

системаи асаб, сатҳи гуногуни асфиксия, гипотрофия, норасиди.

Хулоса. Муқовимати инсулинӣ, дар умум ба рафти хомиладори таъсир намуда, ба рафти хомиладорӣ таъсирҳои манфӣ мерасонад, ба мо-

нанди хатари исқоти ҳамл, презклампсия, норасони музмини пласенталӣ ва аворизнокии натиҷаҳои перинаталӣ.

Калимаҳои калидӣ: муқовимати инсулинӣ, сатҳи НОМА, давраи гестационӣ.

УДК 616.36

doi: 10.52888/0514-2515-2022-353-2-27-32

Б.И. Ганиев

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА ПЕЧЕНОЧНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

ГУ «Институт гастроэнтерологии Республики Таджикистан»

Ганиев Бехруз Изатуллоевич – соискатель ГУ «Институт гастроэнтерологии Республики Таджикистан»; Тел.: +992935648818; E-mail: gastrotj@yandex.ru

Цель исследования. Изучение патогенетических механизмов развития печеночной энцефалопатии у больных циррозом печени.

Материалы и методы исследования. Обследовано 141 больных циррозом печени с осложненной печеночной энцефалопатией. Диагноз был установлен на основании анамнеза, клинико-инструментальных, биохимических, вирусологических, иммунологических и микробиологических методов исследования, включая определение уровня провоспалительных цитокинов и аммиака в сыворотке крови.

Результаты исследования и их обсуждение. Содержание ИЛ-6 у больных циррозом печени в стадии декомпенсации в среднем составило 118 ± 14 ($p < 0,001$), а при развитии печеночной энцефалопатии повысилось до 194 ± 14 ($p < 0,005$). Уровень ФНО α в сыворотке крови повысился почти в два раза. Если при декомпенсированном циррозе концентрация ФНО α составляла 121 ± 12 ($p < 0,001$), то у больных с печеночной энцефалопатией она достигала 244 ± 17 ($p < 0,005$). Аналогичная картина наблюдалась также при изучении содержания аммиака в сыворотке крови. При циррозе печени в стадии декомпенсации содержание аммиака составляло $93,1 \pm 4,2$ ($p < 0,001$), а при присоединении печеночной энцефалопатии оно достигло $126,6 \pm 6,4$ ($p < 0,001$). Эти данные свидетельствуют о том, что повышение провоспалительных цитокинов вызывают прогрессирование цирроза печени с развитием печеночной энцефалопатии.

У больных с печеночной энцефалопатией количество бифидобактерий, лактобактерий и эубактерий резко снижаются в 3-4 раза по сравнению с нормой. Одновременно с этим повышается количество патогенной микрофлоры и дрожжевых грибов.

Заключение. В патогенезе печеночной энцефалопатии важную роль играют высокое содержание провоспалительных цитокинов и азотистых соединений в результате синдрома повышенного бактериального роста.

Ключевые слова: цирроз печени, печеночная энцефалопатия, цитокины, азотистые соединения.

B.I. Ganiev

SOME ASPECTS OF THE PATHOGENESIS OF HEPATIC ENCEPHALOPATHY

SI “Institute of Gastroenterology of the Republic of Tajikistan”

Ganiev Bekhruz Izatilloevich – applicant at the SI “Institute of Gastroenterology of the Republic of Tajikistan”; Tel.: +992935648818; E-mail: gastrotj@yandex.ru

Aim. To study the pathogenesis of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis of the liver.

Material and methods. 141 patients with liver cirrhosis complicated by hepatic encephalopathy were examined. The diagnosis was established on the basis of anamnesis, clinical, biochemical, instrumental, virological methods of research, including the study of the level of pro-inflammatory cytokines and ammonia in the blood serum.

