

РАЗНООБРАЗИЕ МИКРОБИОМ ПРИ РЕВМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ. (ДИСКУССИОННЫЕ ВОПРОСЫ)

<https://doi.org/10.5281/zenodo.17354756>

Ширанова Ш.А.

Ташкентский государственный медицинский университет, Узбекистан.

На сегодняшний день в ревматологии большое внимание уделяется выявлению заболеваний на как можно более ранних (доклинических) стадиях, что создает больше удобств в лечении.

Ученые предполагают, что доклинический период системной аутоиммунной реакции связан с нарушением взаимодействия иммунитета с синантропной микрофлорой. Методом секвенции изучены изменения разнообразия микрофлоры кишечника у больных ревматоидным артритом, анкилозирующим спондилитом и псoriатическим артритом. Однако остаются нерешенными проблемами, так как основное внимание уделяется выявлению взаимосвязи между видами микробов и заболеваниями. Отличием будущих исследований при изучении микробиомы иммуновоспалительных заболеваний должно стать близкое изучение не только их характеристики, но и функций компонентов микробиоты. Для длительных исследований образцы микробиома кишечника необходимо собирать через несколько промежутков времени до назначения базисной противовоспалительной терапии и на фоне неэффективной терапии. Такие исследования способствуют разработке новых методов диагностики и лечения. Для рекомендации анализа микробиома в качестве раннего диагностического инструмента при ревматических заболеваниях для клинической практики.

Ключевые слова

микробиота; секвенция; Ревматоидный артрит; спондилоартрит.

Введение.

Появление новых молекулярно-генетических технологий в 21 веке послужило провоцирующим фактором для глубокого изучения микрофлоры полости рта и кишечника и их влияния на риск развития иммуновоспалительных заболеваний, в том числе ревматических(РЗ) [1].

Этиология большинства РЗ до сих пор неизвестна. Однако проведенные в последние годы исследования показали, что доклинический период системной аутоиммунной реакции связан с нарушением регуляции

иммунных взаимодействий с синантропной микрофлорой. Появились новые доказательства теории, предполагающей, что измененная синантропная микрофлора является фактором инициации и поддержания хронического воспаления при ревматоидном артите (РА) и спондилоартритах (СпА) [2-6], к которым в настоящее время относят анкилозирующий спондилит (АС), псориатический артрит (ПсА), реактивные артриты, энтеропатические артропатии (артриты при воспалительных заболеваниях кишечника – ВЗК) и недифференцированные СпА. По современным данным, доклиническая стадия РЗ состоит из нескольких фаз: период генетического риска, воздействия факторов окружающей среды, после чего возникает бессимптомная аутоиммунная реакция с развитием неспецифических клинических проявлений (пародонтит, субклиническое воспаление кишечника, мукостаз и др.), что приводит к дальнейшей активации системного иммунновоспалительного ответа и в итоге – к формированию окончательных специфических клинических признаков РЗ, отвечающих его диагностическим критериям [7-10].

В ряде исследований с помощью метода секвенирования были выявлены изменения в уровнях специфических организмов и разнообразии микрофлоры кишечника у больных РА, АС, ПсА, псориазом и ВЗК с внекишечными проявлениями [1, 11-16]. Наиболее ярко влияние дисбиоза на развитие болезни продемонстрировано при ВЗК, однако обращает на себя внимание то, что антигена к молекулярному компоненту бактериальных поверхностных мембран флагеллина (CBir-1) ассоциированы не только с поражением тонкой кишки при болезни Крона [17], но и с энтеропатическим вариантом СпА, а также определяются у части больных АС даже при отсутствии у них клинического поражения кишечника [1, 18]. Состав кишечной микрофлоры у больных с классическим вариантом АС, в отличие от здоровой популяции, характеризуется дисбиозом с увеличением количества бактерий пяти семейств: Lachnospiraceae, Ruminococcaceae, Rikenellaceae, Porphyromonadaceae и Bacteroidaceae и уменьшением представленности бактерий рода Veilonellaceae и Prevotellaceae [14]. В настоящее время отсутствуют убедительные доказательства роли конкретных бактерий (*Klebsiella pneumoniae*, *Bacteroides vulgatus*) в патогенезе АС [1, 10, 14]. Полученные данные весьма противоречивы и ставят под сомнение классическую модель изучения роли микроорганизмов: «один микроб – одна болезнь».

