

Концепция «болезни барьерного органа» в патогенезе спондилоартритов

Галушко Е.А., Гордеев А.В.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия
115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Елена Андреевна Галушко;
egalushko@mail.ru

Contact:
Elena Galushko;
egalushko@mail.ru

Поступила 08.02.16



Е.А. Галушко – заведующая учебно-методическим отделом с центром информационных технологий, докт. мед. наук



А.В. Гордеев – ведущий научный сотрудник лаборатории микроциркуляции и воспаления, докт. мед. наук

В настоящее время созданы предпосылки для изменения научного взгляда на этиологию и патогенез спондилоартритов (СпА). Важная роль отводится нарушению функционирования и целостности так называемых барьерных органов, выстраивающих защиту человека между его внутренней и внешней средой. Современные данные о клеточно-молекулярных механизмах патогенеза СпА позволяют ревматологам выдвинуть гипотезу о концепции «болезни барьерного органа» как доклинической стадии развития заболеваний, входящих в группу СпА. Существуют основания предполагать, что в этом процессе задействованы индивидуальные генетические и иммунные факторы, приводящие к повреждению поверхностного эпителия слизистых оболочек и эпидермиса, который служит первым защитным барьером врожденного иммунитета и находится в контакте с чрезвычайно большим количеством микроорганизмов (микробиомом) и с патоген-ассоциированными молекулярными структурами. Микробиом может оказывать влияние на доклиническую фазу болезни несколькими способами, в том числе путем изменений состава микрофлоры (дисбиоз), а также действуя в качестве мишеней иммунологической дисрегуляции.

Ключевые слова: спондилоартриты; анкилозирующий спондилит; микробиом; псориаз; воспалительные заболевания кишечника.

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

THE CONCEPT OF BARRIER ORGAN DISEASE IN THE PATHOGENESIS OF SPONDYLOARTHRITIS

Galushko E.A., Gordeev A.V.

There have been now prerequisites for changing the scientific view of the etiology and pathogenesis of spondyloarthritis (SpA). An important role is assigned to the dysfunction and disintegration of the so-called barrier organs that make protection of man between his internal milieu and the environment. An update on cellular and molecular mechanisms in the pathogenesis of SpA permits rheumatologists to offer a hypothesis of the concept of barrier organ disease as a preclinical stage of the diseases included in the SpA group. There is reason to think that this process involves individual genetic and immune factors leading to damage of the superficial epithelium of the mucosal membranes and epidermis that serves as the first protective barrier for innate immunity and is in contact with huge numbers of microorganisms (a microbiome) and with the pathogen-associated molecular patterns. The microbiome may affect the pre-clinical phase of the disease in several ways, including those to change the composition of the microflora (dysbiosis) and to act as targets for immunological dysregulation.

Key words: spondyloarthritis; ankylosing spondylitis; microbiome; psoriasis; inflammatory bowel diseases.

For reference: Galushko EA, Gordeev AV. The concept of barrier organ disease in the pathogenesis of spondyloarthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(2):199-205 (In Russ.). doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-199-205>

Несомненный и оправданный интерес исследователей к изучению проблемы расшифровки молекулярно-клеточных механизмов иммуновоспалительного патогенеза рев-

матических заболеваний (РЗ) не угасает в последнее десятилетие. И это не случайно, поскольку со временем стало очевидным, что понимание событий доклинического периода

течения болезни имеет фундаментальное значение для формирования научно обоснованных подходов к профилактике, ранней диагностике и персонализированному лечению широкого спектра потенциально смертельных РЗ, к числу которых относятся и спондилоартриты (СпА) [1–3].

Как показывают современные научные разработки в области молекулярно-клеточных технологий, иммунологии и генетики, доклиническая стадия болезни состоит из нескольких этапов. К ним относятся период генетического риска, воздействия факторов окружающей среды, а затем возникновение бессимптомной аутоиммунной реакции с развитием неспецифических клинических симптомов (таких как субклиническое воспаление кишечника, феномен Кебнера, мукостаз и т. д.), приводящих к дальнейшей активации системного иммуновоспалительного ответа и, в конечном итоге, формированию окончательных специфических клинических проявлений заболевания, входящих в диагностические критерии [4–6].

Этиология большинства системных аутоиммунных заболеваний до сих пор остается неизвестной. Однако проведенные в последние годы исследования указывают на то, что доклинический период системной аутоиммунной реакции связан с нарушением регуляции иммунных взаимодействий с синантропной микрофлорой. Она может играть ключевую роль в развитии доклинического периода течения болезни, при котором молекулярные, субклеточные или клеточные изменения в полной мере могут компенсироваться [7–9]. Появление первых неспецифических клинических признаков, пусть даже незначительных, свидетельствует об истощении компенсаторно-приспособительных механизмов и начале формирования периода развернутых клинических проявлений болезни.

Микробиом человека

Существует пять основных биотопов человека, которые обильно населены различными видами микробов: кишечник, полость рта, дыхательные пути, кожный покров и мочеполовая система. Термином «микробиом» обозначается совокупность всей микрофлоры человека. Считается, что 29% всех микробов, которые сосуществуют с человеком, находятся в кишечнике [10–12].

