

Význam a rizika enterobakterií pro zdravý vývoj střevní mikrobioty novorozenců

Ing. Jan Vinkler¹, Ing. Nikol Modráčková, Ph.D.¹, MUDr. Peter Korček, Ph.D.²,
prof. MUDr. Zbyněk Straňák, CSc., MBA², doc. Ing. Věra Neužil Bunešová, Ph.D.¹

¹Katedra mikrobiologie, výživy a dietetiky, Česká zemědělská univerzita v Praze, Praha-Suchbát

²Ústav pro péči o matku dítě, Praha

Mikrobiom střeva hraje klíčovou roli v dlouhodobém fyzickém i psychickém zdraví člověka. Jeho vhodné složení během počáteční kolonizace gastrointestinálního traktu novorozenců s dostatečným zastoupením taxonů s komenzálním či probiotickým potenciálem je zásadní pro obranu před infekcemi a správný vývoj imunitního systému. Enterobakterie tvoří nedílnou součást střevní mikrobioty a mají klíčovou úlohu v počáteční kolonizaci střeva novorozence. Zároveň se jedná o potenciální patogeny, které mohou způsobovat závažné infekce. V článku jsou popsány funkce enterobakterií v mikrobiotě kojenců, rizika spojená s jejich nadměrnou přítomností a strategie prevence infekcí. Dále jsou diskutovány faktory ovlivňující formování mikrobioty u dětí, včetně způsobu porodu a vlivu antibiotik. Výzkumy ukazují, že podpora přirozeného porodu, kojení a použití probiotik mohou pozitivně ovlivnit střevní mikrobiotu a eliminovat potenciální rizika spojená s enterobakteriemi. Článek poskytuje přehled současných poznatků o enterobakteriích v mikrobiotě kojenců a zdůrazňuje potřebu dalšího výzkumu a sdílení nových poznatků v klinické praxi, aby byl zajištěn zdravý vývoj dětí.

Klíčová slova: enterobakterie, mikrobiom novorozence, kojenecké infekce, imunitní systém, počáteční kolonizace, antibiotická rezistence.

Importance and risks of enterobacteria for healthy development of newborn gut microbiota

The gut microbiome plays a key role in a person's long-term physical and psychological health. Its appropriate composition during the initial colonization of the gastrointestinal tract of newborns with the sufficient representation of the taxa with commensal or probiotic potential is essential for defence against infections and proper development of the immune system. Enterobacteria form an integral part of the intestinal microbiota and play a vital role in the initial colonization of the newborn gut. At the same time, these are potential pathogens that can cause serious infections. This article describes the functions of enterobacteria in the microbiota of infants, the risks associated with their excessive presence, and strategies for preventing infections. Furthermore, factors affecting microbiota formation in children are discussed, including the delivery method and the effect of antibiotics. Research shows that promoting natural childbirth, breastfeeding, and probiotic use can positively influence the gut microbiota and eliminate potential risks associated with enterobacteria. The article provides an overview of current knowledge about enterobacteria in the microbiota of infants and highlights the need for further research and the sharing of new knowledge in clinical practice to ensure the healthy development of children.

Key words: enterobacteria, newborn microbiome, infant infections, immune system, initial colonisation, antibiotic resistance.

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

Práce na dané problematice byla podpořena z projektu MŠMT číslo LUAUS23014.

Cit. zkr: *Pediatr. praxi.* 2025;26(1):27-32

<https://doi.org/10.36290/ped.2025.006>

Článek přijat redakcí: 29. 7. 2024

Článek přijat k tisku: 4. 9. 2024

doc. Ing. Věra Neužil Bunešová, Ph.D.

bunesova@af.czu.cz

Úvod

Správná počáteční kolonizace střeva mikroorganismy je zásadní pro dlouhodobé fyzické i psychické zdraví každého člověka. Přestože stále neumíme přesně definovat, jak by složení zdravého mikrobiomu mělo vypadat, díky výzkumům z posledních desítek let začínáme chápat, které druhy mikroorganismů jsou pro nás žádoucí, a které nám naopak mohou škodit. Stav mikrobiomu bychom měli věnovat pozornost již od narození, neboť u novorozenců má jeho složení zásadní význam pro obranu před střevními kolikami a infekcemi a je klíčový pro správný vývoj imunitního systému (1).

