

ПОРТОСИСТЕМНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ: МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ

Портосистемная энцефалопатия (ПСЭ) является нейро-психологическим синдромом, ассоциированным с нарушением многих метаболических факторов. Статья является обзором литературы, в котором обсуждаются современные теории патогенеза ПСЭ, основанные на роли различных факторов (аммиака, короткоцепочечных жирных кислот, ложных нейротрансмиттеров, эндогенных бензодиазепинов). Первостепенная роль отводится аммиаку.

Ключевые слова: цирроз печени, портосистемная энцефалопатия.

Hepatic (portal-systemic) encephalopathy is a neuropsychologic syndrome associated with multifactorial metabolic disruption. An intensive bibliographic review was composed using MEDLINE and Current Contents data base. Several physiopathogenic theories have been proposed (ammonia, mercaptans, short chain fatty acids, false neurotransmitters, gamma-aminobutyric acid, endogenous benzodiazepines), although the predominant causative agent appears to be ammonia. Key words: hepatic cirrhosis, portal-systemic encephalopathy.

Портосистемная (печеночная) энцефалопатия представляет собой синдромокомплекс потенциально обратимых психических и неврологических проявлений на фоне имеющегося заболевания печени [8, 21]. У больных циррозом печеночная энцефалопатия является результатом комбинации печеночной дисфункции и портосистемного шунтирования с преобладанием второго, в связи с чем в современной литературе как правило используется термин «портосистемная энцефалопатия» (ПСЭ), предложенный в 1954 г. S. Sherlock и соавт. [21]. В МКБ-10 в рубрике K72 существует термин «Печеночная энцефалопатия». ПСЭ отмечается у 50-80% больных циррозом, включая случаи, когда отклонения определяются только психометрическими тестами [22, 25]. В области гепатологии ПСЭ – наиболее интенсивно изучаемая проблема, о чем свидетельствует количество публикаций (в базе PubMed/MEDLINE – около 6100), тематика российских и международных научных мероприятий. Основными направлениями исследований в этой области являются уточнение патогенеза ПСЭ, разработка методов диагностики, оптимизация контроля. Патогенез ПСЭ при циррозе печени не вполне ясен, и различные теории были преимущественно популярны в разные периоды исследования этой проблемы. Большинство гипотез основывалось на экспериментальных исследованиях моделей ПСЭ или посмертных исследованиях ткани мозга больных с ПСЭ. В последнее десятилетие благодаря развитию методов прижизненного исследования головного мозга – магниторезонансной спектроскопии (МРС), позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) [9, 23] – были получены новые данные о механизмах ПСЭ. Ведущая роль в настоящее время отводится нарушениям гомеостаза астроцитов и доказанной считается гипотеза глии [8, 18]. При портосистемном шунтировании в системном кровотоке больного циркулируют токсины, которые являются азотистыми и способны проникать через гемато-энцефалический барьер [16]. Специфический токсин не установлен – в качестве кандидатов признаются аммиак, роль которого наиболее доказана, а также меркаптаны, фенолы, короткоцепочечные жирные кислоты, субстанции, подобные g-аминомасляной кислоте (ГАМК) и бензодиазепинам [3, 6, 10, 16, 25, 26]. Основным объектом воздействия токсинов

являются не нейроны, а астроглия, ведущим механизмом – индуцированная токсинами дисфункция астроцитов: в астроцитах нарушается экспрессия ключевых белков и ферментов включая моноаминоксидазу В и глутаминсинтетазу, функции периферических бензодиазепиновых рецепторов, синтез некоторых нейрональных протеинов – моноаминоксидазы А и NO-синтетазы [8, 13]. Морфологически при ПСЭ обнаруживаются изменения астроцитов Альцгеймера II типа [18].

