

Dysbióza a orgánové infekcie

Autori jednej z najnovších štúdií zaznamenali zvýšenú incidenciu infekcií močového traktu v asociácii so zmenou charakteru črevného mikrobiómu, týkajúceho sa najmä poklesu zastúpenia baktérií s rodu *Firmicutes* (19). Medzi rizikové faktory rozvoja dysbiózy patrí životný štýl (sedavý spôsob, alkohol, fajčenie), diétne návyky, dĺžka črevnej pasáže, užívanie imunosupresív a antibiotík. Menované činitele vedú k zvýšenej produkcii bakteriálnych toxínov s následnou endotoxínémiou a zvýšenou bakteriálnou translokáciou (20). V štúdiu Lee et al. so 168 pacientami po transplantácii obličky bol prítomný pokles vírusových infekcií v asociácii s dôkazom baktérií vysoko produkujúcich butyrát (21). Ako ukazuje ďalšia štúdia, jedným z možných terapeutických ovplyvnení rekurentných močových infekcií je fekálna mikrobiálna transplantácia (FMT – fecal microbial transplantation) (22).

Dysbióza a hnačka

Hnačka po transplantácii obličky predstavuje závažnú komplikáciu s postihnutím približne 20 % pacientov, ktorá môže viesť k rejkácii štepu až smrti pacienta. Rozvoj menovanej komplikácie bol pripisovaný na vrub užívania imunosupresív – najmä MMF, avšak zastavenie užívania MMF signifikantne zvyšuje riziko akútnej rejekcie (23). Už predtým zmieňovaná štúdia Lee et al. poukazuje na fakt, že potransplantačná hnačka je spôsobená črevnou dysbiózou s redukciiu komenzálov, a nie prítomnosťou patogénov ako sú *Clostridium difficile* a norovírusy, ktoré najčastejšie vyvolávajú hnačku (14). V novej štúdiu Lee et al. autori porovnali vzorky stolice 25 pacientov s hnačkou v prvých troch mesiacoch po transplantácii obličky so vzorkami 46 pacientov bez výskytu hnačky. Nálezom u pacientov s hnačkou bolo zvýšeného množstvo *Enterococcus*, *Escherichia* a *Lachnospirillum* a pokles komenzálov rodu *Lachnospiraceae* a *Ruminococcaceae*, ktorých metabolická funkcia je esenciálna pre zdravie čriev (21). Tieto údaje boli potvrdené aj štúdiou Zhang et al. s 97 pacientami po transplantácii obličky s následným rozvojom hnačky, ktorá bola asociovaná so zvýšeným množstvom fekálnej β -glukuronidázy (24). Záver týchto štúdií poukazuje na fakt, že nie ani tak užívanie imunosupresie, ako črevná dysbióza spôsobuje potransplantačnú hnačku. Túto suspekciu potvrdzujú štúdie, kde FMT bola účinná v zvládnutí hnačky po transplantácii (25).

Interakcia imunosupresív a mikrobiómu

Interakcia medzi imunosupresívami a črevným mikrobiómom je vzájomná (17). Tento fakt potvrdzujú výsledky štúdie Lee et al., v ktorej boli skúmané vzorky stolice 19 pacientov po transplantácii obličky s rovnakou dávkou takrolimu (TAC – tacrolimus) a rovnakou profylaktickou antibiotickou terapiou. Pacienti boli postupne rozdelení na dve skupiny. Prvá skupina s potrebou navýšenia dávky TAC, a druhá so stabilnou dávkou imunosupresíva. Vo vzorke stolice prvej skupiny bolo signifikantne zvýšené množstvo *Faecalibacterium prausnitzii* v porovnaní s druhou skupinou, a navyše baktéria bola označená za hlavný faktor zvyšovania dávky TAC (26). Štúdia Guo et al. pristúpila k inkubácii spomínanej baktérie s TAC in vitro, čoho výsledkom bola detekcia M1 komponentu, ako metabolitu TAC s 15x nižším imunosupresívnym účinkom. Okrem menovanej baktérie zistili, že aj iné komenzály, ako *Clostridia* alebo

