

ПЕЧЕНОЧНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ:

ПРОБЛЕМА ФАРМАКОТЕРАПИИ

В статье представлены современные положения о патогенезе печеночной энцефалопатии, а также краткий обзор методов терапии. Приведен анализ доказательной базы эффективности препаратов L-орнитина-L-аспартата. Приводятся клинические наблюдения, свидетельствующие в пользу положительного влияния внутривенного применения препарата Орниталекс у больных с клинически значимыми проявлениями печеночной энцефалопатии.

Ключевые слова: печеночная энцефалопатия, цирроз печени, L-орнитин-L-аспартат.

A.V. POLUKHINA, PhD in medicine, T.Yu. KHAIMENOVA, PhD in medicine, E.V. VINNITSKAYA, MD
 Loginov Moscow Clinical Scientific Center on the basis of the Central Research Institute of Gastroenterology
 HEPATIC ENCEPHALOPATHY: FEATURES OF PHARMACOTHERAPY

The article presents contemporary views on the hepatic encephalopathy pathogenesis, as well as a brief overview of the therapy methods. It provides a review of the evidence-base for the efficacy of L-ornithine L-aspartate preparations. Clinical findings support the positive effect of intravenous administration of Ornilatex in patients with clinically significant manifestations of hepatic encephalopathy.

Keywords: hepatic encephalopathy, liver cirrhosis, L-ornithine L-aspartate.

ВВЕДЕНИЕ, АКТУАЛЬНОСТЬ

Печеночная энцефалопатия (ПЭ) определяется как развитие общемозговой симптоматики на фоне тяжелого заболевания печени вследствие печеночной недостаточности или наличия порто-системного шунтирования и может иметь широкий спектр клинических проявлений – от минимальных вплоть до тяжелых (кома).

ПЭ представляет собой одно из наиболее серьезных осложнений цирроза печени любой этиологии, существенно снижает качество жизни как самих пациентов, так и родственников больных в связи с необходимостью постоянного ухода и контроля за их состоянием.

Коррекция печеночной энцефалопатии до сегодняшнего дня остается нерешенной задачей и требует большого объема медицинской помощи на протяжении длительного времени [1].

Анализ литературных данных свидетельствует об отсутствии строгой доказательной базы эффективности того или иного препарата, используемого для лечения данного симптомокомплекса. Трудности лечения обусловлены в первую очередь сложностью патогенеза энцефалопатии, который в настоящее время изучен не до конца.

Помимо патогенетических моментов, немаловажную роль играет и отсутствие четких критериев диагностики и классификации ПЭ, зачастую наличие сопутствующих возможных причин энцефалопатии (токсическое воздействие при алкогольном поражении печени, нарушение мозговой микроциркуляции и т.п.). Все эти факторы лежат в основе низкой стандартизации терапии ПЭ по сравнению с другими осложнениями цирроза печени и существенно снижают эффективность лечения и ухудшают прогноз.

Сложности классификации и отсутствие эффективных инструментов для определения степени энцефалопатии существенно затрудняют адекватную оценку эффективности лечения и, как следствие, препятствуют проведению клинических исследований в этой области [2].

ПЭ представляет собой одно из наиболее серьезных осложнений цирроза печени любой этиологии, существенно снижает качество жизни как самих пациентов, так и родственников больных в связи с необходимостью постоянного ухода и контроля за их состоянием

Распространенность ПЭ коррелирует с тяжестью цирроза печени и является важным показателем декомпенсации. Латентная печеночная энцефалопатия крайне сложна для диагностики, что существенно затрудняет определение истинной распространенности данного осложнения. По данным различных источников, на момент постановки диагноза ЦП печеночная энцефалопатия встречается в 10–14% случаев (16), у пациентов после трансъюгулярного внутрипеченочного порто-системного шунтирования – до 50% [3, 4].

По имеющимся данным, эпизоды ПЭ на разных этапах лечения встречаются у 30–40% больных с ЦП. Латентная ПЭ встречается у большинства пациентов с ЦП (до 80%) [5–7].

Клиническая картина печеночной энцефалопатии многообразна и может проявляться в виде неврологической или психиатрической симптоматики – от минимальных проявлений вплоть до комы [8, 9].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Латентная энцефалопатия может протекать незаметно как для самого больного, так и для окружающих и выявляться только при использовании специализированных методик: психометрических тестов, электрофизиологических методов и др. [10, 11].

