

Программа реабилитации сильной группы включает лечебную физкультуру (ЛФК), тренировку малых мышечных групп (ТММГ), дозированную ходьбу (ДХ), механотерапию и велотренировки. Программа реабилитации слабой группы включает ЛФК, ТММГ, ДХ. Таким образом, пациенты слабой реабилитационной группы не имеют возможности пройти полный курс реабилитационных мероприятий. Индивидуальная ФР у пациентов в подострой стадии ИМ позволяет увеличить толерантность к ФН, следовательно, улучшить прогноз заболевания, повлиять на качество жизни пациента, инвалидность и смертность.

#### **Заключение**

У пациентов не прошедших нагрузочные пробы не представляется возможности объективно оценить функциональную возможность миокарда, коронарный резерв и подобрать адекватную физическую нагрузку. Значительный процент пациентов, перенесших инфаркт миокарда, имеют осложнения основного заболевания (аневризму ЛЖ, желудочковые нарушения ритма III-V градация по Лауну, пароксизмы фибрилляции предсердий), коморбидную патологию, что в свою очередь требует индивидуального подхода в формировании программы ранней реабилитации. С учетом выявленных нарушений ритма, в процессе ХМ-ЭКГ, возникает необходимость более длительного наблюдения и мониторинга за состоянием пациента в период физических тренировок. У пациентов не прошедших нагрузочное тестирование проводимые реабилитационные технологии ниже. Выявленная проблема у данных пациентов дает основания для рассмотрения новых методов диагностики переносимой пациентами нагрузки, с целью подбора индивидуальной программы реабилитации.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. *Басиев, В.* Улучшение системы реабилитации больных ишемической болезнью сердца / В. Басиев. — М.: LAP Lambert Academic Publishing, 2017. — 132 с.
2. *Аронов, Д. М.* Реабилитация и вторичная профилактика у больных ишемической болезнью сердца: рецепт для России / Д. М. Аронов // Лечащий врач. — 2007. — № 3. — С. 2–7.
3. *Ниебауэр, Дж.* Кардиореабилитация. Практическое руководство: моногр. / Дж. Ниебауэр. — М.: Логосфера, 2019. — 9420 с.
4. *Рылова, А. К.* Кардиореабилитация / А. К. Рылова. — М.: МЕДпресс-информ, 2019. — 336 с.
5. *Шхвацабая, И. К.* Реабилитация больных ишемической болезнью сердца / И. К. Шхвацабая, Д. М. Аронов, В. П. Зайцев. — М.: Медицина, 2018. — 320 с.
6. *Аронов, Д. М.* Функциональные пробы в кардиологии / Д. М. Аронов, В. П. Лупанов. — М.: Медпресс, 2002. — 273 с.
7. *Боголюбов, В. М.* Медицинская реабилитация: руководство для врачей / В. М. Боголюбов. — М.: Медпресс, 2007. — 146 с.
8. Влияние физических тренировок различной интенсивности на постинфарктное ремоделирование и функцию левого желудочка / В. Г. Лычев [и др.] // Кардиология. — 2003. — № 2. — С. 71–72.
9. Выбор оптимальной интенсивности тренировок у больных с инфарктом миокарда и артериальной гипертензией / Е. В. Киселева [и др.] // Сердечная недостаточность. — 2002. — № 5. — С. 215–217.
10. Национальные рекомендации: реабилитация больных кардиологического и кардиохирургического профиля / С. Г. Суджаева [и др.]. — Минск, 2010. — 236 с.
11. Современный взгляд на проведение нагрузочных тестов и физическую реабилитацию пациентов с инфарктом миокарда / О. А. Суджаева [и др.] // Лечебное дело. — 2012. — № 3 (25). — С. 49–56.
12. *Щегольников, А. М.* Медицинская реабилитация больных ишемической болезнью сердца, перенесших чрескожную транслюминальную коронарную ангиопластику / А. М. Щегольников, С. Ю. Мандрыкин // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. — 2006. — № 6. — С. 6–10.

