

## АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПЕЧЁНОЧНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

Шаталов А. Д.<sup>1</sup>, Хацко В. В.<sup>1</sup>, Гербали О. Ю.<sup>2</sup>, Кузьменко А. Е.<sup>1</sup>, Шаталов С. А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Кафедра хирургии имени проф. Овнатаняна К. Т., Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» Минздрава России (ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России), 283003, пр. Ильича, 16, Донецк, Россия

<sup>2</sup>Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» (Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»), 295051, бул. Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

**Для корреспонденции:** Хацко Владимир Власович, д.мед.н., профессор кафедры хирургии им. проф. Овнатаняна К. Т. ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» Минздрава России, e-mail: hatsko.vv@yandex.ru

**For correspondence:** Khatsko Vladimir Vlasovich, MD, Professor of the Department of Surgery named after Prof. Ovnatanyan K. T., Donetsk State Medical University named after M. Gorky Ministry of Health of the Russian Federation, e-mail: hatsko.vv@yandex.ru

### Information about authors:

Shatalov A. D., <https://orcid.org/0009-0004-6111-4500>

Khatsko V. V., <https://orcid.org/0000-0002-4465-8109>

Gerbali O. Y., <https://orcid.org/0000-0003-3936-8323>

Kuzmenko A. E., <https://orcid.org/0009-0001-6510-5001>

Shatalov S. A., <https://orcid.org/0009-0004-7262-5197>

### РЕЗЮМЕ

В обзорной статье представлены современные подходы к патогенетическому лечению печёночной энцефалопатии. Из-за поражения центральной нервной системы при этой патологии примерно у 62% пациентов с циррозом печени наблюдается преждевременное прекращение трудовой деятельности, инвалидизация и выход на пенсию по нетрудоспособности. Показаны длительная реабилитация и санаторно-курортное лечение. В настоящее время, на основании новых методов исследования и полученных результатов, основной патогенетической моделью печёночной энцефалопатии является «гипотеза глии». Аммиак поглощается астроцитами, участвуя в реакции превращения глутамата в глутамин. Избыток глутамина вызывает тканевой отёк и разбухание астроцитов при гипераммониемии. Если мало глутамата в астроцитах, повышается активность ГАМКерических процессов.

Клиника печёночной энцефалопатии разная, но она важна для выбора оптимального лечения. Аммиачная теория энцефалопатии с гипераммониемией составляет основу современных методов лечения. На современном этапе диагностика явной печёночной энцефалопатии и способы её лечения разработаны. По российским рекомендациям, в зависимости от клиники, на первом этапе назначают лактулозу, рифаксимин, L-орнитин – L-аспартат. Спорными вопросами являются: роль аммиака в диагностике, выборе лечения явной и скрытой энцефалопатии. Необходимо продолжить исследования в этом направлении для поиска новых лекарственных препаратов. Правильная тактика ведения и лечения пациентов с печёночной энцефалопатией будет способствовать улучшению их качества жизни и благоприятному прогнозу. Поиск литературы проводили на сайтах Pubmed, Springer, eLIBRARY на русском и английском языках за период с 2016 по 2023 годы.

**Ключевые слова:** печёночная энцефалопатия, патогенез, цирроз печени, механическая желтуха, лечение.

### ACTUAL ASPECTS OF TREATMENT OF HEPATIC ENCEPHALOPATHY

Shatalov A. D.<sup>1</sup>, Khatsko V. V.<sup>1</sup>, Gerbali O. Y.<sup>2</sup>, Kuzmenko A. E.<sup>1</sup>, Shatalov S. A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Donetsk State Medical University named after M. Gorky Ministry of Health of the Russian Federation, Donetsk, Russia