На начальных этапах заболевания может наблюдаться прогрессирующее изменение личности в виде проявления раздражительности, агрессии или, наоборот, апатии, сонливости, которое может быть не распознано больным и родственниками и трактоваться как особенности характера, связанные с переживанием по поводу болезни. По мере развития заболевания изменения личности становятся заметными для родственников и окружающих, в дальнейшем могут появляться и другие нарушения сознания в виде дезориентации в месте и времени, резкого снижения памяти, спутанности сознания, психомоторного возбуждения или заторможенности и ступора. Характерным признаком ПЭ является нарушение цикла «сон – бодрствование» в виде сонливости днем и бессонницы ночью [12].

Классификация ПЭ сложна в первую очередь по причине отсутствия четких критериев диагностики того или иного симптома, возможного наличия сопутствующих факторов развития энцефалопатии (атеросклеротическое поражение БЦА, алкоголь и др.)

Многочисленные моторные нарушения также могут явиться следствием ПЭ: гиперрефлексия либо, наоборот, снижение глубоких сухожильных рефлексов, выявление положительного рефлекса Бабинского. Реже можно наблюдать очаговую неврологическую симптоматику или судороги: в этих случаях требуется проведение тщательной дифференциальной диагностики с целью исключить сопутствующую неврологическую патологию [13, 14].

Негативный миоклонус вследствие потери постурального тонуса, больше известный как астериксис, или «порхающий» тремор, также нередко встречается при ПЭ, хотя и не является ее патогномоничным симптомом [15].

Одной из характерных особенностей течения ПЭ является развитие так называемой печеночной миелопатии вплоть до развития параплегии: моторные нарушения в этом случае значительно превосходят психические проявления, что следует учитывать при проведении дифференциальной диагностики с психическими заболеваниями.

Активно обсуждаются вопросы обратимости ПЭ на фоне терапии или трансплантации печени: общепринято, что ПЭ – обратимое явление, однако в последние годы появляются данные, свидетельствующие о том, что длительное токсическое воздействие аммиака может приводить к необратимым изменениям головного мозга, что проявляется отсутствием ответа на стандартную терапию и атрофией вещества ГМ на вскрытии [16]. Отмечено также сохранение некоторых проявлений ПЭ в отдельных

случаях после проведения ТП, что также заставляет усомниться в полной обратимости ПЭ. В любом случае требуется проведение целенаправленных, хорошо организованных исследований в этом направлении [17].

КЛАССИФИКАЦИЯ

ПЭ подразделяют в зависимости от причины (на фоне ОПН, вследствие порто-системного шунта, вследствие ЦП), по степени тяжести (латентная, стадии 1, 2, 3, 4), по характеру течения (эпизодическая, рецидивирующая, персистирующая), в зависимости от наличия провоцирующего фактора (неспровоцированная, спровоцированная) [18].

Классификация ПЭ сложна в первую очередь по причине отсутствия четких критериев диагностики того или иного симптома, возможного наличия сопутствующих факторов развития энцефалопатии (атеросклеротическое поражение БЦА, алкоголь и др.). Разная степень выраженности различных симптомов также существенно затрудняет диагностику и оценку степени энцефалопатии, в т. ч. на фоне терапии.

ДИАГНОСТИКА

Диагноз печеночной энцефалопатии врач устанавливает, опираясь на клинические проявления, данные инструментальных методов обследования, результаты использования различных тестов и шкал, наиболее популярным из которых является использование критериев West-Haven (табл. 1) [8].

Следует отметить, что использование вышеупомянутых критериев и других методик является в значительной мере субъективным и зависит не только от опыта врача, проводящего обследование, но и от множества других факторов: исходного интеллектуального и социального уровня пациента, недостатка сна, окружающей обстановки и пр., поэтому результаты обследования одного пациента разными специалистами в разное время могут существенно различаться, особенно при незначительно выраженной ПЭ.

В случае более тяжелой ПЭ и развития таких симптомов, как моторные нарушения, дезориентация пациента, астериксис, спутанность сознания уже более достоверно свидетельствуют в пользу диагноза [19]. Тем не менее выявление у пациента определенных психических или неврологических симптомов и наличие ЦП еще не позволяют диагностировать у него ПЭ, т. к. данный симптомокомплекс может быть обусловлен другими факторами и сопутствующими заболеваниями. Поэтому до настоящего времени ПЭ остается своего рода диагнозом исключения [20].

