJOWE LAKTOFERYNY

Laktoferyna wykazuje szerokie spektrum działania przeciwdrobnoustrojowego, które wynika z jej złożonych mechanizmów działania, takich jak rozrywanie błony komórkowej patogenów, sekwestracja żelaza i lipopolisacharydu (LPS), modulacja odpowiedzi immunologicznej oraz bezpośrednie oddziaływanie z patogenami. Dzięki tym właściwościom Lf hamuje rozwój patogennych bakterii, grzybów i wirusów, co przyczynia się do zmniejszenia częstości występowania zaawansowanych stadiów martwiczego zapalenia jelit (MZJ), zwłaszcza stadiów II i III [8]. Badania wykazały również, że Lf może eliminować biofilmy tworzone przez potencjalne patogeny, zapobiegając interakcjom między drobnoustrojami a nabłonkiem jelitowym [3]. W jelicie, Lf może wiązać się z receptorami, takimi jak receptory typu Toll, blokując w ten sposób przyłączanie się patogenów do nabłonka jelitowego. W żołądku, Lf łączy się z pepsyną, tworząc laktoferycynę, środek przeciwdrobnoustrojowy o działaniu antybakteryjnym wystarczająco silny, aby uszkodzić błonę komórkową bakterii Gram-ujemnych. Lf wzmacnia również odporność noworodków poprzez hamowanie prozapalnego czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF-α) i interleukiny (IL)-1β, a także inicjowanie dojrzewania limfocytów i wspomaganie procesów antyoksydacyjnych [4]. Laktoferyna wykazuje wszechstronne działanie przeciwdrobnoustrojowe i immunomodulujące, skutecznie hamując rozwój patogenów oraz wspierając odporność noworodków, co pomaga zapobiegać chorobom, oraz wspomaga dojrzewanie układu odpornościowego.

## WPŁYW LAKTOFERYNY NA MARTWICZE ZAPALENIE JELIT

Badania kliniczne, przeglądy literatury oraz metaanalizy nie są spójne, jeśli chodzi o jednoznaczne określenie wpływu suplementacji Lf na występowanie martwiczego zapalenia jelit (MZJ). W metaanalizie z 2024 Lf wykazała istotnie wyższą skuteczność w zmniejszaniu częstości występowania MZJ i sepsy wywołanej MZJ w porównaniu do placebo. Analiza prawdopodobieństwa wykazała, że Lf jest najskuteczniejszą interwencją w zapobieganiu sepsy w konsekwencji MZJ, przewyższając inne dostępne środki [8]. Badania naukowe prowadzone przez Pammiego wskazują, że suplementacja Lf w żywieniu dojelitowym wpływa na zmniejszenie występowania późnej sepsy u wcześniaków. Autorzy jednak nie odnotowali efektów w zapobieganiu MZJ powyżej stadium II, zmniejszenia śmiertelności z wszystkich przyczyn, ani poprawy wyników neurorozwojowych [5]. W metaanalizie Zhou i wsp. zbadano wpływ suplementacji wcześniaków na m.in. występowanie MZJ. Pomimo wykazania braku skuteczności w profilaktyce występowania MZJ, badanie dowiodło jednak, że laktoferyna skutecznie zapobiega występowaniu sepsy [9]. Wang i in. wykazali, że probiotyki w kombinacji z Lf, miały najwyższą skuteczność redukcji zachorowalności i śmiertelności u noworodków urodzonych przedwcześnie [10]. Jednak istnieją dane, które nie potwierdzają rutynowego stosowania laktoferyny bydlęcej w celu zapobiegania późnej sepsy i związanej z nią zachorowalności lub śmiertelności u wcześniaków [11]. Według Timby i wsp. wzbogacanie MM dla niemowląt Lf zmniejsza ryzyko wystąpienia sepsy u wcześniaków z ekstremalnie niską masą urodzeniową [12]. Wyniki badań nad skutecznością laktoferyny (Lf) w profilaktyce martwiczego zapalenia jelit (MZJ) i sepsy są zróżnicowane, przy czym niektóre metaanalizy wskazują na jej efektywność w zapobieganiu sepsie, choć nie zawsze w profilaktyce samego MZJ. Badania wykazują szczególną skuteczność Lf, zwłaszcza w połączeniu z probiotykami, w zmniejszaniu zachorowalności i śmiertelności u wcześniaków, podczas gdy niektóre przeglądy literatury wskazują na ograniczenia w jej rutynowym stosowaniu w tym celu [11].