<sup>2</sup>Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

### SUMMARY

The review article presents modern approaches to the pathogenetic treatment of hepatic encephalopathy. Due to damage to the central nervous system in this pathology, approximately 62% of patients with cirrhosis of the liver experience premature termination of employment, disability, and retirement due to disability. Long-term rehabilitation and resort treatment are recommended. Currently, based on new research methods and the results obtained, the main pathogenetic model of hepatic encephalopathy is the «glia hypothesis». Ammonia is absorbed by astrocytes, participating in the reaction of converting glutamate to glutamine. Excess glutamine causes tissue edema and swelling of astrocytes in hyperammonemia. If there is little glutamate in astrocytes, the activity of GABAergic processes increases. The clinic of hepatic encephalopathy varies, but it is important for choosing the optimal treatment. The ammonia theory of encephalopathy with hyperammonemia forms the basis of modern treatment methods. At the present stage, the diagnosis of overt hepatic encephalopathy and its treatment methods have been developed. According to Russian recommendations, depending on the clinic, lactulose, rifaximin, and L-ornithine – L-aspartate are prescribed at the first stage. Controversial issues

include the role of ammonia in the diagnosis and treatment of overt and latent encephalopathy. It is necessary to continue research in this direction in order to find new medicines. Proper management and treatment of patients with hepatic encephalopathy will contribute to improving their quality of life and a favorable prognosis. We conducted searches of literature published from 2016 to 2023, on the websites Pubmed, Springer, eLibrary in Russian and English.

**Key words: hepatic encephalopathy, pathogenesis, cirrhosis of the liver, mechanical jaundice, treatment.**

На современном этапе проблема печёночной энцефалопатии (ПЭ) остаётся актуальной в связи с увеличением в популяции количества больных с хроническими заболеваниями печени. Из-за поражения центральной нервной системы при ПЭ примерно у 62% таких пациентов с циррозом печени наблюдается преждевременное прекращение трудовой деятельности и выход на пенсию по нетрудоспособности. Правильная тактика ведения и лечения пациентов с ПЭ будет способствовать улучшению их качества жизни и благоприятному прогнозу.

В настоящее время количество заболеваний, осложнённых механической желтухой (МЖ), в мире неуклонно увеличивается. Чаще всего причинами МЖ являются холедохолитиаз, рубцовые стриктуры внепечёночных жёлчных протоков, стеноз большого дуоденального сосочка, эхинококкоз печени. В России ежегодно количество пациентов с МЖ увеличивается на 800000. Послеоперационная летальность от печёночной недостаточности и эндогенной интоксикации достигает 13-48% [1-3].

Частота циррозов печени в мире достигает 8-12,1%. Это заболевание является основным среди причин смерти в возрасте от 35 до 60 лет и составляет 14-32 случаев на 100000 населения. Печёночная энцефалопатия наблюдается у 42-58% больных с циррозом печени, из которых у 67-78% человек выявляют её латентную форму [3-5].

Из-за активации перекисного окисления липидов и свободных радикалов при МЖ происходит разрушение мембран клеточных и субклеточных структур. Вследствие токсемии, гипофункции органов и систем детоксикации, гипоксии тканей, олигурии и гиперазотемии прогрессирует печёочно-почечная недостаточность, вовлекается в процесс центральная нервная система [6; 7].

ПЭ представляет собой потенциально обратимый синдром нарушения функций головного мозга. Она также отражает обратимый процесс метаболической энцефалопатии. В настоящее время считают, что патогенез ПЭ тесно связан с нарушением обмена аммиака и печёночной недостаточностью. Если основное заболевание плохо лечится, у больных высокие риск рецидива и летальность [8; 3; 9; 10].

Концентрация аммиака в крови может увеличиваться из-за нарушения его переработки печенью в глутамин, а также при порто-системном шунтировании, когда кровь не проходит через печень, а сразу поступает в системный кровоток [3; 11; 12].

Печёночная недостаточность и отведение крови из печени в общий кровоток через коллатеральные сосуды являются важными предпосылками для развития синдрома ПЭ. Гепатоциты могут повреждаться фенолами, аммиаком, меркаптанами и некоторыми субстанциями, подобными гамма-аминомасляной кислоте (ГАМК). На современном этапе рассматриваются 3 гипотезы развития ПЭ: токсическая, ложных трансмиссиверов и нарушения обмена ГАМК.

