

Дифференциальная диагностика и лечение печеночной энцефалопатии

Е.С.Вьючнова✉, С.М.Бабина

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

✉es.vyuchnova@gmail.com

В данной статье изложены основные пути дифференциального диагноза печеночной энцефалопатии (ПЭ), являющейся одним из ранних клинических проявлений печеночно-клеточной недостаточности при хронических заболеваниях печени. Диагностический поиск рассматривается в рамках не только этиологических факторов повреждений мозга, но и по стадиям развития самой ПЭ, учитывая трудности в установлении минимальных клинических проявлений – латентной ПЭ, с использованием психометрических тестов для выявления скрытых функциональных нарушений мозговой деятельности и инструментальных методов диагностики, позволяющих определить структурные изменения мозга. С позиции патогенеза ПЭ представлены ведущее направление в выборе терапии и роль препаратов L-орнитина-L-аспартата, воздействующих на орнитинный цикл, представителем которых является новый отечественный препарат Орниталекс, обладающий выраженным гипоазотемическим действием.

Ключевые слова: печеночная энцефалопатия, диагностика, терапия, L-орнитин-L-аспартат, Орниталекс.

Для цитирования: Вьючнова Е.С., Бабина С.М. Дифференциальная диагностика и лечение печеночной энцефалопатии. Consilium Medicum. 2017; 19 (8): 84–88. DOI: 10.26442/2075-1753_19.8.84-88

Review

Differential diagnosis and treatment of hepatic encephalopathy

E.S.Viuchnova✉, S.M.Babina

A.I.Evdokimov Moscow State Medical and Dental University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1

✉es.vyuchnova@gmail.com

Abstract

In the article the main ways of differential diagnosis of hepatic encephalopathy (HE) is one of the earliest clinical manifestations of hepatocellular failure in chronic liver diseases. Diagnostic search is considered in the framework not only of the etiological factors of brain damage, but also at all stages of development of the HE, given the difficulties in establishing minimal clinical manifestations of the latent HE, with the use of psychometric tests for the detection of hidden functional disorders of brain activity and instrumental methods of diagnostics, allowing to determine the structural changes of the brain. From the perspective of the pathogenesis of HE represented a leading direction in the choice of therapy and the role of medicines L-ornithine-L-aspartate, acting on ornithology cycle, representative of which is a new domestic drug Ornilatex having pronounced hypoazotemic action.

Key words: hepatic encephalopathy, diagnosis, treatment, L-ornithine-L-aspartate, Ornilatex.

For citation: Viuchnova E.S., Babina S.M. Differential diagnosis and treatment of hepatic encephalopathy. Consilium Medicum. 2017; 19 (8): 84–88. DOI: 10.26442/2075-1753_19.8.84-88

Печеночная энцефалопатия (ПЭ) характеризует прогностически неблагоприятное течение хронической болезни печени с наличием гепатоцеллюлярной недостаточности, утратой функциональной активности церебральных структур, что клинически проявляется развитием нейropsychических расстройств в виде нарушения поведения, интеллекта, сознания, сна, формирования тревожно-депрессивных состояний, изменения личности, часто обратимых в начальной стадии и необратимых при четкой манифестации клиники [4]. В связи с этим в ведении таких больных очень важным являются ранняя диагностика и своевременная активная терапия.

По данным многочисленных исследований, у 70–85% больных с циррозом печени и у 25–40% с формированием портосистемных шунтов обнаруживаются симптомы ПЭ разной степени выраженности – от минимальных (у 72–84% больных) до клинически выраженных (у 38–47% больных), в тяжелых случаях наступают кома и смерть больного. Выживаемость при 0 и I стадии ПЭ приближается к 100%, ухудшаясь по мере прогрессирования заболевания; при II стадии – составляет 60–75%, при III–IV – около 30% и лишь 10–20% пациентов остаются в живых после первого эпизода ПЭ IV стадии – печеночной комы. Тенденция к увеличению частоты заболеваемости печени ставит ПЭ на одно из ведущих мест современной гепатологии и определяет ее медико-социальную значимость [7, 13].