Аналогичная ситуация наблюдается и при ПсА и псориазе. Гипотезу о влиянии микроорганизмов на патогенез псориаза рассматривают начиная с

1955 г. [19]. Исследования последних лет показали, что у больных псориазом биоразнообразие на здоровых участках кожи больше, чем на пораженных участках. Установлено, что в очагах псориаза повышенено количество *Streptococcus* и *Propionibacterium* [20]. И хотя не удалось выявить конкретный этиологический бактериальный агент, были определены три микробные совокупности, связанные с развитием кожного псориаза: протеобактерии, актинобактерии и фирмикуты [15, 21]. При ПсА, как и при кожном псориазе, микрофлора кишечника оказалась менее разнообразна, чем в здоровой популяции. Однако только у пациентов с ПсА имелись черты, характерные для больных с ВЗК. Выявленный дисбиоз кишечника был связан с пониженным содержанием бактерий трех семейств: *Akkermansia*, *Ruminococcussi* *Pseudobutyryvibrio* [1, 15].

При РА было описано уменьшение микробного разнообразия кишечника, обусловленное длительностью заболевания и уровнем аутоантител. Сообщалось о снижении численности семейств *Bifidobacterium* и *Bacteroides* и распространенности *Prevotella copri* [12, 13, 22]. Следует подчеркнуть, что разнообразие *Prevotella copri* на уровне вида сильно зависит от региона проживания пациентов и должно учитываться при изучении микробных ассоциаций у больных РА [1, 9, 23]. И если нарушение микробного баланса в кишечнике вносит значимый вклад в развитие СпА, то аналогичные процессы в полости рта активно обсуждаются в качестве возможного предиктора развития РА.

Недавние исследования показали, что распространенность пародонтита (ПРД) у пациентов с РА в среднем примерно в 2 раза выше, чем в популяции [9, 24]. В полости рта насчитывается около 700 штаммов различных микроорганизмов. В настоящее время только 60% из них могут культивироваться в лабораторных условиях [1, 25]. Их ведущая роль в этиологии заболеваний пародонта (ЗП) уже не вызывает серьезных сомнений, но анализ микрофлоры зубных бляшек не позволяет выделить единый бактериальный патогенный фактор, способствующий развитию различных форм ЗП. Среди микроорганизмов полости рта наибольшего внимания заслуживает *Porphyromonas gingivalis*, который может играть важную роль в возникновении как ПРД, так и РА, вызывая дисрегуляцию местного иммунного ответа с дальнейшей стимуляцией дисбиоза, характерного для ПРД. Более того, существует гипотеза, что механизм резорбции кости при ПРД может лежать в основе прогрессирования суставных эрозий при РА [9, 26].

В настоящее время спектр иммунных ответов на воздействие факторов окружающей среды (микробов, чужеродных белков и т.д.) условно можно разделить на три типа – неспецифическая резистентность, врожденный иммунитет и адаптивный иммунитет, которые так или иначе связаны между собой, но имеют определенную специфичность. Предполагается, что не только ВЗК, псориаз, но и РА и СпА являются заболеваниями с активированным врожденным иммунитетом, который обеспечивает ранний неспецифический ответ, опосредуемый барьерной функцией эпителия [1, 6, 9–11]. На раннем этапе исследований основное внимание уделялось каталогизации присутствующих микроорганизмов, выявлению взаимосвязи между микробными видами и заболеваниями. В настоящее время усилия сосредоточены на изучении функционального значения и механизмов действия микробиоты кишечника, улучшении понимания роли микробиома за пределами кишечника. Ведется разработка методов терапии на основе полученных данных о дисбиозе, что позволит использовать микробиом в клинической практике. При изучении различных иммуновоспалительных заболеваний, не относящихся к РЗ, установлено, что микробиом может влиять на клиническую fazу болезни несколькими способами: путем отклонения в разнообразии и составе микрофлоры (дисбиоз), а также как мишень иммунологической дисрегуляции [1, 17, 27, 28].

