

Морозова Т.С.

Печёночная энцефалопатия: вопросы патогенеза, методы диагностики (обзор литературы)

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург

Morozova T.S.

Hepatic encephalopathy: pathogenesis issues, diagnostic methods (literature review)

Резюме

В настоящее время отмечается неуклонный рост хронических диффузных заболеваний печени и ведется постоянный поиск новых методов диагностики заболеваний печени и их осложнений. Наиболее частым и прогностически значимым осложнением хронических заболеваний печени является печёночная энцефалопатия. Заболеваемость и распространённость печёночной энцефалопатии связана с тяжестью печёночной недостаточности и портосистемным шунтированием крови. Установлено, что из всех осложнений цирроза печени именно печёночная энцефалопатия ограничивает трудоспособность больных и их социальную адаптацию. В обзоре литературы представлены современные положения о патогенезе и методах диагностики печёночной энцефалопатии.

Ключевые слова: печёночная энцефалопатия, патогенез, диагностика, цирроз печени

Summary

Currently, there has been a steady increase in chronic diffuse liver diseases and a constant search is underway for new methods for diagnosing liver diseases and their complications. The most frequent and prognostically significant complication of chronic liver disease is hepatic encephalopathy. The incidence and prevalence of hepatic encephalopathy are associated with the severity of hepatic failure and portosystemic shunting of blood. It has been established that of all the complications of cirrhosis, it is the hepatic encephalopathy that limits the working capacity of patients and their social adaptation. The review of the literature presents the current provisions on the pathogenesis and methods of diagnosis of hepatic encephalopathy.

Key words: hepatic encephalopathy, pathogenesis, diagnosis, liver cirrhosis

Введение

Печёночная энцефалопатия (ПЭ) представляет собой одно из наиболее тяжело протекающих и прогностически значимых проявлений поражения печени на стадии цирроза [1, 2, 3]. Установлено, что из всех осложнений цирроза печени (ЦП) именно ПЭ наиболее серьёзно ограничивает трудоспособность больных и их социальную адаптацию [4, 5, 6, 7]. Частота явной ПЭ на момент диагностики ЦП составляет 10-14% в общей популяции [8, 9], минимальная/скрытая ПЭ развивается у 20-80% пациентов с ЦП [7, 10, 11].

Печёночная энцефалопатия представляет собой нарушение функции головного мозга, вызванное печёночной недостаточностью и/или портосистемным шунтированием крови, которое проявляется широким спектром неврологических или психических нарушений от субклинических изменений до комы [3, 7, 12, 13, 14, 15, 16, 17]. В большинстве случаев ПЭ развивается под влиянием предрасполагающих (триггерных) факторов: желудочно-кишечные кровотечения; бактериальные, ви-

русные инфекции; осложнение операции трансъюгального внутривенного портосистемного шунтирования (transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS); нарушение электролитного баланса, массивный парацентез, передозировка диуретиков; избыточное употребление в пищу белка, запор; приём лекарственных препаратов (производные бензодиазепамина, барбитуровой кислоты, фенотиазина); оперативные вмешательства по поводу любой хирургической патологии; чрезмерная для больного физическая нагрузка; почечная недостаточность [7, 10, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24].

В настоящее время наиболее распространённой патогенетической моделью печёночной энцефалопатии является «теория глиии», в основе которой лежит нарушение гомеостаза астроцитов [25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34]. Согласно этой теории, печёночно-клеточная недостаточность и ПСШ крови приводят к развитию аминокислотного дисбаланса и увеличению содержания в крови эндогенных нейротоксинов. Это вызывает отёк и функциональные нарушения астроглии, в связи с чем

повышается проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), нарушаются процессы нейротрансмиссии, повышается активность ионных каналов и снижается обеспечение нейронов головного мозга АТФ и другими макроэнергетическими соединениями, что клинически проявляется симптомами ПЭ [12, 35, 36, 37]. Морфологическим подтверждением данного процесса является обнаружение в мозге больных с ПЭ так называемых астроцитов Альцгеймера II типа: клеток с гипохромными, увеличенными ядрами и эксцентричным расположением ДНК и связанных с ней белков [38, 39, 40]. Кроме того, ядра этих клеток содержат гликоген, чего не наблюдается у нормальных астроцитов [31, 32, 41]. Указанные изменения ядра рассматривают как маркер ПЭ. В связи с этим высказано предположение, что выраженность нейропсихических нарушений при печёночной недостаточности коррелирует не только со степенью гипераммониемии, но и с выраженностью изменений астроцитов. Это позволяет предположить, что синдром ПЭ отражает дисфункцию астроцитов [42].

Наиболее обоснованными теориями патогенеза ПЭ являются токсическая теория; теория ложных нейротрансмиттеров и теория нарушения обмена γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) [43].

Доказано, что основным эндогенным нейротоксином является аммиак [7, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53]. В норме в организме постоянно поддерживается равновесие между его образованием и обезвреживанием. Важнейшими органами, где образуется аммиак, являются: толстая кишка – в результате гидролиза белка и мочевины кишечной микрофлорой; скелетная мускулатура – пропорционально физической нагрузке; почки – продукция аммиака существенно повышается при гиперкалиемии; тонкая кишка – при распаде глутамината [35, 54]. Обезвреживание аммиака осуществляется посредством двух основных механизмов: синтеза мочевины в печени и образования глутамината. Связывание аммиака с образованием мочевины происходит в орнитинном цикле преимущественно в перипортальных гепатоцитах, при этом функционирование цикла поддерживается высокой активностью глутаминатазы в последних и постоянным притоком аммиака по воротной вене [51, 55]. При нарушении функции печени и метаболическом ацидозе у пациентов с циррозом почечная элиминация ионов аммония повышается до 70% от всего образованного пула [56, 57, 58]. Это сопровождается усилением экспрессии аквапорина 2, играющего важную роль в регуляции водного обмена [59]. Продемонстрировано, что плазменная концентрация аммиака связана со скоростью клубочковой фильтрации и уровнем сывороточного креатинина. Более того, почечная недостаточность усиливает когнитивные расстройства у больных циррозом печени, что позволило выдвинуть предположение о вовлечении её в патогенез печёночной энцефалопатии [57].

Синтез глутамината не является специфичным для печени; глутаминсинтетаза содержится также в мышцах и астроцитах головного мозга. В печени глутамин синтезируется небольшой популяцией перивенозных гепато-

цитов, причём реакция может протекать при невысокой концентрации аммиака [48, 60]. Гипераммониемия, возникающая у больных с циррозом печени и портосистемным шунтированием, обусловлена повышением всасывания аммиака в кишечнике, нарушением детоксикации аммиака в печени (снижение активности ферментов цикла синтеза мочевины) и уменьшением степени связывания аммиака в гипотрофичных скелетных мышцах (снижение активности глутаминсинтетазы) [23, 41, 61, 62]. Особое значение при ЦП придается образованию аммиака в мышечной ткани [58]. Обладающая большой массой скелетная мускулатура, частично берёт на себя функцию детоксикации при печёночной недостаточности [54, 63]. В пользу того, что гипераммониемия играет важную роль в патогенезе ПЭ, свидетельствует и тот факт, что при желудочно-кишечном кровотечении или употреблении избыточного количества белка при ЦП возникает опасность развития коматозного состояния. Лечение, направленное на снижение уровня аммиака в сыворотке крови, наиболее эффективно при печёночной энцефалопатии [42, 64, 65]. При ПЭ в веществе головного мозга и цереброспинальной жидкости обнаруживают повышенное содержание метаболитов аммиака, особенно глутамината и α -кетоглутарата [42, 66]. Следует отметить, что гипераммониемия, превышающая на 25-50% верхнюю границу нормы, не приводит к развитию энцефалопатии. Лишь при увеличении содержания аммиака в 1,5-2 раза наблюдается токсическое действие этого метаболита на ткань мозга [67]. У пациентов с хроническими заболеваниями печени (ХЗП) нередко отмечается гипераммониемия при отсутствии клинических признаков печёночной энцефалопатии и может развиваться на доцирротической стадии [68, 69, 70].

Помимо нейротоксических, аммиак обладает универсальными цитотоксическими, в том числе и гепатотоксическими свойствами [71]. Так, в печени при наличии лишь стеатоза, ещё в отсутствие клинических проявлений воспаления и печёночно-клеточной недостаточности, аммиак индуцирует образование активных форм кислорода, снижает клеточный метаболизм и пролиферацию звёздчатых клеток, уменьшает активность эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), способствует усилению процессов фиброгенеза, нарушению внутрипечёночной гемодинамики и, соответственно, формированию портальной гипертензии [20, 71, 72].

Аммиак в неионизированной форме (1-3% от общего количества аммиака крови) легко проникает через гематоэнцефалический барьер, стимулируя транспорт ароматических аминокислот в головной мозг, вследствие чего усиливается синтез ложных нейротрансмиттеров и серотонина [11, 35, 52, 53, 73, 74, 75, 76]. В митохондриях идёт ферментативная реакция, в результате которой из аммония и α -кетоглутарата образуется глутамин, усиленный синтез которого вызывает осмотический отёк в мозге и снижение содержания нейротрансмиттера глутамата [14, 36, 74]. Снижение концентрации глутамата нарушает обмен аминокислот и нейромедиаторов, в частности синтез γ -аминомасляной кислоты – основного медиатора,

участвующего в процессах центрального торможения. Повышение концентрации аммиака в крови сдвигает pH в щелочную сторону. Алкалоз увеличивает сродство гемоглобина к кислороду, что приводит к гипоксии тканей, накоплению CO₂ и гипознергетическому состоянию, к которому наиболее чувствительны нейроны головного мозга. Избыток иона аммония в крови способен нарушать трансмембранный перенос одновалентных катионов Na⁺ и K⁺, конкурируя с ними за ионные каналы, что также влияет на проведение нервных импульсов [70, 77, 78].

В астроцитах происходит превращение глутамата в глутамин с участием глутаминсинтетазы: Глутамат + NH₃ + АТФ → Глутамин + АДФ + НЗРО₄ [77, 78]. В условиях гипераммониемии, помимо повышения активности глутаминсинтетазы, отмечается изменение активности белка – переносчика глутамата. В результате этого уровень глутамата в экстрацеллюлярном пространстве повышается, что приводит к активации процессов эксайтотоксичности [42], уменьшающейся при успешном лечении [79]. В исследованиях с применением МР-спектроскопии были установлены экстрацеллюлярное происхождение церебрального отёка и его вклад в развитие неврологических расстройств при эпизодической печёночной энцефалопатии [79]. Высокий уровень азотистых продуктов способствует избыточному образованию свободных радикалов, в результате чего ещё в большей степени нарушается функциональное состояние астроцитов [41, 66, 80]. При печёночной энцефалопатии в астроцитах наблюдается увеличение концентрации глутамина, вещества с высокой осмолярностью, стимулирующего проникновение воды в клетку и внутриклеточный отёк. Это влечёт за собой компенсаторную реакцию, направленную на сохранение объёма клетки, – уменьшение концентрации миоинозитола, также осмотически активного [81]. К другим веществам, которые могут индуцировать отёк астроглии, относятся ФНО-α и бензодиазепины. При ПЭ, развивающейся в условиях хронической печёночной недостаточности, увеличение объёма астроцитов обычно не сопровождается повышением внутричерепного давления [82, 83, 84]. Отёк астроцитов, коррелирующий с тяжестью печёночной энцефалопатии, *in vivo* может быть распознан при помощи магнитно-резонансной спектроскопии [56, 83, 85].

При циррозе печени наблюдается изменение церебрального кровотока как следствие нарушения его ауторегуляции. Благодаря изменению просвета сосудов в мягкой мозговой оболочке в норме церебральный кровоток в значительной мере независим от системного артериального давления [50, 86, 87]. Причины расстройств ауторегуляции церебрального кровотока изучены недостаточно. Вероятно, определённое влияние принадлежит перераспределению жидкости в глиальной ткани из внеклеточного пространства во внутриклеточное и гипоксии [54, 83]. Следует отметить, что гипоталамический центр насыщения является одним из отделов головного мозга, чувствительных к повышению уровня аммиака. В результате гипераммониемии у пациентов отсутствует аппетит и как

следствие возникает белково-энергетическая недостаточность, что усугубляется катаболическими процессами, характерными для тяжёлого цирроза печени [42, 66].

Аммиак повреждает и нейроны, и астроциты. Поскольку фермент, который обезвреживает аммиак в головном мозге, присутствует только в астроцитах, нейроны не могут корректировать высокую концентрацию аммиака. Аммиак замедляет передачу сигнала нерву, опосредованную многочисленными системами медиаторов, и снижает энергетический метаболизм мозга [46, 51, 88]. Кроме того, аммиак может изменить экспрессию различных генов, которые кодируют ключевые белки мозга, вовлечённые в выработку энергии нейроцитов, структуру и межклеточные взаимодействия [46, 52, 53, 88, 89, 90].

В качестве кофактора аммиака в патогенезе ПЭ рассматривается также марганец – металл с переменной валентностью, участвующий в метаболизме углеводов, белков и липидов. Как бивалентная (Mn²⁺), так и трехвалентная (Mn³⁺) форма марганца могут проникать через ГЭБ и накапливаться в головном мозге. У марганца обнаружены нейротоксические свойства, обусловленные тремя основными механизмами: индукцией митохондриальной дисфункции и оксидативного стресса; воспалительной активацией глии; нарушением синаптической передачи и нейрональной коммуникации [59, 83]. Хроническая экспозиция марганца ведёт к снижению концентрации ГАМК в определённых областях мозга, в первую очередь в *globus pallidus*. Этот эффект объясняется прямым действием Mn²⁺ на глутаминдекарбоксилазу – фермент, регулирующий синтез ГАМК [54, 84]. У больных ЦП при МРТ-исследовании отмечено отложение марганца в базальных ганглиях [53, 91, 92, 93]. Считают, что марганец обладает нейротоксическим эффектом, опосредованным через экспрессию бензодиазепиновых рецепторов, ведущим к трансформации астроцитов в клетки Альцгеймера II типа [92, 93].