На фоне хронического скрытого воспалительного процесса, протекающего бессимптомно, единственным клиническим проявлением долгое время является лишь ПЭ. Клиническое течение ПЭ характеризуется, как и течение основного заболевания, стадийностью и прогрессированием патологических изменений (табл. 1).

Первая стадия ПЭ характеризуется появлением у больных общей слабости, головной боли, суетливости, возбуждения и эйфории, шума в ушах, мелькания «мушек» перед глазами, эмоциональной лабильности, нарушением координации мелких движений/почерка, больным сложно выполнять простые умственные задания – сложение, вычитание.

Вторая стадия ПЭ проявляется апатией, тоской, заторможенностью, повышенной сонливостью, агрессивностью, могут появляться галлюцинации, бред, отмечается дезориентация во времени и пространстве. На электроэнцефалограмме (ЭЭГ) определяются резкое замедление ритма, амплитуды волн, появляются устойчивые тета- и дельта-волны.

При третьей стадии ПЭ определяются нарушение сознания в виде оглушенности, повышение сухожильных рефлексов, наличие патологических рефлексов (Гордона, Бабинского, Россолимо), ригидность скелетной мускулатуры. При ЭЭГ исчезают альфа- и бета-волны, регистрируются лишь гиперсинхронные трехфазные тета-волны.

Таблица 1. Стадии ПЭ

Критерии West-Haven, включая ПЭ	ISHEN	Описание
Норма (непораженная печень)		Энцефалопатии нет, нет эпизодов ПЭ в анамнезе
Минимальная	Скрытая	Психометрические или нейропсихологические изменения тестов по изучению скорости психомоторных реакций исполнительных функций или нейрофизиологические изменения без клинических признаков психических изменений
Стадия I		Обычно потеря осведомленности Эйфория или беспокойство Снижение концентрации внимания Нарушения сложения и вычитания Изменение ритма сна
Стадия II	Явная	Вялость или апатия Дезориентация во времени Очевидное изменение личности Неадекватное поведение Диспраксия Астериксис
Стадия III		От сомноленции до полуступора Ответ на стимулы Спутанность сознания Полная дезориентация Странное поведение
Стадия IV		Кома

Примечание. ISHEN – International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism, Международное общество по изучению ПЭ и азотистого обмена.

Таблица 2. Классификация ПЭ (Всемирный конгресс гастроэнтерологов, 1998 г.)

Тип	Характеристика	
A (Acute)	ПЭ при фульминантной печеночной недостаточности	
B (Bypass)	ПЭ при развитии портосистемных анастомозов при интактной печеночной паренхиме	
C (Cirrhotic)	Портосистемное шунтирование при циррозе печени с явлениями портальной гипертензии	Эпизодическая (спонтанная, рецидивирующая)
		Минимальная (латентная)
		Персистирующая

Четвертая стадия является наиболее тяжелой степенью ПЭ, при которой сознание полностью утрачено, зрачки расширены и не реагируют на свет, сухожильные рефлексы исчезают, нередко выявляются патологические рефлексы Бабинского, Гордона, Жуковского, в отдельных случаях – хватательный и хоботковый рефлексы. На ЭЭГ доминируют гиперсинхронные дельта-волны, в заключительной стадии рисунок ЭЭГ приближается к изолинии [21].

Кроме того, выделяют несколько типов ПЭ в зависимости от основных патоморфологических признаков поражения печени и течения патологического процесса (табл. 2).

Тип А обусловлен фульминантной гепатоцеллюлярной недостаточностью, проявляющейся быстро прогрессирующим нарушением сознания с возможным развитием комы, судорожным синдромом, и характеризуется высокой летальностью, причиной которой являются отек головного мозга, гипоксия и вклинение мозга, что является проявлением тяжелого повреждения астроцитов.

Тип В развивается при портосистемном шунтировании крови без признаков печеночно-клеточной недостаточности.

Тип С выделяют при циррозе печени, при котором симптомы ПЭ, степень их выраженности достаточно вариabельны и развиваются в строгой зависимости от основного патологического процесса в печени. По течению ПЭ типа С выделяют эпизодическую, латентную (ЛПЭ) и персистирующую энцефалопатию.