Сегодня особый интерес представляет расшифровка многообразных влияний на формирование клинических проявлений болезни, а современные данные о клеточно-молекулярных механизмах патогенеза РА и СпА позволяют ревматологам выдвинуть концепцию «болезни барьера органа», в основе которой лежит нарушение иммунной толерантности к аутологичной синантропной микрофлоре у генетически предрасположенных лиц.

Хотя в проведенных ранее работах изучалось изменение микрофлоры слизистой оболочки полости рта и кишечника у больных РА и СпА, остается ряд нерешенных вопросов.

1. Определение наличия микроорганизмов с помощью высокопроизводительного секвенирования (16v РНК) указывает на существование связи, но не раскрывает ее причину [1, 13, 29]. Более полное понимание патогенетической роли конкретной микробной сигнатуры может быть достигнуто с помощью метагеномики и дополнено метаболомикой. Главным отличием будущих исследований микробиома у больных РА и СпА должно стать большее внимание к функциям компонентов микробиоты, а не только к их описанию. Изучение микробиома с помощью метода шотган-

секвенирования будет способствовать установлению метаболических путей бактерий, микробных взаимодействий и метаболитов бактерий, действующих на организм хозяина. Метаболомика, используя методы масс-спектрометрии и ядерной магнитно-резонансной спектроскопии, позволяет идентифицировать молекулы, которые продуктирует микробиота кишечника, и помогает определить их метаболические пути [30]. Например, изучение роли микробиоты кишечника при печеночной энцефалопатии (возможно первичное нарушение микробиомно-кишечной оси) [31] иллюстрирует недостатки подходов, ограниченных только использованием метода высокопроизводительного секвенирования. При исследовании закономерностей положительного действия плохо всасывающегося в кишечнике антибиотика рифаксимина на течение печеночной энцефалопатии было обнаружено, что улучшение состояния при его применении было обусловлено скорее сдвигами в метabolизме бактерий, чем изменениями в фактическом составе кишечной микробиоты [1, 25, 32].

2. Остается нерешенным вопрос отбора проб. По вполне понятным причинам большинство исследований кишечного микробиома человека основано на анализах образцов кала. Этот подход игнорирует существенные различия в плотности и популяциях бактерий на всем протяжении желудочно-кишечного тракта. Трудно предположить, что субклиническое поражение кишечника, встречающееся при СпА и РА, опосредованное изменениями микробиома, будет обнаружено с помощью образца кала, поскольку в любом месте кишечника присутствуют очевидные различия между бактериальными популяциями, локализующимися пристеночно или в просвете кишки [1, 25, 33]. Серьезным ограничением этого подхода является то, что штаммы бактерий, ассоциированных со слизистой оболочкой кишечника, не будут в полной мере представлены в образцах кала. Разновидности бактерий, обитающих на поверхности слизистой оболочки или в слое слизи, более склонны к взаимодействиям с иммунной системой хозяина и кишечным барьером, тогда как бактерии, населяющие просвет кишки, больше влияют на метаболические взаимодействия с продуктами, участвующими в процессе пищеварения. Существуют доказательства наличия четких различий между этими популяциями бактерий как у здоровых, так и у больных [1, 25, 33, 34]. Была отмечена гораздо меньшая вариабельность бактериальных сигнатур слизистой оболочки по сравнению с таковой просвета кишки у одних и тех же индивидов. В настоящее время необходимо определить наилучшие клинические когорты для проведения исследований, которые позволят выявить нормальные и специфические для

болезни модели микробиома. Также необходимо понять, почему некоторые бактерии при определенных обстоятельствах изменяют свое «поведение» и переходят в разряд условно-патогенной микрофлоры. Кроме того, важно установить, какую субпопуляцию микробиоты следует использовать для правильной стратификации популяции пациентов – фекальную, слизисто-ас-социированную или внутреннюю слизисто-ассоциированную.

