

## АННОТАЦИЯ

В настоящее время отмечается тенденция к росту заболеваемости хроническими гепатитами и циррозом печени во всех странах мира.

Тяжелым и прогностически неблагоприятным осложнением цирроза печени является печеночная энцефалопатия, которая встречается в 70-85% случаев у пациентов с циррозом печени.

Выживаемость больных с клинически выраженной энцефалопатией III—IV стадии составляет примерно 30% и всего 10-20% пациентов остаются в живых после первого эпизода печеночной комы (Буеверов А.О., Маевская М.В., 2011г).

Целью исследования явилось совершенствование ранней лучевой диагностики церебральных нарушений при хронических гепатитах и циррозах печени у детей.

Обследование проводилось в клинике ТашПМИ с помощью ультразвукового аппарата «Sonoscape SSI 5000», а также в клинике JACKSOFT MEDICAL DIAGNOSTIKS SERVICES на аппарате MPT GE HD/E 1,5 Т у детей с ХГ и ЦП.

Проведенное исследование показало, что для ранней диагностики церебральных нарушений дисциркуляторного характера и печеночной энцефалопатии у больных ХГ и ЦП рекомендуется использовать метод транскраниальной доплерографии с определением параметров кровотока в средних мозговых артериях.

Допплерографические исследования позволили выявить изменения церебрального кровотока в зависимости от степени активности хронического гепатита и степени тяжести цирроза печени

Магнитно-резонансная томография позволила выявить наличие морфо-структурных изменений в головном мозге при развившейся печеночной

энцефалопатии, что наблюдалось при ХГ выраженной степени активности и различных степенях тяжести ЦП.

## АННОТАЦИЯ

Бугунги кунда дунёнинг барча мамлакатларида сурункали гепатитлар ва жигар циррози билан касалланиш холатларининг кўпайишига мойиллик аниқланмоқда. Жигар энцефалопатияси жигар циррозининг салбий асоратларидан бири бўлиб, жигар циррози билан оғриган 70-85% беморларда учрайди.

III—IV даражали жигар энцефалопатиясининг яққол клиник белгилари бўлган беморларнинг яшаб қолиш кўрсаткичи тахминан 30% га тенг бўлиб, илк бор жигар комасига тушган беморларнинг атиги 10-20% тирик қолади (Буеверов А.О., Маевская М.В., 2011г).

Болаларда сурункали гепатит ва жигар циррозида бош миёдаги ўзгаришларни эрта аниқлашни мукаммалаштириш тадқиқот мақсади сифатида белгиланган.

Тадқиқот ТошПТИ клиникасида «Sonoscape SSI 5000» ултратовуш аппаратида ҳамда JACKSOFT MEDICAL DIAGNOSTIKS SERVICES клиникасида GE HD/E 1,5 T MPT аппаратида олиб борилди.

Олиб борилган тадқиқот натижалари кўрсатишича, сурункали гепатит ва жигар циррози билан оғриган беморларда бош миёдаги дисциркулятор ўзгаришларни ва жигар энцефалопатиясини эрта ташхислаш мақсадида транскраниал доплерография усулини қўллаб, ўрта миё артерияларидаги қон оқими кўрсаткичларини аниқлаш тавсия қилинади.

Допплерографик текширувлар сурункали гепатитнинг фаоллик даражаси ва жигар циррозининг оғирлик даражасига боғлиқ равишда бош миё артерияларидаги қон оқими кўрсаткичларининг ўзгаришини аниқлашга имкон берди.

Магнит-резонанс томография юқори фаолликка эга сурункали гепатитда ва жигар циррозининг турли даражаларида ривожланадиган жигар энцефалопатиясида бош миёда рўй берадиган морфо-структур ўзгаришлар бор-йўқлигини аниқлашга имкон берди.

## **ABSTRACT**

Hepatic encephalopathy is a severe complication of liver cirrhosis, which occurs in 85% of cases even in patients with compensated cirrhosis. Only 20% of patients stay alive after the first episode of hepatic coma (Bueverov A., Maevskaya M., 2011).

It is significant to search new ways for early diagnosis of this condition.

The purpose of the study was improving early radiologic diagnostics of brain damage in chronic hepatitis and liver cirrhosis in children.

The survey was conducted in TashPMI clinic using “Sonoscape SSI 5000” ultrasound unit and in JACKSOFT MEDICAL DIAGNOSTIKS SERVICES clinic on the GE HD / E 1,5 T MRI machine in children with ChH and LC.

The study showed that for early diagnosis of cerebral disorders of dyscirculatory nature and hepatic encephalopathy in patients with chronic hepatitis and the liver cirrhosis it is recommended to use the method of transcranial Doppler scanning with determination of blood flow in the middle cerebral artery.

Doppler studies revealed changes in cerebral blood flow, depending on the degree of activity of chronic hepatitis and liver cirrhosis severity/

Magnetic resonance imaging has allowed to reveal the morphological and structural changes in the brain in developed hepatic encephalopathy, which was observed in the ChH of expressed activity degree and in LC of various severity.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....</b>	<b>4</b>
<b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>	<b>5</b>
<b>ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b>	
1.1. Узбекистан в годы независимости.....	9
1.2. Проблема диффузных заболеваний печени и печеночной энцефалопатии в современном мире.....	12
1.3 Патофизиологические основы и клинические проявления синдрома печеночной энцефалопатии на фоне хронических диффузных заболеваний печени.....	15
1.4 Современные направления в инструментальной диагностике печеночной энцефалопатии.....	24
<b>ВЫВОДЫ К ГЛАВЕ I.....</b>	<b>28</b>
<b>ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b>	
2.1 Клиническая характеристика групп обследуемых пациентов.....	29
2.2. Методы исследования.....	32
2.2.1. Характеристика метода ультразвуковой доплерографии сосудов головного мозга.....	33
2.2.2. Характеристика метода магнитно-резонансной томографии.....	38
2.3. Методы статистической обработки.....	38
<b>ВЫВОДЫ К ГЛАВЕ II.....</b>	<b>39</b>
<b>ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ</b>	
3.1. Возможности лучевых методов диагностики церебральных нарушений у детей при хронических гепатитах различной степени активности.....	41
3.2. Возможности лучевых методов диагностики церебральных	

нарушений у детей при циррозах печени различной степени тяжести .....	46
<b>ВЫВОДЫ К ГЛАВЕ III.....</b>	<b>55</b>
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>	<b>56</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>60</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>61</b>
<b>СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ.....</b>	<b>62</b>
<b>СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>64</b>

## СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ЗМА - задняя мозговая артерия

ЛСК - линейная скорость кровотока

МПЭ - минимальная печеночная энцефалопатия

МРТ - магнитно-резонансная томография

ОА - основная артерия

ОСК - объемная скорость кровотока

ПА - позвоночная артерия

ПГ - портальная гипертензия

ПМА - передняя мозговая артерия

ПЭ - печеночная энцефалопатия

СМА - средняя мозговая артерия

ТКДГ - транскраниальная доплерография

ТКДС - транскраниальное дуплексное сканирование

T1 ВИ – T1 взвешенные изображения

T2 ВИ – T2 взвешенные изображения

УЗИ - ультразвуковое исследование

УЗДГ - ультразвуковая доплерография

УЗДС - ультразвуковое дуплексное сканирование

ХГ - хронический гепатит

ЦП - цирроз печени

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность.** В последние десятилетия отмечается неуклонный рост числа больных хроническими диффузными заболеваниями печени, в частности гепатитами и циррозами. Это является одной из важных проблем здравоохранения многих стран мира, в том числе и Узбекистана. Показатели перехода вирусных гепатитов в хроническую форму все еще остаются на высоком уровне. Так гепатит В хронизируется в течение первого года у 15-20% больных, а в отдаленные сроки, в основном через 3-5 лет, хронизируется у 40,9% больных (Андреев Г.Н., 2007). На стадии хронического гепатита уже идет структурно-морфологическая перестройка печени, создаются условия для развития цирроза печени и портальной гипертензии (Апросина З.Г., 2006; Vernades P., 2006).

На сегодняшний день отмечается тенденция к увеличению частоты госпитализаций больных циррозом печени, что обусловлено тяжелыми осложнениями заболевания [9, 100]. Печеночная энцефалопатия у больных циррозом печени представляет собой одно из наиболее тяжелых осложнений [18, 41]. По данным многочисленных исследований, у 70-85% больных с морфологически подтвержденным циррозом печени и у 25-40% с формированием портосистемных шунтов обнаруживаются симптомы печеночной энцефалопатии различной степени выраженности - от минимальных (у 72-84% больных) до клинически выраженных (у 38-47% больных), в тяжелых случаях наступает кома и смерть больного [89, 157].

Нарушения психической сферы определяют клиническую картину и тяжесть течения заболевания, ухудшают показатели качества жизни пациентов, наиболее часто являются первым проявлением хронического заболевания печени и причиной ранней инвалидизации. Нет четкой закономерности развития клинических проявлений печеночной энцефалопатии: в одном случае стадии энцефалопатии могут переходить от

минимальной (0 стадии) во II стадию, минуя I, в другом - печеночная энцефалопатия может клинически проявляться сразу со II стадии [36]. Неврологические и психические нарушения при печеночной энцефалопатии в большинстве случаев потенциально обратимы, что подтверждает значимость исследований, направленных на раннее выявление изменений церебральной гемодинамики на фоне цирроза с выделением наиболее клинически значимой минимальной печеночной энцефалопатии [9, 37].

Выживаемость при 0 и I стадии печеночной энцефалопатии приближается к 100%, ухудшаясь по мере прогрессирования заболевания; при II стадии - составляет 60-75%, при III-IV - около 30% и лишь 10-20% пациентов остаются в живых после первого эпизода печеночной энцефалопатии IV стадии - печеночной комы [14, 18]. Все это подчеркивает актуальность совершенствования диагностики печеночной энцефалопатии у больных с хроническими гепатитами и циррозом печени в связи с возможностью коррекции церебральных нарушений на раннем (обратимом) этапе.

По результатам комплекса клинико-лабораторных и инструментальных исследований делается заключение о наличии у пациента печеночной энцефалопатии, что требует дополнительной коррекции в лечении. Общими недостатками этих методов является поздняя диагностика, энцефалопатии и неспецифичность лабораторно-инструментальных методов [44, 49]. Исследование церебральной гемодинамики с применением эффекта Доплера является неинвазивным, простым, относительно других инструментальных методов не дорогостоящим и доступным на лечебно-диагностическом этапе методом [59, 114]. Данная методика позволяет по параметрам церебральной гемодинамики судить о степени выраженности энцефалопатии, выявлять минимальную печеночную энцефалопатию и на основании объективных критериев, корректировать диагностический и лечебный алгоритм, дает возможность использовать метод для мониторинга заболевания [54, 58].



В настоящее время неинвазивным высокоинформативным методом исследования паренхимы головного мозга является магнитно-резонансная томография (МРТ), которая позволяет без лучевой нагрузки, визуализировать мозговые структуры и выявить наличие изменений в них при хронических диффузных заболеваниях печени [15,18].

Таким образом, проблема своевременной диагностики печеночной энцефалопатии выдвигается на одно из ведущих мест современной гепатологии и определяется ее медико-социальную значимость. Оптимизация ранней диагностики печеночной энцефалопатии является актуальным направлением современной медицины.

Учитывая выше изложенное, определены цель работы и задачи исследования.

**Цель работы.** Совершенствование ранней лучевой диагностики церебральных нарушений при хронических гепатитах и циррозах печени у детей.

#### **Задачи исследования**

1. Изучить лучевую анатомию церебральных сосудов у детей.
2. Изучить эхоангиографические и магнито-резонансно-томографические особенности изменений церебральных нарушений при хронических гепатитах и циррозах печени различной степени тяжести у детей.
3. Разработать алгоритм комплексного лучевого исследования диагностики церебральных нарушений у детей с хроническими гепатитами и циррозом печени.

**Материалы и методы исследования:** исследования проведены с 2012 по 2014 год, на базе кафедры «Амбулаторная медицина, лучевая диагностика и терапия» в клинике ТашПМИ на базе РСНПЦП, на ультразвуковом диагностическом аппарате «Sonoscape SSI-5000» с использованием конвексных датчиков 3,5-5,0-7,5 МГц, а также в клинике JACKSOFT MEDICAL DIAGNOSTICKS SERVICES (JMDS) на аппарате МРТ GE HD/E 1,5 Тесла. Обследованы 112 больных с хроническими гепатитами, 40 детей с

циррозами печени различной степени тяжести и 44 практически здоровых детей (контрольная группа).

**Научная новизна:** Проведена сравнительная оценка информативности комплексного ультразвукового исследования (УЗИ): режима серой шкалы с методиками доплерографии и доплерометрии и возможностями МРТ в исследовании церебральных изменений при хронических гепатитах и циррозах печени у детей.

**Практические рекомендации:**

1. Диагностика церебральных нарушений при ХГ и ЦП должна базироваться на комплексной клинико-лучевой оценке, включающей данные УЗДГ и МРТ состояния головного мозга и церебральных сосудов.
2. Для ранней диагностики церебральных нарушений и печеночной энцефалопатии у больных ХГ и ЦП может быть использован метод транскраниальной доплерографии с определением параметров кровотока в средних мозговых артериях.
3. Для своевременного выявления стадий печеночной энцефалопатии при ХГ и ЦП рекомендовано проводить мониторинг церебральной гемодинамики.

**Опубликованность результатов исследования.** По теме диссертации опубликованы 6 тезисов и 2 статьи.

**Структура и объем магистерской диссертации.** Диссертация изложена на 61 страницах компьютерного текста и состоит из введения, трех глав, заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 12 рисунками и эхограммами, содержит 14 таблиц и 2 диаграмм. Указатель литературы представлен 183 источниками (130 отечественных и 49 зарубежных публикаций, 4 сайтов интернета).

# ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

## 1.1. Узбекистан в годы независимости

Отечественная наука создала мощный интеллектуальный потенциал, который находит своё практическое применение во многих сферах жизни, служит для укрепления национальной государственности и экономической независимости Республики. Успех деятельности предприятий, и в целом государства, в силу ограниченности естественных, природных ресурсов, в значительной мере определяется тем, насколько широко внедряются достижения научно-технического прогресса, наукоёмкие технологии, уровнем профессиональной подготовленности кадров. Исторически сложилось так, что на пороге XXI века в Республике Узбекистан сформирован интеллектуальный потенциал, который по своему уровню развития, инновационным открытиям, возможностям превосходит сегодня многие развивающиеся страны мира, а во многом и не уступает экономически развитым странам. Без преувеличения можно сказать, что фундамент уникального и прекрасного здания науки, интеллектуального потенциала Узбекистана был заложен много веков назад. Мы в праве с гордостью говорить о том, что отечественная наука восходит к очень древним временам, имеет глубокие и мощные корни. На протяжении столетий она надёжно служит узбекской нации, всему человечеству в познании тайн природы, в медицине, философии, правоведении, теологии, литературоведении и языкознании [1].

