

М.В. Хайтович, д.м.н., професор, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Роль пробіотичної підтримки при лікуванні псоріазу й atopічного дерматиту

Останнім часом зріс інтерес до вивчення мікробіому людини, котрий сформувався в результаті тривалої коеволюції з мікробною спільнотою. Цей унікальний мікробний орган має складну структуру, що функціонує у взаємній згоді з усіма іншими органами та системами організму, утворюючи єдину надорганізмову систему [3]. Більшість ($\frac{3}{4}$) мікробіому становлять *Firmicutes* і *Bacteroides* [11], вони виконують важливі метаболічні й фізіологічні функції людини та сприяють гомеостазу протягом життя.

Мікробіом і мікробіота

Усі біотопи тіла людини (ротова порожнина, волосся, ніс, вуха, сечостатевої шляхи, шкіра, очі, шлунково-кишковий тракт, бронхолегенева система) містять власний унікальний специфічний складний мікробний комплекс, який складається зі спеціалізованих мікробів із різними функціями. Групу комменсалів, симбіотичних і патогенних мікроорганізмів, які перебувають у фіксованому середовищі й підтримують біохімічний, метаболічний та імунний баланси макроорганізму, описує поняття «мікробіота» [2]. Зокрема, мікробіота кишечника – це величезна колекція бактерій, вірусів, грибків і найпростіших, які колонізують шлунково-кишковий тракт [16]. Ця колекція мікробів перевищує кількість клітин людини в 10 разів і містить генетичний матеріал у 150 разів більший, аніж власна каріосома людини [39].

Механізм впливу мікробіоти на імунну систему людини

Вважають, що збільшення поширеності алергічних захворювань зумовлено зниженням стійкості імунного гомеостазу, а не надмірною реакцією на нешкідливі екологічні сигнали [18]. Згідно з цією теорією, внесок мікробіому кишечника в імунний гомеостаз погіршується внаслідок типовой західної дієти.

Імунний гомеостаз починає формуватися на ранніх етапах життя через вплив материнської мікробіоти, а кишкова флора немовляти отримує подальший розвиток завдяки впливу грудного молока, іншої їжі та мікробів довкілля [6].

Метаболіти, що виробляються кишковим мікробіомом, мають імуномодифікувальний потенціал, здатний змінити баланс між імунною толерантністю та запаленням через їхній вплив на диференціацію наївних Т-клітин як у регуляторні, так і в лінії Th17.

Коменсальні бактерії забезпечують діяльність імунної системи кишечника завдяки специфічним взаємодіям між бактеріальними антигенами та Toll-подібними рецепторами (Toll-like receptors – TLR) [19]. Наприклад, мікроби в кишечнику є джерелом пептидоглікану, здатного змінювати експресію TLR на поверхні багатьох клітин вродженої імунної системи. TLR розпізнають молекулярні структури, пов'язані з патогенами, та запускають каскади подій, які пов'язують вроджену імунну систему з адаптивною шляхом активації сигнального шляху ядерного фактора каппа В (NF-κB). Внесок мікробіому кишечника в адаптивну імунну систему включає індукцію імуноглобуліну А й підтримку гомеостазу між ефекторними хелперними (Th1, Th2 та Th17) і регуляторними Т-клітинами [19].

Надмірне зростання кишкової мікрофлори призводить до утворення токсичних метаболітів,

які можуть травмувати ентероцити, підвищити проникність кишечника та зрештою спричинити системне запалення [7].

Низький уміст клітковини та високий уміст жиру, характерні для західної дієти, принципово змінюють мікробіом кишечника, що призводить до недостатнього вироблення імуномодулювальних метаболітів, особливо коротколанцюгових жирних кислот. Останні відомі своїми проти-запальними ефектами, опосередкованими рецептором, зчепленим із G-білками, та внеском у цілісність епітеліального бар'єра [21].