В 2001 г. возникло новое направление в науке — метагеномика, — занимающееся изучением метагенома человеческого организма (сравнение генетического материала бактериальных сообществ организмов людей разного возраста, пола и состояния здоровья) [13, 14]. В основе данной теории человек рассматривается как «суперорганизм», который обладает совокупностью генов — не только своих собственных, но и тех геномов микробиоты, которые обитают на теле и в теле человека. Эти микроорганизмы содержат тысячи генов, отсутствующих у человека, но влияющих на его жизнедеятельность. Традиционное секвенирование геномов (расшифровка нуклеотидных последовательностей в молекулах ДНК) полагается на культивируемые клоны культур, в то время как метагеномика исследует набор всех ДНК, находящихся в среде. Поэтому речь идет не об одном многоклеточном организме, где каждая клетка имеет один и тот же набор генов, а о множестве одноклеточных организмов с разными наборами генов [15].

Первые результаты работы международного проекта «Микробиом человека» (Human Microbiome Project — HMP), являющегося логическим развитием проекта «Геном человека» [16, 17], показали, что в определенных био-

топах разные виды микробов отвечают за аналогичные процессы. Возможно, это изменит взгляд ученых на классическую модель «Один микроб — одна болезнь», в которой ответственность за возникновение конкретного заболевания возлагается на одного представителя прокариотов.

К настоящему времени наиболее изучена микрофлора кишечника. По современным представлениям, все человечество условно разделено на три основных энтеротипа микробиома в зависимости от преобладания в нем *Bacteroides*, *Prevotella* и *Ruminococcus* [18, 19]. Важно отметить, что качественный состав микрофлоры тесно связан с возрастом человека, его генетическими особенностями, местом проживания и влиянием различных лекарств. У взрослого человека при здоровом образе жизни и сбалансированном питании энтеротип уникален и остается в стабильном состоянии [20].

Микробиом играет важную роль в поддержании гомеостаза кишечника, обеспечивая три важнейшие функции: метаболическую, защитную (иммунитет организма носителя) и алиментарную (участие в обеспечении функций иммунной системы, влияние на дифференциацию и рост клеток). В норме взаимодействие между бактериями кишечника и макроорганизмом носителя является симбиотическим [12, 19].

Результаты проекта Европейского консорциума MetaHIT, занимающегося расшифровкой генома бактерий желудочно-кишечного тракта, позволяют производить дальнейшие исследования взаимосвязей этих генов, состояния здоровья человека, развития заболеваний и его фенотипа [21]. Получены новые данные, свидетельствующие, что микробиом может оказывать влияние на доклиническую фазу болезни несколькими способами, в том числе путем отклонения в разнообразии и составе микрофлоры (дисбиоз), а также действуя в качестве мишенной иммунологической дисрегуляции [3, 22].

Появились новые доказательства, свидетельствующие в поддержку теории, что измененная синантропная микрофлора является фактором инициации и поддержания хронического воспаления при таких заболеваниях, как псориаз, воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) и СпА [8, 9, 23–26].

Микробиом кишечника и спондилоартриты

Несмотря на разработку и широкое внедрение концепции ранней диагностики недифференцированных форм СпА, основанной на классификационных критериях Международной рабочей группы по изучению анкилозирующего спондилита (ASAS), заболевания из группы СпА по-прежнему представляют нерешенную серьезную проблему для клинической практики и относятся к наиболее дискуссионным разделам ревматологии [27, 28].

При СпА, характеризующихся многогранностью клинической картины, наличием перекрестных форм и протекающих с периодами обострения и ремиссий, каждый пик обострения имеет свою доклиническую и послеклиническую фазы, связанные с активной деятельностью компенсаторно-приспособительных механизмов. Поэтому не случайно такие заболевания, как псориаз, ВЗК, увеиты, могут задолго предшествовать возникновению основных клинических (осевых и периферических) проявлений СпА [29].

По современным представлениям, в основе патогенеза СпА лежит сложное сочетание генетически детерминированных (система HLA, полиморфизм генов цитоки-

нов и др.) и приобретенных (включая эпигенетические) дефектов, «дисбаланс» иммунорегуляторных механизмов, ограничивающих патологическую активацию иммунной системы в ответ на потенциально патогенные факторы внешней среды — инфекции, нарушение микробиома кишечника, курение и др. Роль кишечника в патогенезе всех заболеваний, входящих в группу СпА, приобретает ключевое значение [30–32]. Выявлены нарушения практически во всех звеньях иммунной системы кишечника: начиная от барьерных функций эпителия и распознавания антигена, передачи сигнала дендритными клетками и сигнальными молекулами, презентации антигена HLA и заканчивая нарушением функционирования моноцитов-макрофагов, Т- и В-лимфоцитов [30, 33].

С развитием метода секвенирования были проведены ряд исследований по изучению отклонений в разнообразии микрофлоры кишечника у больных анкилозирующим спондилитом (АС), псориатическим артритом (ПсА), псориазом и ВЗК с внекишечными проявлениями [9, 23, 26, 34–36].

Наиболее ярко влияние дисбиоза на развитие болезни было показано на примере ВЗК, при которых выявляются антимикробные антитела к микроорганизмам-комменсам: *Saccharomyces erevisiae* (ASCA), *Escherichia coli* (Omp-C), *Pseudomonas fluorescens* [37], флагеллину из кластридий (Cbir) и эпитомам углеводов (ALCA, ACCA). Обращает на себя внимание тот факт, что антитела к Cbir ассоциированы не только с болезнью Крона тонкой кишки [38], но также определяются при энтеропатическом варианте СпА и у части больных АС даже без клинического поражения кишечника [24, 33].

Состав кишечной микрофлоры у больных с классическим вариантом АС, по сравнению со здоровой популяцией, также значительно отличается и характеризуется дисбиозом с увеличением количества бактерий пяти семейств: *Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae*, *Rikenellaceae*, *Porphyromonadaceae* и *Bacteroidaceae*, а также с уменьшением числа *Veilonellaceae* и *Prevotellaceae* [25]. В настоящее время отсутствуют убедительные доказательства роли конкретных бактерий (*Klebsiella pneumoniae*, *Bacteroides vulgatus*) в патогенезе АС [34, 38, 39]. Полученные данные весьма противоречивы и ставят под сомнение классическую модель изучения роли микроорганизмов: «Один микроб — одна болезнь».