ПАТОГЕНЕЗ

Патогенез печеночной энцефалопатии многогранен и до конца не изучен. Согласно общепринятой теории, ключевой мишенью при развитии патологического процесса является астроглия: нарушение водно-электролитного

баланса и осмотические нарушения приводят к отеку астроцитов, нарушению межклеточного взаимодействия нейронов, клеток эндотелия и астроцитов. Вследствие отека астроглии нарушаются ее функциональные свойства, в результате изменяется проницаемость гематоэнцефалического барьера, нарушается функционирование ионных каналов и, как следствие, страдает передача нервных импульсов [21].

Нарушение осмотического баланса клеток приводит к их гипергидратации и отеку головного мозга. Среди других факторов, вызывающих гипергидратацию астроцитов, называют гипонатриемию, изменение концентрации бензодиазепинов, цитокинов и ряда других биологически активных веществ, неадекватную диуретическую терапию. Важно подчеркнуть, что степень гипергидратации астроцитов определяет не только выраженность клинических проявлений ПЭ, но и ее обратимость.

Другим патогенетическим звеном в развитии ПЭ является токсическое воздействие на клетки головного мозга различных токсических веществ вследствие снижения детоксицирующей функции печени и развития портосистемного шунтирования [21].

Общеизвестно, что ключевым звеном в данном процессе является аммиак: он образуется в большом количестве в толстой кишке в результате распада белка и мочевины под действием кишечной флоры. Именно поэтому санация кишечника имеет такое значение в вопросах терапии ПЭ. Другим механизмом образования аммиака является его образование в скелетных мышцах при физи-

ческой нагрузке, синтез в печени, почках, тонком кишечнике. В норме аммиак подвергается процессам детоксикации в печени в ходе синтеза мочевины и глутамина: одной из причин гипераммониемии, помимо портосистемного шунтирования и сброса крови в системный кровоток, является нарушение синтеза мочевины и глутамина вследствие печеночной недостаточности. Таким образом, из-за избыточного накопления аммиака в крови и нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера реализуется его нейротоксическое действие, избыточное поступление в ГМ ароматических аминокислот, что приводит к неадекватной нейротрансмиссии [22].

ЛЕЧЕНИЕ

Общие принципы терапии ПЭ заключаются в воздействии на каждое звено патогенеза данного осложнения. общепринято начинать лечение ПЭ на стадии явных проявлений, однако в ряде случаев латентная или минимальная ПЭ также требует пристального внимания, мониторинга и терапевтического воздействия. Так, например, субклинические проявления энцефалопатии могут влиять на вождение автомобиля, производительность труда и когнитивные функции.

Обязательным этапом терапии ПЭ является выявление и по возможности устранение провоцирующих факторов: остановка кровотечения, лечение сопутствующей инфекции, пересмотр тактики диуретической терапии, коррекция электролитных нарушений.

Таблица 1. Критерии West-Haven и клиническое описание

	Описание	Критерии	Комментарий
Минимальная ПЭ	Психометрические или нейропсихологические изменения, выявленные при тестировании скорости психомоторной реакции/исполнительных функций, или нейрофизиологические изменения без клинических признаков изменений психики	Отклонения, полученные в результате проведения стандартных психометрических или нейропсихологических тестов среди пациентов, не имеющих клинических проявлений ПЭ	Нет универсальных критериев для диагностики. Используются местные стандарты медицинской помощи и опыт лечащего врача
1-я стадия	<ul style="list-style-type: none"> Небольшие нарушения ориентирования. Эйфория или тревога. Снижение концентрации внимания. Сложность выполнения операций по арифметическому сложению или вычитанию. Изменения ритма сна 	Несмотря на удовлетворительную ориентированность во времени и пространстве (см. ниже), при клиническом осмотре пациентов или при их осмотре опекунами выявляются некоторые нарушения когнитивных/поведенческих функций	Клиническая картина различна
2-я стадия	<ul style="list-style-type: none"> Летаргия или апатия. Дезориентация во времени. Очевидные изменения личности. Неадекватное поведение. Диспраксия. Астериксис 	Дезориентация во времени (по крайней мере три из нижеперечисленных временных параметров пациенты указывают неправильно: дату, день недели, месяц, время года или год) ± другие упомянутые симптомы	Явная. Клиническая картина различна, но в определенной степени воспроизводима
3-я стадия	<ul style="list-style-type: none"> Сонливость, вплоть до ступора. Реакция на раздражители. Спутанность сознания. Выраженная дезориентация. Неадекватность поведения 	Дезориентация также в пространстве (по крайней мере три из нижеперечисленных места пациенты указывают неправильно: страну, штат [или регион], город или место пребывания) ± другие упомянутые симптомы	Клиническая картина в определенной степени воспроизводима
4-я стадия	Кома	Пациент не реагирует даже на болевые раздражители	Кома. Коматозное состояние, как правило, воспроизводимо