Enterobakterie tvoří běžnou a nedílnou součást lidského střevního mikrobiomu a v počáteční kolonizaci střeva novorozence hrají klíčovou roli. Zároveň se však jedná o potenciálně patogenní bakterie, které mohou způsobovat vážné zdravotní problémy jako je meningitida, infekce močových cest, sepse, průjem apod. (2). Patogenní kmeny enterobakterií jsou také dávány do souvislosti s obezitou, autoimunitními onemocněními včetně ulcerózní kolitidy a Crohnovy choroby (3), rychlejším stárnutím (4), Parkinsonovou chorobou (5) nebo dokonce autismem (6). Mimoto někteří zástupci enterobakterií pak způsobují vážné nozokomiální infekce a jejich včasná diagnostika je zásadní pro snížení morbidit a mortality novorozenců (7). Znalost charakteristik patogenních enterobakterií a faktorů způsobujících infekce je tedy nezbytná pro jejich prevenci a léčbu.

Následující článek přibližuje nezbytné funkce, které enterobakterie v mikrobiotě zastávají, a jejich roli v prvním roce života novorozence. Jedná se o období, kdy bývají položeny důležité základy ovlivňující zdraví a neurokognitivní vývoj po zbytek života. Dále jsou v článku popsána potenciální rizika spojená s nadměrnou přítomností enterobakterií jak v mikrobiomu (porušení rovnováhy, tzv. dysbióza), tak v nemocničním prostředí, a zároveň také strategie, které pomáhají těmto problémům předcházet.

Co ovlivňuje formování mikrobioty u dětí?

Od narození dítěte určuje vývoj střevní mikrobioty řada faktorů, které mohou správný

kolonizaci střeva ovlivnit či dokonce narušit. Řadíme sem způsob a termín porodu, nemocniční prostředí a stravu (8). Významný negativní vliv má také antibiotická terapie v průběhu těhotenství i po narození jak u dítěte, tak u kojící matky, protože antibiotika ovlivňují a zpomalují rozvoj mikrobioty (8). Mezi další významné faktory patří i životní styl, bydliště a socioekonomický status rodiny (9). Vaginální porod, tedy průchod dítěte porodními cestami, zajišťuje kolonizaci novorozence základním souborem bakterií, které jsou nezbytné pro zdravý růst a obranu proti rozvoji řady nemocí. V případě císařského řezu nebo podání antibiotik dochází k přenosu vyššího počtu potenciálně patogenních kmenů patřících do *Enterococcus* spp. a *Klebsiella* spp. a v souvislosti s císařským řezem byl popsán i častější rozvoj imunitních dysfunkcí u dětí (10).

K nejvýraznějším změnám v mikrobiomu dítěte dochází během prvních tří let života. Můžeme jej rozdělit do tří fází. První časné stadium trvá od narození do 1 roku života kojence a je důležité pro imunologický a fyziologický vývoj. Druhé přechodné stadium je spojené s ukončením kojení a zavedením pevné stravy, přičemž dochází k poklesu bakterií rodu *Bifidobacterium*. Třetí je stadium zrání, kdy se složení mikrobioty dítěte začíná podobat dospělému člověku a nejvíce zastoupené kmeny jsou Bacteroidetes a Firmicutes (11).

Enterobakterie a jejich role v mikrobiotě kojenců

Enterobakterie jsou variabilní skupinou gramnegativních bakterií, která zahrnuje mnoho rodů, především *Escherichia*, *Salmonella*, *Enterobacter*, *Citrobacter* a *Klebsiella*. Běžně se vyskytují v okolním prostředí (v půdě, vodě). V gastrointestinálním a respiračním traktu jsou běžnou součástí fyziologické mikrobioty. Za určitých okolností jsou nicméně potenciálně patogenní (12).

Enterobakterie patří mezi běžné prvotní kolonizátory střev kojenců a mohou ovlivnit také výskyt později kolonizujících bakterií. Prosperují jak v přítomnosti, tak v nepřítomnosti kyslíku a ve střevě mohou zbytkový kyslík dokonce i spotřebovávat. Tím pomáhají udržovat anaerobní prostředí nezbytné pro růst striktních anaerobů jako jsou bifidobakterie, které následně mohou ovlivnit četnost

a aktivitu enterobakterií (11). Dále produkují kyselinu para-amino-benzoovou (PABA) nezbytnou pro syntézu kyseliny listové, která je základní živinou sloužící pro syntézu proteinů a nukleových kyselin potřebných pro růst, například některých bifidobakterií a laktobacilů. Tím pomáhají vytvářet vhodné podmínky pro úspěšné osídlení střeva bakteriemi s probiotickým potenciálem (13).