Results and discussion. The level of interleukin-6 in patients with liver cirrhosis in the stage of decompensation averaged 118 ± 14 pg/ml ($p < 0,01$), and increased to 194 ± 14 pg/ml ($p < 0,05$) in hepatic encephalopathy. Levels of tumor necrosis factor – α almost doubled. The level of tumor necrosis factor (TNF- α) in patients with liver cirrhosis in the stage

of decompensation averaged 121 ± 12 pg/ml ($p < 0,001$), while in patients with hepatic encephalopathy it made 244 ± 17 pg/ml ($p < 0,005$). A similar picture was also observed when studying the ammonia in blood serum. In liver cirrhosis in the stage of decompensation level of ammonia was $93,1 \pm 4,2$ ($p < 0,001$). In patients with hepatic encephalopathy, a decrease in the number of bifidobacteria, lactobacteria and eubacteria by 3-4 times compared with the norm was revealed. At the same time, the number of pathogenic microflora and yeast fungi increased.

Conclusion. In the pathogenesis of hepatic encephalopathy, a high content of pro-inflammatory cytokines and nitrogenous compounds play an important role as a result of the syndrome of increased bacterial growth and persistence of *Helicobacter pylori* in the gastric mucosa.

Keywords: liver cirrhosis, hepatic encephalopathy, cytokines, nitrogenous compounds.

Актуальность. В настоящее время наблюдается неуклонный рост числа пациентов с заболеваниями печени, в основном у лиц молодого трудоспособного возраста. Развитие хронической печеночной патологии нередко сопровождается возникновением различных осложнений, вплоть до печеночной недостаточности [1]. Среди причин развития печеночной недостаточности важное место занимает алкогольное поражение печени [4, 8, 9]. Под термином «печеночная недостаточность» объединяют различные нарушения функции печени, которые могут в дальнейшем как полностью компенсироваться, так и прогрессировать вплоть до развития комы [2, 11]. Снижение интеллекта с психическими и неврологическими расстройствами, которые развиваются при печеночной коме, известны еще со времен Гиппократов. Однако патогенез печеночной энцефалопатии все еще до конца не выяснен. При печеночной энцефалопатии поражаются практически все отделы головного мозга и, в связи с этим, клиническое ее проявление бывает вариабельной и полисиндромной, с выраженными психическими и неврологическими нарушениями [7, 9, 10].

При хронических заболеваниях печени печеночная энцефалопатия (ПЭ) чаще возникает на фоне форсированного диуреза, желудочно-кишечных кровотечений, парацетеза, хирургических вмешательств, алкогольных эксцессов, вследствие повышенного потребления белков, при воспалительных заболеваниях кишечника, портосистемного шунтирования [4].

Известно, что развитие ПЭ тесно связано с влиянием нейротоксических метаболитов на головной мозг. Повышение концентрации нейротоксинов в системный кровоток возникает в результате нарастающей печеночно-клеточной недостаточности и формирования портосистемного шунтирования. В этих условиях нейротоксины - азотосодержащие соединения оказывают прямое токсическое действие на центральную нервную систему (ЦНС). Токсические метаболиты воздействуют на ЦНС,

и в результате происходит отек и повреждение астроглии с нарушением их функции («гипотеза глии») [5].

В настоящее время существуют и другие теории развития печеночной недостаточности: токсическая, теория ложных нейротрансмиттеров, нарушение обмена γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) [6].

Среди нейрогенных токсинов наиболее важную роль в развитии ПЭ играет аммиак, который имеет как экзогенное, так и эндогенное происхождение. Среди эндогенных нейротоксинов важным является аммиак, который образуется в основном в толстой кишке (гидролиз белка и мочевины интестинальной микрофлорой), в мышцах, почках, тонкой кишке и печени [6].

Аммиак, образующийся в толстой кишке, поступает по воротной вене в печень, где в норме большая его часть включается в орнитиновый цикл, конечным продуктом которого является мочевина. Определенная часть аммиака захватывается перивенозными гепатоцитами, где под влиянием глутаминсинтетазы и образуется глутамин. При печеночной энцефалопатии происходит снижение скорости метаболизма аммиака и других токсинов в печени. Последние могут попадать в общий кровоток, минуя печень, по порто-кавальным анастомозам (схема 1).

У больных циррозом печени наблюдается интенсивный рост протеолитической флоры, которая метаболизирует остатки протеинов, в результате чего образуется большое количество газообразного аммиака. Последний образуется также в почках и скелетной мускулатуре при физической нагрузке [6].

До настоящего времени недостаточно выяснены патогенетические механизмы печеночной энцефалопатии.

Цель исследования. Изучение патогенетических механизмов развития печеночной энцефалопатии у больных циррозом печени.

