

Dlaczego warto pamiętać o mikrobiomie układu oddechowego u pacjentów oddziałów intensywnej terapii?

Dorota Siwicka-Gieroba, Małgorzata Barud, Wojciech Dąbrowski

I Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Polska

Abstract

In recent years commensal microorganisms are not just "passive occupants", but important element of homeostasis. There are numerous reports documenting the composition and role of the gut, skin or vagina microbiome but the role of commensal organisms living in the lungs is relatively unknown. Pulmonary microbiome impact on the immune response of the host organism and may indicate new therapeutic directions. Lung microbiome, by modulating the expression of innate immunity genes, causes an increase in the concentration of interleukin (IL)-5, IL-10, interferon γ and C-C motif chemokine ligand 11, affects the toll-like receptor-4-dependent response of pulmonary macrophages and modulate the production of antibacterial peptides contained in the mucus. It is documented that disorders of the lung microbiome contribute to asthma or chronic obstructive pulmonary disease. However it is known that pulmonary dysbiosis also occurs in critically ill patients. It is possible, therefore, that microbiota-targeted therapy may constitute the future therapeutic direction in ICU.

Key words: ICU, lung microbiome, lung-gut interaction.

Anestezjologia Intensywna Terapija 2021;
53, 4: 468–476

Otrzymano: 06.10.2020,
zaakceptowano: 15.05.2021

ADRES DO KORESPONDENCJI:

Dr. Dorota Siwicka-Gieroba, I Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Lublin, Polska, e-mail: dsiw@wp.pl

Organizm człowieka jest kolonizowany przez miliony mikroorganizmów, które są nie tylko biernymi lokatorami, lecz także pełnią niezwykle ważną rolę w utrzymaniu homeostazy [1]. Termin „mikrobiota” określa ogół mikroorganizmów w danym środowisku. Natomiast często stosowane pojęcie „mikrobiom” określa cały zbiór genomów mikroorganizmów rozpatrywanych w kontekście czynników modulujących oraz zachodzących między nimi interakcji. Termin ten został po raz pierwszy zastosowany przez Joshua Lederberga w 2001 r. Kolejnym ważnym pojęciem jest dysbioza, oznaczająca zaburzenie ilości, składu i funkcji mikroflory [2]. Zmienne nasilone zaburzenia równowagi flory komensalnej obserwowane są praktycznie w każdej patologii, natomiast w każdym przypadku towarzyszy im dysfunkcja układu immunologicznego [3–5]. Dlatego też dokładne zrozumienie zależności pomiędzy mikrobiomem a funkcjonowaniem poszczególnych układów pozwala na podjęcie właściwego leczenia, zarówno farmakologicznego, jak i żywieniowego.

MIKROBIOM PRZEWODU POKARMOWEGO

Przewód pokarmowy człowieka jest kolonizowany przez ponad 100 trylionów bakterii, komensalnych oraz patogennych, mających wpływ na homeostazę organizmu. Mikrobiom przewodu pokarmowego składa się z czterech głównych grup,

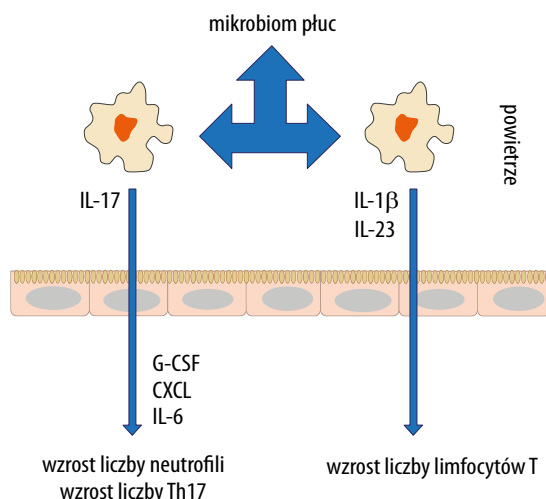
do których należą *Bacteroides* (23% populacji), *Firmicutes* (64%), *Actinobacteria* (3%) oraz *Proteobacteria* (8%) [6, 7]. Warto zaznaczyć, że skład mikroflory zmienia się w zależności od odcinka przewodu pokarmowego, jak również okresu życia człowieka [6]. W żołądku ze względu na niskie pH występuje najmniej bakterii, przede wszystkim z rodzaju *Lactobacillus*, *Veillonella* i *Helicobacter* [7]. W jelicie cienkim obserwuje się głównie bakterie z klasy *Bacilli*, *Actinobacteria* oraz z rodzin *Streptococcaceae*, *Actinomycinaeae* oraz *Corynebacteriaceae*. Natomiast w jelicie grubym obecne są głównie bakterie z klasy *Bacteroidetes* [7, 8]. Istotne jest również to, że na skład i aktywność mikrobiomu przewodu pokarmowego wpływają dieta, styl życia, środowisko oraz uwarunkowania genetyczne [9]. Mikrobiom przewodu pokarmowego odgrywa istotną rolę we wchłanianiu składników odżywczych, syntezie witamin (K, B₁, B₆, B₁₂, kwas foliowy), aminokwasów, enzymów i produkcji krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (*short chain fatty acids* – SCFA). Między innymi takie związki, jak celuloza czy pektyny, są przekształcane w SCFA oraz cukry proste. Produkty uboczne, tj. octan, propionian i maślan, biorą udział w produkcji energii w komórkach, wzmacniają integralność bariery nabłonkowej oraz pełnią istotną funkcję w immunomodulacji i ochronie przed patogenami. Badania naukowe wykazały, że nawet 10% dostarczanej energii może pochodzić

z powyższych przemian metabolicznych. Dla przykładu maślan jest istotnym źródłem energii dla komórek w obrębie jelita grubego oraz stymuluje produkcję katelicydyny o właściwościach przeciwbakteryjnych [10]. Równie istotną rolę mikroflory przewodu pokarmowego jest zachowanie homeostazy układu immunologicznego. Układ odpornościowy przewodu pokarmowego ma niezwykłą zdolność tworzenia tolerancji immunologicznej na stale zmieniający się i ogromny mikrobiom. Ponadto jest w stanie wytworzyć skuteczną odpowiedź immunologiczną przeciwko patogenom chorobotwórczym. Dlatego też największa liczba komórek układu immunologicznego znajduje się w miejscach bytowania komensalnych organizmów, jak przewód pokarmowy czy skóra. Mikrobiom wzmacnia ponadto integralność nabłonka jelit, stymuluje proliferację enterocytów oraz mucyny, wpływając na tzw. odporność barierową [11, 12]. Bariera utworzona przez nabłonek, wydzielinę śluzową, immunoglobulinę A (IgA), peptydy przeciwdrobnoustrojowe i komórki odpornościowe jest zorganizowana wokół hiperglikozylowej mucyny 2 (*mucin 2 – MUC2*), która zapewnia ochronę statyczną, a także ogranicza immunogenność antygenów jelitowych poprzez komórki dendrytyczne. Ponadto połączenia pomiędzy komórkami oraz treść śluzowa produkowana przez komórki kubkowe tworzą ważną barierę ograniczającą translokację drobnoustrojów [13]. Badania naukowe wykazały, że mikrobiom jelitowy wpływa na produkcję przeciwciał sekrecyjnych klasy IgA oraz peptydów (*cationic antimicrobial peptides – CAMPs*) o efekcie antybakteryjnym przez komórki nabłonka, które dodatkowo utrzymują funkcję bariery śluzowej [14, 15]. Produkcja RegIII γ (*regenerating islet-derived protein 3-gamma*) – peptydu, którego ekspresja rozpoczyna się zaraz po urodzeniu – jest kontrolowana przez florę w sposób zależny od MyD88 (*myeloid differentiation primary response 88*) i ma bezpośredni wpływ bakteriobójczy na patogeny Gram-dodatnie [16, 17]. Ponadto peptydy przeciwdrobnoustrojowe pozwalają na utrzymanie bariery pomiędzy mikrobiomem a jelitem [18]. Swoiste IgA dla antygenów komensalnych bakterii jest wytwarzane przez komórki dendrytyczne w przewodzie pokarmowym [19]. IgA oddziałuje z limfocytami B i T w kępkach Peyera [19]. Warto zaznaczyć, że odpowiedź związana z IgA nie ma klasycznych cech pamięci i jest w stanie reagować na zmiany w składzie mikroflory [20].