Enterobakterie fermentují sacharidy za vzniku kyseliny mléčné a dalších metabolitů. Tyto metabolity slouží jako zdroje energie pro hostitele i pro jiné střevní mikroby a ovlivňují tak pH střev a celkový mikrobiální ekosystém (14). Enterobakterie ve střevě redukují nitráty, čímž vznikají nitrity a jiné dusíkaté sloučeniny, které mohou další bakterie využívat jako živiny. Mezi enterobakteriemi a dalšími mikroorganismy tak vzniká vztah nazývaný cross-feeding, kdy se odpadní produkt jednoho organismu stává zdrojem živin a energie pro jiný organismus (15).

Důležitou rolí enterobakterií je také soutěž o prostor a o zdroje živin, čímž mohou inhibovat růst konkurenčních patogenních kmenů. Enterobakterie stejného rodu mohou být paradoxně jak prospěšné, tak patogenní. Příkladem je rod *Escherichia*, kdy například kmen *Escherichia coli* Nissle 1917 (EcN) má významné probiotické funkce zajišťující inhibici růstu patogenních kmenů *E. coli*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp. a dalších enteropatogenů (16).

Vývoj střevní mikrobioty kojence významně ovlivňuje i jeho gestační věk. Předčasně narozené děti mohou častěji trpět imunitními, dýchacími a neurologickými problémy a obtížněji pak zvládají různá onemocnění (17). Tyto děti bývají často krmeny umělou výživou nebo parenterálně, a proto většinou vykazují zpožděnou kolonizaci střeva anaerobními mikroby jako jsou *Bifidobacterium* spp. a *Bacteroides* spp. Naopak mají zvýšené hladiny patogenních mikroorganismů, jako jsou *Enterobacteriaceae* a *Enterococcaceae*, což může zvyšovat riziko vzniku nekrotizující enterokolitidy (NEC) nebo sepse (18). Střevní mikrobiota předčasně narozených dětí se liší od dětí narozených v termínu nejen složením, ale i funkcí, například nižšími hladinami mastných kyselin s krátkým řetězcem, změnami v metabolismu lipidů a zvýšenými hladinami derivátů žlučových kyselin a vitaminů D a E v moči (19).

Potenciální rizika enterobakterií

Právě skutečnost, že se jedná o gramnegativní bakterie jim dává potenciálně rizikové vlastnosti. Jedná se především o odolnost vůči řadě antibiotik a dále produkci lipopolysacharidů – endotoxinů se schopností narušovat celistvost střevní bariéry a aktivovat tak imunitní odpověď hostitelského organismu. To může vést k jeho přebujelé aktivitě a rozvoji řady autoimunitních onemocnění (20).

Jednou z imunitních reakcí organismu na přítomnost lipopolysacharidů je produkce peroxidu vodíku. Tímto obranným mechanismem dochází k likvidaci nežádoucích patogenů (21). Při vychýlení rovnováhy mikrobiomu směrem k vyššímu zastoupení enterobakterií může organismus ve snaze rovnováhu obnovit produkovat peroxid vodíku. Enterobakterie nicméně peroxid vodíku rozkládají, což jim umožňuje v těchto podmínkách přežít (22). Peroxid vodíku je jednou z reaktivních forem kyslíku, která v nadměrném množství způsobuje oxidativní stres, systémový zánět a související dlouhodobé zdravotní problémy (23).

Enterobakterie jsou známé také svou schopností získávat a přenášet geny antibiotické rezistence, což může vést ke vzniku multirezistentních kmenů bakterií, což komplikuje léčbu řady infekcí a zvyšuje se tak riziko neúspěšných terapeutických výsledků. Riziko spojené s těmito patogenními kmeny je obzvláště vysoké v nemocničních prostředích, kde mohou kojenci přijít do kontaktu s multirezistentními variantami bakterií. Ty se ze střevní mikrobioty obtížně eliminují a mohou šířit rezistenci na další bakterie kolonizující gastrointestinální trakt. Enterobakterie bývají rezistentní vůči široké škále antibiotik, převážně pak vůči skupině beta-laktamových antibiotik, kam jsou řazeny peniciliny, cefalosporiny, monobaktamy a karbapenemy (24).

Infekční onemocnění vyvolaná enterobakteriemi

Enterobakterie mohou i přes svou nepostradatelnou roli ve střevní mikrobiotě kojenců představovat v určitých podmínkách vážná rizika pro zdraví. Tato rizika jsou zejména spojena s několika patogenními kmeny, které mohou způsobit širokou škálu infekcí a kom-

plikací. Patogenita těchto bakterií je založena na vylučování enterotoxinů, alfa-hemolysinů a cytotoxinů (25).