Еще в далеком прошлом передовые узбекские мыслители широко проводили исследования, сделали научные открытия, которые составляют золотой фонд мировой, общечеловеческой науки и культуры. У истоков

сокровищницы знаний, стояли наши великие предки, имена которых известны во всем мире. Это мыслители-математики и астрономы Аль-Хорезми, Фергани, Джавхари, Марвази, Улугбек; философы и правоведы-теологи Фараби, Бухари, Ат-Термизи, Маргилани, Насафи; энциклопедисты Беруни, Ибн Сина; языковеды-поэты Кашкари, Юсуф Хос Хожиб, Замахшари, Алишер Навои; историки Бабур, Абулгази Бахадырхан, Огахи и многие другие.

Вобрав лучшие традиции, глубоко изучая историческое наследие, ученые Узбекистана стали достойными продолжателями дел своих великих предков. Сегодня Узбекистан является крупным в Центральной Азии научным центром, обладающим развитой исследовательской материальной базой, обширным научным фондом, квалифицированными научными кадрами, чьи труды нашли признание во всем мире.

Ученые республики ведут фундаментальные и прикладные исследования по многим направлениям современной науки. В республике созданы научные школы мирового класса и успешно проводятся исследования по многим направлениям.

Развитие собственного интеллектуального, научно-технического потенциала, как фактора устойчивого прогресса нашей страны, мы непосредственно связываем с дальнейшим расширением научных, технических и культурных связей с авторитетными в мире исследовательскими центрами, с совместным проведением исследований по многим актуальным проблемам [2].

Задачей науки является формирование нашего будущего, направлений завтрашнего дня, закономерностей природы показа такой, какой она будет. Наука должна стать средством, силой, движущей вперед развитие общества.

В Узбекистане успешно действует Академия наук. Перспективные исследования ведутся во многих областях естественных и точных наук, таких, как ядерная физика, теплофизика, астрофизика, гелиоматериаловедение, биология и микробиология, химия и химия

природных соединений, сейсмология и другие. Вне всякого сомнения, вкладываемые сегодня средства в сферу образования и науку — это тот капитал, который создает прочный фундамент формирования в стране высоко интеллектуального общества, которому принадлежит будущее.

«Предстоит еще многое сделать для достойной поддержки и стимулирования самоотверженных людей, посвятивших свой труд и талант дальнейшему развитию науки, литературы, культуры и искусства, сфере образования и воспитания, духовности».

«Так же как в IX-XV веках просвещенный мир ценил и уважал таких ученых и мыслителей, как ал-Бухари, ал-Фаргони, ал-Хорезми, ал-Беруний, Ибн-Сино, Улугбек, нам необходимо добиться, чтобы в XXI веке мир вновь испытывал столь же высокое уважение к нашему народу, нации. Подобно тому, как это делали и прославились на весь мир новыми современными научными школами» [3].

Молодежный вопрос всегда был в центре государственной политики нашей страны, так как, будущее государства зависит от потенциала сегодняшнего поколения. Жизнь и деятельность выдающихся деятелей науки и культуры тех столетий служат для молодого поколения сегодняшнего Узбекистана не только источником гордости, но и ярким примером для подражания.

«Сегодня для нас должна быть очевидной одна простая истина: самые благородные цели, стоящие сегодня перед нами, — и великое будущее нашей страны, и наш завтрашний день..., и то, какое место займет Узбекистан в мировом сообществе в XXI веке, — все это зависит прежде всего от нового поколения, от того, какими людьми вырастут наши дети» сказал президент Республики Узбекистан И.А.Каримов.

В связи с этим, сохранение и укрепление здоровья детей, создание здоровых и безопасных условий труда является одной из ключевых задач нашего государства. Совместные усилия родителей, педагогов, врачей специалистов, позволяют формировать у детей понятие здорового образа

жизни, воспитывать соответствующие навыки и привычки, что будет способствовать эффективности мер социальной защиты здоровья детей [4].

## **1.2. Проблема хронических диффузных заболеваний печени и печеночной энцефалопатии в современном мире**

В настоящее время отмечается неуклонная тенденция к увеличению числа осложненных хронических диффузных заболеваний печени. Основными этиологическими факторами данных заболеваний служат инфицирование вирусами гепатита «В», «С» и «D» что ведет к формированию выраженных изменений в печени и в конечном итоге к трансформации в цирроз печени [23, 32]. По данным Учайкина В.Ф. (2009) в педиатрии в структуре хронических поражений печени у соматических больных на долю гепатита В приходится около 50%. Так, гепатит В хронизируется в течение первого года у 15-22,7% больных, а в отдаленные сроки, в основном через 3-5 лет, хронизируется у 40,9% больных (Андреев Г.Н., 2007).

По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), ежегодно в мире регистрируется около 50 миллионов заболевших вирусным гепатитом В (HBV). От этой инфекции в мире умирает более 2 млн. человек в год (9-е место среди причин смертности), из них около 100 тыс. - от фульминантных форм, 300 тыс. - от первичной гепатокарциномы и 700 тыс. - от ЦП. Примерно 3% населения планеты инфицировано вирусом гепатита С (HCV). В странах Европы и США вирус гепатита С является причиной 20% острого гепатита, 70% - хронического, 40% - цирроза печени, 65% - гепатоцеллюлярной карциномы и 30% — трансплантации печени. Частота вновь выявленных случаев заболевания гепатитом С составляет 1-5 человек на 100000 населения, причем считается, что истинная цифра заболеваемости в 5-8 раз выше [105, 123].

По прогнозам ВОЗ на предстоящие 10-20 лет, хронический гепатит С будет способствовать увеличению числа больных ЦП на 60%, на 68% - гепатокарциномой и на 28% - с печеночной декомпенсацией [70, 24] .

На стадии хронического гепатита уже идет структурно-морфологическая перестройка печени, создаются условия для развития портальной гипертензии (Апросина З.Г., 2006; Bernades P., 2006).

На сегодняшний день распространенность цирроза печени в развитых странах Европы, Америки и Юго-восточной Азии составляет 1,0-11,8 %. Смертность от цирроза печени составляет 13,6-25,3 на 100 тысяч населения [34, 67]. У больных гастроэнтерологического профиля наиболее частой причиной смертности являются осложнения ЦП, составляя не менее 40% от общего числа пациентов [68,75]. Развитие печеночной энцефалопатии (ПЭ) при циррозе - наиболее тяжелое, прогностически неблагоприятное осложнение и отмечается у 70-85% больных [94,108].

По данным многочисленных исследований, у 70-85% больных с подтвержденным циррозом печени и у 25-40% с формированием портосистемных шунтов обнаруживаются симптомы печеночной энцефалопатии различной степени выраженности - от минимальных (у 72-84% больных) до клинически выраженных (у 38-47% больных), в тяжелых случаях наступает кома и смерть больного [89, 157]. Выживаемость при 0 и I стадии печеночной энцефалопатии приближается к 100%, ухудшаясь по мере прогрессирования заболевания; при II стадии - составляет 60-75%, при III—IV — около 30% и лишь 10-20% пациентов остаются в живых после первого эпизода печеночной энцефалопатии IV стадии - печеночной комы [100, 114]. Одновременно участие нескольких факторов и отсутствие единой причины в развитии печеночной энцефалопатии повышают актуальность изучения данного состояния с целью оптимизации диагностически, позволяющего своевременно скорректировать лечение. Все это подчеркивает важность своевременной и адекватной диагностики ПЭ у больных циррозом печени, находящихся в общесоматических стационарах или на амбулаторном

лечения; что способствует увеличению продолжительности жизни пациентов и повышению качества жизни [157, 161].

Таблица 1.2.1

**Международная классификация хронических гепатитов  
(Лос-Анджелес, 1994)**

Этиология	Активность	Стадия
-Хронический гепатит В, С, D	-Минимальная	-Без фиброза
-Аутоиммунный гепатит	-Умеренная	-Слабо выраженный фиброз
-Лекарственный хронический гепатит	-Высокая	-Умеренно выраженный фиброз
-Криптогенный хронический гепатит		-Выраженный фиброз
		-Цирроз печени

Под хроническим гепатитом понимают диффузное воспалительно-дистрофическое поражение печени, продолжительностью не менее 6 мес [8, 9]. Обычно вызывается вирусами гепатита В (HBV), С (HCV) и D (HDV). Вирусный гепатит D протекает в виде ко- или суперинфекции с гепатитом В. Риск перехода гепатита В в хроническую форму в немалой степени зависит от возраста больного и его иммунологического и иммуногенетического статуса. Так, у новорожденных гепатит В трансформируется в хроническую форму почти в 100% случаев, у детей раннего возраста в 70%, у здоровых молодых людей трансформация острой формы в хроническую наблюдается менее чем в 1 % случаев. Хронический гепатит С развивается у 85 % больных с острой формой инфекции [26, 55]. В процессе развития заболевания вполне вероятна цепочка острый вирусный гепатит → хронический гепатит → цирроз печени → гепатоцеллюлярный рак. У детей особое значение имеет перинатальный путь заражения от инфицированных матерей [43, 68].

**Цирроз печени (ЦП)** – хроническое полиэтиологическое прогрессирующее заболевание, протекающее с поражением паренхиматозной и интерстициальной ткани органа с некрозом и дистрофией печеночных



клеток, узловой регенерацией и диффузным разрастанием соединительной ткани, нарушением архитектоники органа и развитием той или иной степени недостаточности функции печени [32, 44]. Цирроз печени, в большинстве случаев, представляет собой неблагоприятный итог развития хронических вирусных поражений печени. В экономически развитых странах цирроз печени входит в число шести основных причин смерти и составляет от 14 до 30 случаев на 100000 населения. В мире ежегодно умирают 40 млн. человек от вирусного цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, развивающейся на фоне носительства вируса гепатита В. В странах СНГ ЦП встречается у 1% населения [87, 107].

Американской коллегией терапевтов установлено, что пятилетняя выживаемость пациентов с циррозом, обусловленным гепатитом С -38% а десятилетняя - 24%, а при гепатите В - выживаемость составляет- 48% и 20% соответственно [97,113].

Таблица 1.2.2.

### Классификация степени тяжести цирроза по Чайлд-Пью

Показатели	Баллы		
	1	2	3
Асцит	Нет	Небольшой	Умеренный/большой
Энцефалопатия-	Нет	Небольшая/умеренная	Умеренная/выраженная
Уровень билирубина, мг/дл	<2,0	2-3	>3,0
Уровень альбумина г/л	>3,5	2,8-3,5	<2,8
Удлинение протромбинового времени, с	1-3	4-6	>6,0
Общее количество баллов			Класс
5-6			А
7-9			В
10-15			С

У больных гастроэнтерологического профиля наиболее частой причиной смертности являются осложнения ЦП, составляя не менее 40% от общего числа пациентов [87, 135]. Развитие печеночной энцефалопатии (ПЭ) при циррозе - наиболее тяжелое, прогностически неблагоприятное осложнение и отмечается у 70-85% больных [27, 118].

### **1.3. Патогенез и клинические проявления синдрома печеночной энцефалопатии на фоне хронических диффузных заболеваний печени**

У больных ЦП печеночная энцефалопатия представляет собой одно из грозных и прогностически значимых проявлений поражения печени на стадии цирроза. Актуальность проблемы обусловлена высокими показателями летальности среди больных циррозом, обусловленным печеночной энцефалопатией: летальность составляет 30-70% в течение 1-3 лет от клинического дебюта поражения центральной нервной системы [49, 73].

Знание этиологии и патогенеза ПЭ является основой для клинициста в правильно подобранном лечебно-диагностическом алгоритме [121, 156]. В большинстве случаев ПЭ развивается под влиянием предрасполагающих (триггерных) факторов [103, 130]:

- желудочно-кишечные кровотечения в результате варикозного расширения вен пищевода и желудка, гастродуоденальных эрозий и язв, формирующихся в рамках портальной гипертензионной гастропатии, или при синдроме Мэллори-Вейса;

- бактериальные, вирусные, грибковые инфекции любой локализации (наиболее часто при поражении мочевыводящих путей, дыхательной системы или спонтанном бактериальном перитоните);

- осложнения наложения портокавального анастомоза (проксимальные анастомозы - 50-60%, дистальный спленоренальный анастомоз - 35%, трансъюгулярный интрапеченочный шунт - 20-25%);

- нарушения электролитного баланса (в результате массивной диуретической терапии, либо лапароцентеза с удалением большого объема асцитической жидкости, рвоты, диареи);
- избыточное потребление в пищу белка;
- запор;
- прием седативных препаратов, транквилизаторов, антидепрессантов;
- оперативные вмешательства, выполненные по поводу любой хирургической патологии;
- чрезмерная для больного физическая нагрузка;
- декомпенсация заболевания печени;
- почечная недостаточность.

В развитии ПЭ могут принимать участие два основных механизма: наличие тяжелого острого или хронического заболевания печени (обуславливает развитие «эндогенной» или «истинной» ПЭ) и формирование функциональных или анатомических шунтов между системами портального и общего кровообращения (обуславливает развитие портосистемной энцефалопатии) [20, 74].

Основными патогенетическими факторами развития ПЭ являются [152, 154]:

1. Эндогенные нейротоксины:
  - аммиак,
  - меркаптаны, производные метионина,
  - фенолы,
  - коротко- и среднецепочечные жирные кислоты;
2. Аминокислотный дисбаланс:
  - ароматические аминокислоты,
  - аминокислоты с разветвленной цепью,
  - фенилаланин, тирозин, метионин, триптофан,
  - лейцин, изолейцин, валин;
3. Нарушение баланса нейротрансмиттеров:

- ложные нейротрансмиттеры,
  - октопамин, фенилэтаноламин и др.,
  - возбуждающие нейротрансмиттеры,
  - тормозные нейротрансмиттеры,
  - дофамин, норадреналин,
  - серотонин, ГАМК;
4. Изменения постсинаптических рецепторов:
- активность бензодиазепиновых рецепторов,
  - пикртоксин;
5. Нарушение функционирования гематоэнцефалического барьера:
- нарушение транспорта энергетических субстратов,
  - повышение проницаемости.

По современным представлениям, патоморфологические и биохимические изменения могут быть субстратом для формирования изменений в головном мозге. Наиболее полно патогенетическую модель связи между собой печени и головного мозга объясняет «теория глии» (рис.1.3.1.) [103, 141].

Согласно «теории глии», результатом печеночно-клеточной недостаточности и/или портосистемного шунтирования крови является образование эндогенных нейротоксинов и аминокислотный дисбаланс, которые вызывают отек и функциональные нарушения астроглии, в результате повышается проницаемость гематоэнцефалического барьера, изменяется активность ионных каналов, нарушаются процессы нейротрансмиссии и обеспечения нейронов макроэргическими соединениями, что приводит к появлению ПЭ различной степени выраженности [70, 164].