Отложение марганца в базальных ганглиях ведёт к развитию паркинсонизма у больных ЦП, описываемого как крупноразмашистый тремор или астерикис. Марганец обычно выводится с желчью, но у пациентов с хронической печёночной недостаточностью его концентрация в крови повышается вследствие нарушений процесса желчеотделения и развития холестаза. В результате металл поступает в головной мозг, нарушая функционирование дофаминовых рецепторов. Накопление марганца в *globus pallidus* может рассматриваться либо как хроническая марганцевая интоксикация, либо как адаптивный процесс, обеспечивающий более эффективное обезвреживание аммиака в астроцитах [59].

К группе эндогенных нейротоксинов, также участвующих в развитии ПЭ, относятся меркаптаны, являющиеся продуктами бактериального гидролиза в толстой кишке пищевых жиров и серосодержащих аминокислот (цистеин, метионин), в норме обезвреживающихся печёночно [74, 94]. При формировании печёночно-клеточной недостаточности концентрация в крови меркаптанов увеличивается, становясь причиной «печёночного запаха» (*foetor hepaticus*). Известно разрешающее воздействие

метионина на развитие печёночной энцефалопатии у больных ХЗП и уменьшение токсичности посредством угнетения интестинальной микробиоты. Данный механизм действия меркаптанов связывают с увеличением транспорта ароматических аминокислот в головной мозг и торможением Na^+/K^+ АТФ-азы в мембранах нервных клеток [12, 27, 35, 95, 96].

Так же группу нейротоксинов составляют коротко- и среднецепочечные жирные кислоты, образующиеся при печёночно-клеточной недостаточности у пациентов с ХЗП при неполном распаде жирных кислот, а так же из пищевых жиров под воздействием кишечной микробиоты [12, 43]. При развитии ПЭ повышается концентрация средне- и короткоцепочечных жирных кислот в крови [35, 94, 97, 98]. Их механизм нейротоксичности связывают с угнетением нейрональной Na^+/K^+ -АТФ-азы и синтеза мочевины в печени, вытеснением ими триптофана из связи с альбуминами, приводя к увеличению поступления триптофана в головной мозг [36, 74, 93]. Фенолы, являющиеся производными аминокислот триптофана, тирозина и фенилаланина, формируются в толстой кишке под действием микробиоты [43]. При увеличении степени ПЭ наблюдается изменение микробиоценоза толстой кишки: происходит снижение количества лакто- и бифидобактерий, отмечается рост числа уреаз-продуцируемых и протеолитических бактерий – клостридий, энтеробактера, бактероидов и т.д. Доказано, что гнилостные и патогенные бактерии производят в кишечнике токсичные продукты, в частности, *E. coli* и клостридии – аммиак, амины, нитрозоамины, фенолы, индолы, крезолы; бактероиды и стрептококки – нитрозоамины, вторичные желчные кислоты [99, 100, 101, 102]. Дисбиоз толстой кишки у больных ХЗП является триггерным фактором развития ПЭ [98, 103]. Согласно данным литературы, у пациентов с портальной гипертензией цирротического генеза важную роль в формировании ПЭ играют застойные процессы в кишечнике, способствующие всасыванию и проникновению в системный кровоток продуктов жизнедеятельности кишечной микробиоты [94, 104]. В исследованиях, проведённых на животных, отмечено, что повышение концентрации фенола приводит к развитию печёночной комы, однако, у человека в формировании ПЭ самостоятельного значения они не имеют. Оксиндол является метаболитом триптофана и синтезируется кишечными бактериями из индола. Это вещество оказывает седативное действие, вызывает мышечную слабость, гипотензию и кому [104]. Уровень индола был значительно выше у пациентов с циррозом печени и явной ПЭ в сравнении с контрольной группой. При этом уровень индола увеличивался после трансъюгулярного внутривенного портосистемного шунтирования, что приводило к ухудшению психометрических показателей у пациентов с ЦП [105]. Вышеперечисленные нейротоксические вещества действуют по принципу синергизма, в связи с этим отсутствуют тесные корреляции между их концентрациями и степенью тяжести ПЭ [29, 104, 106].

Изменение морфо-функционального состояния макрофагов синусоидов во многом обеспечивает реа-

лизацию патогенетических механизмов развития ПЭ. Установлено, что у больных хроническим гепатитом с начальными проявлениями печёночной энцефалопатии микроциркуляторное русло печени и её синусоидальные капилляры на фоне характерных морфологических изменений, свойственных основному процессу, подвержены реактивным изменениям [5, 74]. При этом происходит набухание эндотелиальной выстилки капилляров за счёт внутриклеточного отёка эндотелиоцитов. Купферовские клетки выглядят набухшими, приобретают вид эпителиоидных клеток, часто образуя гранулёму. Наблюдается выраженный отёк, дистрофические процессы и апоптоз гепатоцитов [36, 107].

Поступающие в печень из системной циркуляции эндотоксины, воздействуя на клетки эндотелиальной выстилки синусоидов и гепатоциты, усугубляют их функциональную активность, что проявляется угнетением печёночного синтеза белков. Наблюдается синтез и секреция первичных медиаторов воспаления – интерлейкинов (IL-1 β , IL-6, IL-8), фактора некроза опухолей α (TNF- α) [14, 23, 60, 61, 93, 108, 109]. В печёночных синусоидах происходит быстрая маргинация и адгезия нейтрофилов, экспрессия межклеточных адгезивных молекул (intracellular adhesion molecule (ICAM-1)). Нейтрофильные адгезивные интегрин являются рецепторами и состоят из Mac-1 (CD-11b/CD-18) и лимфоцитарного функция-ассоциированного антигена-1. Эндотоксины и TNF- α индуцируют нейтрофилы к продукции ряда биологически активных молекул. При этом высвобождается большое количество перекиси водорода (H_2O_2), активных радикалов кислорода (O_2), эластазы [36, 60]. Под их влиянием наблюдается ингибирование активности каталазы пероксисом, угнетение гепатоцеллюлярной активности по нейтрализации перекиси водорода, других активных радикалов кислорода, образующихся в реакции пероксидации, увеличение объёма гепатоцитов. Нарушение в гепатоцитах митохондриального дыхания способствует индукции гепатоцеллюлярного апоптоза – второго, наряду с некрозом пути гибели клеток печени. В момент максимальной активности энергетического обмена клетки системы мононуклеарных фагоцитов генерируют активные формы кислорода (АФК), обладающие мощным антимикробным и цитотоксическим действием, запускают процессы свободно-радикального биологического окисления [23, 36, 60, 110, 111]. Высокие концентрации АФК оказывают пагубное действие на клеточные мембраны гепатоцитов, способствуя нарушению их целостности, что проявляется цитолитическим синдромом. Инактивация негативного воздействия АФК на ткани осуществляется антиоксидантной системой защиты (АОЗ), основным ферментом которой является супероксиддисмутаза (СОД), система глутатиона, аскорбиновая и мочевая кислоты, металлоферменты печени [14, 23, 34, 60, 108].

Выраженность процессов ПОЛ, параметров АОЗ, степени пероксидации липидных и белковых молекул у больных хроническими заболеваниями печени с проявлениями ПЭ способствуют снижению мощности ферментативного звена антиоксидантной системы, сдвигам

окислительно-восстановительного потенциала в тиолдисульфидной системе в сторону окисления. Повышение перекиссации белков сочетается с увеличением содержания вторичных продуктов ПОЛ (диеновых конъюгатов малонового диальдегида). Увеличение продуктов ПОЛ влечёт за собой прогрессивное снижение активности ферментативного и неферментативного звеньев антирадикальной защиты, свидетельствующее об истощении её компенсаторных возможностей [5, 74].

Чрезвычайно широкий спектр активирующего действия цитокинов способствует повышению прокоагулянтной активности эндотелия, внутрисосудистой гиперкоагуляции – развитию сладж-синдрома на фоне системной гипокоагуляции, обусловленной тромбоцитопенией, нарушением плазменного звена коагуляции. Изменения процессов микроциркуляции в печени усугубляют процессы внутривнутрипечёночной гемодинамики, что подтверждается данными реогепаатографии, лазерной доплерографии [36, 74, 112, 113]. Доказано, что при печёночной энцефалопатии преобладают Т-хелперы 2 типа над клетками 1 типа, что проявляется увеличением концентрации ЦИК, иммуноглобулинов классов М и G. Указанные изменения осложняют течение патологического процесса в печени. Высокая концентрация TNF- α , IL-1 β сочетается с изменениями в интерфероновом статусе. У больных хроническими гепатитами с печёночной энцефалопатией отмечается снижение продукции IFN- α/β , IFN- γ [36, 112, 113]. Высокая активность цитокинов приводит к нарушению процессов захвата гепатоцитами из крови синусоидов желчных кислот, снижению активности K⁺-Na⁺ АТФ-азы, развитию внутриклеточного холестаза. При этом в сыворотке крови повышается содержание холестерина, желчных кислот, активности ГГТП, наблюдается избыточное отложение компонентов желчи в печёночных клетках [36, 74].

В литературе имеются сообщения о роли системного воспалительного ответа и окислительного стресса в патогенезе печёночной энцефалопатии [66, 109, 114, 115, 116, 117, 118]. При персистирующей ПЭ на фоне длительного воздействия повышенных концентраций аммиака в астроцитах происходит ряд специфических изменений. При набухании клетки наблюдается компенсаторное высвобождение из цитоплазмы миоинозитола и таурина с целью поддержания осмотического баланса, что ведёт к прогрессированию ПЭ. Подавляется активность глутамат-рецепторов на постсинаптической мембране астроцита. Это уменьшает трансмембранный перенос глутамата, что ведёт к развитию структурных изменений в клетках астроглии (образование астроцитов Альцгеймера II типа) [41]. В ряде исследований было показано, что у пациентов с хроническими заболеваниями печени выраженность печёночной энцефалопатии не зависит ни от уровня аммониями, ни от степени тяжести ХЗП [75, 91]. Однако была выявлена положительная корреляция степени тяжести ПЭ с плазменными уровнями маркёров синдрома системного воспалительного ответа (ССВО): С-реактивным белком, TNF- α , IL-1 β , IL-6 [36, 74, 80, 110, 111]. Эндотелиальные клетки, имеющие рецепторы

к TNF- α и IL-1 β , принимают участие в каскаде реакций, которые в конечном счёте завершаются внутримозговым синтезом оксида азота и простагландинов [110].

Shawcross D.L. et al. выявили более высокие уровни сывороточных маркёров воспаления у пациентов с ПЭ по сравнению с больными без печёночной энцефалопатии независимо от тяжести заболевания печени и уровня аммиака. Эти цитокины включают TNF- α , IL-1 β , IL-6 и IL-18 [119]. Данные медиаторы потенцируют действие аммиака на ЦНС, что приводит к более высоким уровням глутамина и значительному набуханию мозга [58, 120]. Действие провоспалительных медиаторов на мозг частично передаётся через циклооксигеназы (ЦОГ) в эндотелиальных клетках. Блокирование этого пути с использованием нестероидных противовоспалительных препаратов, уменьшало внутричерепную гипертензию и отёк мозга у пациентов с острой печёночной недостаточностью [121]. В исследованиях на животных было доказано повреждающее действие TNF- α , IL-1, IL-6 на астроциты и клетки микроглии, что вызывает повышение проницаемости ГЭБ для аммиака даже при минимально повышенном его содержании в плазме крови [75, 91]. Под влиянием ССВО у больных ЦП в клетках микроглии активируется экспрессия белка, известного под названием бензодиазепинового рецептора периферического типа, что ведёт к увеличению митохондриального синтеза нейроактивных пептидов (нейростероидов). Нейропептиды являются специфическими стимуляторами ГАМК-рецепторов, повышая ГАМК-ергический тонус в ЦНС [41, 74]. Необходимо подчеркнуть, что активно разрабатывается нейровоспалительная теория развития печёночной энцефалопатии, подчёркивающая важную роль глияльных элементов [39, 42, 80, 106, 122, 123]. В качестве возможной причины церебральных изменений при ЦП на фоне инфекции вирусом гепатита С также рассматривают воспалительные реакции, обусловленные персистенцией вируса [39, 124, 125].