Основной патогенетической моделью ПЭ является «гипотеза глии». При повышении аммиака в крови избыток глутамин вызывает разбухание астроцитов и тканевой отёк. Если мало глутамата в астроцитах, происходит нарушение его нейротрансмиссии с участием NMDA-рецепторов и выше активность ГАМКерических процессов. Эти изменения могут вызывать судорожные пароксизмы, когнитивный дефицит и другие клинические симптомы [13; 4-6].

Много факторов влияют на развитие ПЭ: избыток белка в пище; желудочно-кишечное кровотечение; инфекции; электролитный дисбаланс, ацидоз, дегидратация; нарушение функции почек; гипоксия; состояние после трансъюгулярного порто-системного шунтирования; гипогликемия; обострение хронического активного гепатита на фоне цирроза; отёк мозга; гепатоцеллюлярный рак; цирроз печени терминальной стадии [15; 16].

При подозрении на ПЭ следует провести дифференциальную диагностику с другими нарушениями функции центральной нервной системы. Токсическая (аммиачная) гипотеза лежит в основе многих современных способов лечения ПЭ. Аммиак играет роль основного токсина.

Цель работы – уточнить основные подходы к патогенетическому лечению печёночной энцефалопатии (по данным литературы) для снижения количества осложнений и летальности.

Проанализированы сведения из 23 источников отечественной и зарубежной литературы по патогенезу и комплексному лечению печёночной

энцефалопатии. Используются аналитические и синтетические методы для комплексной оценки лечения. Поиск литературы проводили на сайтах Pubmed, Springer, eLIBRARY на русском и английском языках за период с 2016 по 2023 годы, применяя ключевые слова: печёночная энцефалопатия, патогенез, цирроз печени, механическая желтуха, лечение; hepatic encephalopathy, pathogenesis, cirrhosis of the liver, mechanical jaundice, treatment.

В 2014 году Американской и Европейской ассоциациями были созданы клинические рекомендации по изучению печени и в том числе печёночной энцефалопатии, что было учтено и в российских рекомендациях 2016-го года [1]. Затем были обобщены новые работы: консенсус международного общества по изучению печёночной энцефалопатии и метаболизма азота (ISHEN) от 2020 г. [17]; обзорная статья мировых экспертов по классификации, патофизиологии и лечению ПЭ [18]; положения консенсуса экспертов Европейской ассоциации по изучению печени от 2021 г. [5]. Благодаря этому дополнены рекомендации Российского общества по изучению печени.

Общие принципы лечения ПЭ состоят в воздействии на каждое звено её патогенеза, при постоянном мониторинге за состоянием больного. По возможности следует устранить провоцирующие факторы: лечение сопутствующей инфекции, остановка кровотечения, коррекция лечения диуретиками и электролитных нарушений.

Необходимо заметить, что ни один из применяемых препаратов для лечения ПЭ до настоящего времени не имеет строгой доказательной базы из-за сложности проведения больших исследований, а также изменчивости и многогранности клинических проявлений ПЭ, отсутствия достоверных критериев интерпретации результатов [16].

При лечении ПЭ следует устранить провоцирующие факторы, соблюдать диету, назначать рациональную лекарственную терапию. Если устранить провоцирующие факторы, в 78-90% наблюдений ПЭ не прогрессирует или она излечивается [6; 19; 20; 21]. При соблюдении диеты ограничивают белковую пищу, что уменьшает образование аммиака в толстой кишке. Белка в сутки с пищей следует употреблять не более 20-30 г. Затем содержание белка в пище увеличивают на 10 г каждые 3 дня до потребления каждый день 1 г на 1 кг массы тела [19].

