

Г.А. Анохіна, д.м.н., професор, В.В. Харченко, д.м.н., І.Я. Лопух, к.м.н., І.А. Коруля, к.м.н., кафедра гастроентерології, дієтології й ендоскопії Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Пробіотики в корекції психоемоційних порушень при синдромі подразненого кишечника

Функціональні шлунково-кишкові розлади згідно з IV Римським консенсусом розглядають як клінічний варіант взаємодії психосоціальних факторів і фізіології травного каналу через вісь «кишечник – мозок». Співіснування симбіотичної мікрофлори та її господаря є взаємовигідним. Присутність симбіонтів важлива для функціонування імунної системи, перетравлення поживних речовин, моторики й інших аспектів здорової фізіології. Генетичні та молекулярні дослідження дозволили вченим дійти висновку про те, що симбіотичні популяції характеризуються великою різноманітністю. Виокремлено до тисячі різних видів, виявлено особливості формування індивідуальної мікрофлори, на яку постійно впливають такі фактори, як стать, генетика, вік, тип харчування, стрес тощо. У стресових ситуаціях або у відповідь на фізіологічні чи дієтичні зміни мікрофлора може сама змінитися, створюючи дисбаланс у взаємодії між мікрофлорою та господарем. Такі зміни можуть впливати на стан здоров'я людини [2-5].

Вісь «кишечник – мозок»

Останніми роками все більше уваги приділяється впливу кишечника на мозок; ця теза має вагому базу. Необхідні комунікаційні процеси засновані на нейротрансмітерних, нейропептидних, цитокінових, гормональних зв'язках між імунною та центральною нервовою системами (ЦНС). Прямі та непрямі шляхи підтримують двоспрямовану взаємодію між мікробіоценозом кишечника та ЦНС із залученням ендокринних, імунних й нервових механізмів. В експериментальних дослідженнях впливу мікробіотичного складу кишечника на функцію мозку доведено розвиток тривоги, депресії, когнітивної дисфункції, а також метаболічні зміни ЦНС. Виявлено, що вісь «кишечник – мозок» впливає на емоції, мотивацію, пізнавальні функції. Різноманітні форми підсвідомої взаємодії з кишечником, зокрема ті, що спричинені кишковою мікробіотою, можуть навіть впливати на формування пам'яті, емоційне збудження, афективну поведінку та процес прийняття рішень. Внутрішня кора мозку людини, мозкові мережі (включаючи передню черепно-мозкову кору, орбітофронтальну частину кори та мигдалину) є найімовірнішими регіонами мозку для підтримки інтеграції з кишечником. Існують дані, що присутність кишкової мікрофлори на ранньому етапі розвитку впливає на топологію нейронів (сукупність властивостей цілих ділянок головного мозку), пов'язану із тривожністю й депресивними станами. Кишкову мікрофлору також пов'язують зі специфічною поведінкою, стресом і захворюваннями, що мають зв'язок зі стресом. Зміни в кишкової мікрофлорі можуть впливати на ризик розвитку захворювань, а управління нею може стати новим методом лікування афективних і тривожних розладів [7, 9, 23, 30].

Психічні прояви СПК

Синдром подразненого кишечника (СПК) не можна вважати патологією шлунково-кишкового тракту чи нервової системи в класичному сенсі. Це захворювання є новим біонейропсихосоціальним станом людини, що формується в певних соціальних умовах і проявляється гіперсприйняттям, гіперреактивністю, схильністю до депресивних й обесивних-компульсивних реакцій. У хворих із СПК спостерігається сенсорна та нейром'язова дисфункція кишечника, про що свідчить збільшення моторної реакції кишечника у відповідь на внутрішньовенне введення кортикотропін-релізінг-гормону. Поряд із сенсорною та нейром'язовою дисфункціями СПК притаманні порушення якісного й кількісного складу кишкової мікрофлори, а також розвиток помірно виражених запальних змін слизової оболонки кишечника [1-3, 5].