Enterobakterie bývají častým zdrojem infekcí v nemocničním prostředí. V rámci komplexu *Enterobacter cloacae* (komplex *Enterobacter cloacae* obsahuje skupinu blízké příbuzných bakteriálních kmenů nebo druhů, které se obtížně rozlišují, ale jsou významné z důvodu svého patogenního potenciálu a odolnosti vůči antibiotikům) byly pomocí celogenomového sekvenování identifikovány kmeny *Enterobacter bugandensis*, které u kojenců způsobují závažné infekce vedoucí až k sepsi s fatálními následky. Častým zdrojem nákaz jsou nemocniční inkubátory, což zdůrazňuje nutnost přísných opatření pro eliminaci potenciálních infekcí z jejich prostředí vedoucí k ochraně novorozenců před život ohrožujícími onemocněními (26).

Patogenní varianty *E. coli* mohou způsobovat vážné gastrointestinální infekce vedoucí k průjmům, křečím, a dokonce k hemolyticko-uremickému syndromu, což je vážný stav, který může vést k selhání ledvin. Podle místa vzniku infekce dělíme onemocnění na dvě skupiny: střevní (průjmy) a extraintestinální (infekce močových cest, bakteriemie, sepsa a meningitida) (27). Mezi patogenními kmeny *E. coli* existuje několik kategorií, kam řadíme například enteropatogenní *E. coli* (EPEC), enterohemoragické *E. coli* (EHEC), enterotoxigenní *E. coli* (ETEC) a enteroinvazivní *E. coli* (EIEC) (28). Dále sem řadíme uropatogenní *E. coli* (UPEC), která bývá hlavním původcem urologických infekcí. Příznaky UPEC infekce lze rozdělit do tří hlavních kategorií: akutní pyelonefritida, charakterizovaná bakteriurií a pyurií; akutní cystitida, projevující se častým močením, bolestí v podbřišku a zapáchající močí; a asymptomatická bakteriurie, postihující dolní močové cesty (27). V novorozeneckém období jsou infekce častější u předčasně narozených dětí. Rozpoznání infekce v tomto věku může být obtížné; typické příznaky zahrnují subfebrilie až horečku, špatné sání, prodlouženou žloutenku, neprospívání, páchnoucí moč a vyšší riziko bakteriemie. Slabý močový proud nebo neustálé pomočování mohou naznačovat funkční problémy močového měchýře nebo obstrukci v dolních močových cestách (29).

Je zajímavé, že kojení může přispět ke snížení rizika infekcí močových cest díky vysokému obsahu imunoglobulinu v mateřském mléce, který brání přilnutí bakterií ke střevní sliznici a močovému epitelu. Dále bylo zjištěno, že také oligosacharidy v mateřském mléce (HMO) mohou chránit epitelální buňky močového měchýře před cytotoxicitou a mají protizánětlivé účinky, které pomáhají chránit proti poškození způsobenému UPEC (30).

Meningitida, zánět mozkových blan, je infekčním onemocněním centrálního nervového systému nejčastěji postihujícím novorozence a kojence s mortalitou 10–20 % případů a dalších 20–50 % případů s vážnými dlouhodobými zdravotními následky (31). Extraintestinální patogenní *E. coli* je jedním z hlavních patogenů spojených s novorozeneckou meningitidou (32). Tento patogen má schopnost pronikat hematoencefalickou bariérou, což je strukturální a funkční bariéra složená z mozkových mikrovaskulárních endoteliálních buněk, astrocytů a pericytů, regulující molekulární výměnu mezi krví a mozkem. Průnik *E. coli* touto bariérou vyvolává intrakraniální zánět (33). Rozvoj očkování proti meningokokům ve vyspělých zemích výrazně snížil úmrtnost způsobenou touto nemocí (34).

