

<https://doi.org/10.34883/PI.2022.11.3.010>  
УДК 616.34-008.87



Скоповец Е.Я.✉, Белевцев М.В.

Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии  
и иммунологии, Минск, Беларусь

## Изменения микробиома кишечника при первичных иммунодефицитах: обзор современных данных

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Вклад авторов:** Скоповец Е.Я. – концепция и дизайн исследования, обзор литературы; Белевцев М.В. – концепция и дизайн исследования, редактирование.

Подана: 21.06.2022

Принята: 05.09.2022

Контакты: skopovets@yandex.by

### Резюме

Первичные иммунодефициты – группа гетерогенных генетических заболеваний, приводящих к развитию как качественной (или функциональной) недостаточности, так и неконтролируемой активации пролиферации иммунокомпетентных клеток с формированием аутоиммунных, аутовоспалительных и аллергических заболеваний. Кишечная микробиота и ее метаболиты влияют на функции иммунной защиты и иммунный гомеостаз как локально, так и системно. Это подтверждается тем, что многие пациенты с первичными иммунодефицитами имеют осложнения в виде воспалительных заболеваний кишечника. Недавние исследования показали, что генетические дефекты, вызывающие первичные иммунодефициты, приводят к нарушениям механизмов, лежащих в основе гомеостаза кишечника, изменению иммунного надзора за кишечным барьером, повышению кишечной проницаемости и бактериальной транслокации. Многие инфекционные агенты при первичных иммунодефицитах усиливают колонизацию патобионтов, что приводит к повышенной восприимчивости организма и развитию вторичных инфекционных заболеваний. Коррекция дисбиотических состояний с помощью изменения состава микробиоты кишечника может быть полезна для снижения риска инфекционных осложнений заболевания.

**Ключевые слова:** первичный иммунодефицит, микробиом, воспалительные заболевания кишечника, тяжелый комбинированный иммунодефицит, дисбиоз, секвенирование

Skapavets K.✉, Belevtsev M.

Republican Scientific and Practical Center of Children's Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Belarus

## Changes in the Intestinal Microbiome in Primary Immunodeficiency: Review of Current Data

**Conflict of interest:** nothing to declare.

**Authors' contribution:** Skapavets K. – the concept and design of the study, literature review; Belevtsev M. – the concept and design of the study, editing.

Submitted: 21.06.2022

Accepted: 05.09.2022

Contacts: skopovets@yandex.by

### Abstract

---

Primary immunodeficiencies are a group of heterogeneous genetic diseases that lead to the development of both qualitative and (or) functional deficiency, as well as uncontrolled activation of the proliferation of immunocompetent cells and the formation of autoimmune, autoinflammatory and allergic diseases. The gut microbiota and its metabolites influence immune defense functions and immune homeostasis both locally and systemically. This is supported by the fact that many patients with primary immunodeficiencies have complications in the form of inflammatory bowel disease. Recent studies have shown that the genetic defects that cause primary immunodeficiencies lead to disruption of the mechanisms underlying intestinal homeostasis, altered immune surveillance of the intestinal barrier, increased intestinal permeability, and bacterial translocation. Many infectious agents in primary immunodeficiencies enhance the colonization of pathobionts, which leads to an increased susceptibility of the body and the development of secondary infectious diseases. Correction of dysbiotic conditions by changing the composition of the intestinal microbiota may be useful in reducing the risk of infectious complications of the disease.

**Keywords:** Primary immunodeficiency, microbiome, inflammatory bowel disease, severe combined immunodeficiency, dysbiosis, sequencing

---

### ■ ВВЕДЕНИЕ

Первичные иммунодефициты (ПИД) представляют собой группу гетерогенных генетических заболеваний, приводящих к развитию как качественной (или функциональной) недостаточности, так и неконтролируемой активации пролиферации иммунокомпетентных клеток с формированием аутоиммунных, аутовоспалительных и аллергических заболеваний [1]. В условиях дефектов иммунной функции нарушение иммунитета на уровне слизистой оболочки кишечника может привести к дисбиозу, повышенной проницаемости кишечного барьера и местному воспалительному процессу.

Традиционно для идентификации микроорганизмов используются культуральные методы, однако большинство (>90–95%) представителей микрофлоры не могут

быть культивированы с использованием современных лабораторных методов. Достижения в области молекулярной биологии в сочетании с технологиями высокопроизводительного секвенирования ДНК «нового поколения» расширили понимание основных механизмов, которые контролируют гомеостаз и вызывают дисбиоз кишечной микробиоты. Факультативные анаэробные патогены ЖКТ развиваются в воспалительной среде отчасти благодаря их способности использовать нитриты в качестве акцепторов электронов – особенность, которой не обладают многие симбионты [2].

Микробиом кишечника у пациентов с ПИД характеризуется как качественными, так и количественными изменениями, возникает микробный дисбиоз, снижение иммунного контроля и уменьшение разнообразия микробиома, микробная транслокация, местное воспаление. Эти биологические детерминанты в присутствии других кофакторов, таких как питание, прием антибиотиков, генетические дефекты, дисфункция иммунитета слизистых оболочек и др., могут приводить к воспалению и иммунной дисрегуляции в виде аутоиммунных, лимфопролиферативных заболеваний, увеличению риска злокачественных новообразований, тем самым снижая качество жизни пациентов [3].

Все большее значение приобретает потенциальная роль микробной транслокации в иммунопатологии ПИД, в частности, механизмы, которые связаны с изменениями состава микробиоты – набора микроорганизмов определенной локализации, микробных сообществ, в том числе кишечника человека [4].

