

МОЗЪЧЕН ИНСУЛТ - НАРУШЕНИЕ НА ИНТЕСТИНАЛНАТА МУКОЗНА БАРИЕРНА ФУНКЦИЯ

Дарина Георгиева-Христова

*Катедра по нервни болести и невронауки, Втора неврологична клиника,
Медицински университет - Варна*

STROKE - DISTURBANCE OF INTESTINAL MUCOSAL BARRIER FUNCTION

Darina Georgieva-Hristova

*Department of Neurology and Neuroscience, Second Clinic of Neurology
Medical University of Varna*

РЕЗЮМЕ

Честотата на внезапна смърт след инсулт варира от 2% до 6%, като двете водещи не-неврологични причини са нарушенията в сърдечната функция и инфекциите. Острата мозъчна увреда предизвиква различни автономни, нервно-ендокринни и инфламаторни промени, които се манифестират в някои органи в тялото, водещи до имunosупресия и развитие на възпалителни усложнения.

Интестиналната микрофлора играе ключова роля в поддържането на хомеостазата, като нарушенията в регулацията ѝ може да доведе до тежки възпалителни заболявания. Имунната депресия след инсулт засяга лигавицата на червата и води до нарушаване на нейната бариерна функция, което може да доведе до увеличаване на бактериалната транслокация, септицемия и системни инфекции. Смята се, че цитокин-медиацията е патогенетичен фактор в развитието на инфекциите след инсулт. Нивата на Peptococcaceae при мозъчен инсулт се увеличават над 3 пъти. Тези промени в дебелочревната микрофлора са свързани с повишаване на нивата на норадреналин и норадренергичната инервация.

Ключови думи: *инсулт, гастроинтестинален тракт, възпаление, микрофлора*

ABSTRACT

The incidence of sudden death after stroke varies from 2% to 6%, and two leading non-neurological causes are heart function disorders and infections. Acute brain injury induces various autonomic, neuro-endocrine and inflammatory changes which are manifested in certain organs in the body, leading to immunosuppression and development of inflammatory complications. The intestinal microbiota plays a key role in the maintenance of homeostasis, such as distortions in its regulation may result in severe inflammatory diseases. Immune depression following stroke, affects the intestinal mucosa and lead to distortion of its barrier function, which can lead to increased bacterial translocation, septicemia and systemic infections. It is believed to be a cytokine-mediated anti-inflammatory response to pathogenic factor in the development of infections after stroke. Peptococcaceae levels in stroke, increasing more than three times. These changes in colonic microflora associated with increased levels of norepinephrine and noradrenergic innervation.

Keywords: *stroke, gut, inflammation, microbiota.*

ВЪВЕДЕНИЕ

Мозъчно-съдовите заболявания заемат основно място сред социално значимите заболявания както поради високата заболеваемост и тежката инвалидизация на част от преживелите, така и поради високата смъртност. По данни на Световната здравна организация ежегодно от инсулт загиват приблизително 5 милиона души, като всеки шести, преживял мозъчен инсулт, получава отново такъв в рамките на пет години (1). Инсултът е втората по честота причина за смърт в Европа (2) и води до летален изход при около 10% от мъжете и при около 15% от жените (3). Честотата на внезапна смърт след инсулт варира от 2% до 6% (4), като двете водещи не-неврологични причини са нарушенията в сърдечната функция и инфекциите (1).

Инфекциите след инсулт се срещат често независимо от полагащите медицински грижи, като има доказателства, че инфекциите увеличават смъртността и водят до неврологично влошаване при хоспитализираните болни с инсулт (5,6). Пневмонията и уринарните инфекции са едни от основните усложнения, свързани с мозъчния инсулт.

Бариерна функция на мукозната лигавица и бактериална транслокация

Цитокин-медирият антивъзпалителен отговор се смята за патогенетичен фактор в развитието на инфекциите след инсулт (имунодепресия след инсулт) (7). Експериментални проучвания показват, че инсултът предизвиква значителна апоптична загуба на лимфоцити и промяна на Т-хелперните клетки (произвеждащи Т-хелпери 1, Т-хелпери 2 цитокини), което може да доведе до пневмония и сепсис (8)

Скорошна хипотеза твърди, че имунната депресия след инсулт засяга лигавицата на червата и вероятно води до нарушаване на нейната бариерна функция. Тези промени биха могли да доведат до увеличаване на бактериалната транслокация, септицемия и системни инфекции.