**УДК 616.36-003.826:[616.34:579]**

### **РОЛЬ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ**

*Суханова Л. Л.*

**Учреждение образования  
«Гомельский государственный медицинский университет»  
Гомель, Республика Беларусь**

#### **Введение**

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) характеризуется избыточным накоплением жиров в печёночной ткани при условии исключения других причин, в

частности избыточного употребления алкоголя, наследственных расстройств, приёма медикаментов, вызывающих стеатоз и др. НАЖБП включает целый спектр патологических изменений от изолированного стеатоза до стеатогепатита и может прогрессировать в фиброз, и цирроз. Из всего спектра патологических состояний при НАЖБП, наиболее тяжёлым служит неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), который характеризуется стеатозом, лобулярным воспалением и повреждением гепатоцитов. В настоящее время НАЖБП служит одной из основных причин хронической патологии печени. Её распространённость продолжает расти на всех континентах. По данным недавнего систематического обзора, проведённого Younossi и соавт., распространённость НАЖБП достигла 25 % в общей популяции [1]. Пациенты с НАСГ имеют высокий риск прогрессирования заболевания в фиброз/цирроз печени и развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Совокупная 5-летняя частота возникновения ГЦК у пациентов с НАСГ варьирует в пределах 4–12,3 %. При этом с 2002 по 2017 гг. доля ГЦК, ассоциированной с НАСГ, возросла с 2,1 до 17,9 % [1].

### **Цель**

Изучить современную литературу по проблеме патогенеза НАЖБП и роли в нём кишечной микробиоты.

### **Материал и методы исследования**

Изучение литературы в базе данных PubMed.

### **Результаты исследования и их обсуждение**

К настоящему времени достоверно установлено, что в основе возникновения и дальнейшего развития НАЖБП лежат воспаление, окислительный стресс, инсулинорезистентность, дислипидемия и ожирение. В свою очередь, на данный процесс влияют такие факторы, как окружающая среда, диета и ожирение, которые оказывают влияние на метаболизм жиров и углеводов. Несмотря на то, что патогенез НАЖБП изучается уже несколько десятилетий, окончательно патофизиологические механизмы, лежащие в его основе, остаются неизвестны. Одним из потенциальных механизмов служит прямое взаимодействие между печенью и кишечником за счет портального кровотока (так называемая ось кишечник — кишечная микробиота — печень).[2]

По современным представлениям кишечную микробиоту составляют более 1 тыс. различных видов бактерий и 100 триллионов бактериальных клеток, геном которых в 150 раз превышает геном самого человека. Микрофлора кишечника взрослого человека представлена преимущественно двумя основными группами микроорганизмов – это Firmicutes (Lactobacillus, Peptoniphilus, Ruminococcus, Clostridium, and Eubacteria) и Bacteroidetes (Bacteroides, Prevotella). К другим, менее распространённым представителям относятся Actinobacteria (Bifidobacterium), Proteobacteria и Verrumicrobia.

Несмотря на то, что состав и количество кишечной микробиоты варьирует в зависимости от возраста, пола, диеты, гормонального статуса, путешествий, инфекций и принимаемых медикаментов (напр., антибиотиков, блокаторов протонной помпы), дисбиозом называется нарушение баланса между микроорганизмами, составляющими здоровую микрофлору, и микроорганизмами, способствующими развитию заболеваний. Поддержание баланса и гомеостаза кишечной микробиоты играет ключевую роль в сохранении здоровья и защиты от болезней.

В настоящее время появляется всё больше исследований, подтверждающих связь между дисбиозом кишечной микробиоты и метаболическим синдромом, ожирением, сахарным диабетом 2 типа и НАЖБП.