MIKROBIOM PŁUC

W ostatnich latach odrzucono pogląd, że płuca są organem „sterylnym”, chociaż rola komensalnych organizmów bytujących w płucach nie została dotąd jednoznacznie udokumentowana. Wiadomo jednak, że w przebiegu mikroaspiracji treści z jamy

nosowo-gardłowej czy refluksu przełykowo-żołądkowego do pęcherzyków płucnych stale docierają mikroorganizmy [21, 22]. Badania na zwierzętach oraz na zdrowych ochotnikach wykazały odmienny skład mikrobiomu płuc od mikrobiomu jamy ustnej i przewodu pokarmowego [23, 24]. Trudno jest jednak określić dokładny skład mikrobiomu płuc, gdyż kłopoty z idealnym pobraniem materiału istotnie ograniczają jego wiarygodność. Najistotniejszym czynnikiem wpływającym na wiarygodność pobieranych bronchoskopowo próbek jest ich kontaminacja przez florę bakteryjną z nosogardła. Trudności w pozyskaniu materiału mikrobiologicznego reprezentującego wiarygodny skład mikrobiomu dolnych dróg oddechowych w mniejszym stopniu dotyczą chorych zaintubowanych [24]. Według niektórych doniesień dopiero mocno inwazyjne metody, takie jak otwarta biopsja płuc, pozwalają uzyskać wiarygodny materiał do badań [25]. Mikrobiom płuc jest dynamicznym ekosystemem, który składa się z różnorodnych komensalnych mikroorganizmów, w większości bakterii, rozmieszczonych zależnie od części układu oddechowego. Istnieje ponadto złożona integralność pomiędzy mikrobiomem górnych i dolnych dróg oddechowych, co może potwierdzać fakt, że w zdrowych płucach przeważają mikroorganizmy z rodzajów *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria* i *Actinobacteria* [26–30]. Warto przy tym podkreślić obserwowaną niską gęstość mikrobiomu płucnego, która w warunkach fizjologicznych waha się w granicach 10^3 – 10^5 CFU g⁻¹ tkanki [31, 32]. Badania na zwierzętach wykazały, że formująca się w pierwszych tygodniach życia flora dróg oddechowych ma istotne znaczenie w rozwoju prawidłowo funkcjonującego układu immunologicznego. Flora ta wywiera wpływ na komórki Helios (–) Treg (*regulatory T lymphocytes*) i zmniejsza podatność na rozwój alergicznych chorób układu oddechowego [33]. Wczesne tworzenie mikrobiomu wpływa także na stabilność mikroflory górnych dróg oddechowych i mniejszą podatność na choroby infekcyjne [34]. Liczne obserwacje wykazały ścisły związek pomiędzy mikrobiomem górnych i dolnych dróg oddechowych, zwłaszcza w przebiegu ostrych i przewlekłych stanów zapalnych, takich jak m.in. choroba obturacyjna czy mukowiscydoza [35–38]. Wspomniana zależność wiąże się z mikroaspiracją, zwłaszcza w przebiegu choroby refluksowej przełyku czy zaburzeniami oczyszczania dróg oddechowych [35]. Mikroflora układu oddechowego indukuje różnicowanie obwodowych limfocytów Treg, które są kluczowe dla kontroli odpowiedzi immunologicznej typu 2. Badania eksperymentalne wykazały istotny związek pomiędzy liczbą komórek NKT (*natural killer T cells*) a mikrobiomem [39, 40]. Zaobserwowano, że przy braku mikroflory dróg oddechowych dochodzi



RYCINA 1. Zmiany w mikrobiomie w obrębie płuc zmieniają odpowiedź alergiczną w drogach oddechowych

do wzrostu liczby eozynofili i limfocytów Th2 (*lymphocytes T helper type 2*) w płucach zwierząt [39, 40]. Uważa się, że mikrobiom płuc moduluje ekspresję genów komórek układu immunologicznego, wpływając m.in. na wzrost poziomu interleukin (IL) 5 i 10, interferonu γ (IFN γ), chemokiny 11 (CCL11) oraz na zależną od receptorów TLR 4 (*toll-like receptor*) odpowiedź makrofagów płuc [41] (rycina 1).

Mikrobiom wpływa również na produkcję białek antybakteryjnych (*antibacterial peptides* – AMP) w wydzielinie śluzowej, odpowiedzialnych za hamowanie namnażania się patogennych bakterii i ochronę nabłonka [42]. W sytuacjach braku lub zaburzeniach mikrobiomu płuc obserwuje się zmniejszenie produkcji tych białek oraz zwiększoną podatność na infekcje wywołane przez *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae* czy *Klebsiella pneumoniae* [43–45]. Warto także podkreślić, że w płucach zwierząt z prawidłowym mikrobiomem zaobserwowano większą liczbę pęcherzyków płucnych [31]. Udowodniono także, że obecność *Proteobacteria* zwiększa ryzyko rozwoju astmy, częściowo w wyniku zwiększonego ryzyka infekcji wirusowych, szczególnie w dolnych drogach oddechowych. Infekcje wirusowe indukują uwalnianie alarmin TSLP (*thymic stromal lymphopoietin*), IL-33 i IL-25 z nabłonka dróg oddechowych, wywołując zapalenie typu 2 [46].

MIKROBIOM PRZEWODU POKARMOWEGO A UKŁAD ODDECHOWY

Mikrobiom przewodu pokarmowego stanowi największą i najbardziej różnorodną zbiorowość komensalnych bakterii, która kształtuje odpowiedź immunologiczną gospodarza [47]. Podkreśla się, że zaburzenia w obrębie mikroflory jelitowej mogą wpływać na odległe narządy, m.in. mózg, wątrobę, skórkę czy serce [48]. Mogą też przyczyniać się do

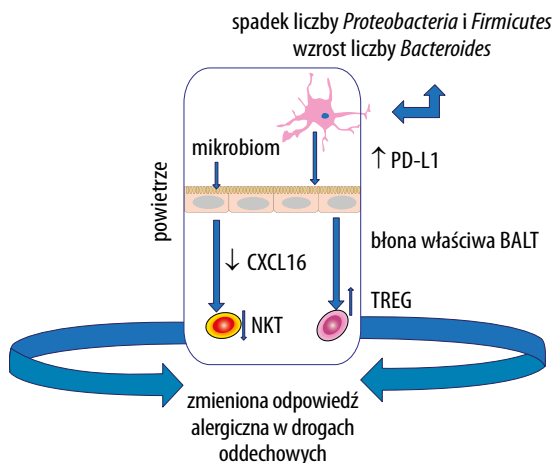
rozwoju różnego rodzaju odległych w czasie schorzeń, m.in. zespołu stresu pourazowego u pacjentów po urazach wielonarządowych [49, 50]. Stwierdzono również istotną zależność pomiędzy mikrobiomem przewodu pokarmowego a chorobami układu oddechowego [21, 51]. Warto jednak podkreślić, że nie tylko sam mikrobiom przewodu pokarmowego, lecz także jego metabolity mogą stymulować układ immunologiczny w obrębie płuc, tworząc oś jelito–płuco, o wzajemnej interakcji [51, 52]. Wykazano, że takie metabolity, jak SCFA, mogą działać ogólnoustrojowo, stymulując powstawanie komórek prezentujących antygen (*antigen presenting cell* – APC), wypełniających drogi oddechowe, które w mniejszym stopniu indukują odpowiedź typu 2 [53].

