

## ЭВОЛЮЦИЯ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ АИЗ В ЭПОХУ МИКРОБИОМА

© 2019 г. И. В. Ширинский

*E-mail: valery.shirinsky@gmail.com*

*ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной  
и клинической иммунологии», Новосибирск, Россия*

**Поступила:** 15.03.2019. **Принята:** 27.03.2019

Основой современной терапии органонеспецифических аутоиммунных заболеваний (АИЗ) является использование препаратов, уменьшающих воспаление и подавляющих иммунный ответ. Эта стратегия лечения АИЗ приводит к уменьшению активности болезни на достаточно непродолжительное время и не улучшает долгосрочный прогноз. Так, анализ данных нескольких крупных когорт больных ревматоидным артритом показал, что активное использование синтетических и биологических болезнь-модифицирующих препаратов за последние 20 лет не повлияло на развитие инвалидности и не уменьшило общую смертность. Открытие и описание микробиома различных органов и тканей человека позволяет по-новому взглянуть на природу «аутоиммунных» заболеваний и предположить, что в их развитии ведущую роль играют дисбиоз и хроническая инфекция ранее малоизученными или неидентифицированными микроорганизмами. Заключается, что для разработки эффективных подходов к терапии АИЗ необходим пересмотр общих представлений об их патогенезе, учитывающих новые знания о микробиоме человека.

**Ключевые слова:** аутоиммунитет, аутоиммунные заболевания, ревматоидный артрит, микробиом

**DOI:** 10.31857/S102872210007006-1

**Адрес:** 630099, Россия, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», лаборатория клинической иммунофармакологии. Ширинский Иван Валерьевич. Тел. +7(383)2282547.

**E-mail:** ivan.shirinsky@gmail.com

**Авторы:**

**Ширинский И. В.**, д.м.н., заведующий лабораторией клинической иммунофармакологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», Новосибирск, Россия.

Теория аутоиммунитета, которая сформировалась и была принята мировым научным сообществом в 1970-е годы, являлась попыткой объяснить патогенез ряда хронических неинфекционных заболеваний. В основе теории аутоиммунитета лежит представление об утрате толерантности и формировании клеточного и гуморального иммунного ответа к собственным антигенам. Исходя из этой теории, главным подходом к лечению аутоиммунных заболеваний (АИЗ) стало использование противовоспалительных препаратов и иммуносупрессантов. Так, «золотым стандартом» лечения наиболее

распространенного органонеспецифического АИЗ, ревматоидного артрита (РА), с 1990-х годов является метотрексат, обладающий противовоспалительным действием. С начала 2000-х годов в практику вошли т.н. биологические противоревматические препараты, которые уменьшают воспаление, селективно ингибируя действие провоспалительных цитокинов, главным образом, TNF $\alpha$  и IL-6. Произошла смена взглядов на тактику лечения РА — рекомендовано как можно более раннее начало лечения, агрессивная терапия, направленная на достижение минимальной активности болезни. Широкое внедрение в практику биологических препаратов привело к тому, что в 2018 году ингибиторы TNF $\alpha$  и IL-6 вошли в двадцатку наиболее продаваемых лекарств. Несмотря на это, лонгитудинальный анализ нескольких когорт больных РА, наблюдаемых в течение последних двадцати лет, привел к неожиданным и парадоксальным результатам: 1. В 21 веке активность болезни стала меньше; 2. Частота инвалидности, вызванной РА, значительно возросла [1]; 3. Смертность,

обусловленная РА, не изменилась. Таким образом, современную, основанную на теории аутоиммунитета, терапию органонеспецифических АИЗ, в том числе РА, нельзя считать удовлетворительной. Каковы возможные причины этого? Следует отметить, что теория аутоиммунитета развилась в то время, когда человеческий организм считался относительно стерильным. Следовательно, эта теория не учитывает одно из наиболее значимых научных достижений последних 10 лет – открытие микробиома человека. В настоящее время человеческий организм рассматривается как экосистема, включающая в себя большое количество разнообразных бактерий, вирусов, грибов, бактериофагов и других микроорганизмов, обитающих во всех тканях организма, в том числе крови [2]. Число генов микробиома человека составляет десятки миллионов, что значительно больше числа генов человека (20 500). Это позволяет определить *H. Sapiens* как «суперорганизм», в котором происходит постоянное взаимодействие генов человеческого и микробного геномов.

