

КЛИНИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

УДК616.36.–004–06:616.831–007/17–031.81–02:616.34–008–035.2(045)

Оригинальная статья

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНО-МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ КИШЕЧНИКА В РАЗВИТИИ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ ПРИ ЦИРРОЗАХ ПЕЧЕНИ

В.В. Овсянникова – ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Росздрава, заочный аспирант кафедры терапии педиатрического и стоматологического факультетов; **И.В. Козлова** – ГОУ ВПО Саратовский ГМУ Росздрава им. В.И. Разумовского, заведующая кафедрой терапии педиатрического и стоматологического факультетов, профессор, доктор медицинских наук.

CLINICODIAGNOSTIC VALUE OF FUNCTIONAL MORPHOLOGICAL CHANGES OF INTESTINE IN ENCEPHALOPATHY DEVELOPMENT IN CIRRHOSIS

V.V. Ovsyannikova – Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Therapy of Pediatric and Stomatological Faculties, Post-graduate; **I.V. Kozlova** – Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Head of Department of Therapy of Pediatric and Stomatological Faculties, Professor, Doctor of Medical Science.

Дата поступления – 12.04.2010 г.

Дата принятия в печать – 15.06.2010 г.

В.В. Овсянникова, И.В. Козлова. Клинико-диагностическое значение функционально-морфологических изменений кишечника в развитии энцефалопатии при циррозах печени. Саратовский научно-медицинский журнал, 2010, том 6, № 2, с. 365-369.

Цель исследования: изучить частоту встречаемости и степень выраженности клинико-морфологических и дисбиотических изменений кишечника при циррозах печени и оценить их связь с проявлениями печеночной энцефалопатии различной степени. **Методы.** Обследованы 146 пациентов с циррозами печени в возрасте от 20 до 70 лет. Цирроз печени был верифицирован стандартными методами. Проводились колоноскопия с биопсией слизистой кишечника, а также исследование кала на дисбактериоз. Диагностика печеночной энцефалопатии основывалась на клинических и психометрических методах. **Результаты.** Установлено, что симптомы кишечной диспепсии чаще встречались у больных с циррозом печени классов В и С по Чайльд-Пью. Эндоскопические признаки поражения слизистой толстой кишки были выявлены у 82% пациентов с циррозами печени, при морфологическом исследовании изменения выявлены у 100% пациентов. С нарастанием степени декомпенсации цирроза печени возрастала частота и выраженность изменений в слизистой кишечника. Изменения биоценоза толстой кишки выявлены у 93% пациентов с циррозом печени, печеночная энцефалопатия – у 88% пациентов, чаще была диагностирована 2 стадия печеночной энцефалопатии. **Вывод.** Цирроз печени сопровождается структурными и функциональными изменениями кишечника, которые усиливаются по мере повышения класса цирроза и являются еще одним дополнительным фактором риска развития печеночной энцефалопатии.

Ключевые слова: цирроз печени, энцефалопатия, толстая кишка, дисбактериоз.

V.V. Ovsyannikova, I.V. Kozlova. Clinicodiagnostic value of functional morphological changes of intestine in encephalopathy development in cirrhosis. Saratov Journal of Medical Scientific Research, 2010, vol. 6, № 2, p. 365-369.

The aim of the article is to study frequency and expressiveness of clinico-morphological and dysbiotic intestinal changes in cirrhosis and to estimate its interrelation with manifestations of hepatic encephalopathy. 146 patients with cirrhosis ages 20 to 70 years have been examined. The cirrhosis has been verified by standard methods. Examination included colonoscopy and stool specimen. Diagnostics of hepatic encephalopathy was based on clinical and psychometric methods. It is established that symptoms of intestinal dyspepsia often occurred in patients with cirrhosis of classes B and C by Child-Pugh. According to the endoscopic examination lesions of mucous membrane of large intestine have been revealed in 82% of patients with liver cirrhosis. Morphological research revealed changes in 100% of patients with cirrhosis. Frequency and expressiveness of changes in mucous membrane of large intestine depended on the degree of cirrhosis decompensation. Changes of biocenosis of large intestine were revealed in 93% of patients with cirrhosis, hepatic encephalopathy was diagnosed in 88% of patients, more frequently hepatic encephalopathy of stage I. The cirrhosis is accompanied by structural and functional changes of intestine that make up additional risk factor of development of hepatic encephalopathy.