Определив количественный и качественный состав микробиоты кишечника у пациентов с ПИД, станет возможной коррекция дисбиотических состояний с целью снижения риска воспалительных осложнений в моделях ПИД с помощью терапевтических препаратов микробиологического происхождения: пробиотиков, аутопробиотиков, пребиотиков, симбиотиков и др.

## ■ ГОМЕОСТАЗ И ДИСБИОЗ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ

Гомеостатический баланс кишечной микрофлоры играет важную роль для поддержания здоровья организма человека, изменение микробного состава вызывает резкий дисбаланс между полезными и потенциально патогенными бактериями, кишечник становится уязвимым для поражения патогенами с изменениями бактериального состава в ЖКТ. Этот дисбаланс микробного равновесия представляет собой «дисбиоз», который в дальнейшем был определен как нарушение гомеостаза кишечной микробиоты вследствие дисбаланса самой флоры, изменения ее функционального состава и метаболической активности или вследствие изменения их локального распределения.

Термин «альфа-разнообразие» введен для описания среднего разнообразия микробных видов в кишечнике. Более высокое видовое разнообразие приводит к повышению устойчивости кишечной экосистемы. Принято считать, что здоровый, устойчивый кишечный микробиом зависит от большого богатства и биоразнообразия. Дисбиоз можно разделить на три различных типа:

- снижение численности симбиотических микроорганизмов ЖКТ;
- чрезмерный рост потенциально вредных микроорганизмов ЖКТ;
- потеря общего микробного разнообразия.

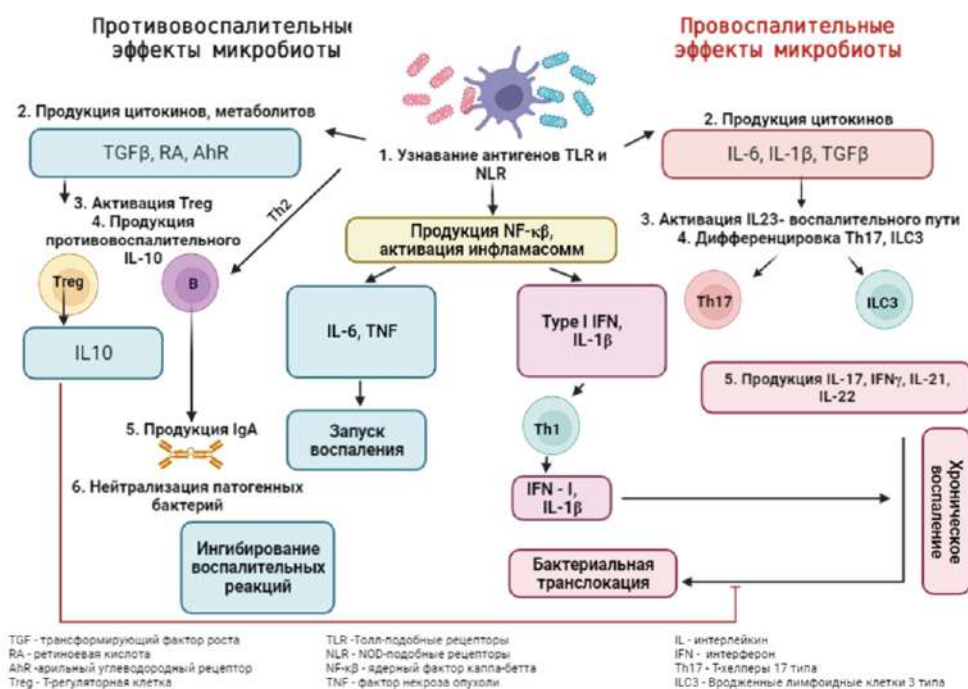
Все три типа дисбиотических состояний не являются взаимоисключающими и могут возникать одновременно. Дисбиоз вовлечен в широкий спектр заболеваний, включая воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), аллергические заболевания, ожирение, аутоиммунные патологии, нейродегенеративные заболевания [5–7].

## ■ МЕХАНИЗМ ВЛИЯНИЯ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА НА ИММУННУЮ СИСТЕМУ

Роль микробиоты кишечника все чаще признается ведущей в регуляции гомеостаза иммунных клеток. Сигналы от бактерий кишечника запускают системные иммунные реакции и регулируют про- и противовоспалительные иммунные реакции хозяина (рис. 1).

Патогенные микроорганизмы распознаются Toll-подобными (TLR) и NOD-подобными рецепторами (NLR) на клетках врожденного иммунитета (дендритные клетки (DC), макрофаги), клетках Панета и эпителиальных клетках кишечника (рис. 2).

Дендритные клетки (CX3CR1) образуют выросты для фагоцитоза, в то время как CD103+ дендритные клетки мигрируют в пейеровы бляшки или мезентеральные лимфатические узлы, чтобы представить антигены «наивным» клеткам. При активации комменсалами ДК синтезируют IL12, IL15 и интерферон (IFN), происходит активация NK-клеток.



**Рис. 1. Провоспалительные и противовоспалительные эффекты микробиоты**  
**Fig. 1. Pro-inflammatory and anti-inflammatory effects of the microbiota**



Короткоцепочечные жирные кислоты (англ. SCFA) также способствуют выработке ДК клетками цитокинов IL6, IL12, интерферона (IFN), фактора некроза опухоли (TNF). Активированные NK-клетки обладают надлежащей цитотоксичностью и способствуют секреции цитокинов для выполнения противомикробной и противовирусной функции [8].

Эпителиальные клетки кишечника (англ. IEC) в ответ на комменсальные микроорганизмы продуцируют IL25, IL33 и стромальный лимфопоэтин тимуса (TSLP) для активации врожденных лимфоидных клеток 2-го типа ILC2.