Эпизодическая ПЭ (спонтанная, рецидивирующая) развивается быстро, в течение короткого промежутка времени, ее триггерными факторами могут стать желудочно-кишечные кровотечения, прием пищи с повышенным содержанием белка, нарушения водно-электролитного обмена, инфекции, прием психотропных лекарственных препара-

тов. Эпизодическая ПЭ может развиваться однократно или иметь рецидивирующий характер, быть непродолжительной с временным интервалом 6 мес или меньше, с постепенным началом от слабовыраженных симптомов [18].

Минимальная ПЭ (ЛПЭ) характеризуется отсутствием видимых клинических проявлений и требует использования дополнительных диагностических тестов для ее верификации. Результаты психометрических и нейрофизиологических тестов являются скринингом в диагностике скрытых функциональных расстройств центральной нервной системы. Нарушения показателей тестов указывают на наличие ЛПЭ и могут длительное время служить единственным клиническим признаком патологии печени [14, 25]. Наличие ЛПЭ зачастую сопряжено с ослаблением концентрации внимания, небольшой гипокинезией, расстройствами функции письма, изменениями кратковременной слухоречевой памяти, психомоторным замедлением и неадекватной реакцией пациента в экстремальных условиях, приводящей к увеличению числа несчастных случаев, в частности дорожно-транспортных происшествий. Это служит показанием к проведению ЭЭГ с целью установления изменений корковой мозговой деятельности, однако данные изменения носят неспецифический характер и могут быть обусловлены не только развитием ПЭ, но и приемом лекарственных препаратов или гипонатриемией [1, 15].

Персистирующая ПЭ характеризуется наличием изменчивых поведенческих реакций, периферической невропатии, экстрапирамидных расстройств, мозжечковой дегенерации, нарушений сна, а также постепенным нарастанием/прогрессированием постоянно присутствующей неврологической симптоматики, несмотря на медикаментозную терапию.

Учитывая трудности в распознавании ПЭ и отсутствие специфичности в клинике разнообразных психических и

неврологических расстройств, особенно у коморбидных больных, бывает трудно дифференцировать ПЭ от других причин поражения центральной нервной системы, сопровождающихся изменением психического состояния: метаболических, опухолевых, инфекционных, лекарственных, наркотических, травматических, токсических или алкогольных, цереброваскулярных и др. В диагностическом поиске основными критериями дифференциального диагноза служат данные опроса пациента и анамнез, определяющие ведущие и сопутствующие факторы повреждения мозга. Осмотр позволяет установить наличие «печеночных знаков», более выраженных у пациентов при манифестации признаков «большой» печеночной недостаточности (желтуха, печеночный запах, признаки портальной гипертензии и коагулопатии и др.). Их наличие может указывать на преобладание печеночного механизма развития энцефалопатии [12]. Однако нельзя исключать и смешанного характера развития энцефалопатии, особенно при алкогольной болезни с поражением мозга и печени. С другой стороны, энцефалопатия Вернике, встречающаяся при алкоголизме и дефиците витамина В₁ (тиамина), отличается от ПЭ, включая помимо атаксии делирий и глазодвигательные нарушения (офтальмоплегия).

Кроме того, могут возникать трудности при дифференциальной диагностике на фоне гипогликемии, кетоацидоза, гиперосмолярной комы и лактоацидоза у пациентов с диабетической полинейропатией. На фоне приема нейролептиков, бензодиазепинов и опиоидов может развиваться лекарственная энцефалопатия. Электролитные нарушения в виде гипонатриемии и гипокалиемии могут также приводить к нарушению сознания. Необходимо отметить, что сходные с ПЭ нейропсихические проявления могут наблюдаться и при поражении почек. Так, астериксис (хлопающий тремор), часто присутствующий на ранних стадиях ПЭ, не является патогномоничным симптомом, так как может наблюдаться при уремии [20].

