

## МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА И РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ.

*Каримов Р.Н. к.м.н., зав.каф.*

*«Преคลินิกеских наук» ЕМУ Университет.*

*Каримов У.Р. студент лечебного  
факультета 2 курса ТМУ.*

**Абстрактный:** Ревматоидный артрит (РА) — это хроническое аутоиммунное заболевание, которое в первую очередь поражает суставы. Важнейшим фактором развития РА считается микробная инфекция. Изменения в составе кишечных бактерий у людей с доклинической и развитой формой РА указывают на важную роль микробиоты кишечника в иммунной дисфункции, характерной для этого заболевания. Однако механизмы, с помощью которых дисбактериоз кишечника способствует развитию РА, до конца не изучены. Кроме того, многие методы лечения РА могут влиять на разнообразие микробиоты кишечника, а значит, ее регуляция может помочь в профилактике или лечении РА. Таким образом, более глубокое понимание изменений в микробиоте кишечника, сопровождающих ревматоидный артрит, должно способствовать разработке новых терапевтических подходов. В этом мини-обзоре рассматривается влияние кишечного дисбиоза на патогенез ревматоидного артрита, выбор биомаркеров, связанных с микробиотой кишечника, для диагностики ревматоидного артрита, а также приводятся примеры перекрестной модуляции между микробиотой кишечника и некоторыми препаратами, обычно используемыми для лечения ревматоидного артрита. Кроме того, мы высказываем некоторые предположения и делаем прогнозы, которые могут помочь в будущих исследованиях.

**Abstract:** Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic autoimmune disease that primarily affects the joints. Microbial infection is considered to be the most important factor in the development of RA. Changes in the composition of intestinal bacteria in individuals with preclinical and advanced RA suggest that the gut microbiota plays a significant role in the immune dysfunction associated with this disease. However, the mechanisms by which gut dysbiosis contributes to the development of RA are not fully understood. In addition, many RA treatments can affect the diversity of the gut microbiota, which means that its regulation can help in the prevention or treatment of RA. Therefore, a better understanding of the changes in the gut microbiota that accompany rheumatoid arthritis should contribute to the development of new therapeutic approaches. This mini-review explores the impact of gut dysbiosis on the pathogenesis of rheumatoid arthritis, the selection of biomarkers related to the gut microbiota for the diagnosis of rheumatoid arthritis, and provides.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, микробиота, дисбактериоз, бактериальные пептидогликаны, микробные антигены.

**Keywords:** rheumatoid arthritis, microbiota, dysbiosis, bacterial peptidoglycans, microbial antigens.

### Введение

Ревматоидный артрит (РА) — это хроническое иммуноопосредованное заболевание, при котором нарушается работа нескольких типов иммунных клеток и сигнальных сетей, что приводит к дезадаптивному процессу восстановления тканей и, как следствие, к повреждению органов, преимущественно сосудистой системы, легких и суставов (2). РА поражает около 1 % населения во всем мире (3), а его патогенез может быть связан с генетическими факторами и факторами окружающей среды (1). В настоящее время точный патогенез РА изучен недостаточно.

Человек — одна из самых сложных микробных экосистем на планете, в которой обитает более 100 триллионов бактерий, в основном в нижних отделах кишечника. Некоторые виды кишечных бактерий могут вызывать аутоиммунные заболевания у генетически предрасположенных животных. Дисбактериоз определенных видов бактерий и изменения в метаболизме микробиоты кишечника приводят к изменениям в иммунном профиле хозяина, которые способствуют развитию ревматоидного артрита. Было высказано предположение, что механизм, с помощью которого дисбаланс кишечной микробиоты приводит к развитию ревматоидного артрита, может быть связан с регуляцией иммунной функции метаболитами, вырабатываемыми кишечными микроорганизмами. Иммунные Т- и В-клетки имеют фенотип и функции, зависящие от их расположения в слизистой оболочке, на которые влияет микробиота. В свою очередь, в синовиальной ткани пациентов с ревматоидным артритом обнаруживаются бактериальные пептидогликаны, которые могут способствовать воспалению в микроокружении сустава.