Key words: cirrhosis, encephalopathy, large intestine, dysbacteriosis.

Введение. Циррозы печени (ЦП) – актуальная проблема современной клинической медицины. ЦП занимает 2–4-е место среди причин госпитализации, утраты трудоспособности и смертности населения в возрасте 20–60 лет [1]. ЦП – системная патология, в том числе с вовлечением в патологический процесс кишечника. Воспалительные изменения слизистой, развитие избыточного бактериального роста в кишечнике, которые выявляются при ЦП, приводят к развитию эндотоксемии, становятся фактором риска форми-

рования системных поражений, усугубляют печеночно-клеточную недостаточность и энцефалопатию.

Печеночная энцефалопатия (ПЭ) – комплекс потенциально обратимых нервно-психических нарушений, возникающих при печеночно-клеточной недостаточности и/или портосистемном шунтировании крови, который является одним из важнейших факторов, определяющих прогноз заболевания печени [2, 3]. Прогностическое значение ПЭ при ЦП оценить труднее, чем при фульминантной печеночной недостаточности, в первую очередь вследствие влияния многочисленных дополнительных факторов [4].

При латентной и I стадии ПЭ выживаемость приближается к 100%, при II стадии выживаемость составляет 60–75%, при III–IV – в среднем около 30%.

Ответственный автор – Овсянникова Виктория Васильевна, адрес: г. Саратов, 410060, 4-й Рабочий проезд, дом 3. Тел (сот.): 8-904-244-45-29. E-mail: viktoriya-vk@ya.ru

Лишь 10-20% пациентов остаются в живых после первого эпизода печеночной комы [5, 6]. Особенно трудна и важна для диагностики латентная ПЭ у больных ЦП, которая достигает 50-70% пациентов с ЦП. Этот вариант характеризуется отсутствием субъективной и объективной клинической симптоматики и сопровождается неадекватной реакцией пациента в экстремальных условиях, в том числе при вождении автомобиля, что сопряжено с повышенным риском создания аварийных ситуаций [4, 5].

Предложено несколько гипотез развития (ПЭ). Наиболее популярна гипотеза «глии», в соответствии с которой в основе ПЭ лежат эндогенные нейротоксины и аминокислотный дисбаланс, возникающие в результате печеночно-клеточной недостаточности и/или портосистемного шунтирования крови. Дисметаболические расстройства приводят к отеку и функциональному нарушению астроглии [5, 7].

В свою очередь в соответствии с гипотезой «глии» гиперметионинемия и гиперметионинемия возникают в связи с нарушением метаболизма аммиака и ароматических аминокислот на фоне снижения дезинтоксикационной функции печени при ее хронических заболеваниях. Дополнительным источником аммиака в кровотоке становятся повышенное поступление белков с пищей, портосистемное шунтирование и всасывание метаболитов кишечной флоры [1, 8, 9, 10].

Дисбактериоз кишечника – клинико-лабораторный синдром, характеризующийся нарушением качественного и количественного составов кишечной микрофлоры в результате влияния многочисленных неблагоприятных экзогенных и эндогенных факторов [2, 3, 4].

В литературе имеются отдельные работы, посвященные изучению особенностей дисбиоза кишечника при ЦП и их связи с клинико-морфологическими изменениями кишечника и развитием ПЭ [1, 3]. Однако детального изучения данной проблемы не проводилось.

Цель исследования: изучить частоту встречаемости и степень выраженности клинико-морфологических и дисбиотических изменений кишечника при ЦП и оценить их связь с проявлениями ПЭ различной степени.

Методы. Обследованы 146 пациентов с ЦП в возрасте от 20 до 70 лет (средний возраст – $54 \pm 3,1$ года), из них 94 (64%) мужчин и 52 (36%) женщины. Распределение ЦП в зависимости от класса по Чайльд-Пью и этиологии представлено в таблице 1. Группу контроля составили 96 практически здоровых лиц: 63 (66%) мужчины и 33 (34%) женщины, средний возраст которых – $52 \pm 2,9$ года. Соотношение мужчин и женщин в исследуемых группах примерно 2:1.