Аммиак является ведущим патогенетическим фактором среди эндогенных нейротоксинов. При ЦП и у больных, находящихся в состоянии печеночной прекомы или комы, кровь, содержащая токсические продукты обмена (аммиак или меркаптаны) из воротной вены минуя печень по

большим естественным коллатералем поступает, в большой круг кровообращения и достигают головного мозга, не проходя детоксикацию в печени [91, 146]. В печени вокруг долек образуются портопеченочные венозные анастомозы, которые также могут функционировать как внутрипеченочные шунты [74, 98].

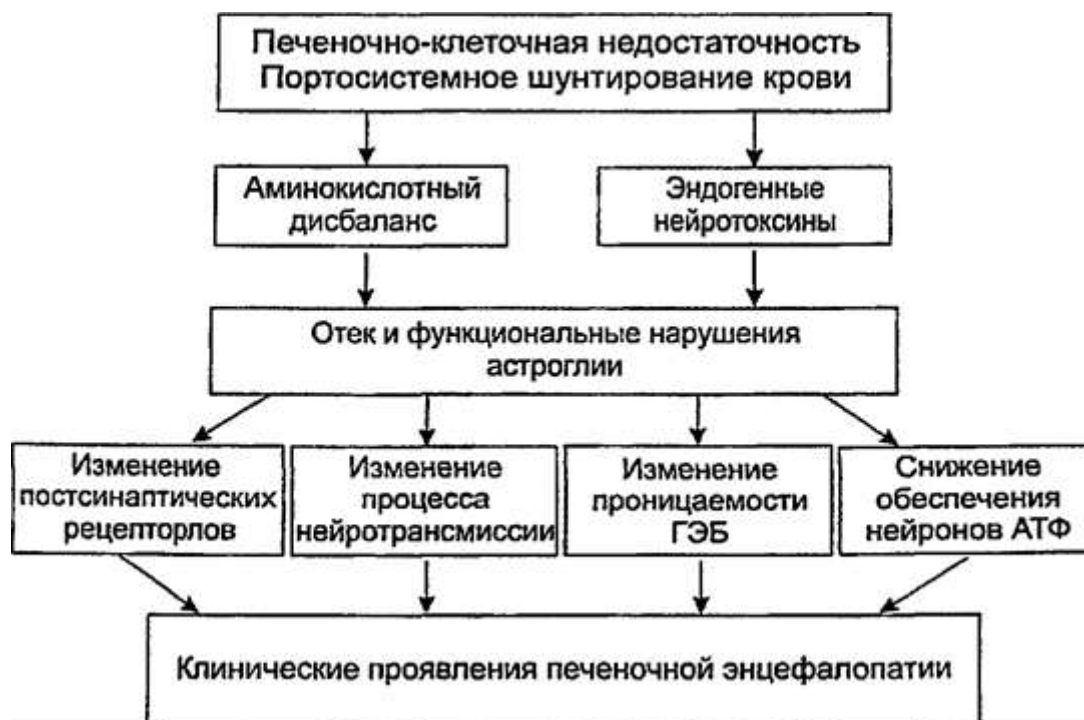


Рис. 1.3.1. Схема патогенеза печеночной энцефалопатии

Основным механизмом развития портосистемной энцефалопатии выступает гипераммониемия экзогенного или эндогенного происхождения. У больных ЦП и проявлениями ПЭ имеет место азотемия и интенсивный рост протеолитической флоры, которая метаболизирует остатки протеинов (гнилостной флоры) и образует большое количество газообразного аммиака и конечных продуктов метаболизма белка, поступающих в кровеносное русло. У здорового человека в толстом кишечнике образуется до 4 г аммиака, который поступает в системный кровоток и обезвреживается. Дополнительными источниками аммиака в организме являются скелетная мускулатура, где происходит образование аммиака пропорционально физической нагрузке и почки при наличии гипокалиемия [78, 88].

Гипераммониемия является следствием снижения способности печени обезвреживать аммиак в орнитиновом цикле и глутаминсинтетазной реакции, а также результатом портосистемного шунтирования крови. Избыточная концентрация аммиака, проникая через гематоэнцефалический барьер, прежде всего оказывает нейротоксический эффект на астроциты, где происходит его обезвреживание в глутаминсинтетазной реакции с образованием глутамина, приводящего к отеку клеток [82, 91].

Гипераммониемия приводит к гипознергетическому состоянию центральной нервной системы. Это связано с образованием глутамина в астроцитах и оттоком глутамата из функционирования малат-аспартатного челнока, а также снижением синтеза АТФ, которую астроцит использует для внутренних энергетических потребностей и снабжает ею нейроны [134, 157]. Уменьшение концентрации возбуждающих нейротрансмиттеров (глутамата и аспартата) является еще одним следствием образования глутамина в астроцитах, который из головного мозга транспортируется в обмен на аминокислоты [85, 89].

При хронических диффузных заболеваниях печени в крови наблюдается повышение содержания ароматических аминокислот (тирозина, фенилаланина, триптофана) и уменьшение содержания аминокислот с разветвленной боковой цепью (валина, лейцина, изолейцина). Соотношение ароматических аминокислот и аминокислот с разветвленной боковой цепью обозначается как коэффициент Фишера. В норме коэффициент Фишера составляет более 3,5, при ЦП этот показатель снижен до 1,5 [83, 165]. Ароматические аминокислоты и аминокислоты с разветвленной боковой цепью при обмене на глутамин конкурируют за одни и те же транспортные системы, при повышении концентрации ароматических аминокислот они в больших количествах поступают в головной мозг. В этих условиях ферментные системы мозга оказываются не в состоянии обеспечить синтез обычных катехоламинов. Дополнительным фактором служит прямое торможение фенилаланином тирозин-3-монооксигеназы, что приводит к

образованию так называемых ложных нейротрансмиттеров - б-фенилэтаноамина и октопамина - веществ, структурно сходных с катехоламинами, но существенно менее активных в отношении действия на адренергическую систему [94, 165].

Также к группе эндогенных нейротоксинов относятся- меркаптан, усиливающий нейротоксичность аммиака в результате торможения Na/K+-АТФазы; фенолы, будучи производными аминокислот фенилаланина и тирозина (образуются в кишечнике), способствующие развитию комы (в экспериментальных исследованиях на животных); коротко- и среднецепочечные жирные кислоты, образующиеся в результате метаболизма кишечной микрофлоры и нарушенного метаболизма в самой печени [45, 93]. Механизм их нейротоксического действия связан с торможением нейрональной Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>- АТФ-азы, угнетением синтеза мочевины в печени, вытеснением ими триптофана из связи с альбуминами, что приводит к увеличению потока триптофана в головной мозг [172, 173]. Перечисленные токсичные вещества действуют как синергисты, в связи с чем отсутствует тесная корреляция между их концентрацией и степенью тяжести ПЭ [121, 124].

Существует гипотеза, что следствием нарушения ферментных систем является образование из ароматических аминокислот ложных нейромедиаторов, приводящих к угнетению нервной системы, истощению мозга и развитию ПЭ [137, 143].

Играют роль в патогенезе ПЭ и изменения в системе истинных нейротрансмиттеров коры головного мозга и их рецепторов [152, 154]. В научных исследованиях указано повышение уровня серотонина в крови больных ЦП в результате нарушения функции детоксикации печени и портосистемного шунтирования, которые способствуют проникновению в кровь из поврежденных гепатоцитов медиаторов вазоконстрикции, в том числе и серотонина [67, 81]. При ЦП повышение концентрации ГАМК в крови обусловлено снижением активности ГАМК-трансаминазы в печени

(основного фермента реакции обезвреживания ГАМК) и портосистемным шунтированием крови. Результатом этого является поступление в системный кровоток ГАМК, образовавшейся в кишечнике при декарбоксилировании глутамата интестинальной микрофлорой. Вследствие отека астроглии ГАМК проходит через гематоэнцефалический барьер в головной мозг, где проявляет тормозной эффект. Также производные бензодиазепа, могут вызывать набухание глии и соединение нитритов с протеином-тирозином, приводя к развитию ПЭ [92, 104].

Подводя итог можно утверждать, что патогенез ПЭ является комплексным и включает одновременно действие нескольких патогенетических факторов [150, 176]. При энцефалопатии печеночного генеза поражаются все отделы головного мозга, а нарушения могут проявляться от минимальных, выявляемых при помощи психометрических тестов; до глубокой печеночной комы, являющейся частой причиной смертности больных ЦП [110,138].

Основу клинической диагностики составляет комплекс нейропсихических симптомов, выраженность которого зависит от стадии ПЭ. В настоящее время выделяют минимальную печеночную энцефалопатию (МПЭ) и 4 стадии клинически выраженной энцефалопатии [111, 152].

Стадии ПЭ, в сущности, являются степенями тяжести в связи с их потенциальной обратимости. Особое внимание уделяют МПЭ (0 стадия), поскольку ее частота достигает 80% у больных даже с компенсированным ЦП [151, 176]. Клинически не проявляясь, данное состояние характеризуется снижением быстроты познавательной деятельности и точности тонкой моторики [133, 142].

При I (легкой) стадии энцефалопатии наблюдается рассеянность, нарушение ритма сна (дневная сонливость и бессонница ночью), снижение концентрации внимания и быстроты психической реакции. Нарастает астения, истощаемость больного при психических нагрузках. Возможны эйфорические и депрессивные реакции. Возникает болтливость,



раздражительность. Нарастают изменения моторики, которые проявляются конструктивной апраксией. Нарушается почерк, появляется легкий тремор. Дрожание отсутствует в покое и появляется при волнении, перемене положения тела [77, 111].

II стадия (средней тяжести) проявляется сонливостью, усталостью, заторможенностью, апатией, неадекватным поведением с заметными изменениями в структуре личности, частичной дезориентацией в месте и времени, наличием «хлопающего тремора». Экстрапирамидные нарушения выражаются также маскообразностью лица, фиксированностью взгляда, ограничением общей подвижности. Речь монотонная, смазанная, односложная. При указательных пробах возникает промахивание, походка становится шаткой (атаксия). Глубокие рефлексы понижаются или повышаются [72, 121].

Для III (тяжелой) стадии ПЭ характерны выраженная сомноленция или сопор с реакцией только на громкий, оклик или сильное раздражение, выраженная дезориентация во времени и пространстве, бессвязная речь, бред, агрессия, гипо- или гиперрефлексия, патологические рефлексы, «хлопающий» тремор, судороги, ригидность мышц, гипервентиляция. На III стадии появляется характерный печеночный запах изо рта, обусловленный выделением с выдыхаемым воздухом летучих ароматических соединений кишечного происхождения, в норме метаболизируемых печенью: индолов, меркаптанов и жирных кислот с короткой цепью [114, 138].

Печеночная кома (IV стадия) в начальной фазе неглубокая, часто с периодами ясного сознания или возбуждением. Зрачки умеренно сужены, глубокие сухожильные рефлексы угнетены, при этом реакции на болевые раздражители сохранены, ригидность мышц и астериксис исчезают. По мере нарастания комы наблюдается прогрессирующая артериальная гипотония, тахипноэ, дыхание типа Куссмауля или Чейна-Стокса, мидриаз и отсутствие реакции зрачков на свет. В конечной фазе необратимой комы исчезают рефлексы, болевая чувствительность и периоды возбуждения [159,174].

Нарушения функции центральной нервной системы помогают объективизировать психометрические тесты. Выделяют 2 категории тестов: тесты, направленные на определение быстроты познавательной деятельности, тесты, для определения быстроты и точности тонкой моторики (тест линий, тест почерка, тест обведения пунктирных фигур) [114, 166].

Следует учесть, что четкой закономерности развития клинических проявлений ПЭ нет, а определение стадии ПЭ имеет важное значение для оценки жизненного прогноза пациента, так как этот критерий входит в систему определения тяжести цирроза функциональную классификацию Чайлд-Пью [128, 137].

Определяющим критерием для оценки стадии ПЭ служит состояние сознания, наиболее часто с этой целью используют градации West-Haven в модификации Conn и М.Ю. Надинской. В этой шкале учитывается состояние сознания, эмоциональный статус, нарушения со стороны двигательной сферы, концентрацию аммиака в крови, оценку данных ЭЭГ [164,177].

#### **1.4 Современные направления в инструментальной диагностике печеночной энцефалопатии**

Среди инструментальных методов диагностики ПЭ выделяют электроэнцефалографию, реоэнцефалографию, тест «частоты мерцания», метод вызванных потенциалов, компьютерную и магнитно-резонансную томографию, магнитно-резонансную спектроскопию и ультразвуковую доплерографию сосудов головного мозга [24, 48].

Метод регистрации биоэлектрической активности головного мозга (электроэнцефалография) широко применяется в диагностике ПЭ. При данной патологии на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) выявляется билатерально синхронное уменьшение частоты и повышение амплитуды а-ритма с частотой 8-13 в 1 с до а-ритма с частотой менее 4 в 1 с. По мере

прогрессирования заболевания амплитуда волн понижается и в терминальной стадии волновая активность приближается к изолинии [160, 164]. Изменения на ЭЭГ выявляются еще до появления психических или биохимических нарушений, однако они не неспецифичны и могут обнаруживаться при таких состояниях, как уремия, недостаточность витамина В12, гиперкапния, нарушение электролитного обмена или гипогликемия [79, 158].

Реоэнцефалография (РЭГ) представляет собой метод, основанный на записи изменяющейся величины электрического сопротивления тканей при пропускании через них слабого электрического тока высокой частоты. РЭГ позволяет судить о тонусе, эластичности стенки, реактивности сосудов мозга, величине пульсового кровенаполнения и периферическом сосудистом сопротивлении. Метод является неспецифичным при диагностике ПЭ, поэтому при обнаружении минимальных изменений реографической кривой, для уточнения характера и уровня поражения сосудов головного мозга необходимо назначать ультразвуковую доплерографию сосудов мозга [124, 133].

При помощи КТ и МРТ можно обнаружить и количественно оценить выраженность отека головного мозга и атрофии коры у пациентов с МПЭ, а также выявить изменения в головном мозге у больных с компенсированным ЦП [115, 126]. Атрофия коры особенно выражена у больных с длительно персистирующей хронической печеночной энцефалопатией [128, 132].

Чувствительным и специфичным в выявлении печеночной энцефалопатии, особенно минимальных ее проявлении, является тест «частоты мерцания». В его основе лежит применение высокочувствительного непрерывного светового потока, воспринимаемого обследуемым с помощью специальных оптических очков. В определенный момент пациент начинает воспринимать непрерывный свет как мерцание.