Prozapalne metabolity dysbiotycznej mikroflory jelitowej również mogą odgrywać istotną rolę w wywoływaniu nieprawidłowych odpowiedzi immunologicznych w drogach oddechowych. Badania eksperymentalne wykazały, że podanie lipopolisacharydu do drzewa oskrzelowego wywołuje dysbiozę w płucach, która prowadzi do zaburzeń homeostazy w obrębie mikrobiomu jelit [54]. Udokumentowano także, że zapalenie płuc spowodowane przez patogeny wielooporne (*multiple drug resistance* – MDR), *Staphylococcus aureus* czy *Pseudomonas aeruginosa* przyczynia się do uszkodzenia śródbłonka i zaburzeń w obrębie mikrobiomu jelit [55]. Z kolei dysbioza przewodu pokarmowego, zwłaszcza w dzieciństwie, przyczynia się do rozwoju astmy [56]. U dzieci z potwierdzonym ryzykiem astmy obserwowano zmniejszenie liczby bakterii z rodzajów *Rothia*, *Faecalibacterium*, *Lachnospira* oraz *Veillonella* w przewodzie pokarmowym [57]. Eksperymenty na myszach wykazały, że zarówno kolonizacja wymienionymi mikroorganizmami, jak również ich metabolity przyczyniają się do łagodniejszego przebiegu alergicznego zapalenia dróg oddechowych [58]. Błonnik pokarmowy jest fermentowany przez bakterie komensalne w okolicy do SCFA, które działają przeciwzapalnie, utrzymują homeostazę jelit, integralność nabłonka oraz regulują pulę limfocytów Treg [58–60]. Zwierzęta otrzymujące dietę bogatą w błonnik miały zwiększoną produkcję SCFA, w tym octanu, przez mikroflorę jelit, co wiązało się z zahamowaniem zapalenia w obrębie dróg oddechowych. Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, że octan powoduje zwiększoną acetylację Foxp3 (*forkhead box P3*) poprzez hamowanie deacetylazy histonowej (*histone deacetylase-9* – HDAC9) [61]. Zależność ta związana jest najprawdopodobniej z aktywacją sygnalizatorów wiążącego octan receptora GPR43 (*protein-coupled receptor 43*), gdyż zwiększona ilość octanu w pętach jelitowych, np. wskutek zastosowanej diety, indukuje różnicowanie limfocytów Treg oraz hamuje deacetylazę histonową [61]. Warto zaznaczyć,

że w przebiegu astmy obserwuje się zmniejszoną liczbę i funkcjonalność komórek Treg [62]. Kolejne badania wykazały, że dieta bogata w błonnik – który działając na komórki dendrytyczne i prekursorzy makrofagów, pobudza produkcję propionianu przez mikrobiom – powoduje zmniejszenie indukowanej przez limfocyty Th2 odpowiedzi zapalnej. Z kolei maślan hamuje aktywację IL-5, IL-13 oraz ILC2 (*group 2 innate lymphoid cells*), łagodząc objawy alergicznego zapalenia płuc [63]. Zatem SCFA pochodzące z fermentacji błonnika pokarmowego modulują fosforylację oksydacyjną, szlaki glikolityczne ILC2 w płucach oraz GATA3 (*GATA binding protein 3*), wpływając na produkcję IL-17a i rekrutację neutrofilii do dróg oddechowych [61–63] (rycina 2).

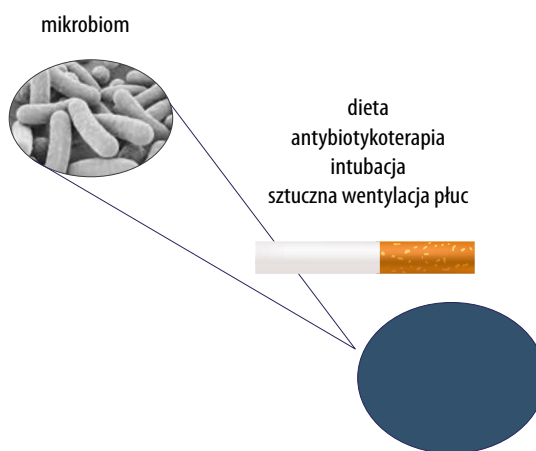
MIKROBIOM PŁUC W ASPEKTCIE KRYTYCZNIE CHORYCH PACJENTÓW

W ostatnim czasie ogromnym zainteresowaniem cieszy się temat zaburzeń mikrobiomu w kontekście intensywnej terapii. U pacjentów w krytycznym stanie mikrobiom przewodu pokarmowego, a także, co istotne, również mikrobiom płuc ulegają istotnym zmianom. Dysbioza u krytycznie chorych pacjentów ma złożone podłoże. Starając się wyjaśnić zaburzenia homeostazy mikrobiomu płucnego, Dickson i wsp. zaproponowali trzy mechanizmy wpływające na skład i homeostazę mikrobiomu [64]. Pierwszy z nich jest związany z wpływem migracji, eliminacji i reprodukcji komensualnych mikroorganizmów na skład mikroflory płuc. W tym przypadku czynnikiem determinującym możliwość reprodukcji mikrobiomu są: prężność tlenu, pH, przepływ krwi, wentylacja pęcherzykowa, temperatura i komórki układu immunologicznego [30, 64]. W przebiegu sepsy oraz ARDS (*acute respiratory distress syndrome*) toczący się proces zapalny zmienia środowisko fizykochemiczne (pH, prężność tlenu, obecność wolnych rodników) oraz przemiany metaboliczne w obrębie pęcherzyków płucnych. Strefy niedodmy oraz obrzęku płuc sprzyjają przewadze drobnoustrojów patogennych i finalnie prowadzą do rozwoju zapalenia płuc [65]. Ponadto wykazano, że stężenie tlenu stosowane podczas terapii wpływa na społeczność bakterii żyjących w płucach zarówno zwierząt, jak i człowieka. Ostatnie badania wykazały, że hiperoksja powoduje selektywny wzrost *Staphylococcus aureus* u krytycznie chorych pacjentów, a zmiana składu mikrobiomu przyczynia się do rozwoju zapalenia płuc i finalnie uszkodzenia narządu [66]. Drugi mechanizm zakłada wpływ czynników żywieniowych, co tłumaczone jest tym, iż w przypadku zdrowych osób w drogach oddechowych obecne jest głównie powietrze, a dostępność składników żywieniowych dla bakterii jest stosunkowo ograniczona [67]. Warto jednak zaznaczyć, że u pacjentów



RYCINA 2. Zaburzenia w obrębie mikrobiomu płucnego, zwłaszcza ekspansja *Bacteroides ovatus*, *B. stercoris*, *Prevotella melaninogenica*, *Sphingomonadaceae* i *Herbaspirillum*, przyczyniają się do przewlekłego zapalenia, które sprzyja postępowi chorób płuc, w tym zwłóknienia i nowotworów

z przewlekłymi chorobami płuc, takimi jak mukowiscydoza, przewlekłe zapalenie oskrzeli czy astma, drogi oddechowe zawierają gęstą, bogatą w białko wydzielinę śluzową. Ponadto w przebiegu ARDS czy zapalenia płuc pęcherzyki płucne są „zatapiane” płynem bogatym w białko, z powodu uszkodzenia bariery pęcherzykowo-łośniczkowej, co wydaje się nie pozostawać bez wpływu na mikrobiom układu oddechowego [68]. Trzeci mechanizm związany jest najprawdopodobniej z sygnalizacją na poziomie molekularnym pomiędzy komórkami. Wpływ na taką sygnalizację międzykomórkową mogą mieć m.in. glukokortykoidy, estrogeny, androgeny, neuroprzebieżniki (katecholaminy, opioidy endogenne) oraz cytokiny, np. TNF, IL-1, IL-6 i IL-8 [69, 70]. Zachwianie równowagi mikrobiomu w płucach jest



RYCINA 3. Mikrobiom płuc może podlegać modyfikacji w następstwie stosowania nieodpowiedniej diety, toczącej się infekcji i stosowanej antybiotykoterapii, palenia papierosów, jak również w wyniku prowadzenia sztucznej wentylacji płuc w przebiegu patologii układu oddechowego

obserwowane w przebiegu astmy i przewlekłych chorób obstrukcyjnych płuc, a także u ciężko chorych pacjentów bez wcześniejszych chorób [9, 71, 72] (rycina 3).