Enterobakterie rodů *Salmonella* a *Shigella* jsou běžnými původci potravinových otrav a gastroenteritid. Tyto bakterie mohou být zvláště nebezpečné pro kojence, jejichž imunitní systém ještě není plně vyvinutý a jsou tak náchylnější k infekcím (35). Častým patogenem z okolního prostředí poté bývá *Klebsiella pneumoniae*. Je spojena s jednou třetinou všech onemocnění způsobených gramnegativními organismy a může způsobit rozsáhlé infekce, včetně pneumonie, infekcí močových cest, sepsí, meningitid a dalších. Ochranu před imunitním systémem hostitele si zajišťuje zevní vrstvou (kapsulí). Dále je vybavena fimbriemi, kterými je zprostředkována adheze k hostitelským buňkám (37). Dalším rozšířeným druhem po *K. pneumoniae* je *K. oxytoca*. Jedná se o oportunní patogen způsobující nozokomiální infekce u novorozenců i dospělých. U zdravých jedinců bývá v zastoupení 1,6–9 % ve stolici, u nemocných nebo oslabených jedinců je její zastoupení vyšší, u kojenců a novorozenců na jednotkách intenzivní péče je ve stolici zastou-

pena až okolo 25 % (38). Mezi další původce meningitid a mozkových abscesů v novorozeneckém a kojeneckém období pak řadíme i enterobakterie *Citrobacter* spp. (39).

Také enterobakterie náležící k druhu *Cronobacter sakazakii* představují pro kojence zvýšené riziko nákazy při konzumaci práškové kojenecké výživy (40). Tento oportunní patogen je zvláště nebezpečný pro jedince s oslabenou imunitou a může způsobovat vážná onemocnění jako bakteriemi a meningitidu. Bakterie se do výživy mohou dostat různými cestami, včetně kontaminace během výroby nebo manipulace. Riziko rozvoje onemocnění je vyšší u nedonošených dětí a těch s nízkou porodní hmotností pod 2500g. Úmrtnost na tyto infekce může dosáhnout až 80 % (41). Tepelná odolnost od 4 °C do 60 °C umožňuje této bakterii přežít standardní výrobní procesy, a proto pro prevenci infekce WHO (Světová zdravotnická organizace) a FAO (Organizace pro výživu a zemědělství) doporučují přípravu práškové kojenecké výživy vodou teplejší než 70 °C (42).

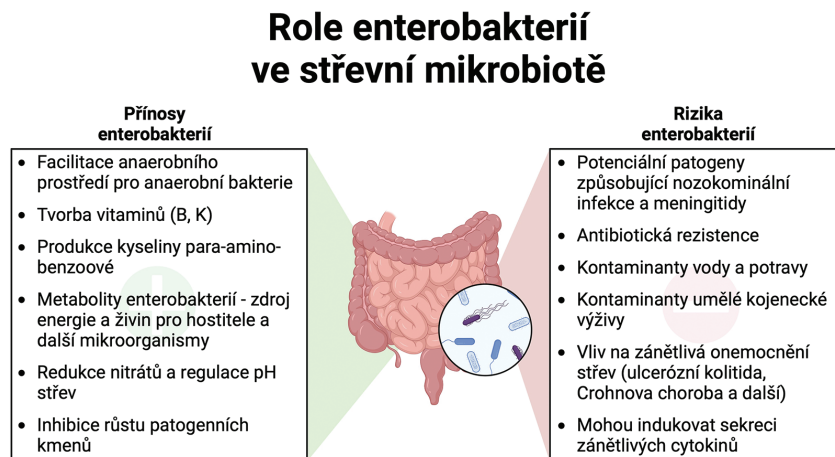
Přínosy a rizika spojená s enterobakteriemi jsou shrnuta v **obrázku 1**.

Prevence a intervenční strategie nežádoucího rozvoje enterobakterií

V rámci prevence a intervenční strategie je kladen důraz na několik klíčových oblastí, které jsou zásadní pro minimalizaci rizik spojených s patogenními kmeny enterobakterií a pro podporu zdravého rozvoje mikrobioty u kojenců. Tyto strategie zahrnují:

1) **Podpora přirozených porodů**, což podpoří optimální osídlení mikrobioty novorozence již od prvních okamžiků života (43). V případech, kdy přirozený porod není možný, je diskutována jako alternativa metoda vaginální inokulace (vaginal seeding). Tato metoda se snaží napodobit transfer mikroorganismů, ke kterému dochází během přirozeného porodu, a tak podporovat zdravý start pro děti narozené císařským řezem (44). Aplikace této metody nicméně není u předčasně ani v termínu narozených dětí doporučována. U donošených novorozenců GBS (Group B *Streptococcus*) pozitivních matek je dokonce tato metoda potenciálně mutující.