Критерии исключения из исследования: онкологические заболевания, болезни поджелудочной железы, желчнокаменная болезнь, воспалительные заболевания кишечника, заболевания сердечно-сосудистой и бронхолегочной системы в фазе декомпенсации. В анамнезе пациентов, включенных в исследование, отсутствовали указания на документально подтвержденную в прошлом патологию печени.

ЦП был верифицирован клиническими, лабораторными (уровень общего белка и фракций, общего билирубина и фракций, АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы, γ -ГТП, креатинина, мочевины, ПТИ), инструментальными методами исследования (ФГДС, УЗИ брюшной полости, эластометрия с помощью аппарата FibroScan («EchoSens», Франция). Для диагностики алкогольной этиологии цирроза печени использовался тест CAGE, анкета постинтоксикационных алкогольных состояний, тест «сетка LeGo». Для диагностики первичного билиарного ЦП определяли уровень ANA и AMA крови, для диагностики ЦП вирусной этиологии определялись маркеры вирусных гепатитов (HBsAg, антиHCV). Для оценки функционального состояния кишечника проводились сбор и анализ жалоб больных с кишечной диспепсией и колоноскопия с биопсией слизистой оболочки толстого кишечника с последующим морфологическим исследованием биоптата. Также всем пациентам с ЦП проводилось исследование микрофлоры кишечника на наличие дисбактериоза в соответствии с отраслевыми стандартами.

Диагностика ПЭ проводилась с участием невролога и основывалась на клинических и психометрических методах — теста связи чисел (ТСЧ). Рекомендованная норма — время выполнения теста не более 40 сек. Увеличение времени выполнения свидетельствует о наличии ПЭ. Латентная стадия ПЭ — 40-60 сек, 1, 1 стадия ПЭ — 61-90 сек, 2 стадия — 91-120 сек, 3 стадия (прекома) — 121-150 сек, 4 стадия (кома) — более 150 сек. В диагностике энцефалопатии исключали сосудистую, травматическую, опухолевую причины в ходе детального неврологического обследования с применением компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии, электроэнцефалографии.

Математическую обработку результатов исследования проводили с помощью статистического пакета программ «EXCEL» и «STATISTICA». Статистическая обработка проводилась с использованием показателей критерия достоверности Стьюдента и Манн-Уитни. Данное исследование проводилось на базе 5-й городской клинической больницы г. Саратова в гастроэнтерологическом отделении.

Таблица 1

Распределение циррозов печени в зависимости от класса по Чайльд-Пью и этиологии

Этиология ЦП, n=50	Класс ЦП по Чайльд-Пью, n=146			
	Класс А,	Класс В,	Класс С,	Всего
Алкогольный	12	12	12	36
Первичный билиарный	6	6	3	15
Криптогенный	21	23	23	67
Вирусно-алкогольный	3	3	3	9
Аутоиммунный ЦП	3	3	3	9
Вирусный	3	4	3	10
Всего	48	50	48	146

Примечание: ЦП — циррозы печени.

Результаты. В ходе клинического обследования нарушение функций кишечника при ЦП проявлялось вздутием, урчанием в животе, неустойчивостью стула, ноющими болями в околопупочной области и нижней части живота, болезненностью при пальпации поперечно-ободочной кишки. Основные симптомы кишечной диспепсии представлены в таблице 2.

Из приведенных данных видно, что симптомы кишечной диспепсии встречались чаще у больных ЦП преимущественно класса В и С по Чайльд-Пью.

В ходе эндоскопического исследования признаки поражения слизистой оболочки кишечника (СОК) были выявлены у 82% больных с ЦП различных классов. У пациентов, не имеющих клинических про-

явлений заболевания, эндоскопические признаки поражения кишечника определялись в 75% случаев, при этом чаще при ЦП класса В. Поверхностный колит, легкая ранимость слизистой кишечника были выявлены у 50 (34%) пациентов, эрозии слизистой выявлены у 12 (8%). У 45(30%) больных выявлено варикозное расширение вен прямой кишки, у 18(12%) – полипоз кишечника, у 26(18%) – патологии кишечника при эндоскопическом исследовании не выявлено. При этом отмечалось, что с утяжелением класса ЦП нарастала частота выявляемой патологии слизистой кишечника. Эндоскопические проявления поражения кишечника в зависимости от степени тяжести ЦП представлены в таблице 3.