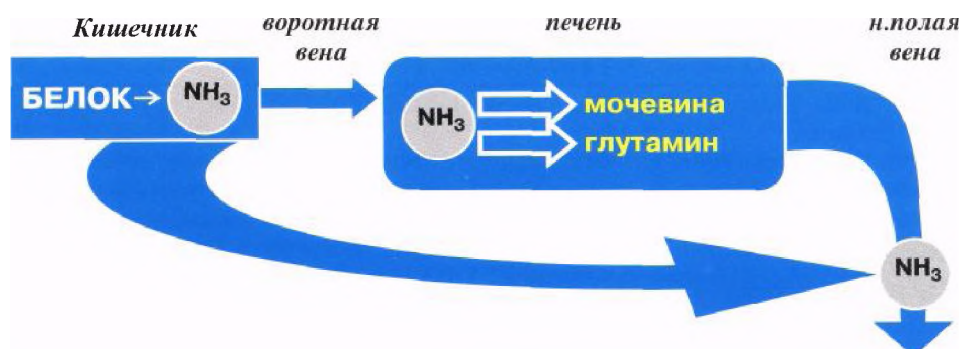


Схема 1. Схема метаболизма аммиака у больных хроническими заболеваниями печени

Материалы и методы исследования. Под нашим наблюдением находились 141 больных. Среди них было 71 мужчин в возрасте $47,0 \pm 9,0$ лет и 60 женщин в возрасте $45 \pm 8,0$ лет. Диагноз был установлен на основании анамнеза, клинико-инструментальных, биохимических, вирусологических, иммунологических, микробиологических и инструментальных методов исследования.

У 70 больных диагностирована печеночная энцефалопатия II степени, у 60 больных - III степени и у 11 больных - IV степени.

Статистическую обработку материала проводили стандартными методами вариационной статистики с помощью статистических пакетов программы STATISTICA 13 (Stat SoftInc, США). Данные представлены в виде среднего значения $\pm$ стандартное отклонение.

Результаты исследования и их обсуждение. При изучении уровня провоспалительных цитокинов и аммиака в сыворотке крови больных циррозом печени выяснены значительные изменения (табл. 1).

Как видно из представленной таблицы содержание ИЛ-6 у больных циррозом печени в стадии декомпенсации в среднем составило 118 ± 14 ($p < 0,01$), а при развитии печеночной комы повысилось до 194 ± 14 ($p < 0,05$). Уровень ФНО α в сыворотке крови повысилось почти в два раза. Если при декомпенсированном циррозе концентрация ФНО α составляла 121 ± 12 ($p < 0,01$), то у больных с печеночной комой она достигала 244 ± 17 ($p < 0,05$). Аналогичная картина наблюдалась также при изучении содержания аммиака в сыворотке крови. При циррозе печени в стадии декомпенсации содержание аммиака составляло $93,1 \pm 4,2$ ($p < 0,01$), то при присоединении печеночной энцефалопатии оно достигло $126,6 \pm 6,4$ ($p < 0,01$). Эти данные свидетельствуют о том, что повышение провоспалительных цитокинов вызывает прогрессирование цирроза печени с развитием печеночной энцефалопатии.

Таблица 1

Уровень цитокинов у больных циррозом печени (n=17)

Наименование заболевания	Интер-лейкин-6 0-10 пг/мл	ФНО- α 0-6 пг/мл	Аммиак 16-63 мкмоль/л
Цирроз печени в стадии декомпенсации - класс С Чайлд Пью	118 ± 14 ($p_1 < 0,01$)	121 ± 12 ($p_1 < 0,01$)	$93,1 \pm 4,2$ ($p_1 < 0,01$)
Цирроз печени в стадии декомпенсации - класс С Чайлд Пью, осложненный печеночной энцефалопатией	194 ± 14 ($p_2 < 0,05$)	244 ± 17 ($p_2 < 0,05$)	$126,6 \pm 6,4$ ($p_2 < 0,01$)

Примечание: p – статистическая значимость различий между всеми группами (по критерию Крускала-Уоллиса); p_1 – статистическая значимость различий по сравнению с данными здоровых; p_2 – статистическая значимость различий по сравнению с данными группами ($p_1 p_2$ – попарное сравнение средних рангов)

Высокое содержание цитокинов вызывает повышение некротических и воспалительных процессов в печени, которые становятся важнейшими факторами развития печеночной недостаточности с возникновением энцефалопатии [10].