В настоящее время отсутствуют стандартизированные критерии, позволяющие дифференцировать ПЭ от других причин развития энцефалопатий и сопутствующих неврологических расстройств. Помимо оценки клинических данных ведущую роль в диагностике ПЭ играет оценка функционального психического состояния. Для выявления ПЭ наиболее часто применяют психометрические тесты на цифровую последовательность и тест линий с регистрацией времени выполнения теста и числа допущенных ошибок, а также аналитические тесты психоэмоционального состояния пациента с оценкой уровня тревоги и депрессии. Для оценки психоэмоционального статуса применяют тесты Mini-Mental State Examination (краткая шкала оценки когнитивного состояния), шкалы Conn, Гамильтона (оценка депрессии) и Спилберга-Ханина (шкала тревоги). При нарушении оптико-пространственной деятельности, проявляющейся в конструктивной апраксии, пациент неспособен скопировать простой узор из спичек или специальных палочек. Все эти тесты позволяют выявить скрытые дисфункции мозговой деятельности и определить уровень таких нарушений.

Среди инструментальных методов обследования выделяют наиболее специфичный для диагностики ПЭ метод вызванных потенциалов. Данный метод оценивает функциональное состояние и проводимость афферентных путей между стимулированными периферическими нервными окончаниями в коре головного мозга. У ряда пациентов с выраженной энцефалопатией выявляются изменения слуховых и зрительных вызванных потенциалов мозгового ствола, соматосенсорных вызванных потенциалов. Нейрофизиологические исследования, такие как ЭЭГ, являющаяся «золотым стандартом» в определении ЛПЭ и оценке ее степени тяжести, позволяют обнаружить изменения в деятельности коры головного мозга

при минимальных расстройствах. Нейровизуализация с применением компьютерной или магнитно-резонансной томографии выявляет изменения от отека астроглии и/или коры головного мозга до атрофических поражений [23].

Ключевую роль в формировании ПЭ, независимо от патофизиологических механизмов, играет гипераммониемия, что также является особенностью этой патологии. Печень служит основным источником аммиака в организме – до 80% аммиака поступает при элиминации путем синтеза мочевины в орнитинном цикле и 20% за счет синтеза глутамина в печени, мышцах и головном мозге. Кроме того, аммиак в достаточном количестве образуется вследствие дезаминирования аминокислот при гидролизе белка в печени и действия протеолитической микрофлоры кишечника на пищевой белок и мочевину [3].

При снижении способности печени обезвреживать аммиак в орнитинном цикле и глутаминсинтетазной реакции, а также в результате портосистемного шунтирования крови развивается гипераммониемия. Содержание аммиака в системе кровообращения увеличивается до токсического уровня и составляет более 45 мкмоль/л. Аммиак при повышении концентрации в крови проникает через гематоэнцефалический барьер, уменьшает образование и использование астроцитами аденозинтрифосфата, стимулирует транспорт ароматических аминокислот внутрь клетки, увеличивает аффинность постсинаптических 5-НТ₁-серотониновых рецепторов, повышает продукцию γ -аминомасляной кислоты [4, 5]. Ароматические аминокислоты нарушают адекватную синаптическую передачу за счет угнетения активности тирозин-3-монооксигеназы, участвующей в синтезе дофамина и норадреналина, и образования ложных нейротрансмиттеров β -фенилэтанолamina, тирамина и октопамина, сходных по строению с истинными нейромедиаторами, но менее активных, а также накопления в клетках головного мозга продукта метаболизма триптофана – серотонина [6].

Аммиак оказывает нейротоксический эффект прежде всего на астроциты, которые тесно связаны с функционированием нейронов. В астроцитах аммиак обезвреживается в глутаминсинтетазной реакции с образованием глутамина, накопление которого вызывает повышение осмолярности и отек клеток.