Аналогичная ситуация складывается с ПсА и псориазом. Гипотезу о влиянии микроорганизмов на патогенез псориаза рассматривают с 1955 г. [40]. Продолженные в последние годы исследования показали, что у больных псориазом биоразнообразие кожи на ее здоровых участках больше, чем на участках, пораженных болезнью. Показано, что в очагах псориаза повышено количество *Streptococcus* и *Propionibacterium* [26]. И хотя не удалось выявить конкретного этиологического бактериального агента, были определены три микробные совокупности, связанные с развитием кожного псориаза, а именно: протеобактерии, актинобактерии и фирмикуты [41]. При ПсА микрофлора кишечника, так же как и у больных с кожным псориазом, оказалась менее разнообразной по сравнению со здоровой популяцией. 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*, *Ruminococcus* и *Pseudobutyrvibrio* [23, 35].

Механизмы появления этих измененных микробных сообществ (дисбиоза) при СпА остаются не до конца ясными. Есть обоснованные предположения, что в этом процессе задействованы индивидуальные генетические и иммунные факторы, приводящие к повреждению поверхностного эпителия слизистых оболочек и эпидермиса, являющегося первым защитным барьером врожденного иммунитета и находящегося в контакте с чрезвычайно большим количеством микроорганизмов (микробиомом) и их патоген-ассоциированными молекулярными структурами (pathogen-associated molecular pattern — PAMP) [8, 9, 42].

Механизмы повреждения эпителиального барьера

Известно, что спектр иммунных ответов в отношении факторов окружающей среды (микробов, чужеродных белков и т. д.) условно можно разделить на три типа — это неспецифическая резистентность, врожденный иммунитет и адаптивный иммунитет, которые так или иначе связаны между собой, но имеют определенную специфичность. В исследованиях последнего десятилетия предполагается, что не только ВЗК, псориаз, но и СпА являются заболеваниями с активированным врожденным иммунитетом, который обеспечивает ранний неспецифический ответ, опосредуемый барьерной функцией эпителия [1, 4, 5, 23, 35, 43].

Основная роль врожденного иммунитета состоит в распознавании PAMP, синтезе антибактериальных пептидов (дефенсинов) и хемокинов, организации воспалительного ответа для изоляции патогенов, их выведения, усиления апоптоза и активации специфического адаптивного иммунитета, обеспечивая ответ на повторное внедрение патогенов [44, 45].

Эффекторная функция врожденного иммунитета неспецифична, но благодаря стимулирующей активности врожденных иммунных реакций сформировавшийся адаптивный иммунитет, в свою очередь, способен активировать клетки врожденной иммунной системы [46].

Первые этапы взаимодействия с патогенами и активация воспалительного процесса стали понятными в результате открытия молекулярных структур распознавания различных типов микроорганизмов — паттерн-распознающих рецепторов (pattern recognition receptors — PRR) [45]. К ним относят трансмембранные Toll-подобные рецепторы (Toll-like receptors — TLR), а также внутриклеточные NOD-подобные рецепторы (NOD like receptors — NLR), входящие в систему CATERPILLER и обеспечивающие у здоровых людей «первую линию обороны» против патогенных микроорганизмов с поддержанием баланса между местным иммунным ответом и микробиомом [47, 48]. Эти рецепторы представляют собой структуры, закодированные в геноме человека.

В норме ингибиторные молекулы, такие как Tollip, PPAR-γ, SIGIRR или TIR8, A20, интерлейкин 10 (ИЛ10), интерферон α/β, трансформирующий фактор роста β (ТФРβ), ингибиторы циклооксигеназы 2 и др., подавляют провоспалительные механизмы, ассоциированные с функциями TLR и NLR, блокируя избыточные воспалительные реакции по отношению к аутологичной микрофлоре (дисбиозу), с развитием обратимого локального иммунного ответа [49, 50]. Поэтому в нормальных условиях отсутствует реакция на резидентную кишечную микрофлору и экспрессия в эпителиальных клетках PRR снижена или не является.

В последнее время одно из центральных мест в патогенезе СПА, псориаза и ВЗК отводят именно системе TLR [7]. Она включает экзогенные (липополисахариды, гликолипиды, липопотеины, флагеллин, ДНК бактерий и РНК вирусов) и эндогенные лиганды (фибронектин, дефенсины и др.), сами рецепторы (гены, кодирующие TLR, мРНК, белок), молекулы, осуществляющие трансдукцию сигнала (адаптерные белки), а также эффекторные молекулы, вырабатываемые в результате активации TLR и опосредующие их дальнейшие эффекты [31, 48, 49].

Все TLR используют одинаковую принципиальную схему передачи активационного сигнала в ядро. После связывания с лигандом рецептор привлекает один или несколько адапторов (MyD88, TIRAP, TRAM, TRIF), которые обеспечивают передачу сигнала с рецептора на каскад серин-треониновых киназ. Последние вызывают активацию факторов транскрипции ядерного фактора каппа-В (NF-κB), активатор протеина 1 (AP1), интерфероновые регуляторные факторы — IRF3, IRF5 и IRF7, — которые транслоцируются в ядро и индуцируют экспрессию генов-мишеней, с последующей продукцией про- и противовоспалительных цитокинов, активацией и миграцией клеток врожденной и адаптивной иммунной системы в слизистую оболочку кишечника [6, 7, 51].