Przypuszcza się, że na jej występowanie ma wpływ zarówno stosowana antybiotykoterapia, jak i sama intubacja dotchawicza oraz sztuczna wentylacja płuc [73–75]. Przeprowadzone badania wykazały, że mikrobiom płuc jest wzbogacany w drobnoustroje jelitowe poprzez translokację bakterii ułatwioną przez zwiększoną przepuszczalność jelit i pęcherzyków w przebiegu ARDS i sepsy. Stwierdzono, że obecność bakterii *Bacteroidetes* oraz *Enterobacteriaceae* w płucach ciężko chorych pacjentów, które to bakterie są charakterystyczne dla mikrobiomu jelitowego, koreluje z nasiloną odpowiedzią zapalną i może mieć wpływ na rozwój ARDS [3, 76, 77]. W przebiegu zwiększonej przepuszczalności śródbłonna w obrębie jelit i pęcherzyków płucnych dochodzi do migracji bakterii poprzez układ limfatyczny, krążenie ogólnoustrojowe lub krążenie wrotne. Translokacja bakterii jelitowych do płuc stanowi mechanizm potencjalnie wpływający na rozwój dysbiozy płuc, zapalenia i finalnie uszkodzenia płuc, chociażby związanego z wentylacją mechaniczną (*vaping associated lung injury* – VALI) [35]. Wczesna dysbioza płuc u wentylowanych mechanicznie pacjentów związana jest ze wzrostem markerów zapalenia IL-6 oraz IL-8 i wykazuje silny związek z rozwojem późnego ARDS [77, 78]. Obserwowane zmiany są odpowiedzialne również za istotne klinicznie zaburzenia ogólnoustrojowe [32, 76]. Obecność sztucznych dróg oddechowych przyczynia się do ciągłej mikroaspiracji flory jamy ustnej i gardła, przy zaburzonych jednocześnie mechanizmach oczyszczania dróg oddechowych. Zaznaczyć też należy, że procedura intubacji oraz wentylacja mechaniczna sprzyjają mikroaspiracji do płuc, a obecność rurki intubacyjnej w tchawicy istotnie upośledza usuwanie wydzieliny z drzewa oskrzelowego [75, 76]. U pacjentów w stanie krytycznym poddawanych wentylacji mechanicznej zmniejsza się różnorodność bakterii, a patogeny oportunistyczne mogą stać się dominujące. Zatem rozpatrywanie m.in. respiratorowego uszkodzenia płuc w aspekcie tradycyjnej fizjopatologii powinno zostać poddane modyfikacji. Zapalenie płuc związane z wentylacją mechaniczną (*ventilatory assisted pneumonia* – VAP) powinno być rozpatrywane w aspekcie obecności mikrobiomu i dysbiozy związanej z szerokospektralną antybiotykoterapią, jak również potrzeby włączenia technik molekularnych do diagnostyki oraz przyspieszenia stosowania leków immunomodulujących czy probiotyków do zapobiegania i leczenia [74, 79]. Kolejnym ważnym czynnikiem wpływającym na mikrobiom płuc u kry-

tycznie chorych pacjentów jest stosowanie antybiotykoterapii. Szerokospektralna antybiotykoterapia zaburza homeostazę mikrobiomu oraz wpływa na rozwój indukowanego wentylacją mechaniczną uszkodzenia płuc [74, 80]. Warto zaznaczyć, że zaburzenia homeostazy mikrobiomu dolnych dróg oddechowych wiążą się ze zwiększonym ryzykiem zapalenia płuc [35]. U pacjentów w przebiegu zakażenia wirusem HIV obserwowano ścisłą zależność pomiędzy dysbiozą a wzrostem populacji *Prevotella* i *Veillonella* oraz ryzykiem ciężkiego zapalenia płuc [81]. Ponadto stosowanie antybiotyków, niska różnorodność mikrobiomu jelitowego oraz wzbogacenie bakteriami *Gamma*proteobacteria mikrobiomu jelitowego zwiększają ryzyko powikłań płucnych u pacjentów po transplantacji HCT (*hematopoietic stem cell transplantation*) [82]. Komensalne mikroorganizmy mogą być również przyczyną zapaleń płuc, tak jak w przypadku np. *Staphylococcus epidermidis* [83]. Fakt ten wydaje się dowodzić ścisłego związku pomiędzy mikrobiomem górnych i dolnych dróg oddechowych oraz interakcji z populacją całego mikrobiomu [35]. Badania kliniczne wykazały istotny związek pomiędzy stopniem nasilenia zespołu niedokrwiennie-reperfuzyjnego a zaburzeniami homeostazy mikrobiomu, aktywacją układu immunologicznego oraz uszkodzeniem nabłonka [58]. Szczególnie istotne wydawało się przy tym namnażanie bakterii z grupy *Enterobacteriaceae*, któremu towarzyszył przetrwały proces zapalny [84]. Charakterystyczne dla flory jelitowej bakterie po uszkodzeniu niedokrwiennie-reperfuzyjnym są wykrywane w płucach, surowicy i komórkach krezki [85, 86]. Bakterie te wykorzystują aktywację TLR 2, TLR 4 i MyD88 (*myeloid differentiation primary response 88*), produkcję syntazy tlenku azotu (*nitric oxide synthase* – iNOS) i reaktywnych form tlenu, doprowadzając do uszkodzenia komórek. Warto jednak zaznaczyć, iż sygnalizacja IL-22 i STAT 3 (*signal transducer and activator of transcription*) chroni barierę nabłonkową jelit oraz może zapobiegać translokacji *Enterobacteriaceae* po urazach oparzeniowych. Ponadto IL-22 zmniejsza stan zapalny również w płucach [87]. Wpływ żywienia na mikrobiom u pacjentów na OIT jest ważnym tematem wielu doniesień naukowych na przestrzeni kilku ostatnich lat. Dieta, ilość i rodzaj poszczególnych składników pokarmowych wpływa na skład gatunkowy mikroflory jelitowej, moduluje liczebność poszczególnych gatunków oraz ich funkcje jako mikrobiomu [88, 89]. Wykazano, iż dieta bogata w białko i tłuszcze pochodzenia zwierzęcego prowadzi do wzrostu liczebności gatunku *Bacteroides* w składzie mikrobiomu jelitowego w porównaniu z dietą bogatą w węglowodany, prowadzącą do dominacji gatunku *Prevotella* [90]. Również błonnik pokarmowy wpływa na skład i metabolizm mikro-