В модел на церебрална исхемия при мишки в Пайеровите плаки се откриват значително намален брой на Т- и В-клетки, без промени в ламина проприа или в броя на макрофагите (9). Доказва се, че исхемичният инсулт води до увреждане на чревната лигавица до 55% при експерименти с животни и съответно бактериална транслокация в кръвта, мезентериалните лимфни възли, черния дроб, слезката и белите дробове в рамките на 24 часа (10).

Промени в чревната микрофлора при мозъчна увреда

Известно е, че интестиналната микрофлора играе ключова роля в поддържането на хомеостазата. Интестиналната микрофлора се променя с възрастта и се повлиява от редица фактори (диета, различни заболявания) (11,12,13). Скорошни проучвания акцентират върху ключовата роля на микробната флора в дебелите черва като механизъм на имунна защита и регулатор в инфламаторните отговори (14,15). Нарушената регулация на интестиналната микрофлора води до различни заболявания на интестиналния тракт и е свързана с развитието на тежки възпалителни заболявания като сепсис, метаболитни заболявания или карцином (16,17,18,19). Освен това нарушената интестинална микрофлора може да се свърже и с поведенчески нарушения като аутизъм (20,21), безпокойство, свързано с поведението, затруднение в концентрацията, заучаването и запомнянето (22).

Въпреки това твърде малко се знае за това, дали промените в чревната микрофлора се повлияват от функциите на централната нервна система. Една от основните причини за смърт след инсулт е развитието на инфекции (23). В някои клинични проучвания се препоръчва прилагането на превантивна антибиотична терапия (24). Ентеричната нервна система е под контрол на централния автономен контрол и се смята, че автономната нервна система участва в регулацията на интестиналната имунология и микрофлора (25). Острата мозъчна увреда предизвиква различни автономни, нервно-ендокринни и инфламаторни промени, които се манифестират в някои органи в тялото, водещи до имunosупресия и развитие на възпалителни усложнения (26). Влиянието на острата мозъчна увреда върху чревната микрофлора и дали нервно-ендокринните и инфламаторни промени са резултат от мозъчната увреда, не е известно, но може да бъде важно за изхода и възстановяването на пациента.

Houlden A и съавт. (27) демонстрират, че острата мозъчна увреда повлиява микрофлората в дебелото черво и че мозъчната увреда се асоциира със специфични промени на чревната микрофлора. Те предполагат, че тези промени са вследствие на повишени нива на норадреналин, освободен от автономната нервна система в червата.

ДИСКУСИЯ

Увредената чревна микрофлора се свързва със заболявания на нервното развитие (20), с редица имунни и възпалителни болестни състояния (19,11,12,13,15). Множеството фактори, които повлияват интестиналната микрофлора - като диетата, възраст и заболявания, повлияващи мозъчната функция - не са проучени сами по себе си. Увредата на мозъчната функция предизвиква специфични и значими промени в микрофлората на дебелото черво. Тези промени настъпват сравнително бързо, в рамките на 72 часа от началото на инсулта, и предизвикват значително намаление в нивата на *Prevotellaceae* и повишаване на нивата на *Reptococcaceae*. Доказано е, че *Prevotellaceae* са част от основната микрофлора при мишки (28), като последиците от последващото намаляване на разпространението на *Prevotellaceae* са значителни. При хора *Prevotellaceae* се асоциира с прием на богата на растителни материали земеделска диета, като намаляването на *Prevotellaceae* е било открито в микрофлора на деца с аутизъм (22), с болест на Крон и деца, страдащи от захарен диабет тип 1 (29). *Reptococcaceae* са относително малки компоненти на чревната микрофлора при мишки и хора, както описаните промени могат да бъдат вследствие на намаляването на нивата на *Prevotellaceae*.

Тъй като нивата на *Reptococcaceae* се променят (над 3 пъти) само при мозъчна лезия, но не и при хирургическа намеса, тези промени биха могли да бъдат специфични показатели на увреждане на мозъка и тяхната прогностична стойност за функционалния изход трябва да се изследва при пациенти с различни мозъчни увреди. Тези промени в дебелочревната микрофлора са свързани с повишаването на нивата на норадреналин и норадренергичната инервация в съответствие с тежестта на мозъчната увреда. Известно е, че нивата на норадреналин се повишават при травма или увреда (30,31) и че при инсулт в циркулацията се освобождава норадреналин в съответствие със симпатиковата активност. Въпреки анатомичните и неврохимични доказателства данните показват симпатиковия произход на норадреналин в дебелото черво след инсулт. Не е ясно дали мозъчната увреда предизвиква повишен симпатиков поток в дебелото черво, дължащ се на директна активация на симпатико-моторните отговори, или може да бъде повлиян от промените в парасимпатиковата активност, медирана от блуждаещия нерв. Въпреки това данните предполагат, че специфични мозъчно предизвикани

промени на норадреналин в чревния тракт ще повлияят микробиом-чревно-мозъчната ос (32).