Метод вызванных потенциалов является высокочувствительным в выявлении МПЭ и позволяет оценить проводимость и функциональное состояние афферентных путей между стимулированными периферическими

нервными окончаниями в тканях и корой головного мозга [127, 139]. У больных с клинически выраженной или МПЭ обнаруживается замедление интерпиковых латентностей, а также слуховых, зрительных и соматосенсорных вызванных потенциалов мозгового ствола. Метод имеет больше исследовательское, нежели клиническое значение [144].

Особенно чувствительным методом выявления МПЭ и диагностики стадии ПЭ является магнитно-резонансная спектроскопия, позволяющая выявить изменения в содержании глутамин и миоинозита в головном мозге. При ПЭ отмечается возрастание сигнала глутамин (вследствие накопления его в астроцитах) и снижение сигнала миоинозита (вследствие уменьшения содержания его в астроцитах). Выраженность сигнала глутамин может использоваться также для характеристики клинических стадий. ПЭ, а чувствительность в выявлении-МПЭ приближается к 100%. Однако ввиду высокой стоимости метод не применяется повседневной практике [119, 134]. Недостатками этих методов является поздняя диагностика ПЭ, неспецифичность данных и недоступность некоторых методов, исследования. Большинство методов непригодны для мониторингирования заболевания и являются дорогостоящими, а КТ также сопряжена с высокой лучевой нагрузкой [167, 172].

Ультразвуковое дуплексное сканирование (доплерография) сосудов головного мозга - это функциональный метод исследования мозгового кровотока, основанный на эффекте Доплера. Метод используется для выявления характера кровотока, оценки степени и уровня поражения артериального русла [140, 166]. У больных ЦП имеется тенденция к изменению параметров гемодинамики артерий головного мозга различной степени выраженности. Данная методика является методом выбора для скрининга и мониторинга ПЭ, позволяет по параметрам церебральной гемодинамики судить о степени выраженности ПЭ, не несет лучевой нагрузки и относительно не дорогостоящий метод [153, 168].

В отечественной литературе описываются исследования церебрального кровотока на фоне хронических диффузных заболеваний печени методом дуплексного сканирования сосудов головного мозга в зависимости от активности хронического гепатита и наличия или отсутствия варикозного расширения вен пищевода у больных циррозом печени вирусной [58, 70]. Нет сравнительной характеристики течения ПЭ в зависимости от этиологии ЦП, что имеет не маловажное значение для прогноза заболевания. Определение стадии ПЭ имеет также важное значение для оценки прогноза заболевания, так как этот критерий входит в наиболее надежную систему определения тяжести цирроза - функциональную классификацию Чайлд-Пью. Поэтому требуются новые методы и программы диагностики ПЭ, направленные не только на функциональную диагностику изменений при ПЭ, но и на ее раннюю диагностику, и на основании объективных критериев коррекцию диагностического и лечебного алгоритма [168, 171].

Настоящее исследование основано на результатах комплексного клинического, ультразвукового и магнитно-резонансно-томографического обследований детей с хроническими гепатитами и циррозом печени. внимание уделяется МПЭ, так как она характеризуется отсутствием субъективной и объективной клинической симптоматики, что затрудняет ее диагностику [112, 116]. Однако своевременное распознавание МПЭ энцефалопатии позволяет добиться ее обратного развития [169, 173].

## **Выводы к главе I**

Хронические гепатиты и цирроз печени как у взрослых, так и у детей, могут вызывать осложнения в виде поражений всех жизненно важных органов, в том числе сердца, почек и головного мозга. Поражения мозга протекают в виде церебральных нарушений дисциркуляторного характера при ХГ и разными степенями ПЭ при ЦП. Латентная степень энцефалопатии не имеет выраженных клинических проявлений и поэтому очень важно

суметь выявить ее вовремя и провести своевременную коррекцию этого состояния во избежание прогрессирования и перехода процесса в необратимые изменения. При этом, известно, что среди всего разнообразия существующих диагностических подходов, лучевая диагностика занимает ведущее место в определении характера церебро-васкулярной патологии. Разработка и внедрение в практику новых неионизирующих, неинвазивных и высокоинформативных методов лучевого исследования церебральных изменений следует отнести к весьма актуальным проблемам современной диагностики.

Суммируя вышеизложенное, можно утверждать, что проблема диагностики церебральных нарушений и ПЭ у пациентов с хроническими диффузными поражениями печени остается до конца нерешенной и оптимизация диагностического алгоритма является одним из актуальных направлений современной медицины

## ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Клиническая характеристика групп обследуемых пациентов

Обследование проводилось в клинике Ташкентского педиатрического медицинского института и в клинике JACKSOFT MEDICAL DIAGNOSTICKS SERVICES (JMDS).

Исследования проводились в рамках научно-исследовательского проекта АДСС 30.8 «Разработка и совершенствование комплексной клинико-эхографической диагностики изменений гемодинамики при хронических гепатитах и циррозах печени у детей».

В соответствии с целью и поставленными задачами было обследовано 112 ребенка с хроническими гепатитами и 40 детей с циррозом печени. Диагноз заболеваний и верификация результатов ставились в полном соответствии с классификацией экспертов ВОЗ (Лос-Анджелес, 1994). Перечень обязательных исследований был в соответствии со «Стандартами (протоколами) диагностики и лечения больных с заболеваниями органов пищеварения». Контрольную группу составили 44 здоровых детей. Количественное распределение больных по активности хронического гепатита и по степени тяжести цирроза печени показано в таблице 2.1.1.

Таблица 2.1.1.

#### **Количественное распределение больных по активности хронического гепатита и по степени тяжести цирроза печени (n=152)**

Диагноз	Количество больных	
	n	%
Хронические гепатиты	112	73,7
Минимальная степень активности	12	7,9
Умеренная степень активности	74	48,7

Выраженная степень активности	26	17,1
Циррозы печени	40	26,3
Child-Pugh класс А	23	15,1

Продолжение таблицы 2.1.1.

Child-Pugh класс В	15	9,9
Child-Pugh класс С	2	1,3
Всего	152	100

Все больные ХДЗП были разделены на 2 группы. В первую группу вошли 112 больных ХГ, во вторую - 40 больных ЦП. Согласно классификации хронических гепатитов (Международный конгресс гастроэнтерологов, Лос-Анджелес, 1994) все больные ХГ были разделены на три подгруппы. Первую подгруппу составили 12 больных с минимальной степенью активности, вторую подгруппу - 74 больных с умеренной степенью активности, в третью подгруппу были включены 26 больных с выраженной степенью активности.

Распределение больных по возрасту и полу в соответствии с классификацией А.А.Баранова (1998), показано в табл. 2.1.2.

Таблица 2.1.2

### Распределение детей с хроническими гепатитами по возрасту и полу

Возраст, лет	Диагноз											
	ХГ с минимальной степенью активности (n=12)				ХГ с умеренной степенью активности (n=74)				ХГ выраженной степени активности (n=26)			
	М		Д		М		Д		М		Д	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Дошкольный (от 3 до 6 лет)	2	16,7	1	8,3	4	5,4	2	2,7	2	7,7	3	11,5
Младший школьный (от 7 до 11 лет)	3	25	1	8,3	12	16,2	19	25,7	4	15,4	5	19,2
Старший школьный период (от 12 до 18)	3	25	2	16,7	20	27	17	23	6	23,1	6	23,1



лет)												
Всего	8	66,7	4	33,3	36	48,6	38	51,4	12	46,2	14	53,8

На основе классификации Child-Pugh (1996) все больные ЦП были разделены на три подгруппы. Первую подгруппу (Child A) составили 23 больных, вторую подгруппу (Child B) - 15 больных, в третью подгруппу (Child C) вошли 2 больных. Распределение больных циррозами печени по возрасту и полу показано в табл. 2.1.3.

Таблица 2.1.3.

### Распределение больных циррозом печени по возрасту и полу

Возраст, лет	Диагноз											
	Child-Pugh A (n=23)				Child-Pugh B (n=15)				Child-Pugh C (n=2)			
	М		Д		М		Д		М		Д	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Младший школьный (от 7 до 11 лет)	7	30,45	4	17,4	6	40	1	6,7	-	-	1	50
Старший школьный период (от 12 до 18 лет)	7	30,45	5	21,7	6	40	2	13,3	-	-	1	50
Всего	14	60,9	9	39,1	12	80	3	20	-	-	2	100

Все пациенты по степени выраженности печеночной энцефалопатии (в соответствии со стадированием печеночной энцефалопатии по критериям международной ассоциации по изучению болезней печени (Брайтон, Великобритания, 1992) и стандартизацией номенклатуры с диагностическими критериями и прогнозом заболеваний печени и желчных путей (Leevy C. Et al, 1994) были разделены на 4 группы: группа пациентов без признаков печеночной энцефалопатии, n=112 (пациенты с ХГ); группа пациентов с латентной стадией, n=16; группа пациентов с I стадией, n=18;

группа со II стадией, n=5; группа со III стадией, n=2 (пациентов с IV стадиями ПЭ в исследования не включались);

Таблица 2.1.4

### Распределение больных с ЦП по стадии печеночной энцефалопатии

Стадии печеночной энцефалопатии	Число наблюдений	Степени цирроза печени		
		Child-Pugh A (n=23)	Child-Pugh B (n=15)	Child-Pugh C (n=2)
0 ст (латентная)	16	16	-	-
I ст	18	7	11	-
II ст	5	-	4	1
III ст	1	-	-	1

## 2.2. Методы исследования

Всем больным проводились разносторонние клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования.

Таблица 2.2.1.

### Анализ проведенных исследований

Вид исследования	Диагноз					
	Хронические гепатиты			Цирроз печени		
	Минимальная (n=12)	Умеренная (n=74)	Выраженная (n=26)	ChPA (n=23)	ChPB (n=15)	ChPC (n=2)
Клиническое обследование	12	74	26	23	15	2
Неврологический осмотр	12	74	26	23	15	2

Ультразвуковое дуплексное сканирование и ультразвуковая доплерография сосудов головного мозга	19	133	48	42	28	4
МРТ головного мозга	5	5	10	10	10	2

Всем больным проводилось исследование на маркеры вирусных гепатитов В и С. Определялись антигены гепатита В (HBsAg, HBeAg), антитела к гепатиту В (AntiHBs, AntiHBe, AntiHBcor суммарные и классов М (IgM) и G (IgG)), антитела к гепатиту С (AntiHCV).

Лабораторные исследования включали общие анализы крови и мочи. Развернутый биохимический анализ крови включал определение концентрации билирубина (конъюгированной и неконъюгированной фракций), АлАТ, АсАТ, ЩФ, тимоловой пробы.

Всем пациентам проводились ультразвуковые исследования сосудов головного мозга на многофункциональных аппаратах, имеющих все современные виды сканирования: В-режим, доплеровский режим, включающий цветное дуплексное сканирование. Для исследования применялись стандартные настройки параметров и функций, используемые для обследования церебральных сосудов с автоматическим спектральным анализом доплеровских кривых. Ультразвуковая доплерография сосудов головного мозга проводилась на аппарате SonoScape секторными датчиками от 2 МГц до 7,5 МГц.

17,9 % детям с ХГ и 55% детям с ЦП было проведено МРТ исследование головного мозга.

Диагностику печеночной энцефалопатии всем пациентам проводили по данным клинического обследования, консультации невропатолога, ультразвукового исследования церебральной гемодинамики и МРТ исследования структур головного мозга.

### **2.2.1. Характеристика метода ультразвуковой доплерографии сосудов головного мозга**

Методика дуплексного (триплексного) сканирования состояла из трех режимов: В-режима, цветового доплеровского картирования с импульсной доплерографией. Ультразвуковое дуплексное исследование артерий головного мозга проводилось по методике, предложенной В.Г. Лелюк и С.Э. Лелюк (2003).

Схема обследования больных при ультразвуковом дуплексном сканировании и ультразвуковой доплерографии: первичные исследования начинали с изучения кровотока в общих сонных и внутренних сонных артериях. Следующим этапом проводилось изучение кровотока в позвоночных артериях (V2, V4). Третий этапом явилось изучение кровотока в интракраниальных сегментах средних мозговых артерий; Проводился анализ получаемой доплерограммы с последующей оценкой параметров кровотока и индексов в автоматическом режиме ультразвукового сканера: максимальной (систолической) линейной скорости кровотока (см/с); минимальной (диастолической) линейной скорости кровотока (см/с), коэффициента асимметрии максимальной линейной скорости кровотока между правой и левой стороной (%), значений индексов резистентности и пульсативности (усл. ед ). Локация кровотока, проводилась в симметричных точках, в каждой из которых получали максимальный по значению сигнал.

#### **Исследование экстракраниального отдела церебральных сосудов**

При дуплексном сканировании экстракраниального отдела церебральных сосудов описывалась их анатомическая и гемодинамическая характеристика. Сканирование артерий осуществляли в 3-х плоскостях - продольной переднебоковой, продольной заднебоковой и поперечной; что сводило к минимуму риск диагностической ошибки. Метку датчика направляли в сторону головы обследуемого.

Исследование церебральных сосудов по стандартизированной методике начинали с локации сонных артерий из переднебокового доступа (рис. 2.2.1.1.). Датчик располагали над яремной вырезкой параллельно внутреннему краю грудино-ключично-сосцевидной мышцы и проводили вверх вдоль переднего края кивательной мышцы за угол нижней челюсти, где лоцировали дистальный отдел общей сонной артерии и ее бифуркацию.



**Рис. 2.2.1.1. Положение датчика при продольном сканировании церебральных сосудов из переднебокового доступа**

При исследовании внутренних сонных артерий датчик поворачивали в латеральном направлении. Для получения более полной информации о дистальном отделе общей сонной артерии и ее бифуркации проводили сканирование из заднебокового доступа вдоль заднего края кивательной мышцы (рис. 2.2.1.2).



**Рис.2.2.1.2. Положение датчика при продольном сканировании церебральных сосудов из заднебокового доступа**

После продольного сканирования выполняли исследование из поперечного доступа. При этом датчик располагали перпендикулярно продольной оси сосуда под углом 40-60° к поверхности шеи (рис. 2.2.1.3).



**Рис.2.2.1.3. Положение датчика при поперечном сканировании церебральных сосудов линейным датчиком**

Из переднебокового доступа, перемещая датчик от угла нижней челюсти до верхнего края ключицы, прослеживали ход позвоночной артерии (VI, V2). В случае плохой визуализации исследование выполняли из заднебокового доступа. Для улучшения визуализации дистальных сегментов экстракраниальных отделов внутренней сонной и позвоночной артерий использовали конвексный датчик с более низкой частотой 3-5 МГц (рис. 2.2.1.4.).