Развитие ПЭ также обусловлено процессами жизнедеятельности аммониегенной грамотрицательной микрофлоры, продуцирующей помимо аммиака другие нейротоксические метаболиты, такие как меркаптан, короткоцепочечные жирные кислоты, фенолы и др. В частности, кишечная палочка и клостридии продуцируют аммиак, амины, нитрозоамины, фенолы, крезолы, индолы, вторичные желчные кислоты, агликины; бактероиды и стрептококки – нитрозоамины, вторичные желчные кислоты; протей – аммиак, амины, индол. Бактериальные эндотоксины проникают через гематоэнцефалический барьер, в частности через эндотелиальные клетки и астроциты, активируют высвобождение провоспалительных цитокинов, вызывая отек и функциональные нарушения астроглии. Увеличение концентрации аммиака способствует усилению чувствительности серотониновых рецепторов, участвующих в регуляции сна и поведения. Вследствие обезвреживания аммиака отмечается повышение концентрации глутамина, что приводит к росту осмотического давления в астроцитах головного мозга и набуханию нейроглиальных клеток и является морфологическим субстратом для развития ПЭ. В свою очередь, меркаптаны и фенолы, образующиеся в кишечнике, ингибируют Na^+/K^+ -аденозинтрифосфатазу в мембранах нервных клеток и увеличивают транспорт ароматических аминокислот в головной мозг, тем самым усиливая нейротоксичность аммиака. Механизм нейротоксичности коротко- и среднецепочечных жирных кис-

лот, образующихся из пищевых жиров под воздействием бактерий кишечника и вследствие неполного распада их в печени при печеночно-клеточной недостаточности, также связывают с торможением Na^+/K^+ -аденозинтрифосфатазы нейронов. Жирные кислоты тормозят синтез мочевины в печени, чем также способствуют гипераммониемии [2].

Таким образом, гипераммониемия играет ключевую роль в патогенезе ПЭ. Однако гипераммониемия является причиной развития энцефалопатии и при врожденных дефектах синтеза мочевины, синдроме Рейно, терапии с использованием глутаминазы или аспарагиназы, которые клинически имеют нейропсихическую симптоматику, сходную с таковой при ПЭ, что также обуславливает необходимость дифференцированного подхода к ведению пациентов с ПЭ [20].

Учитывая патогенез развития ПЭ, приоритетными в лечении становятся препараты, воздействующие на орнитинный цикл. Одним из таких лекарственных средств является L-орнитин-L-аспартат, стимулирующий обезвреживание аммиака в печени путем нормализации цикла синтеза мочевины [13, 26]. Основные составляющие препарата L-орнитин-L-аспартат, встраиваясь на ключевых этапах в реакции орнитинового цикла, способствуют восстановлению циклического процесса на этапах синтеза цитруллина, аргинин-сукцината и глутамина. L-орнитин стимулирует карбамоилфосфатсинтетазу и орнитинкарбамоилтрансферазу, а также сам является акцептором карбамоильной группы при образовании цитруллина. Орнитин, кроме всего, способствует выработке инсулина и соматотропного гормона и применяется в качестве корректирующей добавки к препаратам для парентерального питания у пациентов с белковой недостаточностью [9]. L-аспартат участвует в синтезе аргинин-сукцината и активирует глутаматсинтетазу при образовании глутамина [8, 11]. Кроме того, L-орнитин-L-аспартат ингибирует катаболизм белка в мышцах, нормализует соотношение содержания аминокислот крови и вызывает выраженный антиоксидантный эффект [5].

Согласно результатам многочисленных исследований, применение L-орнитин-L-аспартата в сравнении с рифаксиминном и лактулозой в большей степени продемонстрировало улучшение клинических и лабораторных показателей при лечении ПЭ у пациентов с разными заболеваниями печени [17, 19].

При нарушении функции печени уже на начальных этапах развивается гиперазотемия, что ведет к токсическому повреждению клеток мозга, и идеальный препарат при заболеваниях печени должен обладать помимо гепатопротекторной активности еще и гипоазотемическим свойством. Таким новым оригинальным отечественным препаратом является Орниталекс (L-орнитин-L-аспартат), производитель – ЗАО «ФармФирма «Сотекс»». Лекарственная форма Орниталекса представлена концентратом для приготовления внутривенной инфузии, что увеличивает биодоступность активного вещества и позволяет его использовать на разных стадиях заболевания [9]. Орниталекс благодаря комплексному механизму действия способствует ускорению метаболизма аммиака, оказывая тем самым защитное действие на печень и клетки головного мозга.