В этом мини-обзоре рассматривается роль микробиоты кишечника в патогенезе ревматоидного артрита, обобщается диагностическая ценность биомаркеров на основе кишечных микроорганизмов, а также описываются взаимные влияния микробиоты кишечника и некоторых препаратов, используемых для лечения ревматоидного артрита. Кроме того, приводятся некоторые предложения и перспективы для будущих исследований.

### Роль микробиоты кишечника в патогенезе ревматоидного артрита

Многочисленные исследования показали, что микробиота кишечника играет важнейшую роль в патогенезе ревматоидного артрита, в том числе за счет

выработки провоспалительных метаболитов, нарушения барьерной функции слизистой оболочки кишечника и молекулярной мимикрии аутоантигенов.

### **Воспалительные факторы и регуляция иммунного ответа**

В желудочно-кишечном тракте находится большинство иммунных клеток организма, и постоянное взаимодействие с кишечной микробиотой влияет на их функции и фенотипы. Кишечная микробиота обеспечивает постоянную двустороннюю коммуникацию с иммунной системой хозяина, поддерживая хрупкий баланс между патогенными инфекциями и комменсальным существованием в организме человека. Клетки врожденного иммунитета в лимфоидной ткани кишечника составляют первую линию защиты от ксенобиотиков, поступающих в организм через желудочно-кишечный тракт. Нарушение микробиоты кишечника может спровоцировать аномальную активацию клеток врожденного иммунитета, что приводит к повышению уровня провоспалительных цитокинов, в том числе интерлейкина-12 (ИЛ-12), ИЛ-23, интерферонов I типа и т. д., а также к снижению уровня противовоспалительных цитокинов, в том числе трансформирующего фактора роста бета и ИЛ-10 и т. д. Кроме того, адаптивные лимфоциты играют ключевую роль в аутоиммунных процессах, а аномальная активация Т- и В-клеток провоцирует развитие ревматоидного артрита. Патогенные микроорганизмы, вызывающие воспаление, могут изменять иммунную среду за счет чрезмерной активации врожденного иммунитета, за которой следует аномальная активация адаптивной иммунной системы. Микробные антигены могут быть представлены CD4<sup>+</sup> Т-клетки взаимодействуют с дендритными клетками и макрофагами, что приводит к дифференцировке воспалительных субтипов Т-клеток. Т-клетки 17-го типа — это подтип провоспалительных CD4<sup>+</sup> Т-клеток, для которых характерна выработка интерлейкина-17 (ИЛ-17). Регуляторные Т-клетки также происходят из CD4<sup>+</sup> Т-клеток, но обладают иммуносупрессивными свойствами и могут подавлять реакции Т-клеток 17-го типа. Исследования показали, что повышенное соотношение Th17/Treg тесно связано с ревматоидным артритом и что баланс Th17/Treg сильно зависит от микробиоты кишечника и ее метаболитов. Микробные антигены также могут вызывать чрезмерную активацию В-лимфоцитов с помощью фолликулярных Т-хелперов, которые дифференцируются в плазматические клетки и вырабатывают патогенные аутоантитела. Это может влиять на патогенез ревматоидного артрита. Таким образом, дисбактериоз кишечной микробиоты, воспалительные факторы и иммунные реакции взаимосвязаны и в совокупности влияют на развитие ревматоидного артрита.