По рекомендациям American Association for the Study of Liver Diseases and European Association for the Study of the Liver (AASLD / EASL) – Американской ассоциации по изучению заболеваний печени и Европейской ассоциации по изучению печени, ежедневное потребление белка – в пределах 1,2-1,5 г/кг [3;

9]. Пищу необходимо принимать небольшими порциями, без длительных периодов голодания. У больных с циррозом печени высокий уровень метаболизма, поэтому ограничивать белок ниже необходимого уровня нежелательно. Сейчас приём белка не ограничивают. Но при тяжёлой степени ПЭ белок уменьшают до 20-40 г/сут. [6].

Растительные и молочные белки предпочтительны. Курицу и рыбу рекомендуют добавлять к растительным белкам [3; 9; 22].

По современным данным [4; 18], потеря мышечной массы влияет на риск развития энцефалопатии. При активном мышечном катаболизме высвобождается много глутамина, он под действием глутаминазы расщепляется с образованием аммиака, что приводит к гипераммониемии.

Пища, обогащенная аминокислотами (валин, лейцин, изолейцин), является эффективной и лучше усваивается. При этом происходит усиление детоксикации аммиака в скелетных мышцах, увеличивается мышечная масса. По рекомендациям AASLD / EASL, эти аминокислоты следует принимать в качестве дополнительного средства лечения больных с ПЭ [3].

Эффективное лечение ПЭ основывается не только на особенностях патогенеза, но невозможно без учёта разных вариантов течения и степени тяжести заболевания. Патогенетическое медикаментозное лечение включает 3 группы лекарственных средств [19; 6].

1. Препараты для снижения уровня аммиака:
  - а) с целью снижения образования аммиака в толстой кишке – лактулоза, антибиотики, пробиотики;
  - б) для увеличения детоксикации в печени аммиака – орнитин-альфа-кетоглутарат и др.;
  - в) для связывания аммиака в крови – натрия фенил-ацетат, натрия бензоат;
2. Для снижения тормозных процессов в центральной нервной системе - флумазенил.
3. Лекарства с разнообразным механизмом действия (цинк, аминокислоты - валин, лейцин, изолейцин).

Лактулоза и лактитол являются невсасываемыми дисахаридами. Лактулоза (Порталак, Дюфалак) оказывает осмотический послабляющий эффект, кишечные бактерии её гидролизуют в молочную кислоту. Кроме того, она saniрует толстую кишку, препятствует всасыванию аммиака и аминокислотных соединений, расщеплению глутамин в слизистой оболочке кишки. Из-за подавления активности аммонифицирующих бактерий кишечной палочки, повышается уровень неаммонифицирующих лактобацилл (пребиотический эффект). Препарат снижает концентрацию ионов аммония в крови на 25-50%, уменьшает выраженность ПЭ

и диспепсии, улучшает психическое состояние пациентов.

В последнее время доказано, что лактулоза хорошо предотвращает повторные эпизоды явной ПЭ [22]. В качестве начальной дозы лактулозу назначают по 15-20 мл каждые 12 ч, с увеличением дозы для достижения мягкого стула 2 раза в день. При тяжёлой ПЭ вводят 300 мл сиропа на 700 мл воды через назогастральную трубку или в клизме каждые 3 – 4 часа, а после выхода из комы – 2-3 раза в день. При длительной диарее следует наблюдать за тем, чтобы не было дегидратации и электролитного дисбаланса [23; 6].

Рифаксимин является невсасывающимся антибиотиком, уменьшает образование токсинов (и аммиака) в толстой кишке. Он действует как на аэробов, так и на анаэробов, угнетает аммонийную бактериальную микрофлору кишечника [17]. Рифаксимин назначают по 200-400 мг 2-3 раза в сутки в течение 5-7 (до 14) дней [23; 9].

Из других антибиотиков применяют неомидин и метронидазол кратковременно, так как длительное назначение вызывает побочные эффекты [3].

При применении антибиотиков и пробиотиков для уменьшения аммониеобразования в толстой кишке бывают побочные эффекты в виде метеоризма, дисбактериоза, диареи, что может привести к утяжелению клинических симптомов и метаболических нарушений [19; 6].