Не е ясно дали исхемичната мозъчна увреда води до повишаване на симпатиковия поток в дебелото черво чрез повишаване на централния автономен тонус и дали увредата на централния автономен контрол след мозъчна увреда се компенсира чрез локално увеличение на норадреналин в чревния тракт. Въпреки това повишеното освобождаване на норадреналин или дисрегулацията на автономния контрол в червата след исхемична мозъчна увреда или химично увреждане на мозъка могат да доведат до подобни промени, наблюдавани в *Prevotellaceae*. Известно е, че автономната регулация може да повлияе функцията на чашковидните клетки, като косвено повлиява чревната микрофлора чрез увредата им (33). Анализът на дебелочревната тъкан при животни с инсулт показва, че броят на клетките, съдържащи смесени мукопротеини, и тоталният брой на чашковидните клетки са сигнификантно намалени 72 часа след мозъчната увреда. Промените в мукозната повърхност могат да бъдат следствие на мозъчна увреда. Промяната в нивата на муцин са свързани с предразположеност към инфекции, като бактериите от сем. *Prevotellaceae* се колонизират и усвояват муцина (22).

Гастроинтестиналната дисфункция се наблюдава често при пациенти след инсулт под формата на нарушен интестинален мотилитет, абдоминална болка, метеоризъм, запек или язва, свързана с нарушената автономна активност (34,35).

По-голямата тежест на инсулта се асоциира с прогресивна загуба на всички автономни модуляции и прогресивно доминиране на симпатиковата активност при пациенти с инсулт (35). Тези данни предполагат, че специфичната невронална информация или дисбаланс в невро-инфламаторните медиатори (норадреналин) в интестиналната тъкан допринасят за сигналите, които регулират структурата на интестиналната микрофлора.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Dorrance AM, Fink G. Effects of Stroke on the Autonomic Nervous System. *Compr Physiol*. 2015 Jul 1;5(3):1241-63
2. Manea MM, Comsa M, Minca A, Dragos D-Popa Constantin Brain-heart axis - Review Article *Journal of Medicine and Life* Vol. 8, Issue 3, July-September 2015, pp.266-271