У здорових людей звичайні периферичні подразники, зумовлені фізіологічною перистальтикою кишечника, не відчуються і не супроводжуються болем (на відміну від хворих із СПК). При СПК збільшується чутливість кишкових рецепторів до підвищення тиску в кишці й розтягування кишкової стінки. Вісцеральна гіперчутливість при СПК може бути наслідком ушкодження ентеральної нервової системи в умовах зміни складу бактеріальної мікрофлори кишечника з підвищенням експресії прозапальних цитокінів, що вивільняються імунними клітинами внаслідок активації toll-подібних рецепторів, а також зі зниженням

експресії протизапальних цитокінів. СПК vlastive т. зв. імунне запалення слизової оболонки кишечника низького ступеня активності. Зміни складу кишкової мікрофлори при СПК спричиняють надмірну дегрануляцію опасистих клітин, прилеглих до ентеральних нервів, підвищення місцевої серотонінової та гістамінової активності, вивільнення простагландинів і триптази, які сприяють розвитку підвищеної проникності кишкової стінки. Деякі продукти життєдіяльності бактерій збільшують проникність кишкової стінки, впливаючи на рецептори, розташовані на апікальній мембрані епітеліальних клітин, унаслідок чого спостерігається скорочення їх цитоскелета. Підвищена проникність кишкової стінки зумовлює порушення бар'єрної функції кишечника, в результаті чого відзначаються проникнення бактеріальних антигенів через стінку кишки й подальший надлишковий викид біологічно активних речовин [4, 5, 8, 26].

Психічні розлади в пацієнтів із СПК включають різноманітні тривожні порушення: генералізована тривога; тривожно-фобічний синдром, панічні атаки; тривожно-обсесивний синдром. Тривожні порушення нерідко поєднуються з депресією, побоюванням за стан здоров'я. Відзначалися постійна іпохондрична фіксація на функціонуванні кишечника, тривожне очікування випорожнень, страх щодо появи онкологічного захворювання. Депресивний синдром може включати різні прояви депресії, інколи з параноїальними проявами. Спостерігається висока частота діарейної тривоги, яка проявляється страхом розвитку діареї в публічних місцях або в дорозі. Іпохондричний синдром при СПК включає невротичну іпохондрію, надцінну іпохондрію, іпохондричний розвиток особистості [18, 28, 33].

Як мікробіота «спілкується» з мозком?

Проведені дослідження демонструють декілька шляхів взаємодії мікробіоти із ЦНС. Один із шляхів спілкування – передавання сигналів через блукаючий нерв у відповідні ділянки мозку. Виявлено, що цей нейронний зв'язок активізується навіть за відсутності периферичної імунної реакції, що передбачає наявність прямого зв'язку між кишковими бактеріями та нервовою системою. Дослідження довели, що якщо підгодувати здорових мишей пробіотиками, то в них знижуються тривожність і депресивна поведінка (порівняно з контрольною групою), підгодовування пробіотиками активує нейрони в гіпоталамусі – ділянці мозку, що має важливу роль у виробленні реакції на стрес. Активація нейронів у гіпоталамусі відбувалася інтенсивніше, коли мишам давали патогенні бактерії; це спричиняло активнішу периферійну імунну відповідь. Отже, периферійні нервові закінчення й імунні молекули в крові, що передають сигнали, можуть сприяти комунікації між кишечником і мозком. У тих самих дослідженнях наводяться докази на користь того, що мікрофлора – модулятор тривожності в поведінці. З огляду на ці спостереження можна припустити, що призначення пробіотиків може виявитися перспективним при лікуванні запальних процесів або для усунення пов'язаних з ними симптомів тривожності [9, 23, 24].

Мікробіота й патогенні бактерії можуть використовувати для комунікації з мозком нейрони локальної вегетативної нервової системи, яка є частиною автономної (загальної вегетативної) нервової системи, що базується в кишечнику

та відповідає за перистальтику й нормальне здійснення інших функцій кишечника. Це велика мережа нейронів, які є першою ланкою в контакті між мікрофлорою кишечника та мозком, а також важливим компонентом у зв'язці «кишечник – мозок». При депресії спостерігається розлад у роботі системи гіпоталамус – наднирники. У відповідь на фізіологічний, психологічний або патологічний подразник нейрони в гіпоталамусі активуються та відправляють до гіпофізу сигнал, який виділяє у кров адренотропний гормон, що, своєю чергою, активує наднирники і виділення ними гормону стресу – кортизолу.