В отношении медикаментозной терапии важно подчеркнуть, что ни один из используемых на сегодняшний день препаратов не имеет строгой доказательной базы, причем это говорит не столько об их низкой эффективности, сколько о сложности проведения масштабных, правильно организованных клинических исследований ввиду многогранности и изменчивости проявлений ПЭ, сложности количественной оценки эффективности терапии, отсутствия четких критериев интерпретации результатов проводимых исследований [18].

Тем не менее следует выделить основной перечень терапевтических агентов, длительно и достаточно успешно применяемых в лечении ПЭ. К ним относятся: невоспалительные дисахариды, кишечные антисептики (или системные антибиотики), аминокислоты с разветвленной цепью, L-орнитин-L-аспартат (LOLA) [23].

В качестве препарата первой линии при развитии у пациента ПЭ давно и успешно используется лактулоза, что обеспечивает санацию толстой кишки и минимизирует воздействие продуктов жизнедеятельности микрофлоры толстой кишки на ЦНС. Прием препарата начинают с 25 мл каждые 12 ч, критерием эффективности является наличие мягкого стула 2–3 раза в сутки. В дальнейшем следует проводить коррекцию режима приема и дозировок индивидуально до достижения требуемого эффекта. Сравнительный анализ эффективности лактулозы и лактозы (назначают при непереносимости лактулозы) свидетельствует не в пользу последней [24].

При отсутствии эффекта от терапии следует пересмотреть диагноз, а также еще раз исключить возможное наличие провоцирующих факторов (инфекция, кровотечение и т. д.).

Другой группой препаратов, рекомендуемой для лечения ПЭ, являются антибактериальные средства, среди которых препаратом выбора является рифаксимин. По результатам клинических исследований эффективность препарата достоверно превышает плацебо, а также сопоставима либо выше в сравнении с системными антибиотиками [25]. Назначается в комплексной терапии с лактулозой.

В некоторых случаях обоснованно использование аминокислот с разветвленной цепью перорально (доказано уменьшение клинических проявлений ПЭ на фоне их приема), пробиотиков, ингибиторов глутаминазы (неомицин), альбумина [18, 26–28].

Для вторичной профилактики ПЭ широко используется и хорошо себя зарекомендовал длительный пероральный прием лактулозы, несмотря на то, что широкомасштабных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований не проводилось.

Давно и успешно используются препараты L-орнитина-L-аспартата как для перорального, так и парентерального приема [29].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 62 пациента с декомпенсированным циррозом печени различной этиологии, явлениями портальной гипертензии, проходивших стационарное лече-

ние в Московском клиническом научно-практическом центре им. А.С. Логинова. Всем пациентам проводилось комплексное обследование, включавшее в себя определение функциональных проб печени, показателей протромбинового индекса и МНО, белковых фракций, клинического анализа крови; ультразвуковое исследование органов брюшной полости; эзофагогастродуоденоскопию.

В исследование не включены пациенты, имеющие сопутствующую неврологическую или психиатрическую патологию. Диагностика печеночной энцефалопатии проводилась на основании подробной беседы с пациентом, а также проведения теста связи чисел до и после курса терапии (табл. 2).

Таблица 2. Симптомы печеночной энцефалопатии

Проявление	До терапии
Нарушение сна	58%
Снижение внимания	100%
Снижение памяти	71%
Нейромышечные нарушения (тремор, изменение почерка)	89%
Средний показатель теста связи чисел	118 с

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Пациенты старше 55 лет составили 57%, преобладали женщины, средний возраст больных составил 58,8 года. Распределение пациентов в зависимости от этиологии ЦП было следующим: 28 пациентов с ЦП алкогольной этиологии, 23 – с ЦП НСВ-этиологии, 3 – с ЦП в исходе неалкогольной жировой болезни печени, 1 пациент с ЦП неуточненной этиологии.

Данные пациентов представлены в таблице 3.

Таблица 3. Исходные данные пациентов

Данные по пациентам (среднее значение ± стандартное отклонение)	Всего пациентов, n (%)
n (%)	62 (100)
Мужчины, n (%), средний возраст $53 \pm 9,36$ года	21 (33,8)
Женщины, n (%), средний возраст $61 \pm 6,72$ года	41 (66,2)
Возраст (лет)	$58,8 \pm 11,5$
ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$)	$32,9 \pm 5,9$
ГГТП (МЕ/л)	$68,1 \pm 59,8$
АЛТ (МЕ/л)	$48,1 \pm 51,1$
АСТ (МЕ/л)	$39,1 \pm 32,4$
Глюкоза (ммоль/л)	$9,9 \pm 6,5$
Холестерин (ммоль/л)	$5,58 \pm 1,11$
Триглицериды (ммоль/л)	$2,21 \pm 1,21$

Пациенты получали терапию по показаниям: диуретическую, антибактериальную, гепатопротекторную, альбумин в качестве профилактики кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода. С целью лечения ПЭ все пациенты получали Орниталекс внутривенно капельно в дозе 20 г/сут в течение 10 дней.

В качестве препарата первой линии при развитии у пациента ПЭ давно и успешно используется лактулоза, что обеспечивает санацию толстой кишки и минимизирует воздействие продуктов жизнедеятельности микрофлоры толстой кишки на ЦНС

Имеет значение, что уже после второй инфузии многие пациенты отметили улучшение общего самочувствия, уменьшение общей слабости и нарушений сна.

После окончания курса парентерального введения препарата всем пациентам повторно проведена оценка степени энцефалопатии, по результатам которой отмечен положительный результат теста связи чисел у 78% пациентов, а также улучшение клинической симптоматики ПЭ и самочувствия пациентов (табл. 4).

Наши собственные результаты лечения ПЭ с применением Орниталекса сопоставимы с общемировым опытом: эффективность L-орнитина-L-аспартата (Орниталекс) доказана в широкомасштабных клинических исследованиях с качественным дизайном, что следует из анализа литературных данных как русскоязычных, так и англоязычных ресурсов [30].

Так, в 2011 г. представлены данные 34 пациентов с циррозом печени, которые были поделены на 2 равные группы: 17 пациентов получали L-орнитин-L-аспартат в гранулах. Результаты оценки явлений ПЭ, приведенные после двухнедельного курса терапии, продемонстрировали эффективность препарата по сравнению с группой плацебо. Повышения уровней мочевины и креатинина в группе пациентов, получавших L-орнитин-L-аспартат, зарегистрировано не было [31].

В 2010 г. опубликованы результаты другого двойного слепого плацебо-контролируемого исследования по

Таблица 4. Оценка степени энцефалопатии после окончания курса терапии Орниталексом

Проявление	До терапии	После 10-дневного курса
Нарушение сна	58%	24%
Снижение внимания	100%	56%
Снижение памяти	71%	42%
Нейромышечные нарушения (тремор, изменение почерка)	89%	46%
Средний показатель теста связи чисел	118 с	87 с

ОРНИЛАТЕКС®

Очищение на высоте

Орнитин. Концентрат для приготовления раствора для инфузий 500 мг/мл 10 мл №10



Эффективное средство для лечения печени



- In vivo образует два активных метаболита: аспартат и орнитин
- Нормализует повышенную концентрацию аммиака в организме при заболеваниях печени
- Активирует орнитиновый цикл образования мочевины
- Улучшает белковый обмен при заболеваниях, требующих парентерального питания
- Производится из Европейской субстанции высокого качества

Регистрационный номер: ЛП-002691 от 31.10.2014
Отпускается по рецепту врача.
Перед применением ознакомьтесь с инструкцией.

Реклама



оценке эффективности парентерального введения L-орнитина-L-аспартата в терапии ПЭ с участием 40 пациентов. Степень ПЭ оценивали до и после курса терапии с использованием психометрических тестов, критической частоты мерцания; также оценивалась концентрация аммиака в периферической крови.

Анализ публикаций, посвященных исследованию эффективности и безопасности L-орнитина-L-аспартата, свидетельствует об эффективности препарата в отношении уменьшения клинических проявлений ПЭ, а также снижения концентрации аммиака

Пациенты были разделены на 2 группы, имеющие сопоставимые исходные характеристики. Улучшение показателей психометрических тестов среди получавших L-орнитин-L-аспартат статистически значимо превышало таковое в группе плацебо. Уровень аммиака снизился в группе пациентов, получавших препарат, в то

время как в контрольной группе отмечено незначительное повышение [32].

Анализ публикаций, посвященных исследованию эффективности и безопасности L-орнитина-L-аспартата, свидетельствует об эффективности препарата в отношении уменьшения клинических проявлений ПЭ, а также снижения концентрации аммиака [33].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наш собственный опыт, а также результаты многочисленных российских и зарубежных исследований свидетельствуют об эффективности Орниталекса как для лечения, так и для первичной и вторичной профилактики ПЭ. Препарат обладает хорошим профилем переносимости и безопасности, что, несомненно, позволяет назначать его широкой группе пациентов с циррозом печени различной этиологии, в т. ч. для купирования эпизодов тяжелой ПЭ.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Rakoski MO, McCammon RJ, Piette JD, Iwashyna TJ, Marrero JA, Lok AS et al. Burden of cirrhosis on older Americans and their families: analysis of the health and retirement study. *Hepatology*, 2012, 55: 184-191.
- Kaplan PW, Rossetti AO. EEG patterns and imaging correlations in encephalopathy: encephalopathy part II. *J Clin Neurophysiol*, 2011, 28: 233-251.
- Papathodoridis GV, Goulis J, Leandro G, Patch D, Burroughs AK. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt compared with endoscopic treatment for prevention of variceal rebleeding: a metaanalysis. *Hepatology*, 1999, 30: 612-622.
- Nolte W, Wiltfang J, Schindler C, Munke H, Unterberg K, Zumhasch U et al. Portosystemic hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in patients with cirrhosis: clinical, laboratory, psychometric, and electroencephalographic investigations. *Hepatology*, 1998, 28: 1215-1225.
- Groeneweg M, Moerland W, Quero JC, Krabbe PF, Schalm SW. Screening of subclinical hepatic encephalopathy. *J Hepatol*, 2000, 32: 748-753.
- Sharma P, Sharma BC, Puri V, Sarin SK. Critical flicker frequency: diagnostic tool for minimal hepatic encephalopathy. *J Hepatol*, 2007, 47: 67-73.
- Bajaj JS. Management options for minimal hepatic encephalopathy. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2008, 2: 785-790.
- Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT. Hepatic encephalopathy: definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congress of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology*, 2002, 35: 716-721.
- Cordoba J. New assessment of hepatic encephalopathy. *J Hepatol*, 2011, 54: 1030-1040.
- Amodio P, Montagnese S, Gatta A, Morgan MY. Characteristics of minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis*, 2004, 19: 253-267.
- McCreagh M, Cordoba J, Vessey G, Blei AT, Randolph C. Neuropsychological characterization and detection of subclinical hepatic encephalopathy. *Arch Neurol*, 1996, 53: 758-763.
- Montagnese S, De Pitta C, De Rui M, Corrias M, Turco M, Merkel C et al. Sleep-wake abnormalities in patients with cirrhosis. *Hepatology*, 2014, 59: 705-712.
- Delanty N, French JA, Labar DR, Pedley TA, Rowan AJ. Status epilepticus arising de novo in hospitalized patients: an analysis of 41 patients. *Seizure*, 2001, 10: 116-119.
- Prabhakar S, Bhatia R. Management of agitation and convulsions in hepatic encephalopathy. *Indian J Gastroenterol*, 2003, 22: S54-S58.
- Weissenborn K, Bokemeyer M, Krause J, Ennen J, Ahl B. Neurological and neuropsychiatric syndromes associated with liver disease. *AIDS*, 2005, 19: S93-S98.
- Victor M, Adams RD, Cole M. The acquired (non Wilsonian) type of chronic hepatocerebral degeneration. *Medicine*, 1965, 44: 345-396.
- Bajaj JS, Schubert CM, Heuman DM, Wade JB, Gibson DP, Topaz A et al. Persistence of cognitive impairment after resolution of overt hepatic encephalopathy. *Gastroenterology*, 2010, 138: 2332-2340.
- Печеночная энцефалопатия при хронических заболеваниях печени: практические рекомендации Европейской ассоциации по изучению болезней печени и Американской ассоциации по изучению болезней печени, 2014 год. *J Hepatol*, 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2014.05.042> / Hepatic encephalopathy in chronic liver diseases: Clinical Practical Guidelines of the European Association for the Study of Liver Diseases and the American Association for the Study of Liver Diseases, 2014. *J Hepatol*, 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2014.05.042>.
- Montagnese S, Amodio P, Morgan MY. Methods for diagnosing hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a multidimensional approach. *Metab Brain Dis*, 2004, 19: 281-312.
- Prakash R, Mullen KD. Mechanisms, diagnosis and management of hepatic encephalopathy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2010, 7: 515-525.
- Jones EA. Pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Clin Liver Dis*, 2000 May, 4(2): 467-85.
- Pathogenesis of Hepatic Encephalopathy: Role of Ammonia and Systemic Inflammation. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, 2015 Mar, 5(Suppl 1): S7.
- Luo M, Guo JY, Cao WK. Inflammation: A novel target of current therapies for hepatic encephalopathy in liver cirrhosis. *World J Gastroenterol*, 2015 Nov 7, 21(41): 11815-24.
- Patidar KR, Bajaj JS. Covert and overt hepatic encephalopathy: diagnosis and management. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2015 Nov, 13(12): 2048-61.
- Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, Poordad F, Neff G, Leevy CB, et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med*, 2010, 362: 1071-1081.
- Gluud LL, Dam G, Borre M, Les I, Cordoba J, Marchesini G et al. Lactulose, rifaximin or branched chain amino acids for hepatic encephalopathy: what is the evidence? *Metab Brain Dis*, 2013, 28: 221-225.
- Ventura-Cots M, Arranz JA, Simcín-Talero M, Torrens M, Blanco A, Riudor E et al. Safety of ornithine phenylacetate in cirrhotic decompensated patients: an open-label, dose-escalating, single-cohort study. *J Clin Gastroenterol*, 2013, 47: 881-887.
- Shawcross DL, Dunk AA, Jalan R, et al. How to diagnose and manage hepatic encephalopathy: a consensus statement on roles and responsibilities beyond the liver specialist. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2016 Feb, 28(2): 146-52.
- Bai M1, Yang Z, Qi X, Fan D, Han G. L-ornithine-L-aspartate for hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastroenterol Hepatol*, 2013 May, 28(5): 783-92. doi: 10.1111/jgh.12142.
- Stauch S, Kircheis G, Adler G, Beckh K, Ditschuneit H, Görtelmeyer R, Hendricks R, Heuser A, Karoff C, Malferttheiner P, Mayer D, Rösch W, Steffens J. Oral L-ornithine-L-aspartate therapy of chronic hepatic encephalopathy: results of a placebo-controlled double-blind study. *J Hepatol*, 1998 May, 28(5): 856-64.
- Ndraha S, Hasan I, Simadibrata M. The effect of L-ornithine-L-aspartate and branch chain amino acids on encephalopathy and nutritional status in liver cirrhosis with malnutrition. *Acta Med Indones*, 2011 Jan, 43(1): 18-22.
- Schmid M, Peck-Radosavljevic M, König F, Mittermaier C, Gangl A, Ferenci P. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of intravenous L-ornithine-L-aspartate on postural control in patients with cirrhosis. *Liver Int*, 2010 Apr, 30(4): 574-82.
- Pérez Hernández JL, Higuera de la Tijera F, Serralde-Zúñiga AE, Abdo Francis JM. Critical analysis of studies evaluating the efficacy of infusion of L-ornithine-L-aspartate in clinical hepatic encephalopathy in patients with liver failure. *Ann Hepatol*. 2011 Jun, 10(Suppl 2): S66-9.