ПСЭ при циррозе печени в отличие от печеночной энцефалопатии при острой печеночной недостаточности (ОПН) не сопровождается клиническими признаками отека мозга, однако в последние годы методом МРС установлено, что и в этом случае речь идет об отеке – гидратации астроцитов [15, 23]. Небольшое увеличение содержания воды в астроцитах может уже иметь важные функциональные последствия в виде развития ПСЭ, не смотря на отсутствие клинически явного повышения внутричерепного давления. У здоровых людей система регуляции содержания воды в клетках хорошо приспособлена к противодействию гидратации клеток. И, наоборот, у больных циррозом осмолитная система нарушена [28]. Использование тонких методов визуализации мозга (МРС) позволило выявить метаболические изменения – истощение запасов мио-инозитола и увеличение глутамина. Мио-инозитол является органическим осмолитом в астроцитах: органические осмолиты играют решающую роль в регуляции клеточного объема [17]. Количество мио-инозитола уменьшается при аккумуляции глутамина, что в свою очередь является следствием гипераммониемии, следовательно, астроциты разбухают в присутствии аммиака [4]. Спектр подозреваемых факторов все время расширяется. Недавно было показано, что гидратации астроцитов способствуют гипонатриемия, ряд нейротрансмиттеров и бензодиазепины, цитокины, а также уменьшение содержания осмолитов – например, таурина, а-глицерофосфорилхолина, некоторых аминокислот [сводные данные S. vom Dahl и соавт., 28]. При появлении факторов, провоцирующих ПСЭ (кровотечение, инфекции, диуретики, нарушения состава электролитов и др.), дисбаланс астроцитного объема и изменение глиальной функции в зависимости от гидратации станут клинически очевидными. Эта нестабильная ситуация может объяснить быструю динамику эпизодов ПСЭ и причину тяжелого отека мозга со смертельным исходом, которая иногда может развиваться в терминальной стадии цирроза [28]. Таким образом, повышение гидратации астроцитов, т.е. отек мозга небольшой степени, является главным событием при развитии ПСЭ – нарушение функции астроцитов ведет к снижению интерглиального буферного потенциала, расстройству глио-нейрональных коммуникаций и проявляется синдромом ПСЭ. [15]. Кроме того, исследованиями при ПСЭ были показаны атрофия головного мозга (компьютерная томография), нарушение регионального церебрального кровотока (фотонная эмиссионная компьютерная томография), повышение проницаемости гемато-энцефалического барьера, нарушение нейротрансмиссии [сводные данные R. Jalan и соавт., 16]. Результатами этого являются увеличение проницаемости гематоэнцефалического барьера, изменение активности ионных каналов, нарушение процессов нейротрансмиссии и обеспечения нейронов макроэргическими соединениями, что клинически проявляется симптомами ПСЭ.

Обсуждается ведущая роль различных факторов, с учетом которых формируются современные подходы к лечению ПСЭ.

Аммиак. Исторически рассматривается как наиболее значимый и хорошо изученный фактор развития ПСЭ. Большинство исследований роли аммиака

относится к 60-70-м годам, в настоящее время количественное его определение в крови считается рутинным тестом. В последние годы получены дополнительные доказательства его участия в генезе ПСЭ.

Так, с помощью ПЭТ установлен повышенный транспорт аммиака через гемато-энцефалический барьер у больных циррозом с ПСЭ, причем газообразный аммиак (NH_3) плазмы крови лучше коррелирует со степенью ПСЭ, чем ионизированный (NH_4^+) [20]. Доказано, что аммиак в головном мозге вступает в реакцию с астроцит-специфическим энзимом – глутамин-синтетазой; при ПСЭ возрастает содержание глутамина в астроцитах, что увеличивает степень их гидратации, а в тяжелых случаях, особенно при ОПН, способствует отеку головного мозга [1]. В свете современных представлений о роли глии показано, что экспозиция культуры астроцитов в растворе аммиака воспроизводит многие морфологические и функциональные характеристики ПСЭ, включая астроцитоз II типа Альцгеймера [18], а нейрохимические механизмы токсического действия аммиака связаны с подавлением нейротрансмиссии и нейро-астроцитного метаболического и энергетического снабжения [4, 24].

Важная роль отводится провоцирующим факторам ПСЭ, и основные из них связаны с усилением продукции аммиака [16]. Известно несколько механизмов повышения аммиака у больных циррозом печени, и ведущим является усиление продукции его уреазопродуцирующей кишечной микрофлорой. Инфекции, в том числе спонтанный бактериальный перитонит, инфекции мочевыводящих путей, наряду с микрофлорой кишечника становятся причиной повышенной продукции аммиака из-за уреазной активности некоторых бактерий. Начиная с 1993 г., когда были опубликованы результаты первого исследования G.P. Gubbins и соавт., которые показали участие инфекции *H. pylori* в формировании ПСЭ [14], обсуждается роль аммиака, образующегося в желудке уреазопродуцирующим *H. pylori*. К настоящему времени в отношении этого вопроса имеются немногочисленные исследования, авторы которых получили противоречивые результаты в отношении воздействия *H. pylori* на ПСЭ, ее параметры (уровень аммиака, электроэнцефалограмма, психометрические тесты), а также эрадикационную терапию (данные базы PubMed/MEDLINE, табл. 1).