3. Nichols M, Townsend N, Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, Scarborough P, Rayner M. European Cardiovascular Disease Statistics. 2012, European Heart Network, Brussels, European Society of Cardiology, Sophia Antipolis, 10
4. De Raedt S, De Vos A, De Keyser J. Autonomic dysfunction in acute ischemic stroke: an underexplored therapeutic area? *J Neurol Sci.* 2015 Jan 15;348(1-2):24-34
5. Boehme, A.K., Kumar, A.D., Dorsey, A.M., Siegler, J.E., Aswani, M.S., Lysterly, M.J. et al, Infections present on admission compared with hospital-acquired infections in acute ischemic stroke patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2013;22:e582–e589.
6. Ionita, C.C., Siddiqui, A.H., Levy, E.I., Hopkins, L.N., Snyder, K.V., Gibbons, K.J. Acute ischemic stroke and infections. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2011;20:1–9.
7. Chamorro, A., Urra, X., Planas, A.M. Infection after acute ischemic stroke: a manifestation of brain-induced immunodepression. *Stroke.* 2007;38:1097–1103
8. Prass, K., Meisel, C., Höflich, C., Braun, J., Halle, E., Wolf, T. et al, Stroke-induced immunodeficiency promotes spontaneous bacterial infections and is mediated by sympathetic activation reversal by poststroke T helper cell type 1-like immunostimulation. *J Exp Med.* 2003;198:725–736.
9. Schulte-Herbrüggen, O., Quarcoo, D., Meisel, A., Meisel, C. Differential affection of intestinal immune cell populations after cerebral ischemia in mice. *Neuroimmunomodulation.* 2009;16:213–218.
10. Tascilar, N., Irkorucu, O., Tascilar, O., Comert, F., Eroglu, O., Bahadir, B. et al, Bacterial translocation in experimental stroke: what happens to the gut barrier?. *Bratisl Lek Listy.* 2010;111:194–199.
11. Flint, H.J., Scott, K.P., Louis, P., Duncan, S.H., 2012. The role of the gut microbiota in nutrition and health. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 9, 577–589.
12. Wu, G.D. et al., 2011. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science (80-)* 334, 105–108.
13. Spor, A., Koren, O., Ley, R., 2011. Unravelling the effects of the environment and host genotype on the gut microbiome. *Nat. Rev. Microbiol.* 9, 279–290.
14. Ganal, S.C. et al., 2012. Priming of natural killer cells by nonmucosal mononuclear phagocytes requires instructive signals from commensal microbiota. *Immunity* 37, 171–186.
15. Abt, M.C. et al., 2012. Commensal bacteria calibrate the activation threshold of innate antiviral immunity. *Immunity* 37, 158–170.
16. Ayres, J.S., Trinidad, N.J., Vance, R.E., 2012. Lethal inflammasome activation by a multidrug-resistant pathobiont upon antibiotic disruption of the microbiota. *Nat. Med.* 18, 799–806.
17. Dupont, A.W., Dupont, H.L., 2011. The intestinal microbiota and chronic disorders of the gut. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 8, 523–531.
18. Le Chatelier, E. et al., 2013. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature* 500, 541–546.
19. Yoshimoto, S. et al., 2013. Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome. *Nature* 499, 97–101
20. Kang, D.-W. et al., 2013. Reduced incidence of *Prevotella* and other fermenters in intestinal microflora of autistic children. *PLoS One* 8, e68322
21. Hsiao, E.Y. et al., 2013. Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. *Cell* 155, 1451–1463.
22. Luczynski, P. et al., 2016. Growing up in a bubble: using germ-free animals to assess the influence of the gut microbiota on brain and behaviour. *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, pyw020 101093/ijnp/pyw020.
23. Dirnagl, U. et al., 2007. Stroke-induced immunodepression: experimental evidence and clinical relevance. *Stroke* 38, 770–773.
24. Hetze, S. et al., 2013. Superiority of preventive antibiotic treatment compared with standard treatment of poststroke pneumonia in experimental stroke: a bed to bench

- approach. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 33, 846–854
25. de Jonge, W.J., 2013. The gut's little brain in control of intestinal immunity. *ISRN Gastroenterol.* 2013 630159
26. Denes, A., Thornton, P., Rothwell, N.J., Allan, S.M., 2010. Inflammation and brain injury: acute cerebral ischaemia, peripheral and central inflammation. *Brain Behav. Immun.* 24, 708–723.
27. A. Houlden, M. Goldrick, D. Brough, E.S. Vizi, N. Lénárt, B. Martinecz, I.S. Roberts A. Denes Brain injury induces specific changes in the caecal microbiota of mice via altered autonomic activity and mucoprotein production, *Behavior and Immunity* 57 (2016) 10-20
28. Gu, S. et al., 2013. Bacterial community mapping of the mouse gastrointestinal tract. *PLoS One* 8, e74957,
29. Mejía-León, M.E., Petrosino, J.F., Ajami, N.J., Domínguez-Bello, M.G., de la Barca, A.M.C., 2014. Fecal microbiota imbalance in Mexican children with type 1 diabetes. *Sci. Rep.* 4, 3814.
30. Lyte, M., Bailey, M.T., 1997. Neuroendocrine-bacterial interactions in a neurotoxin-induced model of trauma. *J. Surg. Res.* 70, 195–201
31. Millen, J.E., Glauser, F.L., Fairman, R.P., 1985. A comparison of physiological responses to percussive brain trauma in dogs and sheep. *J. Neurosurg.* 62, 587–591
32. O'Mahony, S.M. et al., 2009. Early life stress alters behavior, immunity, and microbiota in rats: implications for irritable bowel syndrome and psychiatric illnesses. *Biol. Psychiatry* 65, 263–267.
33. Kim, Y.S., Ho, S.B., 2010. Intestinal goblet cells and mucins in health and disease: recent insights and progress. *Curr. Gastroenterol. Rep.* 12, 319–330
34. Korpelainen, J.T., Sotaniemi, K.A., Myllylä, V.V., 1999. Autonomic nervous system disorders in stroke. *Clin. Auton. Res.* 9, 325–333
35. Hilz, M.J. et al., 2011. High NIHSS values predict impairment of cardiovascular autonomic control. *Stroke* 42, 1528–1533.

Адрес за кореспонденция:
Дарина Георгиева-Христова
Катедра по неврология,
Втора неврологична клиника,
Медицински университет - Варна
e-mail: darina_georgieva@abv.bg