При сравнении Орниталекса с препаратами гепатотропного действия (эссенциальные фосфолипиды, адеметионин, Фосфоглив) основным является факт отсутствия у последних эффекта нейтрализации аммиака. Кроме того, в 2016 г. в ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина» Минздрава России ведущими онкологами была проведена наблюдательная программа, в которой участвовали пациенты с онкологическими заболеваниями, получающими химиотерапию. По окончании программы было отмечено положительное влияние Орниталекса на функцию печени у этих больных [9]. В результате специалистами Российского общества клинической он-

кологии препарат Орнитатекс включен в клинические рекомендации по поддерживающей терапии в онкологии в раздел «Коррекция гепатотоксичности, индуцированной противоопухолевой химиотерапией».

Орнитатекс, являясь единственным отечественным препаратом с выраженным гипоазотемическим действием при заболеваниях печени и способствуя купированию прогрессирования симптомов ПЭ, оказывается наиболее выгодным и может применяться как замена более дорогостоящей импортной терапии.

Литература/References

1. Богомолов П.О., Буверов А.О., Уварова О.В., Мациевич М.В. Латентная печеночная энцефалопатия у пациентов с минимальным фиброзом печени. Мед. совет. 2016; 10: 164–7. / Bogomolov P.O., Bueverov A.O., Uvarova O.V., Matsievich M.V. Latentnaia pechenochnaia entsefalopatiia u patsientov s minimalnym fibrozom pecheni. Med. sovet. 2016; 10: 164–7. [in Russian]
2. Буверов А.О. Патогенетические основы печеночной энцефалопатии: фокус на аммиак. Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2012; 6: 3–10. / Bueverov A.O. Patogeneticheskie osnovy pechenochnoi entsefalopatii: fokus na ammiak. Klin. perspektivy gastroenterologii, gepatologii. 2012; 6: 3–10. [in Russian]
3. Буверов А.О. Аммиак как нейротоксин и гепатотоксин: клинические аспекты. Мед. совет. 2015; 13: 80–4. / Bueverov A.O. Ammiak kak neuro- i gepatotoksin: klinicheskie aspekty. Med. sovet. 2015; 13: 80–4. [in Russian]
4. Маев И.В., Полунина Т.Е. Печеночная энцефалопатия. Алгоритм дифференциальной диагностики и тактика ведения. РМЖ. 2010; 5: 291–6. / Maev I.V., Polunina T.E. Pechenochnaia entsefalopatiia. Algoritm differentsialnoi diagnostiki i taktika vedeniia. RMZh. 2010; 5: 291–6. [in Russian]
5. Маев И.В., Вьючнова Е.С., Стасева И.В. Применение препарата L-орнитин-L-аспартата в комплексной терапии печеночной энцефалопатии у больных циррозом печени. РЖГГК. 2002; 6: 60–6. / Maev I.V., Viuchnova E.S., Staseva I.V. Primenenie preparata L-orinitin-L-aspartata v kompleksnoi terapii pechenochnoi entsefalopatii u bolnykh tsirrozm pecheni. RZhGGK. 2002; 6: 60–6. [in Russian]
6. Маев И.В., Вьючнова Е.С., Лебедева Е.Г. и др. Оценка эффективности комплексной терапии печеночной энцефалопатии у больных циррозом печени. Клин. медицина. 2002; 5: 42–5. / Maev I.V., Viuchnova E.S., Lebedeva E.G. i dr. Otsenka effektivnosti kompleksnoi terapii pechenochnoi entsefalopatii u bol'nykh tsirrozm pecheni. Klin. meditsina. 2002; 5: 42–5. [in Russian]
7. Павлов Ч.С., Дамулин И.В., Ивашкин В.Т. Печеночная энцефалопатия: патогенез, клиника, диагностика, терапия. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016; 1: 44–53. / Pavlov Ch.S., Damulin I.V., Ivashkin V.T. Pechenochnaia entsefalopatiia: patogenez, klinika, diagnostika, terapiia. Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2016; 1: 44–53. [in Russian]