Obr. 1. Role enterobakterií ve střevní mikrobiotě (Zdroj: vlastní zpracování)



2) **Podpora kojení**, které je klíčové nejen z hlediska nutričního, ale také jako nástroj regulace střevní mikrobioty a posílení imunitního systému kojence (45). V případě, že je nutné zařadit kojeneckou výživu, je vhodné pro přípravu používat vyšší teplotu vody a dbát na důkladnou hygienu a sterilaci kojeneckého nádobí (42).

3) **Využití probiotik** představuje další strategii pro posílení střevní mikrobioty a snížení prevalence patogenních kmenů. Probiotické kmeny patřící mezi laktobacily a bifidobakterie mohou podporovat zdravou střevní mikrobiotu a snížit riziko infekčních onemocnění (46). Mezi jejich hlavní funkce patří antagonismus s oportunními patogeny, zlepšení trávení, podpora zrání imunitního systému v raných fázích života, zachování imunitní homeostázy v průběhu života a produkce vitaminů a dalších prospěšných látek (47). Probiotika je možné aplikovat již po narození v rámci péče na porodním oddělení, ale mohou být podávána i rodiči v rámci péče o novorozence. Významný pozitivní vliv vykazují především probiotické směsi (48). Jako další perspektivní probiotikum se jeví také nepatogenní *E. coli*, Nissle 1917 (49).

4) **Omezení použití antibiotik** pouze na nezbytné případy je zásadní, aby se předešlo vývoji a šíření antibiotické rezistence. To zahrnuje pečlivé hodnocení potřeby antibiotické terapie jak u matky, tak u kojence, a volbu specifických antibiotik na základě známého nebo předpokládaného patogenu (50).

5) **Důkladná hygiena a kontrola infekcí v nemocničním prostředí**, zejména v péči o novorozence a předčasně narozené děti, které jsou zvláště náchylné k infekcím, kdy je třeba klást důraz na rutinní screening na přítomnost multirezistentních kmenů enterobakterií (51).

Závěr

Enterobakterie jsou přirozenou součástí mikrobiomu a mají zásadní význam pro zdravý vývoj kojenců. Napomáhají tvorbě anaerobního prostředí nezbytného pro růst vybraných skupin bakterií s probiotickým potenciálem a produkují metabolity, které jsou klíčové pro udržení rovnováhy mezi dalšími mikroorganismy. Avšak kvůli jejich potenciálně patogennímu charakteru a schopnosti přispívat k rozvoji rezistence na antibiotika je nutné věnovat pozornost i jejich možným rizikům.

Zdravý mikrobiom u novorozenců je klíčový pro prevenci infekcí a střevních kolik a může hrát roli v prevenci zdravotních komplikací v pozdějším životě. Regulace enterobakterií ve střevní mikrobiotě může přispět k zdravějšímu vývoji od nejranějšího věku. Enterobakterie představují typický příklad dvojsečného meče, kdy je nutné nalézt správnou rovnováhu mezi jejich prospěšnými a potenciálně škodlivými účinky. Vzhledem k tomu, že kompletní role enterobakterií v mikrobiotě není zatím zcela objasněna, je důležité neustále rozvíjet výzkum a sdílet nové poznatky v klinické praxi. Rozvoj poznatků a jejich integrace do praxe může umožnit lepší start do života pro naše nejmenší a podpořit jejich zdravý vývoj s pozitivním dopadem na celkové zdraví i v dospělosti.