biomu. Niskie spożycie błonnika zagraża warstwie śluzowej w przewodzie pokarmowym, powodując niestabilność mikrobiologiczną z towarzyszącym wzrostem szczepów patogennych i wytwarzaniem potencjalnie szkodliwych metabolitów [91]. Warto zauważyć, że u myszy o fenotypie związanym z wysoką zawartością tłuszczu i otyłością obserwuje się zwiększoną liczbę bakterii *Firmicutes* i *Proteobacteria* w składzie mikrobiomu oraz zmniejszoną liczbę bakterii *Bacteroidetes*. Utrata masy ciała przez ograniczenie tłuszczu lub węglowodanów przywraca pierwotną konfigurację [92]. Najnowsze badania dowodzą, że również sposób prowadzenia terapii żywieniowej wpływa w różny sposób na mikrobiom [93]. Całkowite żywienie pozajelitowe zmienia mikrobiom jelitowy poprzez wzrost *Proteobacteria* w składzie mikrobiomu jelitowego [94]. Zmieniony skład światła jelita w badaniach eksperymentalnych na zwierzętach otrzymujących całkowite żywienie pozajelitowe sprzyjał dysbiozie i utracie funkcji bariery nabłonkowej [94]. Żywienie pozajelitowe oraz głodzenie związane jest z utratą różnorodności bakteryjnej, która może zmienić interakcje mikrobiomu z układem odpornościowym gospodarza oraz zdolność do kontrolowania wzrostu potencjalnie bardziej patogennych bakterii, takich jak *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Yersinia* i *Helicobacter*, sprzyjając zwiększonej ekspresji cytokin prozapalnych w błonie śluzowej jelita [95]. Zaburzenia te mogą prowadzić chociażby do zwiększonego ryzyka zapaleń płuc spowodowanych przez *Streptococcus pneumoniae* [80]. Mechanizmy odpowiedzialne za powyższe zmiany to m.in. spadek ekspresji fosfatazy alkalicznej w enterocytach, aktywacja receptorów TLR prowadząca do ekspresji receptora TNF (*tumor necrosis factor receptor* – TNFR) w komórkach nabłonka i zmniejszenia ekspresji białek cytoszkieletu czy zwiększona translokacja bakterii [96]. Ponadto zwierzęta otrzymujące całkowite żywienie pozajelitowe wykazywały zwiększoną ekspresję interferonu γ w nabłonku jelitowym [97]. Natomiast wykazano, że żywienie dojelitowe wywiera działanie przeciwzapalne, co znajduje odzwierciedlenie w zmniejszonym stężeniu cytokin prozapalnych TNF- α i IL-6 w surowicy oraz zwiększonym stężeniu cytokiny przeciwzapalnej IL-10 i jest związane z niższą śmiertelnością [93, 98].

KIERUNEK TERAPEUTYCZNY

Na podstawie licznych badań można stwierdzić, że utrzymanie równowagi mikrobiomu może być kolejnym ważnym kierunkiem terapeutycznym u krytycznie chorych pacjentów leczonych w warunkach intensywnej terapii. Interwencja żywieniowa ukierunkowana na mikroflorę jelitową może potencjalnie poprawić wyniki kliniczne,

biorąc pod uwagę połączenie między przewodem pokarmowym a układem oddechowym. W praktyce lekarskiej pomijany jest wpływ dostarczanych składników odżywczych na mikroflorę. Dlatego cel terapii żywieniowej zwłaszcza u krytycznie chorych pacjentów powinien zostać rozszerzony. Dieta bogata w błonnik zmienia mikrobiom m.in. w obrębie przewodu pokarmowego czy układu oddechowego oraz zwiększa stężenie SCFA we krwi, redukując proces zapalny towarzyszący alergii i śmiertelność w przebiegu chorób płuc [14, 99–101]. Błonnik stosowany w diecie jest bowiem produktem zużywanym przez komensalne bakterie do biosyntezy krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych [102]. Wykazano, że u pacjentów z astmą stosowana dieta wpływa na ogólnoustrojową reakcję zapalną, a stosowanie diety bogatej w owoce i warzywa ma pozytywny wpływ na kontrolę przebiegu choroby [103, 104]. Analiza dostępnych doniesień wykazała, że stosowanie probiotyków na OIT zmniejsza częstość występowania respiratorowego zapalenia płuc bez wpływu na śmiertelność i długość hospitalizacji [105]. Suplementacja takich probiotycznych bakterii, jak *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium lactis* i *B. breve*, wpływa na odpowiedź zapalną w przebiegu chorób alergicznych płuc [106, 107]. Z kolei stosowanie *Lactobacillus rhamnosus* i *Bifidobacterium breve* u palaczy z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) hamuje uwalnianie mediatorów prozapalnych przez makrofagi w odpowiedzi na dym papierosowy [108]. Warty podkreślenia jest także fakt immunomodulującego działania probiotyków, które stymulują osłabioną paleniem tytoniu naturalną aktywność komórek NK (*natural killer cell*) [109]. Analizując stosowane leczenie u krytycznie chorych pacjentów, należy uwzględnić też wpływ stosowanej antybiotykoterapii i sterydoterapii na mikrobiom płuc. Nieadekwatne stosowanie antybiotykoterapii u pacjentów leczonych z powodu zaostrzenia POChP znamienne zaburzało homeostazę mikrobiomu płuc [110–112]. Udokumentowano również, że antybiotyki zmniejszają liczebność i różnorodność mikroflory, natomiast stosowana steroidoterapia powoduje wzrost liczby bakterii *Moraxellaceae*, *Pasteurellaceae*, *Pseudomonadaceae* oraz *Enterobacteriaceae* [113]. Ponadto łączenie terapii steroidami i antybiotykami skutkowało istotnym wzrostem *Proteobacteria* w płucach [114]. Zaburzenia te wydają się jednak występować jedynie u krytycznie chorych pacjentów, gdyż u pacjentów z łagodnym i umiarkowanym przebiegiem astmy dominującą florą są bakterie z rodziny *Proteobacteria*, co sugeruje, iż dysbioza jest niezależna od terapii sterydami [113]. Niemniej jednak obserwacje te były przeprowadzone na niewielkiej populacji pacjentów i wymagają potwierdzenia w wielośrodkowych badaniach.

PODSUMOWANIE

Mikrobiom płuc odgrywa istotną rolę w przebiegu chorób płuc. Poznanie interakcji pomiędzy zaburzeniami w obrębie mikrobiomu płuc i jelit wydaje się mieć istotne znaczenie w postępowaniu z pacjentami na OIT. Wykazanie interakcji pomiędzy omawianym mikrobiomem pozwoli także wyjaśnić mechanizm osi płuca–jelita oraz może wskazać nowy kierunek terapeutyczny, zmieniając zasadniczo leczenie krytycznie chorych pacjentów.

PODZIĘKOWANIA

1. Źródła finansowania: brak.
2. Konflikt interesów: brak.

PIŚMIENNICTWO

1. Schirmer M, Smeekens SP, Vlamakis H, et al. Linking the human gut microbiome to inflammatory cytokine production capacity. *Cell* 2016; 167: 1125–1136.e8. doi: 10.1016/j.cell.2016.10.020.
2. Petersen C, Round JL. Defining dysbiosis and its influence on host immunity and disease. *Cell Microbiol* 2014; 16: 1024–1033. doi: 10.1111/cmi.12308.
3. Dickson RP. The microbiome and critical illness. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 59–72. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00427-0.
4. Ojima M, Motooka D, Shimizu K, et al. Metagenomic analysis reveals dynamic changes of whole gut microbiota in the acute phase of intensive care unit patients. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 1628–1634. doi: 10.1007/s10620-015-4011-3.
5. Krezalek MA, DeFazio J, Zaborina O, Zaborin A, Alverdy JC. The shift of an intestinal “microbiome” to a “pathobiome” governs the course and outcome of sepsis following surgical injury. *Shock* 2016; 45: 475–482. doi: 10.1097/SHK.0000000000000534.
6. Belizário JE, Napolitano M. Human microbiomes and their roles in dysbiosis, common diseases, and novel therapeutic approaches. *Front Microbiol* 2015; 6: 1050. doi: 10.3389/fmicb.2015.01050.
7. Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature* 2012; 486: 222–227. doi: 10.1038/nature11053.
8. Bäckhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA, Gordon JI. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science* 2005; 307: 1915–1920. doi: 10.1126/science.1104816.
9. Hooks KB, O'Malley MA. Dysbiosis and its discontents. *mBio* 2017; 8: e01492-17. doi: 10.1128/mBio.01492-17.
10. Hattori M, Taylor TD. The human intestinal microbiome: a new frontier of human biology. *DNA Res* 2009; 16: 1–12. doi: 10.1093/dnares/dsn033.
11. Mowat AMI. To respond or not to respond – a personal perspective of intestinal tolerance. *Nat Rev Immunol* 2018; 18: 405–415. doi: 10.1038/s41577-018-0002-x.
12. MacPherson AJ, Slack E, Geuking MB, McCoy KD. The mucosal firewalls against commensal intestinal microbes. *Semin Immunopathol* 2009; 31: 145–149. doi: 10.1007/s00281-009-0174-3.
13. McGuckin MA, Lindén SK, Sutton P, Florin TH. Mucin dynamics and enteric pathogens. *Nat Rev Microbiol* 2011; 9: 265–278. doi: 10.1038/nrmicro2538.
14. Ratajczak W, Rył A, Mizerski A, Walczakiewicz K, Sipak O, Laszczyńska M. Immunomodulatory potential of gut microbiome-derived short-chain fatty acids (SCFAs). *Acta Biochim Pol* 2019; 66: 1–12. doi: 10.18388/abp.2018_2648.
15. Hooper LV, MacPherson AJ. Immune adaptations that maintain homeostasis with the intestinal microbiota. *Nat Rev Immunol* 2010; 10: 159–169. doi: 10.1038/nri2710.
16. Brandl K, Plitas G, Schnabl B, DeMatteo RP, Pamer EG. MyD88-mediated signals induce the bactericidal lectin RegIIIγ and protect mice against intestinal *Listeria monocytogenes* infection. *J Exp Med* 2007; 204: 1891–1900. doi: 10.1084/jem.20070563.
17. Cash HL, Whitham CV, Behrendt CL, Hooper LV. Symbiotic bacteria direct expression of an intestinal bactericidal lectin. *Science* 2006; 313: 1126–1130. doi: 10.1126/science.1127119.
18. Vaishnav S, Yamamoto M, Severson KM, et al. The antibacterial lectin RegIIIγ promotes the spatial segregation of microbiota and host in the intestine. *Science* 2011; 334: 255–258. doi: 10.1126/science.1209791.
19. Macpherson AJ, Uhr T. Induction of protective IgA by intestinal dendritic cells carrying commensal bacteria. *Science* 2004; 303: 1662–1665. doi: 10.1126/science.1091334.
20. Peterson DA, McNulty NP, Guruge JL, Gordon JI. IgA response to symbiotic bacteria as a mediator of gut homeostasis. *Cell Host Microbe* 2007; 2: 328–339. doi: 10.1016/j.chom.2007.09.013.
21. Budden KF, Gellatly SL, Wood DLA, et al. Emerging pathogenic links between microbiota and the gut–lung axis. *Nat Rev Microbiol* 2017; 15: 55–63. doi: 10.1038/nrmicro.2016.142.
22. Cui L, Morris A, Huang L, et al. The microbiome and the lung. *Ann Am Thorac Soc* 2014; 11 Suppl 4: S227–232. doi: 10.1513/AnnalsATS.201402-052PL.
23. Budden KF, Gellatly SL, Wood DLA, et al. Emerging pathogenic links between microbiota and the gut–lung axis. *Nat Rev Microbiol* 2017; 15: 55–63. doi: 10.1038/nrmicro.2016.142.
24. Dickson RP, Erb-Downward JR, Martinez FJ, Huffnagle GB. The microbiome and the respiratory tract. *Ann Rev Physiol* 2016; 78: 481–504. doi: 10.1146/annurev-physiol-021115-105238.
25. Yu G, Gail MH, Consonni D, et al. Characterizing human lung tissue microbiota and its relationship to epidemiological and clinical features. *Genome Biol* 2016; 17: 163. doi: 10.1186/s13059-016-1021-1.
26. Charlson ES, Bittinger K, Haas AR, et al. Topographical continuity of bacterial populations in the healthy human respiratory tract. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 957–963. doi: 10.1164/rccm.201104-0655OC.
27. Dickson RP, Erb-Downward JR, Prescott HC, et al. Intraalveolar catecholamines and the human lung microbiome. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192: 257–259. doi: 10.1164/rccm.201502-0326LE.
28. Kelly BJ, Imai I, Bittinger K, et al. Composition and dynamics of the respiratory tract microbiome in intubated patients. *Microbiome* 2016; 4: 7. doi: 10.1186/s40168-016-0151-8.
29. Shukla SD, Budden KF, Neal R, Hansbro PM. Microbiome effects on immunity, health and disease in the lung. *Clin Transl Immunol* 2017; 6: e133. doi: 10.1038/cti.2017.6.
30. Fabbri A, Amedei A, Lavorini F, Renda T, Fontana G. The lung microbiome: clinical and therapeutic implications. *Int Emerg Med* 2019; 14: 1241–1250. doi: 10.1007/s11739-019-02208-y.
31. Remot A, Descamps D, Noordine ML, et al. Bacteria isolated from lung modulate asthma susceptibility in mice. *ISME J* 2017; 11: 1061–1074. doi: 10.1038/ismej.2016.181.
32. Dickson RP, Martinez FJ, Huffnagle GB. The role of the microbiome in exacerbations of chronic lung diseases. *Lancet* 2014; 384: 691–702. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61136-3.
33. Gollwitzer ES, Saglani S, Trompette A, et al. Lung microbiota promotes tolerance to allergens in neonates via PD-L1. *Nat Med* 2014; 20: 642–647. doi: 10.1038/nm.3568.
34. Biesbroek G, Tsivtsivadze E, Sanders EAM, et al. Early respiratory microbiota composition determines bacterial succession patterns and respiratory health in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190: 1283–1292. doi: 10.1164/rccm.201407-1240OC.
35. Wu BG, Segal LN. The lung microbiome and its role in pneumonia. *Clin Chest Med* 2018; 39: 677–689. doi: 10.1016/j.ccm.2018.07.003.
36. Kumpitsch C, Koskinen K, Schöpf V, Moissl-Eichinger C. The microbiome of the upper respiratory tract in health and disease. *BMC Biol* 2019; 17: 87. doi: 10.1186/s12915-019-0703-z.
37. Morinaga Y, Take Y, Sasaki D, et al. Exploring the microbiota of upper respiratory tract during the development of pneumonia in a mouse model. *PLoS One* 2019; 14: e0222589. doi: 10.1371/journal.pone.0222589.
38. Cuthbertson L, Walker AW, Oliver AE, et al. Lung function and microbiota diversity in cystic fibrosis. *Microbiome* 2020; 8: 45. doi: 10.1186/s40168-020-00810-3.
39. Olszak T, An D, Zeissig S, et al. Microbial exposure during early life has persistent effects on natural killer T cell function. *Science* 2012; 336: 489–493. doi: 10.1126/science.1219328.
40. Herbst T, Sichelstiel A, Schär C, et al. Dysregulation of allergic airway inflammation in the absence of microbial colonization. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 198–205. doi: 10.1164/rccm.201010-1574OC.
41. Segal LN, Rom WN, Weiden MD. Lung microbiome for clinicians. New discoveries about bugs in healthy and diseased lungs. *Ann Am Thorac Soc* 2014; 11: 108–116. doi: 10.1513/AnnalsATS.201310-339FR.
42. Gallo RL, Hooper LV. Epithelial antimicrobial defence of the skin and intestine. *Nat Rev Immunol* 2012; 12: 503–516. doi: 10.1038/nri3228.
43. Yun Y, Srinivas G, Kuenzel S, et al. Environmentally determined differences in the murine lung microbiota and their relation to alveolar architecture. *PLoS One* 2014; 9: e113466. doi: 10.1371/journal.pone.0113466.

44. Brown RL, Sequeira RP, Clarke TB. The microbiota protects against respiratory infection via GM-CSF signaling. *Nat Commun* 2017; 8: 1512. doi: 10.1038/s41467-017-01803-x.
45. Fox AC, McConnell KW, Yoseph BP, et al. The endogenous bacteria alter gut epithelial apoptosis and decrease mortality following *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *Shock* 2012; 38: 508-514. doi: 10.1097/SHK.0b013e31826e47e8.
46. Han M, Rajput C, Hong JY, et al. The innate cytokines IL-25, IL-33, and TSLP cooperate in the induction of type 2 innate lymphoid cell expansion and mucous metaplasia in rhinovirus-infected immature mice. *J Immunol* 2017; 199: 1308-1318. doi: 10.4049/jimmunol.1700216.
47. Gensollen T, Iyer SS, Kasper DL, Blumberg RS. How colonization by microbiota in early life shapes the immune system. *Science* 2016; 352: 539-544. doi: 10.1126/science.aad9378.
48. Shreiner AB, Kao JY, Young VB. The gut microbiome in health and in disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2015; 31: 69-75. doi: 10.1097/MOG.0000000000000139.
49. Hemmings SMJ, Malan-Müller S, Van Den Heuvel LL, et al. The microbiome in posttraumatic stress disorder and trauma-exposed controls: an exploratory study. *Psychosom Med* 2017; 79: 936-946. doi: 10.1097/PSY.0000000000000512.
50. Bingula R, Filaire M, Radosevic-Robin N, et al. Desired turbulence? Gut-lung axis, immunity, and lung cancer. *J Oncol* 2017; 2017: 5035371. doi: 10.1155/2017/5035371.
51. Hauptmann M, Schaible UE. Linking microbiota and respiratory disease. *FEBS Lett* 2016; 590: 3721-3738. doi: 10.1002/1873-3468.12421.
52. He Y, Wen Q, Yao F, Xu D, Huang Y, Wang J. Gut-lung axis: the microbial contributions and clinical implications. *Crit Rev Microbiol* 2017; 43: 81-95. doi: 10.1080/1040841X.2016.1176988.
53. Bachem A, Makhlof C, Binger KJ, et al. Microbiota-derived short-chain fatty acids promote the memory potential of antigen-activated CD8+ T cells. *Immunity* 2019; 51: 285-297.e5. doi: 10.1016/j.immuni.2019.06.002.
54. Sze MA, Tsuruta M, Yang SWJ, et al. Changes in the bacterial microbiota in gut, blood, and lungs following acute LPS instillation into mice lungs. *PLoS One* 2014; 9: e111228. doi: 10.1371/journal.pone.0111228.
55. Perrone EE, Jung E, Breed E, et al. Mechanisms of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia-induced intestinal epithelial apoptosis. *Shock* 2012; 38: 68-75. doi: 10.1097/SHK.0b013e318259abdb.
56. Fujimura KE, Sitarik AR, Havstad S, et al. Neonatal gut microbiota associates with childhood multisensitized atopy and T cell differentiation. *Nat Med* 2016; 22: 1187-1191. doi: 10.1038/nm.4176.
57. Arrieta MC, Stiemsma LT, Dimitriu PA, et al. Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma. *Sci Transl Med* 2015; 7: 307ra152. doi: 10.1126/scitranslmed.aab2271.
58. Maslowski KM, Vieira AT, Ng A, et al. Regulation of inflammatory responses by gut microbiota and chemoattractant receptor GPR43. *Nature* 2009; 461: 1282-1286. doi: 10.1038/nature08530.
59. Smith PM, Howitt MR, Panikov N, et al. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic T reg cell homeostasis. *Science* 2013; 341: 569-573. doi: 10.1126/science.1241165.
60. Arpaia N, Campbell C, Fan X, et al. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation. *Nature* 2013; 504: 451-455. doi: 10.1038/nature12726.
61. Thorburn AN, McKenzie CI, Shen S, et al. Evidence that asthma is a developmental origin disease influenced by maternal diet and bacterial metabolites. *Nat Commun* 2015; 6: 7320. doi: 10.1038/ncomms8320.
62. Lloyd CM, Hawrylyowicz CM. Regulatory T cells in asthma. *Immunity* 2009; 31: 438-449. doi: 10.1016/j.immuni.2009.08.007.
63. Lewis G, Wang B, Shafiei Jahani P, et al. Dietary fiber-induced microbial short chain fatty acids suppress ILC2-dependent airway inflammation. *Front Immunol* 2019; 10: 2051. doi: 10.3389/fimmu.2019.02051.
64. Dickson RP, Erb-Downward JR, Huffnagle GB. Homeostasis and its disruption in the lung microbiome. *Am J Physiol Cell Mol Physiol* 2015; 309: L1047-1055. doi: 10.1152/ajplung.00279.2015.
65. Huffnagle GB, Dickson RP, Lukacs NW. The respiratory tract microbiome and lung inflammation: a two-way street. *Mucosal Immunol* 2017; 10: 299-306. doi: 10.1038/mi.2016.108.
66. Ashley SL, Sjoding MW, Popova AP, et al. Lung and gut microbiota are altered by hyperoxia and contribute to oxygen-induced lung injury in mice. *Sci Transl Med* 2020; 12: eaau9959. doi: 10.1126/scitranslmed.aau9959.
67. Kasubuchi M, Hasegawa S, Hiramatsu T, Ichimura A, Kimura I. Dietary gut microbial metabolites, short-chain fatty acids, and host metabolic regulation. *Nutrients* 2015; 7: 2839-2849. doi: 10.3390/nu7042839.
68. Günther A, Siebert C, Schmidt R, et al. Surfactant alterations in severe pneumonia, acute respiratory distress syndrome, and cardiogenic lung edema. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 176-184. doi: 10.1164/ajrccm.153.1.8542113.
69. Hume ME. Historic perspective: prebiotics, probiotics, and other alternatives to antibiotics. *Poult Sci* 2011; 90: 2663-2669. doi: 10.3382/ps.2010-01030.
70. Zaborina O, Lepine F, Xiao G, et al. Dynorphin activates quorum sensing quinolone signaling in *Pseudomonas aeruginosa*. *PLoS Pathog* 2007; 3: e35. doi: 10.1371/journal.ppat.0030035.
71. Dickson RP, Huffnagle GB. The lung microbiome: new principles for respiratory bacteriology in health and disease. *PLoS Pathog* 2015; 11: e1004923. doi: 10.1371/journal.ppat.1004923.
72. Pragman AA, Kim HB, Reilly CS, Wendt C, Isaacson RE. The lung microbiome in moderate and severe chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One* 2012; 7: e47305. doi: 10.1371/journal.pone.0047305.
73. Zarb P, Coignard B, Griskeviciene J, et al. The European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) pilot point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use. *Euro Surveill* 2012; 17: 20316. doi: 10.2807/ese.17.46.20316-en.
74. Wienhold SM, Macri M, Nouailles G, et al. Ventilator-induced lung injury is aggravated by antibiotic mediated microbiota depletion in mice. *Crit Care* 2018; 22: 282. doi: 10.1186/s13054-018-2213-8.
75. Nseir S, Zerimech F, Jaillette E, Artru F, Balduyck M. Microaspiration in intubated critically ill patients: diagnosis and prevention. *Infect Disord Drug Targets* 2011; 11: 413-423. doi: 10.2174/187152611796504827.
76. Dickson RP, Singer BH, Newstead MW, et al. Enrichment of the lung microbiome with gut bacteria in sepsis and the acute respiratory distress syndrome. *Nat Microbiol* 2016; 1: 16113. doi: 10.1038/nmicrobiol.2016.113.
77. Panzer AR, Lynch SV, Langelier C, et al. Lung microbiota is related to smoking status and to development of acute respiratory distress syndrome in critically ill trauma patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197: 621-631. doi: 10.1164/rccm.201702-0441OC.
78. Dickson RP. The lung microbiome and ARDS. It is time to broaden the model. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197: 549-551. doi: 10.1164/rccm.201710-2096ED.
79. Fernández-Barat L, López-Aladid R, Torres A. Reconsidering ventilator-associated pneumonia from a new dimension of the lung microbiome. *EBioMedicine* 2020; 60: 102995. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102995.
80. Schuijt TJ, Lankelma JM, Scicluna BP, et al. The gut microbiota plays a protective role in the host defence against pneumococcal pneumonia. *Gut* 2016; 65: 575-583. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309728.
81. Twigg HL, Knox KS, Zhou J, Crothers KA, Nelson DE, Toh E, et al. Effect of advanced HIV infection on the respiratory microbiome. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194: 226-235. doi: 10.1164/rccm.201509-1875OC.
82. Harris B, Morjaria SM, Littmann ER, et al. Gut microbiota predict pulmonary infiltrates after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194: 450-463. doi: 10.1164/rccm.201507-1491OC.
83. Otto M. *Staphylococcus epidermidis* – the “accidental” pathogen. *Nat Rev Microbiol* 2009; 7: 555-567. doi: 10.1038/nrmicro2182.
84. Lupp C, Robertson M, Wickham M, et al. Host-mediated inflammation disrupts the intestinal microbiota and promotes the overgrowth of Enterobacteriaceae. *Cell Host Microbe* 2007; 2: 119-129. doi: 10.1016/j.chom.2007.06.010.
85. Prakash A, Sundar SV, Zhu YG, et al. Lung ischemia-reperfusion is a sterile inflammatory process influenced by commensal microbiota in mice. *Shock* 2015; 44: 272-279. doi: 10.1097/SHK.0000000000000415.
86. Kinross J, Warren O, Basson S, et al. Intestinal ischemia/reperfusion injury: defining the role of the gut microbiome. *Biomark Med* 2009; 3: 175-192. doi: 10.2217/bmm.09.11.
87. Hammer AM, Morris NL, Cannon AR, et al. Interleukin-22 prevents microbial dysbiosis and promotes intestinal barrier regeneration following acute injury. *Shock* 2017; 48: 657-665. doi: 10.1097/SHK.0000000000000900.
88. Flint HJ. The impact of nutrition on the human microbiome. *Nutr Rev* 2012; 70 Suppl 1: S10-13. doi: 10.1111/j.1753-4887.2012.00499.x.
89. David LA, Maurice CF, Carmody RN, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* 2014; 505: 559-563. doi: 10.1038/nature12820.

90. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science* 2011; 334: 105-108. doi: 10.1126/science.1208344.
91. Valdes AM, Walter J, Segal E, Spector TD. Role of the gut microbiota in nutrition and health. *BMJ* 2018; 361: 36-44. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.k2179>.
92. Hildebrandt MA, Hoffmann C, Sherrill-Mix SA, et al. High-fat diet determines the composition of the murine gut microbiome independently of obesity. *Gastroenterology* 2009; 137: 1716-1724.e1-2. doi: 10.1053/j.gastro.2009.08.042.
93. Schörghuber M, Fruhwald S. Effects of enteral nutrition on gastrointestinal function in patients who are critically ill. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018; 3: 281-287. doi: 10.1016/S2468-1253(18)30036-0.
94. Ralls MW, Demehri FR, Feng Y, et al. Bacterial nutrient foraging in a mouse model of enteral nutrient deprivation: insight into the gut origin of sepsis. *Am J Physiol Liver Physiol* 2016; 311: G734-743.
95. Miyasaka EA, Feng Y, Poroyko V, et al. Total parenteral nutrition-associated lamina propria inflammation in mice is mediated by a MyD88-dependent mechanism. *J Immunol* 2013; 190: 6607-6615. doi: 10.4049/jimmunol.1201746.
96. Demehri FR, Barrett M, Teitelbaum DH. Changes to the intestinal microbiome with parenteral nutrition: review of a murine model and potential clinical implications. *Nutr Clin Pract* 2015; 30: 798-806. doi: 10.1177/0884533615609904.
97. Lubbers T, Kox M, De Haan JJ, et al. Continuous administration of enteral lipid-and protein-rich nutrition limits inflammation in a human endotoxemia model. *Crit Care Med* 2013; 41: 1258-1265. doi: 10.1097/CCM.0b013e31827c0a17.
98. Briassoulis G, Venkataraman S, Thompson A. Cytokines and metabolic patterns in pediatric patients with critical illness. *Clin Dev Immunol* 2010; 2010: 354047. doi: 10.1155/2010/354047.
99. Vinolo MAR, Rodrigues HG, Nachbar RT, Curi R. Regulation of inflammation by short-chain fatty acids. *Nutrients* 2011; 3: 858-876. doi: 10.3390/nu3100858.
100. Ohira H, Tsutsui W, Fujioka Y. Are short chain fatty acids in gut microbiota defensive players for inflammation and atherosclerosis? *J Atheroscler Thromb* 2017; 24: 660-672. doi: 10.5551/jat.RV17006.
101. Stilling RM, van de Wouw M, Clarke G, Stanton C, Dinan TG, Cryan JF. The neuropharmacology of butyrate: the bread and butter of the microbiota-gut-brain axis? *Neurochem Int* 2016; 99: 110-132. doi: 10.1016/j.neuint.2016.06.011.
102. Makki K, Deehan EC, Walter J, Bäckhed F. The impact of dietary fiber on gut microbiota in host health and disease. *Cell Host Microbe* 2018; 23: 705-715. doi: 10.1016/j.chom.2018.05.012.
103. Garcia-Larsen V, Del Giacco SR, Moreira A, et al. Asthma and dietary intake: an overview of systematic reviews. *Allergy* 2016; 71: 433-442. doi: 10.1111/all.12800.
104. Kalliomäki M, Kirjavainen P, Eerola E, Kero P, Salminen S, Isolauri E. Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 129-134. doi: 10.1067/mai.2001.111237.
105. Manzanares W, Lemieux M, Langlois PL, Wischmeyer PE. Probiotic and synbiotic therapy in critical illness: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2016; 20: 262. doi: 10.1186/s13054-016-1434-y.
106. Zuccotti G, Meneghin F, Aceti A, et al. Probiotics for prevention of atopic diseases in infants: systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2015; 70: 1356-1371. doi: 10.1111/all.12700.
107. Kukkonen K, Savilahti E, Haahtela T, et al. Probiotics and prebiotic galacto-oligosaccharides in the prevention of allergic diseases: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 192-198. doi: 10.1016/j.jaci.2006.09.009.
108. Mortaz E, Adcock IM, Ricciardolo FLM, et al. Anti-inflammatory effects of *Lactobacillus rhamnosus* and *Bifidobacterium breve* on cigarette smoke activated human macrophages. *PLoS One* 2015; 10: e0136455. doi: 10.1371/journal.pone.0136455.
109. Shi LH, Balakrishnan K, Thiagarajah K, Mohd Ismail NI, Yin OS. Beneficial properties of probiotics. *Trop Life Sci Res* 2016; 27: 73-90. doi: 10.21315/tlsr2016.27.2.6.
110. Dickson RP, Erb-Downward JR, Huffnagle GB. The role of the bacterial microbiome in lung disease. *Expert Rev Respir Med* 2013; 7: 245-257. doi: 10.1586/ers.13.24.
111. Le Noci V, Guglielmetti S, Arioli S, et al. Modulation of pulmonary microbiota by antibiotic or probiotic aerosol therapy: a strategy to promote immunosurveillance against lung metastases. *Cell Rep* 2018; 24: 3528-3538. doi: 10.1016/j.celrep.2018.08.090.
112. Hufnagl K, Pali-Schöll I, Roth-Walter F, Jensen-Jarolim E. Dysbiosis of the gut and lung microbiome has a role in asthma. *Semin Immunopathol* 2020; 42: 75-93. doi: 10.1007/s00281-019-00775-y.
113. Denner DR, Sangwan N, Becker JB, et al. Corticosteroid therapy and airflow obstruction influence the bronchial microbiome, which is distinct from that of bronchoalveolar lavage in asthmatic airways. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137: 1398-1405.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2015.10.017.
114. Huang YJ, Sethi S, Murphy T, Nariya S, Boushey HA, Lynch SV. Airway microbiome dynamics in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Microbiol* 2014; 52: 2813-2823.