8. Плотникова Е.Ю. Роль L-орнитин-L-аспартата в комплексном лечении больных с гипераммониемией. Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2013; 2: 41–9. / Plotnikova E.Yu. Rol L-orinitin-L-aspartata v kompleksnom lechenii bolnykh s giperammoniemiei. Klin. perspektivy gastroenterologii, gepatologii. 2013; 2: 41–9. [in Russian]
9. Трухан Д.И. Выбор лекарственного препарата с позиций рациональной фармакотерапии. Consilium Medicum. 2013; 15 (11): 5–9. / Trukhan D.I. Vybore lekarstvennogo preparata s pozitsii ratsionalnoi farmakoterapii. Consilium Medicum. 2013; 15 (11): 5–9. [in Russian]
10. Amodio P, Montagnese S, Merkel C et al. Attention: minimal hepatic encephalopathy and road accidents. Hepatology 2012; 55: 985–7.
11. Blanco Vela CI, Poo Ramirez JL. Efficacy of oral L-ornithine L-aspartate in cirrhotic patients with hyperammonemic hepatic encephalopathy. Ann Hepatology 2011; 10 (Suppl. 2): 55–9.
12. D'Antiga L, Dacchille P, Boniver C et al. Clues for minimal hepatic encephalopathy in children with noncirrhotic portal hypertension. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2014; 59: 689–94.
13. Direkze S, Jalan R. Diagnosis and treatment of low-grade hepatic encephalopathy. Dig Dis 2015; 33: 562–9.
14. Leise MD, Poterucha JJ, Kamath PS, Kim WR. Management of hepatic encephalopathy in the hospital. Mayo Clin Proc 2014; 89 (2): 241–53.
15. Ennaifer R, Cheikh M, Hefaidh R et al. Minimal hepatic encephalopathy: a better diagnostic to improve prognostic. Presse Med 2014; 43: 127–33.
16. Henderson PK, Herrera JL. Should We Treat Minimal/Covert Hepatic Encephalopathy, and with What? Clin Liver Dis 2015; 19 (3): 487–95.
17. Sidhu SS, Goyal O, Mishra BP et al. Rifaximin improves psychometric performance and health-related quality of life in patients with minimal hepatic encephalopathy (the RIME Trial). Am J Gastroenterol 2011; 106: 307–16.
18. Sharma P, Sharma BC. Management of overt hepatic encephalopathy. J Clin Exp Hepatol 2015; 5 (Suppl. 1): 82–7.
19. Sharma K, Pant S, Misra S et al. Effect of rifaximin, probiotics, and L-ornithine-L-aspartate on minimal hepatic encephalopathy: a randomized controlled trial. Saudi J Gastroenterol 2014; 20 (4): 225–35.
20. Sussman NL. Treatment of Overt Hepatic Encephalopathy. Clin Liver Dis 2015; 19 (3): 551–63.
21. Patidar KR, Bajaj JS. Covert and Overt Hepatic Encephalopathy: Diagnosis and Management. Clin Gastroenterol Hepatol 2015; 13 (12): 2048–61.
22. Petersen KU. Options in the treatment hepatic encephalopathy. Med Monatsschr Pharm 2015; 38 (5): 160–4.
23. Tiberi O, Tognarelli JM, Cook NA et al. Diagnosing and treating hepatic encephalopathy. Br J Hosp Med 2015; 76: 646–54.
24. Thrane VR, Thrane AS, Chang J et al. Real-time analysis of microglial activation and motility in hepatic and hyperammonemic encephalopathy. Neuroscience 2013; 233: 184.
25. Wang JY, Zhang NP, Chi BR et al. Prevalence of minimal hepatic encephalopathy and quality of life evaluations in hospitalized cirrhotic patients in China. World J Gastroenterol 2013; 9: 4984–91.
26. Waghay A, Waghay N, Mullen K. Management of covert hepatic encephalopathy. J Clin Exp Hepatol 2015; 5 (Suppl. 1): 75–81.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Вьючнова Елена Станиславовна – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: es.vyuchnova@gmail.com
Бабина Светлана Михайловна – ст. лаборант каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова»