

ГЛАВА 6. МИКРОБИОТА РЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМЫ

И.О. Стома

CHAPTER 6. MICROBIOTA OF RESPIRATORY SYSTEM

Igor O. Stoma

Известно, что число клеток в теле человека в 10 раз меньше, чем количество клеток населяющих его микроорганизмов. Всего десятилетие назад ошибочно считалось, что в здоровых легких микробиом отсутствует. Однако с внедрением инновационных молекулярно-генетических методов, в частности секвенирования нового поколения, стало очевидно, что там имеется определенное количество микроорганизмов, находящихся в сложных взаимоотношениях. Более того, в современной клинической практике невозможно игнорировать их взаимосвязь с рядом заболеваний (например, бронхиальной астмой (БА), муковисцидозом, пневмонией).

Патология дыхательных путей является одной из самых распространенных причин заболеваемости и летальности во всем мире. Вне зависимости от характера состояния, будто оно острым или хроническим, микроорганизмы непосредственно влияют на его течение и исход. Изучение микробиома требует особой методологической подготовки и знания терминологии, выработанной за время исследований (табл. 1).

Микробная топография респираторной системы

Что касается экологии микроорганизмов, то респираторная система человека представляет собой последовательность ниш от ноздрей и рта к легким. Эти ниши населены самыми разными бактериями. На сегодняшний день в области знаний о респираторном микробиоме приняты следующие постулаты:

1. Бактериальные сообщества, обитающие в здоровых верхних и нижних дыхательных путях (ВДП и НДП), различаются.
2. Состав микробиома дыхательных путей у пациентов с респираторными заболеваниями отличается от такового у здоровых людей.

Микробиом легких определяется балансом 3 факторов: 1) микробной миграции в дыхательных путях, 2) элиминации микроорганизмов из дыхательных путей; 3) состояния местного воспроизводства представителей микробного сообщества, определяемого локальными условиями (табл. 2; рисунок).

Полость носа заселена относительно простым набором бактерий с небольшими различиями в составе у детей и взрослых. Представители *Corynebacterium*, *Propionibacterium* и *Staphylococcus spp.* являются первичными колонизаторами и сохраняют свое доминирование до взрослого возраста, когда к ним часто присоединяется род *Moraxella*. Профили микробиоты носа у детей значительно варьируются в зависимости от сезона, причем в осенне-зимний период часто преобладают *Proteobacteria* и *Fusobacteria*.

Микробиом носоглотки — динамичная экосистема, претерпевающая изменения и дифференцировку до достижения детьми 2 лет. На этом этапе бактериальное сообщество резко отличается от микробиома той же локализации у взрослых. Первоначально носоглотка заселяется представителями *Corynebacterium* и *Staphylococcus spp.*, а впоследствии дополняется родом грамположительных бактерий *Dolosigranulum* (особенно у детей, находящихся на грудном вскармливании).

Таблица 1. Терминология, используемая в области изучения микробиома

Термин	Определение
Микробиота	Набор микроорганизмов определенной локализации
Микробиом	Набор микроорганизмов, их генов и факторов внешней среды определенной локализации
Микобиом	Полный набор генов грибов в определенной локализации
Метатаксономика	Метод глубокой таксономической характеристики микробиоты, как правило, с помощью секвенирования гена <i>16S</i> рибосомной РНК
Метаболомика	Исследование как человеческих, так и микробных продуктов клеточного метаболизма в определенной локализации
Разнообразие микробиома	Количество различных видов и операционных таксономических единиц бактерий в образце

Таблица 2. Характеристика экологических ниш микробиома дыхательных путей (по Стома И.О., 2023 [1]; «Острые инфекции дыхательных путей у детей», 2020 [2])

Уровень дыхательных путей	pH	Площадь, см ²	Влажность, %	Температура, °C	Плотность микробиома, ед. ⁻¹
Внешняя среда	–	–	45	23	10 ⁻¹
Полость носа	6,3	150	90	–	10 ³
Носоглотка	7,0	9	90	34	10 ³
Ротоглотка	7,2	8	90	–	10 ⁵
Легкие	7,5	7–10 ⁵	100	37	10 ²