Микробиота кишечника в патогенезе ревматоидного артрита (РА) и влияние препаратов для лечения РА на микробиоту кишечника. Изменения в составе микробиоты кишечника на разных стадиях РА. На ранней стадии заболевания повышается уровень *Prevotella copri* и *Lactobacillus*, а уровень *Bacteroidetes*, *Bifidobacteria* и *Eubacterium rectale* снижается. В активной фазе ревматоидного артрита повышается количество *Lactobacillus salivarius*, *Collinsella* и *Akkermansia*, а количество *Haemophilus* spp. снижается. Препараты для лечения ревматоидного артрита могут улучшить дисбаланс микробиоты кишечника и облегчить симптомы заболевания. К таким препаратам относятся метотрексат, сульфасалазин, гидроксихлорохин, этанерцепт и средства традиционной китайской медицины. Микробиота кишечника может приводить к повреждению эпителия и открытию парацеллюлярного пути, через который микроорганизмы проникают в эпителий и контактируют с иммунными клетками под эпителиальным слоем, что приводит к воспалению. Кроме того, бактериальные антигены способствуют активации аутореактивных иммунных клеток (В- и Т-лимфоцитов) в лимфоидных тканях, что приводит к дисбалансу между регуляторными Т-клетками (Treg) и Т-хелперами 17 (Th17), а это, в свою очередь, приводит к усилению воспалительной реакции. Активированные В-клетки вырабатывают аутоантитела (антицитруллинированные белки и ревматоидный фактор). Дисбаланс кишечной микробиоты может спровоцировать миграцию аутореактивных клеток в суставы, что приводит к повреждению хрящей и костей. Бактериальные антигены провоцируют воспаление синовиальной оболочки, привлекая в ткань лейкоциты. Аутоиммунные клетки активируют макрофаги, что приводит к выработке воспалительных цитокинов. Цитокины стимулируют выработку фибробластами матриксных металлопротеиназ (ММП) и RANKL (лиганда рецептора-активатора ядерного фактора  $\kappa$ B), которые разрушают костную и хрящевую ткань, что приводит к развитию ревматоидного артрита.

### **Дисфункция кишечного барьера**

Барьер слизистой оболочки кишечника, формируемый и поддерживаемый кишечным эпителием, служит для изоляции вредных веществ в просвете кишечника и предотвращения проникновения патогенных антигенов. У пациентов с ревматоидным артритом целостность кишечного барьера нарушена, что приводит к проникновению микробов через кишечный барьер в ткани кишечника и даже в кровотоки. Микробиота кишечника может способствовать чрезмерной активации врожденного и адаптивного иммунитета в местных тканях, что приводит к системной иммунной дисрегуляции. Кроме того, нарушение микробиоты кишечника может провоцировать миграцию

аутореактивных клеток в суставы, вызывая локальное воспаление. Аутореактивные клетки активируют макрофаги, что приводит к выработке воспалительных цитокинов. Кроме того, такие цитокины, как фактор некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкин-6 и интерлейкин-1, могут стимулировать выработку фибробластами матриксных металлопротеиназ и лиганда рецептора-активатора ядерного фактора  $\kappa$ B, которые разрушают костную и хрящевую ткань, что приводит к развитию ревматоидного артрита. Исследование показало, что *Collinsella aerofaciens*, комменсальная кишечная бактерия, которая в избытке присутствует в организме пациентов с ревматоидным артритом, снижает экспрессию белков плотных контактов в эпителиальных клетках кишечника человека и увеличивает частоту развития заболевания у трансгенных мышей с HLA-DQ8, у которых был индуцирован коллаген-индуцированный артрит (КИА), нарушая целостность слизистой оболочки кишечника. Напротив, *Faecalibacterium prausnitzii*, важный представитель комменсальной микробиоты кишечника человека, численность которого снижается у пациентов с ревматоидным артритом, поддерживает барьерную функцию кишечника, баланс Th17/Treg и оказывает значительное противовоспалительное действие. Эти данные свидетельствуют о том, что изменения в разнообразии микробиоты кишечника могут нарушать проницаемость слизистой оболочки кишечника, способствуя развитию ревматоидного артрита. могут провоцировать миграцию аутоиммунных клеток в суставы, вызывая повреждение хрящей и костей.