По литературным данным увеличение концентрации аммиака в артериальной крови >200 мг/дл становится главным риском развития отека головного мозга. Известно, что аммиак в основном образуется в толстой кишке под влиянием микрофлоры, в результате расщепления белков, аминокислот и пуринов (схема 2). [11].



Схема 2. Механизмы развития печеночной энцефалопатии

При изучении микрофлоры кишечника нами установлено, что у больных с печеночной энцефалопатией количество бифидобактерий, лактобактерий и эубактерий резко снижается в 3-4 раза по сравнению с нормой. Одновременно с этим повышается количество патогенной микрофлоры и дрожжевых грибов (табл.2).

В патогенезе печеночной энцефалопатии участвуют многие факторы, среди которых немаловажную роль играют высокое содержание провоспалительных цитокинов и токсических соединений, в результате синдрома повышенного бактериального роста. При циррозе печени токсические вещества не обеззараживаются и поступая в мозг вызывают отёк мозга [3].

Выводы

1. При развитии печеночной энцефалопатии у больных циррозом печени происходит достоверное повышение уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-6 и ФНО α) и содержания аммиака в периферической крови.

2. При циррозе печени, особенно с развитием энцефалопатии, наблюдается дисбактериоз со снижением бифидо- и лактобактерий и повышением E.Coli, гемолитической микрофлоры, стафилококков и дрожжевых грибов.

ЛИТЕРАТУРА

(см. пп. 5-11 в REFERENCES)

1. Бессонова Е.Н. Современные возможности оценки тяжести состояния и прогноза жизни больных

циррозом печени в терминальной стадии / Е.Н. Бессонова, К.Ю. Кокина // Клини. перспективы гастроэнтерол. гепатол. - 2012. - №5. - С. 19-25.

2. Мироджов Г.К. Энцефалопатия при заболеваниях печени (определение, патогенез, клиника, диагностика и лечение) / Г.К. Мироджов, С.А. Аvezов // Метод. пособие. - 2012. - 20 с.

3. Мироджов Г.К. Роль цитокинов в развитии и прогрессировании цирроза печени / Г.К. Мироджов, С.Д. Пулатова, Д.И. Пулатов // Проблемы ГАЭЛ. - 2014. - №4. - С. 17-24.

4. Плотнокова Е.Ю. Роль L-орнитин-L-аспартата в комплексном лечении больных с гипераммониемией / Е.Ю. Плотнокова // Клини. перспективы гастроэнтерол. гепатол. - 2013. - №2. - С. 41-49.

REFERENCES

1. Bessonova E.N. Sovremennyye vozmozhnosti otsenki tyazhesti sostoyaniya i prognoza zhizni bolnykh tsirrozmom pecheni v terminalnoy stadii [Modern possibilities of assessing the severity of the condition and pro-prognosis of life of patients with cirrhosis in the terminal stage]. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii i gepatologii - Clinical Perspectives on Gastroenterology and Hepatology*, 2012, No. 5, pp. 19-25.

2. Mirodzhov G.K. *Entsefalopatiya pri zabolevaniyakh pecheni (opredelenie, patogenez, klinika, diagnostika i lechenie) Metodicheskoye posobie* [Encephalopathy in liver diseases (definition, pathogenesis, clinic, diagnosis and treatment)]. 2012. 20 p.

3. Mirodzhov G.K. Rol tsitokinov v razviti i progressirovani tsirroza pecheni [The role of cytokines in the development and progression of cirrhosis of the liver].

Таблица 2

Микрофлора кишечника у больных циррозом печени осложненный печеночной энцефалопатией до и после лечения

Состав микрофлоры кишечника	Микрофлора здоровых людей n=10	Микрофлора у больных ЦП без энцефалопатий до лечения n=20	Микрофлора у больных ЦП с энцефалопатией до лечения n=141	P
Бифидобактерии	9,5±0,15	6,8±0,13 p ₁ <0,01	3,5±0,10 p ₁ >0,05 p ₂ <0,01	p ₁ <0,01
Лактобактерии	11±0,20	7,4±0,12 p ₁ <0,01	4,6±0,10 p ₁ >0,05 p ₂ <0,01	p ₁ <0,01
Эубактерии	10±0,20	7,0±0,13 p ₁ <0,01	4,4±0,11 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05	p ₁ <0,01
Клостридии	5,0±0,10	3,0±0,10 p ₁ <0,01	2,5±0,09 p ₁ <0,01 p ₂ >0,05	p ₁ <0,01
Общ.кол. E.colly	7,5±0,20	6,0±0,12 p ₁ <0,01	4,9±0,10 p ₁ >0,05 p ₂ <0,01	p ₁ <0,01
E. colly со сниженной ферментативной активности	1,5±0,10	4,3±0,12 p ₁ <0,01	5,3±0,10 p ₁ <0,01 p ₂ <0,01	p ₁ <0,01
Гемолитическая микрофл.организма	0,05±0,06	0,30±0,05 p ₁ > 0,05	0,40±0,06 p ₁ >0,05 p ₂ <0,01	p ₁ <0,01
Другие условные бактерии	1,0±0,10	1,9±0,10 p ₁ <0,01	2,5±0,11 p ₁ <0,01 p ₂ <0,001	p ₁ <0,01
Стафилококк	2,0±0,10	4,0±0,12 p ₁ <0,01	7,0±0,13 p ₁ >0,05 p ₂ <0,01	p ₁ <0,01
Дрожжевые грибки рода Candida	1,6±0,10	1,9±0,10 p ₁ <0,01	2,5±0,10 p ₁ >0,05 p ₂ <0,01	p ₁ <0,01

Примечание: p – статистическая значимость различий между всеми группами (по критерию Крускала-Уоллиса); p₁ - статистическая значимость различий по сравнению с данными здоровых; p₂ - статистическая значимость различий по сравнению с данными группами (p₁p₂ – попарное сравнение средних рангов)

Problemy GAEL – Problems of GAEL, 2014, No. 4, pp. 17-24.

4. Plotnikova E.Yu. Rol L-ornitin-L-aspartata v kompleksnom lechenii bolnykh s giperammoniemiey [The role of L-ornithine-L-aspartate in the complex treatment of patients with hyperammonemia]. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii i gepatologii - Clinical Perspectives on Gastroenterology and Hepatology*, 2013, No. 2, pp. 41-49.

5. Felipo V., Urios A., Montesions E. Neurobiology of ammonia. *Metabolic Brain Disease*, 2012, Vol. 27, pp. 51 -58.

6. Goral V. Atayan Y., Kaplan A. the relation between pathogenesis of liver cirrhosis, hepatic encephalopathy

and serum cytokine levels: what is role of tumor necrosis factor. *Hepato-gastroenterology*, 2011, Vol. 58 (107-108), pp. 943-948.

7. Lu O.M., Yang E.N. Correlation between IL-6 and ammonia in patients with overt hepatic encephalopathy dua to cirrhosis. *Clinical Reserching*, 2013, Vol. 37, No. 4, pp. 384-390.

8. Manuel Romero-Gomez., Rajiv Jalan. Hepatic encephalopathy in patients with acute decompensation of cirrhosis and acute-on-chronic liver failure. *Journal of Hepatology*, 2015, Vol. 62, pp. 437-447.

9. Ming Luo., Jian-Yang Guo. Inflammation: A novel target of current therapies for hepatic encephalopathy in

liver cirrhosis. *World Journal of Gastroenterology*, 2015, Vol. 21, pp. 11815-11824.

10. Mohsen M., Tarek Y., Hesham D. Role interleukin-6 as a predictor of hepatic encephalopathy in critically III cirrhotic patients. *Life Science Journal*, 2013, No. 10 (12), pp. 987-991.

11. Tranah T.H., Vijay G.K., Ryan J.M. Systemic inflammation and ammonia in hepatic encephalopathy. *Metabolic Brain Disease*, 2013, Vol. 28 (1), pp. 1-5.

ХУЛОСА

Б.И. Ғаниев

БАЪЗЕ ЧАНБАҲОИ ПАТОГЕНЕЗИ ЭНТСЕФАЛОПАТИЯИ ЧИГАР

Мақсади омӯзиш механизмҳои патогенетикии инкишофи энтсефалопатияи чигар дар беморони сиррози чигар.

Мавод ва усулҳои тадқиқот. 141 нафар беморони сиррози чигар бо аворизҳои энтсефалопатияи чигар мавриди тадқиқот қарор гирифтанд. Ташҳис дар асоси анамнез, усулҳои тадқиқоти клиникӣ ва инструменталӣ, биохимиявӣ, вирусологӣ, иммунологӣ, микробиологӣ, аз ҷумла муайян кардани сатҳи ситокинҳои зидди илтиҳобӣ ва аммиак дар зардоби хун муқаррар карда шуд.

Натиҷаҳои омӯзиш ва муҳокимаи онҳо. Миқдори ИЛ-6 дар беморони сиррози чигар

дар марҳилаи декомпенсатсионӣ ба ҳисоби миёна 118 ± 14 ($p < 0,001$) буда, бо инкишофи энтсефалопатияи чигар то 194 ± 14 ($p < 0,005$) зиёд мешавад. Сатҳи ФНО α дар зардоби хун тақрибан ду маротиба зиёд гардид. Агар дар сиррози декомпенсатсионӣ консентратсияи ФНО α 121 ± 12 ($p < 0,001$) бошад, пас дар беморони гирифтори энтсефалопатияи чигар он ба 244 ± 17 ($p < 0,005$) мерасад. Чунин манзара дар вақти омӯштани таркиби аммиак дар зардоби хун низ мушоҳида карда шуд. Ҳангоми сиррози чигар дар марҳилаи декомпенсатсионӣ миқдори аммиак $93,1 \pm 4,2$ ($p < 0,001$) буд, дар ҳоле ки ба он энтсефалопатияи чигар илова шуд вай ба $126,6 \pm 6,4$ ($p < 0,001$) расид.

Дар беморони гирифтори энтсефалопатияи чигар шумораи бифидобактерияҳо, лактобактерияҳо ва эубактерияҳо назар ба меъёр 3-4 маротиба яқбора кам мешавад. Дар баробари ин миқдори микрофлораи патогенӣ ва занбуруғҳои хамиртуруш зиёд мешавад.

Хулоса. Дар патогенези энтсефалопатияи чигар бисёр омилҳо иштирок меkunанд, ки дар байни онҳо миқдори зиёди ситокинҳо, таркиби нитрогенӣ ва дигар пайвастагиҳои захрнок дар натиҷаи синдроми афзоиши бактерияҳо ва давомнокии *H. pylori* дар луобпардаи меъда нақши муҳим мебозанд.

Калимаҳои асосӣ: сиррози чигар, энтсефалопатияи чигар, ситокинҳо, мубодилаи нитрогенҳо.

УДК 618.3-06; 616.98-036-07-08:578.834.11

doi: 10.52888/0514-2515-2022-353-2-32-37

М.Ф. Давлятова, Д.Г. Каримова, М.А. Хакназарова

МЕДИЦИНСКИЕ АСПЕКТЫ ВЕДЕНИЯ ЛЕТАЛЬНЫХ SARS-COV-2-АССОЦИИРОВАННЫХ ПНЕВМОНИЙ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ, ВЛИЯЮЩИХ НА УРОВЕНЬ МАТЕРИНСКОЙ СМЕРТНОСТИ

Кафедра акушерства и гинекологии №1, ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино»

Давлятова Махина Фарруховна - кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии №1 ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино»; Тел.: +992919053468; E-mail: malika051098@mail.ru

Цель исследования. Изучение причин материнской смертности при летальных SARS-COV-2-ассоциированных пневмониях во время беременности, с целью оптимизации оказания медицинской помощи данной категории беременных.

Материалы и методы исследования. Было обследовано 70 беременных женщин с среднетяжелым, тяжелым и критическим течением SARS-CoV-2-ассоциированных пневмоний. Объем исследования соответствовал стандарту обследования беременных при коронавирусной инфекции SARS-CoV-2. От общего числа обследованных 7 случаев (1%) закончились летально.

Результаты исследования и их обсуждение. Анализ организационных аспектов ведения выявил дефекты организации оказания медицинской помощи беременным при коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 на амбула-