INZERCE

LITERATURA

- Gensollen T, Lyer SS, Kasper DL, et al. How colonization by microbiota in early life shapes the immune system. *Science*. 2016;352(6285):539-544.
- Guentzel MN. *Escherichia, Klebsiella, Enterobacter, Serratia, Citrobacter, and Proteus*. In: Baron S, editor. *Medical Microbiology*. 4th edition. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston. 1996. Chapter 26.
- Baldelli V, Scaldaferrì F, Putignani L, et al. The Role of Enterobacteriaceae in Gut Microbiota Dysbiosis in Inflammatory Bowel Diseases. *Microorganisms*. 2021;9(4):697.
- Seenivasan B, RM Saravana K, Snega Priya P, et al. Gut Enterobacteriaceae and uraemic toxins - Perpetrators for ageing. *Experimental Gerontology*. 2023;173:112088.
- Scheperjans F, Aho V, Pereira PA, et al. Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype. *Mov Disord*. 2015;30(3):350-358.
- De Angelis M, Piccolo M, Vannini L, et al. Fecal microbiota and metabolome of children with autism and pervasive developmental disorder not otherwise specified. *PLoS One*. 2013;8(10):e76993.
- Hernandez-Alonso E, Bourgeois-Nicolaos N, Lepointeur M, et al. Contaminated Incubators: Source of a Multispecies Enterobacter Outbreak of Neonatal Sepsis. *Microbiol Spectr*. 2022;10(4):e0096422.
- Matamoros S, Gras-Leguen C, Le Vacon F, et al. Development of intestinal microbiota in infants and its impact on health. *Trends Microbiol*. 2013;21(4):167-173.
- Zhong H, Penders J, Shi Z, et al. Impact of early events and lifestyle on the gut microbiota and metabolic phenotypes in young school-age children. *Microbiome*. 2019;7(1):2.
- Neu J, Rushing J. Cesarean versus vaginal delivery: long-term infant outcomes and the hygiene hypothesis. *Clin Perinatol*. 2011;38(2):321-331.
- Arrieta MC, Stiemsma LT, Amenogbe N, et al. The intestinal microbiome in early life: health and disease. *Front Immunol*. 2014;5:427.
- Octavia S, Lan R. The Family Enterobacteriaceae. In: Rosenberg E, DeLong EF, Lory S, et al. (editors) *The Prokaryotes*. Springer, Berlin, Heidelberg. 2014.
- Roux B, Walsh CT. p-aminobenzoate synthesis in *Escherichia coli*: kinetic and mechanistic characterization of the amidotransferase PabA. *Biochemistry*. 1992;31(30):6904-6910.
- Patel A, Singhania R, Pandey E, et al. Enterobacteriaceae, coliforms and *E. coli* Introduction, Batt C, Tortorello M. (editors), *Encyclopedia of Food Microbiology* (Second Edition), Academic Press. 2014: 659-666.
- Stewart V. Regulation of nitrate and nitrite reductase synthesis in enterobacteria. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 1994;66(1-3):37-45.
- Pradhan S, Weiss AA. Probiotic Properties of *Escherichia coli* Nissle in Human Intestinal Organoids. *mBio*. 2020;11(4):e01470-20.
- Melville JM, Moss TJ. The immune consequences of preterm birth. *Front Neurosci*. 2013;7:79.
- Stewart C, Marris E, Nelson A, et al. Development of the Preterm Gut Microbiome in Twins at Risk of Necrotising Enterocolitis and Sepsis. *PLoS ONE*. 2013;8(8):e73465.
- Hill CJ, Lynch DB, Murphy K, et al. Evolution of gut microbiota composition from birth to 24 weeks in the INFANTMET Cohort. *Microbiome* 5. 2017.
- McClure P. 10 – *Escherichia coli*: virulence, stress response and resistance. In Woodhead Publishing Series in Food Science, Technology and Nutrition, Understanding Pathogen Behaviour, Woodhead Publishing. 2005:240-278.
- Nathan C, Cunningham-Bussell A. Beyond oxidative stress: an immunologist's guide to reactive oxygen species. *Nat Rev Immunol* 13. 2013:349-361.
- Taylor WJ, Achanzar D. Catalase test as an aid to the identification of Enterobacteriaceae. *Appl Microbiol*. 1972;24(1):58-61.
- Gough D, Cotter T. Hydrogen peroxide: a Jekyll and Hyde signalling molecule. *Cell Death Dis* 2. 2011: e213.
- Iredell J, Brown J, Tagg K. Antibiotic resistance in Enterobacteriaceae: mechanisms and clinical implications. *BMJ*. 2016;352:h6420.
- Davin-Regli A, Lavigne JP, Pagès JM. Enterobacter spp.: Update on Taxonomy, Clinical Aspects, and Emerging Antimicrobial Resistance. *Clin Microbiol Rev*. 2019;32(4):e00002-19.
- Girlich D, Ouzani S, Emeraud C, et al. Uncovering the novel Enterobacter cloacae complex species responsible for septic shock deaths in newborns: a cohort study. *Lancet Microbe*. 2021;2(10):e536-e544.