Bacteroidales, sú schopné takejto metabolickej premeny TAC. Tento fakt ozrejmuje interindividuálne rozdiely v dávkach imunosupresíva (27). Ďalším veľmi často užívaným imunosupresívnym liekom po transplantácii obličky je MMF, ako prekursor jeho aktívnej formy kyseliny mykofenolovej, ktorá podlieha enterohepatálnemu obehu. Výsledkom štúdie Taylor et al. je objavenie pôsobenia bakteriálnej β -glukuronidázy, ktorá konvertuje glukuronidovanú kyselinu mykofenolovú na aktívnu formu (28). V štúdiu aplikáciou vankomycínu došlo k eliminácii baktérií produkujúcich β -glukuronidázu, čím sa znížilo množstvo aktívnej formy kyseliny mykofenolovej, a tým sa eliminovali aj jej nežiaduce účinky ako kolitída a strata hmotnosti (29). Štúdia Dery K. J. et al. z roku 2020 sa zamerala na možnosť imunomodulácie črevného mikrobiómu prostredníctvom aplikácie ATB a FMT po transplantácii solidných orgánov, avšak doposiaľ len s použitím zvieracích modelov (30). Údaje o interakcii črevného mikrobiómu a liekov podávaných v rámci protokolu antirejekčnej terapie po transplantácii (basiliximab, antithymocytárny globulín, rituximab, kortikosteroidy, cyklofosfamid) a antibiotickej profylaxie (Valdamín, Biseptol) nie sú v literatúre k dispozícii.

SCFA v asociácii s transplantáciou obličky

SCFA ako hlavné produkty fermentácie črevného mikrobiómu majú *antiinflatórnú* a indukčný vplyv na tvorbu T regulačných lymfocytov, čím sa zabezpečuje navodenie donor špecifickej tolerancie (31). V štúdiu Lee et al., ktorá obsahovala 168 recipientov transplantátu obličky, bolo rozdelených do dvoch skupín podľa zvýšenej, respektíve zníženej hladiny butyrát-produkujúcich črevných baktérií (BPG – butyrate-producing gut bacteria). Aplikácia ATB v potransplantačnom období viedla k signifikantnému poklesu množstva BPG a zvýšenej incidencii respiračných infekcií u týchto pacientov (32).

Aplikácia mikrobiálnej terapie v transplantácii obličky

Liečbu črevnej dysbiózy je možné rozdeliť do niekoľkých krokov: príjem potravy s vysokým obsahom vlákniny, užívanie prebiotík, probiotík, či podstúpenie FMT (20).

Probiotiká sú podľa Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO – World Health Organization) a Organizácie pre výživu a poľnohospodárstvo (FAO – Food and Agriculture Organization) definované ako žijúce organizmy, ktoré v adekvátnom množstve poskytujú hostiteľovi zdravotný benefit (33). Musia byť schopné odolať náročným podmienkam v gastrointestinálnom trakte, s následným pomnožením a kompetitívnou inhibíciou patogénov, v zmysle adhézie na epitel črevnej sliznice a následnej redukcie bakteriálnych toxínov. Z potravín sú na probiotiká bohaté najmä vinný ocot, cottage cheese či biely jogurt (34). Funkcie jednotlivých probiotík sú zhrnuté v štúdiu Wu Y. R. et al. z roku 2016 (tab. 1) (35).

Prebiotiká, ako z názvu vyplýva, sú neživé komponenty, ktoré poskytujú jedincom zdravotné benefity prostredníctvom modulácie mikrobioty (36). Tieto neživé elementy stimulujú rast a diferenciáciu vlastných črevných baktérií musia byť taktiež rezistentné voči žalúdočnej a žlčovej kyseline, pankreatickým enzýmom a enzýmom tenkého čreva. Iba transgalaktooligosacharidy a inulín spĺňajú menované podmienky a môžu tak byť označené