## LAKTOFERYNA A MIKROBIOTA JELITOWA

Dodanie Lf i błony kuleczek tłuszczu mlecznego (z ang. *milk fat globule membrane*, MFGM) do MM dla niemowląt prowadzi do subtelnych różnic w mikrobiomie i metabolomie kału u niemowląt w wieku 4 miesięcy, w tym do częstszego występowania gatunków *Bacteroides* [13]. Badania przedkliniczne *in vitro* wykazują, że Lf promuje wzrost korzystnych drobnoustrojów związanych ze zdrowiem jelit, takich jak *Bifidobacterium longum* i hamuje bakterie związane z opóźnionym występowaniem sepsy, takie jak *Staphylococcus aureus* [14]. Lf poprzez silne działanie sekwestrujące żelazo, wykazuje działanie bakteriostatyczne wobec patogenów, którym ten pierwiastek jest niezbędny do życia, jednocześnie wspierając wzrost i rozwój korzystnych bakterii wchodzących w skład mikrobioty jelitowej [6].

## ZDROWIE JELIT I FORMOWANIE STOLCA

W porównaniu z niemowlętami, które otrzymywały standardowe MM kontrolne, niemowlęta, które otrzymywały MM z Lf bydlęcą w stężeniu 0,6 lub 1,0 g/l oraz z prebiotykami, miały bardziej miękkie

stolce, zbliżone konsystencją do tych, u niemowląt karmionych piersią [15]. U dzieci żywionych MM wzbogaconym w Lf stolce miały bardziej miękką konsystencję w porównaniu z niemowlętami karmionymi standardowym MM [6]. Dodatkowo, u niemowląt, które otrzymywały MM wzbogacone m.in. w Lf, rzadziej występowały nieuformowane lub ziarniste stolce [15]. Dodanie Lf do MM wpływa na mikrobiotę jelitową niemowląt, promując wzrost korzystnych bakterii i poprawiając konsystencję stolca, co może wywołać efekty w obrębie jelit, podobne do tych, obserwowanych u niemowląt karmionych piersią.

## LAKTOFERYNA A TOKSYCZNY LIPOPOLISACHARYD

Badania wykazały, że MM dla dzieci mogą zawierać znaczne ilości lipopolisacharydów (LPS), które są odporne na działanie wysokiej temperatury i mogą wywoływać reakcje zapalne u niemowląt [16]. LPS powstaje w wyniku neutralizacji i eliminacji żywych organizmów bakteryjnych, najczęściej w procesach pasteryzacji (niezależnie od jej rodzaju) mleka krowiego, koziego, etc. Podczas gdy pasteryzacja zabija chorobotwórcze patogeny, proces ten nie neutralizuje uwalnianego ze ścian komórkowych bakterii LPS [16]. LPS działa jako endotoksyna zdolna do wywołania ostrego stanu zapalnego w organizmie człowieka. W wysokim stężeniu może prowadzić do uszkodzenia bariery jelitowej i aktywować produkcję prozapalnych mediatorów, co sprzyja powstawaniu przewlekłych stanów zapalnych i zwiększa ryzyko wystąpienia sepsy [1]. Lf może wiązać i sekwestrować LPS, zapobiegając w ten sposób aktywacji szlaku prozapalnego, posocznicy i uszkodzeniu tkanek [17]. Lf wykorzystuje również ten mechanizm wiążąc bezpośrednio LPS znajdujący się w ścianie wnikających bakterii Gram-ujemnych [8]. Jednak wzajemne oddziaływanie między Lf i LPS jest złożone i może prowadzić do różnych efektów, w tym zarówno tłumienia odpowiedzi zapalnej, jak i aktywacji immunologicznej [17]. Odkrycie złożoności oddziaływań Lf-LPS może mieć kluczowe znaczenie dla wzbogacania preparatów zastępujących mleko kobiece w laktoferynę. Doustna podaż endotoksyn w MM może zwiększać poziom niektórych cytokin oraz TNF-α, co wiąże się z ryzykiem wystąpienia takich zaburzeń jak MZJ, krwawienie dokomorowe, leukomalacja okołokomorowa i dysplazja oskrzelowo -płucna, które są wyjątkowo groźne dla noworodków, szczególnie tych, urodzonych przedwcześnie [1]. W związku z doniesieniami o wiązaniu LPS przez Lf, tym bardziej zasadne wydaje się wzbogacanie MM dla niemowląt w Lf, celem neutralizacji potencjalnej zawartości enterotoksyn w proszkach mlecznych.