В ряде исследований показано, что в толстой кишке больных СПА с субклиническим воспалением кишечника количество дендритных клеток, экспрессирующих TLR2 и TLR4, увеличивается соответственно в 2,5 и 5 раз [32, 52]. Аналогичные изменения наблюдаются и в области псориазических папул и бляшек, где не только повышена экспрессия TLR1, TLR2, TLR4, TLR5 и TLR9, но и изменена локализация TLR2 и TLR4 по сравнению со здоровой кожей [53]. Подобные изменения TLR могут быть связаны с нарушением «проницаемости» эпителиального барьера и с необходимостью усиления локального иммунного ответа [47, 54].

Подобно TLR, функциональная важность NOD-сигналов, входящих в NLR-систему, также была выявлена у пациентов со СПА. Открытие в 2001 г. нуклеотид-связывающего олигомеризующего домена, содержащего белок 2 (NOD2) и входящего в NLR-систему, явилось одним из первых доказательств важности микробно-слизистых взаимодействий в нарушении барьерных функций эпителия [55]. В кишечнике NOD2 экспрессируется в клетках Панета, которые продуцируют антимикробные пептиды (дефенсины) и лизоцим, высвобождающиеся в полость кишки и обеспечивающие физико-химические функции эпителиального барьера. CARD15 (caspase recruitment domains)/NOD2 является внутриклеточным рецептором мурамилдипептида, структуры пептидогликана стенки бактерий [53, 56]. Белок NOD2 выполняет в кишечном эпителии защитную антибактериальную функцию [19]. Проведенные исследования выявили различную степень влияния полиморфных вариантов гена *NOD2/CARD15* на восприимчивость не только к болезни Крона, но и к псориазу, хронической обструктивной болезни легких и энтеропатическому СПА [57]. Также генные мутации *NOD2/CARD15* были найдены и в некоторых случаях раннего начала саркоидоза, при синдроме Блау, характеризующемся гранулематозным воспалением с клиническими проявлениями артрита, увеита и поражением кожных покровов [9].

С другой стороны, в популяции больных с классическим вариантом АС (соответствующим модифицирован-

ным Нью-Йоркским критериям) этот ген не обнаруживается [58]. Данный факт предполагает наличие других генов чувствительности, ответственных за распознавание бактериальных лигандов [33, 58, 59], к которым может относиться ген, связанный с аутофагией, — *ATG16L1* (autophagosome-related proteins). Следует обратить внимание, что аутофагия рассматривается как один из центральных механизмов антибактериальной резистентности организма. У больных АС мутации в генах и снижение экспрессии белков аутофагии ведут к дисфункции собственно аутофагии и к дефекту киллинга бактерий, нарушению процессинга и презентации антигенов в дендритных клетках, которая предрасполагает к неадекватному ответу организма на микроорганизмы-комменсалы, а следовательно, и хроническому воспалению [33, 59]. Кроме того, аутофагия участвует в гомеостазе клеток Панета [60]. Показано, что у больных АС отмечается дисфункция клеток Панета, представляющих собой важный компонент ранних изменений в иммунной защите и характеризующих стадии субклинического воспаления кишечника с нарушением секреции дефенсинов [61, 62]. При остром субклиническом воспалении кишечника у больных АС наблюдается недостаточность выработки дефенсинов, а при хроническом — гиперсекреция этих антимикробных пептидов. Интересно, что при высокой активности болезни Крона дисфункция клеток Панета также приводит к уменьшению синтеза дефенсинов [62].

Судя по изложенным выше данным, дефекты функции рецепторов врожденной иммунной системы приводят к формированию первой фазы патологического процесса — возникновению острого воспаления кишечника с нарушением микробиома [32, 63]. Некоторые бактерии не погибают внутри макрофагов и приводят к развитию дисбиоза кишечника с формированием постоянного хронического воспаления его слизистой оболочки, опосредованно вызывая избыточную активацию Th17-клеток с дисбалансом Т-регуляторных клеток, которые могут рассматриваться как вторичное событие, направленное на компенсацию дефекта врожденного иммунитета [64, 65].

Одним из контролирующих механизмов является синтез провоспалительных и/или противовоспалительных цитокинов, функция которых заключается в ограничении продолжительности и степени воспалительного процесса для поддержания нормального уровня гомеостаза [66]. Интенсивность синтеза цитокинов может быть генетически обусловлена. Специфическое взаимодействие PRR с их лигандами через NF-κB инициирует активацию, прежде всего плейотропного цитокина фактора некроза опухоли α (ФНОα), являющегося одним из трех ведущих провоспалительных цитокинов (наряду с ИЛ1 и ИЛ6) [67, 68]. Его синтез запускается сразу после активации многих рецепторов врожденного иммунитета (в частности, TLR) [68, 69].

Хорошо известно, что биологическая активность ФНОα опосредуется связыванием его со специфическими мембранными рецепторами клеток-мишеней [70]. Рецептор I типа (ФНО-PI) с молекулярной массой 55 кДа экспрессируется почти всеми типами клеток организма и опосредует преимущественно воспалительные и цитотоксические эффекты ФНОα. Характерной особенностью ФНО-PI является наличие на С-конце так называемого домена смерти (death domain — DD), вовлеченного в ФНО-опосредованный апоптоз [71].