Согласно теории ложных нейротрансмиттеров повышенный катаболизм белка и повышенное использование в качестве источников энергии аминокислот с разветвлённой цепью – валина, лейцина, изолейцина, сопровождается поступлением в кровь значительного количества ароматических аминокислот – фенилаланина, тирозина, триптофана, метаболизм которых осуществляется в печени [74, 126]. Снижение уровня аминокислот с разветвлённой цепью в плазме способствует пассивному в ЦНС и накоплению в ткани мозга ароматических аминокислот, использующих аналогичную с аминокислотами с разветвлённой цепью транспортную систему при прохождении через гематоэнцефалический барьер [14, 34, 35, 36, 41]. Соотношение валин+лейцин+изолейцин/фенилаланин+тирозин+триптофан (коэффициент Фишера) в норме составляет 3,0-3,5, при печёночной энцефалопатии оно снижается в крови и спинномозговой жидкости до 1,5 и менее [57, 74, 82, 103, 127]. Доказано, что повышенное поступление в мозг ароматических аминокислот, являющихся предшественниками ложных нейротрансмиттеров, вызывает торможение ферментной системы,

превращающей тирозин в ДОФА (диоксифенилаланин). Последний преобразуется в дофамин и норадреналин. В результате метаболизм исходных соединений протекает альтернативным путём с накоплением в ЦНС ложных нейротрансмиттеров: β -фенилэтиноламина, тирамина и октопамина – веществ, структурно сходных с катехоламинами, но существенно менее активных в отношении действия на адренергическую систему [94, 128, 129, 130, 131]. Ложные нейротрансмиттеры способствуют угнетению нервной системы, истощению функций мозга и развитию энцефалопатии [14, 36, 61, 113, 132]. Повышенное содержание тирозина, который не дезаминируется вследствие нарушения функции печени, вызывает умеренную умственную отсталость, нарушение координации движений. Нарушение метаболизма триптофана приводит к развитию бессонницы, депрессии с перепадами настроения [133, 134]. Избыточное содержание фенилаланина оказывает токсическое действие на нейроны мозга, опосредованно приводит к нарушению синтеза миелина в ЦНС, что, возможно, способствует развитию нарушений со стороны мозжечковой и пирамидной систем [127, 133].

В патогенезе ПЭ играют роль изменения в системе истинных нейротрансмиттеров коры головного мозга и их рецепторов [135]. В научных исследованиях показано повышение уровня серотонина в крови больных ЦП в результате нарушения функции детоксикации печени и портосистемного шунтирования, которые способствуют проникновению в кровь из повреждённых гепатоцитов медиаторов вазоконстрикции, в том числе и серотонина [136]. В норме серотонинергическая система участвует в регуляции циркадного ритма, двигательной активности, когнитивных и эмоциональных функций. Нарушения этих процессов характерны для больных ПЭ [41, 66, 133]. При ПЭ наблюдаются нарушения метаболизма серотонина, включающие изменения связанных с ним ферментов (моноаминоксидазы), рецепторов и метаболитов (5-гидроксииндолуксусная кислота) [6, 23].

Повышенный тонус ГАМК-ергической ингибиторной нейротрансмиттерной системы при ПЭ связан со снижением активности ГАМК-трансаминазы в печени (основного фермента реакции обезвреживания ГАМК) и портосистемным шунтированием крови. В результате этого ГАМК, образовавшаяся в кишечнике при декарбонилации глутамата интестинальной микрофлорой, поступает в системный кровоток [27, 36, 41, 43, 74, 94]. Доказательством этого патогенетического механизма являются повышенное содержание в плазме и мозге ГАМК и ГАМК-подобных субстанций, наличие зрительных вызванных потенциалов при печёночной энцефалопатии, подобных вызываемым ГАМК, повышенное количество ГАМК-рецепторов в мозге [12, 14, 25, 26, 28, 66, 96].

Гаммааминомасляная кислота является основным тормозным нейромедиатором в головном мозге. Кислота синтезируется в пресинаптических нервных окончаниях из глутамата при помощи глутаматдегидрогеназы. Медиатор связывается со специфическим ГАМК-рецептором на постсинаптической мембране, являющемся частью большого молекулярного комплекса. Кроме того, на ре-

цепторе имеются места связывания с бензодиазепинами и барбитуратами [108]. Блокирование любого из этих лигандов ведёт к открытию хлорных каналов. После поступления в клетку ионов хлора развивается гиперполяризация постсинаптической мембраны и торможение нервных импульсов [36, 61, 74, 96]. Изучалась роль нейростероидов в патогенезе печёночной энцефалопатии – метаболиты прогестерона являются эндогенными нейроактивными соединениями, которые модулируют ГАМК-рецепторный комплекс и вызывают седативный эффект [96].

У больных ЦП с печёночной энцефалопатией были зарегистрированы низкие концентрации цинка в сыворотке крови [119, 137]. Цинк является важным микроэлементом, выполняя в организме человека функцию антиоксиданта [106]. Пациенты с фульминантной и подострой печёночной недостаточностью имеют очень низкий уровень сывороточного цинка. В экспериментах на животных применение добавок цинка способствует снижению уровня аммиака в крови. Дефицит цинка приводит к изменению уровня таких нейротрансмиттеров, как гамма-аминомасляная кислота и норадреналин [138]. Цинк повышает активность орнитин-транскарбамилазы, приводя к увеличению синтеза ионов аммония [67]. Его дефицит также вызывает нарушение гуморального и клеточного иммунитета и увеличивает восприимчивость к инфекции [139]. Цинк является важным микроэлементом, необходимым для нормального белкового обмена, являясь структурным компонентом более 200 цинковых металлоферментов, и для множества других физиологических функций [106]. Дефицит цинка клинически проявляется плохим аппетитом вплоть до анорексии, иммунной дисфункцией, изменением вкуса и запаха, а также нарушением белкового обмена [106, 140]. Несмотря на доказательства значимости гипоцинкемии при ЦП, добавление препаратов цинка в лечение основывалось на небольшом числе контролируемых исследований, которые показали противоречивые результаты, возможно, связанные с определённым видом используемых соединений цинка, дозой и длительностью терапии [141].

При прогрессировании ХЗП портальный кровоток претерпевает существенные изменения, ведущие к развитию синдрома портальной гипертензии [36, 74, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148]. Физиологический смысл этих изменений состоит в попытке нормализации органного кровотока в условиях редукции сосудистого русла на фоне прогрессирующих фиброзных изменений в печени [5, 143, 145, 146, 149, 150, 151]. Изменения внутривенной гемодинамики ведут к последующей кардинальной перестройке всей системы кровообращения [152]. У больных циррозом печени вследствие тканевой гипоксии и снижения утилизации кислорода возникает высокая потребность в увеличении кровотока в тканях, это способствует увеличению ударного и минутного объёма крови [107, 142, 143, 144, 148]. Наряду с этим, развитие венозных коллатералей и изменение нейрогуморальной регуляции сосудистого тонуса ведут к снижению периферического сосудистого сопротивления. Таким образом,

формируется гиперкинетический тип кровообращения [5, 144, 145, 146, 153]. Состояние повышенной вазодилатации при печёночной недостаточности способствует гипоксии тканей. Вазодилататоры, принимающие участие в изменении гемодинамики при ХЗП, зависят от поражённых гепатоцитов: либо синтезируются в них, либо не инактивируются, либо минуют их через внутри- или внепечёночные портосистемные шунты. При ЦП повышенная проницаемость слизистой оболочки кишечника и портосистемное шунтирование приводят к попаданию в сосудистое русло эндотоксинов, цитокинов, что, возможно, объясняет изменения гемодинамики [5, 14, 36, 74, 107, 148, 149].

Предполагают, что определённую роль в формировании гипердинамического типа кровообращения с последующим развитием портальной гипертензии, асцита, гепаторенального синдрома играют оксид азота и простагландины (E-1, E-2, E-12). Под действием вазоактивных метаболитов происходит развитие неактивных в норме артерио-венозных анастомозов, увеличивается артериальный и сосудистый объём, вследствие чего падает эффективный объём артериальной крови [14, 148, 152]. В результате этих нарушений снижается артерио-венозная разница по кислороду и развивается гипоксия [154, 155]. Более всего страдает органное кровообращение почек, печени, мозга [156]. Клинически изменения гемодинамики проявляются артериальной гипотензией, скачущим пульсом, капиллярной пульсацией и гиперемией конечностей [5, 31, 74, 157]. Гемодинамические нарушения при циррозе (гиповолемия вследствие вторичной вазодилатации артерий внутренних органов), гипонатриемия, гипокалиемия усиливают образование аммиака в почках, что имеет значение в патогенезе ПЭ [111, 158].

При дальнейшем прогрессировании портальной гипертензии снижается кровоток в печени и развиваются фатальные осложнения: кровотечения из расширенных венозных коллатералей, рефрактерный асцит, портосистемная энцефалопатия. В литературе приводятся противоречивые данные о типе гемодинамики при декомпенсированном ЦП: от гиперкинетического [142, 143, 144, 145, 148] до гипокинетического [147]. Многие из гемодинамических параметров могут рассматриваться как прогностические факторы при циррозе печени [143, 144, 148]. Специфические нарушения в миокарде у больных ХЗП с портальной гипертензией позволили выделить их в отдельную нозологическую форму – цирротическую кардиомиопатию [159, 160, 161]. При хронических заболеваниях печени, когда нарушается системная гемодинамика в сочетании с цитотоксическим влиянием продуктов обмена на нейроны и глиальные клетки мозга, закономерной при развитии печёночной энцефалопатии является патология церебрального кровообращения [14].

«Золотым стандартом» диагностики явной ПЭ (ЯПЭ) являются критерии West-Haven. Тем не менее, они являются субъективными с ограниченной надёжностью оценки для I степени ПЭ, так как небольшие гипокинезии, психомоторное замедление и отсутствие концентрации внимания можно пропустить при обследовании.

В отличие от этого, обнаружение дезориентации и астериксиса имеет хорошую внутриоценочную надёжность и, таким образом, были выбраны в качестве маркерных симптомов ЯПЭ [3, 10].

Диагностика ПЭ включает определение концентрации аммиака в сыворотке крови. Существуют различные методы для оценки его содержания в крови: ионометрический, спектрофотометрический, ферментативный (уреазный, энзиматический), микродиффузии [20, 69, 162]. Недостатками наиболее широко используемого в лабораторной диагностике энзиматического метода определения аммиака в крови являются: трудоёмкость, необходимость хранения в охлаждённом состоянии, проведение измерения уровня аммиака в крови в кратчайшие сроки после забора крови [69]. Эксперты Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) и Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (AASLD) отмечают, что только высокий уровень аммиака в крови имеет диагностическую или прогностическую ценность при ХЗП [7].

Разработан способ определения в кале и сыворотке крови короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) – метаболитов кишечной микрофлоры, с помощью газожидкостной хроматографии у больных ЦП, протекающем с ПЭ. Установлено, что абсолютное и относительное содержание КЖК в различных биологических жидкостях (кровь, кал, церебральная жидкость) при ПЭ существенно повышается, особенно КЖК с длинной цепью, содержащей более трёх атомов углерода, причём этот показатель достаточно точно коррелирует со стадией ПЭ [12, 43].

Для диагностики печёночной энцефалопатии проводят психометрическое исследование, которое включает тест связи чисел (ТСЧ), тест линий (ТЛ) с определением количества ошибок, тест число-символ, серийный точечный тест, тест блок-рисунок, оценивающих в совокупности концентрацию внимания, зрительное восприятие, ориентирование, скорость, точность движений и память [12, 163, 164, 165]. Причём первые 4 теста входят в состав стандартизованных диагностических комплексов Portosystemic Encephalopathy (PSE) – Syndrome Test и Psychometric Hepatic Encephalopathy Sum (PHES) – Score, используемых в клинической практике большинства европейских стран. Они обладают высокой чувствительностью и специфичностью в диагностике минимальной ПЭ [166]. В США для выявления минимальной ПЭ у больных ЦП используется диагностический комплекс, известный как Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS). RBANS («батарея многократных тестов») включает тест на проверку зрения, запоминание разносмысловых слов из текста или цифр, тест на ассоциативность, копирование фигуры, различные шкалы (тревожности, депрессии, нарушений сна) [167, 168, 169]. Доказано, что результаты, полученные при использовании PHES и RBANS у больных ЦП, значимо коррелируют с функциональным состоянием ЦНС и тяжестью печёночно-клеточной недостаточности [163, 167].

В целом, преимуществами психометрического те-

стирования являются простота его выполнения, высокая чувствительность (до 70-80%) и низкая стоимость. Вместе с тем, среди значимых недостатков данного метода можно выделить возникновение «эффекта обучения», зависимость результатов исследования от гендерных показателей, уровня образования, национальных и культурных особенностей, состояния нервно-мышечной регуляции [163, 170]. Именно поэтому ряд авторов для диагностики минимальной печёночной энцефалопатии дополнительно рекомендуют проводить психофизиологическое исследование [163, 171].

Компьютеризированные психофизиологические тесты (тест ингибиторного контроля (ICT), тест SCAN, тест Струпа, тест сенсомоторной реакции (CRT)), оценивающие быстроту и точность познавательных процессов, являются чувствительными и специфичными в диагностике минимальной ПЭ (60% и 80% соответственно) [163, 172, 173, 174]. Они также позволяют прогнозировать развитие манифестной печёночной энцефалопатии. Результаты подобного обследования в отличие от психометрических тестов мало зависят от возраста, уровня образования и состояния нервно-мышечной регуляции [4, 172, 174].

Среди инструментальных методов диагностики печёночной энцефалопатии выделяют электроэнцефалографию (ЭЭГ), метод вызванных потенциалов, компьютерную и магнитно-резонансную томографию (МРТ), позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ), магнитно-резонансную спектроскопию, а также ультразвуковую доплерографию сосудов головного мозга [4, 41, 42, 66, 124, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181].