Большинство бактерий и вирусов человеческой микробиоты являются патобионтами, т.е. при определенных условиях они способны становиться патогенами. В последние годы нарушения микробиома различных органов и тканей выявляются при все большем количестве АИЗ. Так, например, в синовиальной ткани больных РА, по сравнению с больным остеоартритом, выявлено преобладание нуклеиновых кислот бактерий *Agrobacterium*, *Comamonas*, *Kocuria*, *Meiothermus* и *Rhodoplanes*. При этом синовиальная ткань была стерильной при использовании традиционных культуральных методов [3]. Эти данные указывают на то, что «ауреактивные» клоны Т-клеток и «аутоантитела» могут быть нормальными клонами Т-клеток и антителами, направленными на микробные антигены. Можно предположить, что «аутоантитела», выявляемые при хронических «неинфекционных» заболеваниях, вырабатываются в ответ на персистенцию патогенов и/или патобионтов. Так, в недавно опубликованном исследовании у мышей, предрасположенных к АИЗ, в мезентериальных венах, лимфоузлах, печени и селезенке был обнаружен патобионт *E.gallinarium*. Наличие *E.gallinarium* сопровождалось формированием «аутоантител», активированных Т-клеток и развитию воспаления. Терапия ванкомицином приводила к уменьшению роста *E.gallinarium*, снижению выраженности воспаления и уменьшению титров антител

к двухцепочечной ДНК и  $\beta$ 2-гликопротеину [2]. Повреждение тканей антителами, направленными на микробные антигены, может быть обусловлено молекулярной мимикрией, которая является достаточно распространенным явлением. Таким образом, в последние годы стало очевидно, что теория аутоиммунитета недостаточно хорошо объясняет патогенез хронических воспалительных заболеваний. Более адекватным объяснением является формирование персистирующего иммунного ответа к антигенам измененной микробиоты и развитие «коллатерального повреждения» тканей. Основанные на теории аутоиммунитета методы иммуносупрессивной терапии временно уменьшают воспаление, что в дальнейшем приводит к усилению пролиферации патобионтов и усугублению дисбиоза. Это объясняет высокую частоту неэффективности и инфекционных осложнений при использовании иммуносупрессантов и противовоспалительных препаратов. Как предложенная модель хронических воспалительных заболеваний может повлиять на их лечение? Обсуждается несколько возможных новых подходов к терапии:

- использование антибактериальных и противовирусных средств;
- неспецифическая иммуностимулирующая терапия, направленная на эрадикацию персистирующих патогенов;
- модификация факторов внешней среды (питание, уровень физической нагрузки, стресса и т.д.), приводящих к развитию дисбиоза;
- использование модуляторов микробиома растительного происхождения, использование «функциональной еды».

Таким образом, открытие и изучение микробиома человека, его роли в развитии патологии, определяют необходимость радикального пересмотра концепции АИЗ и изменения подходов к их лечению. Это должно быть сделано как можно скорее, учитывая рост распространенности хронических воспалительных («аутоиммунных») заболеваний во всем мире, и их большое влияние на общество.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Myasoedova E., Davis J. M., Achenbach S. J., Matteson E. L., Crowson C. S. Rising Prevalence of Functional Disability in Patients with Rheumatoid Arthritis over 20 Years. *Ann Rheum Dis.* 2018;77:54
2. Proal A. D., Marshall T. G. Re-framing the theory of autoimmunity in the era of the microbiome: persistent pathogens, autoantibodies, and molecular mimicry. *Discov Med.* 2018;25(140):299–308.

3. Paise S., Valle C., Servant F., Courtney M., Burcelin R., Amar J., Lelouvier B. Comprehensive description of blood microbiome from healthy donors assessed by 16S targeted metagenomic sequencing. *Transfusion* (Paris). 2016; 56(5): 1138–47

## THE EVOLUTION OF VIEWS ON THE PATHOGENESIS OF AUTOIMMUNE DISEASES IN THE ERA OF MICROBIOME

© 2019 I. V. Shirinsky

*E-mail: ivan.shirinsky@gmail.com*

*Federal State Budgetary Scientific Institution, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russia*

**Received:** 15.03.2019. **Accepted:** 27.03.2019

The modern treatment of autoimmune diseases (AIDs) is based on the use of drugs reducing inflammation and inhibiting the immune responses. This strategy leads to the short-term reduction of disease activity but does not change long-term outcomes. Thus, analyses of several large cohorts of patients with rheumatoid arthritis (RA) showed that active use of synthetic and biological disease modifying anti-rheumatic drugs in the last 20 years did not reduce RA-related disability and all-cause mortality. The discovery of human microbiome allows to reevaluate the nature of autoimmune diseases and suggests that dysbiosis and chronic infection with previously poorly-known/unknown microorganisms are major factor for AIDs development and persistence. In conclusion, in order to develop effective treatment of AIDs we need to rethink our general views on the AIDs pathogenesis in the light of new data of human microbiome.

*Key words:* autoimmunity, autoimmune diseases, rheumatoid arthritis, microbiome

### **Author:**

**Shirinsky I.V.**, head of the laboratory of clinical immunopharmacology, Federal State Budgetary Scientific Institution, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russia.