

BRONCHEKTAZIŲ MIKROBIOMA

Vaiva Kumpauskaitė

VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Pulmonologijos ir alergologijos centras

Įvadas. Pastaraisiais metais pasaulyje daugėja žmonių, sergančių bronchektazėmis. Europoje ir Šiaurės Amerikoje ligos paplitimas padidėjo nuo 67 iki 566 atvejų 100 000 gyventojų, o Kinijoje siekia net 1200 atvejų 100 000 gyventojų. Tai yra didelė ekonominė našta sveikatos apsaugos sistemai. Manoma, kad plaučiuose esant bronchektazių, vyksta sąveika tarp lėtinės infekcijos, uždegimo ir sutrikusio mukociliarinio klirensa, o tai sukelia struktūrinius plaučių pokyčius ir sudaro sąlygas toliau vystytis infekcijoms bei progresuoti ligai. Įvairios bakterijos, ypač *Pseudomonas aeruginosa* yra susijusios su ligos progresavimu bei bloga baigtimi. Dėl šios priežasties antibiotikų skyrimas yra vienas pagrindinių gydymo būdų dažnai paūmėjančioms bronchektazėms. Kadangi nuolat atsiranda naujų molekulinėse metodų mikroorganizmams aptikti, tai keičia mūsų supratimą apie kvėpavimo takų mikrobiologiją bei infekcinių ligų fiziologiją. Todėl mikrobiomos tyrimai galėtų suteikti svarbios informacijos apie ligos fenotipą, naujus gydymo taikinius arba atsako į gydymą vertinimą.

Sveikų plaučių mikrobioma. Mikrobioma apibrėžiama kaip visų tam tikros aplinkos mikroorganizmų genetinė medžiaga. Mikrobiomų tyrimų srityje svarbiausia yra supratimas, kad žmogaus kūne yra daugybė įvairių mikroorganizmų, sąveikaujančių su šeimininku bei vienas su kitu, ir taip darančių įtaką žmogaus sveikatai. Dažniausiai kvėpavimo takų mikroorganizmams aptikti naudojamas kultūrų metodas, tačiau tokiu būdu randamos tik žinomos, daugiausia aerobinės bakterijos. Alternatyvūs molekuliniai metodai yra 16S ribosomų (r) RNR sekoskaita bei metagenominė sekoskaita. Šiais metodais siekiama surinkti genetinę informaciją apie visas bakterijas arba metagenomikos atveju visas

DNR sekas, esančias mėginyje. Atlikus sveikų plaučių sekoskaitą, dažniausiai aptinkami šie mikroorganizmų tipai: *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Bacteroidetes*; dominuojančios gentys: *Streptococcus*, *Prevotella*, *Veillonella*, mažiau *Haemophilus* ir *Neisseria*. Manoma, kad sveikų plaučių mikrobioma yra kintama ir priklauso nuo trijų veiksnių: mikrobu patekimo į kvėpavimo takus; jų pašalinimo, kurį atlieka mukociliarinis klirensas bei imuninė sistema; taip pat organizmo sąlygų arba jos yra palankios mikroorganizmams daugintis. Esant bronchektazėms, kvėpavimo takai plečiasi, dėl to sutrinka mukociliarinis klirensas, daugėja bakterijų ir vystosi lėtinė infekcija.

Bronchektazių mikrobioma. Mikrobiomos tyrimų sritis bronchektazių atveju yra mažiau pažengusi nei kitų plaučių ligų, pvz., cistinė fibrozė arba lėtinė obstrukcinė plaučių liga. Atlikta mažiau klinikinių tyrimų, tačiau, nepaisant to, įvairių studijų rezultatai yra panašūs. Pirmieji bronchektazių mikrobiomos tyrimai patvirtino prieš tai atliktų tyrimų, kai buvo naudojami kultūrų metodai, išvadas. Identifikuotos su infekcija susijusios gentys, pvz., *Haemophilus*, *Streptococcus* ir *Pseudomonas*. Mikroorganizmai taip pat aptikti ir tiems, kuriems kultūrų metodais jų nebuvo rasta. Tyrimai taip pat parodė, kad bronchektazių mikrobioma yra individuali kiekvienam žmogui, tačiau stabili ir nelinkusi kisti, nepaisant skiriamo gydymo antibiotikais.

Mikrobiomos įtaka paūmėjimams ir ligos sunkumui. Bronchektazių paūmėjimus gali sukelti įvairios bakterijos, virusai, aplinkos faktoriai, todėl sudėtinga tiksliai įvertinti, kas kokią reikšmę turi. Mikrobiomų pokyčiai paūmėjimų metu, skirtingų tyrimų duomenimis, yra įvairūs. Keleto tyrimų duomenys rodo, kad bakterijų kiekis arba įvairovė sta-

tistiškai reikšmingai nesiskiria paūmėjimų ir remisijos metu.

BLESS dvigubai aklo placebo kontroliuojamo klinikinio tyrimo metu kontrolinei grupei pacientų su bronhektazėmis 48 savaites buvo skiriama eritromicinas. Rezultatai parodė, kad pacientams, kuriems buvo skiriamas eritromicinas, paūmėjimų buvo mažiau nei kontrolinėje grupėje. Taip pat buvo tirta ir pacientų mikrobioma. Pacientams, kurių mikrobiomoje vyravo *Haemophilus* genties bakterijos, paūmėjimų buvo mažiau, tuo tarpu tiems, pas kuriuos vyravo *Pseudomonas* arba *Veillonella* genties bakterijos – daugiau. Tačiau mikrobiomos, kuriose vyravo *Pseudomonas* ir *Haemophilus* bakterijos, buvo susiję su reikšmingai blogesniais plaučių funkcijos rodikliais. Taip pat rasta, kad eritromicino grupėje mikrobioma reikšmingai pagausėjo. Pokytis priklausė nuo tyrimo pradžioje vyravusių bakterijų. *Pseudomonas* grupėje reikšmingų mikrobiomos pokyčių nebuvo. Ne *Pseudomonas* grupėje eritromicinas sumažino *Haemophilus* bakterijų santykinį kiekį ir padidino makrolidams atsparių patogenų bei pačių *Pseudomonas* bakterijų. Kaip vertinti šiuos duomenis iki šiol išlieka neaišku. Tačiau didėja susirūpinimas, kad makrolidų vartojimas didina *Pseudomonas* bakterijų kiekį, kurios, kaip žinoma, yra susijusios su blogesnėmis baigtimis.

Grybelių, virusų ir netuberkuliozės mikobakterijų reikšmė. Šių sukėlėjų reikšmė bronhektazėms tyrinėta mažiau, nes gene-

tiniai tyrimai sudėtingai, ypač grybelių ir netuberkuliozės mikobakterijų. CAMEB tyrimas buvo pirmas, kuris tyrinėjo plaučių mikrobiomą (grybelių genetinės medžiagos visuma) bronhektazėmis sergantiems pacientams iš Azijos ir Europos. Dažniausiai aptinkamos gentys buvo *Aspergillus*, *Cryptococcus* bei *Clavispora*. Duomenys skyrėsi priklausomai nuo geografinės vietovės. Tačiau reikia daugiau išsamesnių tyrimų. Išsamių virusų tyrimų kol kas neatlikta. Aptikti gripo A ir B, paragripo virusai, adenovirusai, rinovirusai ir žmogaus T-limfocitų virusas – 1. Kelių tyrimų metu virusų buvo aptikta 39 ir 59 proc. visų pacientų, sergančių bronhektazėmis, todėl manoma, kad virusai taip pat turi įtakos ligos paūmėjimas, tačiau reikalingi tai patvirtinantys tyrimai. Genetinių netuberkuliozės mikobakterijų tyrimų bronhektazėms sergantiems pacientams taip labai mažai. Daliai pacientų, kuriems kultūrų metodu buvo rastos netuberkuliozės mikobakterijos, genetinėmis metodais jų aptikta nebuvo, todėl kol kas duomenų nepakanka.

Išvados. Iki šiol atlikti bronhektazių mikrobiomos tyrimai buvo nedidelės imties ir trumpalaikiai, todėl kol kas neturi įtakos klinicinei praktikai. Atliekami sekoskaitos metodai taip pat yra sudėtingi ir nėra pritaikyti kasdienei klinicinei praktikai. Šiuo metu atliekami didesnės imties mikrobiomos tyrimai, taip pat išbandomos naujos sekoskaitos technikos, todėl tikėtina, kad ateityje mikrobiomos tyrimų duomenys bus naudingi praktiniame darbe, ypač personalizuotam gydymui.

Literatūra

1. Richardson H, Dicker AJ, Barclay H et al. The microbiome in bronchiectasis. *Eur Respir Rev* 2019; 28: 190048.
2. Serisier DJ, Martin ML, McGuckin MA et al. Effect of long-term, low-dose erythromycin on pulmonary exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BLESS randomized controlled trial. *JAMA* 2013; 309: 1260–1267.
3. Rogers GB, Zain NMM, Bruce KD et al. A novel microbiota stratification system predicts future exacerbations in bronchiectasis. *Ann Am Thorac Soc* 2014; 11: 496–503.
4. Rogers GB, Bruce KD, Martin ML et al. The effect of long-term macrolide treatment on respiratory microbiota composition in non-cystic fibrosis bronchiectasis: an analysis from the randomised, double-blind, placebo-controlled BLESS trial. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 988–996.
5. Mac Aogáin M, Chandrasekaran R, Lim AYH et al. Immunological corollary of the pulmonary mycobio-
me in bronchiectasis: the CAMEB study. *Eur Respir J* 2018; 52: 1800766.