Протизапальна активність додатково опосередковується регуляторними Т-клітинами й зумовлюється трансформувальним фактором росту-β (TGF-β) та/або інтерлейкіном-10 (IL-10). Останній виконує інгібувальну функцію, індукуючи TGF-β й інші цитокіни, а також супресивні сигнальні молекули, включно з CTLA-4 та PD-1. Отже, внаслідок зміни мікробіому кишечника відзначається зниження місцевої та системної імунної толерантності [33].

Лактіале® Мульти – для підтримки нервової системи!*



*Згідно з листком-вкладишем до Лактіале® Мульти.

Реклама дієтичної добавки. Не є лікарським засобом. Декларація про відповідність продукції «Лактіале® Мульти» вимогам українського законодавства в галузі харчових продуктів від 31 липня 2019 р. Виробник: АТ «Фармак», 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63; тел.: +38 (044) 239-19-40 / факс: +38 (044) 485-26-86; e-mail: info@farmak.ua / вебсайт: www.farmak.ua



М.В. Хайтович

Вісь «кишечник – мозок»

Проведено багато досліджень із вивчення інтегративних зв'язків між кишечником і нервовою системою. Ці складні взаємозв'язки дістали назву осі «кишечник – мозок» [8, 26].

Механізми, що лежать в основі зазначеної осі, опосередковуються нейро-імуно-ендокринними медіаторами, й ця двонаправлена мережа зв'язку включає центральну нервову систему (ЦНС), спинний мозок, вегетативну та кишкову нервові системи, гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову вісь (ГГНВ).

Вегетативна нервова система керує як аферентними сигналами, що виникають із просвіту кишечника та передаються до ЦНС, так і еферентними сигналами від ЦНС до кишечника.

ГГНВ вважається основною еферентною віссю, котра координує адаптаційні реакції організму у відповідь на стресові фактори будь-якого виду [36]. Це частина лімбічної системи, що переважно бере участь у забезпеченні реакцій, пов'язаних із пам'яттю й емоціями. Фактори зовнішнього середовища, а також зростання рівня прозапальних цитокінів, активують цю систему, й вона через секрецію в гіпоталамусі кортикотропін-рилізінг-фактора стимулює продукцію в гіпофізі адренкортикотропного гормону, що, своєю чергою, зумовлює вивільнення кортизолу з надниркових залоз. Кортизол є основним гормоном стресу, котрий впливає на органи та системи людини, включаючи мозок. Отож як нервові, так і гормональні ланки забезпечують регуляцію мозком діяльності функціональних ефекторних клітин кишечника, таких як імунні, епітеліальні клітини, ентеральні нейрони, клітини неспосмогваних м'язів, інтерстиційні клітини Кахалія й ентерохроматинні клітини. Ці самі клітини перебувають також під впливом мікробіоти кишечника [22].

Встановлено, що відсутність мікробної колонізації призводить до зміни експресії й обміну нейромедіаторів в ентеральній і центральній нервових системах, а також до зміни сенсорно-моторних функцій кишечника, затримці спорожнення шлунка та кишкового транзиту, збільшення розмірів сліпої кишки. Нервово-м'язові порушення асоціювалися зі зниженням експресії генів ферментів, які беруть участь у синтезі та транспорті нейромедіаторів, а також м'язових скорочувальних білків [14].

Виявлено взаємозв'язок між профілем кишкової мікрофлори та тривожно-депресивними розладами: бактерії роду *Alistipes* були надлишково представлені на тлі стресу, депресії, тривоги, а бактерії роду *Oscillobacter*, які продукують валеріанову кислоту, переважали в профілі кишкової мікробіоти лише в пацієнтів із депресією. Показово, що валеріанова кислота мікробного походження, конкурентно зв'язуючись із ГАМК-рецепторами, підсилює дисбаланс у ГАМК-ергічній системі головного мозку, що характерний для пацієнтів із депресією [1]. Експресія нейропептиду субстанції Р, що викликає запальні сигнали, спостерігається в разі як вульгарних вугрів, так і дисбактеріозу кишечника [24].