Клетки Foxp3+Treg и клетки Tfh/ex-Th17 локализуются в пейеровых бляшках и способствуют переключению класса В-клеток и продукции IgA, которые затем секретируются в слизистой оболочке кишечника.

Колонизация *Bacteroides fragilis* способствует дифференцировке CD4+ Т-клеток посредством презентации полисахарида А (PSA) из дендритных клеток. В присутствии TGFβ CD4+ Т-клетки могут дифференцироваться в индуцированный Treg (iTreg-клетки) и продуцировать IL-10, способствуя гомеостазу тканей.

Главный комплекс гистосовместимости II класса (MHC II), экспрессируемый ILC3, способен представлять антигены комменсальных микроорганизмов CD4+ Т-клеткам, ограничивая их аутореактивность. Активированные ILC3 секретируют IL22, который также присоединяется к защите от патогенов: стимулирует выработку антимикробных пептидов (RegIIIβ, RegIIIγ). TLR2-рецепторы имеют решающее значение для поддержания целостности эпителиальных клеток кишечника (IEC), регулируя восприимчивость кишечника к воспалению. Инвазивные возбудители внедряются в этом случае в слой собственной пластинки кишечника. Фагоциты выполняют защитную функцию организма посредством фагоцитоза и продукции цитокинов IL6, IL23.

Передача сигналов TLR и NLR также приводит к активации ядерного фактора каппа-бета (NF-κβ) и инфламмасом, секреции провоспалительных цитокинов и активации Т-хелперов 1-го типа (T<sub>H</sub>1). Воспалительные реакции приводят к повреждению эпителия, потере секретирующих слизь бокаловидных клеток и бактериальной транслокации, что дополнительно стимулирует воспалительный ответ [9].

## ■ МИКРОБИОМ ЖКТ ПРИ ТЯЖЕЛОМ КОМБИНИРОВАННОМ ИММУНОДЕФИЦИТЕ

Тяжелый комбинированный иммунодефицит (ТКИН) и комбинированный иммунодефицит (КИН) представляют собой гетерогенную группу генетических заболеваний, при которых происходят изменения функционирования гуморального и клеточного звена иммунитета. Иммунологический фенотип ТКИН характеризуется отсутствием циркулирующих Т-лимфоцитов, нормальным или повышенным количеством В-лимфоцитов. ТКИН обычно проявляется в первый год жизни, у пациентов часто возникают оппортунистические инфекции, имеются задержки развития, наблюдается хроническая диарея.

Комбинированный иммунодефицит (КИН) также характеризуется повышенной восприимчивостью к рецидивирующим и опасным для жизни инфекциям; однако из-за остаточной функции Т-клеток клиническое начало часто задерживается (>1 года), по сравнению с ТКИН, и тяжесть заболевания снижена.

В условиях изменения нормального функционирования Т-клеточного звена иммунитета у пациентов часто возникают тяжелые патологические состояния, вызванные вирусами, грибковыми патогенами, простейшими и бактериями, что подтверждает необходимость изучения микробиоты у пациентов с данным заболеванием. В отсутствие терапии (в частности трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), генной терапии (ГТ) или ферментозаместительной терапии) пациенты с ТКИН обычно умирают в течение первых лет жизни [10].

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является частым необходимым методом лечения ТКИН и КИН, однако у пациентов возникает высокая частота тяжелых инфекционных заболеваний и повышенный риск возникновения реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) при ТГСК.

Влияние изменений в составе микробиоты ЖКТ у пациентов с ТКИН впервые изучили Lane J. с соавторами. Они проанализировали состав кишечной микробиоты при ТКИН и продемонстрировали различия в микробном составе кишечника до и после ТГСК. Ввиду небольшого количества пациентов (n=3) нельзя сделать однозначных выводов, однако у всех пациентов было диагностировано низкое микробное разнообразие, связанное с доминированием некоторых таксонов (*Escherichia*, *Enterococcus* и *Staphylococcus*) [11]. Кроме количественных изменений в составе микробиоты ЖКТ, описаны качественные изменения микробных продуктов. В частности, анализ метаболитов показал индивидуальные различия между образцами до и после ТГСК у пациентов с ТКИН [12]. Хотя возможная иммунорегуляторная роль бактериальных метаболитов не до конца изучена, метаболиты кишечной микробиоты могут представлять собой новые биомаркеры для мониторинга кишечного и системного воспаления во время ТГСК.

Многочисленные исследования показывают, что кишечная микробиота ЖКТ влияет на развитие РТПХ как у взрослых, так и у детей [13, 14]. Хотя точные механизмы связи микробиоты и развития РТПХ не изучены, Bashir A. с соавторами в своих работах показали, что более высокое разнообразие в составе микробиома пациентов, повышенная относительная численность симбиотической *Blautia* и более низкая относительная численность известного патобионта *F.nucleatum* могут защитить от возникновения тяжелой формы РТПХ. Способность *Fusobacterium* секретировать TNF-альфа и IL-6 была продемонстрирована в исследованиях *in vitro* [14]. Как утверждают Zeiser и Chen Y. и соавт., эти цитокины могут вовлекать донорские Т-клетки, ответственные за осложнения оРТПХ [16, 17].

Эти результаты подтверждают важность определения профиля микробиоты ЖКТ для обогащения симбиотическими видами и снижения количества потенциально провоспалительных бактерий с целью снижения рисков воспалительных осложнений после ТГСК.

Манипулирование кишечной микробиотой посредством фармакологической модификации или трансплантации фекальной микробиоты (ТФМ) может формировать состав микробиоты и модулировать иммунный ответ после ТГСК в пользу пациентов.

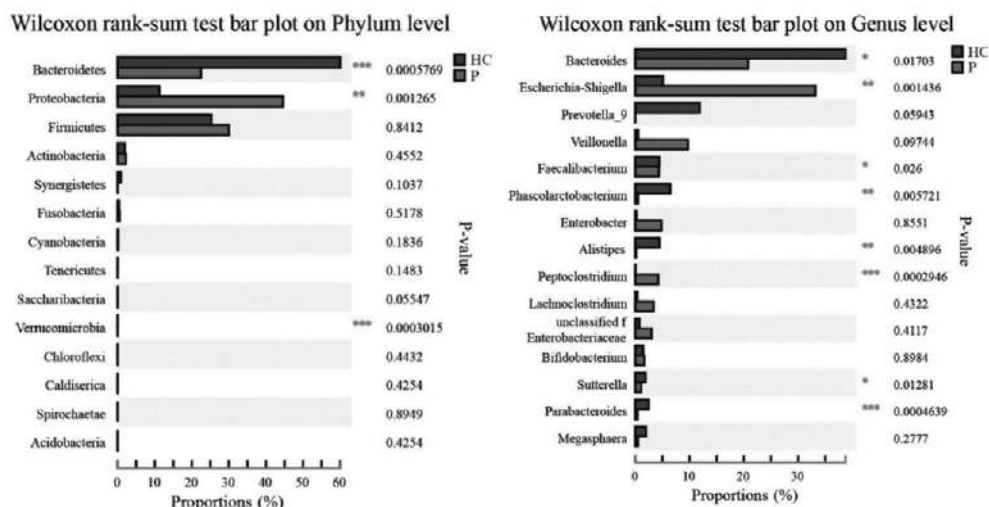
## ■ МИКРОБИОМ ЖКТ ПРИ СИНДРОМЕ ВИСКОТТА – ОЛДРИЧА

Синдром Вискотта – Олдрича (WAS) представляет собой X-сцепленное генетическое заболевание, вызванное мутацией в гене WAS, кодирующем белок WAS

(WASp). Белок WAS (WASp), который экспрессируется неэритроидными гемопоэтическими клетками, является ключевым регулятором полимеризации актина и играет важную функциональную роль в развитии, подвижности и активации почти всех типов врожденных и адаптивных клеток иммунитета посредством актин-зависимого и актин-независимых механизмов. Потеря активности WASp приводит к WAS, характеризующемуся комплексным иммунодефицитом, экземой, малигнизацией, аутоиммунными и воспалительными симптомами. Так как у пациентов с данным генетическим дефектом часто возникают рецидивирующие инфекции, вызванные *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, а генетический дефект в гене WAS приводит к изменению функционирования клеток врожденного иммунитета, необходим дальнейший анализ микробиома при данной патологии.

По данным исследований, у 5–10% пациентов с синдромом Вискотта – Олдрича развиваются ВЗК [18]. В экспериментах Liang Zhang с соавторами на мышах с дефицитом WASP (WASp-KO) развивался спонтанный колит, который характеризовался нейтрофильной и лимфоцитарной инфильтрацией в lamina propria толстой кишки. Однако точные механизмы, посредством которых дефицит WASp приводит к ВЗК, не изучены.

Несмотря на отсутствие типичных клинических проявлений у пациентов с синдромом Вискотта – Олдрича, низкая экспрессия WASP может быть связана с развитием ВЗК и дисбиозом.



**Рис. 3. Интегральное распределение на уровне типов и родов у детей с WAS и здоровых контролей. \*.01<P<.05 по сравнению с контролем; \*\*.001<P≤0.01 по сравнению с контрольной группой; \*\*\* P≤0.001 по сравнению с контролем. HC – группа здоровых лиц; P – пациенты с синдромом Вискотта – Олдрича [19]**

**Fig 3. Integral distribution at the phylum and genus levels in children with WAS and healthy controls. \*.01<P<.05 vs control; \*\*.001<P≤.01 vs controls; \*\*\*P≤.001 vs controls. HC – healthy controls; P – WAS patients [19]**



В нескольких исследованиях была изучена роль WASp в регуляции противовоспалительных функций иммунных клеток в контексте гомеостаза кишечника и охарактеризованы ответы у пациентов с синдромом Вискотта – Олдрича, результаты показывают, что регуляторные Т- и В-клетки, макрофаги и другие врожденные иммунные клетки теряют свойства толерантности, что приводит к провоспалительной среде в кишечнике.

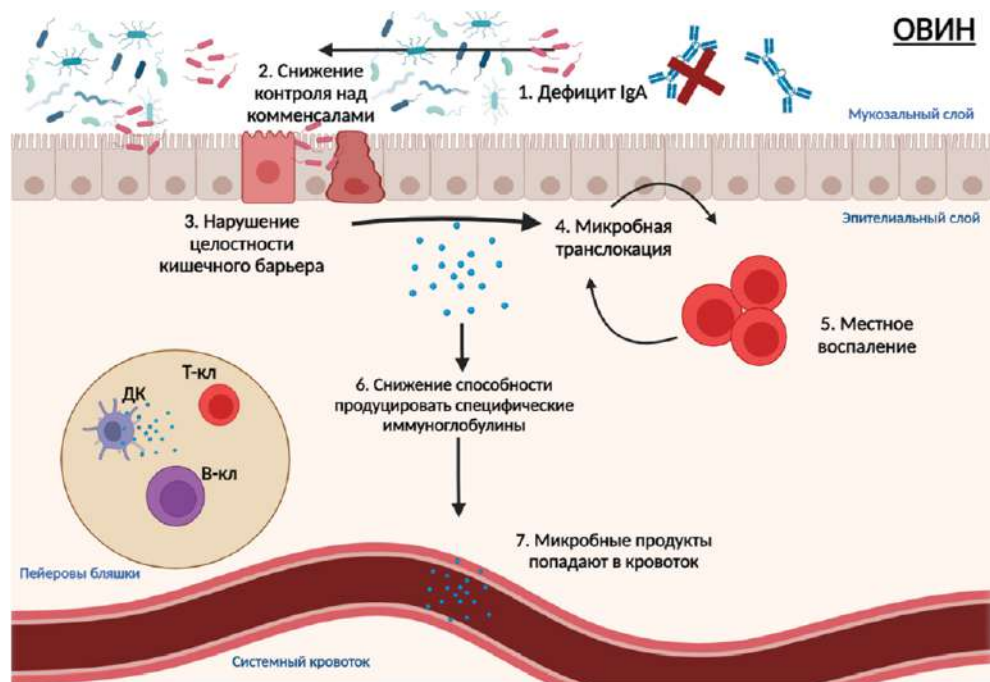
Zhang L. с соавторами исследовали изменения в составе кишечной микробиоты у детей с синдромом Вискотта – Олдрича и выявили изменения, которые могут быть ассоциированы с ВЗК, приводя к микробному дисбиозу у пациентов с синдромом Вискотта – Олдрича (рис. 3) [19].

У детей с синдромом Вискотта – Олдрича был изменен состав фекальной микробиоты на различных таксономических уровнях. Относительная численность (на уровне типа) *Bacteroidetes* и *Verrucomicrobia* у детей с мутацией в гене WAS была заметно ниже, а доля *Proteobacteria* была заметно выше, чем в контрольной группе здоровых лиц. Кроме того, численность (на уровне рода) *Bacteroides*, *Faecalibacterium*, *Phascolarctobacterium*, *Alistipes*, *Sutterella* и *Parabacteroides* была значительно ниже, а *Escherichia-Shigella* и *Peptoclostridium* была значительно выше у детей с синдромом Вискотта – Олдрича [19]. Таким образом, бактерии кишечника могут быть полезными мишенями для мониторинга и терапевтического лечения ВЗК у пациентов с синдромом Вискотта – Олдрича.

## ■ МИКРОБИОМ ЖКТ ПРИ ПЕРВИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТАХ С ПРЕИМУЩЕСТВЕННЫМ ДЕФИЦИТОМ АНТИТЕЛ

Общий вариабельный иммунодефицит является наиболее частым первичным иммунодефицитом и классически проявляется в разном возрасте, сопровождается рецидивирующими инфекциями дыхательных путей, которые часто приводят к структурным повреждениям легких. Более чем у половины всех пациентов с ОВИН развиваются неинфекционные осложнения: лимфопролиферативные, гранулематозные заболевания, злокачественные новообразования или аутоиммунные патологии. Генетическая поломка наиболее часто встречается в генах *NFKB1*, *NFKB2*, *ICOS*, *TNFRSF13B*, *TNFRSF13C*, *CD19*, *CR2*, *MS4A1*, *CD81*, *IL21*, *LRBA*, *CTLA4*, *PRKCD* и *IKZF1*. Осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта отмечаются у 20–60% пациентов с ОВИН, при этом инфекционная диарея возникает в 30–50% случаев [20]. Микробный дисбаланс кишечника у пациентов с ОВИН в основном включает изменения в микробном разнообразии, уменьшение симбиотических полезных бактерий и увеличение количества патобионтов (рис. 4).

Jørgensen S. и др. исследовали состав кишечной микробиоты у 44 пациентов с ОВИН, 45 пациентов с ВЗК и 263 здоровых людей из контрольной группы. Высокое альфа-разнообразие с большим количеством микробных видов примерно одинаковой численности было зарегистрировано у здоровых людей, микробиота пациентов с ОВИН характеризовалась сниженным альфа-разнообразием, коррелирующим с повышенным уровнем липополисахарида плазмы (ЛПС), маркера микробной транслокации, повышенным уровнем растворимых (s)CD14 и sCD25 (биомаркеров иммунной активации) и сниженным уровнем IgA в сыворотке [22].



**Рис. 4. Измененный состав микробиоты при ОВИН (адаптировано из статьи Berbers Roos-Marijn et al., 2017) [21]**

**Fig. 4. Altered composition of the microbiota in CVID (adapted from the paper of Berbers Roos-Marijn et al., 2017) [21]**

Пациенты с ОВИН часто имеют низкий уровень IgA или его отсутствие. В отсутствие IgA состав микробиома может изменяться, количество бактерий, оказывающих провоспалительный эффект, – увеличиваться, при этом таксоны конкурируют с полезными комменсалами, обладающими противовоспалительными эффектами.

Влияние дефицита IgA на микробиом ОВИН является многонаправленным. Во-первых, низкий уровень IgA связан с повышенной восприимчивостью к вирусной инфекции в ЖКТ, приводя к воспалению слизистой оболочки. Высокая инфекционная нагрузка может нарушать нормальную кишечную флору, а рецидивирующие инфекционные заболевания могут привести к повреждению кишечного эпителия, приводя к усилению микробной транслокации. Во-вторых, нарушение контроля кишечного микробиома и повышенная экспансия определенных групп бактерий могут привести к системной иммунной активации. В-третьих, из-за противовоспалительного действия IgA, гипогаммаглобулинемия может привести к усилению местного воспаления в ответ на комменсальные бактерии. Благодаря этим функциям дефицит IgA не только приводит к изменениям в составе микробиома и увеличению риска микробной транслокации, но также может непосредственно приводить к локальному воспалению слизистой оболочки.

В норме наличие IgA в просвете кишечника важно для поддержания разнообразия микробиома (рис. 4). IgA способствует элиминации патобионтов и придает иммунологическую толерантность комменсалам. При отсутствии воспаления и наличия неповрежденного кишечного барьера ограничивается микробная транслокация.

Таким образом, дефицит селективного IgA связан с более высоким риском инфекционных осложнений со стороны ЖКТ, приводя к нарушению целостности кишечного барьера, позволяя проникать большему количеству бактерий и бактериальных продуктов (рис. 3).

Кроме того, недавнее исследование Fadlallah с соавторами продемонстрировало, что IgG здоровых людей распознают микробиоту пациентов с ОВИН гораздо менее эффективно, чем микробиоту здоровых людей, таким образом, заместительная терапия IgG может быть недостаточной для ограничения нарушения регуляции и/или транслокации микробиоты при ОВИН [23]. В другом исследовании Jason R. Catanzaro у пациентов с дефицитом селективного IgA наблюдался измененный состав кишечной микробиоты по сравнению со здоровым контролем, несмотря на секрецию компенсаторного IgM в просвет кишечника [24].

## ■ МИКРОБИОМ ЖКТ ПРИ ДРУГИХ НОЗОЛОГИЧЕСКИХ ФОРМАХ ПИД

Дисбаланс микробиоты, дисбиоз, может быть следствием воспалительного процесса и приводить к прогрессированию дифференцировки эффекторных клеток, что сопровождается воспалением и аутоиммунными реакциями. Предполагаемые механизмы между различными клетками, медиаторами цитокинов и иммуноглобулинами, лежащие в основе ассоциации между микробиомом ЖКТ и воспалительными процессами при различных нозологических формах ПИД, продемонстрированы на рис. 5.

Многочисленные исследования о связи различных нозологических форм ПИД и изменений в составе микробиоты ЖКТ представлены в литературных источниках.

У пациентов с ПИД группы иммунной дисрегуляции часто наблюдаются аутоиммунные проявления, отмечается повышенная восприимчивость к инфекциям, что в конечном итоге приводит к развитию мультиорганного воспаления. Foxp3 является основным фактором транскрипции, связанным с развитием и функцией Treg-клеток. Мутации или делеции гена Foxp3 приводят к синдрому IPEX у людей. Синдром IPEX обычно ассоциируется с экземой, тяжелой энтеропатией, диабетом I типа, тиреоидитом, гемолитической анемией и тромбоцитопенией. На функцию Treg-клеток могут влиять и другие генетические дефекты в генах LRBA, CTLA4, DOCK8, MALT1, приводя к IPEX-подобным состояниям. Wu W. с соавторами описали положительный эффект лечения фекальной трансплантации микробиоты (ФМТ) у пациента с IPEX-синдромом [29].

Микроорганизмы кишечной микробиоты могут влиять на баланс клеток Th17/Treg, метаболиты, продуцируемые кишечной микробиотой, особенно SCFAs, влияют на индукцию Tregs. Таким образом, необходимо изучение влияния состава микробиома кишечника на патогенез иммунодефицитов с иммунной дисрегуляцией [26].

Исследования по анализу микробиоты кишечника с различными формами ПИД проводятся во всем мире. В исследовании Sokol H. и соавт. сравнивали состав фекальной микробиоты пациентов с ВЗК и 3 нозологическими формами ПИД: ХГБ (11 образцов), дефицитом X-сцепленного ингибитора апоптоза (XIAP) (7 образцов)

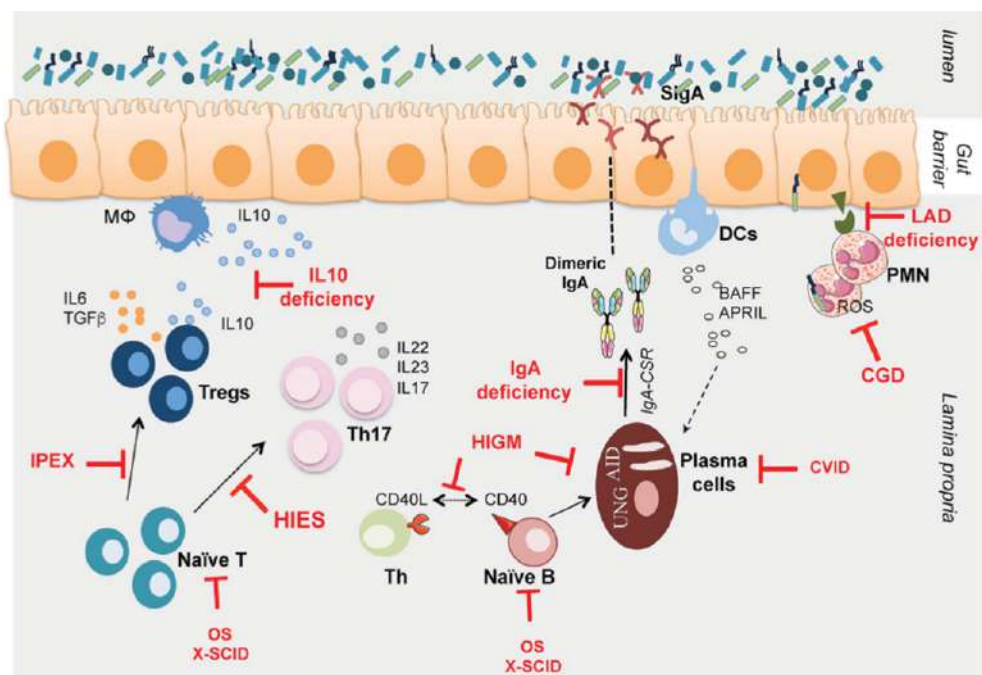


Рис. 5. Механизм иммунного ответа при различных нозологических формах ПИД [25]  
 Fig. 5. The mechanism of the immune response in various nosological forms of PID [25]

и частичным дефицитом домена тетратрикопептидных повторов 7A (TTC7A) (7 образцов), сравнивая их состав микробиоты с помощью 16S секвенирования с микробиомом пациентов без ВЗК (18 образцов) и здоровыми людьми (23 образца). Количественный состав и разнообразие микробиоты ЖКТ при данных нозологических формах ПИД характеризовались специфическими для заболевания изменениями с резким увеличением *Proteobacteria* из семейства *Enterobacteriaceae* в группе TTC7A; повышенной численностью бактерий *Bacteroidetes* при ХГБ; увеличением относительного количества бактерий семейства клостридий при генетической поломке в гене XIAP. У пациентов с ХГБ также наблюдалось повышенное количество *Ruminococcus gnavus*, микроорганизма, который также был связан с болезнью Крона подвздошной кишки у детей [27].

В исследовании Ai-Juan Xue с соавторами оценивали микробиоту кишечника у 17 пациентов с мутациями IL10RA (группа IL10RA), 17 пациентов с БК у детей и 26 здоровых детей. Как у пациентов с мутациями IL10RA, так и у пациентов с целиакией наблюдалось снижение разнообразия кишечного микробиома. Относительная численность *Firmicutes* была существенно увеличена в группе IL10RA ( $p=0,02$ ). При дальнейшем сравнении относительной распространенности таксонов между пациентами с мутациями IL10RA и здоровыми детьми наблюдали изменения по 13 таксонам между группами [28]. Степень кишечного дисбиоза (рассчитанная на основе относительной численности пяти таксонов на уровне порядка: *Lactobacillales*, *Micrococcales*,

Veillonellaceae, Clostridiales и Selenomonadales) напрямую связана с тяжестью заболевания [28].

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Микробиота кишечника оказывает значительное влияние на иммунитет и метаболизм организма человека. Иммунный гомеостаз достигается и поддерживается частично благодаря комплексному взаимодействию между микробиотой кишечника и иммунной системой ЖКТ.

Изучение микробиома у пациентов с ПИД предоставило важную информацию о том, как микробные взаимодействия и сосуществование способствуют патогенезу заболевания. Микробные сообщества кишечника у пациентов с ПИД значительно отличаются от здоровых по разнообразию и составу. Одной из объединяющих характеристик микробиома при ПИД является снижение разнообразия бактерий кишечника.

Некоторые таксоны в желудочно-кишечном тракте способствуют гомеостазу, защищая от инфекций различными способами. Кишечные комменсалы непосредственно ингибируют рост патогенных бактерий, активируют врожденные иммунные механизмы для подавления конкурирующих микробов, переносят комменсалы и стимулируют реакции, поддерживающие целостность эпителиального барьера. Их изменение может лежать в основе aberrantных иммунных реакций при ПИД. В дополнение к дефициту полезных видов микробиота при ПИД также характеризуется преобладанием бактерий с провоспалительными эффектами.

Другой общей чертой исследований у пациентов с ПИД является транслокация ЛПС в воспалительных очагах и в системном кровотоке. Бактериальный ЛПС связан с хронической иммунной активацией и иммунной дисрегуляцией.

В перспективе исследования на более крупных группах пациентов могут определить, связаны ли конкретные генетические дефекты при ПИД с определенными паттернами состава микробиома.

Традиционный скрининг и лечение заболеваний могут быть значительно улучшены путем мониторинга микробного состава и манипулированием состава микрофлоры кишечника. Моделирование микрофлоры кишечника с помощью микробной замены, путем использования пробиотиков и/или диеты может помочь снизить риски развития воспаления и канцерогенной активности.

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Tangye S.G., Al-Herz W., Bousfiha A. et al. (2021) The Ever-Increasing Array of Novel Inborn Errors of Immunity: An Interim Update by the IUIS Committee. *J Clin Immunol*, vol. 41, no 3, pp. 666–679. doi: 10.1007/s10875-021-00980-1.
2. Zhu R., Lang T., Yan W. et al. (2021) Gut Microbiota: Influence on Carcinogenesis and Modulation Strategies by Drug Delivery Systems to Improve Cancer Therapy. *Adv Sci (Weinh)*, vol. 8, no 10. doi:10.1002/advs.202003542
3. Castagnoli R., Pala F., Bosticardo M. et al. (2021) Gut Microbiota-Host Interactions in Inborn Errors of Immunity. *Int J Mol Sci*, vol. 22, no 3. doi: 10.3390/ijms22031416.
4. Stoma I.O., Karpov I.A. *Human microbiome*. Minsk: DoktorDizajn, 2018; 122 p. (in Russian)
5. Knights D., Lassen K., Xavier R. (2013) Advances in inflammatory bowel disease pathogenesis: linking host genetics and the microbiome. *Gut*, vol. 62, no 10, pp. 1505–1510.
6. Petersen C., Round J.L. (2014). Defining dysbiosis and its influence on host immunity and disease. *Cell Microbiol.*, vol. 16, pp. 1024–1033.
7. DeGrudda A.K. (2016) Current understanding of dysbiosis in disease in human and animal models. *Inflamm Bowel Dis.*, vol. 22(5), pp. 1137–1150.
8. Yuhao J. et al. (2020) Crosstalk Between Gut Microbiota and Innate Immunity and Its Implication in Autoimmune Diseases. *Frontiers in Immunology*, vol. 11. doi: 10.3389/fimmu.2020.00282

9. Ni J., Wu G.D., Albenberg, L. et al. (2017) Gut microbiota and IBD: causation or correlation? *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, vol. 14, no 10, pp. 573–584. Available at: <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.88>
10. Kumrah R., Vignesh P., Patra P., et al. (2019) Genetics of severe combined immunodeficiency. *Genes & diseases*, vol. 7(1), pp. 52–61. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2019.07.004>
11. Lane J.P., Stewart C.J., Cummings S.P. et al. (2015) Gut microbiome variations during hematopoietic stem cell transplant in severe combined immunodeficiency. *The Journal of allergy and clinical immunology*, vol. 135(6), pp. 1654–1656. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.01.024>
12. Lane J.P., Stewart C.J., Cummings S.P. et al. (2016) Functional changes in gut microbiota during hematopoietic stem cell transplantation for severe combined immunodeficiency. *The Journal of allergy and clinical immunology*, vol. 138(2), pp. 622–625.e3. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.02.019>
13. Yu J., Sun H., Cao W. et al. (2020) Applications of gut microbiota in patients with hematopoietic stem-cell transplantation. *Exp. Hematol. Oncol.*, vol. 9, doi: 10.1186/s40164-020-00194-y.
14. Fredricks D.N. (2019) The gut microbiota and graft-versus-host disease. *The Journal of clinical investigation*, vol. 129(5), pp. 1808–1817. Available at: <https://doi.org/10.1172/JCI125797>
15. Bashir A., Miskeen A.Y., Hazari Y.M. et al. (2016) Fusobacterium nucleatum, inflammation, and immunity: the fire within human gut. *Tumour Biol.*, vol. 37, pp. 2805–2810. doi: 10.1007/s13277-015-4724-0.
16. Chen Y., Zhao Y., Cheng Q. et al. (2015) The Role of Intestinal Microbiota in Acute Graft-versus-Host Disease. *Journal of immunology research*. Available at: <https://doi.org/10.1155/2015/145859>
17. Zeiser R., Socié G., Blazar B.R. et al. (2016) Pathogenesis of acute graft-versus-host disease: from intestinal microbiota alterations to donor T cell activation. *Br J Haematol.*, vol. 175, pp. 191–207. doi: 10.1111/bjh.14295.
18. Ohya T., Yanagimachi M., Iwasawa K. et al. (2017) Childhood-onset inflammatory bowel diseases associated with mutation of Wiskott-Aldrich syndrome protein gene. *World J. Gastroenterol.*, vol. 23, pp. 8544–8552. doi: 10.3748/wjg.v23.i48.8544]
19. Zhang L., Li Y.Y., Tang X. et al. (2019) Faecal microbial dysbiosis in children with Wiskott-Aldrich syndrome. *Scand. J. Immunol.*, vol. 91. doi: 10.1111/sji.12805
20. Hartono S., Ippoliti M. R., Mastroianni M. et al. (2019). Gastrointestinal Disorders Associated with Primary Immunodeficiency Diseases. *Clinical reviews in allergy & immunology*, vol. 57(2), pp. 145–165. Available at: <https://doi.org/10.1007/s12016-018-8689-9>
21. Berbers R.M., Nierkens S., van Laar J.M. et al. (2017) Microbial Dysbiosis in Common Variable Immune Deficiencies: Evidence, Causes, and Consequences. *Trends in immunology*, vol. 38(3), pp. 206–216. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.it.2016.11.008>
22. Jørgensen S.F., Trøseid M., Kummen M. et al. (2016) Altered gut microbiota profile in common variable immunodeficiency associates with levels of lipopolysaccharide and markers of systemic immune activation. *Mucosal Immunol.* vol. 9, pp. 1455–1465. doi: 10.1038/mi.2016.18.
23. Fadlallah J., Sterlin D., Fieschi C. et al. (2019) Synergistic convergence of microbiota-specific systemic IgG and secretory IgA. *The Journal of allergy and clinical immunology*, vol. 143(4), pp. 1575–1585.e4. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.09.036>
24. Catanzaro J.R., Strauss J.D., Bielecka A. et al. (2019) IgA-deficient humans exhibit gut microbiota dysbiosis despite secretion of compensatory IgM. *Sci Rep.*, vol. 9. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-49923-2>
25. Pellicciotta M., Rigoni R., Falcone E.L. et al. (2019) The microbiome and immunodeficiencies: Lessons from rare diseases. *Journal of autoimmunity*, vol. 98, pp. 132–148. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2019.01.008>
26. Chen P., Tang, X. (2021) Gut Microbiota as Regulators of Th17/Treg Balance in Patients With Myasthenia Gravis. *Frontiers in immunology*, vol. 12. Available at: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.803101>
27. Sokol H., Mahlaoui N., Aguilar C. et al. (2019) Intestinal dysbiosis in inflammatory bowel disease associated with primary immunodeficiency. *The Journal of allergy and clinical immunology*, vol. 143(2), pp. 775–778. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.09.021>
28. Xue A. J., Miao S. J., Sun H. et al. (2020) Intestinal dysbiosis in pediatric Crohn's disease patients with IL10RA mutations. *World journal of gastroenterology*, vol. 26, no 22, pp. 3098–3109. Available at: <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i22.3098>
29. Wu W., Shen N., Luo L. et al. (2021) Fecal microbiota transplantation before hematopoietic stem cell transplantation in a pediatric case of chronic diarrhea with a FOXP3 mutation. *Pediatrics and neonatology*, vol. 62, no 2, pp. 172–180. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2020.11.003>