При печёночной энцефалопатии изменения на ЭЭГ определяются очень рано, до появления биохимических и психических проявлений [182]. Следует оценивать следующие параметры – амплитуду волны, количество фаз, частоту α -ритма, наличие всплесков θ -волн [178, 183]. При ПЭ в зависимости от стадии энцефалопатии наблюдается замедление активности α -ритма: при латентной ПЭ частота α -ритма – 8,5-12 колебаний в 1 секунду, при печёночной энцефалопатии 1-й степени (ПЭ-1), клинически выраженной стадии, частота α -ритма – 7-8 колебаний в 1 сек, при ПЭ 2-й степени (ПЭ-2) частота α -ритма – 5-7 колебаний в 1 сек, при печёночной энцефалопатии 3-й степени (ПЭ-3) частота α -ритма – 3-5 колебаний в 1 сек, при ПЭ 4-й степени частота α -ритма < 3 колебаний в 1 сек, с выявлением медленных низкоамплитудных колебаний. Начиная со 2-й стадии, появляется δ - и θ -активность. Начиная с ПЭ-2, типично, но неспецифично появление билатерально-синхронных всплесков острых «трёхфазных волн» во фронтотемпоральных отведениях. По мере прогрессирования заболевания амплитуда волн понижается и в терминальной стадии волновая активность приближается к изолинии [184]. ЭЭГ отражает общую биоэлектрическую активность головного мозга и не позволяет объективно оценить когнитивные нарушения, не даёт информации об особенностях этих расстройств [3, 74, 178]. Изменения, выявляемые при проведении ЭЭГ, неспецифичны и могут наблюдаться при различных метаболических расстройствах: гипогликемии, гиперкапнии,

уремии, нарушении электролитного обмена, гиповитаминозе В12 [50, 185]. Чувствительность ЭЭГ в выявлении минимальной ПЭ низкая – около 30-40%, часто изменения ЭЭГ не коррелируют с тяжестью течения заболевания и имеют лишь вспомогательное значение [4, 186].

Вызванные потенциалы головного мозга – метод более чувствительный, чем ЭЭГ. Метод обладает высокой специфичностью для выявления минимальной ПЭ и определяет функциональное состояние афферентных путей между стимулированными периферическими нервными окончаниями в тканях и корой головного мозга [175, 187]. При стимуляции корковых и подкорковых нейронов слуховыми или зрительными раздражителями регистрируют электрические (вызванные) потенциалы. При печёночной энцефалопатии основные изменения касаются замедления интерпиковых латентностей, а также слуховых вызванных потенциалов мозгового ствола, зрительных и соматосенсорных вызванных потенциалов [188]. В тесте зрительных вызванных потенциалов Р-300 (или тесте «частоты мерцания») применяется высокочастотный свет, воспринимаемый обследуемым с помощью специальных оптических очков. Частота светового непрерывного потока снижается постепенно, и при некотором её значении (критической частоте мерцания (critical flicker frequency, CFF)) пациент воспринимает «мерцание», а не как непрерывный свет [189, 190, 191]. У больных с латентной ПЭ (ЛПЭ) восприятие мерцания отличимо от здоровых лиц, эти отличия характеризуются высокой специфичностью и чувствительностью (78%). Значения CFF у здоровых лиц превышают частоту в 39 Гц, у больных ЛПЭ этот показатель существенно ниже [192]. Результаты данного исследования статистически достоверно коррелируют с параметрами психометрических тестов [4, 189].

Методы структурной нейровизуализации при печёночной энцефалопатии имеют ограниченную ценность: их в основном используют для исключения структурных повреждений головного мозга у больных циррозом печени [41, 42, 176], у которых отмечается повышение интенсивности сигнала в области бледного шара при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) в T1-режиме [39, 41, 42]. Интенсивность МРТ-изменений не коррелирует со степенью выраженности ПЭ. Повышение интенсивности сигнала при МРТ в T1-режиме визуализируется не только в области бледного шара: схожие изменения описаны в других областях головного мозга, включая пирамидную и экстрапирамидную системы, лимбическую область [39, 42]. Нужно отметить, что подобные изменения описаны при этиологически разнородных состояниях – отравлении марганцем, фульминантной ПЭ, нейрофиброматозе и тромбозе портальной вены в отсутствие ЦП [41, 66]. Однако эксперты EASL/AASLD отмечают, что риск внутримозгового кровоизлияния в 5 раз выше у пациентов с печёночной недостаточностью [7]. Поскольку данное состояние часто протекает скрыто, то сканирование мозга следует включать в план диагностики ПЭ [3, 7, 10].

В патогенезе ПЭ играет роль повышение концентра-

ции марганца [41], поэтому отмечена связь повышения интенсивности сигнала при МРТ в T1-режиме с накоплением этого элемента в области бледного шара [39, 42]. Довольно характерно, особенно для алкогольного ЦП, наличие лёгкой или умеренной церебральной атрофии [39, 193], однако её оценка может быть затруднена в условиях отёка головного мозга [80]. Атрофия в основном связана с уменьшением объёма белого вещества головного мозга; исключения представляют случаи ПЭ, развившейся на фоне алкогольной болезни, при которой могут доминировать изменения серого вещества [80]. При МРТ в T2-режиме нередко выявляют диффузные изменения сигнала, особенно в областях, окружающих цереброспинальные пути, однако они имеют небольшое диагностическое значение [39, 176]. При вирусном гепатите С по данным МРТ головного мозга выявляются обусловленные васкулитом гиперинтенсивные в T2-режиме очаги, локализованные преимущественно в глубинных отделах белого вещества полушарий мозга. Причиной более частого поражения белого вещества головного мозга являются худшие компенсаторные сосудистые возможности белого, чем серого вещества [179]. Атрофия коры головного мозга особенно выражена у больных с длительно персистирующей ПЭ [60, 194].

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с помощью меченых радиоактивными изотопами естественных метаболитов позволяет определить уровень обменных процессов в различных органах и тканях. Изучение обмена 18-F-флюородезоксиглюкозы и меченой воды позволило установить, что при ПЭ снижаются кровотоки и утилизация глюкозы в определённых областях коры, ответственных за восприятие визуальных раздражителей и формирование ответной реакции на них [66, 112, 176, 193, 195]. У больных с минимально выраженной ПЭ изменения локализовались в области угловой извилины, лобно-теменной коре и мозжечке [42]. Эти нарушения, возможно, и обуславливают клинические особенности ПЭ. Согласно результатам ПЭТ, имеется строгая корреляция между снижением метаболизма в определённых участках лобной и теменной коры и результатами нейропсихологических тестов [42, 66, 179].

Протонную магнитно-резонансную спектроскопию (МРС) применяют для оценки роли нарушений церебрального метаболизма при ПЭ [41, 66, 124]. Это особенно чувствительный метод выявления латентной ПЭ и оценки степени тяжести манифестной ПЭ [124, 176]. Отмечается повышение интенсивности сигнала T1 базальных ганглиев и белого вещества головного мозга, а также снижение отношения миоинозитол/креатин (отражает снижение синтеза АТФ) и повышение пика глутамата в сером и белом веществе головного мозга (свидетельствует о его отёке). Выраженность этих изменений коррелирует со степенью тяжести ПЭ, чувствительность метода 95-98% [66, 97, 179, 180]. С помощью этой методики выявляют относительно стойкий паттерн изменений в виде увеличения глутамат-глутаминового комплекса, уменьшения содержания холина и миоинозитола, наличия N-ацетиласпартата [42, 79]. Используя магнитное поле

очень высокой мощности, можно дифференцировать сигналы глутамата и глутамата [42]. Подобные изменения обнаруживают даже при эпизодической ПЭ [79]. Следует отметить, что получены данные об обратимом характере выявляемых при печёночной энцефалопатии изменений в случае улучшения состояния больных, в частности, после пересадки печени [39]. Ввиду высокой стоимости МРС редко применяется в повседневной практике.

Ультразвуковое дуплексное сканирование (доплерография) сосудов головного мозга – это инструментальный метод исследования мозгового кровотока, основанный на эффекте Доплера [196]. У больных ЦП имеется тенденция к изменению параметров гемодинамики артерий головного мозга различной степени выраженности [197, 198, 199, 200, 201]. Данное исследование является методом выбора для скрининга и мониторинга ПЭ, позволяет по параметрам церебральной гемодинамики судить о степени выраженности ПЭ, не несёт лучевой нагрузки и относительно не дорогостоящий метод [145, 177, 181, 202]. Допплеровское исследование средних мозговых артерий позволяет определить характерные для больных с ПЭ изменения церебральной гемодинамики в виде замедления линейной скорости кровотока и его асимметрии, а также осуществлять динамическое наблюдение за течением ПЭ [156, 203, 204, 205, 206].

Согласно данным ряда авторов, у больных ЦП при ультразвуковом доплеровском исследовании мозгового кровообращения отмечено снижение кровоснабжения головного мозга, затруднение венозного кровотока, снижение скоростных показателей, увеличение показателей сосудистого сопротивления, в большей степени в интракраниальных отделах, при усугублении выраженности ПЭ [42, 73, 156, 207, 208].

В работе Куликова В.Е. и соавт. (2017) показано, что изменения церебральной гемодинамики при ЦП вирусной этиологии отмечаются уже на уровне экстракраниального отдела сонных артерий за счёт утолщения комплекса интима-медиа (КИМ), развития гемисферной асимметрии и ассоциируются со стадиями печёночной энцефалопатии. При ЦП классов А, В и С наблюдалось увеличение линейной скорости кровотока (ЛСК) по средней мозговой артерии (СМА) и гемисферной асимметрии ЛСК в сравнении с контролем. При увеличении стадии ПЭ увеличивалась гемисферная асимметрия кровотока по СМА, вызванная, с одной стороны, процессом атеросклероза, с другой – лабильностью сосудистого сопротивления за счёт вазоактивных веществ (NO, эндотелина-1), концентрация которых в крови часто повышается при ЦП. При этом углонеинзависимые показатели сосудистого сопротивления снижались и ассоциировались со степенью тяжести ПЭ и стадией компенсации ЦП. Авторами показано, что при увеличении уровней сывороточных цитокинов (IL-6 и TNF-α) выше референсных значений, наблюдаемых при ЦП класса С, в 21,4% случаев отмечался гиперкинетический тип кровотока и, вероятно, имел компенсаторный механизм. В проспективном наблюдении подтверждением коморбидности ПЭ и дисциркуляторных нарушений при ЦП служил аутопсийный материал

головного мозга. При морфологическом исследовании со стороны артериального русла (мелкие интрацеребральные артерии) отмечались изменения деструктивного характера, которые проявлялись в утолщении внутренней оболочки, набухании эндотелиальных клеток. Выявлялись плазморрагии, истончение средней мышечной оболочки вплоть до её полного исчезновения, деструкция мышечных клеток, наличие периваскулярного отёка и макрофагальной инфильтрации. Картина изменения сосудов венозного русла проявлялась полнокровием, сужением и склерозированием. В расширенных венах и венах отмечались признаки полнокровия и стаза, лакунарные малые глубинные инфаркты, а также каскадные и пучковые артериоло-венозные анастомозы. В нервной ткани вокруг и вблизи сосудов наблюдались выраженный отёк и признаки, характерные для гипоксии (лизис клеток с образованием «теней», разрыхление волокон и выпадение нервных клеток). Астроциты сохранялись или погибали в незначительной степени [209].

Фишман Б.Б. и соавт. (2017) установили, что у больных вирусными ЦП основным признаком дисциркуляторных нарушений при ультразвуковом исследовании церебральной гемодинамики была гемисферная асимметрия ЛСК за счёт изменений качественных и количественных параметров кровотока в сонных и средних мозговых артериях. Показано, что длительность теста Рейтана более 200 сек, наличие гемисферной асимметрии кровотока более 40%, снижение скоростных параметров (максимальной и минимальной ЛСК ниже 80 см/с и 40 см/с соответственно) кровотока, а также индексов сосудистого сопротивления в бассейнах СМА меньше референсных значений ассоциируются с неблагоприятным прогнозом печёночной энцефалопатии. Авторами отмечено, что в зависимости от стадии ПЭ при КТ в головном мозге выявлялись усиление сосудистого рисунка, дилатация каналов диплоических вен, расширение борозд полушарий головного мозга и мозжечка, лейкоареоз различных типов, территориальные инфаркты и лакуны, расширение боковых желудочков, атрофия долей и коры полушарий. Продемонстрировано, что при дисциркуляторных нарушениях и снижении стадии компенсации ЦП отмечается увеличение степени когнитивных нарушений от способности к логическому мышлению, вниманию до дезориентации во времени и в пространстве [201].

В результате проведённого ультразвукового доплерографического обследования сосудов головного мозга у больных циррозом печени с проявлениями печёночной энцефалопатии Корсунская Л.Л. и соавт. (2010) выявили значительное затруднение венозного кровотока, снижение скоростных показателей и увеличение показателей сосудистого сопротивления, в большей степени в интракраниальных отделах, при усугублении выраженности ПЭ. Авторы полагают, что к отёку нейроглии у данной категории больных присоединяется также ишемия нейронного головного мозга, а вышеописанные изменения церебральной гемодинамики являются одним из патогенетических звеньев формирования ПЭ [156].

Малютин Г.С. (2008) при изучении церебральной ге-

модинамики у 61,2% больных хроническим алкогольным гепатитом высокой активности констатировал наличие контрлатеральной гемисферной асимметрии максимальной ЛСК по СМА на фоне снижения индексов резистентности (RI) и пульсации, что указывало на системное снижение артериального сосудистого сопротивления микроциркуляторного русла. Кроме того, у 73,8% пациентов с ХГ высокой активности отмечались извитости артерий и утолщения интимы до образования атеросклеротических бляшек различных размеров, что приводило к дальнейшему ухудшению церебральной гемодинамики, и развитию хронической цереброваскулярной недостаточности. У 86,9% больных ХГ минимальной и умеренной активности пульсовое кровенаполнение в бассейнах сонных и позвоночных артерий, а также тонус артерий среднего и мелкого калибров были в пределах нормы. У 13,6% пациентов с ХГ высокой активности наблюдалось снижение тонуса артерий мелкого и среднего калибров. При алкогольном ЦП на фоне ПЭ наблюдались нарушения микроциркуляции как в венозном, так и в артериальном руслах. Снижение сосудистого сопротивления, линейных параметров кровотока, наличие гемисферной асимметрии приводили не только к дисциркуляторным нарушениям, но и к хронической цереброваскулярной недостаточности, тем самым ухудшая течение ПЭ. При проведении корреляции между стадиями ПЭ и параметрами артериального кровотока по СМА выявлено, что наличие гемисферной асимметрии максимальной ЛСК более 37%, снижение максимальной (до 88 см/с) и минимальной (до 42 см/с) ЛСК, а также снижение RI более 0,44 указывали на неблагоприятный прогноз ПЭ [203].