Рецептор II типа (ФНО-PII) с молекулярной массой 75 кДа экспрессируется главным образом клетками крови,

лимфоидными и эпителиальными клетками и участвует в реализации пролиферативных процессов [72]. Связывание ФНО α с его рецепторами приводит к активации факторов транскрипции (NF- κ B, AP-1, JNK и др.), которые в свою очередь регулируют активность нескольких генов, кодирующих синтез провоспалительных цитокинов и других медиаторов воспаления. Кроме того, ФНО α индуцирует клеточный апоптоз посредством каспаза-зависимых механизмов [73]. ФНО α оказывает воздействие на эндотелиальные клетки, нейтрофилы, лимфоциты, фибробласты, синовиоциты и многие другие клетки организма человека, что обуславливает разнообразие клинических проявлений его действия [69, 74, 75].

Гиперсекреция ФНО α в макрофагах может быть связана с широким спектром стимулов. С одной стороны, повышенный синтез является ответом на антигенную стимуляцию, вызванную бактериями, вирусами, иммунными комплексами, с другой — самих цитокинов (например, ИЛ17, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, интерферона γ и др.), гипоксии и механического микроповреждения. Кроме того, ФНО α стимулирует секрецию других провоспалительных интерлейкинов (ИЛ1, ИЛ2, ИЛ17), а также может оказывать ингибирующий эффект на противовоспалительные регуляторные механизмы (ИЛ10, простагландины, глюкокортикоиды) с дальнейшим развитием цитокинового «шторма» и формированием системного хронического воспаления. Также ФНО α активизирует коагуляцию, увеличивая молекулярную адгезию эндотелия лейкоцитов и тромбоцитов, в результате чего образуются микротромбы в сосудах микроциркуляторного русла. При этом повышается проницаемость сосудистой стенки [69, 75, 76]. Не случайно в раннем неспецифическом ответе большое значение придается эндотелиальным клеткам сосудов, а ремоделирование кровеносных и лимфатических сосудов является одним из ключевых компонентов патологического процесса при заболеваниях, связанных с вовлечением барьерных органов, включая не только СпА, псориаз, ВЗК, но и астму, хронический бронхит, хроническую обструктивную болезнь легких [77].

Таким образом, недостаточность функционирования любого из компонентов врожденного иммунного ответа (TLR, NOD-рецепторов, клеток — естественных киллеров и др.) с формированием дефекта барьерных органов (кишечник, кожа) вызывает ряд последовательных молекулярных и клеточных взаимодействий, которые ведут к активации Th17-клеток, являющейся ключевым компонентом патогенеза всех заболеваний из группы СпА [30, 65].

Заключение

Изложенные выше данные создают предпосылки для изменения научного взгляда на этиологию и патогенез СпА, в которых важная роль отводится именно нарушению функционирования и целостности так называемых барьерных органов, выстраивающих защиту человека между его внешней и внутренней средой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, Александрова ЕН, Новиков АА. Аутоиммунные ревматические заболевания: итоги и перспективы научных исследований. Научно-практическая ревматология. 2015;53(3):230-7. [Nasonov EL, Aleksandrova EN, Novikov AA. Autoimmune rheumatic diseases: Results and prospects for

Следует отметить, что впервые термин «барьерный орган» был предложен гастроэнтерологами в 2005 г. [78] при анализе различных фенотипов болезни Крона. В дальнейшем этот термин стал широко использоваться дерматологами при описании патогенетических механизмов не только псориаза, но и других заболеваний кожи (атопический дерматит, болезнь Гансена, кандидоз кожи и др.) [53]. Такое совпадение не случайно, поскольку клинический опыт ведения пациентов с ВЗК и с псориазом уже давно показал, что эти диагнозы могут быть сопутствующими, а эпидемиологические исследования продемонстрировали значительное увеличение частоты как псориаза при ВЗК, так и ВЗК при псориазе по сравнению с популяцией [79].

Современные данные о клеточно-молекулярных механизмах патогенеза СпА позволяют ревматологам выдвинуть гипотезу о концепции «болезни барьерного органа» как доклинической стадии развития заболеваний, входящих в группу СпА, в основе которой лежит нарушение иммунной толерантности к аутологичной синантропной микрофлоре у генетически предрасположенных лиц.

Формированию этой гипотезы способствовали также эпидемиологические исследования и данные регистров больных со СпА с разной длительностью и различными стадиями болезни, которые показали разнообразие фенотипических вариантов [29, 80–83]. Кроме того, такие клинические проявления с нарушением целостности «барьерных органов», как хроническое воспаление кишечника, феномен Кебнера, не входящие в классификационные критерии СпА, могут служить основой для определения потенциальных фенотипов болезни. Следует также помнить, что отдельные клинические признаки и даже развитие классической картины АС могут появиться и при ряде других заболеваний, не относящихся к СпА: саркоидозе, синдроме Блау, болезни Такаясу и, особенно, заболеваниях кишечника: болезни Уиппла, так называемом синдроме слепой петли кишечника (jejunoileal bypass), амебиазе, жирардиазе [78].

Возможно, для ревматологов дальнейшее изучение гипотезы о концепции «болезни барьерного органа» позволит не только ответить на многие дискуссионные вопросы, связанные со СпА, но и найти новые возможности для персонализированного подхода к лечению больных с недифференцированными формами СпА (как аксиальными, так и периферическими), а также улучшить методы ранней диагностики и профилактики этой группы тяжелых и социально значимых заболеваний.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

- researches. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;53(3):230-7 (In Russ.)). doi: 10.14412/1995-4484-2015-230-237
2. Новиков АА, Александрова ЕН, Насонов ЕЛ. Протеомные исследования в ревматологии. Научно-практическая

- ревматология. 2012;50(6):56-62 [Novikov AA, Aleksandrova EN, Nasonov EL. Proteomic studies in rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(6):56-62. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-1295
3. 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
4. Buckley CD, Gilroy DW, Serhan CN, et al. The resolution of inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(1):59-66. doi: 10.1038/nri3362
5. Goldblatt F, O'Neill SG. Clinical aspects of autoimmune rheumatic diseases. *Lancet*. 2013;382:797-808. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61499-3
6. Cho JH, Gregersen PK. Genomics and the multifactorial nature of human autoimmune disease. *New Engl J Med*. 2011;365:1612-23. doi: 10.1056/NEJMr1100030
7. Kuhn KA, Pedraza I, Demoruelle K. Mucosal immune responses to microbiota in the development of autoimmune disease. *Rheum Dis Clin N Am*. 2014;40:711-25. doi: 10.1016/j.rdc.2014.07.013
8. Kriegel MA. Self or non-self? The multifaceted role of the microbiota in immune-mediated diseases. *Clin Immunol*. 2015 Aug;159(2):119-21. doi: 10.1016/j.clim.2015.05.010
9. Costello ME, Robinson PC, Benham H, Brown MA. The intestinal microbiome in human disease and how it relates to arthritis and spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2015 Apr;29(2):202-12. doi: 10.1016/j.berh.2015.08.001
10. Backhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, et al. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science*. 2005;307:1915-20. doi: 10.1126/science.1104816
11. Consortium HMP. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012;486:207-14. doi: 10.1038/nature11234
12. Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010;464:59-65. doi: 10.1038/nature08821
13. Clarridge III JE. Impact of 16S rRNA gene sequence analysis for identification of bacteria on clinical microbiology and infectious diseases. *Clin Microbiol Rev*. 2004;17(4):840-62. doi: 10.1128/CMR.17.4.840-862.2004
14. Huse SM, Dethlefsen L, Huber JA, et al. Exploring microbial diversity and taxonomy using SSU rRNA hypervariable tag sequencing. *PLoS Genet*. 2008;4(11):e1000255. doi: 10.1371/journal.pgen.1000255
15. Morgan XC, Segata N, Huttenhower C. Biodiversity and functional genomics in the human microbiome. *Trends Genet*. 2013;29:51-8. doi: 10.1016/j.tig.2012.09.005
16. Group TNHW, Peterson J, Garg S, et al. The NIH human microbiome project. *Genome Res*. 2009;19(12):2317-23. doi: 10.1101/gr.096651.109
17. Caporaso JG, Lauber C, Costello E, et al. Moving pictures of the human microbiome. *Genome Biol*. 2011;12(5):R50. doi: 10.1186/gb-2011-12-5-r50
18. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011;473:174-80. doi: 10.1038/nature09944
19. Koren O, Knights D, Gonzalez A, et al. A guide to enterotypes across the human body: meta-analysis of microbial community structures in human microbiome datasets. *PLoS Comput Biol*. 2013;9(1):e1002863. doi: 10.1371/journal.pcbi.1002863
20. Gomez A, Luckey D, Taneja V. The gut microbiome in autoimmunity: Sex matters. *Clin Immunol*. 2015 Aug;159(2):154-62. doi: 10.1016/j.clim.2015.04.016. Epub 2015 May 6.
21. Knights D, Ward TL, McKinlay CE, et al. Rethinking «enterotypes». *Cell Host Microbe*. 2014;16(4):433-7. doi: 10.1016/j.chom.2014.09.013
22. 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
23. Stoll ML. Gut microbes, immunity, and spondyloarthritis. *Clin Immunol*. 2015;159(2):134-42. doi: 10.1016/j.clim.2015.05.001
24. Huttenhower C, Kostic AD, Xavier RJ. Inflammatory bowel disease as a model for translating the microbiome. *Immunity*. 2014;40:843-54. doi: 10.1016/j.immuni.2014.05.013
25. Costello ME, Ciccio F, Willner D, et al. Intestinal dysbiosis in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2014 Nov 21. doi: 10.1002/art.38967. [Epub ahead of print].
26. 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
27. Эрдес ШФ. Является ли псориазический артрит действительно псориазическим? Научно-практическая ревматология. 2014;52(6):678-81 [Erdes SF. Is psoriatic arthritis really psoriatic? *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(6):678-81 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-678-681
28. Lekpa FK, Wendling D, Claudepierre P. Spondyloarthritis: criteria, limitations, and perspectives throughout history. *Joint Bone Spine*. 2014;18(6):759-65. doi: 10.1016/j.jbspin.2015.02.017
29. Wendling D, Claudepierre P, Prati C, Dougados M. Spondyloarthritis: A concept or a disease? *Joint Bone Spine*. 2015;82(6):387-9. doi: 10.1016/j.jbspin.2015.06.006
30. Насонов ЕЛ, 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 = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(3):299-307 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-299-307
31. Jacques P, van Praet L, Carron P, et al. Pathophysiology and role of the gastrointestinal system in spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012 Aug;38(3):569-82. doi: 10.1016/j.rdc.2012.08.012
32. Schaeferbeke T, Truchetet ME, Richez C. Gut metagenome and spondyloarthritis. *Joint Bone Spine*. 2013 Jul;80(4):349-52. doi: 10.1016/j.jbspin.2013.02.005
33. Van Praet L, van den Bosch FE, Jacques P, et al. Microscopic gut inflammation in axial spondyloarthritis: a multiparametric predictive model. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(3):414-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202135
34. Costello M-E, Ciccio F, Willner D, et al. Brief report: intestinal dysbiosis in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2015;67(3):686-91. doi: 10.1002/art.38967
35. Scher JU, Ubeda C, Artacho A, et al. Decreased bacterial diversity characterizes the altered gut microbiota in patients with psoriatic arthritis, resembling dysbiosis in inflammatory bowel disease. *Arthritis Rheum*. 2015;67(1):128-39. doi: 10.1002/art.38892
36. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2012;491(7422):119-24. doi: 10.1038/nature11582
37. Quinton JF. Anti-saccharomyces cerevisiae mannan antibodies combined with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in inflammatory bowel disease: prevalence and diagnostic role. *Gut*. 1998;42:788-91. doi: 10.1136/gut.42.6.788
38. Targan SR. Antibodies to CBir1 flagellin define a unique response that is associated independently with complicated Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2005;128:2020-8. doi: 10.1053/j.gastro.2005.03.046
39. Rashid T, Ebringer A. Ankylosing spondylitis is linked to Klebsiella the evidence. *Clin Rheumatol*. 2007;26(6):858-64. doi: 10.1007/s10067-006-0488-7
40. Telfer NR, Chalmers RJ, Whale K, Colman G. The role of streptococcal infection in the initiation of guttate psoriasis. *Arch Dermatol*. 1992;128:39-42. doi: 10.1001/archderm.1992.01680110049004
41. Castellino M, 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;53:777-84. doi: 10.1093/rheumatology/kt319
42. Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell*. 2014;157:121-41. doi: 10.1016/j.cell.2014.03.011
43. Abreu MT, Fukata M, Breglio K. Innate immunity and its implications on pathogenesis of inflammatory bowel disease. In: Targan SR, Shanahan F, Karp LC, eds. Inflammatory bowel disease. Oxford: Blackwell Publishing Ltd.;2010. P.64-81.

44. Lande R, Gregorio J, Facchinetti V, et al. Plasmacytoid dendritic cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide. *Nature*. 2007;449:564-9. doi: 10.1038/nature06116
45. Sato S, St-Pierre C, Bhaumik P, Nieminen J. Galectins in innate immunity: dual functions of host soluble β -galactosidase-binding lectins as damage-associated molecular patterns (DAMPs) and as receptors for pathogen-associated molecular patterns (PAMPs). *Immunol Rev*. 2009;230:172. doi: 10.1111/j.1600-065X.2009.00790.x
46. Pancer Z, Cooper MD. The evolution of adaptive immunity. *Annu Rev Immunol*. 2006;24:497. doi: 10.1146/annurev.immunol.24.021605.090542
47. Fukata M, Vamadevan AS, Abreu MT. Toll-like receptors (TLRs) and Nod-like receptors (NLRs) in inflammatory disorders. *Semin Immunol*. 2009;21:242. doi: 10.1016/j.smim.2009.06.005
48. Kawai T, Akira S. Pathogen recognition with Toll-like receptors. *Curr Opin Immunol*. 2005;17:338. doi: 10.1016/j.coi.2005.02.007
49. Ting JP, Kastner DL, Hoffman HM. CATERPILLERS, pyrin and hereditary immunological disorders. *Nat Rev Immunol*. 2006;6:183. doi: 10.1038/nri1788
50. Jha S, Ting JP-Y. Inflammasome-associated nucleotide-binding domain, leucinerich repeat proteins and inflammatory diseases. *J Immunol*. 2009;183:7623. doi: 10.4049/jimmunol.0902425
51. Blander JM, Medzhitov R. Toll-dependent selection of microbial antigens for presentation by dendritic cells. *Nature*. 2006;440:808. doi: 10.1038/nature04596
52. Broot H, Peppelenbosch MP, Hommes DW. Immunology of Crohn's disease. *Ann NY Acad Sci*. 2006;1072:135-54. doi: 10.1196/annals.1326.039
53. Mattozzi C, Richetta AG, Cantisani C, et al. Psoriasis: new insight about pathogenesis, role of barrier organ integrity, NLR/CATERPILLER family genes and microbial flora. *J Dermatol*. 2012 Sep;39(9):752-60. doi: 10.1111/j.1346-8138.2012.01606
54. Bos JD. Psoriasis, innate immunity, and gene pools. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56(3):468-71. doi: 10.1016/j.jaad.2006.12.006
55. Biswas A, Petnicki-Ocwieja T, Kobayashi KS. Nod2: a key regulator linking microbiota to intestinal mucosal immunity. *J Mol Med (Berl)*. 2012;90:15-24. doi: 10.1007/s00109-011-0802-y. Epub 2011 Aug 23.
56. Strober W, Asano N, Fuss I, et al. Cellular and molecular mechanisms underlying NOD2 risk-associated polymorphisms in Crohn's disease. *Immunol Rev*. 2014;260:249-60. doi: 10.1111/imr.12193
57. Laukens D, Peeters H, Marichal D, et al. CARD15 gene polymorphisms in patients with spondyloarthropathies identify a specific phenotype previously related to Crohn's disease. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:930-5. doi: 10.1136/ard.2004.028837
58. Faustini F, Zoli A, Ferraccioli GF. Immunologic and genetic links between spondylarthropathies and inflammatory bowel diseases. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2009 Mar;13 Suppl 1:1-9.
59. Peluso R, Di Minno MN, Iervolino S, et al. Enteropathic spondyloarthritis: from diagnosis to treatment. *Clin Dev Immunol*. 2013;2013:631408. doi: 10.1155/2013/631408
60. Benjamin JL, Sumpter R Jr, Levine B, et al. Intestinal epithelial autophagy is essential for host defense against invasive bacteria. *Cell Host Microbe*. 2013;13(6):723-34. doi: 10.1016/j.chom.2013.05.004
61. Ciccio F, Accardo-Palumbo A, Rizzo A, et al. Evidence that autophagy, but not the unfolded protein response, regulates the expression of IL-23 in the gut of patients with ankylosing spondylitis and subclinical gut inflammation. *Ann Rheum Dis*. 2013;73(8):1566-74. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202925
62. Ciccio F, Bombardieri, Rizzo A, et al. Over-expression of paneth cell-derived anti-microbial peptides in the gut of patients with ankylosing spondylitis and subclinical intestinal inflammation. *Rheumatology*. 2010;49:2076-83. doi: 10.1093/rheumatology/keq239
63. Lee YK, Mazmanian SK. Has the microbiota played a critical role in the evolution of the adaptive immune system? *Science*. 2010;330:1768-73. doi: 10.1126/science.1195568
64. Ciccio F, Accardo-Palumbo A, Giardina A, et al. Expansion of intestinal CD4+CD25(high) Treg cells in patients with ankylosing spondylitis: a putative role for interleukin-10 in preventing intestinal Th17 response. *Arthritis Rheum*. 2010;62:3625-34. doi: 10.1002/art.27699
65. Shih VF, Cox J. Homeostatic IL-23 receptor signaling limits Th17 response through IL-22-mediated containment of commensal microbiota. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014 Sep 23;111(38):13942-7. doi: 10.1073/pnas.1323852111
66. Miossec P, Korn T, Kuchroo VK. Interleukin17 and type 17 helper T cells. *N Engl J Med*. 2009;361:888-98. doi: 10.1056/NEJMra0707449
67. Эрдес ШФ, Волнухин ЕВ, Галушко ЕА. Лечение больных анкилозирующим спондилитом в реальной практике врача-ревматолога в России. Научно-практическая ревматология. 2013;51(1):15-20 [Erdes SF, Volnuhin EV, Galushko EA. Treatment in patients with ankylosing spondylitis in the real clinical practice of a rheumatologist in Russia. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(1):15-20 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1195
68. Borish LC, Steinke JW. Cytokines and chemokines. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111:460-75. doi: 10.1067/mai.2003.108
69. Sedger LM, McDermott MF. TNF and TNF-receptors: From mediators of cell death and inflammation to therapeutic giants – past, present and future. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2014 Aug;25(4):453-72. doi: 10.1016/j.cytogr.2014.07.016
70. Bazzoni F, Beutler B. Tumor necrosis factor ligand and receptor families. *N Engl J Med*. 1996;334(26):1717-25. doi: 10.1056/NEJM199606273342607
71. Tartaglia LA, Weber RF, Figari IS, et al. The two different receptors for tumor necrosis factor mediate distinct cellular responses. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1991;88:9292-6. doi: 10.1073/pnas.88.20.9292
72. Carpentier I, Coornaert B, Beyaert R. Function and regulation of tumor necrosis factor type 2. *Curr Med Chem*. 2004;11:2205-12. doi: 10.2174/0929867043364694
73. Gupta S, Gollapudi S. Molecular mechanisms of TNF-alpha-induced apoptosis in aging human T cell subsets. *Int J Biochem Cell Biol*. 2005;37(5):1034-42. doi: 10.1016/j.biocel.2004.08.013
74. Grell M, Douni E, Wajant H, et al. The transmembrane form of tumor necrosis factor is the prime activating ligand of the 80 kDa tumor necrosis factor receptor. *Cell*. 1995;83:793-802. doi: 10.1016/0092-8674(95)90192-2
75. Van Hauwermeiren F, Vandenbroucke RE, Grine L, et al. TNFR1-induced lethal inflammation is mediated by goblet and Paneth cell dysfunction. *Mucosal Immunol*. 2015 Jul;8(4):828-40. doi: 10.1038/mi.2014.112
76. Chan FK, Chun HJ, Zheng L, et al. A domain in TNF receptors that mediates ligand-independent receptor assembly and signaling. *Science*. 2000;288:2351-4. doi: 10.1126/science.288.5475.2351
77. Le CT, Laidlaw G, Morehouse CA, et al. Synergistic actions of blocking angiopoietin-2 and tumor necrosis factor- α in suppressing remodeling of blood vessels and lymphatics in airway inflammation. *Am J Pathol*. 2015 Nov;185(11):2949-68. doi: 10.1016/j.ajpath.2015.07.010
78. Schreiber S, Rosenstiel P, Albrecht M, et al. Genetics of Crohn disease, an archetypal inflammatory barrier disease. *Nat Rev Genet*. 2005;6:376-88. doi: 10.1038/nrg1607. PMID:15861209
79. Skroza N, Proietti I, Pampena R, et al. Correlations between psoriasis and inflammatory bowel diseases. *Biomed Res Int*. 2013;2013:983902. doi: 10.1155/2013/983902. Epub 2013 Jul 21.
80. D'Agostino MA, Aegerter P, Dougados M, et al. Three phenotype profiles are revealed by cluster analysis in early inflammatory back pain suggestive of spondyloarthritis (spa). Results from the devenirs des spondyloarthropathies indifferenciees recentes (DESIR) cohort. *Ann Rheum Dis* 2012;71:411. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-eular.2746
81. Baeten D, Breban M, Lories R, et al. Are spondylarthritides related but distinct conditions or a single disease with a heterogeneous phenotype? *Arthritis Rheum*. 2013;65:12-20. doi: 10.1002/art.37829
82. Richette P, Tubach F, Breban M, et al. Psoriasis and phenotype of patients with early inflammatory back pain. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:566-71. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201610
83. Machado P, Landewe R, Braun J, et al. Ankylosing spondylitis patients with and without psoriasis do not differ in disease phenotype. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1104-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202922