### Прямая регуляция микробиоты кишечника

Пробиотики, определяемые как «живые микроорганизмы, которые при употреблении в достаточном количестве приносят пользу организму хозяина», могут снижать численность патогенных бактерий, конкурируя с ними за питательные вещества и места колонизации. В то же время пробиотики могут облегчать симптомы ревматоидного артрита, вырабатывая антибиотики и укрепляя кишечный барьер, а также благотворно влияя на иммунную функцию. Исследования на крысах с артритом, вызванным адьювантом (АИА), показали, что пероральный прием *L. casei* или *L. acidophilus* уменьшает воспаление суставов, образование паннуса и разрушение хрящевой ткани. Недавно стало известно, что прием *L. casei* крысами с АИА значительно подавляет развитие артрита и защищает от потери костной массы за счет уменьшения дисбактериоза кишечной микробиоты. Однако прием добавок с *L. reuteri* и *L. rhamnosus* GG не привел к существенному снижению активности ревматоидного артрита, что позволяет предположить, что разные виды *лактобактерий* могут по-разному влиять на течение ревматоидного артрита.

Трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ) — это введение кишечной микробиоты, полученной из фекалий здорового донора, в желудочно-кишечный тракт пациента. Нормализация кишечной микробиоты с помощью ТФМ потенциально может облегчить симптомы ревматоидного артрита. Случай пациентки с рефрактерным ревматоидным артритом, успешно прошедшей лечение с помощью ТФМ, показал, что этот метод может быть весьма эффективным при лечении этого заболевания. Однако клинических исследований, посвященных эффективности ТФМ при ревматоидном артрите, пока недостаточно.

### **Косвенная регуляция микробиоты кишечника**

Базисные противовоспалительные препараты могут косвенно влиять на структуру и функции микробиоты кишечника, изменяя их, и тем самым регулировать системный иммунитет. Исследования показали, что различия в микробиоте желудочно-кишечного тракта у пациентов с ревматоидным артритом могут частично определять биодоступность и последующие клинические результаты применения метотрексата. В свою очередь, было показано, что лечение метотрексатом частично восстанавливает нормальный состав микробиоты кишечника у пациентов с ревматоидным артритом. Таким образом, микробиота кишечника может быть предиктором клинической реакции на метотрексат и влиять на эффективность лечения.

Другой базисный противовоспалительный препарат, сульфасалазин, расщепляется под действием бактериальных азоредуктаз в толстом кишечнике на сульфапиридин и месалазин. Сульфапиридин влияет на иммунную систему и, по-видимому, нормализует активность лимфоцитов, регулируя микробиоту кишечника. Исследование с участием пациентов с активным ревматоидным артритом показало, что терапия сульфасалазином привела к значительному снижению количества *Clostridium perfringens* и *Escherichia coli* в фекалиях. Кроме того, лечение сульфасалазином значительно изменило микрофлору кишечника пациентов с ревматоидным артритом, снизив общее количество аэробных бактерий, *Bacteroides* и *Escherichia coli*, а также увеличив количество *Bacillus*. Однако до сих пор не проводилось тщательного изучения влияния терапии сульфасалазином на микробиоту кишечника при ревматоидном артрите.

Было доказано, что лечение этанерцептом, антагонистом фактора некроза опухоли альфа, положительно влияет на состав микробиоты кишечника. У пациентов с ревматоидным артритом лечение этанерцептом привело к увеличению количества *цианобактерий*, в том числе представителей класса *Nostocophycidae* и отряда *Nostocales* (которые не были представлены у пациентов, ранее не получавших лечение), а также к снижению

количества *Clostridiaceae* и *дельтапротеобактерий*. У мышей линии CIA лечение этанерцептом привело к снижению численности и разнообразия микробных сообществ, увеличению количества *Escherichia* и *Shigella* и уменьшению количества *Clostridium XIVa*, *Tannerella* и *Lactobacillus*. Напротив, лечение гидроксихлорохином пациентов с ревматоидным артритом привело к увеличению численности и разнообразия кишечных бактерий, что свидетельствует о восстановлении нормальной микробиоты. Кроме того, было установлено, что количество *Faecalibacterium*, которое снижалось до начала лечения, положительно коррелировало с применением гидроксихлорохина.