Таблица 2

Частота встречаемости различных симптомов кишечной диспепсии у пациентов с различными классами цирроза печени

Симптомы	Пациенты с циррозами печени (%) n=50		
	Класс А n=48	Класс В n=50	Класс С n=48
Вздутие, урчание	30(62,5%)	48 (96%)*	48(100%) *
Неустойчивость стула	18 (37,5%)	39(78%)*	42(77%) *
Боли в околопупочной области и внизу живота	15 (31%)	36(72%)*	39(72%) *
Болезненность при пальпации поперечно-ободочной кишки	12 (25%)	18(36%)*	24(44%) *
Отсутствие симптомов кишечной диспепсии	6 (12,5%)	6 (12%)	0

Примечание: * показатели имеют достоверные различия ($p < 0,05$) со значениями у пациентов с ЦП класса А.

Таблица 3

Эндоскопические особенности кишечника в зависимости от степени тяжести цирроза печени

Эндоскопические признаки поражения кишечника	Пациенты циррозами печени			
	Класс А n=48	Класс В n=50	Класс С n=48	Всего n=146
Отсутствие патологии	17(35%)	8 (17%)*	1 (6%)*#	26(18%)
Поверхностный колит и легкая ранимость слизистой оболочки	9(19%)	17(34%)*	24(50%)*#	50(34%)
Эрозии слизистой	0	3(6%)*	9(19%)*#	12(8%)
Варикозное расширение вен прямой кишки	6(12,5%)	15(30%)*	24(50%)*#	45(30%)
Полипоз кишечника	3 (6%)	6 (12%)*	9 (19%)*	18(12%)

Примечание: * показатели имеют достоверные различия ($p < 0,05$) со значениями у пациентов с ЦП класса А; # показатели имеют достоверные различия ($p < 0,05$) со значениями у пациентов с ЦП класса В.

Таблица 4

Морфологическая картина изменений толстой кишки при циррозах печени

Признак	Пациенты с ЦП			
	Класс А n=48	Класс В n=50	Класс С n=48	Всего n=146
Отек слизистой	18(37,5%)	36(72%)*	48(100%)*#	102(70%)
Умеренная лимфоцитарная инфильтрация слизистой	24(50%)	36(72%)*	42(87%)*	102(70%)
Диффузный фиброз слизистой в сочетании с выраженной лимфоцитарной инфильтрацией	6(12,5%)	8(16%)	18(33%)*#	32(22%)
Хронические эрозии слизистой	1(2%)	2(4%)	6(12,5%)*#	9(6%)
Острые эрозии	1(2%)	3 (6%)*	6(12,5%)*#	10(7%)
Увеличение бокаловидных клеток СОТК с увеличением в них слизи	3(6%)	4(8%)	4(8%)	11(7,5%)
Расширение капилляров слизистой оболочки	30(62,5%)	40(80%)*	48(100%)*#	118(81%)

Примечание: ЦП — циррозы печени; * показатели имеют достоверные различия ($p < 0,05$) со значениями у пациентов с ЦП класса А; # показатели имеют достоверные различия ($p < 0,05$) со значениями у пациентов с ЦП класса В.

Морфологическая картина изменений СОК в зависимости от класса ЦП представлена в таблице 4.

При морфологическом исследовании изменения в СОК были выявлены у 146 (100%) пациентов с ЦП: отек и умеренная лимфоцитарная инфильтрация слизистой встречались у 102 (70%) пациентов, диффузный фиброз слизистой в сочетании с выраженной лимфоцитарной инфильтрацией был выявлен у 32 (22%) пациентов, хронические эрозии слизистой выявлены у 9 (6%) пациентов, острые эрозии – у 10 (7%) пациентов, у 11 (7,5%) пациентов обнаружены увеличение численности бокаловидных клеток в слизистой толстой кишки и увеличение слизи в этих клетках; расширение капилляров слизистой оболочки толстой кишки обнаружено у 118 (81%). При этом с нарастанием класса ЦП увеличивались частота и выраженность изменений в СОК.