3. Отсутствуют долговременные исследования со сбором образцов кишечного микробиома в нескольких временных интервалах, до назначения базисной противовоспалительной терапии, на фоне неэффективной терапии, а также отслеживающие активность заболевания или интенсивность симптомов, которые могут помочь в определении причинно-следственной связи между особенностями микробиома и течением заболевания [35, 36]. Такие исследования могут способствовать разработке новых диагностических и терапевтических вмешательств. Пока они не будут завершены, проведение анализа микробиоты в качестве диагностического или прогностического инструмента в клинической практике при РЗ нецелесообразно.

Таким образом, дальнейшее изучение в рамках концепции «болезни барьера органа» микробиома кишечника и механизма иммунных нарушений толерантности к аутоло-гичной синантропной микрофлоре у генетически предрасположенных лиц позволит ответить на многие дискуссионные вопросы, связанные с РА и СпА. Кроме того, такие исследования открывают новые возможности для персонифицированного подхода к лечению больных с недифференцированными и ранними формами артритов и улучшения ранней диагностики и профилактики этих тяжелых, инвалидизирующих заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Duvallet C, Gibbons SM, Gurry T, et al. Meta-analysis of gut microbiome studies identifies disease-specific and shared responses. *Nat Commun.* 2017 Dec 5;8(1):1784. doi: 10.1038/s41467-017-01973-8.
2. Winthrop KL, Weinblatt ME, Bathon J, et al. Unmet need in rheumatology: reports from the Targeted Therapies meeting 2019. *Ann Rheum Dis.* 2020; Jan;79(1):88-93. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216151. Epub 2019 Oct 29.
3. Насонов ЕЛ, Лила АМ. Ингибиторы Янус-киназ при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые возможности и перспективы. *Научно-практическая ревматология.* 2019;57(1):8-16. [Nasonov EL, Lila AM. Janus kinase inhibitors in Immun-inflammatory rheumatic diseases:

new opportunities and prospects. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2019;57(1):8-16 (In Russ.)].

4. Набиева, Д. А., and Ш. А. Ширанова. "Микробиоманинг ревматик касалликлар патогенезидаги роли." (2024).

5. Набиева, Д. А., Ш. А. Ширанова, and С. М. Мухаммадиева. "Ревматик иситма касаллигининг клиник-диагностик кўрсаткичлари ва кечиш хусусиятлари (адабиётлар шархи)." (2024).

6. Costello M, Robinson P, Benham H, et al. The intestinal microbiome in human disease and how it relates to arthritis and spondylo-arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2015 Apr;29(2):202-12. doi: 10.1016/j.bepr.2015.08.001. Epub 2015 Aug 17.

7. Галушко ЕА, Гордеев АВ. Современный взгляд на патогенез спондилоартритов – молекулярные механизмы. *Научно-практическая ревматология.* 2015;53(3): 299-307. [Galushko EA, Gordeev AV. Modern idea on the pathogenesis of spondyloarthritis: Molecular mechanisms. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2013;53(3):299-307. (In Russ.)].

8. Goldblatt F, O'Neill SG. Clinical aspects of autoimmune rheumatic diseases. *Lancet.* 2013 Aug 31;382 (9894):797-808. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61499-3

9. Ruff WE, Kriegel MA. Autoimmune host-microbiota interactions at barrier sites and beyond. *Trends Mol Med.* 2015 Apr; 21(4): 233-44. doi: 10.1016/j.molmed.2015.02.006. Epub 2015 Mar 11.