Вважають, що коли пробіотик, потрапляючи в організм людини, викликає позитивні зміни в емоційній і когнітивній сферах, доцільно використовувати поняття «психобіотик». Це стосується й використання пробіотиків у здорових людей. Психологічні стресори змушують кишкову флору виробляти різні нейромедіатори (серотонін, норадреналін та ацетилхолін) або запускають ентероендокринні клітини, що вивільняють нейропептиди.

Передусім до психобіотиків відносять біфідобактерії та лактобацили, котрі завдяки метаболізму клітковини продукують ГАМК. Пропонується включати до психобіотиків і пребіотики [29].

Проте члени сімейства *Bacillus* здатні продукувати дофамін і норадреналін, сімейства *Enterococcus* і *Streptococcus* – серотонін. Указані нейромедіатори не лише підвищують проникність кишечника, що призводить як до кишкового, так і до системного запалення, а й безпосередньо отримують доступ до кровообігу через порушений кишковий бар'єр, що зумовлює системні ефекти [17].

За результатами експериментальних досліджень встановлено, що блукальний нерв опосередковує взаємозв'язок між психобіотиками та їхніми психофізіологічними ефектами [29].

Вісь «кишечник – шкіра»

Активно вивчається останнім часом роль мікроорганізмів шкіри в підтримці здоров'я та розвитку захворювань [20, 30]. Доведено, що бактерії шкіри та кишечника є життєво важливими для імунологічної, гормональної та метаболічної рівноваги організму людини [13, 31].

Є кілька механізмів, завдяки котрим порушений мікробіом кишечника призводить до порушення функцій шкіри. Встановлено, що метаболіти, котрі продукуються мікробіотою кишечника, регулюють клітинну проліферацію, ліпідний обмін та інші метаболічні функції, опосередковані шляхом mTOR. Своєю чергою, шлях mTOR може впливати на склад мікробіоти кишечника через регуляцію кишкового бар'єра.

Доведено, що кишковий бар'єр відіграє важливу роль у підтримці здоров'я людини. Низка бактерій, включно з патогенними та коменсалами, різними шляхами впливають на його функції. При порушенні складу мікробіоти кишечника та цілісності кишкового бар'єра цей двонаправлений взаємозв'язок може призвести до метаболічного запалення. Порушення роботи кишкового бар'єра спричиняє проникнення погано перетравленої їжі, мікробів і токсинів у кровообіг, які досягають тканин-мішеней, включаючи шкіру, де зумовлюють імунні відповіді Th2, що призводить до подальшого пошкодження тканин [35].

Роль порушень мікробіоти у виникненні atopічного дерматиту та псоріазу

На рисунку показано роль порушень мікробіоти кишечника в розвитку захворювань шкіри. Однією з причин виникнення atopічного дерматиту є порушення бар'єрних функцій шкіри [15, 28]. Це може бути зумовлено втратою функціональних мутацій у гені *FLG*, що кодує філагрин (структурний білок шкіри, від англ. filament aggregating protein), який відіграє важливу роль у підтримці епідермального гомеостазу, допомагаючи утримувати воду. Мутації в гені *FLG* надзвичайно поширені, трапляються приблизно в 9% осіб європейської популяції.

Як відомо, філагрин специфічно взаємодіє з кератином й іншими проміжними білками – філаментами кератинового цитоскелета, утворюючи тісні зв'язки між цими волокнами. Відбуваються колапс і сплюснення клітин на поверхні рогового шару з утворенням лусочок. У верхній частині рогового шару філагрин розпадається на окремі амінокислоти, він містить велику кількість гістидину, що метаболізується в транс-уроқанінову

та піролідон-5-карбонову кислоти; ці органічні кислоти допомагають підтримувати в епідермісі необхідний рівень pH. Філагрин перебуває на передній лінії захисту й захищає організм від потрапляння зовнішніх речовин навколишнього середовища, котрі в іншому випадку можуть спричинити анормальні імунні реакції.