По рекомендациям AASLD и EASL, целесообразно сочетание рифаксимины и лактулозы для поддержания ремиссии у пациентов.

Hudson M. et al. [23] отметили положительные результаты при длительном лечении ПЭ (в течение 6 и более месяцев) лактулозой и/или рифаксимином.

Орнитин – альфа – кетоглутарат, L-орнитин-L-аспаргат (LOLA) и Орнилатекс снижают уровень аммиака путём утилизации аммонийных групп в орнитиновом цикле синтеза мочевины. Эти препараты способствуют выработке соматотропного гормона и инсулина, нормализации кислотно-щелочного состояния организма, улучшают белковый обмен. Их нельзя применять при почечной недостаточности, так как они выводятся с мочой через цикл мочевинообразования, они могут вызывать тошноту, рвоту, аллергические реакции [20; 16; 21].

Схема применения ЛОЛЫ – капельное внутривенное введение 20-30 г препарата в течение 7-14 дней с последующим переходом на приём per os 9-18 г/сут. [3; 21].

Рандомизированные клинические исследования в 2019 году [21] показали, что внутривенное введение ЛОЛЫ в дозе 20-40 мг в сутки в течение 1 недели, по сравнению с плацебо, улучшало психический статус больных с циррозом печени в

3,22 раза, уменьшало проявления энцефалопатии и снижало уровень аммиака. В эффективности лечения ПЭ ЛОЛА не уступает рифаксимины и лактулозе. Внутривенное введение ЛОЛЫ позволяет отличить явную, тяжёлую форму ПЭ от других форм энцефалопатии, так как эффект от этого препарата развивается очень быстро – в виде улучшения сознания.

Натрия фенилацетат и натрия бензоат (США) связывают аммиак в русле крови, он в виде гиппуровой кислоты обезвреживается и выводится с мочой. Препараты не зарегистрированы для применения в РФ.

Флумазенил является антагонистом бензодиазепиновых рецепторов, его применяют в лечении ПЭ, так как у больных повышен уровень бензодиазепинов (стимуляторов ГАМК-рецепторов) в ткани мозга. Но у препарата короткий период полураспада, поэтому после прекращения приёма препарата признаки ПЭ могут быстро рецидивировать [9].

В некоторых случаях уменьшают клинические проявления ПЭ аминокислоты с разветвлённой цепью, ингибиторы глутаминазы (неомидин), пробиотики, альбумин [16; 22].

Пероральный приём лактулозы хорошо рекомендовал себя для вторичной профилактики ПЭ, хотя рандомизированных исследований не было [16].

При печёночной коме и отёке мозга лечение проводят в отделении интенсивной терапии более высокими дозами вышеуказанных препаратов. Трансплантация печени у пациентов с рецидивирующей ПЭ увеличивает среднюю 5-летнюю выживаемость более 72%. Показанием к пересадке печени является рецидивирующая, устойчивая к терапии, явная ПЭ на фоне печёночной недостаточности [3; 6; 9].

При тотальных портокавальных шунтах существует большой риск развития ПЭ, при селективных шунтах и физиологическом мезопортальном шунте этот риск снижается [9].

Новые терапевтические мишени, которые находятся в стадии оценки, включают поглотители аммиака (орнитин фенилацетат) и модуляцию микробиоты кишечника (трансплантация фекальной микробиоты) [7].

Таким образом, лечение печёночной энцефалопатии должно быть направлено на устранение провоцирующих факторов и основные звенья патогенеза заболевания, с соблюдением рациональной диеты. До сих пор наиболее эффективного медикаментозного средства для лечения ПЭ нет. Лечение должно быть ранним и комплексным. Нет единого подхода к проблеме лечения энцефалопатии у больных с МЖ. Согласно российским рекомендациям, основными лекарственными пре-

паратрами для лечения ПЭ на первом этапе являются лактулоза, рифаксимин и L-орнитин – L-аспартат. Необходимо продолжить исследования в направлении поиска новых более эффективных, лекарственных средств и их комбинаций. Возможно применение препаратов с нейропротекторной и антиоксидантной активностью, с модуляцией микробиоты кишечника.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare that there is no conflict of interest.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Ивашкин В. Т., Маевская М. В., Павлов Ч. С., Федосьина Е. А. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению осложнений цирроза печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016;26(4):71-102.
- Павлов Ч. С., Дамулин И. В., Ивашкин В. Т. Печёночная энцефалопатия: патогенез, клиника, диагностика, терапия. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016;(1):44-53.
- Никонов Е. Л., Аксёнов В. А. Печёночная энцефалопатия. Доказательная гастроэнтерология. 2017;6(4):25-31.
- Маевская М. В. Печёночная энцефалопатия: вопросы, актуальные для клинической практик. Медицинский совет. 2021;15:104-108. doi:10.21518/2079-701X-2021-15-104-108.
- Garcia-Pagan J. C., Francoz C., Montagnese S., Senzolo M., et al. Management of the major complications of cirrhosis: Beyond guidelines. *Journal of Hepatology*. 2021;75(1 Suppl.):135-146. doi:10.1016/j.hep.2021.01.027.
- Подымова С. Д. Новые подходы к патогенезу, клинике, лечению печёночной энцефалопатии. *Терапевтический архив*. 2021;93(2):236-242. doi:10.26442/00403660.2021.02.200613.
- Alsahhar Jamil S., Rahimi Robert S. Updates on the pathophysiology and therapeutic targets for hepatic encephalopathy. *Current Opinion in Gastroenterology*. 2019;35(3):145-154. doi:10.1097/MOG.0000000000000527.
- Вьючнова Е. С., Бабина С. М. Дифференциальная диагностика и лечение печёночной энцефалопатии. *Consilium Medicum*. 2017;19(8):84-88. doi:10.26442/2075-1753.19.8.84-88.
- Маргарян С. Р., Митупов З. Б., Разумовский А. Ю. Печёночная энцефалопатия после операций портосистемного шунтирования. *Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова*. 2023;(7):57-65. doi:10.17116/hirurgia.202307157.
- Wang A. J., Peng A. P., Li B. M. et al. Natural history of covert hepatic encephalopathy: observational study. *World Journal of Gastroenterology*. 2017;23(34):6321-6329. doi:10.3748/wjg.v23.i.34.6321.
- Мельдеханов Т. Т., Иманбекова Ж. А., Куттыбаев А. Д., Терликбаева Г. А. Печёночная энцефалопатия: когнитивная дисфункция, клинические проявления, патогенез, патофизиологические принципы лечения. *Вестник Казахского Национального медицинского университета*. 2019;(1):45-52.
- Butterworth R. F. Hepatic encephalopathy in cirrhosis: Pathology and Pathophysiology. *Drugs*. 2019;79(Suppl. 1):17-21. doi:10.1007/s.40265-018-1017-0.
- Сиволап Ю. П. Профилактика и лечение печёночной энцефалопатии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2017;117(10):144-147. doi:10.17116/jnevro2017117101144-147.
- Shalimar R., Sheikh M. F., Mookerjee R. P. et al. Prognostic role of ammonia in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2019;70(3):982-994. doi:10.1002/hep.30534.
- Жданов С. В., Гандалеева М. Т., Кобзева С. И., Терешкова М. А. Прогнозирование печёночной энцефалопатии после оперативных вмешательств. *Научный вестник здравоохранения Кубани*. 2018;60(6):61-66.
- Полухина А. В., Хайменова Т. Ю., Винницкая Е. В. Печёночная энцефалопатия: проблема фармакотерапии. *Медицинский совет*. 2018;3:43-48.
- Bajaj J. S., Lauridsen M., Tapper E. B. et al. Important unresolved question in the management of hepatic encephalopathy: an ISHEN Consensus. *American Journal of Gastroenterology*. 2020;115(7):989-1002. doi:10.14309/ajg.0000000000000603.
- Rose S. F., Amodio P., Bajaj J. S. et al. Hepatic encephalopathy: novel insights into classification, pathophysiology and therapy. *Journal of Hepatology*. 2020;73(6):1526-1547. doi:10.1016/j.jhep.2020.07.013.
- Лапо Е. И., Исаева Н. В., Пахомова Р. А. и др. Печёночная энцефалопатия при механической желтухе, особенности патогенеза, клиники, диагностики и лечения. *Современные проблемы науки и образования*. 2016;(5). URL:<https://science-education.ru/ru/article/view?id=25425>. (Дата обращения: 12.05.2025).
- Максимова Е. В., Кляритская И. Л. Печёночная энцефалопатия, диагностика, дифференциальная диагностика и терапия при помощи орнитина. *Consilium Medicum*. 2018;20(12):110-116. doi:10.26442/20751753.2018.12.000019.

21. Goh E. T., Stokes C. S., Sidhu S. S. et al. L – ornithine – L – aspartate for prevention and treatment of hepatic encephalopathy in people with cirrhosis. *Cochrane Database Systematic Reviews*. 2018;5(5):CD012410. doi:10.1002/14651858.cd012410.pub 2.

22. Showerass D. L., Durk A. P., Jalan R., et al. How to diagnose and manage hepatic encephalopathy: a consensus statement on roles and responsibilities beyond the liver specialist. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2016;28(2):146-152.

23. Hudson M., Schuckmann M. Long-term management of hepatic encephalopathy with lactulose and / or rifaximin: a review of the evidence. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2019;(31):334-350. doi:10.1097/MEG0000000000001311.

#### REFERENCES

1. Ivashkin V. T., Maevskaya M. V., Pavlov Ch. S., Fedosina E. A. et al. Treatment of liver cirrhosis complications: Clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Coloproctology*. 2016;26(4):71-102. (In Russ.).

2. Pavlov Ch. S., Damulin I. V., Ivashkin V. T. Hepatic encephalopathy: pathogenesis, clinic, diagnosis, therapy. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Coloproctology*. 2016;(1):44-53. (In Russ.).

3. Nikonov E. L., Aksyonov V. A. Hepatic encephalopathy. *Evidence-based gastroenterology*. 2017;6(4):25-31. (In Russ.).

4. Maevskaya M. V. Hepatic encephalopathy: issues relevant to clinical practice. *Medical Council*. 2021;15:104-108. (In Russ.). doi:10.21518/2079-701X-2021-15-104-108.

5. Garcia-Pagan J. C., Francoz C., Montagnese S., Senzolo M., et al. Management of the major complications of cirrhosis: Beyond guidelines. *Journal of Hepatology*. 2021;75(1 Suppl.):135-146. doi:10.1016/j.jhep. 2021.01.027.

6. Podymova S. D. New approaches to the pathogenesis, clinic, and treatment of hepatic encephalopathy. *Therapeutic archive*. 2021;93(2):236-242. (In Russ.). doi:10.26442/00403660.2021.02.200613.

7. Alsahhar Jamil S., Rahimi Robert S. Updates on the pathophysiology and therapeutic targets for hepatic encephalopathy. *Current Opinion in Gastroenterology*. 2019;35(3):145-154. doi:10.1097/MOG.0000000000000527.

8. Vyuchnova E. S., Babina S. M. Differential diagnosis and treatment of hepatic encephalopathy.

*Consilium Medicum*. 2017;19(8):84-88. (In Russ.). doi:10.26442/2075-1753.19.8.84-88.

9. Margaryan S. R., Mitupov Z. B., Razumovskij A. Yu. Hepatic encephalopathy after portosystemic bypass surgery. *Surgery. Journal by N. I. Pirogov*. 2023;(7):57-65. (In Russ.). doi:10.17116/hirurgia202307157.