**Рис. 2.2.1.4. Положение датчика при продольном сканировании УЗ сегмента позвоночной артерии конвексным датчиком**

### **Каротидная доплерография**

Обследование больных проводилось лежа на спине, голова повернута в противоположную сторону. В исследовании использовали датчик с частотой излучения 4 МГц в постоянно-волновом или импульсном режимах. Датчик устанавливали по внутреннему краю кивательной мышцы под углом 45-60° в краниальном направлении в точках проекции сонных артерий на поверхности кожи. Исследование внутренней сонной артерии в экстракраниальной части проводили на участке от верхнего края щитовидного хряща до угла нижней челюсти. Спектрограммы внутренних сонных артерий и наружных сонных артерий различались по форме: спектрограмма наружной сонной артерии имела острый систолический пик и низкую

диастолическую составляющую, а спектрограмма внутренней сонной артерии - широкий систолический пик и значительно более высокую диастолическую составляющую, акустическое окно в систолической и диастолической составляющей. В норме направление кровотока в каротидных артериях от датчика.

### **Исследование среднелозговой артерии.**

Для локации среднелозговой артерии использовалось среднее транстемпоральное окно.

Сканирование из транстемпорального доступа проводили в положении пациента лежа на спине, лицо повернуто в сторону, противоположную исследуемой стороне, датчик располагали в области наибольшего истончения чешуи височной кости - между наружным краем орбиты и ушной раковиной (рис. 2.2.1.5.). Метку датчика направляли к углу глаза.



**Рис. 2.2.1.5. Положение датчика при проведении сканирования из транстемпорального доступа**

Посредством изменения угла наклона датчика проводили поиск и обнаружение среднелозговых артерий. Критерии идентификации артерии при проведении ультразвуковой доплерографии:

- глубина и угол зондирования;
- направление кровотока (к датчику или от него);
- реакция кровотока на компрессию общей сонной артерии;
- транскраниальная доплерография.

Для исследования использовали датчик 2 МГц-в импульсном режиме. Определяли местоположение акустического "окна", через которое ультразвуковой луч мог проникнуть с минимальной потерей энергии.

Локацию средней мозговой артерии проводили на глубине от 55 до 65 мм, в норме ее кровоток был направлен к датчику почти под нулевым углом. При компрессии гомолатеральной общей сонной артерии - редукция или ослабление кровотока.

### **2.2.2. Характеристика метода магнитно-резонансной томографии**

Магнитно-резонансная томография головного мозга проводилась на МРТ аппарате 1,5 Тесла (GE Healthcare).

Всем детям проводилось сканирование в трех стандартных плоскостях (во фронтальной, сагиттальной и аксиальной плоскостях) с использованием импульсных последовательностей (ИП) "спинэхо"(SE), "градиентное эхо" (GE), "вариабельное эхо" (VE) с получением серии изображений в T1ВИ, T2 ВИ, FLAIR режимах. Дополнительно в зависимости от патологии применялись режимы сканирования DWI, ИКД - карта, HEAD Epilepsy cor T2, 3D TOF-angio.

При анализе томограмм проводили оценку белого и серого вещества головного мозга, базальных ядер, внутренней и наружной капсул, мозолистого тела, зрительного бугра, ствола головного мозга и мозжечка, срединных структур, ликвор содержащих пространств, структур sellarной области и мосто-мозжечковых углов, орбит и придаточных пазух носа.

### **2.3. Методы статистической обработки**

Полученные при исследовании данные подвергли статистической обработке на персональном компьютере Pentium-IV с помощью программного пакета Microsoft Office Excel-2007, включая использование встроенных функций статистической обработки. Использовались методы вариационной параметрической и непараметрической статистики с расчетом



средней арифметической изучаемого показателя (M), среднего квадратического отклонения (m), относительных величин (частота, %).

## **Выводы к главе II**

Настоящее исследование основано на результатах комплексного клинического и лучевого исследования 152 больных, проведенного в отделении лучевой диагностики Ташкентского Педиатрического Медицинского института и в клинике JACKSOFT MEDICAL DIAGNOSTICKS SERVICES (JMDS). Полученные данные внесены в разработанные карты больных для последующего анализа, где отмечались возраст и пол больного, данные клинических, лабораторных исследований, ультразвуковых и МРТ методов диагностики. Среди обследованных детей с ЦП мальчики составили 65% (n=26), девочки 35% (n=14). Среди детей с ХГ мальчиков и девочек было по 50% (n=56).

Наличие или отсутствие клинической симптоматики печеночной энцефалопатии первично оценивалась посредством неврологического осмотра.

Метод ультразвуковой доплерографии церебральных артерий был проведен всем детям. С его помощью были изучены качественные и количественные характеристики кровотока, измерены линейные скорости кровотока, индексы пульсативности и резистентности, степень контрлатеральной асимметрии. Показатели сравнивались с соответствующими показателями здоровых детей из контрольной группы. Допплерографическое исследование проводилось на ультразвуковом аппарате SonoScape SSI 5000.

Метод МРТ был проведен у 42 детей. Исследование проводилось на аппарате МРТ GE HD/E 1,5 Тесла. При анализе томограмм проводили оценку белого и серого вещества головного мозга, базальных ядер, внутренней и наружной капсул, мозолистого тела, зрительного бугра, ствола

головного мозга и мозжечка, срединных структур, ликвор содержащих пространств, структур sella-турной области и мосто-мозжечковых углов, орбит и придаточных пазух носа.

Вышеописанные лучевые методы исследования являются одновременно как высокоинформативными так и безопасными для обследуемых пациентов. Методы ультразвуковой доплерографии и МРТ неинвазивны и не имеют ионизирующего эффекта, что является одним из приоритетных принципов лучевой диагностики в педиатрии.

## ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### 3.1. Возможности лучевых методов диагностики церебральных нарушений у детей при хронических гепатитах различной степени активности

Характеристика детей с ХГ и разделение их на группы с минимальной, умеренной и выраженной активностью патологического процесса основывалась в первую очередь на данных клинического и биохимического исследования. В результате клинического обследования детей с ХГ были выявлены симптомы астено-вегетативного синдрома, выраженность которых варьировалась в зависимости от активности болезни. Распределение больных по выраженности астено-вегетативного синдрома показано в таблице 3.1.1.

Таблица 3.1.1.

#### Клиническое обследование выраженности астеновегетативного синдрома у детей, в зависимости от степени активности хронических гепатитов

Клинические симптомы	Степень активности ХГ					
	Минимальная (n=12)		Умеренная (n=74)		Выраженная (n=26)	
	абс	%	абс	%	абс	%
Слабость, утомляемость	12	100	74	100	26	100
Снижение аппетита	12	100	74	100	26	100
Головная боль	3	25	34	46	20	77
Нарушение сна	3	25	25	34	13	50

Как видно из представленной таблицы, астеновегетативные симптомы появлялись и нарастали с прогрессированием активности болезни.

Ультразвуковая доплерография церебральных сосудов на экстра- и интракраниальном уровне выявила различия между показателями гемодинамики среди групп пациентов с различной степенью активности патологического процесса в печени и показателями контрольной группы. Результаты исследований церебральной гемодинамики у детей с ХГ различной степени активности представлены в таблице 3.1.2- 3.1.4.

Таблица 3.1.2.

**Параметры церебральной гемодинамики у детей от 3 до 7 лет, больных ХГ, в зависимости от активности болезни**

Параметры	Внутренняя сонная артерия			
	Контр.	Мин.	Умер.	Выр.
$V_{ps}$ , см/с	102,53±20,12	103,41±19,81	104,01±19,51	104,11±19,14
$V_{ed}$ , см/с	34,04±7,25	34,11±6,91	35,02±6,18	35,11±6,57
RI	0,66±0,05	0,65±0,05	0,65±0,05	0,63±0,05
PI	1,24±0,17	1,22±0,16	1,22±0,15	1,19±0,14
Контрлатеральная асимметрия максимальной линейной скорости кровотока, %	14,45±5,13	14,18±8,36	15,18±11,46	19,39±15,68
	Позвоночная артерия			
$V_{ps}$ , см/с	68,33±14,04	69,35±15,56	71,84±14,18	71,62±15,33
$V_{ed}$ , см/с	18,33±4,25	19,71±5,46	20,02±5,61	22,75±6,10
RI	0,73±0,04	0,67±0,05	0,66±0,05	0,64±0,05
PI	1,45±0,24	1,34±0,29	1,21±0,32	1,18±0,30
Контрлатеральная асимметрия максимальной линейной скорости кровотока, %	15,73±7,85	16,36±9,58	16,49±10,32	20,79±13,46
	Среднемозговая артерия			
$V_{ps}$ , см/с	148,33±15,39	149,64±16,13	150,15±16,71	151,15±16,32
$V_{ed}$ , см/с	65,25±7,24	66,26±7,83	67,32±8,34	68,33±8,56
RI	0,57±0,10	0,57±0,08	0,56±0,10	0,54±0,10
PI	0,81±0,05	0,81±0,05	0,79±0,06	0,75±0,05
Контрлатеральная асимметрия	12,74±2,34	14,42±4,37	15,36±4,28	17,66±6,38

максимальной линейной скорости кровотока, %				
---	--	--	--	--

В таблице 3.1.2. заметна тенденция к снижению индексов пульсативности и резистентности, а также повышению показателя контрлатеральной асимметрии максимальной линейной скорости кровотока в церебральных артериях по мере прогрессирования степени активности болезни.

Таблица 3.1.3.

**Параметры церебральной гемодинамики у детей от 7 до 12 лет, больных ХГ, в зависимости от активности болезни**

Параметры	Внутренняя сонная артерия			
	Контр.	Мин.	Умер.	Выр.
$V_{ps}$ , см/с	84,33±15,72	85,11±16,23	86,42±16,28	86,28±16,19
$V_{ed}$ , см/с	29,41±5,46	30,12±6,92	30,22±6,81	33,11±6,17
RI	0,65±0,05	0,64±0,05	0,64±0,05	0,62±0,05
PI	1,22±0,17	1,20±0,16	1,20±0,15	1,15±0,14
Контрлатеральная асимметрия максимальной линейной скорости кровотока, %	16,35±5,43	17,48±8,56	17,28±11,36	20,29±15,28
	Позвоночная артерия			
$V_{ps}$ , см/с	53,25±12,85	54,43±13,65	56,34±14,86	56,71±15,35
$V_{ed}$ , см/с	15,11±5,46	16,51±5,42	17,22±5,62	19,25±6,12
RI	0,70±0,04	0,64±0,05	0,63±0,05	0,61±0,05
PI	1,41±0,19	1,32±0,29	1,24±0,32	1,16±0,30
Контрлатеральная асимметрия максимальной линейной скорости кровотока, %	17,63±7,89	18,61±9,28	19,29±10,22	21,49±13,56
	Среднемозговая артерия			

$V_{ps}$ , см/с	140,71±13,45	141,62±14,36	142,53±15,77	143,73±16,93
$V_{ed}$ , см/с	61,21±7,12	62,72±7,81	63,32±8,33	64,44±8,85
RI	0,56±0,06	0,56±0,08	0,54±0,10	0,52±0,10

Продолжение таблицы 3.1.3.

PI	0,89±0,03	0,83±0,05	0,80±0,06	0,76±0,05
Контрлатеральная ассиметрия максимальной ЛСК, %	15,41±2,34	16,23±4,76	17,63±4,81	18,46±6,85

Изменения параметров кровотока в зависимости от активности болезни были наиболее выражены в среднемозговой артерии.



Рис 3.1.1. Транскраниальное дуплексное сканирование среднемозговой артерии у пациента с ХГ умеренной степени активности. Отмечается снижение индексов резистентности и пульсативности.

Наиболее выраженные отличия гемодинамических показателей от контрольной группы были выявлены у детей с ХГ выраженной степени активности.

Таблица 3.1.4.

**Параметры церебральной гемодинамики у детей от 12 до 18 лет, больных ХГ, в зависимости от активности болезни**

Параметры	Внутренняя сонная артерия			
	Контр.	Мин.	Умер.	Выр.
$V_{ps}$ , см/с	76,33±16,53	77,14±16,82	78,47±16,85	78,84±16,94
$V_{ed}$ , см/с	27,16±3,57	27,73±4,84	28,15±6,88	31,83±6,74
RI	0,63±0,04	0,62±0,05	0,62±0,05	0,62±0,05
PI	1,18±0,21	1,16±0,22	1,16±0,15	1,11±0,14
Контрлатеральная ассиметрия	19,51±5,33	20,82±8,66	21,83±11,67	21,92±15,85

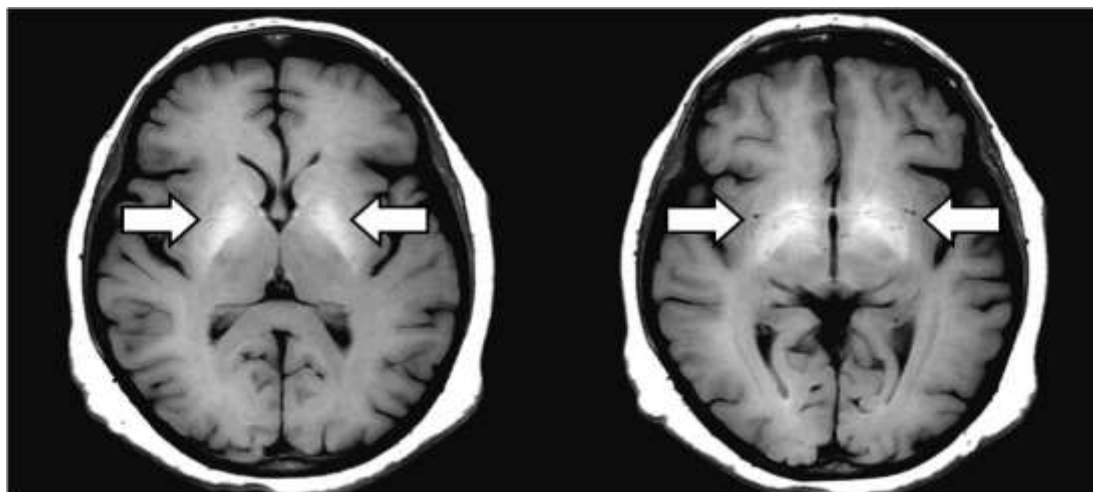
максимальной линейной скорости кровотока, %				
---	--	--	--	--

Продолжение таблицы 3.1.4.