По мнению Куликова В.Е. и соавт. при ультразвуковом дуплексном сканировании экстракраниальных артерий у больных ХГ вирусной этиологии отмечались различные нарушения движения крови по сосудам, наиболее часто за счёт извитости сонных артерий и экстравазальной компрессии позвоночных артерий. По форме встречались С-образная, S-образная и петлеобразная извитости. Нарушения периферического сосудистого сопротивления чаще всего возникали при нарушении регуляции сосудистого тонуса и проявлялись в виде вазодилатации и вазоконстрикции. Вазодилатация выявлялась преимущественно у пациентов с ХГ высокой активности и снижала периферическое сопротивление. Вазоконстрикция наблюдалась реже и сопровождалась затруднением оттока крови на периферию. Основным проявлением снижения эластичности сосудистой стенки артерий было утолщение КИМ с относительным увеличением систолической скорости кровотока. У 33,8% больных ХГ высокой активности отмечена контрлатеральная гемисферная асимметрия (более 30%) максимальной ЛСК по СМА при снижении индексов сосудистого сопротивления. Наблюдалась также сниженная эффективность коллатерального кровотока через соединительные артерии виллизиева круга (в 13,8% случаев). При ХВГ высокой активности в 38,8% случаев выявляются бессимптомные изменения параметров церебральной гемодинамики и только в 23,2% наблюдений имеют место клинические проявления, харак-

терные для дисциркуляторной энцефалопатии [154].

При ультразвуковом исследовании экстракраниального отдела артерий головного мозга больных циррозом печени с проявлениями ПЭ Моисеева Е.О. (2011) выявила аномалии сосудистой системы мозга в виде нарушения хода каротидных и позвоночных артерий без нарушения локальной гемодинамики. Экстравазальная компрессия позвоночных артерий встречалась в 37,7% случаев. Нарушения эластичности артерий проявлялись утолщением КИМ и наличием мелких атеросклеротических бляшек в просвете каротидных артерий. В бассейне СМА первого порядка обеих гемисфер определены статистически значимые отличия гемодинамики в сравнении с контролем и межгрупповых значений в виде снижения максимальной и минимальной ЛСК, индексов резистентности и пульсативности, контрлатеральной гемисферной асимметрии максимальной ЛСК соответственно стадиям печёночной энцефалопатии. Ранними ультразвуковыми признаками нарушения параметров церебральной гемодинамики при циррозе являются изменения скоростных параметров и контрлатеральная гемисферная асимметрия кровотока более 20%. Для диагностики ПЭ по стадиям необходим алгоритм, сочетающий клиническое обследование, психометрические тесты (алгоритм подсчёта баллов ПЭ, тест связи чисел, тест линий, тест почерка) и комплекс ультразвуковой доплерографии и дуплексного сканирования артерий головного мозга с дальнейшим дифференцированным подходом назначения инструментальных методов. Чувствительность предложенного алгоритма в выявлении ПЭ составляет 97,5%, специфичность – 92,2%, точность – 95,4% [202].

Русин В.И. и соавт. (2011) установили, что у больных ЦП с признаками печёночной энцефалопатии наблюдается дисфункция эндотелия, что проявляется снижением показателей как эндотелийзависимой вазодилатации, так и эндотелийнезависимой вазодилатации плечевой артерии по данным пробы реактивной гиперемии. Выявлена прямая зависимость между ухудшением показателей эндотелиальной дисфункции и выраженностью клинических проявлений ПЭ [210].

По данным некоторых исследователей транскраниальное дуплексное сканирование – высокоинформативный метод для ранней диагностики изменений церебральной гемодинамики у больных с печёночной энцефалопатией и для определения стадии ПЭ. У 64% больных ЦП развивается бессимптомное течение цереброваскулярной недостаточности. При сравнении показателей ультразвуковой доплерографии у больных с различными стадиями ПЭ наблюдается снижение эластичности стенок сосудов, снижение скорости кровотока, пульсаторного индекса и индекса резистентности в большей степени у лиц с проявлением ПЭ III стадии. При исследовании скорости кровотока по вене Розенталя выявлены достоверно значимые изменения – скорость возрастала с усугублением выраженности ПЭ. При этом изменение скорости кровотока в вене Розенталя было более выражено в сравнении с позвоночными венами, где кровоток менее вариабелен и в меньшей степени может

компенсироваться за счёт коллатералей [211, 212, 213].

Рядом авторов показано, что при ЦП в подгруппах Child A, B, C наибольшая гемисферная асимметрия максимальной ЛСК по СМА отмечалась при нарушении объёмной скорости кровотока (ОСК) преимущественно по воротной вене (ВВ) в подгруппе Child C. Была выявлена следующая закономерность – наибольшая корреляционная зависимость между асимметрией ЛСК по СМА и параметрами ОСК наблюдалась по ВВ, меньшая – по селезёночной вене. Наличие окольного шунтирования при ЦП приводит к эндотоксикозу головного мозга, развитию ПЭ и нарушению системы микроциркуляции. Степени возможных взаимосвязей между параметрами церебральной и портальной гемодинамики зависят от класса цирроза печени и уровня давления в портальной системе [214, 215].

При изучении артериального кровообращения головного мозга у больных вирусными ЦП с наличием (1 группа) и отсутствием (2 группа) варикозно расширенных вен пищевода (ВРВП) различной степени исследователями установлено, что статистически достоверных изменений параметров гемодинамики в бассейнах внутренних сонных артерий не наблюдалось. Однако между первой и второй группами больных ЦП в бассейнах СМА первого порядка выявлены достоверные нарушения гемодинамики в виде гемисферной асимметрии максимальной ЛСК, снижения максимальной, минимальной ЛСК и индекса резистентности. Данные изменения указывали на снижение сосудистого сопротивления, наличие дисциркуляторных нарушений в артериальном русле, венозный застой и на развитие хронической цереброваскулярной недостаточности. Подтверждением служили морфологические изменения от минимальных до необратимых, выявленные у части больных ЦП с ВРВП при аутопсии [216].

Согласно данным Астахина А.В. и соавт. (2015), у больных циррозом печени с признаками портальной гипертензии (ПГ) отмечено достоверное повышение концентрации в крови общего белка миелина (ОБМ) и нейроспецифической енолазы (НСЕ) в сравнении с контролем. По мере прогрессирования синдрома ПГ, нарастания эндотоксемии вследствие сброса крови по обходным шунтам в большой круг кровообращения у больных ЦП наблюдалась тенденция к повышению уровня изучаемых маркёров нейродеструкции. Наиболее выраженное повышение содержания ОБМ и НСЕ в сыворотке крови выявлено при втором и пятом типах портального кровотока у больных ЦП с явными признаками ПГ с выраженными портокавальными анастомозами [217].

В исследованиях последних лет показано, что печёночная энцефалопатия протекает на фоне дисциркуляторных изменений и хронической цереброваскулярной недостаточности, при этом усугубляется течение основного заболевания. Статистически достоверные нарушения параметров церебральной гемодинамики наблюдаются в интракраниальном отделе за счёт гемисферной асимметрии кровотока и протекают на фоне сохранённой величины фракции выброса левого желудочка сердца с тенденцией к развитию гипердинамического синдрома.

Гемисферная асимметрия кровотока отмечается за счёт лабильности сосудистого сопротивления, процесса атеросклероза и анатомического хода артерий. Изменения параметров церебральной гемодинамики проходят этапность нарушений, зависят от стадии компенсации цирроза и глубины изменений параметров гемодинамики в гепатопортальном русле [218, 219].

Заключение

Таким образом, проблема диагностики печёночной энцефалопатии у пациентов с хроническими заболева-

ниями печени остаётся до конца нерешённой, мнения исследователей носят противоречивый характер, оптимизация диагностического алгоритма является одной из актуальных задач современной медицины. ■

Морозова Т.С., к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики ФГБОУ ВО УГМУ, г. Екатеринбург; E-mail: t_moroz2012@mail.ru тел. 8-950-192-42-02.

Литература:

1. Бакулин И.Г., Винницкая Е.В. Профилактика и лечение некоторых осложнений при циррозе печени. Эффективная фармакотерапия. 2014; 7: 12-21.
2. Мироджов Г.К., Аvezов С.А., Махмадалиев С.М. и др. Основные причины смерти и прогностическое значение осложнений цирроза печени. Известия академии наук республики Таджикистан. 2011; 4 (177): 63-67.
3. Кляритская И.Л., Максимова Е.В., Григоренко Е.И. Печёночная энцефалопатия при хронических заболеваниях печени: клинические практические рекомендации (часть I). Крымский терапевтический журнал. 2015; 4: 28-35.
4. Bajaj J.S., Cordoba J., Mullen K.D. et al. Review article: the design of clinical trials in hepatic encephalopathy - an International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (ISHEN) consensus statement. Aliment. Pharmacol. Ther. 2011; 33: 739-747.
5. Бабак О.Я., Колесникова Е.В. Цирроз печени и его осложнения. Киев: «Здоровье Украины», 2011; 576 с.
6. Смолина С.П., Петрова М.М., Шаробаро В.И., Якубов Д.А. Особенности патогенеза и клинического течения печёночной энцефалопатии при алкогольном циррозе печени. Вестник новых медицинских технологий. 2013; 20 (1): 33-35.
7. Vilstrup H., Amodio P., Bajaj J.S. et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the European association of the study of the liver and the American association for the study of liver diseases. J. of Hepatology. 2014; 61 (3): 642-659. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.05.042>.
8. Полухина А.В., Хайменова Т.Ю., Винницкая Е.В. Печёночная энцефалопатия: проблема фармакотерапии. Медицинский совет. 2018; 3: 43-48.
9. Jepsen P., Ott P., Andersen P.K., Sorensen H.T., Vilstrup H. Clinical course of alcoholic liver cirrhosis: a Danish population-based cohort study. Hepatology. 2010; 51: 1675-1682.
10. Трухан Д.И. Синдром печёночной энцефалопатии. Актуальные аспекты диагностики и лечения. Медицинский совет. 2016; 14: 80-86.
11. Bajaj J.S., Pinkerton S.D., Sanyal A.J., Heuman D.M. Diagnosis and treatment of minimal hepatic encephalopathy to prevent motor vehicle accidents: a cost-effectiveness analysis. Journal of Hepatology. 2012; 55: 1164-1171.
12. Ардатская М.Д., Баркалова Л.В., Мишушкин О.В. Печёночная энцефалопатия: определение, вопросы патогенеза, клиника, методы диагностики и принципы лечебной коррекции. Фарматека. 2011; 12: 23-28.
13. Бурневич Э.З., Лопаткина Т.Н., Краснова М.С. Печёночная энцефалопатия при циррозе печени. Гепатологический форум. 2008; 2: 19-24.
14. Корсунская Л.Л., Клопотий Е.В. Механизмы формирования печёночной энцефалопатии у больных циррозом печени. Крымский терапевтический журнал. 2008; 2: 10-13.
15. Русских А.В., Фомин В.В. Печёночная энцефалопатия и принципы её лечения. Фарматека. 2012; 13: 94-97.
16. Bemeur C., Desjardins P., Butterworth R.F. Evidence for oxidative/nitrosative stress in the pathogenesis of hepatic encephalopathy. Metabolic brain disease. 2010; 25 (1): 3-9.
17. Fleming J.W. Hepatic encephalopathy: Suspect it early in patients with cirrhosis. Cleveland Clinic Journal of Medicine. 2011; 78: 597-605.
18. Бликян А.В. Профилактика и лечение энцефалопатии после портосистемных шунтирующих вмешательств (операции TIPS/ТИПС) при осложнённой портальной гипертензии цирротического генеза: автореф. ... дис. канд. мед. наук. Ростов-на-Дону, 2018; 22 с.
19. Затевахин И.И., Цициашвили М.Ш., Шиповский В.Н. и др. Печёночная энцефалопатия у больных циррозом печени до и после TIPS. Анналы хирургической гепатологии. 2015; 20 (2): 40-45.
20. Ильченко Л.Ю., Никитин И.Г. Гипераммониемия у пациентов на доцирротической стадии: клиническая реальность? Архив внутренней медицины. 2018; 8 (3): 186-193.
21. Невзорова В.А., Мокшина М.В., Семененко Н.В., Гончар Е.Ю. Триггерные факторы прогрессирования печёночной энцефалопатии у больных циррозом печени. Российский журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2010; 20 (1) (прил. 35): 14.
22. Радченко В.Г., Козлов В.К., Ярылов С.В. и др. Пути

- коррекции латентной печёночной энцефалопатии у пациентов с хроническими заболеваниями печени: усовершенствованная медицинская технология. СПб., 2010; 40 с.
23. Hadjihambi A., Arias N., Sheikh M., Jalan R. Hepatic encephalopathy: a critical current review. *Hepatology*. 2018; 12: 135-147.
 24. Walker V. Severe hyperammonaemia in adults not explained by liver disease. *Annals of Clin. Biochemistry*. 2012; 49: 214-228.
 25. Ахмедов В.А. Осложнения цирроза печени (печёночная энцефалопатия). *Практическая гастроэнтерология: руководство для врачей*. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2011; 223-231.
 26. Бабак О.Я., Колесникова Е.В., Козырева Т.Е. Современные возможности коррекции печёночной энцефалопатии у пациентов с циррозом печени. *Сучасна гастроентерологія*. 2010; 4 (54): 71-76.
 27. Богомолов П.О., Петраков А.В. Коррекция печёночной энцефалопатии: патофизиологические основы применения пребиотиков. *Consilium Medicum. Гастроэнтерология*. 2006; 8 (7): 1-4.
 28. Волчкова Е.В., Кокорева Л.Н. Печёночная энцефалопатия: особенности клинического течения и патогенетической коррекции. *Consilium Medicum. Гастроэнтерология*. 2005; 7 (6): 1-10.
 29. Дамулин И.В. Печёночная энцефалопатия: патогенетические, клинические и терапевтические аспекты. *Consilium Medicum. Гастроэнтерология*. 2006; 2: 1-8.
 30. Драгун О.В., Соболева Л.В., Николаева А.Г. Объективизация проявлений печёночной энцефалопатии у больных циррозом печени. *Российский журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2010; 20 (1) (прил. 35): 10.
 31. Надинская М.Ю. Лечение печёночной энцефалопатии у больных циррозом с позиции доказательной медицины: мифы и реальность. *Consilium Medicum. Гастроэнтерология*. 2006; 1: 17-27.
 32. Полунина Т.Е., Маев И.В. Печёночная энцефалопатия – выбор тактики лечения. *Consilium Medicum. Гастроэнтерология*. 2007; 2: 8-13.
 33. Полунина Т.Е., Маев И.В. Печёночная энцефалопатия. Алгоритм дифференциальной диагностики и тактика ведения. *Русский медицинский журнал*. 2010; 18 (5): 291-296.
 34. Siecko-Michalka I., Szczepanek M., Slowik A., Mach T. Pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Gastroenterology Research and Practice*. 2012; <http://dx.doi.org/10.1155/2012/642108>.
 35. Ивашкин В.Т., Надинская М.Ю., Буеверов А.О. Печёночная энцефалопатия и методы её метаболической коррекции. *Рецепт*. 2008; 2 (58): 147-150.
 36. Радченко В.Г., Шабров А.В., Зиновьева Е.Н., Ситкин С.И. *Заболевания печени и желчевыводящей системы*. Санкт-Петербург: Диалект, 2011; 526 с.
 37. Жданов К.В., Гусев Д.А., Захаренко С.М. и др. Рациональный подход к комплексной терапии печёночной энцефалопатии у больных циррозом печени. *Журнал инфектологии*. 2012; 4 (4): 32-41.
 38. Грищенко К.Н., Висмонт Ф.И. *Патологическая физиология печени: учебно-метод. пособие*. Минск: БГМУ, 2010; 23 с.
 39. Alonso J., Cordoba J., Rovira A. Brain magnetic resonance in hepatic encephalopathy. *Semin. Ultrasound CT MRI*. 2014; 35: 136-152.
 40. Cash W.J., McConville P., McDermott E., et al. Current concepts in the assessment and treatment of Hepatic Encephalopathy. *QJM*. 2010; 103: 9-16.
 41. Stewart C.A., Menon K.V.N., Kamath P.S. Hepatic encephalopathy – diagnosis and management. In: *Neurological Therapeutics Principles and Practice*. Ed. by J.H. Noseworthy. Ch. 119. Abingdon: Informa Healthcare, 2006. – P. 1432-1440.
 42. Lockwood A.H. Hepatic encephalopathy. In: *Neurology and General Medicine*. Ed. by M.J. Aminoff. Ch. 14. Philadelphia, 2008. – P. 265-279.
 43. Циммерман Я.С. Печёночная энцефалопатия: дефиниция, этиология, факторы патогенеза, клиника, методы диагностики и лечения. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2017; 2: 68-75.
 44. Ардатская М.Д., Минушкин О.В. Современные подходы к диагностике и лечению печёночной энцефалопатии. *Consilium Medicum. Гастроэнтерология*. 2012; 8: 41-47.
 45. Буеверов А.О., Маевская М.В. Трудные вопросы диагностики и лечения печёночной энцефалопатии. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2005; 1: 9-15.
 46. Буеверов А.О. Патогенетические основы печёночной энцефалопатии: фокус на аммиак. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2012; 6: 3-10.
 47. Голубовская О.А., Шкурба А.В. Современные подходы к коррекции печёночной энцефалопатии у больных циррозом печени. *Сучасна гастроентерологія*. 2011; 4 (60): 120-123.
 48. Cordoba J. New assessment of hepatic encephalopathy. *Journal of Hepatology*. 2011; 54: 1030-1040.
 49. Cordoba J., Ventura-Cots M., Simon-Talero M. et al. Canonic study investigators of the EASL-CLIF consortium. Characteristics, risk factors, and mortality of cirrhotic patients hospitalized for hepatic encephalopathy with and without acute-on-chronic liver failure (ACLF). *J. Hepatol*. 2014; 60: 275-281.
 50. Montgomery J.Y., Bajaj J.S. Advanced in the evaluation and management of minimal hepatic encephalopathy. *Current Gastroenterology Reports*. 2011; 13 (1): 26-33.
 51. Shawcross D.L., Wright G., Damink S.W.M. Olde, Jalan R. Role of ammonia and inflammation in minimal hepatic encephalopathy. *Metab. Brain Dis.* 2007; 22 (1): 125-138.
 52. Sorensen M., Keiding S. New findings on cerebral ammonia uptake in HE using functional (13) N-ammonia PET. *Metab. Brain Dis.* 2007; 22 (3-4): 277-284.
 53. Wolf D.C. Hepatic encephalopathy. *J. Hepatology*. 2005;

- 22: 329-336.
54. Буеверов А.О. Аммиак как нейро- и гепатотоксин: клинические аспекты. *Медицинский совет*. 2015; 13: 80-84.
55. Wijdicks E.F. Hepatic encephalopathy. *New Engl. J. Med.* 2016; 375: 1660-1670.
56. Amodio P. The liver, the brain and nitrogen metabolism. *Metab. Brain Dis.* 2009; 24: 1-4.
57. Mpabanzi L., Olde Damink S.W., van de Poll M.C. et al. To pee or not to pee: ammonia hypothesis of hepatic encephalopathy revisited. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2011; 23 (6): 449-454.
58. Wright G., Noiret L., Olde Damink S.W., Jalan R. Interorgan ammonia metabolism in liver failure: the basis of current and future therapies. *Liver Int.* 2011; 31: 163-175.
59. Perazzo J.C., Tallis S., Delfante A. Hepatic encephalopathy: an approach to its multiple pathophysiological features. *World J. Hepatol.* 2012; 27: 50-65.
60. Prakash R.K., Mullen K.D. Mechanisms, diagnosis and management of hepatic encephalopathy. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2010; 7 (9): 515-525.
61. Elwir S., Rahimi R.S. Hepatic encephalopathy: an update on the pathophysiology and therapeutic options. *J. Clin. Transl. Hepatol.* 2017; 5: 142-151.
62. Khungar V., Poordad F. Hepatic encephalopathy. *Clin. Liver Dis.* 2012; 16: 301-320.
63. Bosoi C.R., Rose C.F. Identifying the direct effects of ammonia on the brain. *Metab. Brain Dis.* 2009; 24: 95-102.
64. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Федосына Е.А. Лечение осложнений цирроза печени: методические рекомендации для врачей. Москва: Литтерра, 2013; 59 с.
65. Шульпекова Ю.О., Маевская М.В. Специальные средства парентерального питания для коррекции метаболических нарушений при печёночной энцефалопатии. *Фарматека. Международный медицинский журнал*. 2006; 1: 55-60.
66. Павлов Ч.С., Дамулин И.В., Ивашкин В.Т. Печёночная энцефалопатия: патогенез, клиника, диагностика, терапия. *Российский журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2016; 1: 44-53.
67. Плотникова Е.Ю. Роль L-орнитин-L-аспартата в комплексном лечении больных с гипераммониемией. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2013; 2: 41-49.
68. Агеева Е.А., Алексеенко С.А. Применение пероральной формы L-орнитин-L-аспартата (LOLA) при гипераммониемии у пациентов с хроническими заболеваниями печени на доцирротической стадии. *Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология*. 2017; 16: 6-8.
69. Алексеенко С.А., Агеева Е.А., Полковникова О.П. Современные подходы к диагностике и лечению гипераммониемии у пациентов с хроническими заболеваниями печени на доцирротической стадии. *Русский медицинский журнал*. 2018; 7 (1): 19-23.
70. Богомолов П.О., Буеверов А.О., Уварова О.В., Мацевич М.В. Гипераммониемия у пациентов с заболеванием печени на доцирротической стадии: возможно ли это? (предварительные результаты исследования «смайт радар»). *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2013; 5: 3-8.
71. Jalan R., De Chiara F., Balasubramanian V. et al. Ammonia produces pathological changes in human hepatic stellate cells and is a target for therapy of portal hypertension. *J. Hepatol.* 2016; 64 (4): 823-833.
72. Ghallab A., Celliere G., Henkel S.G. et al. Model-guided identification of a therapeutic strategy to reduce hyperammonemia in liver diseases. *Hepatology*. 2016; 64: 860-871.
73. Корсунская Л.Л., Клопотий Е.В., Кедеджиева Э.В. Комплексное воздействие кавинтона (винпоцетина) на функциональные показатели деятельности головного мозга и церебральную гемодинамику у больных с печёночной энцефалопатией, обусловленной циррозом печени. *Крымский терапевтический журнал*. 2010; 2: 78-92.
74. Dooley James, Lok Anna S.F., Garcia-Tsao Guadalupe, Pinzani Massimo, eds. *Sherlock's Diseases of the Liver and Biliary System, 13th Edition*. Hoboken, NJ: Wiley. - 2018. - 816 p.
75. Lockwood A.H. Controversies in ammonia metabolism: implications for hepatic encephalopathy. *Metab. Brain Dis.* 2007; 22 (3-4): 285-289.
76. Rockey D.C., Vierling J.M., Mantry P. et al. Randomized, double-blind, controlled study of glycerol phenylbutyrate in hepatic encephalopathy. *Hepatology*. 2014; 59: 1073-1083.
77. Богомолов П.О., Буеверов А.О., Уварова О.В., Мацевич М.В. Латентная печёночная энцефалопатия у пациентов с минимальным фиброзом печени. *Медицинский совет*. 2016; 10: 164-167.
78. Butterworth R.F., Norenberg M.D., Felipe V. et al. Experimental models of hepatic encephalopathy: ISHEN guidelines. *Liver Int.* 2009; 29: 783-788.
79. Chavarria L., Alonso J., Garsia-Martines R. et al. Brain magnetic resonance spectroscopy in episodic hepatic encephalopathy. *J. Cerebr. Blood Flow Metab.* 2013; 33: 272-277.
80. Chavarria L., Cordoba J. Magnetic resonance of the brain in chronic and acute liver failure. *Metab. Brain Dis.* 2014; 29: 937-944.
81. Thrane V.R., Thrane A.S., Chang J. et al. Real-time analysis of microglial activation and motility in hepatic and hyperammonemic encephalopathy. *Neuroscience*. 2013; 233: 184.
82. Дамулин И.В. Печёночная энцефалопатия: патогенез, клиника, лечение. *Атмосфера. Нервные болезни*. 2008; 1: 8-14.
83. Haussinger D., Gorg B. Interaction of oxidative stress, astrocyte swelling and cerebral ammonia toxicity. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. 2010; 13: 87-92.
84. Luo M., Li L., Yang E.N., Cao W.K. Relationship between