Результаты исследования *H. pylori* при циррозе печени

Авторы	n	% инфицирования при циррозе	Влияние <i>H. pylori</i>		Эффективность эрадикации
			на уровень аммиака	на ПСЭ	
Gubbins G.P. и соавт. (1993)	273	69 (79 при ПСЭ)	да		
Ito S. и соавт. (1995)	2		да	да	да
Quero J.C. и соавт. (1995)	10				да
Plewis J.N. и соавт. (1997)	20		нет		нет
Miyaji H. и соавт. (1997)	50	37,5	да		да
Dasari B.M. и соавт. (1998)	55	67		да	
Zullo A. и соавт. (1999)	47		нет	нет	нет
Pfeifer B. и соавт. (1999)	30				да
Vasconez C. и соавт. (1999)	62	52	нет	нет	нет
Shimamoto C. и соавт. (2000)	86		да		
Huber M. и соавт. (2001)	132	36	нет		нет
Scotiniotis I.A. и соавт. (2001)	69	20			нет
Miquel J. и соавт. (2001)	37	59	нет		нет
Calvet X. и соавт. (2001)	205			нет	

Контролируемые исследования эффективности эрадикации *H. pylori* при ПСЭ не известны. Не смотря на то, что к настоящему времени накоплены многие факты о связи *H. pylori* и ПСЭ, на ключевые вопросы этой проблемы – 1) роль *H. pylori* в формировании ПСЭ; 2) вклад *H. pylori* в гипераммониемию; 3) целесообразность эрадикационной терапии с целью коррекции ПСЭ – ответы не получены.

Хотя гипераммониемия является наиболее доказанным причинным фактором развития ПСЭ, а уменьшение продукции аммиака кишечной микрофлорой (использование неабсорбируемых антибиотиков и дисахаридов) или усиление его инкорпорации в мочевины и глютамин (с помощью орнитина) – главными подходами к лечению ПСЭ, тем не менее исследователи этой проблемы признают наличие ограничений для признания его в качестве единственной причины ПСЭ: плохая корреляция уровня аммиака со степенью энцефалопатии, а также концентрацией аммиака в сыворотке артериальной/венозной крови и цереброспинальной жидкости, наличие случаев ПСЭ не смотря на нормальную концентрацию аммиака, отсутствие нервно-психических нарушений у части пациентов с высоким его уровнем, неоднозначный эффект аммиака на функции центральной нервной системы – скорое возбуждение, очень слабый эффект на ЭЭГ острой гипераммониемии, спровоцированной приемом аммония цитрата [3, 6, 16, 25].

ГАМК-бензодиазепины. Первое сообщение о роли субстанций, подобных ГАМК и бензодиазепинам, в развитии ПСЭ появилось в 1982 г.: Schafer D.F. и Jones E.A. обнаружили эндогенные бензодиазепины у больных циррозом печени с ПСЭ [26]. Некоторые содержащиеся в пище (например, пшенице и картофеле) и продуцируемые кишечной флорой (бактериями и грибами) субстанции подобны ГАМК и бензодиазепинам («эндоzepины»): предполагается, что при циррозе печени они плохо утилизируются, аккумулируются в крови, проникают через гемато-энцефалический барьер в мозг, реагируют с комплексом высокоаффинных ГАМК-бензодиазепиновых рецепторов – так называемым «ГАМК-бензодиазепиновым рецепторным комплексом», что обуславливает развитие ПСЭ. В последующие годы было выполнено значительное количество исследований, авторы большинства из которых в эксперименте и клинике при печеночной энцефалопатии, ассоциированной с ОПН, и у больных циррозом с ПСЭ обнаружили эндогенные бензодиазепины в плазме и цереброспинальной жидкости, установили корреляцию их уровня и степени ПСЭ (данные базы PubMed/MEDLINE, табл. 2).

Таблица 2

Результаты исследования эндогенных бензодиазепинов			
Авторы	n	Метод	Роль бензодиазепинов
Lavoie J. и соавт. (1990)	20	Радиорецепторный	Да
Mullen K.D. и соавт. (1990)	15	Радиорецепторный	Да
Kretz F.J. и соавт. (1991)	21	Радиорецепторный	Да
Macdonald G.A. и соавт. (1997)	9	Радиорецепторный	Да
Perney P. и соавт. (1998)	80	Радиорецепторный	Нет (возможна при приеме препаратов)
Avalone R. и соавт. (1998)	113	Высоко эффективная жидкостная хроматография (HPLC), масс-спектроскопия	Да
Barbaro G. и соавт. (1998)	527	HPLC, масс-спектроскопия	Да (у отдельных больных)
Venturini I. и соавт. (2001)	58	HPLC	Да

В результате были сделаны выводы, что: 1) уровень лигандов бензодиазепиновых рецепторов повышен в мозге в экспериментальных моделях и у больных с ПСЭ, однако большинство из них не идентифицировано; 2) уровень лигандов в мозге не достаточен для развития тяжелой ПСЭ, в том числе комы; 3) ответ на антагонисты бензодиазепиновых рецепторов в эксперименте и у больных всегда неполный; 4) имеются субтипы рецепторов с различной чувствительностью к отдельным антагонистам [10].

Интерес к эндогенным бензодиазепинам возрос с установлением роли гидротации глии в генезе ПСЭ [12, 23] и открытием двух типов бензодиазепиновых рецепторов – центральных и периферических [19]. Рецепторы «периферического типа» в мозге локализируются в астроцитах, и предполагается их участие в механизмах нейрон-астроцитного взаимодействия [22]. Экспрессия именно этих рецепторов расценивается в качестве причины характерных изменений астроцитов при портосистемном шунтировании [7]. Кроме того, известно, что активация рецепторов приводит к усилению синтеза нейростероидов и других нейрон-активных веществ, которые, являясь агонистами ГАМК-бензодиазепиновых рецепторов, имеют

отношение к нейрон-астроцитным коммуникациям, что может вызывать ингибирующий эффект в отношении ЦНС и способствовать развитию ПСЭ [12].

В процессе исследования роли эндогенных бензодиазепинов началось изучение высокоселективного антагониста ГАМК-бензодиазепиновых рецепторов флумазенила, относительно эффектов которого сделаны выводы: 1) воздействует на бензодиазепиновые рецепторы; 2) не обладает собственной активностью в терапевтических дозах; 3) отличается высокой специфичностью и аффинностью к рецепторам; 4) медленно метаболизируется; 5) не токсичен; 6) в некоторых случаях может быть использован для купирования ПСЭ [22, 29]. В базах данных The Cochrane Hepato-Biliary Group Controlled Trials Register и The Cochrane Controlled Trials Register (Cochrane Review, 2001) содержатся сведения о 12 рандомизированных контролируемых исследованиях, которые позволили заключить, что флумазенил: 1) не оказывает достоверного эффекта в отношении реверсии печеночной энцефалопатии или выживаемости пациентов; 2) однако способствует достоверному уменьшению степени печеночной энцефалопатии у части пациентов с циррозом печени с хорошим прогнозом; 3) может применяться у части больных хроническими заболеваниями печени с печеночной энцефалопатией, однако не может быть рекомендован как рутинное средство [6].

Ложные нейротрансмиттеры. Гипотеза основана на главенствующей роли печени в трансформации аминокислот: в 1971 г. Fischer J.E. и Baldessarini R.J. предположили, что ПСЭ является результатом образования ложных нейротрансмиттеров вследствие нарушения баланса ароматических и разветвленных аминокислот [11]. При нарушении функции печени изменяется нормальное соотношение аминокислот: повышение ароматических (фенилаланина, тирозина, триптофана) и снижение разветвленных лейцина, изолейцина и валина. Эти группы аминокислот дополняют друг друга в транспортных системах гемато-энцефалического барьера. Повышение церебральной концентрации ароматических аминокислот ингибирует тирозингидролазу, что приводит к подавлению биосинтеза нормальных нейротрансмиттеров – допамина и норадреналина – и продукции ложных – b-фенилэтанолamina, октопамина, тирамина. Результатом этого является неэффективная нейротрансмиссия, проявляющаяся энцефалопатией. Предполагается также, что ложные нейротрансмиттеры могут продуцироваться в кишечнике и при нарушении функции печени либо наличии порто-системных шунтов попадать в мозг и становиться причиной церебральной дисфункции. Настоящая гипотеза легла в основу одного из главных направлений лечения ПСЭ – применения разветвленных аминокислот при нарушении толерантности больного к пищевому белку.

Помимо этого обсуждается роль отложения избытка марганца в базальных ганглиях головного мозга [6], а также нарушения различных нейротрансмиттерных систем – в качестве кандидатных обсуждаются системы аммиака, глутаматная, допаминавая, опиоидная, серотониновая, гистаминовая, катехоламинавая и ГАМК-системы. ПСЭ рассматривается как результат нарушения баланса нейротрансмиттеров ингибиторного (например, ГАМК) и возбуждающего (глутаматного) типа с преобладанием первых [сводные данные R.F. Butterworth, 7]. Существуют доказательства роли нарушения церебрального кровотока [16], энергетического снабжения [24].

Заключение

Анализ литературных данных показывает, что в настоящее время отсутствует специальный отдельный фактор патогенеза ПСЭ. Существует множество доказательств мультифакториального генеза развития ПСЭ. Доказано прямое взаимодействие повышенного уровня аммиака и комплекса ГАМК-бензодиазепиновых рецепторов, индуцированная аммиаком повышенная чувствительность периферических бензодиазепиновых рецепторов [13]. Возрастание концентрации аммиака способствует продукции нейростероидов с ингибиторными свойствами, которые имеют отношение к усилению ГАМК-нейротрансмиссии [11]. Дополнительным доказательством роли нескольких нейротрансмиттерных систем может служить исследование эффективности коррекции печеночной энцефалопатии комбинацией антагонистов бензодиазепиновых (флумазенила) и опиоидных рецепторов (наллоксона) [7]. Наконец многие факторы – в том числе аммиак, бензодиазепины и другие нейротрансмиттеры, аминокислоты, цитокины, электролиты – оказывают влияние на астроциты, отек, дисфункция которых в конечном счете и рассматривается в качестве непосредственной причины ПСЭ [4, 12, 15, 23, 28].

Хотя ни одна из теорий и ни один из факторов удовлетворительно не объясняют механизмы развития ПСЭ, однако они рационализируют подходы к лечению, которыми являются: 1) снижение уровня аммиака; 2) воздействие на ГАМК-бензодиазепиновые рецепторы; 3) восстановление баланса аминокислот и продукции нейротрансмиттеров.

Отсутствие единой причины и доказательство роли многих факторов повышают актуальность изучения условий развития ПСЭ с целью оптимизации ее контроля.

ЛИТЕРАТУРА

1. Albrecht J., Dolinska M. Glutamine as a pathogenic factor in hepatic encephalopathy // *J. Neurosci. Res.* – 2001. – Vol. 65. – P. 1-5.
2. Als-Nielsen B., Kjaergard L.I., Gluud C. Benzodiazepine receptor antagonists for acute and chronic hepatic encephalopathy (Cochrane Review) // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2001. – Vol. 4. – CD002798.
3. Ammonia and GABA-ergic neurotransmission: Interrelated factors in the pathogenesis of hepatic encephalopathy / A.S. Basile, E.A. Jones E.A. // *Hepatology.* - 1997. - Vol. 25. - P.1303-1305.
4. Ammonia-induced brain edema and intracranial hypertension on rats after portacaval anastomosis / A.T. Blei, S. Olafsson, G. Therrien, R.F. Butterworth // *Hepatology.* – 1994. – Vol. 19. – P. 1437-1444.
5. Bender A.S., Norenberg M.D. Effect of benzodiazepines and neurosteroids on ammonia-induced swelling in cultured astrocytes // *J. Neurosci. Res.* – 1998. – V. 54. – P.673-680.
6. Blei A.T., Cordoba J. Hepatic encephalopathy // *Am. J. Gasrtroenterol.* – 2001. – Vol. 96. – P. 1968-1976.
7. Butterworth R.F. Portal-systemic encephalopathy: a disorder of multiple neurotransmitter system // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 1994. – Vol. 368. – P. 79-88.
8. Butterworth R.F. The astrocytic (“peripheral-type”) benzodiazepine receptor: a role in the pathogenesis of portal-systemic encephalopathy // *Neurochemi. Int.* – 2000. – Vol. 36. – P.411-416.
9. Cerebral 1H MR spectroscopy and neuropsychologic status of patients with hepatic encephalopathy / M.A. Thomas, A.Huda, B. Guze et al. // *Am. J. Roentgenol.* 1998. – Vol. 171. – P. 1123-1130.
10. Do benzodiazepine ligands contribute to hepatic encephalopathy? / E.A. Jones, A.S.

- Basile, C. Yurdaydin, P. Skolnick // *Adv. Exp. Biol. Med.* – 1993. – Vol. 341. – P. 57-69.
11. Fischer J.E., Baldessarini R.J. False neurotransmitters and hepatic failure // *Lancet.* – 1971. – Vol. 2. – P.75-80.
12. Haussinger D., Gerok W. Role of the cellular hydration state for cellular function: physiological and pathophysiological aspects // *Adv. Exp. Med. Biol.* 1994. – Vol. 368. – P. 33-44.
13. Hazell A.S., Butterworth R.F. Hepatic encephalopathy: an update of pathophysiologic mechanisms // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* – 1999. – Vol. 222. – P. 99-112.
14. Helicobacter pylori is a risk factor for hepatic encephalopathy in acute alcoholic hepatitis: the ammonia hypothesis revised. The Veterans Administration Cooperative Study Group № 275 / G.P. Gubbins, T.E. Moritz, L.S. Marsano et al. // *Am. J. Gastroenterol.* – 1993. – Vol. 88. – P.1906 - 1910.
15. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: a clinical manifestation of low grade cerebral edema? / D. Haussinger, G. Kircheis, R. Fischer et al. // *J.Hepatol.* – 2000. – Vol. 32. – P.1035-1038.
16. Jalan R., Hayes P.C. Hepatic encephalopathy and ascites // *Lancet.* – 1997. - Vol. 350. – P.1309 - 1315.
17. Multinuclear NMR spectroscopy studies on NH₄Cl-induced metabolic alterations and detoxification processes in primary astrocytes and glioma cells / C. Zwingmann, A. Brand, C. Richter-Landsberg, D. Leibfritz D. // *Dev. Neurosci.* – 1998. – Vol. 20. – P. 417-426.
18. Norenberg M.D. Astroglial dysfunction in hepatic encephalopathy // *Metab. Brain Dis.* – 1998. – Vol. 13. – P. 319-335.
19. Papadopoulos V. Peripheral-type benzodiazepine/diazepam binding inhibitor receptor: biological role in steroidogenic cell function // *Endocrine Rev.* – 1990. – Vol. 14. – P. 222-240.
20. Partial pressure of ammonia versus ammonia in hepatic encephalopathy / L. Kramer, B. Tribl, A. Gendo et al. // *Hepatology.* – 2000. – Vol. 31. – P. 30-34.
21. Portal-systemic encephalopathy. Neurological complications of liver disease / S. Sherlock, W.H.J. Summerskill, L.P. White, E.A. Phear // *Lancet.* – 1954. – Vol. 2. – P.453-457.
22. Prevalence and natural history of subclinical hepatic encephalopathy in cirrhosis / A. Das, R.K. Dhiman, V.A. Saraswat et al. // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2001. – Vol. 16. – P. 531-535.
23. Proton-coupled ³¹P magnetic resonance spectroscopy reveals osmotic and metabolic disturbances in human hepatic encephalopathy / S. Bluml, E. Zuckermann, J. Tau et al. // *J. Neurochem.* – 1998. – Vol. 71. – P. 1564-1576.
24. Rao K.V., Norenberg M.D. Cerebral energy metabolism in hepatic encephalopathy and hyperammonemia // *Metab. Brain Dis.* – 2001. - Vol. 16. – P. 67-78.
25. Riordan S.M., Williams R. Treatment of hepatic encephalopathy / *N. Engl. J. Med.* - 1997. - Vol. 337. - P.473-479.