	<b>Позвоночная артерия</b>			
$V_{ps}$ , см/с	53,21±12,87	54,43±13,61	56,83±14,98	56,41±15,32
$V_{ed}$ , см/с	15,11±5,46	16,52±5,48	17,23±5,68	19,85±6,17
RI	0,70±0,04	0,64±0,05	0,63±0,05	0,61±0,05
PI	1,41±0,19	1,32±0,29	1,24±0,32	1,16±0,30
Контралатеральная ассиметрия максимальной линейной скорости кровотока, %	17,23±7,83	18,63±9,82	19,39±10,22	21,94±13,67
	<b>Среднемозговая артерия</b>			
$V_{ps}$ , см/с	118,35±13,5	119,36±12,51	120,73±13,43	143,33±13,31
$V_{ed}$ , см/с	52,53±7,31	53,36±7,57	54,23±8,13	64,43±8,35
RI	0,56±0,06	0,56±0,08	0,55±0,06	0,52±0,08
PI	0,93±0,03	0,84±0,05	0,79±0,03	0,76±0,05
Контралатеральная ассиметрия максимальной линейной скорости кровотока, %	16,42±2,34	18,22±4,73	20,63±4,83	21,63±6,83

Из представленных таблиц очевидна тенденция к изменению параметров церебральной гемодинамики в экстра - и интракраниальных отделах. В первую очередь это касается контралатеральной асимметрии и снижения сосудистого сопротивления. Так у 88% больных ХГ выраженной степени активности констатировалось значимое повышение контралатеральной гемисферной асимметрии максимальной ЛСК по СМА на фоне снижения индексов резистентности и пульсативности. Данный сопротивления на микроциркуляторном русле.

Для выявления морфо-структурных изменений у 20 детей с ХГ была проведена МРТ головного мозга. При этом у 61% (n=16) детей с ХГ выраженной активности было обнаружено расширение борозд полушарий головного мозга без смещения срединных структур, а также у 38% (n=10)



дополнительно обнаружены симметричные двухсторонние гиперинтенсивные сигналы от подкорковых ядер на T1 ВИ..

**Рис. 3.1.2. Аксиальные T1 ВИ МРТ-изображения головного мозга у пациента с ХГ выраженной активности.** Отмечается расширение борозд полушарий в лобной области без смещения срединных структур и двухсторонний гиперинтенсивный сигнал от globus pallidus (белые стрелки)

Таким образом, методом ультразвуковой доплерографии у 22 (88%) , и методом МРТ у 16 (61%) детей с ХГ выраженной активности удалось выявить признаки минимальной печеночной энцефалопатии, которая не была диагностирована клинически.

### **3.2 Возможности лучевых методов диагностики церебральных нарушений у детей при циррозах печени различной степени тяжести**

Характеристика детей с ЦП и деление их на группы Child-Pugh A, Child-Pugh B и Child-Pugh C основывалась в первую очередь на данных клинического и биохимического исследования. В результате клинического



обследования детей с ЦП были выявлены симптомы печеночной энцефалопатии различной степени тяжести. Дети с ЦП были распределены согласно стадиям печеночной энцефалопатии по классификации West-Haven на группы с I, II и III стадией печеночной энцефалопатии (Таблица 3.2.1.)

Таблица 3.2.1.

**Распределение детей с ЦП по степени клинической выраженности симптомов печеночной энцефалопатии**

Стадии печеночной энцефалопатии	Число наблюдений	Степени цирроза печени		
		Child-Pugh A (n=23)	Child-Pugh B (n=15)	Child-Pugh C (n=2)
0 ст (латентная)	16	16	-	-
I ст	18	7	11	-
II ст	4	-	4	-
III ст	2	-	-	2

У 45% (n=18) детей с ЦП диагностирована ПЭ I ст, у 10% (n=4) и у 5% (n=2) III стадия ПЭ. Признаков энцефалопатии клинически не выявлено у 16 (40%) больных.

Ультразвуковая доплерография артерий головного мозга проводилась у 40 детей больных циррозом печени с наличием клинических признаков печеночной энцефалопатии различных стадий и без таковых.. Результаты исследования экстракраниальных артерий по данным ультразвуковой доплерографии представлены в таблицах 3.2.2.-3.2.3.

Таблица 3.2.2.

**Параметры церебральной гемодинамики у детей от 7 до 12 лет, больных ЦП, в зависимости от наличия или отсутствия клинических признаков печеночной энцефалопатии**

Параметры	Внутренняя сонная артерия				
	Контр.	Без клинических признаков	I ст	II ст	III ст
$V_{ps}$ , см/с	84,3±15,7	86,5±16,8	85,3±16,8	83,1±16,6	82,2±16,9
$V_{ed}$ , см/с	29,4±5,5	32,8±4,8	31,6±6,8	30,7±5,9	28,2±6,7
RI	0,65±0,05	0,62±0,05	0,61±0,05	0,60±0,05	0,61±0,05
PI	1,22±0,17	1,14±0,22	1,13±0,15	1,11±0,13	1,11±0,14
Контрлатеральная асимметрия максимальной линейной скорости кровотока, %	16,5±5,3	20,8±8,6	22,8±11,6	21,5±14,3	21,9±15,8
Позвоночная артерия					
$V_{ps}$ , см/с	53,2±12,8	56,1±13,6	56,0±14,8	55,1±15,0	53,3±15,3
$V_{ed}$ , см/с	15,13±5,46	19,53±5,41	20,51±5,61	25,13±5,91	28,46±6,11
RI	0,70±0,04	0,61±0,05	0,60±0,05	0,58±0,04	0,58±0,05
PI	1,41±0,19	1,16±0,29	1,14±0,32	1,15±0,30	1,15±0,30
Контрлатеральная асимметрия максимальной линейной скорости кровотока, %	17,3±7,8	21,9±13,8	20,4±10,2	22,3±12,5	21,9±13,6
Среднемозговая артерия					
$V_{ps}$ , см/с	140,1±13,5	143,13±12,51	139,1±13,4	136,3±13,6	130,3±13,3
$V_{ed}$ , см/с	61,12±7,11	64,41±7,57	60,12±8,12	58,32±8,32	64,42±8,15
RI	0,56±0,06	0,52±0,08	0,48±0,06	0,44±0,06	0,41±0,08
PI	0,91±0,03	0,76±0,05	0,73±0,03	0,71±0,03	0,63±0,05
Контрлатеральная асимметрия максимальной линейной скорости кровотока, %	15,41±2,34	18,61±4,71	23,22±4,81	28,21±5,32	21,16±6,81

Таблица 3.2.3.

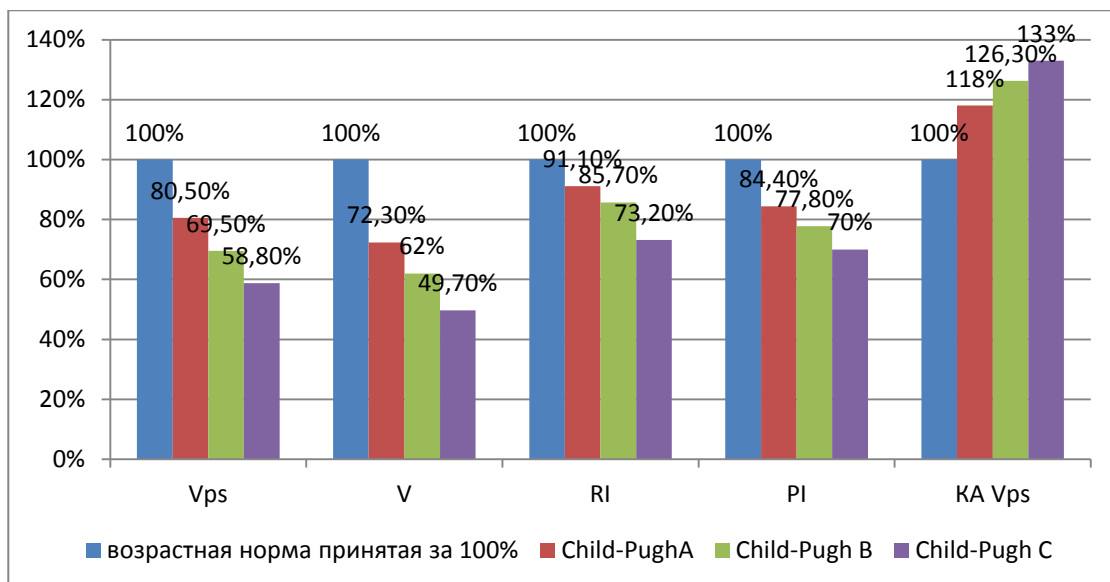
**Параметры церебральной гемодинамики у детей от 12 до 18 лет, больных ЦП, в зависимости от наличия или отсутствия клинических признаков печеночной энцефалопатии**

Параметры	Внутренняя сонная артерия				
	Контр.	Без клинических признаков	I ст	II ст	III ст
$V_{ps}$ , см/с	76,31±15,17	78,41±16,18	77,12±16,81	75,26±16,36	74,3±16,9
$V_{ed}$ , см/с	27,11±5,46	30,81±4,81	29,54±6,48	26,36±5,91	24,16±6,72
RI	0,63±0,05	0,61±0,05	0,59±0,05	0,58±0,05	0,58±0,05
PI	1,18±0,17	1,11±0,22	1,10±0,15	0,91±0,13	0,81±0,14
Контрлатеральная ассиметрия максимальной линейной скорости кровотока, %	19,52±5,33	21,95±8,67	23,25±11,67	23,62±14,37	24,5±15,8
Позвоночная артерия					
$V_{ps}$ , см/с	46,52±12,82	49,46±13,67	48,98±14,83	47,71±15,01	45,5±15,3
$V_{ed}$ , см/с	14,32±5,46	18,73±5,42	19,66±5,63	22,01±5,95	25,61±6,11
RI	0,68±0,04	0,59±0,05	0,60±0,05	0,58±0,04	0,57±0,05
PI	1,34±0,19	1,09±0,29	1,07±0,32	1,08±0,30	1,08±0,30
Контрлатеральная ассиметрия максимальной линейной скорости кровотока, %	19,5±7,8	21,9±13,8	20,9±10,2	21,7±12,5	19,4±13,6
Среднемозговая артерия					
$V_{ps}$ , см/с	118,53±13,54	121,73±12,51	116,53±13,41	110,2±13,6	105,3±13,3
$V_{ed}$ , см/с	52,53±7,15	55,65±7,57	52,62±8,16	48,38±8,23	41,12±8,53
RI	0,56±0,06	0,53±0,08	0,51±0,06	0,48±0,06	0,44±0,08
PI	1,08±0,03	0,90±0,05	0,77±0,03	0,73±0,03	0,77±0,05
Контрлатеральная ассиметрия максимальной линейной скорости кровотока, %	16,42±2,34	21,63±4,71	27,41±4,85	35,37±5,33	42,4±6,87

При анализе параметров кровотока артерий головного мозга на экстракраниальном уровне в общих сонных, внутренних сонных и позвоночных артериях с обеих сторон отмечалось снижение кровотока по мере нарастания стадии печеночной энцефалопатии, однако статистически значимых различий по стадиям печеночной энцефалопатии с группой сравнения не выявлено.

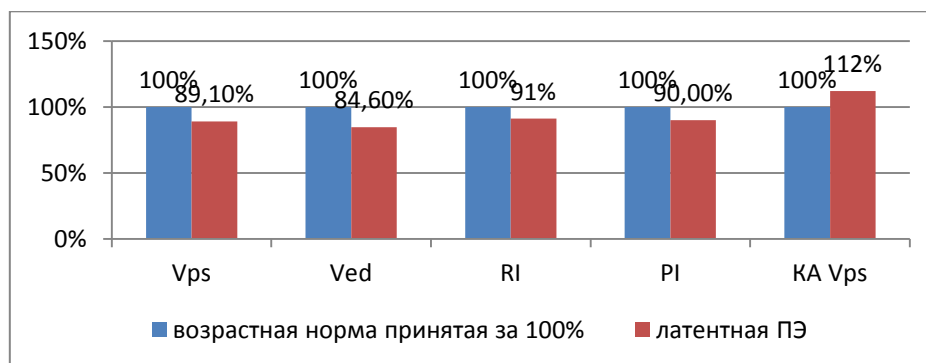
Анализ результатов исследования продемонстрировал: между степенью выраженности печеночной энцефалопатии у больных циррозом печени в бассейнах средних мозговых артерий обеих гемисфер выявлены статистически значимые (при  $p < 0,05$ ) нарушения гемодинамики. В частности у детей с циррозом печени Child-Pugh A но без явных клинических признаков печеночной энцефалопатии выявлены снижение максимальной линейной скорости кровотока в СМА на 10,9%, минимальной линейной скорости на 15,4%, снижение индекса пульсативности и резистентности на 10% и 8,9% от возрастной нормы соответственно, а также повышение контрлатеральной асимметрии линейной скорости на 12%. Данные изменения свидетельствуют о наличии у данного контингента больных латентной степени печеночной энцефалопатии.

При сопоставлении результатов исследования церебральной гемодинамики у пациентов с ЦП и клиническими симптомами печеночной энцефалопатии выявлены выраженные изменения нескольких параметров кровотока. В частности наблюдалось снижение относительно возрастных норм таких показателей, как максимальная и минимальная линейные скорости кровотока, индексов пульсативности и резистентности, а также повышения показателей контрлатеральной гемисферной асимметрии максимальной скорости кровотока в СМА. Данные изменения указывали на снижение сосудистого сопротивления и на развитие хронической цереброваскулярной недостаточности.



**Рис. 3.2.1. Оценка изменений параметров кровотока в СМА в зависимости от тяжести цирроза относительно возрастной нормы**

Однако при сравнении показателей кровотока в церебральных артериях группы пациентов без явных клинических симптомов печеночной энцефалопатии так же были выявлены выраженные различия относительно возрастных показателей нормы.

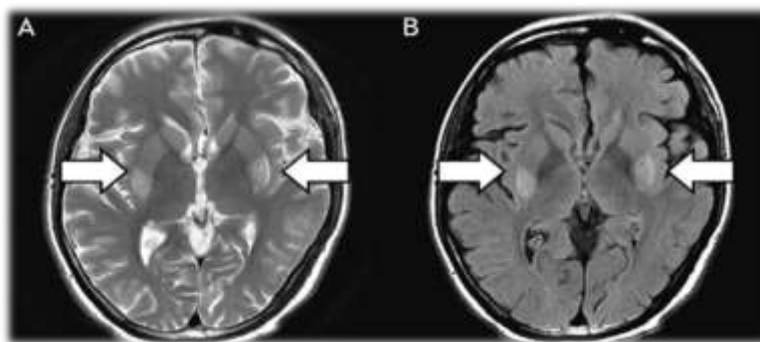


**Рис. 3.2.2. Сравнительная характеристика параметров церебральной гемодинамики больных с ЦП Child-Pugh A без клинической симптоматики ПЭ с показателями возрастной нормы**

Выявленные изменения позволяют предположить у пациентов данной категории наличие латентной или субклинической стадии печеночной энцефалопатии.

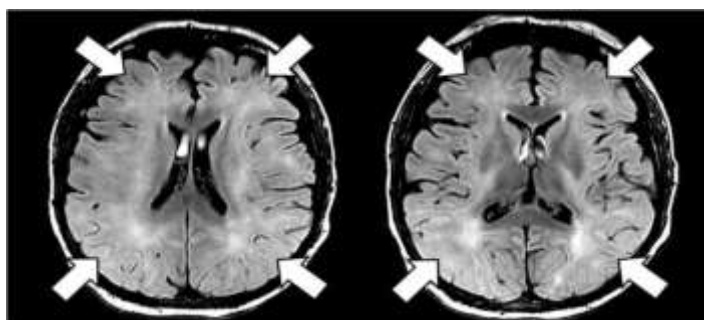
Подтверждением служили морфологические изменения различной степени выраженности выявленные при магнитно-резонансной томографии головного мозга.