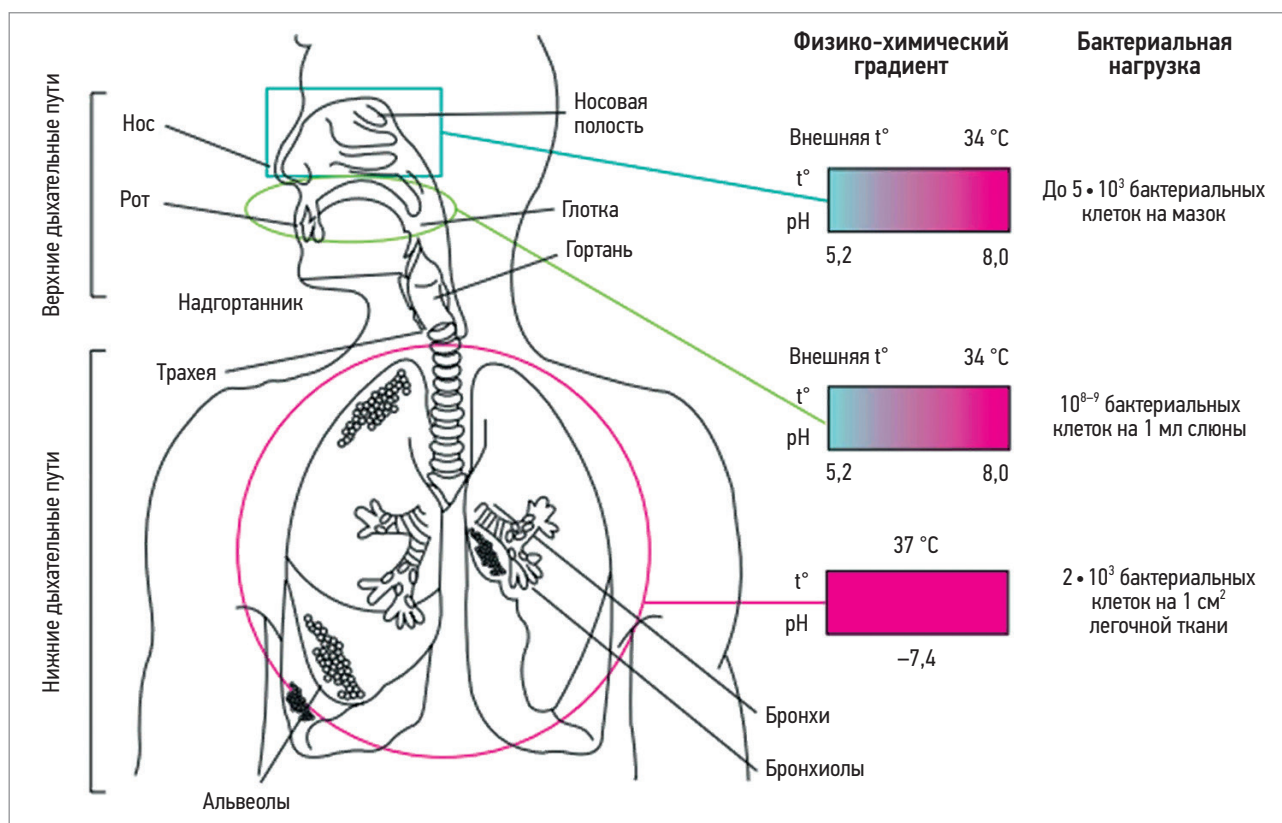


Рисунок. Бактериальная топография респираторной системы: физико-химический градиент и бактериальная нагрузка (по Стома И.О., 2023 [1])

вании), родами *Alloiococcus* и *Moraxella*. У взрослых же разнообразие видов в носоглотке обычно снижается, и доминируют обычно *Corynebacterium*.

Ротоглотка является анатомическим барьером между дыхательными путями и желудочно-кишечным трактом, что приводит к наличию в ней наиболее вариабельной бактериальной экосистемы. У здоровых взрослых в данной нише описаны: *Streptococcus spp.* (в т. ч. *S. pneumoniae* и *S. pyogenes*), *Haemophilus spp.*, *Neisseria spp.*, *Prevotella spp.*, *Veillonella spp.* и *Lep-totrichia spp.*

Состав микробиома **НДП** у здоровых взрослых значительно коррелирует с аналогичным составом **ВДП**, особенно ротоглотки. Однако он характеризуется гораздо более низкой плотностью бактерий, которая меняется от 10⁵ на 1 мл в ротоглотке до 10¹–10² в 1 мл бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) [3]. При

этом у детей дополнительно к снижению плотности отмечается больший вклад микробиома носоглотки в композицию бактерий в легких.

ВДП представляют собой экологическую нишу для патобионтов: *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *S. aureus*. До 93% детей в возрасте до 2 лет оказываются колонизированы одним из патобионтов на уровне **ВДП**, что выявляется даже при оценке классическими культуральными методами. Таким образом, это фактически резидентные участники микробиома **ВДП**. Двойственная роль патобионтов в развитии респираторных заболеваний заключается в следующем: с одной стороны, колонизация ими является фактором риска инфекции, с другой – не обязательно приводит к инфекции. Более того, предполагается, что они обеспечивают устойчивость к приобретению новых патогенных штаммов.

Одна из ключевых особенностей респираторной микробной экосистемы — двунаправленность потоков между ВДП и НДП. НДП непрерывно подвергается воздействию невысоких количеств микроорганизмов из ВДП. В другом направлении, снизу вверх, содержимое НДП постоянно продвигается к «выходу», чему способствуют механизмы мукоцилиарного клиренса и кашля [4]. Таким образом, сходство микробиома легких и глотки может объясняться постоянной, динамичной связью между этими 2 уровнями респираторной системы. Среди здоровых лиц, обследованных с помощью бронхоскопии, изменчивость бактериальных сообществ в разных нишах дыхательных путей одного человека была значительно меньше, чем изменчивость в целом между различными людьми [5]. Если привести конкретный пример, то бактериальный состав, идентифицированный в средней доле правого легкого, гораздо более подобен таковому в верхней доле левого легкого у одного и того же человека, чем микробному сообществу средней доли правого легкого другого индивида.

Образцами материала для оценки состава микробиома легких могут служить: материал бронхоскопии (браш-биопсия); мокрота; хирургический материал, полученный при операциях; мазки из носоглотки; эндотрахеальный аспират.

Среди факторов негативного воздействия на респираторный микробиом в раннем детском возрасте можно выделить: влияние внешней среды (кесарево сечение, искусственное вскармливание); наличие вирусных инфекций; микробное повреждение (воздействие антибиотиков); длительное воспаление.

Респираторный микробиом при патологии

При острых респираторных вирусных инфекциях изменения респираторного микробиома включают в себя повышенное содержание респираторных патогенов, таких как *Haemophilus influenzae* типа b и *Streptococcus spp.*, а также снижение уровня «защитников»-комменсалов — *Corynebacterium*, *Dolosigranulum* и *Moraxella spp.* [6].

Что касается БА, то, согласно цивилизационной (гигиенической) теории, именно отсутствие микробной стимуляции в раннем детстве, обусловленное улучшенными санитарными условиями, ведет к росту нарушений, связанных с функцией иммунной системы [7]. Другими словами, у детей, которые с раннего возраста подвергаются воздействию различных микроорганизмов, вероятность развития аутоиммунных заболеваний впоследствии может значительно снижаться. Существуют исследования, в которых показана связь изменения микробного разнообразия, или состава микробиома, в раннем возрасте с последующим развитием аллергии и БА [8–11].

Пневмония долгое время считалась заболеванием с относительно простым патогенезом: по традиционным представлениям, патоген из внешней среды попадает в НДП и начинает там размножаться в прежде

стерильной среде. По новой концепции легочного микробиома, данное заболевание можно определить уже с экологической точки зрения. Таким образом, пневмония — это острая потеря биоразнообразия микробиома легких из-за чрезмерного размножения одного или нескольких патогенных микроорганизмов, вызывающих воспаление и повреждение легочной ткани. Рассмотрение патогенеза в экологической перспективе особенно важно при лечении пациентов с уже существующими хроническими заболеваниями и с иммуносупрессией. Известно, что процедура интубации и искусственная вентиляция легких приводят к резкому изменению микробиома легких, и все это формирует патогенез вентилятор-ассоциированной пневмонии.

Микобиом респираторной системы

Микобиом дыхательных путей формируют все грибковые представители, персистирующие в данной области. В то время как внешнее воздействие на респираторную систему человека является повседневным и распространенным явлением, лишь очень немногие представители достаточно вирулентны, чтобы вызывать клинически значимые формы заболеваний у лиц с нормальным иммунитетом. Например, только ≈ 600 из 3–5 млн видов грибов на земле приводят к развитию патологических состояний у людей [12]. У здоровых индивидов микобиом легких состоит в основном из таких родов, как *Aspergillus*, *Fusarium*, *Cladosporium* и *Penicillium* [13–14], большинство из которых, по сути, являются транзитными для человека грибами из внешней среды. Особое внимание сосредоточено на изучении грибкового наполнения дыхательных путей у пациентов с муковисцидозом, возможно, из-за сложных полимикробных сообществ у лиц с данной патологией. В ряде исследований показана обратная корреляция между разнообразием микобиома и прогрессированием этого заболевания, что может быть результатом нарушения микроокружения в легких (например, изменения состава и функции слизи) [15–16]. Что касается БА, то в образцах мокроты больных отмечалось повышенное содержание таких грибов, как *Malassezia pachydermatis*, *Psathyrella candolleana* и *Termitomyces clypeatus*, что достоверно выше, чем у здоровых субъектов из контрольной группы [14]. Более того, по другим данным, при тяжелом течении БА в БАЛ отмечалось более высокое содержание представителей отряда *Malasseziales* и *A. fumigatus*, чем у пациентов с легкой формой заболевания и здоровых лиц [17].

Литература

1. Стома И. О. Микробиом дыхательных путей: учебно-методическое пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. DOI: 10.33029/9704-7692-5-MIC-2023-1-104.
2. Острые инфекции дыхательных путей у детей. Диагностика, лечение, профилактика: клиническое руководство / под ред. Н.А. Геппе 2-е изд., обновл. М.: МедКом-Про, 2020.

3. Dickson R.P., Erb-Downward J.R., Freeman C.M. et al. Bacterial topography of the healthy human lower respiratory tract. *MBio*. 2017; 8: e02287–16.
4. Gleeson K., Egli D.F., Maxwell S.L. Quantitative aspiration during sleep in normal subjects. *Chest* 1997; 111: 1266–1272.
5. Dickson R.P., Erb-Downward J.R., Freeman C.M. et al. Spatial variation in the healthy human lung microbiome and the adapted island model of lung biogeography. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2015; 12: 821–830.
6. Man W.H., van Houten M.A., Mérelle M.E. et al. Bacterial and viral microbiota, and host characteristics in children with lower respiratory tract infections: results from a matched case-control study. *Lancet Respir. Med.* 2018.
7. Bach J.-F. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *The New Eng. J. of Med.* 2002; 347 (12): 911–920.
8. Arrieta M.C., Stiemsma L.T., Dimitriu P.A. et al. Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma. *Sci. Transl. Med.* 2015; 7: 307ra152.
9. Fujimura K.E., Sitarik A.R., Havstad S. et al. Neonatal gut microbiota associates with childhood multisensitized atopy and T-cell differentiation. *Nat. Med.* 2016; 22: 1187–1191.
10. Stiemsma L.T., Arrieta M.C., Dimitriu P.A. et al. Shifts in *Lachnospira* and *Clostridium* sp. in the 3-month stool microbiome are associated with preschool age asthma. *Clin. Sci.* 2016; 130: 2199–2207.
11. Abrahamsson T.R., Jakobsson H.E., Andersson A.F. et al. Low gut microbiota diversity in early infancy precedes asthma at school age. *Clin. Exp. Allergy.* 2014; 44: 842–850.
12. Hawksworth D.L. The magnitude of fungal diversity: the 1.5 million species estimate revisited. *Mycol. Res.* 2001; 105: 1422–1432.
13. Bittinger K., Charlson E.S., Loy E. et al. Improved characterization of medically relevant fungi in the human respiratory tract using next-generation sequencing. *Gen. Biol.* 2014; 15: 487.
14. Van Woerden H.C., Gregory C., Brown R. et al. Differences in fungi present in induced sputum samples from asthma patients and non-atopic controls: a community based case control study. *BMC Infect. Dis.* 2013; 13: 69.
15. Botterel F., Angebault C., Cabaret O. et al. Fungal and bacterial diversity of airway microbiota in adults with cystic fibrosis: concordance between conventional methods and ultra-deep sequencing, and their practical use in the clinical laboratory. *Mycopathologia* 2018; 183: 171–183.
16. Delhaes L., Monchy S., Fréalle E. et al. The airway microbiota in cystic fibrosis: a complex fungal and bacterial community — implications for therapeutic management. *PLoS One* 2012; 7: e36313.
17. Fraczek M.G., Chishimba L., Niven R.M. et al. Corticosteroid treatment is associated with increased filamentous fungal burden in allergic fungal disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018; 142: 407–414.

Информация об авторе

Стома Игорь Олегович — д. м. н., профессор, ректор учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет», Республика Беларусь; тел.: (37529) 617-84-88; e-mail: igor.stoma@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0483-7329>)