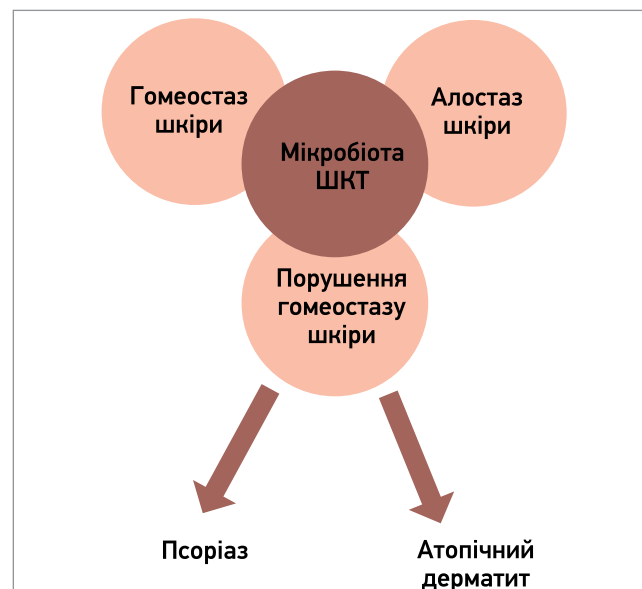


Рис. Мікробіота кишечника – основний регулятор осі «кишечник – шкіра» [30]

Втрата експресії філагрину призводить до посилення черезшкірної передачі алергенів. Було показано, що майже в 50% усіх тяжких випадків екземи може бути щонайменше один мутантний ген філагрину. У гострій стадії алергени, порушуючи дисфункціональний шкірний бар'єр, спричиняють вивільнення кератиноцитами цитокінів, таких як тимічний стромальний лімфопротейн (TSLP), IL-33 та IL-25. Останні, своєю чергою, активують вроджені лімфоїдні клітини 2 типу шляхом їх взаємодії з IL-17B та IL-1RL1 відповідно, що призводить до продукування IL-13 та IL-5, які потім стимулюватимуть Th2-відповідь імунної системи. Активація клітин Th2 додатково посилюється за допомогою TSLP-опосередкованого дозрівання клітин Лангерганса та дендритних клітин CD11c. На хронічній стадії IL-22, що виділяється з клітин Th22, зумовлює епідермальне продукування протимікробних пептидів, включаючи дефензини, що можуть брати участь у перекосі імунної відповіді на бажанішу відповідь Th1.

У разі псоріазу відзначають зменшення кількості бактерій-симбіонтів, включно з *Bifidobacteria*, *Lactobacilli* та *Faecalibacterium prausnitzii*, а також колонізацію кишечника певними патогенними мікроорганізмами, як-от *Salmonella*, *Escherichia coli*, *Helicobacter*, *Campylobacter*, *Mycobacterium*, *Alcaligenes*. Зменшення фізіологічної мікробіоти призводить до функціональних наслідків, включаючи порушення регуляції кишкової імунної відповіді, що може вплинути на віддалені системи органів [5, 32].

Доведено, що клітини Th17 та їхні цитокіни відіграють основну роль у розвитку псоріазу, але також беруть участь у патофізіології синдрому подразненого кишечника [12, 37]. Також ця підмножина клітин має значення в розвитку анкілозівного спондиліту та ревматоїдного артриту, котрі часто відзначаються в пацієнтів із псоріазом і синдромом подразненого кишечника [40]. Із крові хворих на активний псоріаз виділено ДНК кишкового мікробного походження [25].

На мікробіом кишечника значний вплив має дієта. Різка її модуляція протягом короткого терміну може швидко змінити також кишкові бактерії. Це дає змогу штучно модифікувати мікробіом із терапевтичною метою. Тому додаткове введення живих корисних пробіотичних бактерій кишечника має перспективну роль у профілактиці та лікуванні різних шкірних захворювань.

Відновлення цілісності та герметичності кишкового бар'єра пов'язують з особливими центральними ефектами пробіотичних видів. Зокрема, застосування пробіотичних штамів *Lactobacillus helveticus* R0052

та *Bifidobacterium longum* R0175 відновлювало щільне з'єднання й цілісність бар'єра, ослаблювало активність осі ГГНВ та вегетативної нервової системи. Пробіотики також запобігали змінам у нейрогенезі гіпокампа й експресії генів гіпоталамусу, що беруть участь у синаптичній пластичності [4].