Помимо лекарственных препаратов, питательные вещества, поступающие с пищей, также влияют на состав и функции микробиоты кишечника и, таким образом, могут оказывать существенное влияние на профилактику и лечение ревматоидного артрита. Пищевые волокна, которых много в вегетарианских блюдах, могут улучшить состав микробиоты кишечника у пациентов с ревматоидным артритом и уменьшить боль в суставах. Сокращение потребления углеводов может помочь восстановить баланс кишечной микрофлоры и укрепить иммунитет. Полиненасыщенные жирные кислоты омега-3 помогают поддерживать целостность кишечного барьера и взаимодействуют с иммунными клетками организма. Доказано, что низкое соотношение жирных кислот омега-3 и омега-6 способствует развитию воспалительных процессов, повышая риск развития ревматоидного артрита. Повышенное потребление натрия также может увеличить риск развития ревматоидного артрита. Исследования подтвердили, что диета с высоким содержанием соли может привести к дисбактериозу кишечной микробиоты, что способствует развитию микровоспаления и аутоиммунных процессов. Более того, несколько клинических исследований показали, что тяжесть течения ревматоидного артрита можно снизить с помощью диеты. Таким образом, более глубокое понимание взаимосвязей между микробиотой кишечника и некоторыми лекарственными препаратами или питательными веществами поможет добиться оптимального терапевтического эффекта при лечении ревматоидного артрита.

### **Перспективы и выводы**

После десятилетий исследований фундаментальная роль микробиоты кишечника в поддержании здоровья и развитии заболеваний была окончательно доказана. Таким образом, общепризнано, что микробиота кишечника может влиять практически на все аспекты жизнедеятельности организма, а ее дисрегуляция связана с нарушением иммунной толерантности и развитием ревматоидного артрита. Действительно, изменения в микробиоте кишечника могут предшествовать развитию ревматоидного артрита и быть тесно связаны с его активностью. Анализ состава микробиоты кишечника также может

предсказать предрасположенность к ревматоидному артриту и стал полезным методом прогнозирования и контроля заболеваемости. Кроме того, микробиота кишечника человека и продукты ее ферментации могут влиять на биодоступность, клиническую эффективность и токсичность широкого спектра лекарственных препаратов посредством прямых и косвенных механизмов. И наоборот, различные лекарства и активные ингредиенты нормализуют состав микробиоты кишечника, тем самым регулируя функции иммунных клеток. Несмотря на то, что при ревматоидном артрите были выявлены значительные изменения в некоторых конкретных микробных сообществах, необходимы дальнейшие исследования, чтобы прояснить роль микробиоты кишечника при ревматоидном артрите и ее влияние на механизмы действия и эффективность базисных противовоспалительных препаратов. Тем не менее появляется всё больше доказательств того, что целенаправленная модуляция микробиоты кишечника может облегчить течение ревматоидного артрита. Это позволяет предположить, что персонализированные подходы к лечению, основанные на профилях микробиома пациента, могут повысить эффективность лекарств, снизить риск токсичности и улучшить клинические результаты

#### Литература:

1. Иммунология питания. Том 13. 2022. Микробиота кишечника и ревматоидный артрит: от патогенеза до новых терапевтических возможностей. Тин Чжао. Чжаоху Се. Юаньюань Ве. Юан Чжу.
2. SKMazmanianJLРаунд. Микробиота кишечника влияет на иммунные реакции при здоровье и болезнях. *Nat Rev Immunol* (2009) 9(5):313–23. doi: 10.1038/nri2515
3. SBAбрамсонJUШер. Микробиом и ревматоидный артрит. *Nat Rev Rheumatol* (2011) 7(10):569–78. doi: 10.1038/nrrheum.2011.121