При проведении магнитно-резонансной томографии детям с ЦП Child-Pugh А в 7 случаях из 10 был выявлен гиперинтенсивный сигнал от подкорковых ядер на T1 ВИ и в последовательности FLAIR.



**Рис. 3.2.3. Аксиальные срезы головного мозга в T1 ВИ (А) и в последовательности FLAIR (В). Выявлены гиперинтенсивные сигналы от чечевицеобразных подкорковых ядер**

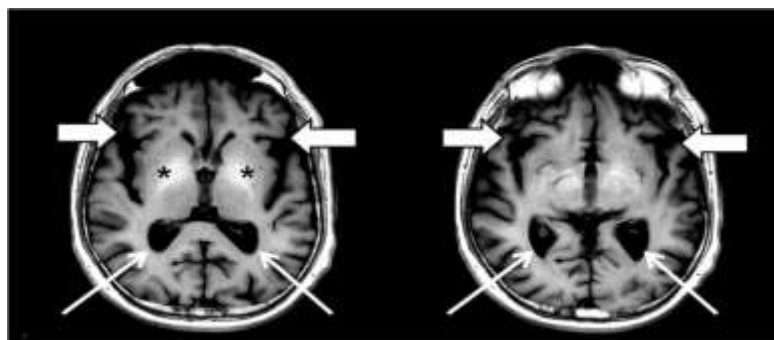
У 8 из 10 детей с ЦП Child-Pugh В был выявлен гиперинтенсивный сигнал от подкорковых ядер и у 5 из них выявлены аномальные гиперинтенсивные сигналы от белого вещества полушарий.



**Рис.3.2.4. Аксиальные срезы головного мозга в последовательности FLAIR.**

Выявлены аномальные гиперинтенсивные сигналы от белого вещества полушарий (стрелки).

У двоих детей с Child-Pugh C на T1 ВИ были обнаружены гиперинтенсивные сигналы от подкорковых ядер, расширение извилин и желудочков что свидетельствует о наличии процесса атрофии.



**Рис. 3.2.3. Аксиальные срезы головного мозга в T1ВИ.**

Визуализируется расширение борозд (толстые стрелки) полушарий и желудочков мозга (тонкие стрелки), гиперинтенсивный сигнал от подкорковых ядер (\*)

На основе лучевых методов исследования приведенных ран больных хроническими гепатитами и циррозом печени разработан алгоритм (рис. 3.2.1), позволяющий улучшить качество ранней диагностики церебральных нарушений. Согласно алгоритму детям с ХГ и ЦП для раннего выявления изменений гемодинамических параметров необходимо проводить транскраниальное дуплексное сканирование средней мозговой артерии с измерением скоростных показателей кровотока, индексов пульсативности и резистентности. Снижение скоростей максимальной и минимальной линейных скоростей кровотока и повышение показателя контрлатеральной асимметрии максимальной линейной скорости свидетельствует о наличии начальной стадии печеночной энцефалопатии. Обнаружение снижения индексов пульсативности и резистентности говорит о риске развития декомпенсированной стадии – печеночной комы.

Для выявления морфо-структурных изменений у детей с ХГ и ЦП проводится МРТ исследование, которое дает возможность диагностики наличие дегенеративно-дистрофических, дисциркуляторных поражений самой паренхимы головного мозга.

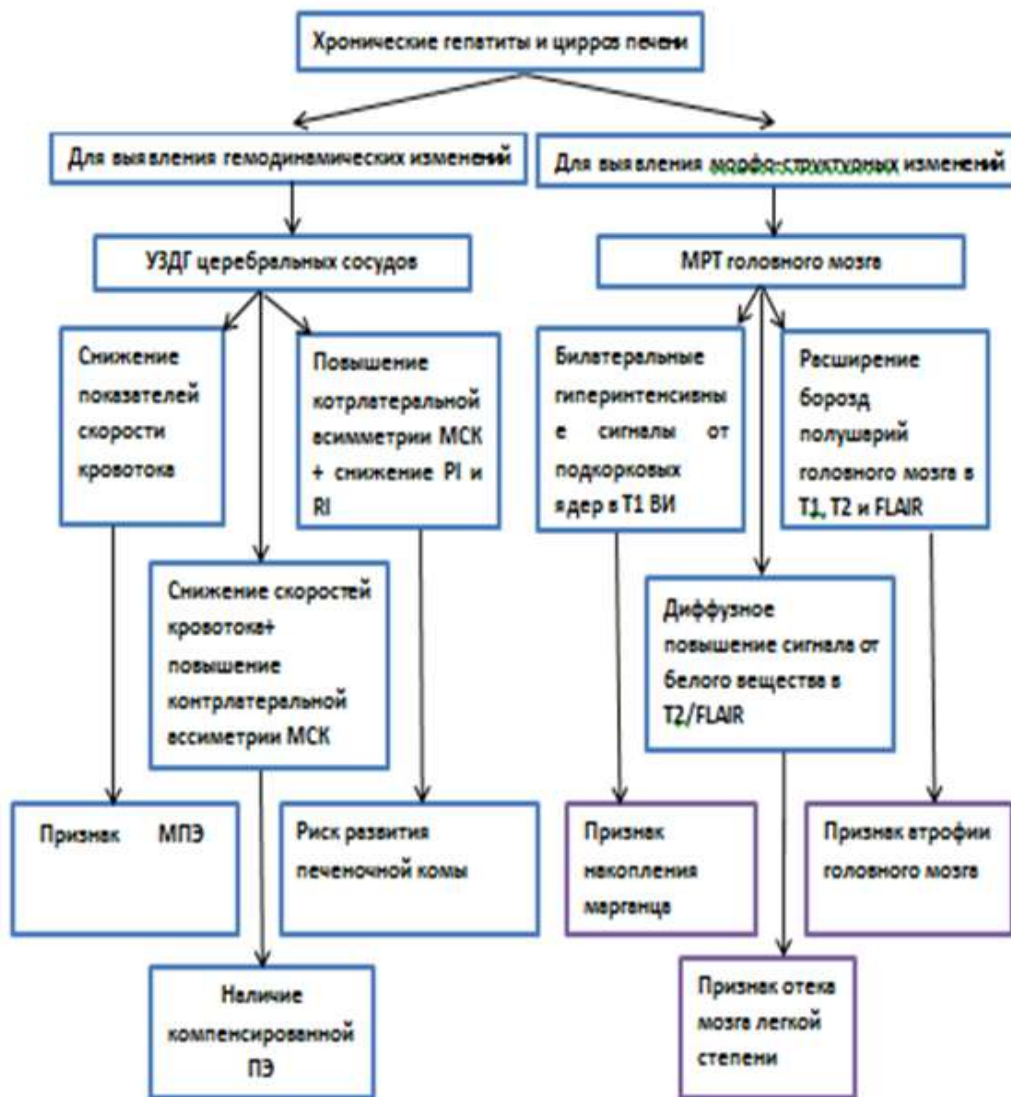


Рис 3.2.1. Алгоритм диагностики церебральных нарушений при ХГ и ЦП у детей

### Выводы к главе III

Высокоинформативные, неинвазивные и неионизирующие методы лучевой диагностики, такие как УЗДГ и МРТ являются эффективными и безопасными методами для ранней диагностики церебральных нарушений у детей с ХГ и ЦП. УЗДГ позволила выявить изменения параметров кровотока в экстра- и интракраниальных отделах церебральных сосудов и установить ультразвуковые маркеры ранней стадии печеночной энцефалопатии.



МРТ позволила обнаружить наличие морфо-структурных изменений паренхимы головного мозга у детей без клинической манифестации печеночной энцефалопатии.

Развитие и внедрение в медицинскую практику современных методов лучевой диагностики, таких как ультразвуковые методики (дуплексного / триплексного сканирования) и МРТ в значительной степени расширяющих возможности неинвазивной и неионизирующей оценки сосудов и паренхимы головного мозга с определением параметров гемодинамики и морфо-структурных изменений, позволило улучшить качество диагностики церебральных нарушений у детей с ХГ и ЦП.

Показатели транскраниального дуплексного сканирования средних мозговых артерий у детей с ХГ и ЦП служат достоверными маркерами изменения церебральной гемодинамики и дают возможность проводить диагностику церебральных нарушений по стадиям. Данный метод может быть применён так же для мониторинга печеночной энцефалопатии.

Ранние ультразвуковые признаки нарушения параметров церебральной гемодинамики выявляются уже при ХГ выраженной активности.

В результате проведенных исследований разработан алгоритм, позволяющий улучшить качество ранней диагностики церебральных нарушений и скорректировать тактику ведения пациентов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные положения и выводы диссертационной работы основаны на научном материале, полученном при исследовании 112 детей с хроническими гепатитами и 40 детей с циррозом печени и проявлениями печеночной энцефалопатии различных стадий (0-III стадии). Среди обследованных пациентов мальчиков - 82 (53,9%), девочек – 70 (46%). Рандомизация пациентов проводилась по полу, возрасту и степени активности ХГ и степени тяжести ЦП.

Главным направлением настоящего исследования была клиническая оценка состояния больных, разработка ультразвуковых маркеров изменений церебральной гемодинамики и МРТ признаки морфо-структурных изменений головного мозга при ХГ и ЦП различных степеней тяжести.

По международной классификации принятой в Лос-Анджелесе дети с ХГ разделены на 3 группы: количество пациентов с ХГ минимальной активности составило 12 (7,9 %) детей, с ХГ умеренной активности 74 (48,7%) детей, с ХГ выраженной активности 26 (17,1%) детей. По классификации Чайлд-Пью дети с ЦП были разделены на 3 группы: дети с компенсированным циррозом (Child A) – 23 (15,1%), дети с субкомпенсированным циррозом (Child B) – 15 (9,9%), с декомпенсированным циррозом (Child C) – 2 (1,3%). По степени выраженности клинической симптоматики печеночной энцефалопатии дети с ЦП были разделены 4 группы: группа пациентов без клинических выраженных симптомов печеночной энцефалопатии – 16 (40%); группа с проявлением энцефалопатии I стадии, n=18 (45%); группа со II стадией, n=4 (25,2%); группа с III стадией, n=2 (5%). В исследование была включена контрольная группа, состоящая из 44 практически здоровых детей.

У детей с ХГ наблюдалась психо-неврологическая симптоматика в виде астено-вегетативного синдрома различной степени тяжести. Астено-

вегетативный синдром проявлялся такими симптомами как слабость и быстрая утомляемость (100%), снижение аппетита (100%), головные боли (50,9%) и нарушение сна (36,6%). Клинические проявления цирроза печени сопровождались общей слабостью и повышенной утомляемостью (100%), головной болью и головокружением (95%), болевым синдромом (95%), снижением аппетита (п=100%) и тошнотой (п=82,5%).

При неврологическом исследовании нарушения имели место у 24 пациентов, больных ЦП: тремор век, пальцев рук или языка отмечался у 18 (45%) больных, астериксис - 16 (40%), усиление рефлексов - 22 (55%), неадекватное поведение — 5 (12,5%), нарушение сна (бессонница ночью и сонливость днем) - 24 (60%), апатия или агрессия — 10 (41,7%), Снижение концентрации внимания имело место у 23 (57,5%) больных, дезориентация во времени пространстве - 2 (5%), 21 (52,5%) пациента предъявляли жалобы на забывчивость, снижение памяти. По частоте встречаемости клинических признаков церебральных нарушений при ХГ и ЦП характерных печени судить о степени выраженности печеночной энцефалопатии не представлялось возможным. Данные клинические признаки являлись неспецифическими и могли встречаться- при других заболеваниях. Клиническая оценка симптомов церебральных нарушений при хронических диффузных заболеваниях печени является неотъемлемым звеном первой стадии клинико-инструментального поиска. Клинический осмотр и консультация врача-невролога должны дополняться данными лабораторных и инструментальных методов для более точной постановки диагноза.

Развитие и внедрение в медицинскую практику современных методов лучевой диагностики, таких как ультразвуковые методики (дуплексного / триплексного сканирования) и МРТ в значительной степени расширяющих возможности неинвазивной и неионизирующей оценки сосудов и паренхимы головного мозга с определением параметров

гемодинамики и морфо-структурных изменений, позволило улучшить качество диагностики церебральных нарушений у детей с ХГ и ЦП.

При ультразвуковом исследовании артериального кровообращения головного мозга по стандартной методике, в бассейнах экстракраниальных артерий у детей с ХГ и ЦП различных степеней тяжести выраженных изменений параметров гемодинамики не наблюдалось. В бассейне средних мозговых артерий обоих полушарий выявлялись выраженные отличия параметров гемодинамики по сравнению с контрольной группой и межгрупповых значений в виде увеличения контралатеральной гемисферной асимметрии максимальной линейной скорости кровотока и снижения значений максимальной и минимальной линейных скоростей кровотока, индексов пульсативности и резистентности. Это указывало на снижение сосудистого сопротивления и развитие хронической цереброваскулярной недостаточности.

Показатели транскраниального дуплексного сканирования средних мозговых артерий у детей с ХГ и ЦП служат достоверными маркерами изменения церебральной гемодинамики и дают возможность проводить диагностику церебральных нарушений по стадиям. Данный метод может быть применён так же для мониторинга печеночной энцефалопатии. По данным дуплексного сканирования средних мозговых артерий минимальной стадии печеночной энцефалопатии соответствует снижение максимальной линейной скорости кровотока на 11% , минимальной линейной скорости кровотока на 15,4 % от возрастной нормы, повышение асимметрия максимальной линейной скорости на 12% от возрастной нормы, снижение PI и RI 10% и 9% от возрастной нормы соответственно; 1 стадии соответствует снижение максимальной линейной скорости на 19,5%, минимальной линейной скорости на 27,7% от возрастной нормы, повышение ассиметрии максимальной линейной скорости на 18% от возрастной нормы, снижение PI и RI на 15,6% и 14,3% от возрастной нормы соответственно; 2 стадии соответствует понижение максимальной линейной скорости

кровотока на 30,5%, минимальной линейной скорости на 38% от возрастной нормы, повышение асимметрии максимальной линейной скорости кровотока на 27%, снижение PI и RI на 22,2% и 21,4% от возрастной нормы соответственно; 3 стадии печеночной энцефалопатии соответствует снижение максимальной линейной скорости кровотока на 41,2%, минимальной линейной скорости кровотока на 50,3% от возрастной нормы, повышение асимметрии линейной скорости кровотока на 33% от возрастной нормы, снижение PI и RI на 30% и 26,8% от возрастной нормы соответственно.

Ранние ультразвуковые признаки нарушения параметров церебральной гемодинамики выявляются уже при ХГ выраженной активности.

Подтверждением служили морфо-структурные изменения различной степени выраженности на МРТ, которые проявляются уже при хронических гепатитах выраженной активности как расширение борозд полушарий. При ЦП Child A выявлены аномальные гиперинтенсивные сигналы от подкорковых ядер на T1 ВИ, при Child B выявлены гиперинтенсивные сигналы от белого вещества полушарий на T1 ВИ и FLAIR режимах. У детей с Child C выявлены расширения борозд и желудочков мозга и гиперинтенсивные сигналы от подкорковых ядер на T1 ВИ.

В результате проведенных исследований разработан алгоритм, позволяющий улучшить качество ранней диагностики церебральных нарушений и скорректировать тактику ведения пациентов.

Таким образом, дети с ХГ и ЦП с проявлениями церебральных нарушений являются клинически тяжелой группой. Поэтому систематизация клинических, ультразвуковых и МРТ признаков заболеваний, имеет большое практическое значение.

## ВЫВОДЫ

1. Проведенные исследования показали, что лучевая анатомия головного мозга и церебральных сосудов, их гемодинамические параметры имеют свои возрастные особенности, которые учитывались при диагностике церебральных нарушений при ХГ и ЦП у детей.

2. Допплерографические изменения церебрального кровотока зависели от степени активности хронического гепатита и степени тяжести цирроза печени : по мере утяжеления ХГ И ЦП наблюдалось снижение показателей индексов пульсативности и резистентности и повышение контрлатеральной асимметрии максимальной линейной скорости кровотока в среднемозговой артерии.

3. МРТ позволило выявить наличие морфо-структурных изменений в головном мозге при церебральных нарушениях при ХГ выраженной степени активности и всех степенях тяжести цирроза печени.

4. Разработанный алгоритм исследования гемодинамических и морфо-структурных изменений головного мозга с использованием УЗДГ и МРТ у больных с хроническими гепатитами и циррозом печени позволяет выявить церебральные нарушения дисциркуляторного характера и признаки ПЭ на ранних стадиях.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Диагностика церебральных нарушений при ХГ и ЦП должна базироваться на комплексной клинико-лучевой оценке, включающей данные УЗДГ и МРТ состояния головного мозга и церебральных сосудов.
2. Для ранней диагностики церебральных нарушений и печеночной энцефалопатии у больных ХГ и ЦП может быть использован метод транскраниальной доплерографии с определением параметров кровотока в средних мозговых артериях.
3. Для своевременного выявления стадий печеночной энцефалопатии при ХГ и ЦП рекомендовано проводить мониторинг церебральной гемодинамики.

## СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Статья. Д.А. Умарова, А.А. Давидходжаева, Ш.А. Ортикбоева, Ш.Р. Абзалова, Х.К. Алимханова. Допплерометрия при оценке кровотока в портальной вене при циррозах печени у детей // Терапевтический вестник Узбекистана №4, г.Ташкент, 2014 - С.231;
2. Статья. А.А. Давидходжаева, Г.А. Юсупалиева. Состояние центральной гемодинамики у детей с хроническими гепатитами // Ежемесячный научный журнал «Молодой учёный» №4, г.Казань, 2015г - С.90;
3. Тезис. М.Я. Абзалова, Д.А. Умарова, Б.Р. Ахмедов, Г.А. Юсупалиева, А.А. Давидходжаева. Особенности экстра- и интракраниального кровотока у детей с циррозом печени // Материалы Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы гастроэнтерологии» IX сессия национальной школы гастроэнтерологов и гепатологов Республики Узбекистан. Андижан , 2013г - С.25-26;
4. Тезис. Р.С. Шанасирова, Г.А. Юсупалиева, А.А. Давидходжаева, Х.К. Алимханова. Состояние центральной гемодинамики у детей с циррозом печени // Материалы Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы гастроэнтерологии» IX сессия национальной школы гастроэнтерологов и гепатологов Республики Узбекистан. Андижан, 2013г - С.367-368;
5. Тезис. Davidkhodjaeva A.A., Ahmedov B.R., Alimhanova H.K., Abzalova Sh.R. Magnetic resonance imaging of brain in patients with cirrhotic and non-cirrhotic portal hypertension // VII съезд педиатров Узбекистана «Приоритетные направления и модернизация охраны здоровья детей в Узбекистане» Сборник тезисов 12-14 ноября, г.Ташкент 2014г - С.32;
6. Тезис. Davidhodjaeva A.A., Shanasirova R.S., Abzalova Sh.R., Alimhanova H.K. Features of dopplerographic indicators of cerebral vessels in chronic



- hepatitis // Сборник тезисов научно-практической конференции радиологов Узбекистана «Лучевая диагностика и интервенционная радиология в экстренной медицинской помощи» 30-31 октября 2014 г, г.Ташкент - С.6;
7. Тезис. Р.С Шанасырова., А.А. Давидходжаева, Д.А. Умарова, Х.К. Алимханова. Допплерографическая оценка церебральной гемодинамики у детей с печеночной энцефалопатией// Сборник тезисов научно-практической конференции радиологов Узбекистана «Лучевая диагностика и интервенционная радиология в экстренной медицинской помощи» 30-31 октября 2014 г, г.Ташкент - С.205;
  8. Тезис. А.А. Давидходжаева, Н.Х. Шамансурова. Сравнительная оценка методов транскраниальной доплерграфии и магнитно-резонансной ангиографии при оценке церебральной гемодинамики у детей // «Илмий кашфиётлар йулида» ёш олимлар илмий анжумани тезислар туплами, 9 апрел 2013 йил, Тошкент ш. - С.17;
  9. Тезис. А.А. Давидходжаева, Г.А. Юсупалиева. Состояние центральной гемодинамики у детей с хроническими гепатитам // Ёш олимларнинг "XXI аср - интеллектуал авлод асри" шиори остидаги "Тиббиётнинг долзарб муамморлари" мавзусидаги илмий-амалий анжумани тезислар туплами, 2015 йил, Тошкент ш.- С.68;

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

### **Произведения Президента Республики Узбекистан И.А.Каримова**

1. Каримов И.А. «Узбекистан на пороге достижения независимости».- Ташкент, 2011.
2. Каримов И.А. «Концепция дальнейшего углубления демократических реформ и формирования гражданского общества в стране».- Ташкент, 2010.
3. Каримов И.А. Гармонично развитое поколение - надежная опора нашей страны. – Ташкент, 2013.
4. Каримов И.А. Национальный доклад Республики Узбекистан по выполнению положений конвенции о правах ребенка. – Ташкент, 2010.

### **Основная литература**

5. Вирусные циррозы печени у стационарных больных (1996-2005 гг.): распространенность и исходы, А.И. Хазанов, С.В. Плюснин, А.П. Васильев Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, копрологии. - 2007. - Т. 17, № 2., С.19
6. Анализ летальности у больных циррозом печени, Г.И. Сторожаков, Н.Н. Мерзликина, И.Г. Федоров и др., Российский медицинский журнал. -2009. №4. С. 10
7. Арямкина О.Л., Белозеров Е.С., Буланьков Ю.И. Острый и хронический вирусные гепатиты: распространенность, клиника, диагностика, лечение, Ульяновск: УлГУ, 2004., 178 с.
8. Ахмедов В.А. Осложнения цирроза печени (печеночная энцефалопатия), Практическая гастроэнтерология: Руководство для

врачей. ООО «Медицинское информационное агентство», 2011. - С. 223-231.

9. Белялов Ф.И. Психические расстройства в практике терапевта. 5-е изд. доп., Иркутск: РИО ИГИУВа, 2011. - 313 с.

### **Дополнительная литература**

10. Блок Б. УЗИ внутренних органов. Пер. с нем. - М.: МЕД пресс-информ, 2007.-256 с.
11. Богомолов П., Петраков А.В., Кузьмина О.С. Коррекция печеночной энцефалопатии: патофизиологические основы применения пребиотиков, Трудный пациент. - 2006. - № 7. - С. 37-40.
12. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкин - 2-е изд. - М.: Издательский дом «М-Вести», 2005. -536 с.
13. Борсуков А.В. Эластография диффузных и очаговых заболеваний печени Медицинская визуализация. - 2011. - № 2. - С. 138-142.
14. Буеверов А.О. Печеночная энцефалопатия как основное проявление недостаточности функции печени, Медицинские новости. - 2004. - № 12. -С. 86-87.
15. Буеверов А.О., Маевская М.В. Трудные вопросы диагностики и лечения печеночной энцефалопатии, Клинические перспективы гастроэнтерологии и гепатологии. - 2005. - № 1. - С. 25-30.
16. Бундина М.В., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Особенности клинического течения циррозов печени различной этиологии, Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, копрологии. - 2011. - Т.21, № 1 (прил. 37). -С. 21.
17. Возможности коррекции энцефалопатии у больных с тяжелыми поражениями печени, Ю.О. Шульпекова, М.В. Маевская, Российский

- журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2005. - № 1. - С. 76-81.
18. Волчкова Е.В., Кокорева Л.Н. Печеночная энцефалопатия: особенности клинического течения и патогенетической коррекции, *Consilium medicum*. -2005. -Т.7, № 6. - С. 451-456.
  19. Гастроэнтерология и гепатология. Диагностика и лечение: Руководство для врачей, под ред. Калинина А.В., Логинова А.Ф., Хазанова А.И. 2-е изд. доп. - М: МЕДпресс-информ, 2011. - 864 с.
  20. Гастроэнтерология: Клинические рекомендации / Под ред. Ивашкина В.Т. 2-е изд. ГЭОТАР-Медиа, 2009; -208 с.
  21. Гастроэнтерология: Национальное руководство А.О. Буеверов, Д.Ю. Богданов и др. под ред. В.Т. Ивашкина. Т.Л. Лапиной.Медиа, 2008. - 704 с.
  22. Герберт Т., Шомеруз Г. Латентная печеночная энцефалопатия при хронической печеночной недостаточности: влияние на трудоспособность пациента и возможности терапии, *Международный бюллетень. Гастроэнтерология*. - 2002: - № 8; - С. 132-133.
  23. Герок В., Бишом Х.Е. Заболевания печени и желчевыделительной системы. пер. с нем. МЕДпресс-информ 2009. -200 с.
  24. Дамулин И.В. Неврологические аспекты печеночной энцефалопатии *Клинические перспективы гастроэнтерологии; гепатологии*. - 2006. - № 2. -С. 29-36.
  25. Дамулин И. В. Печеночная энцефалопатия: патогенез, клиника, лечение *Атмосфера. Нервные болезни*. -2008. -№ I. - С. 8-14.
  26. Диагностика цирроза печени с использованием методов неинвазивной диагностики, Ч.С. Павлов, О.Н. Коновалова, Д.В: Глушенков, В.Т Ивашкин *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, копрологии*. - 2010. - Т.20, № 5 (прил. 36). - С. 87.

27. Диагностические тесты при, заболеваниях органов пищеварения / В.А. Максимов, К.К. Далидович, А. Л.: Чернышев и др., Пенза: Информационно- издательский центр ПТУ, 2005. - 228 с.
28. Динамика печеночной энцефалопатии на основании использования теста связи чисел у больных циррозом, печени при лечении адеметионином Лазуткина Е.Л., Л.А. Трусова, Н.Г. Долгая и др., Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, копрологии. - 2010. - Т.20; № 5 (прил. 36). -С. 81.
29. Длительное успешное лечение печеночной энцефалопатии / Н.А. Мухин, Т.Н. Лопаткина, М.В. Северов и др. // Врач. - 2007. - № 7. - С. 23-29.
30. Драгун О.В., Соболева Л.В., Николаева А.Г. Объективизация проявлений печеночной энцефалопатии у больных циррозом печени // Российский журнал гастроэнтерологии гепатологии, копрологии. - 2010. - Т.20, № V (прил. 35). - С. 10.
31. Жижин К. С. Медицинская статистика: Учебное пособие. - Ростов-на-Дону: Феникс, 2007. - 160 с.
32. Захаров В.В. Нейропсихологические тесты. Необходимость и возможность применения - 2011. - № 2. - С. 98-106.
33. Иванов А.Г., Трусов В.В. Оптимизация терапии у больных с циррозом печени и энцефалопатией // Клиническая медицина. - 2008. - № 6. -С. 62-66.
34. Ивашкин В.Т. Осложнения портальной гипертензии при циррозе печени // Российский физиологический журнал им. И М: Сеченова; - 2009. -Т.95, № 10. - С. 1088.
35. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Федосьина Е.А. Лечение осложнений цирроза печени: Методические: рекомендации для врачей. - Литтерра, 2011.-64 с.
36. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Буеверов А.О; Болезни печени // Справочник по гастроэнтерологии. 2-е изд; доп./ Иод ред; Ивашкина

- В.Т., Рапопорта ООО Издательство «Медицинское информационное агентство», 2011-С. 164-225. ;
37. Ивашкин В.Т., Надииская М.Ю., Буеверов А О: Печеночная энцефалопатия и методы ее метаболической коррекции// Рецепт. - 2008. - № 2. -С. 147-150:
  38. Изменения церебральной гемодинамики у больных хроническими заболеваниями печени / Н.Г. Клочева, В.Г. Радченко, Н.В. Романова и др. // Актуальные вопросы внутренних болезней: Матер, итоговой конф. кафедры внутренних болезней МИФ с курсом; терапии и нефрологии ФПК ГОУВПО СПбГМА им. И.И. Мечникова: - СПб., 2004. - С. 15-17.
  39. Изучение возможности ранней диагностики печеночной энцефалопатии / М.Ю.Фоменко, Н А. Белова, Н.П. Фоменко и др. //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, копрологии. - 2011. - Т.21, № 1 (прил. 37). -С. 277.
  40. Ильченко Л.Ю. Печеночная энцефалопатия // Избранные главы клинической гастроэнтерологии / Под ред. Л.Б.Лазебника.- М.: Анахарсис, 2005. -С. 209-218.
  41. Качество жизни и психический статус пациентов при хронических заболеваниях печени / А.С. Алексеева, Э.И. Белобородова, Н.А. Корнетов, Е.Г. Ламброва. - Томск: ООО «Графика», 2009. - 104 с.
  42. Клинические аспекты печеночной энцефалопатии у больных хроническими заболеваниями печени / Л.Ю. Ильченко, О.Н. Топчиева, Е.В. Винницкая и др. // Consilium medicum. Гастроэнтерология. - 2007. - № 7. - С. 23-28.
  43. Кодзаев Ю.К., Семенова О.Н., Туманова Т.Н. Поражения нервной системы при болезнях печени // Соматоневрология: Руководство для врачей / Под ред. А.А. Скоромца. - СПб.: СпецