

Вісь «кишечник–мозок» або «мозок кишечнику»: погляд гастроентерологів та психотерапевтів

«Психоемоційний стан людини та шлунково-кишковий тракт. Чи є зв'язок?» — саме таку назву мало одне із сателітних засідань VI З'їзду Української гастроентерологічної асоціації (далі — З'їзд), що проходив у Києві 28–29 вересня 2017 р. Це засідання викликало великий інтерес учасників заходу, оскільки було присвячено гострій мультидисциплінарній проблемі ролі гастроентерологічної патології в розладах функціонування так званої осі кишечник–мозок.

Зважаючи на безсумнівне лідерство центральної нервової системи (ЦНС) в генезі психоемоційних порушень, почесну місію відкриття засідання організатори заходу надали відомому вітчизняному психотерапевту — завідувачу кафедри психосоматичної медицини і психотерапії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця професору **Олегу Чабану**. У доповіді з інтригуючою назвою «Кишечник: емоційний орган» він запропонував поглянути на обговорювані проблеми з позицій полісистемності, використовуючи біопсихосоціальну модель. Ще у 1907 р. John Newport Langley ввів в обіг термін «ентеральна нервова система», у 1940-х роках почали широко використовувати назву «мозок кишечнику», в наш час частіше йдеться про вісь «кишечник–мозок». Нагадавши аудиторії цікаві факти про те, що кишечник має спільне з ЦНС філогенетичне походження і тісно пов'язаний з нею, в тому числі за допомогою блукаючих нервів і нейротрансмітерів (кишечник продукує близько 90 % усього серотоніну в організмі людини, а його власний «мозок» налічує більше 100 млн нервових клітин), промовець навіс дані експериментальних та клінічних досліджень, які підтверджують значний вплив патології цього органа на виникнення порушень психоемоційного стану.

За словами оратора, доведено, що ймовірність депресії різко зростає за наявності дефіциту вітаміну D, хронічних запальних процесів у кишечнику, патологічних змін флори кишечника, при хронічних стресах, цукровому діабеті, серцево-судинних захворюваннях, аутоімунних хворобах.

Вченими з Університету Північної Кароліни було показано, що при нервовій анорексії відбуваються зміни кишкової мікрофлори, а корекція мікробіому сприяє позитивній динаміці захворювання. Іншими дослідниками виявлено, що стерильні миші більш схильні до поведінки з високим ступенем ризику. Існують припущення, що відсутність кишкових бактерій може призводити до видозмінення генів та провідних шляхів, пов'язаних із навчанням, пам'яттю, моторикою. Процитувавши слова Рашель Діас Хейтс про те, що можливе існування певного критичного періоду в ран-

ньому віці, протягом якого кишкові мікроорганізми впливають на мозок і змінюють поведінку в подальшому житті, доповідач звернув увагу слухачів на особливості формування складу кишкової мікрофлори сучасної людини в умовах відсутності контакту з природними ґрунтовими бактеріями та з мікрофлорою жіночих пологових шляхів під час народження — завдяки зростаючій кількості пологів шляхом кесаревого розтину, зазначивши, що ці зміни здатні позначатися на імунитеті та діяльності мозку.

«Регулювати прості базальні речі», — саме з цього О. Чабан рекомендував починати лікування пацієнтів із депресією, маючи на увазі регуляцію циркадного ритму з відновленням тривалості сну та нормалізацію функцій кишечника.



Обговорення теми продовжила член-кореспондент Національної академії медичних наук (НАМН) України, професор **Наталія Харченко** в доповіді «Чи впливає мікрофлора на нашу поведінку? Шляхи корекції дисбіозу». На її думку, величезне зростання кількості досліджень та відповідних публікацій, присвячених ролі кишкової мікрофлори в життєдіяльності людини, дозволяє говорити про настання «сторіччя дослідження мікробіоти». Н. Харченко підтримала тези попереднього доповідача про те, що шлунково-кишковий тракт є «абдомінальним мозком», а кишкова мікробіота здатна значною мірою впливати на поведінку людини та її реакції на стрес, додавши, що загальна маса бактерій в кишечнику приблизно дорівнює масі головного мозку і від них в ЦНС надходить значна кількість сигналів, влучно зауваживши, що: «Ми — це сотні генів, мільйони нейронів та мільярди бактерій».

Оратор відзначила, що 50% пацієнтів із синдромом подразненого кишечника відзначають наявність тривоги та панічних розладів. За даними Європейської асоціації з вивчення хвороб



печінки (EASL, 2017), зміни складу кишкової мікрофлори пов'язані з порушенням відновлення когнітивних функцій головного мозку після трансплантації печінки, а трансплантація фекальної мікробіоти сприяє покращенню когнітивних функцій при рецидивній печінкової енцефалопатії. За словами доповідача, «червоною лінією» через Римські критерії IV проходить думка про те, що двосторонній зв'язок між шлунково-кишковим трактом і головним мозком — вісь «кишечник–головний мозок» — відіграє ключову роль у підтриманні здоров'я мозку та його реакції на стрес, тоді як мікробіота є основним регулятором цієї осі.

Доповідач наведе досить цікаві дані сучасних досліджень, зокрема експериментальної роботи, в якій продемонстровано, що за допомогою трансплантації кишкової мікробіоти можна модулювати поведінку мишей, передаючи «тривожний» або «нетривожний» фенотипи поведінки. Також показано, що пацієнтам із тривожністю та депресією властивий певний, відмінний від такого у здорових осіб, склад кишкової мікробіоти, який залежить від тяжкості психічних порушень.

Живі бактерії, які чинять позитивний вплив на шлунково-кишковий тракт і сприяють нормалізації поведінки, отримали назву «психобіотики» (Longstreth G.F. et al., 2006). Крім того, доведено, що усунення з кишечника деяких штамів мікроорганізмів із застосуванням селективних протимікробних агентів (антибіотиків), може значно покращувати психічне здоров'я пацієнтів.

Враховуючи вельми актуальну в наш час проблему антибіотикорезистентності, Н. Харченко при розгляді питання корекції дисбіозу особливу увагу приділила топічному антибіотику рифаксиміну, який, за даними клінічних досліджень, мінімізує ризик передачі плазмідів антибіотикорезистентності, крім того, володіє глейотропними позитивними ефектами, зокрема модулює мікрофлору, не викликаючи значних змін індивідуального мікробного «пейзажу» кишечника пацієнтів, збільшує чисельність лактобактерій, ефективний при повторних курсах антибактеріальної терапії та безпечний у застосуванні.

Оратор нагадав лікарям про моно- та полівалентні бактеріофаги, які здатні лізувати патогенні бактерії та зменшувати прояви дисбіозу, а також розповіла про унікальний штам біфідобактерій *Bifidobacterium infantis 35624* для лікування пацієнтів із синдромом подразненого кишечника, який сприяє підвищенню рівня проти-запальних цитокінів, має виражений імуномодулювальний ефект, здатний знижувати прояви депресії за рахунок нормалізації зв'язку кишечник–мозок, що дозволяє вважати його одним із представників «психобіотиків».

Підбиваючи підсумки, Н. Харченко ще раз наголосила, що мікрофлора кишечника людини чинить різноплановий вплив на організм, а корекція дисбіозу з використанням засобів із доведеною ефективністю та безпекою зумовлює покращення психоемоційного стану, підвищує стійкість до стресів, загальний опір організму, а також покращує якість життя пацієнтів.

На початку доповіді «Вісь «кишечник–мозок». Місце печінки» директор Інституту терапії імені Л.Т. Малої НАМН України (Харків), голова Харківського товариства гастроентерологів, секретар Українського відділення Всесвітнього товариства гастроентерологів, член президії Української гастроентерологічної асоціації професор **Галина Фадеєнко** детально висвітлила основні механізми функціонування осі кишечник–мозок, перш за все, вплив мозку на функції та склад кишкової мікробіоти, серед яких відзначила дію на роботу кишечника в цілому, вплив на кишкову проникність за рахунок стимуляції імунної відповіді слизової оболонки кишечника, дію на кишкові нейротрансмітери. Г. Фадеєнко наведе дані про те, що стрес може впливати на якісний та кількісний склад мікробіоти, призводити до посилення експресії патогенних бактерій. У свою чергу, мікробіота опосередковує свій вплив на мозок через:

- модуляцію кишкового бар'єра;
- модуляцію аферентних сенсорних нервів;
- створення молекул, які виконують роль локальних нейротрансмітерів у кишковій нервовій системі (гамма-аміномасляна кислота, серотонін, мелатонін, гістамін, ацетилхолін);
- генерацію оксиду азоту шляхом утилізації нітратів і нітритів;
- продукцію сірководню — модулятора рухливості кишечника;
- продукцію коротколанцюгових жирних кислот (КЛЖК) — головного продукту метаболізму бактерій (масляної, пропіонової, оцтової), які стимулюють симпатичну нервову систему,

харчують клітини слизової оболонки, впливають на пам'ять та швидкість навчання;

- вивільнення біологічно активних пептидів з ентероендокринних клітин (галактин, грелін);
- активацію імунної системи кишечника.

Доповідач акцентувала увагу на тому, що кишковий мікробіом визначає психічне здоров'я — це підтверджується доведеним зв'язком із депресією, аутизмом, синдромом хронічної втоми, також припускається наявність зв'язку з шизофренією, хворобою Альцгеймера, Паркінсона, погіршенням комунікабельності людини та її здатності до адекватної оцінки ризиків. За її словами, цілком можливо, що у людей із проблемами у спілкуванні, конфліктних, тих, хто погано адаптується в соціумі, наявний дисбіоз кишечника.

Розповідаючи про механізми розвитку енцефалопатії при дисбалансі мікробіому, один з яких пов'язаний із підвищенням вмісту потенційних патогенів і, відповідно, аміаку, ароматичних амінокислот, сульфідів, ендогенних мікробних токсинів, оратор багато уваги приділила сучасній гіпотезі «негерметичності» кишечника, яка передбачає бактеріальну транслокацію в підслизову оболонку внаслідок порушення цілісності щільних контактів епітеліальних клітин, з подальшою стимуляцією вивільнення медіаторів запалення гладкими клітинами та лімфоцитами, що призводить до розвитку запального процесу, активації нейронів, підвищення проникності судин у мережах портальної, печінкової та системної циркуляції.

Порушення складу кишкового мікробіому при захворюваннях печінки можуть призводити не лише до розвитку енцефалопатії, а й до активації фіброгенезу, формування інсулінорезистентності, порушень метаболізму, зокрема холестеринового обміну, сприяють розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП).

Важливим фактором для формування патології печінки на тлі дисбіозу є підвищення рівня ендогенного етанолу — метаболіту багатьох видів кишкового мікробіому, який має гепато- та нейротоксичні властивості, підвищує проникність слизової оболонки кишечника, що, у свою чергу, поглиблює явища ендотоксемії; окиснюється до ацетату (субстрат для синтезу жирних кислот) та ацетальдегіду (сприяє синтезу активних форм кисню); призводить до накопичення тригліцеридів у гепатоцитах та запускає оксидативний стрес. Підвищені рівні етанолу виявлено у пацієнтів з ожирінням та у дітей з неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ), що свідчить про його значну роль у розвитку НАЖХП. Проведення 5-денної антибактеріальної терапії у пацієнтів з НАСГ привело до суттєвого зниження рівня етанолу, що вказує на тісний зв'язок ендогенного етанолу з кишковою мікробіотою та печінкою. Доповідач зазначила, що на сьогодні патогенез алкогольної хвороби печінки також пов'язують із гіпотезою «негерметичності» кишечника, оскільки алкоголь значно підвищує його проникність.

Підсумовуючи сказане, Г. Фадеєнко підкреслила основну думку про те, що мозок впливає на склад та функцію кишечника і кишкового мікробіому, який, у свою чергу, чинить вплив на функцію мозку, модулює зміни функцій та структури печінки, може провокувати розвиток захворювань цих органів. Хвороби печінки є причиною ураження мозку, зокрема печінкової енцефалопатії, здатні видозмінювати склад та функцію кишкового мікробіому. Саме тому лікування пацієнтів із печінковою енцефалопатією має включати його корекцію — знищення патогенних бактерій та відновлення еубіозу. Серед препаратів для антибактеріальної терапії оратор віддала перевагу рифаксиміну, навівши результати досліджень, які підтверджують його ефективність та безпеку у пацієнтів із печінковою енцефалопатією, за наявності НАЖХП.

Передача сигналів між кишечником та головним мозком, за запропонованою Г. Фадеєнко схематичною моделлю, включає п'ять основних компонентів:

- мікробіота та компоненти їжі;
- слизова оболонка кишечника;
- ентєральна нервова система;
- внутрішній метаболізм кишечник/печінка;
- мозок.

Дослідження останніх років довели, що печінка займає провідне місце в системі осі «кишечник–мозок», тому, як наголосила доповідач, на сьогодні більш актуальна назва «кишечник/кишковий мікробіом–печінка–мозок».

Вікторія Ніколаєнко,
фото автора