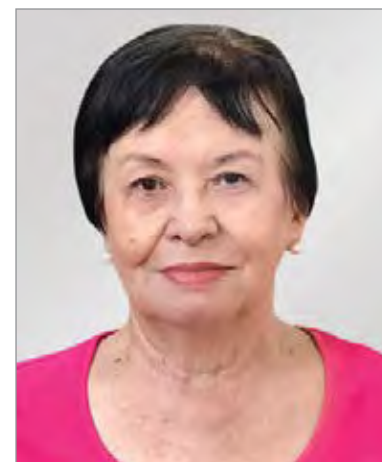
Гормони та нейромедіатори, що виділяються з кишечника, спрямовують сигнали до мозку безпосередньо чи через вегетативні нейрони. Виявлено, що на надходження триптофану, який є джерелом для синтезу серотоніну, впливає мікробіота. При дисбіозі може відбуватися інтенсивне використання триптофану протеолітичними мікроорганізмами; це зумовлює дефіцит триптофану в крові та зменшення його надходження через гематоенцефалічний бар'єр. Зменшення триптофану в мозку спричиняє розвиток депресії та безсоння. Відомо, що серотонін – джерело для синтезу мелатоніну (нічного нейромедіатора). Слід наголосити, що в кишечнику синтезується біля 85% усього серотоніну в організмі людини. Кишечник використовує до 95% глутаміну – важливого збудливого нейромедіатора ЦНС, який є джерелом синтезу гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК) – основного гальмівного нейромедіатора, що створює для людини відчуття спокою та комфорту. ГАМК, синтезована в кишечнику, входить до загального пулу ГАМК [13, 18, 28, 33].

Пробіотики при СПК

Наразі існують дослідження, які вказують на роль порушень кишкової мікробіоти в розвитку багатьох психічних захворювань, включаючи шизофренію, хворобу Паркінсона, Альцгеймера тощо [14, 17, 19-22, 25]. Кишкова дисбіоз погіршує перебіг розладів аутистичного спектра, призначення пробіотиків дітям з аутизмом має позитивний вплив [15, 16].

Пробіотики забезпечують нейропротекторну роль, запобігаючи синаптичній дисфункції, зумовленій стресом, між нейронами. У 30-денному дослідженні здорових добровольців, яким були призначені пробіотики, показано зниження рівнів кортизолу. Відомо, що важливою є роль хронічного стресу та підвищеного виділення катехоламінів у розвитку гіпертонічної хвороби й судинних катастроф [18, 24].

Останніми десятиліттями до когорти традиційних ендокринних органів, як-от гіпоталамус, гіпофіз, шишкоподібна, щитоподібна та підшлункова залози, відносять й жирову тканину, а найновіші дослідження в галузі вивчення кишкової мікробіоти дають достатньо підстав віднести до ендокринних органів і мікробіоту. На відміну від ендокринних органів господаря, які виробляють лише кілька ключових гормонів, мікробіотний ендокринний орган кишечника має унікальний потенціал для виробництва сотень (якщо не тисяч) гуморальних агентів. Синтезовані бактеріями гормони є селективними системами рецепторів господаря та зумовлюють різноманітні біологічні реакції. Важливо також зазначити, що мікробіотні продукти кишечника взаємодіють з ендокринною системою господаря [8, 23, 26].



Г.А. Анохіна

Вивчення впливу пробіотиків на психоемоційний стан у людей довело підвищення стресостійкості, зменшення тривожності, симптомів депресії. Сучасні клінічні дослідження підтверджують важливу роль мікрофлори у формуванні тривожності та депресивних станів. Також вони демонструють потенціал лікування пробіотиками [10, 11, 13].

Профілактика СПК і психоемоційних розладів, які супроводжують це захворювання, вимагає проведення заходів із нормалізації функціонального стану мікробіоти. Модифікація кишкової мікробіоти нині розглядається як один із перспективних методів корекції психоемоційного стану людини; вона включає корекцію харчування, призначення про- та пребіотиків, дієти. Характер харчування формує мікробіоту починаючи від самого народження, а систематичні зміни в складі харчового раціону можуть спричинити зміни мікробіому кишечника. Виявлені істотні відмінності в населенні різних країн залежно від харчування. Вживання великої кількості рослинних продуктів, збагачених клітковиною, характеризується домінуванням бактерій класу *Bacteroidetes*, особливо *Prevotella*. Дієта зі значною кількістю харчових волокон змінює мікробіоту шляхом прискорення часу кишкового транзиту й збільшення продукції коротколанцюгових жирних кислот, зокрема пропіонової та масляної кислот [4-6, 24].

Використання пробіотиків може поліпшити здоров'я. В низці досліджень продемонстровано позитивну дію пробіотиків на клінічні прояви СПК, зменшення больової чутливості, проникності стінки кишечника та зниження транслокації бактерій і макромолекул, зменшення активності запальної відповіді.

До пробіотиків, які відповідають усім вимогам, належить Лінекс®. Капсули Лінекс Форте® містять *Lactobacillus acidophilus* (LA-5®) і *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12®). Обидві молочнокислі бактерії є частиною нормальної мікрофлори кишечника людини. Стійкість *Lactobacillus acidophilus* і *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* до соляної кислоти та жовчі зумовлює високий ступінь виживання цих штамів під час проходження через шлунок і дванадцятипалу кишку. Зазначені штами молочнокислих бактерій є основними представниками мікробіоти людини, які можуть адсорбуватися на слизовій оболонці кишечника, збільшуючи популяцію корисних мікробів і нормалізуючи склад мікробіому кишечника.