Исследование кала на дисбактериоз у пациентов с ЦП выявило изменения биоценоза толстой кишки у 137 (94%) пациентов: 1-я степень дисбактериоза отмечена у 52 (38%) пациентов, 2-я степень – у 68 (50%), 3-я степень – у 17 (12%) пациентов, 4-й степени дисбактериоза кишечника у пациентов с ЦП в ходе нашего наблюдения выявлено не было.

Отмечено, что у больных ЦП чаще выявляются 2-я степень дисбактериоза и умеренное нарушение функций кишечника. В ходе исследования кала на дисбактериоз у пациентов с ЦП обнаружено снижение содержания кишечной палочки, уменьшалось количество бифидобактерий, лактобактерий, увеличивалось содержание энтерококков. В составе микрофлоры появлялись представители условно-патогенной флоры – клостридии, протей, золотистые стафилококки, грибы рода *Candida*.

Для определения стадии ПЭ по клиническим симптомам была использована общепринятая диагностическая шкала стадий ПЭ (модификация П.Я. Григорьева, 1992). Признаки ПЭ были выявлены у 132 (90%) пациентов с ЦП.

Наличие данных симптомов, а также результаты психометрического исследования позволили диагностировать у больных с ЦП ПЭ: латентная и 1-я стадии были диагностированы у 24 (18%), 2 стадия – у 72 (56%) пациентов с ЦП, 3 стадия – у 26 (20%), 4 стадия – у 10 (8%).

Отмечалась связь между степенью выраженности структурных изменений СОК и стадией ПЭ у обследованных нами пациентов. При латентной и 1 стадии ПЭ регистрировались минимальные изменения слизистой кишечника: морфологически выявлены изменения в виде увеличения бокаловидных клеток и слабой лимфоцитарной инфильтрации слизистой, при эндоскопическом исследовании наблюдалось варикозное расширение вен прямой кишки. У пациентов со 2 стадией ПЭ преобладали признаки хронического колита с умеренной лимфоцитарной инфильтрацией, отеком, диффузным фиброзом слизистой, единичными хроническими эрозиями слизистой, при эндоскопическом исследовании выявлялись чаще поверхностный колит, полипы толстой кишки, варикозное расширение вен прямой кишки. У пациентов с 3-4 стадиями ПЭ также имелись признаки хронического колита с умеренной или обильной лимфоцитарной инфильтрацией, диффузным фиброзом, наличием подострых и хронических щелевидных эрозий слизистой, при эндоскопическом исследовании также выявлялись чаще поверхностный колит, полипы толстой кишки, варикозное расширение вен прямой кишки.

Отмечалась связь между степенью выраженности дисбактериоза и структурными изменениями СОК. При дисбиозе 1 степени чаще отмечались минимальные изменения СОК – слабая и умеренная лимфоцитарная инфильтрация, отек слизистой, эндоскопически – варикозное расширение вен прямой кишки, поверхностный колит. При дисбактериозе 2 степени чаще выявлялась умеренная лимфоцитарная инфильтрация, отек слизистой, фиброзные изменения слизистой кишечника, при эндоскопическом исследовании диагностировался чаще поверхностный колит, реже выявлялись полипы кишечника, варикоз вен прямой кишки. При 3 степени дисбактериоза преобладали отек, обильная лимфоцитарная инфильтрация, фиброз и эрозивные изменения СОК, при эндоскопическом исследовании выявлялись поверхностный колит, полипы кишечника, расширение вен прямой кишки.

Также была выявлена зависимость между степенью выраженности дисбиотических изменений толстой кишки и стадией ПЭ у обследованных нами больных с ЦП. У пациентов с ЦП, имеющих 1 степень выраженности дисбактериоза кишечника, чаще выявлялась латентная стадия или 1 стадия ПЭ, у пациентов с преобладанием 2 степени дисбактериоза кишечника отмечалось усугубление ПЭ до 2-й стадии, у пациентов с 3-й степенью дисбактериоза кишечника чаще отмечались 3 и реже 4 стадии ПЭ.