Певні мікроби також можуть сприяти функції кишкового епітеліального бар'єра за допомогою «перехресних переговорів» з елементами імунітету слизової оболонки [34]. Наприклад, *Lactobacillus* LGG секретує p40 – білок, здатний пригнічувати опосередкований цитокінами апоптоз і порушення епітеліального бар'єра. *Lactobacillus rhamnosus* підвищує експресію муцину в клітинах кишечника та посилює кишковий слизовий бар'єр [41].

За результатами подвійного сліпого плацебо-контрольованого рандомізованого дослідження в дорослих пацієнтів з atopічним дерматитом встановлено, що використання комбінації пробіотиків *Lactobacillus paracasei* Lpc-37, *Lactobacillus acidophilus* 74-2 та *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* DGCC42 протягом 8 тиж асоціювалося зі зменшенням SCORAD. Збільшилася кількість *L. paracasei* та *B. lactis*, виділених із фекалій пацієнтів з atopічним дерматитом [27]. Схожі результати отримано при застосуванні *Bifidobacterium breve*.

Використання *L. salivarius* протягом 16 тиж у пацієнтів із середньою та тяжкою формами atopічного дерматиту поліпшувало SCORAD і значно знижувало вміст цитокінів Th1, зокрема IL-12, інтерферону-γ та співвідношення Th1/Th2 (IL-12, IFN-γ/IL-4, IL-5) [10]. Відзначено значне зменшення стафілококів у фекаліях пацієнтів, які приймали пробіотики.

Введення пробіотичного штаму *Lactobacillus pentosus* GMNL-77 пригнічувало експресію фактора некрозу пухлини (TNF), IL-6 і прозапальних цитокінів у осі цитокінів IL-23/IL-17 через інгібування дендритних клітин CD103⁺, кишкових антиген-презентувальних клітин, які модулюють регуляторні Т-клітини в шлунково-кишковому тракті. Також ця пробіотична бактерія суттєво зменшувала прояви еритеми, лущення та потовщення епідермісу в мишей з експериментальним псоріазом [9].

Згідно з результатами плацебо-контрольованого дослідження за участю пацієнтів із псоріазом, додаткове введення *Bifidobacterium infantis* 35624 сприяло значному зниженню рівня TNF у плазмі порівняно з групою плацебо [23]. У пацієнтів із пустульозним псоріазом, резистентним до терапії стероїдами та метотрексатом, після початку прийому *Lactobacillus sporogenes* 3 рази на день спостерігалось значне клінічне поліпшення протягом 2 тиж із майже повною ремісією через 4 тиж [38].

Компанія «Фармак» створила дієтичну добавку Лактіале® Мульти, в одній капсулі котрої міститься сумарно 2,0×10⁹ колонієутворювальних одиниць пробіотичних мікроорганізмів: 7 різних штамів лактобацил (*L. casei*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus*, *L. acidophilus*, *L. delbrueckii* ssp. *bulgaricus*, *L. helveticus*, *L. salivarius*), 4 різні штами біфідобактерій (*B. bifidum*, *B. breve*, *B. longum*, *B. infantis*), а також *Bacillus subtilis*, *Lactococcus lactis* ssp. *lactis*, *Streptococcus thermophilus*. Штами цієї дієтичної добавки є важливими для підтримки кишкового бар'єра та забезпечення проти-запальних ефектів імунної системи.

Отже, нові терапевтичні стратегії лікування та профілактики таких захворювань шкіри, як atopічний дерматит і псоріаз, мають ґрунтуватися на пробіотичній модуляції мікробіоти кишечника для забезпечення протизапальної й імунomodувальної дій. Із погляду фармакоекономіки для реалізації цієї мети можна рекомендувати дієтичну добавку – психобіотик Лактіале® Мульти, що містить штами основних пробіотичних бактерій із доведеною ефективністю.