- Kaper JB, Nataro J, Mobley H. Pathogenic *Escherichia coli*. *Nat Rev Microbiol* 2. 2004:123-140.
- Nataro JP, Kaper JB. Diarrheagenic *Escherichia coli*. *Clin Microbiol Rev* 11. 1998.
- Geurtsen J, de Been M, Weerdenburg E, et al. Genomics and pathotypes of the many faces of *Escherichia coli*. *FEMS Microbiol Rev*. 2022;46(6):fuac031.
- Rousseaux A, Brosseau C, Le Gall S, et al. Human Milk Oligosaccharides: Their Effects on the Host and Their Potential as Therapeutic Agents. *Front Immunol*. 2021;12:680911.
- Baud O, Aujard Y. Neonatal bacterial meningitis. *Handb Clin Neurol*. 2013;112:1109-1113.
- Poolman JT, Wacker M. Extraintestinal Pathogenic *Escherichia coli*, a Common Human Pathogen: Challenges for Vaccine Development and Progress in the Field. *J Infect Dis*. 2016;213(1):6-13.
- Fu J, Li L, Huo D, et al. Meningitic *Escherichia coli* α-hemolysin aggravates blood-brain barrier disruption via targeting TGFβ1-triggered hedgehog signaling. *Mol Brain*. 2021;14(1):116.
- Helena De Oliveira L, Jauregui B, Carvalho AF, et al. Impact and effectiveness of meningococcal vaccines: a review. *Rev Panam Salud Publica*. 2017;41:e158.
- Dekker JP, Frank KM. Salmonella, Shigella, and yersinia. *Clin Lab Med*. 2015;35(2):225-246.
- Peterson JW. Bacterial Pathogenesis. In: Baron S, editor. *Medical Microbiology*. 4th edition. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston. 1996. Chapter 7.
- Abbas R, Chakkour M, Zein El Dine H, et al. General Overview of *Klebsiella pneumoniae*: Epidemiology and the Role of Siderophores in Its Pathogenicity. *Biology*. 2024;13(2):78.
- Murphy CN, Clegg S. *Klebsiella pneumoniae* and type 3 fimbriae: nosocomial infection, regulation and biofilm formation. *Future Microbiol*. 2012;7(8):991-1002.
- Samonis G, Karageorgopoulos D, Kofteridis D, et al. Citrobacter infections in a general hospital: Characteristics and outcomes. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases*. 2008;28:61-68.
- Ekundayo TC, Ijadeniyi OA. Global and regional prevalence of *Cronobacter sakazakii* in powdered milk and flour. *Sci Rep* 14. 2024:6865.
- Healy B, Cooney S, O'Brien S, et al. *Cronobacter* (Enterobacter sakazakii): an opportunistic food-borne pathogen. *Foodborne Pathog Dis*. 2010;7(4):339-350.
- World Health Organization. Strengthening health systems to improve health outcomes: WHO's framework for action. 2007. https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/44032/9789241563796_eng.pdf?sequence=1. Cited 4 July 2024.
- Dunn AB, Jordan S, Baker BJ, et al. The Maternal Infant Microbiome: Considerations for Labor and Birth. *MCN Am J Matern Child Nurs*. 2017;42(6):318-325.
- Mueller NT, Differding MK, Sun H, et al. Maternal Bacterial Engraftment in Multiple Body Sites of Cesarean Section Born Neonates after Vaginal Seeding-a Randomized Controlled Trial. *mBio*. 2023;14(3):e0049123.
- 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;8(Suppl 1):1-9.
- Abdelhamid AG, El-Masry SS, El-DougDoug NK. Probiotic Lactobacillus and Bifidobacterium strains possess safety characteristics, antiviral activities and host adherence factors revealed by genome mining. *EPMA J*. 2019;10(4):337-350.
- Aleman RS, Yadav A. Systematic Review of Probiotics and Their Potential for Developing Functional Nondairy Foods. *Applied Microbiology*. 2024;4(1):47-69.
- Hung YP, Lee CC, Lee JC, et al. The Potential of Probiotics to Eradicate Gut Carriage of Pathogenic or Antimicrobial-Resistant Enterobacterales. *Antibiotics*. 2021;10(9):1086.
- Cukrowska B, Ladinová-Zádníková R, Enders C, et al. Specific proliferative and antibody responses of premature infants to intestinal colonization with nonpathogenic probiotic *E. coli* strain Nissle 1917. *Scand J Immunol*. 2002;55(2):204-209.
- World Health Organization. Antimicrobial resistance and primary health care. 2018. <https://www.who.int/docs/default-source/primary-health-care-conference/amr.pdf> Cited July 4, 2024.
- Dawczynski K, Proquitté H, Roedel J, et al. Intensified colonisation screening according to the recommendations of the German Commission for Hospital Hygiene and Infectious Diseases Prevention (KRINKO): identification and containment of a *Serratia marcescens* outbreak in the neonatal intensive care unit, Jena, Germany, 2013–2014. *Infection*. 2016;44(6):739-746.