

І. Ю. Головач<sup>1</sup>, Є. Д. Єгудіна<sup>2</sup><sup>1</sup> Клінічна лікарня «Феофанія» Державного управління справами, Київ<sup>2</sup> Дніпропетровська державна медична академія, Дніпро

## Роль кишкової мікробіоти в патофізіології спондилоартритів. Досягнення в терапевтичній корекції мікробіому

Розширюється уявлення про механізми впливу мікробіоти за межами її первинної локалізації (слизова оболонка кишечника) на інші органи і системи. Бактерії, наявні в кишечнику, значно впливають на імунну систему носія як на місцевому, так і на віддаленому рівні. Як відомо, мікробіом кишечника відіграє певну роль у патогенезі запальних захворювань кишечника. Є багато спільних клінічних виявів запальних захворювань кишечника і спондилоартриту. Клінічний оверлап разом з подібною генетикою між цими захворюваннями передбачає можливий спільний патогенетичний механізм, який, імовірно, зумовлений станом мікробіоти кишечника. Розглянуто докази ролі мікробіому в етіології та патогенезі спондилоартриту. Висвітлено парадигми лікування, спрямовані на зміну мікробіоти кишечника при спондилоартриті.

**Ключові слова:** мікробіом, анкілозуювальний спондиліт, спондилоартрит, HLA-B27, патогенез, трансплантація фекальної мікробіоти.

В останні десятиліття не згасає інтерес дослідників до вивчення молекулярно-клітинних механізмів імунозапального патогенезу ревматичних захворювань. І це не випадково, оскільки розуміння процесів доклінічного перебігу хвороби має важливе значення для наукового обґрунтування підходів до профілактики, ранньої діагностики та персоніфікованого лікування широкого спектра ревматичних захворювань, зокрема спондилоартритів. Доклінічна стадія хвороби складається з кількох етапів: період генетичного ризику, вплив чинників довкілля, а потім виникнення безсимптомної автоімунної реакції з розвитком неспецифічних клінічних симптомів, які призводять до подальшої активації системної імунозапальної відповіді і, зрештою, до формування остаточних специфічних клінічних виявів захворювання, котрі належать до діагностичних критеріїв [9, 21].

Етіологія більшості системних автоімунних захворювань досі невідома. Однак проведені останніми роками дослідження вказують на те,

що доклінічний період системної автоімунної реакції пов'язаний з порушенням регуляції імунної взаємодії із синантропною мікрофлорою. Вона може відігравати ключову роль у розвитку доклінічного періоду хвороби, при якому молекулярні, субклітинні або клітинні зміни можуть компенсуватися, а також у патофізіологічних механізмах, розвитку автоімунного запалення, клінічних виявах хвороби, посиленні патологічного процесу, поганій відповіді на лікування [30, 31].

### Що таке мікробіом?

Мікробіом — це термін, який використовують для опису величезної спільноти генетичних елементів мікроорганізмів. Мікробіота людини є сукупністю мікробіоценозів, які колонізують шкіру, дихальну систему, шлунково-кишковий тракт і сечостатеву систему, контактують із довкіллям. Загальна чисельність клітин мікробних популяцій становить приблизно 100 трильйонів [60]. До складу спільноти мікроорганізмів входять гриби, віруси, найпростіші, бактерії. Останні є найбільш дослідженою групою у цій екосистемі з відносно більшою функціональною ха-

рактеристикою [60]. Функції мікробіому різноманітні, зокрема участь у багатьох важливих метаболічних процесах, пов'язаних з розвитком і дозріванням слизової оболонки, системним імунітетом та розвитком автоімунної відповіді [56]. Незважаючи на те, що мікробіомічний профіль кишечника відрізняється у різних індивідумів, існує загальний патерн, поділений на підцарства, таксономічні групи, сімейства, види та рід [16]. Дані, отримані за допомогою методу секвенування нового покоління, дали змогу краще схарактеризувати мікробіом кишечника людини. Детальний аналіз нуклеотидних послідовностей за допомогою секвенування гена 16S-рибосомальної РНК ампліфікованих бактеріальних нуклеїнових кислот, отриманих з фекалій або біоптатів слизової оболонки кишечника [70], доповнений даними метагеномного секвенування, дав змогу отримати загальне уявлення про мікробне різноманіття.

Є 9 основних видів бактерій з чотирма переважаючими філами: анаеробні *Firmicutes* (50–75 %, зокрема *Clostridia*), *Bacteroidetes* (10–50 %, зокрема *Bacteroides*, *Prevotella* і *Porphyromonas*), *Proteobacteria* (< 1 %, зокрема *Escherichia coli*), *Actinobacteria* (1–10 %, зокрема біфідобактерії). Найбільш вивчено мікрофлору кишечника. Описано 3 енетротипи мікробіому, які характеризують здоровий організм, залежно від переважання в ньому *Bacteroides*, *Prevotella* і *Ruminococcus* [3, 29]. На шкірі найчастішими бактеріями є види *Actinobacteria* та *Proteobacteria*. У зубах, зокрема, представлені *Porphyromonas gingivalis*. Зуби можуть відрізнятись за мікробіотою.

Якісний склад мікрофлори тісно пов'язаний з віком людини, його генетичними особливостями, місцем проживання та впливом різних препаратів. Мікробіом відіграє важливу роль у підтримці гомеостазу кишечника, забезпечуючи три найважливіші функції: метаболічну, захисну (імунітет макроорганізму) і аліментарну (участь в забезпеченні функцій імунної системи, вплив на диференціацію та ріст клітин). У нормі взаємодія між бактеріями кишечника і макроорганізмом є симбіотичною [29, 46].

Результати проекту Європейського консорціуму MetaHIT, який займається розшифруванням генома бактерій шлунково-кишкового тракту, дають підставу проводити дослідження взаємозв'язків генів, стану здоров'я людини, розвитку захворювань і його фенотипу [28]. Отримано нові дані, які свідчать, що мікробіом може впливати на доклінічну фазу хвороби кількома способами: зміна складу мікрофлори (дисбіоз), мішень імунологічної дисрегуляції [48, 49].

Отримано нові докази того, що змінені синантропна мікрофлора є чинником ініціації та підтримки хронічного запалення при таких захворюваннях, як псоріаз, запальні захворювання кишечника (ЗЗК) і спондилоартрит [12, 23, 30, 61].

У сироватці хворих на ЗЗК виявлено кілька антитіл до коменсальних бактерій, що підтверджує гіпотезу підвищеної чутливості основного захворювання до цих мікроорганізмів. Це антитіла проти CBir1 flagellin, IgA та IgG анти-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCAs), IgA-антитіла проти білка зовнішньої мембрани *E. coli*, IgA-антитіла проти *Pseudomonas fluorescens*. Установлено зв'язок цих антитіл з перинуклеарними антинейтрофільними цитоплазматичними антитілами (pANCA) [33], що також підтверджує зв'язок між автоімунною патологією і станом мікробіоти кишечника.