## LAKTOFERYNA W ROZWOJU MÓZGU

Liczne badania przedkliniczne z wykorzystaniem modeli zwierzęcych wykazały poprawę zdolności uczenia się i zapamiętywania dzięki formule wzbogaconej w Lf [18]. U dzieci karmionych naturalnie większa zawartość Lf w mleku matki wiąże się ze zwiększeniem objętości mózgu i istoty szarej, co sugeruje, że suplementacja Lf wpływa na rozwój i wzrost mózgu [19]. Wyniki badań wskazują, że u niemowląt otrzymujących MM z dodatkiem bydlęcego MFGM i Lf zaobserwowano przyspieszony profil rozwoju neurologicznego w 365. dniu życia oraz poprawę podkategorii językowych i zdolności komunikacyjnych w 545. dniu życia [20]. U dzieci, które do 12. miesiąca życia otrzymywały MM z dodatkiem MFGM i Lf, w porównaniu z dziećmi żywionymi standardowym MM, zaobserwowano poprawę wyników poznawczych w wielu obszarach w wieku 5,5 lat, w tym, w zakresie inteligencji i funkcji poznawczych [21]. Laktoferyna wydaje się oddziaływać zarówno na fizyczny rozwój mózgu, jak i na rozwój zdolności kognitywnych nawet w odległej czasowo perspektywie.

## LAKTOFERYNA W ZWALCZANIU INFEKCJI

Potwierdzono, że w przypadku zakażeń *in vitro* i *in vivo* SARS-CoV2, Lf wykazuje skuteczność w profilaktyce i leczeniu [1]. Według Timby i wsp. wzbogacenie MM dla niemowląt Lf zmniejsza ryzyko wystąpienia infekcji dolnych dróg oddechowych w pierwszym roku życia u noworodków urodzonych po 34. tygodniu ciąży [12]. MM wzbogacone w Lf i MFGM podawane niemowlętom do 12 miesięcy życia wiązało się z odpowiednim do wieku przyrostem masy ciała oraz odnotowano mniejszą liczbę biegunek, zmniejszenie częstości występowania kaszlu oraz infekcji górnych dróg oddechowych do 545. dnia życia [20].

Proponowany przegląd literatury sugeruje konieczność dodawania laktoferyny do MM, najlepiej w ilościach zbliżonych do tych, co w dojrzałym mleku ludzkim (0,6-1 g/l). Wyniki badań nad wzbogacaniem preparatów zastępujących mleko kobiece w laktoferynę wykazały, że może ona mieć znaczenie kliniczne w zapobieganiu występowania późnej sepsy, wykazuje działanie przeciw patogennym drobnoustrojom, korzystnie wpływa na mikrobiotę jelitową, poprawia formowanie się stolca, neutralizuje LPS oraz wpływa korzystnie na rozwój kognitywny. Do tego, ma udowodnione bezpieczeństwo, a jedyne wyniki drugorzędowe jakie były odnotowane, to zmniejszenie częstości występowania kaszlu, biegunek oraz infekcji górnych dróg oddechowych (bez występowania działań niepożądanych).

## PIŚMIENNICTWO


1. Szczapa J. LACTOFERIN – WHAT IS NEW? Adv Neonatol 2023;(4 (29)):7–10.
2. Björmsjö M, Ekström N, Silfverdal SA, i in. Vaccine response was higher in formula-fed infants compared to breast-fed but not affected by lactoferrin or iron in a randomised controlled trial. Acta Paediatr Oslo Nor 1992. październik 2024;113(10):2266–74.