10. Raza K, Gerlag DM. Preclinical inflammatory rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am.* 2014 Nov;40(4):569-80. doi: 10.1016/j.rdc.2014.07.001 Epub 2014 Sep 2.

11. Гордеев АВ, Галушко ЕА, Савушкина НМ, Лила АМ. Пародонтит – предвестник ревматоидного артрита? *Научно-практическая ревматология.* 2018;56(5):613-21. [Gordeev AV, Galushko EA, Savushkina NM, Lila AM. Is periodontitis a harbinger of rheumatoid arthritis? *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2018;56(5):613-21. (In Russ.)].

12. Галушко ЕА, Гордеев АВ. Концепция «болезни барьера органа» в патогенезе спондилоартритов. *Научно-практическая ревматология.* 2016;54(2): 199-205.

[Galushko EA, Gordeev AV. The concept of barrier organ disease in the pathogenesis of spondyloarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2016;54(2):199-205. (In Russ.)].

13. Ruff WE, Kriegel MA. Autoimmune host-microbiota interactions at barrier sites and beyond. *Trends Mol Med.* 2015 Apr; 21(4):233-44. doi: 10.1016/j.molmed.2015.02.006. Epub 2015 Mar 11.

14. Lee YH. Causal association of gut micro-biome on the risk of rheumatoid arthritis: a Mendelian randomization study. *Ann Rheum Dis.* 2020 Jan 10:annrheumdis-2019-216747. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216747. Epub ahead of print.
15. Moiseev S, Rameev V, Karovaikina E, et al. Gut microbiome in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2019 Nov 14;annrheumdis-2019-216560. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216560. Online ahead of print.
16. Costello ME, Ciccia F, Willner D, et al. Brief report: intestinal dysbiosis in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheumatol.* 2015 Mar; 67(3): 686-91.
17. Scher JU, Ubeda C, Artacho A, et al. Decreased bacterial diversity characterizes the altered gut microbiota in patients with psori-atic arthritis, resembling dysbiosis in inflammatory bowel disease. *Arthritis Rheumatol.* Jan;67(1):128-39. doi:10.1002/art.38892.
18. Stoll ML Gut microbes, immunity, and spondyloarthritis. *Clin Immunol.* 2015 Aug; 159(2):134-42. doi: 10.1016/j.clim.2015.05. 001. Epub 2015 May 9.
19. Huttenhower C, Kostic AD, Xavier RJ. Inflammatory bowel disease as a model for translating the microbiome. *Immunity.* 2014 Jun 19;40(6):843-54. doi: 10.1016/j.jimmuni.2014.05.013.
20. Van Praet L, van den Bosch FE, Jacques P, et al. Microscopic gut inflammation in axial spondyloarthritis: a multipara-metric predictive model. *Ann Rheum Dis.* 2013 Mar;72(3):414-7. doi: 10.1136/ annrheumdis-2012-202135. Epub 2012 Nov 8.
21. Telfer NR, Chalmers RJ, Whale K, et al. The role of streptococcal infection in the initiation of guttate psoriasis. *Arch Dermatol.* 1992 Jan;128:39-42.
22. Gao Z, Tseng CH, Strober BE, et al. Substantial alterations of the cutaneous bacterial biota in psoriatic lesions. *PLoS One.* 2008 Jul 23;3(7):e2719. doi: 10.1371/journal.pone.0002719
23. Castelino MS, Eyre S, Upton M, et al. The bacterial skin microbiome in psoriatic arthritis, an unexplored link in pathogenesis: challenges and opportunities offered by recent technological advances. *Rheumatology (Oxford).* 2014 May;53(5):777-84. doi: 10.1093/rheumatology/ket319. Epub 2013 Sep 24.
23. Maeda Y, Kurakawa T, Umemoto E, et al. Dysbiosis contributes to arthritis development via activation of autoreactive T cells in the intestine. *Arthritis Rheumatol.* 2016 Nov; 68(11):2646-61. doi: 10.1002/art.39783.
24. Pianta A, Arvikar S, Strle K, et al. Evidence of the immune relevance of Prevotella copri, a gut microbe, in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2017 May;69(5):964-75. doi: 10.1002/art. 40003. Epub 2017 Apr 7.

25. Scher JU, Ubeda C, Equinda M, et al. Periodontal disease and the oral microbiota in new-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2012 Oct;64(10):3083-94. doi: 10.1002/art.34539.
26. Manasson J, Blank RB, Scher JU. The microbiome in rheumatology: Where are we and where should we go? *Ann Rheum Dis.* 2020 Jun;79(6):727-33. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216631. Epub 2020 Apr 24.
27. Marotte H, Farge P, Gaudin P, et al. The association between periodontal disease and joint destruction in rheumatoid arthritis extends the link between the HLA-DR shared epitope and severity of bone destruction. *Ann Rheum Dis.* 2006 Jul;65(7):905-9. doi: 10.1136/ard.2005.036913. Epub 2005 Nov 10.
28. Garrett WS. Cancer and the microbiota. *Science.* 2015 Apr 3;348(6230):80-6. doi: 10.1126/science.aaa4972.
29. Pickard JM, Zeng MY, Caruso R, et al. Gut microbiota: role in pathogen colonization, immune responses, and inflammatory disease. *Иммунол Rev.* 2017 Sep;279(1):70-89. doi: 10.1111/imr.12567.
30. Imdad A, Nicholson MR, Tanner-Smith EE, et al. Fecal transplantation for treatment of inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Nov 13; 11(11):CD012774. doi: 10.1002/14651858.CD012774.pub2.
31. Frankel AE, Coughlin LA, Kim J, et al. Metagenomic shotgun sequencing and unbiased metabolomic profiling identify specific human gut microbiota and metabolites associated with immune checkpoint therapy efficacy in melanoma patients. *Neoplasia.* 2017 Oct;19(10):848-55. doi: 10.1016/j.neo.2017.08.004. Epub 2017 Sep 15.
32. Loomba R, Seguritan V, Li W, et al. Gut microbiome-based metagenomic signature for non-invasive detection of advanced fibrosis in human nonalcoholic fatty liver disease. *CellMetab.* 2019 Sep 3;30(3):607. doi: 10.1016/j.cmet.2019.08.002.
33. Suez J, Zmora N, Zilberman-Schapira G, et al. Post-Antibiotic Gut Mucosal Microbiome Reconstitution Is Impaired by Probiotics and Improved by Autologous FMT. *Cell.* 2018 Sep 6; 174(6):1406-23.e16. doi: 10.1016/j.cell.2018.08.047.
34. Cammarota G, Masucci L, Ianiro G, et al. Randomised clinical trial: faecal micro-biota transplantation by colonoscopy vs. vancomycin for the treatment of recurrent Clostridium difficile infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015 May;41(9):835-43. doi: 10.1111/apt.13144. Epub 2015 Mar 1.
35. Allegretti JR, Mullish BH, Kelly C, et al. The evolution of the use of faecal microbiota transplantation and emerging therapeutic indications. *Lancet.* 2019 Aug 3;394(10196): 420-31. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31266-8.

36. Sonnenburg, ED. & Sonnenburg, JL. The ancestral and industrialized gut micro-biota and implications for human health. *Nat Rev Microbiol.* 2019 Jun;17(6):383-90. doi: 10.1038/s41579-019-0191-8.

37. Bazin T, Hooks KB, Barnetche T, et al. Microbiota composition may predict anti-TNF alpha response in spondyloarthritis patients: an exploratory study. *Sci Rep.* 2018 Apr 3;8(1):5446. doi: 10.1038/s41598-018-23571-4.