10. Wang A. J., Peng A. P., Li B. M. et al. Natural history of covert hepatic encephalopathy: observational study. *World Journal of Gastroenterology*. 2017;23(34):6321-6329. doi:10.3748/wjg.v 23.i 34.6321.

11. Meldehanov T. T., Imanbekova Zh. A., Kuttybaev A. D., Terlikbaeva G. A. Hepatic encephalopathy: cognitive dysfunction, clinical manifestations, pathogenesis, pathophysiological principles of treatment. *Bulletin of the Kazakh National Medical University*. 2019;(1):45-52. (In Russ.).

12. Butterworth R. F. Hepatic encephalopathy in cirrhosis: Pathology and Pathophysiology. *Drugs*. 2019;79(Suppl. 1):17-21. doi:10.1007/s40265-018-1017-0.

13. Sivolap Yu. P. Prevention and treatment of hepatic encephalopathy. *S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;117(10):144-147. (In Russ.). doi:10.17116/jnevro2017117101144-147.

14. Shalimar R., Sheikh M. F., Mookerjee R. P. et al. Prognostic role of ammonia in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2019;70(3):982-994. doi:10.1002/hep.30534.

15. Zhdanov S. V., Gandaleeva M. T., Kobzeva S. I., Tereshkova M. A. Prognosis of hepatic encephalopathy after surgical interventions. *Scientific bulletin of Kuban healthcare*. 2018;60(6):61-66. (In Russ.).

16. Poluhina A. V., Hajmenova T. Yu., Vinnickaya E. V. Hepatic encephalopathy: the problem of pharmacotherapy. *Medical advice*. 2018;3:43-48. (In Russ.).

17. Bajaj J. S., Lauridsen M., Tapper E. B. et al. Important unresolved question in the management of hepatic encephalopathy: an ISHEN Consensus. *American Journal of Gastroenterology*. 2020;115(7):989-1002. doi:10.14309/ajg.0000000000000603.

18. Rose S. F., Amodio P., Bajaj J. S. et al. Hepatic encephalopathy: novel insights into classification, pathophysiology and therapy. *Journal of Hepatology*. 2020;73(6):1526-1547. doi:10.1016/j.jhep.2020.07.013.

19. Lapo E. I., Isaeva N. V., Pahomova R. A. et al. Hepatic encephalopathy in case of mechanical jaundice, features of pathogenesis, clinic, diagnosis and treatment. *Modern problems of science and education*. 2016;(5). URL: [https:// science-education](https://science-education).

ru/ru/article/view?id=25425. (Accessed 12.05.2025). (In Russ.).

20. Maksimova E. V., Klyaritskaya I. L. Hepatic encephalopathy, diagnosis, differential diagnosis and therapy with ornithine. *Consilium Medicum*. 2018;20(12):110-116. (In Russ.). doi:10.26442/20751753.2018.12.000019.

21. Goh E. T., Stokes C. S., Sidhu S. S. et al. L – ornithine – L – aspartate for prevention and treatment of hepatic encephalopathy in people with cirrhosis. *Cochrane Database Systematic Reviews*. 2018;5(5):CDO12410. doi:10.1002/14651858.cd012410.pub2.

22. Showerass D. L., Durk A. P., Jalan R. et al. How to diagnose and manage hepatic encephalopathy: a consensus statement on roles and responsibilities beyond the liver specialist. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2016;28(2):146-152.

23. Hudson M., Schuckmann M. Long-term management of hepatic encephalopathy with lactulose and / or rifaximin: a review of the evidence. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2019;(31):334-350. doi:10.1097/MEG0000000000001311.

Подписано в печать 27.06.2025 г.

Дата выхода в свет (вставит типография)

Формат 60x84/8. Печать офсетная.

Усл. печ. л. 8,5. Тираж 27 экземпляров.

Распространяется бесплатно. Отпечатано в Издательском доме  
ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»

Адрес типографии: 295051, г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7