Современная концепция патогенеза НАЖБП/НАСГ основана на концепции «множественного удара» («multiple hit»), в соответствии с которой многочисленные патологические изменения работают совместно и ускоряют прогрессирование заболевания.

Среди многочисленных патофизиологических механизмов, приводящих к развитию НАЖБП/НАСГ, одним из основных служит дисбиоз кишечной микробиоты. Печень по системе портальной вены получает кровь, в которой содержатся питательные вещества, а также метаболиты, образуемые кишечной микробиотой. Работа оси кишечник-печень характеризуется функциональными двунаправленными взаимодействиями между желудочно-кишечным трактом и печенью. В основе этих взаимодействий лежит обмен энергетическими и пластическими субстратами, воспалительными цитокинами и метаболитами кишечной микробиоты (короткоцепочечными жирными кислотами, дериватами ароматических аминокислот, разветвлёнными аминокислотами и этанолом) [3].

#### *Взаимодействие между кишечной микробиотой и иммунной системой организма*

Многочисленные факторы, такие как ожирение, диета с повышенным содержанием углеводов и жиров, алкоголь, инфекции и лекарственные препараты, влияют на микробиом, способствуя чрезмерному росту и транслокации бактерий, а также выделению липополисахарида (ЛПС). В результате, попадающие в печень через систему портального кровотока метаболиты бактерий и ЛПС, вызывают выброс воспалительных цитокинов, которые повреждают гепатоциты и способствуют развитию НАЖБП. В частности показано, что у пациентов с НАЖБП избыточный рост бактерий в тонкой кишке коррелирует с тяжестью стеатоза. Дисбиоз также играет критическую роль в ослаблении иммунной защиты слизистой оболочки кишечника. Так, показано, что на фоне НАЖБП отмечается снижение содержания в собственной пластинке слизистой двенадцатиперстной кишки количества CD4 и CD8 клеток, а также увеличение уровня фактора некроза опухолей (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6 и интерферона- $\gamma$ ).

#### *Роль желчных кислот*

Гомеостаз желчных кислот поддерживается кишечной микробиотой. Микробиом участвует в синтезе первичных желчных кислот, холевой и хенодезоксихолевой кислоты за счёт регуляции экспрессии ферментов синтеза желчных кислот. Кишечная микробиота также влияет на другие процессы метаболизма желчных кислот, включая конъюгирование в печени, реабсорбцию в терминальном отделе ободочной кишки, деконъюгирование в тонкой кишке, конверсию во вторичные желчные кислоты (литохолевую и дезоксихолевую) в толстой кишке и энтерогепатическую циркуляцию за счёт регуляции соответствующих ферментных и транспортных систем. Нарушение любого этапа метаболизма желчных кислот способно вызывать патофизиологические эффекты, которые, в свою очередь, вносят вклад в развитие НАЖБП.

#### *Роль короткоцепочечных жирных кислот*

Короткоцепочечные жирные кислоты представлены ацетатом, пропионатом и бутиратом. Они являются продуктом микробной ферментации и обнаруживаются в толстой кишке в случае дефицита ферментативной активности и неспособности полностью переварить некоторые продукты (чаще всего сложные углеводы и аминокислоты). Преимущественно короткоцепочечные жирные кислоты абсорбируются в толстой кишке. Они, как и желчные кислоты, оказывают метаболические и иммунологические эффекты, опосредующие развитие НАЖБП. Так, короткоцепочечные жирные кислоты снижают синтез холестерина и жирных кислот в печени, но повышают окисление липидов. Короткоцепочечные жирные кислоты могут независимо от переносчиков проникать в митохондрии и вызывать разобщение в дыхательной цепи, таким образом они играют важную роль в липогенезе, окислении жирных кислот и образовании активных форм кислорода.

#### *Роль дериватов ароматических аминокислот и аминокислот с разветвлённой цепью*

В недавних исследованиях обнаружена значимая роль в развитии НАЖБП бактериальных метаболитов, образующихся из ароматических аминокислот, таких как триптофан, фенилаланин и тирозин. К продуктам бактериального метаболизма триптофана относятся индол, индол-3-пропионовая кислота, индол-3-уксусная кислота, индол-3-

альдегид, триптамин и 3-метилендол. Все эти компоненты участвуют в поддержании целостности кишечной стенки, снижают бактериальную транслокацию и ограничивают воспалительные каскады. Пероральное введение индола приводило к снижению экспрессии ключевых генов и протеинов в ЛПС-индуцированном провоспалительном каскаде, а также препятствовало развитию нарушений синтеза холестерина в модели на мышах. Аналогичные протективные эффекты на печень установлены для индол-3-ацетата [4].

Аминокислоты с разветвлённой цепью включают валин, лейцин и изолеуцин. В недавних исследованиях установлена взаимосвязь между микробиомом, экспрессией генов в организме человека и метаболизмом в печени аминокислот с разветвлённой цепью. Выявлена также положительная корреляция между стеатозом в печени и концентрацией аминокислот с разветвлённой цепью в плазме и моче.

#### *Роль холина*

Дисбиоз приводит к нарушению метаболизма холина, дефицит, которого, в свою очередь, ассоциирован с развитием НАЖБП. Так, холин играет ключевую роль в процессе синтеза липопротеидов очень низкой плотности и ускоряет экспорт липидов из печени. Таким образом, дефицит холина приводит к накоплению триглицеридов в печени. Метаболит холина триметиламин-N-оксид, образующийся в условиях дисбиоза, повышает инсулинорезистентность, стимулирует воспаление и окислительных стресс. Высокий уровень триметиламин-N-оксида в сыворотке крови коррелирует с тяжестью НАЖБП [5].

#### *Роль бактериального синтеза этанола*

У пациентов с НАЖБП установлены более высокие концентрации этанола в сыворотке крови, даже в условиях отсутствия его потребления. Так, в условиях дисбиоза у пациентов с НАЖБП отмечается повышенное образование эндогенного этанола, что, в свою очередь, стимулирует образование свободных радикалов и активных форм кислорода, которые вызывают митохондриальную дисфункцию, воспаление и повреждение гепатоцитов. Кроме того, этанол способствует развитию НАЖБП при помощи других механизмов, в том числе за счёт снижения экспрессии плотных контактов, стимуляции липогенеза de novo, снижения окисления жирных кислот и подавления экспорта липопротеидов очень низкой плотности печенью.

#### *Заключение*

Учитывая растущую распространённость НАЖБП, а также отсутствие эффективной фармакотерапии, сохраняется острая необходимость в разработке новых подходов к лечению данного заболевания. Связь между кишечной микробиотой и НАЖБП служит объектом всё большего числа исследований, в ряде которых установлена прямая связь между микробиомом кишечника и патофизиологическими изменениями, приводящими к развитию НАЖБП. Бактериальные метаболиты и их прямые, а также иммуноопосредованные эффекты способствуют прогрессированию НАЖБП. Таким образом, устранение дисбиоза может служить потенциальной терапевтической стратегией в лечении данной патологии. В условиях нарастающей эпидемии НАЖБП, необходимы дополнительные исследования, направленные на выявление эффективности, безопасности и целесообразности использования пробиотиков/синбиотиков в лечении НАЖБП.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Z. M. Younossi [et al.] // *Hepatology*. — 2016. — Vol. 64. — P. 73–84.
2. Z. Younossi [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2019. — Vol. 17. — P. 748–755.
3. M. Mouzaki, R. Loomba // *Ther. Adv. Gastroenterol.* — 2019. — Vol. 12.
4. A. Agus, J. Planchais, H. Sokol // *Cell Host Microbe*. — 2018. — Vol. 23. — P. 716–724.
5. A. Duseja [et al.] // *BMJ Open Gastroenterol.* — 2019. — Vol. 6.