3. Chong HY, Tan LTH, Law JWF, i in. Exploring the Potential of Human Milk and Formula Milk on Infants' Gut and Health. Nutrients 29 sierpień 2022;14(17):3554.
4. Yahaya T, Shemishere U. Association between Bioactive Molecules in Breast Milk and Type 1 Diabetes Mellitus. Sultan Qaboos Univ Med J luty 2020;20(1):e5–12.
5. Pammi M, Suresh G. Enteral lactoferrin supplementation for prevention of sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 31 marzec 2020;3(3):CD007137.
6. Carr LE, Virmani MD, Rosa F, i in. Role of Human Milk Bioactives on Infants' Gut and Immune Health. Front Immunol 2021;12:604080.
7. Program HF. FDA. FDA; 2024 [cytowane 30 września 2024]. Generally Recognized as Safe (GRAS). Dostępne na: https://www.fda.gov/food/food-ingredients-packaging/generally-recognized-safe-gras
8. Chen J, Chen X, Huang X, i in. Comparative efficacy of different single drugs to prevent necrotizing enterocolitis in preterm infants: an update systematic review and network meta-analysis. Front Nutr 2024;11:1452338.
9. Zhou J, Yang M, Wang F, i in. Assessment of food supplements for the prevention of necrotizing enterocolitis in preterm neonates: A systematic review and network meta-analysis. Comput Biol Med grudzień 2023;167:107601.
10. Wang Y, Florez ID, Morgan RL, i in. Probiotics, Prebiotics, Lactoferrin, and Combination Products for Prevention of Mortality and Morbidity in Preterm Infants: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. JAMA Pediatr 1 listopad 2023;177(11):1158–67.
11. ELFIN trial investigators group. Enteral lactoferrin supplementation for very preterm infants: a randomised placebo-controlled trial. Lancet Lond Engl 2 luty 2019;393(10170):423–33.
12. Timby N, Hernell O, Vaarala O, i in. Infections in infants fed formula supplemented with bovine milk fat globule membranes. J Pediatr Gastroenterol Nutr marzec 2015;60(3):384–9.
13. Chichlowski M, Bokulich N, Harris CL, i in. Effect of Bovine Milk Fat Globule Membrane and Lactoferrin in Infant Formula on Gut Microbiome and Metabolome at 4 Months of Age. Curr Dev Nutr maj 2021;5(5):nzab027.
14. Young G, Berrington JE, Cummings S, i in. Mechanisms affecting the gut of preterm infants in enteral feeding trials: a nested cohort within a randomised controlled trial of lactoferrin. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed maj 2023;108(3):272–9.
15. Johnston WH, Ashley C, Yeiser M, i in. Growth and tolerance of formula with lactoferrin in infants through one year of age: double-blind, randomized, controlled trial. BMC Pediatr 7 listopad 2015;15:173.
16. Townsend S, Caubilla Barron J, Loc-Carrillo C, i in. The presence of endotoxin in powdered infant formula milk and the influence of endotoxin and Enterobacter sakazakii on bacterial translocation in the infant rat. Food Microbiol 1 luty 2007;24(1):67–74.
17. Puddu P, Latorre D, Valenti P, i in. Immunoregulatory role of lactoferrin-lipopolysaccharide interactions. Biometals Int J Role Met Ions Biol Biochem Med czerwiec 2010;23(3):387–97.
18. Bakshi S, Paswan VK, Yadav SP, i in. A comprehensive review on infant formula: nutritional and functional constituents, recent trends in processing and its impact on infants' gut microbiota. Front Nutr 2023;10:1194679.
19. Atayde AMP, Kapoor NR, Cherkerzian S, i in. Lactoferrin intake from maternal milk during the neonatal hospitalization and early brain development among preterm infants. Pediatr Res lipiec 2024;96(1):159–64.
20. Li F, Wu SS, Berseth CL, i in. Improved Neurodevelopmental Outcomes Associated with Bovine Milk Fat Globule Membrane and Lactoferrin in Infant Formula: A Randomized, Controlled Trial. J Pediatr grudzień 2019;215:24-31.e8.
21. Colombo J, Harris CL, Wampler JL, i in. Improved Neurodevelopmental Outcomes at 5.5 Years of Age in Children Who Received Bovine Milk Fat Globule Membrane and Lactoferrin in Infant Formula Through 12 Months: A Randomized Controlled Trial. J Pediatr październik 2023;261:113483.

*Data przyjęcia pracy - 1.10.2024*
*Data akceptacji - 30.10.2024*