Обсуждение. В настоящее время актуальным является вопрос изучения патогенеза, диагностики такого важного синдрома, как синдром эндогенной интоксикации, который встречается на всех этапах прогрессирования заболеваний печени и особенно выражен при ЦП. По мере прогрессирования ЦП в организме происходит накопление эндотоксинов, что способствует запуску механизмов эндотоксиновой агрессии. Одним из грозных проявлений синдрома эндогенной интоксикации становится развитие ПЭ. В патогенезе синдрома эндогенной интоксикации важную роль играет микробный фактор – экзо- и эндотоксины, основу которых составляют липополисахариды грамотрицательной микрофлоры кишечника, которая превалирует в кишечнике при ЦП.

Эндогенная интоксикация неизбежно влечет за собой ПЭ. В основе ПЭ лежит гипотеза «глии» – накопление продуктов обмена веществ в результате развития печеночно-клеточной недостаточности и портосистемного шунтирования. По данным нашего исследования при нарастании структурных изменений СОК и степени дисбиоза кишечника прогрессирует ПЭ.

Таким образом, в возникновении ПЭ имеет значение не только класс ЦП, но и степень повреждения СОК и степень дисбиоза кишечника. Это еще один механизм поражения центральной нервной системы при ЦП.

Выводы:

1. Циррозы печени сопровождаются структурными и функциональными изменениями толстой кишки, которые нарастают по мере повышения класса цирроза печени. Этиология ЦП накладывает отпечаток на структурно-функциональные изменения кишечника, но не является определяющей.

2. У 94% пациентов с циррозом печени выявлен дисбиоз кишечника.

3. Дисбиоз кишечника в сочетании с повышенной проницаемостью кишечной стенки на фоне ее структурных изменений становится дополнительным фактором риска развития печеночной энцефалопатии.

Заключение. Таким образом, с точки зрения ранней диагностики, выявление структурных и функциональных изменений толстой кишки, дисбиоза кишечника при циррозах печени, которые усугубляют развитие синдрома эндогенной интоксикации, может быть использовано для предупреждения прогрессирования и лечения печеночной энцефалопатии, что особенно важно, так как печеночная энцефалопатия является одним из важнейших факторов, определяющих прогноз заболевания при циррозах печени.

Конфликт интересов.

Данная работа выполняется в рамках запланированного диссертационного исследования на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04. – «внутренние болезни».

Библиографический список

1. Козлова И.В., Сафонова М.В. Хронические диффузные заболевания печени в общей врачебной практике. Саратов: Изд-во СГМУ, 2006. С. 68-73.
2. Ардатская М.Д., Минушкин О.Н. Современные принципы диагностики и фармакологической коррекции дисбактериоза // *Consilium medicum. Приложение гастроэнтерология*. 2006. Т. 8. № 2. С. 27-32.
3. Минушкин О.Н., Ардатская М.Д., Иконников Н.С. Метаболиты кишечной микрофлоры и печеночная энцефалопатия: использование в диагностике, прогнозировании течения и оценке лечения // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2001. №4. С. 33-40.
4. Сюткин В.Е., Волохова Р.Ю., Иваников И.О. Выявление скрытой печеночной энцефалопатии у больных циррозами печени различной этиологии и степени тяжести // *Consilium medicum*. 2007. Т. 9. №1. С. 24-29.
5. Богомолов П.О., Петраков А.В., Кузьмина О.С. Коррекция печеночной энцефалопатии: патофизиологические основы применения пребиотиков // *Трудный пациент*. 2006. №7. С. 37-40.
6. Подымова С.Д. Печеночная энцефалопатия. Клинические особенности, диагностика, лечение // *Consilium medicum. Приложение гастроэнтерология*. 2001. №3. С. 19-22.
7. Надинская М.Ю. Лечение печеночной энцефалопатии у больных циррозом с позиции доказательной медицины: мифы и реальность // *Consilium medicum*. 2006. Т. 8. № 1. С. 31-35.
8. Никитин И.Г., Сторожаков Г.И., Федоров И.Г. и др. Составление кишечной микрофлоры у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2002. №5. С. 40-43.
9. Als-Nielsen B., Koretz R.L., Kjaergard L.L., Gluud C. Branched-chain amino acids for hepatic encephalopathy (Cochrane Review) // In: *The Cochrane Library* 2004. № 1. С. 22-28.
10. Fight R.D. The neurological disorder associated with acute and chronic liver diseases // *Liver Intern* 2004 №12. P. 23-34.