Висновки

Незадовільні результати лікування пацієнтів із СПК зумовлені високою частотою психоемоційних порушень, у розвитку яких значне місце посідає дисбіоз кишечника.

Основним акцентом у лікуванні хворих із СПК має бути терапія, спрямована на нормалізацію мікробіому кишечника шляхом корекції харчування і призначення пробіотиків, що дозволить усунути вісцеральну гіперчутливість, підвищену проникність кишечника, метеоризм, порушення випорожнень, а також нормалізувати нейромедіаторні впливи кишечника на головний мозок.

Список літератури знаходиться в редакції. LA-5® і BB-12® є зареєстрованими торговими марками Chr. Hansen, Данія. Лінекс Форте®, капсули тверді, UA/14763/01/01. Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я. 4-74-ЛІН-ОТС-1220



ВІД
1 КАПСУЛИ
НА ДЕНЬ¹

ЛІНЕКС ФОРТЕ®

З 1-го дня прийому
АНТИБІОТИКІВ!^{1,2}

ПРИ ВИКОРИСТАННІ АНТИБІОТИКІВ
ЗМЕНШУЄТЬСЯ КІЛЬКІСТЬ
КОРИСНИХ БАКТЕРІЙ,
ОСОБЛИВО БІФІДОБАКТЕРІЙ³

ТОМУ ДУЖЕ ВАЖЛИВО
ВИКОРИСТОВУВАТИ ПРОБІОТИКИ
ДО СКЛАДУ ЯКИХ ВХОДЯТЬ
БІФІДОБАКТЕРІЇ ТА ЛАКТОБАКТЕРІЇ³



ШТАМИ ВВ-12® ТА LA-5®
ДОСТОВІРНО ЗНИЖУЮТЬ
ЧАСТОТУ ДІАРЕЇ ПРИ ПРИЙОМІ
АНТИБІОТИКІВ
В 2 РАЗИ⁴



Лінекс Форте®

Антибіотик®

*BIFIDOBACTERIUM
ANIMALIS SUBSP.
LACTIS*

1×10^9
КУО

*LACTOBACILLUS
ACIDOPHILUS*

1×10^9
КУО



ПРИЙМАЙТЕ ЛІНЕКС ФОРТЕ®
ЧЕРЕЗ 3 ГОДИНИ
ПІСЛЯ ПРИЙОМУ АНТИБІОТИКІВ¹

БАКТЕРІЇ У СКЛАДІ ЛІНЕКС ФОРТЕ®⁴:

СПРИЯЮТЬ
НОРМАЛІЗАЦІЇ
РОБОТИ
КИШЕЧНИКА

ЗНИЖУЮТЬ
ЧАСТОТУ
ТА ТЯЖКІСТЬ
СИМПТОМІВ
ДІАРЕЇ

СПРИЯЮТЬ
ВІДНОВЛЕННЮ
НОРМАЛЬНОЇ
МІКРОФЛОРИ⁴

СТИМУЛЮЮТЬ
ІМУННУ
СИСТЕМУ

ВВ-12® та LA-5® є зареєстрованими торговими марками Chr. Hansen, Данія *Не всі антибіотики мають таку форму та колір.

1. Згідно з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Лінекс Форте®, капсули тверді № 14, Р.П.№ UA/14763/01/01. 2. Мається на увазі через 3 години після прийому антибіотиків. 3. Probiotics and antibiotic-associated diarrhea, Stephen Olmstead, MD, Dennis Meiss, PHD, and Janet Ralston, BS 4. Sheu et al. Pretreatment with Lactobacillus- and Bifidobacterium-containing yogurt can improve the efficacy of quadruple therapy in eradicating residual Helicobacter pylori infection after failed triple therapy. Am. J. Clin. Nutr., 83:864-9, 2006.

Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я. Лікарські засоби мають протипоказання та можуть викликати побічні реакції. Для більш детальної інформації дивіться інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. Перед застосуванням лікарського засобу необхідно проконсультуватись з лікарем та обов'язково ознайомитись з інструкцією для медичного застосування. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +380 (44) 389 39 30 (вартість дзвінків згідно з тарифами вашого оператора зв'язку), drugs_safety.ukraine@novartis.com, www.sandoz.ua. ТОВ «Сандоз Україна» м. Київ, пр. С. Бандери, 28-А (літ. Г).

SANDOZ A Novartis
Division