- interleukin-6 and ammonia in patients with minimal hepatic encephalopathy due to liver cirrhosis. Hepatol. Res.* – 2012, May 3. doi: 10.1111/j.1872-034.
85. Глумчер Ф.С., Стрелетова Е.В., Мухоморов А.Е., Перебийнис М.В. Профилактика и коррекция гепатоцеребральной недостаточности у пациентов с тяжёлыми расстройствами, вызванными злоупотреблением алкоголем. *Медицина неотложных состояний.* 2014; 3 (58): 114-118.
 86. Кутепов Д.Е. Оценка эффективности лечения пациентов с печёночной энцефалопатией. *Казанский медицинский журнал.* 2014; 95 (4): 496-501.
 87. Brusilow S.W., Koehler R.C., Traystman R.J., Cooper A.J.L. Astrocyte glutamine synthetase: importance in hyperammonemic syndromes and potential target for therapy. *Neurotherapeutics.* 2010; 7: 452-470.
 88. Bernal W., Hall C., Karvellas C.J. et al. Arterial ammonia and clinical risk factors for encephalopathy and intracranial hypertension in acute liver failure. *Hepatology.* 2007; 46 (6): 1844-1852.
 89. Bajaj J.S., Stein A.C., Dubinsky R.M. What is driving the legal interest in hepatic encephalopathy? *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2011; 9: 97-98.
 90. Prakash R.K., Brown T.A., Mullen K.D. Minimal hepatic encephalopathy and driving: is the genie out of the bottle? *Am. J. Gastroenterol.* 2011; 106: 1415-1416.
 91. Lemberg A., Fernandez M.A. Hepatic encephalopathy, ammonia, glutamate, glutamine and oxidative stress. *Ann. Hepatol.* 2009; 8 (2): 95-102.
 92. Zemtova I., Gorg B., Keitel V. et al. Microglia activation in hepatic encephalopathy in rats and humans. *Hepatology.* 2011; 54 (1): 204-215.
 93. Mullen K.D. Pathogenesis, clinical manifestation and diagnosis of hepatic encephalopathy. *Semin. Liver Dis.* 2007; 27 (2): 3-9.
 94. Радченко В.Г. Печёночная энцефалопатия и дисбиоз толстой кишки: возможные подходы к коррекции: методические рекомендации. Санкт-Петербург, 2011; 52 с.
 95. Краснова М.С., Бурневич Э.З. Печёночная энцефалопатия при циррозе печени. *Фарматека.* 2012; 7: 64-69.
 96. Cordoba J., Minguez B. Hepatic encephalopathy. *Semin. Liver Dis.* 2008; 28: 70-80.
 97. Губергриц Н.Б. Основы практической гепатологии. Москва, 2015; 161-189.
 98. Тетерина Л.А., Радченко В.Г., Суворов А.Н. и др. Изменения микробиоценоза толстой кишки у больных хроническими заболеваниями печени и латентной печёночной энцефалопатией. *Клинико-лабораторный консилдум.* 2013; 4 (47): 54-66.
 99. Ковтун А.В., Аникина Е.В., Яковенко А.В. и др. Микрофлора желудочно-кишечного тракта в патогенезе цирроза печени и осложненной портальной гипертензии. *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова.* 2014; 9 (4): 59-62.
 100. Сафонова М.В., Козлова И.В., Овсянникова В.В., Кветной И.М. Печёночная энцефалопатия и патология толстой кишки при циррозах печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2012; 6: 20-26.
 101. Селиверстов П.В., Чихачева Е.А., Тетерина Л.А., Ситкин С.И., Радченко В.Г. Возможные пути коррекции дисбиоза кишечника и печёночной энцефалопатии у больных хроническими заболеваниями печени. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга.* 2011; 1: 6-10.
 102. Тетерина Л.А., Селиверстов П.В., Ситкин С., Радченко В.Г. Пищевое волокно псиллиум при хронических заболеваниях печени и печёночной энцефалопатии. *Врач.* 2010; 9: 29-32.
 103. Овсянникова В.В., Козлова И.В. Клинико-диагностическое значение функционально-морфологических изменений кишечника в развитии энцефалопатии при циррозах печени. *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2010; 6 (2): 365-369.
 104. Riggio O., Mannaioni G., Ridola L. et al. Peripheral and splanchnic indole and oxindole levels in cirrhotic patients: A study on the pathophysiology of hepatic encephalopathy. *Am. J. Gastroenterol.* 2010; 105: 1374-1381.
 105. Benten D., Schulze zur Wiesch J., Sydow K. et al. The transhepatic endotoxin gradient is present despite liver cirrhosis and is attenuated after transjugular portosystemic shunt (TIPS). *BMC Gastroenterol.* 2011; 11: 107.
 106. Плотникова Е.Ю., Баранова Е.Н., Максимов С.А. Взаимосвязь печёночной энцефалопатии с цинком при заболеваниях печени, диагностика и лечение. *Гастроэнтерология.* 2017; 4: 33-40.
 107. Рахманова А.Г., Яковлев А.А., Каценко В.А., Шаройко В.В. Хронический вирусный гепатит С и цирроз печени: руководство для врачей. СПб: СпецЛит, 2016; 380 с.
 108. Frederick R.T. Current concepts in the pathophysiology and management of hepatic encephalopathy. *Gastroenterology and Hepatology.* 2011; 7 (4): 222-233.
 109. Seyan A.S. Hughes R.D., Shawcross D.L. Changing face of hepatic encephalopathy: role of inflammation and oxidative stress. *World J. Gastroenterol.* 2010; 26 (27): 3347-3357.
 110. Зайцева О.Е. Патофизиологические аспекты печёночной энцефалопатии. *Вестник неотложной и восстановительной медицины.* 2013; 14 (3): 403-411.
 111. Romero-Gomez M., Montagnese S., Jalan R. Hepatic encephalopathy in patients with acute decompensation of cirrhosis and acute-on-chronic liver failure. *J. of Hepatol.* 2015; 62: 437-447.
 112. Butterworth R.F. Hepatic encephalopathy: a central neuroinflammatory disorder? *Hepatology.* 2011; 53 (4): 1372-1376.
 113. Bismuth M., Funakoshi N., Cadranel J.F., Blanc P. Hepatic encephalopathy: from pathophysiology to therapeutic management. *Eur. J. Gastroenterol.*

- Hepatol. 2011; 23 (1): 8-22.
114. Смолина С.П., Петрова М.М., Шаробаро В.И., Николаев С.В., Бобринская И.Г. Оксидативный дистресс в патогенезе алкогольной болезни печени и пути его коррекции. *Общая реаниматология*. 2016; 12 (1): 35-42.
115. Смолина С.П., Петрова М.М., Шаробаро В.И., Федоров Г.Н. Клинико-биохимические сопоставления у больных с печёночной энцефалопатией на фоне алкогольного цирроза печени. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2012; 1: 46-48.
116. Butterworth R.F. The liver-brain axis in liver failure: neuroinflammation and encephalopathy. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2013; 10: 522-528.
117. Hye L.H., Hye J.S., Feitelson M.A., Yu D.Y. Oxidative stress and antioxidants in hepatic pathogenesis. *World Journal of Gastroenterology*. 2010; 16 (48): 6035-6043.
118. Shinde A., Ganu J., Naik P., Sawant A. Oxidative stress and antioxidative status in patients with alcoholic liver disease. *Biomedical Research*. 2012; 23 (1): 105-108.
119. Shawcross D.L., Sharifi Y., Canavan J.B. et al. Infection and systemic inflammation, not ammonia, are associated with Grade 3 hepatic encephalopathy, but not mortality in cirrhosis. *J. Hepatol.* 2011; 54: 640-649.
120. Williams R. Introduction: The burden, pathophysiology and hepatic encephalopathy. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2007; 25 (1): 1-2.
121. Ahboucha S., Jiang W., Chatauret N. et al. Indomethacin improves locomotor deficit and reduces brain concentrations of neuroinhibitory steroids in rats following portacaval anastomosis. *Neurogastroenterol. Motil.* 2008; 20: 949-957.
122. Butterworth R.F. Pathophysiology of brain dysfunction in hyperammonemic syndromes: the many faces of glutamine. *Mol. Gen. Metab.* 2014; 113: 113-117.
123. Razeq A.A., Abdalla A., Ezzat A. et al. Minimal hepatic encephalopathy in children with liver cirrhosis: diffusion-weighted MR imaging and proton MR spectroscopy of the brain. *Neuroradiology*. 2014; 56: 885-891.
124. Hassan E.A., Abd EL-Rehim A.S., Seifeldin G.S., Shehata G. Minimal hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis: Magnetic resonance spectroscopic brain findings versus neuropsychological changes. *Arab. J. Gastroenterol.* 2014; 15: 108-113.
125. Monaco S., Mariotto S., Ferrari S. et al. Hepatitis C virus-associated neurocognitive and neuropsychiatric disorders: Advances in 2015. *World J. of Gastroenterology*. 2015; 21 (42): 11974-11983.
126. Gluud L.L., Dam G., Borre M. et al. Lactulose, rifaximin or branched chain amino acids for hepatic encephalopathy: what is the evidence? *Metab. Brain Dis.* 2013; 28: 221-225.
127. Gluud L.L., Dam G., Les I. et al. Branched-chain amino acids for people with hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017; 5: CD001939.
128. Хомазюк Т.А., Березуцкий В.И., Крыжановская С.И., Новоженина Л.И., Филенко Е.И. Печёночная энцефалопатия: возможна ли медицинская реабилитация? Место и эффективность тиоцетамма. *Наркология*. 2013; 10: 65-68.
129. Gluud L.L., Dam G., Borre M. et al. Oral branched chain amino acids have a beneficial effect on manifestations of hepatic encephalopathy in a systematic review with meta-analyses of randomized controlled trials. *J. Nutr.* 2013; 143: 1263-1268.
130. Dam G., Keiding S., Munk O.L. et al. Branched-chain amino acids increase arterial ammonia in spite of enhanced intrinsic muscle ammonia metabolism in patients with cirrhosis and healthy subjects. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2011; 301 (2): 269-277.
131. Les I., Doval E., Garsia-Martinez R. et al. Effects of branched-chain amino acids supplementation in patients with cirrhosis and a previous episode of hepatic encephalopathy: a randomized study. *Am. J. Gastroenterol.* 2011; 106 (6): 1081-1088.
132. McPhail M.J., Bajaj J.S., Thomas H.C., Taylor-Robinson S.D. Pathogenesis and diagnosis of hepatic encephalopathy. *Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2010; 4 (3): 365-378.
133. Корсунская Л.Л., Клопотий Е.В., Иванцова Н.Л. Печёночная энцефалопатия: неврологическая симптоматика с позиции патогенетических механизмов. *Таврический медико-биологический вестник*. 2013; 16 (3): 59-62.
134. Лопаткина Т.Н., Танащук Е.Л. Печёночная энцефалопатия в реальной клинической практике: диагностика и принципы лечения. *Медицинский совет*. 2013; (1): 32-38.
135. Ahboucha S., Butterworth R.F. The neurosteroid system: implication in the pathophysiology of hepatic encephalopathy. *Neurochem. Int.* 2008; 52: 575-587.
136. Лычкова А.Э., Пузиков А.М. Роль цинка и серотонина в развитии печёночной энцефалопатии. *Российский журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2010; 20 (5) (прил. 36): 83.
137. Raheli D., Kujundzi M., Romi Z., Brki K., Petrovecki M. Serum concentration of zinc, copper, manganese and magnesium in patients with liver cirrhosis. *Coll. Antropol.* 2006; 30 (3): 523-528.
138. Jiang Q., Jiang X.H., Zheng M.H., Chen Y.P. L-ornithine-L-aspartate in the management of hepatic encephalopathy: a meta-analysis. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2009; 24: 9-14.
139. Tuerk M.J., Fazel N. Zinc deficiency. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2009; 25 (2): 136-143.
140. Devrajani B., Rahman A., Zulfiquar S. et al. Serum Trace Metals and Enzyme Activity in Patients with Hepatic Encephalopathy. *Word Appl. Sci. J.* 2012; 16 (8): 1053-1059.
141. Takuma Y., Nouse K., Makino Y., Hayashi M., Takahashi H. Clinical trail: oral zinc in hepatic encephalopathy. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2010; 32 (9): 1080-1090.
142. Воробьёва А.А. Гемодинамика, сурфактантная си-

- стема и вентиляционная функция лёгких у больных циррозом печени в процессе консервативной терапии и внутрипечёночного портосистемного шунтирования: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Пермь, 2012; 25 с.
143. Ерохин Ю.А. Патологическая анатомия алкогольной болезни: автореф. дис. ... докт. мед. наук. Москва, 2009; 58 с.
144. Ивашкин В.Т., Морозова М.А., Маевская М.В. Гепатопульмональный синдром: диагностика, патогенез, клиническая симптоматика и способы лечения. *Российский журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2008; 18 (1): 12-17.
145. Куликов В.Е. Системные изменения гемодинамики у больных хроническими заболеваниями печени с проявлениями портальной гипертензии: автореф. дис. ... докт. мед. наук. Великий Новгород, 2008; 45 с.
146. Никушкина И.Н. Состояние портально-печёночного кровотока при хронических диффузных заболеваниях печени: межорганные и гемодинамические взаимоотношения: автореф. дис. ... докт. мед. наук. Москва, 2007; 44 с.
147. Сафаров О.А. Интегральная реография тела в комплексном мониторинге больных с хирургическими осложнениями портальной гипертензии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 2008; 26 с.
148. Гарбузенко Д.В. Патофизиологические механизмы и новые направления терапии портальной гипертензии при циррозе печени. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* 2010; 6: 11-20.
149. Iwakiri Y., Groszmann R.J. Pathophysiology of Portal Hypertension. *Variceal Hemorrhage.* 2014; 1: 3-14.
150. Гарбузенко Д.В. Морфофункциональная перестройка печёночного сосудистого русла в патогенезе портальной гипертензии при циррозе печени. *Тер. архив.* 2014; 86 (2): 90-95.
151. Гарбузенко Д.В. Механизмы адаптации сосудистого русла к гемодинамическим нарушениям при портальной гипертензии. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2013; 1: 52-57.
152. Iwakiri Y. Endothelial dysfunction in the regulation of cirrhosis and portal hypertension. *Liver International.* 2012; 32 (2): 199-213.
153. Гарбузенко Д.В. Мультиорганные гемодинамические нарушения при циррозе печени. *Тер. архив.* 2007; 79 (2): 73-77.
154. Куликов В.Е., Фишман Б.Б., Волков А.В. и др. Особенности церебральной гемодинамики у больных хроническими диффузными заболеваниями печени. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2007; 4: 55-57.
155. Куликов В.Е. Церебральная гемодинамика у больных хроническими гепатитами различной степени активности активного процесса. *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион, секция «Медицинские науки».* 2007; 1: 87-93.
156. Корсунская Л.Л., Клопотий Е.В. Эффективность комплексного воздействия кавинтона (винпоцетина) на функциональные показатели деятельности головного мозга и церебральную гемодинамику у больных циррозом печени с проявлениями печёночной энцефалопатии. *Международный неврологический журнал.* 2010; 6 (36): 1-28.
157. Корсунская Л.Л., Клопотий Е.В. Особенности церебральной гемодинамики у больных с печёночной энцефалопатией, обусловленной циррозом печени. *Международный неврологический журнал.* 2010; 3 (33): 1-7.
158. Martin-Llahi M., Guevara M., Torre A. et al. Prognostic importance of the cause of renal failure in patients with cirrhosis. *Gastroenterology.* 2011; 140: 488-496.
159. Бабак О.Я., Колесникова Е.В., Дубров К.Ю. Современные представления о цирротической кардиомиопатии. *Український терапевтичний журнал.* 2009; 2: 102-108.
160. Коньшева А.А., Моисеев С.В., Сагинова Е.А. и др. Цирротическая кардиомиопатия. *Клиническая фармакология и терапия.* 2012; 21 (4): 63-68.
161. Маммаев С.Н., Каримова А.М., Ильясова Т.Э., Хасеев А.Ш. Цирротическая кардиомиопатия. *Российский журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2010; 20 (3): 19-28.
162. Ахрамович А.П., Совалкин В.И. Содержание аммиака в крови при хронических заболеваниях печени: клинико-патогенетическое значение. *Казанский медицинский журнал.* 2013; 94 (5): 600-604.
163. Dhiman R.K., Kurmi R., Thumburu K.K. et al. Diagnosis and prognostic significance of minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis of liver. *Dig. Dis. Sci.* 2010; 55: 2381-2390.
164. Нуржанов Ж., Бакытбек К.А., Аптокурова Р.М. и др. Тест на цифровую последовательность в выявлении синдрома печёночной энцефалопатии. *Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева.* 2014; 3: 62-65.
165. Ягмур В.Б., Меланич С.Л., Недзвецькая Н.В. Диагностика минимальной печёночной энцефалопатии с помощью нейропсихометрических тестов. *Гастроэнтерология.* 2015; 2 (56): 33-37.
166. Tan H.H., Lee G.H., Thia K.T.J. et al. Minimal hepatic encephalopathy runs a fluctuating course: results from a three-year prospective cohort follow-up study. *Singapore Med. J.* 2009; 50: 255-260.
167. Randolph C., Hilsabeck R., Kato A. et al. Neuropsychological assessment of hepatic encephalopathy: ISHEN practice guidelines. *Liver Int.* 2009; 29: 629-635.
168. Shura R.D., Brearly T.W., Rowland J.A. et al. Send to RBANS validity indices: a systematic review and Meta-Analysis. *Neuropsychol. Rev.* 2018 May 16. doi: 10.1007/s11065-018-9377-5.
169. Suraweera C., Anandakumar D., Dahanayake D. et al. Validation of the Sinhala version of the Repeatable Battery for Assessment of Neuropsychological Status (RBANS). *Ceylon Med. J.* 2016; 61 (4): 167-170.
170. Sharma P., Sharma B.C., Tyagi P., Kumar M., Kumar

- S. Neuropsychological impairment in severe acute viral hepatitis is due to minimal hepatic encephalopathy. Liver Int.* 2009; 29: 260-264.
171. Dhiman R.K., Chawla Y.K. Minimal hepatic encephalopathy. *Indian J. Gastroenterol.* 2009; 28: 5-16.
172. Lauridsen M.M., Thiele M., Kimer N., Vilstrup H. The continuous reaction times method for diagnosing, grading, and monitoring minimal/covert hepatic encephalopathy. *Metab. Brain Dis.* 2013; 28: 231-234.
173. Bajaj J.S., Thacker L.R., Heumann D.M. et al. The Stroop smartphone application is a short and valid method to screen for minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology.* 2013; 58: 1122-1132.
174. Bajaj J.S., Hafeezullah M., Franco J. et al. Inhibitory control test for the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy. *Gastroenterology.* 2008; 135: 1591-1600.
175. Torlot F.J., McPhail M.J., Taylor-Robinson S.D. Meta-analysis: the diagnostic accuracy of critical flicker frequency in minimal hepatic encephalopathy. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2013; 37: 527-536.
176. Bathla G., Hegde A.N. MRI and CT appearances in metabolic encephalopathies due to systemic diseases in adults. *Clin. Radiol.* 2013; 68: 545-554.
177. Cacciatori A., Castelli J., Grecco G. Use of Transcranial Doppler for Monitoring Hepatic Encephalopathy. *J. Neurol. Neurophysiol.* 2015; 6 (2). doi: 10.4172/2155-9562.1000283.
178. Guerit J.M., Amantini A., Fischer C. et al. Neurophysiological investigations of hepatic encephalopathy: ISHEN practice guidelines. *Liver Int.* 2009; 29: 789-796.
179. Дамулин И.В., Павлов Ч.С. Неврологические нарушения при заболеваниях печени. *Медицинский алфавит.* 2016; 3 (22): 34-39.
180. McPhail M.J., Taylor-Robinson S.D. The role of magnetic resonance imaging and spectroscopy in hepatic encephalopathy. *Metab. Brain Dis.* 2010; 25 (1): 65-72.
181. Raafat M.N., Shaban K., Zaki M.A. et al. Evaluation of cerebral hemodynamics in cirrhotic patients by transcranial Doppler ultrasonography and its relation of hepatic encephalopathy. *J. of Biology, Agriculture and Healthcare.* 2016; 6 (8): 65-73.
182. Шульган А.Е., Борсуков А.В. Клиническое значение транскраниальной электростимуляции с обратной связью при циррозе печени: пилотные результаты. *Учёные записки Орловского государственного университета.* 2011; 5: 137-143.
183. Marchetti P., D'Avanzo C., Orsato R. et al. Electroencephalography in patients with cirrhosis. *Gastroenterology.* 2011; 141 (5): 1680-1689.
184. Hunter G.R., Young G.B. Recovery of awareness after hyperacute hepatic encephalopathy with "flat" EEG, severe brain edema and deep coma. *Neurocrit. Care.* 2010; 13 (2): 247-251.
185. Olesen S.S., Graversen C., Hansen T.M. et al. Spectral and dynamic electroencephalogram abnormalities are correlated to psychometric test performance in hepatic encephalopathy. *Scand. J. Gastroenterol.* 2011; 46 (7-8): 988-996.
186. Kaplan P.W., Rosetti A.O. EEG patterns and imaging correlations in encephalopathy: encephalopathy part II. *J. Clin. Neurophysiol.* 2011; 28 (3): 233-251.
187. Lauridsen M.M., Jepsen P., Vilstrup H. Critical flicker frequency and continuous reaction times for the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy. A comparative study of 154 patients with liver disease. *Metab. Brain Dis.* 2011; 26 (2): 135-139.
188. Sharma P., Sharma B.C., Sarin S.K. Critical flicker frequency for diagnosis and assessment of recovery from minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* 2010; 9 (1): 27-32.
189. Romero-Gomez M., Cordoba J., Jover R. et al. Value of the critical flicker frequency in patients with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology.* 2007; 45: 879-885.
190. Надинская М.Ю., Хрусталева Т.С., Срегина Е.А. Критическая частота мельканий в диагностике типа С печёночной энцефалопатии. *Российский журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2014; 24 (5) (прил. 44): 77.
191. Степанов Ю.М., Чалый М.В., Меланич С.Л. Особенности диагностики энцефалопатии у больных с синдромом портальной гипертензии. *Гастроэнтерология.* 2017; 51 (4): 257-264.
192. Девятов А.В., Бабаджанов А.Х., Султанов С.А., Мардонов Л.Л. Инструментальная диагностика печёночной энцефалопатии у больных циррозом печени до и после портосистемного шунтирования. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии.* 2011; 4 (3): 431-435.
193. Guevara M., Vaccaro M.E., Gomez-Anson B. Cerebral magnetic resonance imaging reveals marked abnormalities of brain tissue density in patients with cirrhosis without overt hepatic encephalopathy. *J. Hepatology.* 2011; 55 (3): 564-573.
194. Sorond F.A., Hollenberg N.K., Panych L.P., Fisher N.D. Brain blood flow and velocity: correlations between magnetic resonance imaging and transcranial Doppler. *J. Ultrasound Med.* 2010; 29 (7): 1017-1022.
195. Company L., Zapater P., Perez-Mateo M., Jover R. Extrapyramidal signs predict the development of overt hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2010; 22 (5): 519-525.
196. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Ультразвуковая ангиология. М.: Реал Тайм, 2007; 398 с.
197. Куликов В.Е., Николаева К.В., Мартынова А.Ю. и др. Особенности кровообращения в сосудах головного мозга при циррозах печени на фоне энцефалопатии. *Российский журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2016; 26 (5): 60.
198. Моисеева Е.О., Борсуков А.В. Ранняя диагностика

- печёночной энцефалопатии у больных диффузными заболеваниями печени методом ультразвуковой сонографии. *Российский журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2011; 2: 44.
199. Морозова Т.С., Гришина И.Ф., Гурикова И.А. Мозговой кровоток и цереброваскулярный резерв у больных хроническими диффузными заболеваниями печени вирусной этиологии. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск).* 2014; 128 (5): 31-35.
 200. Моисеева Е.О., Борсуков А.В. Ультразвуковая диагностика печёночной энцефалопатии у больных диффузными заболеваниями печени. *Человек и лекарство: материалы 18 Российского конгресса.* Москва, 2011; 215.
 201. Фишман Б.Б., Куликов В.Е., Лоле О.Ю. и др. Возможности влияния церебральной гемодинамики на течение и прогноз печёночной энцефалопатии при патологии печени. *Вестник Новгородского государственного университета.* 2017; 8 (106): 36-40.
 202. Моисеева Е.О. Оптимизация диагностического алгоритма у больных с печёночной энцефалопатией по данным ультразвуковой доплерографии сосудов головного мозга: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Смоленск, 2011; 21 с.
 203. Малютин Г.С. Особенности клинико-морфологических, гемодинамических и биохимических изменений при комплексной консервативной терапии острого алкогольного гепатита у больных циррозом печени: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Великий Новгород, 2008; 24 с.
 204. Моисеева Е.О., Борсуков А.В. Особенности портальной и церебральной гемодинамики у больных циррозом печени на фоне различных стадий энцефалопатии. *Медицинская визуализация: материалы 4 Всерос. нац. конгресса лучевых диагностов и терапевтов.* Москва, 2010; 306.
 205. Шанасирова Р.С., Давидхожаева А.А., Абзалова М.Я., Болтаева Н.Н. Доплерография сосудов печени и головного мозга у детей с хроническими диффузными заболеваниями печени. *Молодой учёный.* 2016; 3: 341-344.
 206. Моисеева Е.О., Борсуков А.В. Сравнительные возможности дуплексного сканирования и традиционной доплерометрии магистральных артерий головы у больных с диффузными заболеваниями печени. *Российский журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2010; 5: 148.
 207. Морозова Т.С., Гришина И.Ф., Гурикова И.А. Особенности церебральной гемодинамики у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени вирусной этиологии. *Казанский медицинский журнал.* 2014; 95 (6): 859-865.
 208. Morozova T.S., Grishina I.F., Guricova I.A. The state of cerebral hemodynamics and cerebrovascular reactivity in patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis, associated with HBV, HCV-infections. *British Medical Bulletin.* 2016; 120 (1): 340-349.
 209. Куликов В.Е., Емелина Т.А., Казакова О.Г. и др. Особенности церебральной гемодинамики и проявлений печёночной энцефалопатии при циррозах печени вирусной этиологии на разных стадиях компенсации при сохранённой фракции выброса левого желудочка. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2017; 13 (4): 506-512.
 210. Русин В.И., Сирчак Е.С., Ивачевский М.М., Петричко О.И. Дисфункция эндотелия у больных с циррозом печени с признаками печёночной энцефалопатии и пути её коррекции. *Украинский журнал экстремальной медицины им. Г.О. Можяева.* 2011; 12 (1): 43-47.
 211. Моисеева Е.О., Борсуков А.В. Клинические возможности режима 3D сосудов головного мозга и портальной системы у больных диффузными заболеваниями печени и проявлением печёночной энцефалопатии. *Вестник новых медицинских технологий.* 2011; 18 (1): 128-132.
 212. Моисеева Е.О. Цветная доплеровская сонография и трёхмерная реконструкция сосудов у больных диффузными заболеваниями печени с проявлением печёночной энцефалопатии. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии.* 2011; 2: 125-138.
 213. Моисеева Е.О. Современные подходы к использованию ультразвуковых исследований у больных с печёночной энцефалопатией. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии.* 2011; 1: 38-41.
 214. Куликов В.Е., Николаева К.В., Хапман М.Э. и др. Возможные степени взаимосвязей между церебральной и портальной гемодинамикой при циррозах печени с различными уровнями портального давления. *Российский журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2017; 27 (5): 99.
 215. Куликов В.Е., Николаева К.В., Мартынова А.Ю. и др. Взаимосвязи между церебральной и гепатопортальной гемодинамикой при циррозах печени. *Российский журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2016; 26 (5): 103.
 216. Куликов В.Е., Николаева К.В., Хапман М.Э. и др. Некоторые особенности параметров церебральной гемодинамики при хронической печёночной энцефалопатии. *Российский журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2017; 27 (5): 58.
 217. Астахин А.В., Евлашева О.О., Левитан Б.Н. Диагностическая значимость маркёров нейродеструкции у больных хроническим гепатитом и циррозом печени. *Астраханский медицинский журнал.* 2015; 10 (2): 42-46.
 218. Фишман Б.Б., Куликов В.Е., Баранцевич Е.Р. и др. Особенности церебральной гемодинамики на фоне портальной гипертензии при циррозах печени вирусной этиологии с различными стадиями компенсации. *Медицинский академический журнал.* 2017; 1: 68-77.
 219. Куликов В.Е., Емелина Т.А., Корнилова В.А., Тонеева М.А., Антонова Э.Р. Гемодинамика в ветвях дуги аорты при хронических заболеваниях печени. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова.* 2015; 7 (1): 64-67.