Спондилоартрити — це група клінічно та генетично споріднених порушень, які характеризуються хронічним запаленням осьового скелета (сакроілеїт та спондиліт), периферичних суглобів та/або наявністю ентезитів. У 2009 р. Assessment of Spondyloarthritis International Society (ASAS) запропонував нові класифікаційні критерії для осьового та периферичного спондилоартриту. Визнано, що аксіальний спондилоартрит поєднує як рентгенографічні, так і нерентгенографічні форми, а периферичний спондилоартрит — реактивний артрит, спондилоартритичний варіант псоріатичного артриту, ювенільний спондилоартрит (ентезит-пов'язаний артрит), артрит, пов'язаний із ЗЗК та інші форми артриту, які відповідають критеріям спондилоартриту (недиференційовані форми спондилоартриту) [43]. Це так звані клінічні фенотипи спондилоартриту. З часом стало очевидно, що ці захворювання взаємопов'язані з урахуванням клінічних характеристик, обтяженого спадкового анамнезу та генетичної схильності. Як відомо, анкілозивний спондиліт (АС) є прототипом спондилоартриту. Це захворювання характеризується запаленням осьового скелета, тобто сакроілеальних суглобів (вони зазвичай утягуються першими) та хребта (спондиліт), з/без периферійного артриту або ентезиту.

Загальноновизнано, що спондилоартрит зумовлений хронічною запальною реакцією, яка розвивається у генетично схильних до цього пацієнтів, але основна причина патологічного процесу досі не відома. Згідно із сучасними уявленнями, в основі патогенезу спондилоартриту лежить складне поєднання генетично детермінованих (система HLA, поліморфізм генів цитокінів) і набутих (зокрема епігенетичних) дефектів, «дисбаланс» імунорегуляторних механізмів, які об-

межують патологічну активацію імунної системи у відповідь на потенційно патогенні чинники довкілля — інфекції, порушення мікробіому кишечника, тютюнокуріння тощо. Роль кишечника у патогенезі всіх захворювань, котрі належать до групи спондилоартриту, є ключовою [13, 54]. Виявлено порушення практично в усіх ланках імунної системи кишечника: від бар'єрних функцій епітелію і розпізнавання антигену, передачі сигналу дендритними клітинами та сигнальними молекулами, презентації антигену HLA до порушення функціонування моноцитів-макрофагів, T- і В-лімфоцитів [32, 55].

В огляді обговорюються докази участі мікробіому у патогенетичних побудовах спондилоартриту. Дані отримано у клінічних дослідженнях та дослідженнях на тваринах. Використано наукові бази CENTRAL, MEDLINE, PubMed и Embase. Проведено систематичний огляд літератури за 1992—2018 рр. Розглянуто питання щодо зміни мікробіоти кишечника як інноваційної та перспективної форми лікування спондилоартриту.

### Мікробіом кишечника і спондилоартрити

З розвитком методу секвенування було проведено низку досліджень змін мікрофлори кишечника у хворих на АС, псоріатичний артрит, псоріаз і ЗЗК з позакишковими виявами [26].

У клініці та патогенезі ЗЗК та спондилоартриту можна знайти багато доказів співіснування цих захворювань, що дає підставу припустити існування загального патогенетичного механізму. Найяскравіше вплив дисбіозу на розвиток хвороби показано на прикладі ЗЗК, при яких виявляють антимікробні антитіла до мікроорганізмів коменсалів: *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA), *E. coli* (Omp-C), *Pseudomonas fluorescens* [47], флагеліну клостридій (Cbir) і епітопів вуглеводів (ALCA, ACCA). Вартий уваги той факт, що антитіла до Cbir асоційовані не лише з хворобою Крона (ХК) тонкої кишки [63], а й з ентеропатичним варіантом спондилоартриту. У частини хворих на АС їх виявляють навіть без клінічного ураження кишечника [23, 55]. Рід *Dialister* пов'язаний із активністю захворювання: наявність цього мікроорганізму тісно корелювала з активністю АС за шкалою ASDAS: більший вміст *Dialister* спостерігали у біоптатах за наявності запалення, тоді як у здорових осіб його не було [55, 64].

Отримано цікаві дані про те, що у пацієнтів зі спондилоартритом виявляли втричі більшу кількість *Ruminococcus gnavus* порівняно з пацієнтами з ревматоїдним артритом і здоровими особами [8]. Раніше повідомляли про значне заселення кишечника цим збудником лише у паці-

єнтів із ЗЗК [44]. Подальші дослідження виявили, що *Ruminococcus gnavus* був найпоширенішим мікроорганізмом у підгрупі пацієнтів зі спондилоартритом з анамнезом ЗЗК [8].

У 60—70 % пацієнтів зі спондилоартритом за допомогою мікроскопії виявлено зміни кишечника, подібні до таких при ХК [36]. Склад кишкової мікрофлори у хворих з класичним варіантом АС порівняно зі здоровою популяцією також значно відрізняється і характеризується дисбіозом зі збільшенням кількості бактерій п'яти сімейств: *Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae*, *Rikenellaceae*, *Porphyromonadaceae* і *Bacteroidaceae* та зменшенням кількості бактерій *Veilonellaceae* і *Prevotellaceae* [11]. Інше дослідження показало, що протягом 5 років у понад 26 % хворих на спондилоартрит розвивається клінічне ЗЗК [69], і, навпаки, осьовий спондилоартрит, визначений за допомогою критеріїв ASAS, спостерігається у 19—20 % хворих на ЗЗК [58]. Надзвичайно цікавим є той факт, що ремісія суглобового запалення прямо пропорційно корелювала зі зменшенням запалення у кишечнику, а хронічний артрит був пов'язаний з його персистенцією [14]. У пацієнтів зі спондилоартритом та хронічним запаленням кишечника спостерігали збільшення інцидентів загострення аксіального спондилоартриту порівняно з особами з нормальною гістологічною картиною у біоптатах кишечника [20, 68]. Ступінь запалення кишечника при спондилоартриті був пов'язаний із молодим віком, чоловічою статтю та високою активністю захворювання за величиною індексу активності захворювання (BASDAI), а також з обмеженою рухливістю хребта за величиною індексу функціональних порушень (BASFI) [68]. У більшості хворих на АС спостерігається збільшення рівня кальпротектину — маркера кишкового запалення [27].

Виявлено тісний взаємозв'язок між ЗЗК та спондилоартритом. Так, проведення систематичної ілеоколоноскопії продемонструвало, що майже половина хворих на спондилоартрит мали мікроскопічні ознаки запалення кишечника без клінічних симптомів ураження шлунково-кишкового тракту [50]. Найчастіше при спондилоартриті у патологічний процес залучаються клубова кишка, її термінальний відділ та ілеоцекальний кут. Два види запалення можна виділити за гістопатологічними характеристиками, а не за тривалістю захворювання: гострий тип, який нагадує інфекційний ентероколіт (гранулоцитарна інфільтрація з нормальною структурою слизової оболонки), і хронічний тип з порушенням архітекτονіки слизової оболонки та хронічним лім-

фоплазматичним клітинним інфільтратом у слизовій оболонки кишечника [66].

У хворих на псоріаз біорізноманіття на здорових ділянках шкіри більше, ніж на ділянках, уражених хворобою. Доведено, що у вогнищах псоріазу збільшена кількість *Streptococcus* і *Propionibacterium* [19]. І хоча не вдалося виявити конкретного етіологічного бактеріального агента, встановлено три мікробні сукупності, пов'язані з розвитком шкірного псоріазу, а саме: протеобактерії, актинобактерії та фірмікути [1]. При псоріатичному артриті мікрофлора кишечника, так само, як і у хворих зі шкірним псоріазом, виявилася менш різноманітною порівняно зі здоровою популяцією. Однак лише у пацієнтів із псоріатичним артритом були ознаки, характерні для хворих із ЗЗК. Відносно меншу різноманітність мікробіоти кишечника виявлено у хворих на псоріатичний артрит: зниження концентрації *Akkermansia muciniphila* та *Ruminococcus* sp., вміст яких також зменшений при ЗЗК [62]. У дослідженні R. Scarpa і співавт. виявлено, що у 60 % пацієнтів із псоріатичним спондилоартритом наявне мікроскопічне запалення кишечника за відсутності клінічних симптомів [53].

У хворих на спондилоартрит при біопсії кишечника виявлено гістологічні зміни (наприклад, саркоїдні гранульоми, афтоїдні виразки, мікрогранульоми), подібні до тих, які спостерігаються при ХК, що свідчить про те, що це мікроскопічне запалення може становити собою ранню субклінічну форму ХК. На користь цього припущення свідчить той факт, що хворі на спондилоартрит із хронічним мікроскопічним запаленням кишечника мають підвищений ризик (до 20 %) розвитку тяжкої ХК з вираженими клінічними виявами [67]. Подальші дослідження продемонстрували, що запалення кишечника та суглобів взаємопов'язані. Так, ремісія суглобового запалення збігалася з ремісією запалення кишечника. В усіх пацієнтів із суглобовою ремісією була нормальна гістологія кишки при повторному дослідженні (незважаючи на попередній або поточний прийом нестероїдних протизапальних препаратів). Цікаво, що хронічне запалення кишечника при спондилоартриті пов'язане з більшим набряком кісткової тканини сакроілеальних зчленувань та вищою швидкістю еволюції до АС [68]. Це свідчить про значний вплив кишкового запалення на ступінь та прогноз захворювання при спондилоартриті.

Найтісніший зв'язок між запаленням кишечника та суглобів встановлено при реактивному артриті. Як відомо, захворювання спричиняють шлунково-кишкові інфекції (*Salmonella*, *Shigella*,

*Yersinia*, *Campylobacter* тощо). Ризик розвитку реактивного артрити збільшується у HLA-B27-носіїв. Установлено, що майже у 20 % пацієнтів з реактивним артритом протягом 10–20 років розвивається АС, особливо якщо вони є серопозитивними за HLA-B27 [61].

У дітей зі спондилоартритом (ентезит-пов'язаний артрит, ЕПА) виявлено зменшення у фекаліях концентрації *Faecalibacterium prausnitzii* порівняно зі здоровими особами [61]. Як відомо, *Faecalibacterium prausnitzii* має протизапальні властивості, виробляючи бутират. А. R. Erickson та співавт. у пацієнтів із ЗЗК виявили зменшення кількості не лише бутирату, а і ферментів, залучених у його синтезі [18]. Таким чином, зазначені види бактерій можуть бути пов'язані із патогенезом і прогресуванням захворювання або принаймні бути потенційними новими біомаркерами для спондилоартрити.

Ще одне «мікробне» місце, яке цікаво досліджувати, — це порожнина рота. Асоціації між інфекціями пародонту, пероральною мікробіотою та ревматоїдним артритом (РА) добре вивчено [42]. У недавньому проведеному дослідженні порівнювали стан мікробіому ротової порожнини у пацієнтів з аксіальним спондилоартритом порівняно зі здоровими особами за допомогою 16S-rРНК-секвенування. У пацієнтів з аксіальним спондилоартритом виявлено значно більшу поширеність періодонтиту, ніж у групі контролю. Проте не було значної різниці за структурою або складом бактерій, не встановлено жодних специфічних бактеріальних таксонів, пов'язаних зі спондилоартритом. Такі результати можуть бути помилковими через невелику кількість вибірки [6]. Є дані, що зміни в мікробіомі при спондилоартриті можуть спричиняти позакишкові вияви спондилоартрити.

Таким чином, у механізмах зв'язку мікробіоти кишечника і спондилоартрити можна виділити два аспекти: при спондилоартриті генетична схильність впливає на відповідь на бактерії, що, зрештою, призводить до дисбактеріозу та запалення, а склад і метаболічна активність кишкової мікробіоти можуть впливати на імунну відповідь носія, спричиняючи виникнення або загострення запалення.

### Міграція бактеріальних антигенів з кишечника до суглобів

Точні механізми взаємозв'язку запалення кишечника та суглобів при спондилоартриті не з'ясовано. Одна гіпотеза полягає в тому, що кишкові бактерії або їх фрагменти рухаються до суглобів і спричиняють запалення локально. Докази на користь цієї гіпотези знайдено переважно

при реактивному артриті. Дійсно, антигени або нуклеїнові кислоти мікроорганізмів, асоційованих з реактивним артритом, а також Т-клітини, специфічні для цих бактерій, постійно виявляють у синовіальній рідині хворих на реактивний артрит [32]. Більше прямих доказів отримано при виявленні експансії ідентичних Т-клітин у товстій кишці та синовії пацієнтів з ентерогенним реактивним артритом [35]. Крім того, патерни шкірних або кишкових коменсалів також знайдено у синовіальній рідині пацієнтів із реактивним артритом [35].

Згідно з альтернативною гіпотезою бактеріальні антигени первинних кишкових Т-клітин і макрофагів рухаються до суглобів, можливо, через аберантну експресію адгезивних молекул, аномальну неоваскуляризацію або локальні чинники всередині синовію. В суглобових лімфоцитах може відбуватися повторно активоване перехресне реагування із самопептидами (такими як сам-HLA-B27 з урахуванням спільних амінокислотних послідовностей із грамнегативними бактеріями). Крім того, Th17-клітини, отримані з кишечника, виявлено в селезінці K/BxN TCR-трансгенних мишей на початку їх генетично визначеного артрити, а частота цих клітин корелювала з титром автоантитіл. Отже, це дослідження продемонструвало зв'язок між кишковим пулом Th17, індукованим кишковою мікробіотою, та розвитком артрити. Еміграція Th17-клітин була мінімальною з кишки мишей без артрити [38]. Аберантна взаємодія запалення кишки з кишковими бактеріями може призвести до посилення системного запалення, що, зрештою, може вплинути на суглоби або ентези. Це свідчить про гіперреактивність до запальних

стимулів через генетичні характеристики спондилоартрити. Механізм патогенезу спондилоартрити та кишкового запалення, а також роль мікробіоти наведено на рисунку.

Отже, генетична схильність спричиняє гіперреактивність до гострих тригерів у певних місцях, таких як кишечник (бактеріальний стрес) або ентези/суглоби (механічний стрес). Ця гіперреактивність призводить до активації вродженого та адаптивного імунітетів. А у кишечнику спостерігається зміна чутливості до коменсальних бактерій, наприклад, зміна визнання/процесингу, порушення кліренсу, збільшення протизапальної реакції тощо. Навпаки, кишкові мікроорганізми впливають на розвиток і активацію імунної системи. Отже, дисбактеріоз може виникати внаслідок запалення кишечника. З іншого боку, запалення слизової оболонки може змінити мікробіоту кишечника, тому складно з'ясувати, який процес відбувається першим. Втрата цілісності епітеліального бар'єра та підвищена проникність унаслідок пошкодження слизової оболонки ще більше підвищує вплив і відповідь на слизові бактерії. Постійні гострі ураження/дефіцит імунної регуляції/недостатності для відновлення нормальної екосистеми кишечника призводять до хронічного системного запалення.

### Можливі терапевтичні підходи, націлені на мікробіом

Якщо мікробіом бере участь у патогенезі та прогресуванні спондилоартрити, то які підходи до терапії можна використовувати для досягнення цільової мікробіоти кишечника? Відомо, що антибіотики змінюють склад мікрофлори кишечника. Є дані, що ураження суглобів у хворих на АС

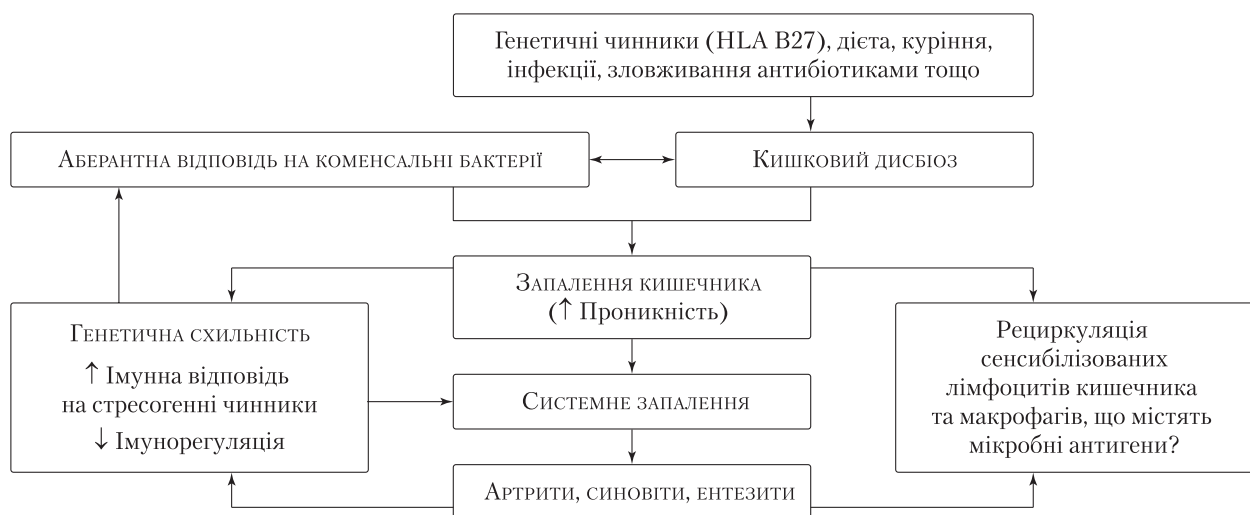


Рисунок. Гіпотетична модель патогенезу спондилоартритів

можна пом'якшити за допомогою сульфасалазину, який містить антибіотик сульфамід [37, 57]. Зміни мікробіоти кишечника можуть бути одним з механізмів, за допомогою якого сульфасалазин виявляє ефективність при цьому захворюванні. Є кілька повідомлень про наявність зв'язку між певними грамнегативними бактеріями, наприклад, *Klebsiella*, та спондилоартритом [45]. У дослідженні виявлено, що моксифлоксацин – фторхінолон, ефективний щодо грамнегативних і грампозитивних мікробів, зменшує концентрацію запальних маркерів та поліпшує симптоми артрити у пацієнтів зі спондилоартритом [41].

Пробіотик визначають як «селективно ферментований інгредієнт, який призводить до певних змін у складі та/або активності мікрофлори шлунково-кишкового тракту, що є корисним для здоров'я носія». Деякі дієтичні волокна відповідають цьому визначенню. Наприклад, біфідогенні, непереварені олігосахариди, такі як інулін, олігофруктоза, продукти їх гідролізу та трансгалактоолігосахариди. HLA-B27-трансгенні щури, яких годували пребіотичною комбінацією інуліну та олігофруктози, мали менш клінічно виражений коліт і артрит [22]. Цей сприятливий ефект був пов'язаний зі змінами в мікробіоті кишечника (збільшення ендогенних біфідобактерій та лактобактерій), а також зниженням концентрації прозапальних цитокінів та підвищенням вмісту імунорегуляторних цитокінів [22]. Інше дослідження показало, що споживання яблук, багатих на поліфеноли, трансгенними HLA-B27 щурами сприяло зменшенню виразності коліту та зниженню рівня прозапальних цитокінів [10]. Миші, яких годували *Chrysanthemum indicum*, демонстрували зменшення вмісту запальних медіаторів у моделях з АС [15]. Доведено, що метаболіти коротколанцюгових жирних кислот, отриманих з клітковини, можуть зменшити спондилоартрит-асоційоване запалення кишечника та увейт в експериментальних тваринних моделях [4, 39].

Пробіотики за визначенням ВООЗ є живими мікроорганізмами, які при введенні в адекватних кількостях дають користь для здоров'я для носія. З огляду на те, що дисбактеріоз означає зміну кількості або штамів бактерій у кишечнику, слід намагатися досягти здорового складу мікробіоти. Пробіотики мають кілька потенційних переваг при лікуванні дисбактеріозу. По-перше, вони можуть мати бар'єрний ефект, конкуруючи з іншими кишковими бактеріями, досягаючи власної пластинки слизової кишечника і стимулюючи імунітет слизової оболонки. По-друге, пробіотики можуть сприяти виробленню слизу та змінювати його консистенцію.

По-третє, пробіотики можуть діяти на імунну систему слизової оболонки, спричиняючи секрецію IgA, захисних дефензину та бактеріоцинів у кишечнику. Крім того, діючи на дендритні клітини, пробіотики роблять їх менш чутливими, що призводить до протизапального, а не прозапального стану. Пробіотики сприятливо впливають на мікрофлору кишечника, що продемонстровано в пілотному дослідженні, в якому вивчали вплив *Lactobacillus acidophilus* та *L. salivarius* у пацієнтів з активним спондилоартритом [52].

Пробіотичні бактерії *L. rhamnosus* GG довели захисні властивості в експериментальних моделях коліту, зокрема у HLA-B27-трансгенних щурів [40]. Лікування пацюків з колаген-індукованим артритом *L. casei* [2] зменшувало рівень прозапального цитокіну та збільшувало концентрацію протизапального цитокіну інтерлейкіну-10, поліпшувало показники активності артрити порівняно з контролем, а також зменшувало гістопатологічні зміни, такі як інфільтрація лімфоцитів (ефект, подібний до застосування метотрексату). Проведене пілотне рандомізоване подвійне сліпе плацебоконтрольоване дослідження пробіотиків *L. rhamnosus* GR-1 та *L. reuteri* RC-14 у 30 клінічно активних пацієнтів з РА [42]. Результати засвідчили поліпшення показників інвалідації (за даними анкети з оцінки здоров'я), але не виявлено відповіді у АCR-20 (5-компонентний показник активності захворювання РА).

Використання пробіотиків при виразковому коліті (ВК) ґрунтується на визнанні того, що: 1) ВК є переважно захворюванням слизової оболонки, 2) генетичний фон носія дає змогу певним бактеріям у просвіті кишечника ініціювати і підтримувати запальну реакцію, навіть за відсутності гострої інфекції. Дослідження пробіотиків при ВК проводять понад 10 років. Використання непатогенного штаму *E. coli* Nissle 1917 (Mutaflor, Ardeypharm) спричиняло ремісію, яка тривала як мінімум 1 рік при легкому та середньому ступені тяжкості ВК. Таке лікування було настільки ж ефективним, як і застосування мезаламіну. В іншому дослідженні автори використали комбінацію з 8 штамів VSL № 3 (*Bifidobacterium breve*, *B. longum*, *B. infantis*, *Lactobacillus acidophilus*, *L. plantarum*, *L. paracasei*, *L. bulgaricus*, *Streptococcus thermophiles*) [65]. У пацієнтів з легким та середнім ступенем тяжкості ремісія тривала щонайменше 6 міс.

Відзначено зниження активності за шкалою BASDAI у пацієнтів, які отримували терапію пробіотиками, але в іншому пілотному дослідженні ці дані були спростовані при проведенні рандомізованого контрольованого дослідження

у 63 пацієнтів з високою активністю спондилоартриту, які отримували 12-тижневий пероральний курс пробіотиків, які містили *Streptococcus salivarius*, *Bifidobacterium lactis* та *Lactobacillus acidophilus*. Не було продемонстровано переваг порівняно з плацебо [25]. З іншого боку, ці інтервенції при спондилоартриті ще не відпрацьовані щодо визначення необхідного складу та функції мікробіоти. Можливо, якщо пре/пробіотичні втручання стануть специфічнішими і будуть здатні заповнити специфічні (бактеріальні/функціональні) ніші, то терапевтичний ефект цих агентів буде цільовим та високоефективним.

### Трансплантація фекальної мікробіоти

Використання фекалій у лікувальних цілях має давню історію. За повідомленнями китайських дослідників [72], застосування фекалій для лікування харчових отруєнь і тяжкої діареї практикував лікар Ге Хонга ще понад 1500 років тому. Пізніше китайський лікар і фармаколог XVI ст. Лі Шичжон застосовував різні препарати з фекалій для лікування діареї, запорів, болю у животі та блювоти. В XVII ст. про трансплантацію фекальної мікробіоти (ТФМ) для лікування тварин повідомляв італійський анатом Ф. Аккапенденте [7].

У 1958 р. американський хірург В. Ейсеман та співавт. описали успішне застосування фекальних клізм при лікуванні чотирьох пацієнтів з тяжким псевдомембранозним колітом [17]. Логічним обґрунтуванням застосування ТФМ було те, що більшість випадків псевдомембранозного коліту розвивалися після лікування пероральними антибіотиками широкого спектра дії, що могло призвести до надлишкового росту в кишці стійких до антибіотиків патогенних бактерій.

Одним із визнаних способів корегування мікробіому є використання ТФМ, яке, як доведено, є ефективним при лікуванні *C. difficile*-пов'язаного псевдомембранозного коліту та інших ЗЗК [34]. Це може бути потенційною терапевтичною стратегією для пацієнтів зі спондилоартритом у майбутньому.

Дійсно, за винятком схваленого використання ТФМ для рецидивуючого інфекціонування *C. difficile*, немає консенсусу щодо ефективності ТФМ для інших станів, зокрема ЗЗК. Можливо, більш привабливою альтернативою ТФМ є «синтетичне випорожнення», яке нині розробляють і яке містить основні види бактерій, отриманих з калу здорових осіб [71].

*Конфлікту інтересів немає.*

*Участь авторів: концепція і дизайн дослідження – І. Г.; збір та обробка матеріалу – Є. Є.; написання тексту – І. Г., Є. Є.*

Тривають дослідження використання ТФМ у пацієнтів зі спондилоартритом та на тваринних моделях спондилоартриту. Є багато питань щодо ТФМ як способу лікування для АС, ЗЗК або пов'язаних із ними запальних захворювань [5]. Наприклад, яким донорам віддати перевагу порівняно з іншими? Який оптимальний шлях доставки фекальної мікрофлори – оральний або ректальний? Чи можна поліпшити доставку препаратів за допомогою покриття капсули, що збільшує збереженість активної речовини? Як часто слід повторювати ТФМ та наскільки тривалою є терапевтична відповідь?

Таким чином, у літературі є достатньо доказів того, що спондилоартрит є мікробіом-зумовленою хворобою. Багато досліджень спрямовані на з'ясування точних механізмів того, як мікробіом кишечника впливає на етіопатогенетичні побудови спондилоартриту. Можна припустити, що мікробіом може бути ефективним способом лікування спондилоартриту у майбутньому. Швидкий темп технічних інновацій сприятиме не лише ідентифікації окремих мікроорганізмів у межах мікробіому, а і дасть нові уявлення про патомеханізми цього запального захворювання.

Профілактика може бути кращою стратегією лікування. Звичайно, генетичні та сімейні дослідження можуть допомогти ідентифікувати пацієнтів з високим ризиком розвитку спондилоартриту. Якщо можна буде визначити бактеріальні види, що спричиняють спондилоартрит або захищають від нього, то стратифікація осіб високого ризику може бути доброю стратегією у майбутньому.

### Практичні рекомендації

Приблизно половина хворих на спондилоартрит мають ознаки мікроскопічного запалення кишечника.

Хронічне запалення кишечника асоціюється із підвищеним ризиком розвитку спондилоартриту.

Ремісія суглобових захворювань пов'язана зі зменшенням запалення кишечника і навпаки, тому терапія, спрямована на зменшення запалення на обох ділянках, може бути корисною для пацієнтів зі спондилоартритом та ЗЗК.

Незважаючи на переконливі докази важливої ролі мікробіоти у патогенезі спондилоартриту, недостатньо даних для розроблення клінічних рекомендацій щодо терапевтичної модуляції мікробіоти дієтичними засобами, пробіотиками, антибіотиками чи іншими засобами.

## Список літератури

- Abreu M.T., Fukata M., Breglio K. Innate immunity and its implications on pathogenesis of inflammatory bowel disease / Ed. by S.R. Targan, F. Shanahan, L.C. Karp. *Inflammatory bowel disease*. — Oxford: Blackwell Publishing Ltd, 2010. — P. 64—81.
- Amdekar S., Singh V., Singh R. et al. Lactobacillus casei reduces the inflammatory joint damage associated with collagen-induced arthritis (CIA) by reducing the pro-inflammatory cytokines: Lactobacillus casei: COX-2 inhibitor // *J. Clin. Immunol.* — 2011. — Vol. 31, N2. — P. 147—154.
- Arumugam M., Raes J., Pelletier E. et al. Enterotypes of the human gut microbiome // *Nature*. — 2011. — Vol. 473. — P. 174—180. DOI:10.1038/nature09944.
- Asquith M., Davin S., Stauffer P. et al. Intestinal metabolites are profoundly altered in the context of HLA-B27 expression and functionally modulate disease in a rat model of spondyloarthritis // *Arthritis Rheumatol.* — 2017. — Vol. 69. — P. 1984—1995. doi: 10.1002/art.40183.
- Bafeta A., Yavchitz A., Riveros C. et al. Methods and reporting studies assessing fecal microbiota transplantation: a systematic review // *Ann. Intern. Med.* — 2017. — Vol. 167. — P. 34—39. doi: 10.7326/M16-2810.
- Bisanz J.E., Suppiah P., Thomson W.M. et al. The oral microbiome of patients with axial spondyloarthritis compared to healthy individuals // *Peer J.* — 2016. — Vol. 4. — P. 2095.
- Borody T.J., Warren E.F., Leis S.M. et al. Bacteriotherapy using fecal flora: toying with human motions // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 38, N6. — P. 475—483.
- Breban M., Tap J., Leboime A. et al. Faecal microbiota study reveals specific dysbiosis in spondyloarthritis // *Ann Rheum Dis.* — 2017. — Vol. 76. — P. 1614—1622.
- Buckley C.D., Gilroy D.W., Serhan C.N. et al. The resolution of inflammation // *Nat Rev Immunol.* — 2013. — Vol. 13 (1). — P. 59—66. doi: 10.1038/nri3362.
- Castagnini C., Luceri C., Toti S. et al. Reduction of colonic inflammation in HLA-B27 transgenic rats by feeding Marie Menard apples, rich in polyphenols // *Br. J. Nutr.* — 2009. — Vol. 102. — P. 1620—1628.
- Ciccia F., Guggino G., Rizzo A. et al. Type 3 innate lymphoid cells producing IL-17 and IL-22 are expanded in the gut, in the peripheral blood, synovial fluid and bone marrow of patients with ankylosing spondylitis // *Ann Rheum Dis.* — 2015. — Vol. 74, N9. — P. 1739—47.
- Costello M.E., Ciccia F., Willner D. et al. Intestinal dysbiosis in ankylosing spondylitis // *Arthritis Rheum.* — 2015. — Vol. 67, N3. — P. 686—691. doi: 10.1002/art.38967.
- Costello M.E., Robinson P.C., Benham H., Brown M.A. The intestinal microbiome in human disease and how it relates to arthritis and spondyloarthritis // *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* — 2015. — Vol. 29, N2. — P. 202—212.
- De Vos M., Mielants H., Cuvelier C. et al. Long-term evolution of gut inflammation in patients with spondyloarthropathy // *Gastroenterol.* — 1996. — Vol. 110. — P. 1696—1703.
- Dong M., Yu D., Duraipandiyar V., Abdullah Al-Dhabi N. Corrigendum «The protective effect of Chrysanthemum indicum extract against ankylosing spondylitis in mouse models» // *Biomed Res Int.* — 2017. — Vol. 2017. — P. 8206281.
- Eckburg P.B., Bik E.M., Bernstein C.N. et al. Diversity of the human intestinal microbial flora // *Science*. — 2005. — Vol. 308. — P. 1635—1638. DOI:10.1126/science.1110591.
- Eiseman B., Silen W., Bascom G.S., Kauvar A.J. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis // *Surgery*. — 1958. — Vol. 44. — P. 854—859.
- Erickson A.R., Cantarel B.L., Lamendella R. et al. Integrated metagenomics / metaproteomics reveals human host-microbiota signatures of Crohn's disease // *PLoS One*. — 2012. — Vol. 7, N 11. — P. 49138. doi: 10.1371/journal.pone.0049138.
- Gao Z., Tseng C.H., Strober B.E. et al. Substantial alterations of the cutaneous bacterial biota in psoriatic lesions // *PLoS One*. — 2008. — Vol. 3, N7. — P. 2719. DOI:10.1371/journal.pone.0002719.
- Goel R., Danda D., Avinash B. et al. Clinico-pathological correlation of non specific inflammation in bowel histology with joint manifestation in a tertiary center in South India // *Rheumatol. Int.* — 2013. — Vol. 33. — P. 2149—2152.
- Goldblatt F., O'Neill S.G. Clinical aspects of autoimmune rheumatic diseases // *Lancet*. — 2013. — Vol. 382. — P. 797—808. doi: 10.1016/S0140-6736 (13)61499-3.
- Hoentjen F., Welling G.W., Harmsen H.J. et al. Reduction of colitis by prebiotics in HLA-B27 transgenic rats is associated with microflora changes and immunomodulation // *Inflam. Bowel Dis.* — 2005. — Vol. 11. — P. 977—985.
- Huttenhower C., Kostic A.D., Xavier R.J. Inflammatory bowel disease as a model for translating the microbiome // *Immunity*. — 2014. — Vol. 40. — P. 843—854.
- Jacques P., van Praet L., Carron P. et al. Pathophysiology and role of the gastrointestinal system in spondyloarthritis // *Rheum. Dis. Clin. North Am.* — 2012. — Vol. 38, N3. — P. 569—582.
- Jenks K., Stebbings S., Burton J. et al. Probiotic therapy for the treatment of spondyloarthritis: a randomized controlled trial // *J. Rheumatol.* — 2010. — Vol. 37. — P. 2118—2125.
- Jostins L., Ripke S., Weersma R.K. et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease // *Nature*. — 2012. — Vol. 491, N7422. — P. 119—124. doi: 10.1038/nature11582.
- Klingberg E., Carlsten H., Hilme E. et al. Calprotectin in ankylosing spondylitis: frequently elevated in feces, but normal in serum // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 47. — P. 435—444. doi: 10.3109/00365521.2011.648953.
- Knights D., Ward T.L., McKinlay C.E. et al. Rethinking «enterotypes» // *Cell Host Microbe*. — 2014. — Vol. 16, N4. — P. 433—437. doi: 10.1016/j.chom.2014.09.013.
- 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. — Vol. 9, N1. — P. e1002863.
- Kriegel M.A. Self or non-self? The multifaceted role of the microbiota in immune-mediated diseases // *Clin. Immunol.* — 2015. — Vol. 159, N2. — P. 119—121.
- Kuhn K.A., Pedraza I., Demoruelle K. Mucosal immune responses to microbiota in the development of autoimmune disease // *Rheum. Dis. Clin. N. Am.* — 2014. — Vol. 40. — P. 711—725.
- Kuon W., Holzthutter H.G., Appel H. et al. Identification of HLA-B27-restricted peptides from the Chlamydia trachomatis proteome with possible relevance to HLA-B27-associated diseases // *J. Immunol.* — 2001. — Vol. 167, N8. — P. 4738—4746.
- Landers C.J., Cohavy O., Misra R. et al. Selected loss of tolerance evidenced by Crohn's disease-associated immune responses to auto- and microbial antigens // *Gastroenterology*. — 2002. — Vol. 123, N3. — P. 689—699.
- Lopez J., Grinspan A. Fecal Microbiota Transplantation for Inflammatory Bowel Disease // *Gastroenterol. Hepatol. (NY)*. — 2016. — Vol. 12, N6. — P. 374—379.
- May E., Marker-Hermann E., Wittig B.M. et al. Identical T-cell expansions in the colon mucosa and the synovium of a patient with enterogenic spondyloarthropathy // *Gastroenterology*. — 2000. — Vol. 119, N6. — P. 1745—1755.
- Mielants H., Veys E.M., Cuvelier C. et al. The evolution of spondyloarthropathies in relation to gut histology. II. Histological aspects // *J. Rheumatol.* — 1995. — Vol. 22. — P. 2273—2278.
- Moghimi J., Rezaei A.A., Ghorbani R. et al. Efficacy of an acquainted drug in the treatment of inflammatory low back pain: sulfasalazine under investigation // *Drug Des. Devel. Ther.* — 2016. — Vol. 10. — P. 3065—3069.
- Morton A.M., Sefik E., Upadhyay R. et al. Endoscopic photo-conversion reveals unexpectedly broad leukocyte trafficking to and from the gut // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2014. — Vol. 111, N18. — P. 6696—6701.
- Nakamura Y.K., Janowitz C., Metea C. et al. Short chain fatty acids ameliorate && immune-mediated uveitis partially by altering migration of lymphocytes from the intestine // *Sci Rep.* — 2017. — Vol. 7. — P. 11745.
- Noto Llana M., Samacki S.H., Aya Castaneda M.R. et al. Consumption of lactobacillus casei fermented milk prevents Salmonella reactive arthritis by modulating IL-23/IL-17 expression // *PLoS One*. — 2013. — Vol. 8, N12. — P. 82588.
- Ogrendik M. Treatment of ankylosing spondylitis with moxifloxacin // *South Med. J.* — 2007. — Vol. 100. — P. 366—370. DOI:10.1097/SMJ.0b013e31802fa2a8.



42. Pineda M.L., Thompson S.F., Summers K. et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled pilot study of probiotics in active rheumatoid arthritis // *Med. Sci. Monit.* — 2011. — Vol. 17, N 6. — P. 347–354.
43. Poddubnyy D., Rudwaleit M. Early spondyloarthritis // *Rheum. Dis. Clin. N. Am.* — 2012. — Vol. 38, N 2. — P. 387.
44. Prindiville T., Cantrell M., Wilson K.H. Ribosomal DNA sequence analysis of mucosa-associated bacteria in Crohn's disease // *Inflam. Bowel Dis.* — 2004. — Vol. 10. — P. 824–833.
45. Puccetti A., Dolcino M., Tinazzi E. et al. Antibodies directed against a peptide epitope of a *Klebsiella pneumoniae*-derived protein are present in ankylosing spondylitis // *PLoS One.* — 2017. — Vol. 12. — P. 0171073.
46. Qin J., Li R., Raes J. et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing // *Nature.* — 2010. — Vol. 464. — P. 59–65. doi: 10.1038/nature08821.
47. Rashid T., Ebringer A. Ankylosing spondylitis is linked to *Klebsiella* the evidence // *Clin. Rheumatol.* — 2007. — Vol. 26, N 6. — P. 858–864. DOI:10.1007/s10067-006-0488-7.
48. Raza K., Gerlag D.M. Preclinical inflammatory rheumatic diseases // *Rheum. Dis. Clin. N. Am.* — 2014. — Vol. 40, N 4. — P. 569–580. doi: 10.1016/j.rdc.2014.07.001.
49. Ruff W.E., Kriegel M.A. Autoimmune host-microbiota interactions at barrier sites and beyond // *Trends Mol. Med.* — 2015. — Vol. 21, N 4. — P. 233–244.
50. Ruutu M., Thomas G., Steck R. et al. Beta-glucan triggers spondylarthritis and Crohn's disease-like ileitis in SKG mice // *Arthritis Rheum.* — 2012. — Vol. 64. — P. 2211–2222.
51. Salmi M., Jalkanen S. Human leukocyte subpopulations from inflamed gut bind to joint vasculature using distinct sets of adhesion molecules // *J. Immunol.* — 2001. — Vol. 166, N 7. — P. 4650–4657.
52. Sanges M., Valente G., Rea M. et al. Probiotics in spondyloarthritis associated with ulcerative colitis: a pilot study // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* — 2009. — Vol. 13. — P. 233–234.
53. Scarpa R., Manguso F., D'Arienzo A. et al. Microscopic inflammatory changes in colon of patients with both active psoriasis and psoriatic arthritis without bowel symptoms // *J. Rheumatol.* — 2000. — Vol. 27. — P. 1241–1246.
54. Schaeferbeke T., Truchetet M.E., Richez C. Gut metagenome and spondyloarthritis // *Joint Bone Spine.* — 2013. — Vol. 80, N 4. — P. 349–352. doi: 10.1016/j.jbspin.2013.02.005.
55. Scher J.U., 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. — Vol. 67, N 1. — P. 128–139. doi: 10.1002/art.38892.
56. Sekirov I., Russell S.L., Atunes L.C., Finlay B.B. Gut microbiota in health and disease // *Physiol. Rev.* — 2010. — Vol. 90. — P. 859–904. doi: 10.1152/physrev.00045.2009.
57. Sharma S.K., Kadiyala V., Naidu G., Dhir V. A randomized controlled trial to study the efficacy of sulfasalazine for axial disease in ankylosing spondylitis // *Int. J. Rheum. Dis.* — 2017. — Vol. 21. — P. 308–314. doi: 10.1111/1756-185X.13124.
58. Shivashankar R., Loftus E.V., Tremaine W.J. et al. Incidence of spondyloarthritis in patients with ulcerative colitis: a population-based study // *J. Rheumatol.* — 2013. — Vol. 40. — P. 1153–1157. doi: [10.3899/jrheum.121029].
59. Shukla A., Gaur P., Aggarwal A. Double blind placebo controlled randomized trial of probiotics in Entesitis-related-arthritis category of JIA: effect on clinical and immunological parameters // *Arthritis Rheum.* — 2015. — Vol. 67. — P. 10.
60. Sommer F., Backhed F. The gut microbiota — masters of host development and physiology // *Nat. Rev. Microbiol.* — 2013. — Vol. 11, N 4. — P. 227–223. doi: 10.1038/nrmicro2974.
61. Stoll M.L., Kumar R., Morrow C.D. et al. Altered microbiota associated with abnormal humoral immune responses to commensal organisms in entesitis-related arthritis // *Arthritis Res. Ther.* — 2014. — Vol. 16, N 6. — P. 486.
62. Stoll M.L. Gut microbes, immunity, and spondyloarthritis // *Clin. Immunol.* — 2015. — Vol. 159, N 2. — P. 134–142.
63. Telfer N.R., Chalmers R.J., Whale K., Colman G. The role of streptococcal infection in the initiation of guttate psoriasis // *Arch. Dermatol.* — 1992. — Vol. 128. — P. 39–42.
64. Tito R.Y., Cypers H., Joossens M. et al. *Dialister* as microbial marker of disease activity in spondyloarthritis // *Arthritis Rheumatol.* — 2016. — Vol. 69, N 1. — P. 114–121.
65. Tursi A., Brandimarte G., Papa A. et al. Treatment of relapsing mild-to-moderate ulcerative colitis with the probiotic VSL#3 as adjunctive to a standard pharmaceutical treatment: a double-blind, randomized, placebo-controlled study // *Am. J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 105, N 10. — P. 2218–2227.
66. Van der Horst-Bruinsma I.E., Nurmohamed M.T., Landewe R.B. Comorbidities in patients with spondyloarthritis // *Rheum. Dis. Clin. North Am.* — 2012. — Vol. 38. — P. 523–538.
67. Van Praet L., Van den Bosch F.E., Jacques P. et al. Microscopic gut inflammation in axial spondyloarthritis: a multiparametric predictive model // *Ann. Rheum. Dis.* — 2013. — Vol. 72. — P. 414–417. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202135.
68. Van Praet L., Jans L., Carron P. et al. Degree of bone marrow edema in sacroiliac joints of patients with axial spondyloarthritis is linked to gut inflammation and male sex: results from the GIANT cohort // *Ann. Rheum. Dis.* — 2014. — Vol. 73, N 6. — P. 1186–1189.
69. Vlam K., Mielants H., Cuvelier C. et al. Spondyloarthritis is underestimated in inflammatory bowel disease: prevalence and HLA association // *J. Rheumatol.* — 2000. — Vol. 27. — P. 2860–2865.
70. Walker A.W. Dominant and diet-responsive groups of bacteria within the human colonic microbiota // *ISME J.* — 2011. — N 5. — P. 220–230. doi: 10.1038/ismej.2010.118.
71. Wang Z.K., Yang Y.S., Chen Y. et al. Intestinal microbiota pathogenesis and fecal microbiota transplantation for inflammatory bowel disease // *World J. Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 20, N 40. — P. 14805–14820.
72. Zhang F., Luo W., Shi Y. et al. Should we standardize the 1700-year old fecal microbiota transplantation? // *Am. J. Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 107, N 11. — P. 1755.

И. Ю. Головач<sup>1</sup>, Е. Д. Егудина<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Клиническая больница «Феофания» Государственного управления делами, Киев

<sup>2</sup> Днепропетровская государственная медицинская академия, Днепр

## Роль кишечной микробиоты в патофизиологии спондилоартритов. Достижения в терапевтической коррекции микробиома

Расширяется представление о механизмах воздействия микробиоты за пределами ее первичной локализации (слизистая оболочка кишечника) на другие органы и системы. Бактерии, присутствующие в кишечнике, значительно влияют на иммунную систему хозяина как на местном, так и на отдаленном уровне. Как известно, микробиом кишечника играет определенную роль в патогенезе воспалительных

заболеваний кишечника. Существует много общих клинических проявлений воспалительных заболеваний кишечника и спондилоартрита. Клинический оверлап вместе с подобной генетикой между этими заболеваниями предусматривает возможный общий патогенетический механизм, который, вероятно, обусловлен состоянием микробиоты кишечника. Рассмотрены доказательства роли микробиома в этиологии и патогенезе спондилоартрита. Освещены парадигмы лечения, направленные на изменение микробиоты кишечника при спондилоартрите.

**Ключевые слова:** микробиом, анкилозирующий спондилит, спондилоартрит, HLA-B27, патогенез, трансплантация фекальной микробиоты.

I. Yu. Golovach <sup>1</sup>, Ye. D. Yehudina <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Clinical Hospital «Feofaniya», Kyiv

<sup>2</sup> SI «Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine», Dnipro

## The role of intestinal microbiota in the pathophysiology of spondyloarthritis. Achievement in therapeutic correction of microbiome

There is a growing understanding of the mechanisms by which the influence of the microbiota projects beyond sites of primary mucosal occupation to other human body systems. Bacteria present in the intestinal tract exert a profound effect on the host immune system, both locally and at distant sites. The intestinal microbiome is thought to play a role in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. There are many common clinical manifestations of inflammatory bowel disease and spondyloarthritis. The clinical overlap along with similar genetics between these diseases suggests a possible common pathogenetic mechanism, which might center on the intestinal microbiota. The evidence has been considered, supporting the microbiome role in the aetiology and pathogenesis of spondyloarthritis. The treatment paradigms aimed on the changing the intestinal microbiota during spondyloarthritis have been elucidated.

**Key words:** microbiome, ankylosing spondylitis, spondyloarthritis, HLA-B27, pathogenesis, fecal microbiota transplantation.

---

### Контактна інформація

Сгудіна Єлизавета Давидівна, д. мед. н., доцент, доцент кафедри внутрішньої медицини №3  
E-mail: elizavetaegudina@gmail.com

*Стаття надійшла до редакції 11 грудня 2018 р.*