

НЕАСОЦИИРАНИ С КИСТИЧНА ФИБРОЗА БРОНХИЕКТАЗИИ ПРИ ВЪЗРАСТНИ

МИКРОБИОМ, РИСК И ЕТИОЛОГИЯ НА ЕКЗАЦЕРБАЦИИТЕ

g-р Мариана Ал
Азиз, проф. g-р
Ваня Юркуова, гм

Категра по
белодробни болести,
МУ-София, МБАЛББ“
Св. София“ ЕАД,
гр. София

Бронхиектазиите представляват хронично хетерогенно заболяване, дефинирано патоморфологично и клинично като абнормна, необратима дилатация на бронхите, съпроводена от хронична кашлица и слузно-гнойна експекторация^[1].

Хетерогенността е основна характеристика на не-КФБ както в стабилно състояние, така и по време на екзацербация въпреки малко проучените микробиологични, патофизиологични и клинични механизми, водещи до развитието на последната^[2].

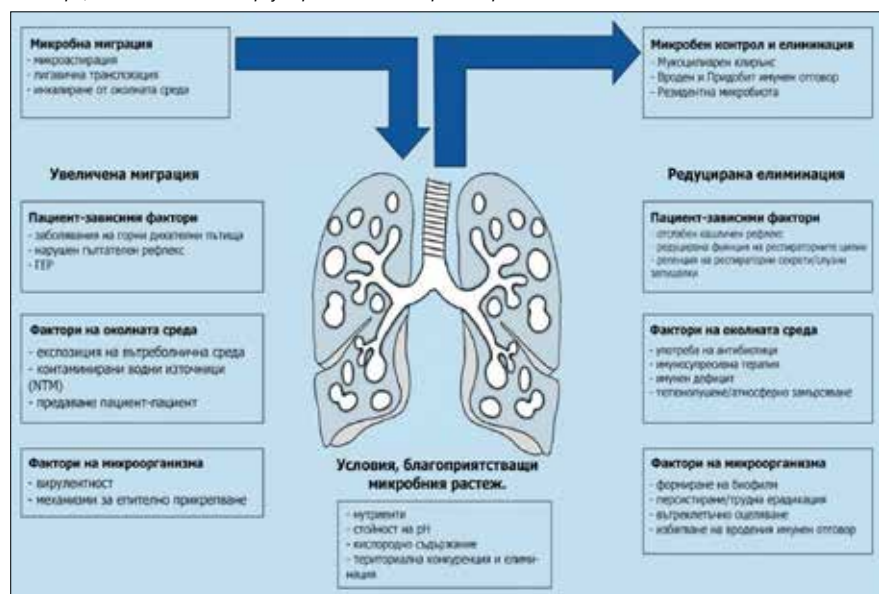
При въвеждане на хипотезата на Peter Cole et al. през 1962 г. за „омазосания кръг“ (бактериална инфекция с последващ локален и системен възпалителен отговор, нарушен мукоцилиарен клирънс, ремоделиране и необратима дилатация на стената на бронха) алвеоларното пространство все още се счита за стерилно.

С времето, с постепенното напредване и развитие на микробиологичните, молекулярно-генетичните методи, както и възникване на ново-генерационни техники за секвениране, базиращи се на 16s рибозомна РНК (16s rRNA), схващането за сте-

БРОНХИЕКТАЗИИТЕ ПРЕДСТАВЛЯВАТ ХРОНИЧНО, ХЕТЕРОГЕННО ЗАБОЛЯВАНЕ, дефинирано патоморфологично и клинично като абнормна, необратима дилатация на бронхите, съпроводена с хронична кашлица и слузно-гнойна експекторация. Заболяването е хетерогенно както в стабилно състояние, така и по време на екзацербация. Взаимовръзката на микробиома и възпалението са отговорни за развитие и прогресия на заболяването. Всяка екзацербация, въпреки своите неясни механизми, изпълнява ролята на катализатор, ускоряващ прогресията на болестта.

фигура 1:

Фактори, оказващи влияние върху нормалния алвеоларен микробиом^[4]



Ключови думи:
не-КФБ,
микробиом,
риск, етиология,
екзацербации

рилно алвеоларно пространство бива отхвърлено и се въвежда понятието за алвеоларен (белогробен) микробиом. По този начин в модела, описан *Cole et al.*, микробиомът и възпалението са тясно свързани, а всяка екзацербация изпълнява ролята на катализатор, ускоряващ прогресията на болестта^[2-4].

Микробиом (бактериом, вирус, микробиом) при не-КФБ

Микробиомът може да бъде дефиниран като комбинирания генетичен материал на всички микроорганизми, които населяват определена среда^[4]. По този начин той се различава от термина микробиота – екологичната общност, представена от всички коменсални, патогенни и симбиотични микроорганизми, които населяват определена ниша^[4].

Основно схващане е, че нормалният алвеоларен микробиом е променлив и зависи от три основни фактора: скоростта на отстраняване на микроорганизми чрез мукоцилиарния клирънс и нормални имунни механизми; условия в белогробния паренхим, създаващи предпоставка за бактериален растеж; белогробни болести, променящи нормалната белогробна структура, а по този начин и „локалния“ микробиологичен състав (*Фиг. 1*)^[4].

Проучвания в областта на метагеномиката демонстрират, че дихателните пътища на засегнатите от не-КФБ са полимикробно колонизирани^[4-7], като съставът на микробиома често е индивидуален, сравнително непроменлив по време



на екзацербация^[2,5] и вариращ в зависимост от географския район^[3,5]. Последното се посочва в проучване на *Chandrasekaran et al.*, което показва междуконтинентални различия в изолираните бактериални видове при засегнатите от не-КФБ^[3,6]. Най-често изолираните причинители от дихателните пътища на пациенти с не-КФБ са: *H. Influenzae* (>30%), *Pseudomonas aeruginosa* (20-35%), NTM (2-30%, най-често *Mycobacterium avium complex*, следван от *Mycobacterium abscessus*), *Staphylococcus aureus* (12%, метицилин-чувствителен и метицилин-резистентен), *Streptococcus pneumoniae* (3%)^[3,9].

Други по-рядко изолирани бактерии са: *Stenotrophomonas maltophilia*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Achromobacter*, *Alcaligenes*, *Serratia marcescens*, *Escherichia coli*, *Prevotella*, *Veilonella*^[6,9]. За Европа и САЩ най-често се съобщават *H. Influenzae* и *P. Aeruginosa*. NTM преобладават в САЩ и някои страни от Азия (Южна Корея)^[6,9].

Проучване, проведено в Израел, посочва *H. influenzae* като най-чест инфектиращ причинител при млади пациенти с не-КФБ (възраст <64 години) за разлика от по-възрастната популация, при която преобладават *P. aeruginosa* и представители на сем. *Enterobacteriaceae*^[6].

Повечето изследвания в областта посочват, че по-малкото многообразие на алвеоларния микробиом, доминиран от *P. auriginosa* се свързва с по-високи нива на възпаление, по-висок риск от екзацербации, налагащи болнично лечение, по-висока болестност и преждевременна смърт^[4,5].

Микробният състав на белодробния микробиом е строго индивидуален между отделните пациенти с не-КФБ, слабо се влияе от състоянието на болестта (стабилно или екзацербация), както и от приложението на антибактериални препарати^[4,7-9].

В малко проучване, проведено от *Tunney et al.* се потвърждава твърдението за относително стабилния и разнообразен състав на белодробния микробиом при не-КФБ, преди и след приложението на антибиотици^[3,4,7-9].

Двойно-сляпо, плацебо-контролирано, рандомизирано изследване – The BLESS Trial (Bronchiectasis and Low-dose Erythromycin Study) сравнява ефекта от приложението на ниска доза Erythromycin (400 mg, двукратно дневно) и плацебо. Крайният резултат демонстрира значителна редукция на честотата на екзацербациите в групата на пациентите, приемали Erythromycin, чиито микробиомен състав е доминиран от *H. Influenzae*. При микробиомен профил, доминиран от *P. aeruginosa* и *Veilonella*, обратно – се регистрира повишена честота на екзацербации както в кохортата на Erythromycin, така и в плацебо-групата^[4].

Връзката между NTM и не-КФБ не е еднозначна. Възможно е NTM да представляват тригер, водещ до поява на не-КФБ, т.е. самостоятелен ендотип на заболяването или да се изолират като колонизатори от вече формирани абнормни дихателни пътища^[4].

16s rRNA секвенираща методика, използвана за микробиомен анализ, не идентифицира нетуберкулозни микобактерии с висока прецизност. В проведено кохортно проучване секвениращите методики не винаги успяват да детектират NTM при изследване на проби от пациенти с вече изолирани NTM на микробиологична посявка^[4]. *M. kansasii* се счита за най-вирулентен, *M. fortuitum* е с по-слаба патогенност, а *M. gordonae*

и *M. terrae* се приемат за контаминанти на пробите^[10,11].

Ролята на вирусните инфекции при не-КФБ е неясна. Счита се, че сезонната вариабилност в екзацербациите на не-КФБ се дължи на експозиция на различни вируси, като най-често изолирани са представители на Coronavirus, Rhinovirus, Influenza A и B, Parainfluenza RSV^[4].

Микробиомът с основни изолирани представители на род *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Clavispora*, *Candida*, е малко проучен при не-КФБ. Първото изследване The CAMEB (Cohort of Asian and Matched European Bronchiectasis) демонстрира географска вариабилност и при най-често изолираните микотични представители^[4]. Важно е идентифицирането на болни с ABPA (алергична бронхопулмонална аспергилоза), които съставляват различен ендотип на заболяването, изискващ различно поведение.

Риск и етиология на екзацербациите при не-КФБ

В проведени изследвания многократно е демонстрирано, че честите екзацербации на не-КФБ са асоциирани с повишено системно и локално възпаление, прогресивна белодробна увреда. В допълнение, по-тежките екзацербации на заболяването, налагащи болнично лечение се свързват с влошено качество на живот, прогресивен спад в белодробна функция, повишена смъртност^[2,12].

През 2016 г. международна експертна група публикува дефиниция за екзацербация при не-КФБ, базирана на системен литературен анализ. Според определението екзацербацията

се дефинира като необходимост от промяна в лечението на заболяването, вследствие на влошаване на три или повече от следните симптоми: кашлица, количество и/или консис-тенция на храчките, гноевидна ек-пекторация, задух, редуциран физи-чески капацитет, астенодинамиа и хемоптоие^[2,12]. Ръководството SEPAR публикува дефиниция за теж-ка екзацербация при наличие на та-хипнея, остра дихателна недоста-тъчност, декомпенсирана хронична дихателна недостатъчност, сигни-фикантно влошаване на SatO₂, спад в белогробната функция, хиперкапния, фебрилитет >38 °C, хемоптоие^[12].

Общоприето е, че екзацербациите при не-КФБ възникват вследствие на инфекции. Възможна роля се от-дава и на други фактори – непридър-жане към терапията, белогробен тромбоемболанизъм, гр. *Rosales et al.* посочва *P. aeruginosa*, респираторни вируси, *S. aureus*, *Str. pneumoniae*, *H. Influenza* и *Moraxella catarrhalis* като най-често изолирани микроорганизми в храчка и назофарингеален се-крет при пациенти с екзацербация на не-КФБ. От друга страна, при па-циенти с екзацербация на не-КФБ и доказана придобита в обществото пневмония, най-чест изолат е *Str. pneumoniae*, без значение от преоб-ладаващия микробиомен вид, изоли-ран преди това^[12,13]. Имайки предвид изключително малката вариация на белогробния микробиомен състав в стабилно състояние и по време на екзацербация, *Brill et al.* дефинира екзацербацията на не-КФБ като въз-палително състояние, придружено от влошаване на симптомите, бело-гробната функция и общия здравен статус на болния.

Въпреки че етиологията на екза-цербациите при не-КФБ не винаги

е ясна, факторите, свързани с пови-шен риск от възникване на такава, са добре описани. Сред тях фигури-рат: рентгенологични данни за гу-фузно засягане (над гва засегнати лоба, гвустранни бронхиектазии), торбовидни бронхиектазии, умерен към тежък BSI скор (Bronchiectasis Severity Index), анамнеза за чести екзацербации. Като независими пре-диктори за бъдеща хоспитализация се определят: анамнеза за преход-на хоспитализация, ФЕО1<30% от предвидената стойност, колониза-ция с *P. aeruginosa*, колонизация с дру-ги патогенни микроорганизми, зася-гане на три или повече белогробни дяла^[13,14]. Многократно докладвано е, че хронична инфекция с *P. aeruginosa* се свързва с повишен риск от болни-чен прием, а в дългосрочен аспект – с повишена смъртност. В допъл-нение, *McDonnell et al.* посочва пови-шена болестност и риск за екзацерб-ации, неналагащи хоспитализация, при пациенти с хронична инфекция с *H. Influenza*^[13].

Заклучение

Хетерогенността е основна харак-теристика на не-КФБ както в ста-билно състояние, така и по време на екзацербация. Микробиомните про-учвания, с данни за изолиране на на-растващ брой микроорганизми през последните няколко години, непре-къснато нарастват благодарение на метагеномни методици и анали-зи, базирани на 16s rRNA. Въпреки че инфекциозната теория за развитие на екзацербация на заболяването се разглежда като догма, натрупват се данни за участие и на други ме-ханизми. Цялостният анализ и по-го-брото разбиране на тези механизми има потенциал да забави „омагьоса-

ния кръг“ на белогробна увреда при не-КФБ. ■

Благодарности:

Статията е финансирана от Национална научна програма „ВИХРЕН“ и договор с Фонд „Научни изследвания“ КП-06-ДВ/10 от 21.12.2019 г.

Книгопис:

1. Ал Азис М, Юркова В. Не-асоциирани с кистична фиброза бронхиектазии при възрастни. Ендопелизиране на хетерогенно заболяване. *Медицо* 2021;12:6-9.
2. Amati F, Simonetta E, Gramegna A, Tarsia P, Contarini M, Blasi F, Aliberti S. The biology of pulmonary exacerbations in bronchiectasis. *Eur Respir Rev.* 2019 Nov 20;28(154):190055. doi: 10.1183/16000617.0055-2019. PMID: 31748420.
3. Boylston RJ, Allmann DM. Bronchiectasis: Current Concepts in Pathogenesis, Immunology, and Microbiology. *Annu Rev Pathol.* 2016 May 23;11:523-54. doi: 10.1146/annurev-pathol-012615-044344. Epub 2016 Mar 2. PMID: 26980162.
4. Richardson H, Dicker AJ, Barclay H, Chalmers JD. The microbiome in bronchiectasis. *Eur Respir Rev.* 2019 Sep 4;28(153):190048. doi: 10.1183/16000617.0048-2019. PMID: 31484665.
5. De Soya A, Winstanley C. Pseudomonas aeruginosa and Bronchiectasis. In *Bronchiectasis: The embarc manual 2018*; SPRINGER INTERNATIONAL PU. 157-171.
6. Chandrasekaran R, Mac Aogáin M, Chalmers JD, Elborn SJ, Chotirmall SH. Geographic variation in the aetiology, epidemiology and microbiology of bronchiectasis. *BMC Pulm Med.* 2018 May 22;18(1):83. doi: 10.1186/s12890-018-0638-0. PMID: 29788932; PMCID: PMC5964678
7. O'Donnell A, E. The Role of Other Bacteria, Fungi and Viruses in Bronchiectasis. In *Bronchiectasis: The embarc manual.2018*; SPRINGER INTERNATIONAL PU.:181-185.
8. Khoo JK, Venning V, Wong C, Jayaram L. Bronchiectasis in the Last Five Years: New Developments. *J Clin Med.* 2016 Dec 8;5(12):115. doi: 10.3390/jcm5120115. PMID: 27941638; PMCID: PMC5184788.
9. Morrissey BM, Evans SJ. Severe bronchiectasis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2003 Dec;25(3):233-47. doi: 10.1385/CRIAI:25:3:233. PMID: 14716069.
10. Bonaiti G, Pesci A, Marruchella A, Lapadula G, Gori A, Aliberti S. Nontuberculous Mycobacteria in Noncystic Fibrosis Bronchiectasis. *Biomed Res Int.* 2015;2015:197950. doi: 10.1155/2015/197950. Epub 2015 May 27. PMID: 26106603; PMCID: PMC4461751.
11. Aksamit TR, O'Donnell AE, Barker A, Olivier KN, Winthrop KL, Daniels MLA, Johnson M, Eden E, Griffith D, Knowles M, Metersky M, Salathe M, Thomashow B, Tino G, Turino G, Carretta B, Daley CL; Bronchiectasis Research Registry Consortium. Adult Patients With Bronchiectasis: A First Look at the US Bronchiectasis Research Registry. *Chest.* 2017 May;151(5):982-992. doi: 10.1016/j.chest.2016.10.055. Epub 2016 Nov 23. PMID: 27889361; PMCID: PMC6026266.
12. Polverino, Eva et al. "Exacerbation of Bronchiectasis." *Bronchiectasis: The EMBARC Manual 205-222.* 23 Dec. 2017. doi:10.1007/978-3-319-61452-6_15.
13. Polverino E, Rosales-Mayor E, Benegas M, Menendez R, Alcaraz-Serrano V, Ansoategui E, Montull B, Girón RM, Cisneros C, Vendrell M, Muñoz G, Marcos MA, Sanchez M, Torres A. Pneumonic and non-pneumonic exacerbations in bronchiectasis: Clinical and microbiological differences. *J Infect.* 2018 Aug;77(2):99-106. doi: 10.1016/j.jinf.2018.04.006. Epub 2018 May 7. PMID: 29746946.
14. Gao L, Qin KR, Li T, Wang HL, Pang M. The clinical phenotype of bronchiectasis and its clinical guiding implications. *Exp Biol Med (Maywood).* 2021 Feb;246(3):275-280. doi: 10.1177/1535370220972324. Epub 2020 Nov 26. PMID: 33241711; PMCID: PMC8786648.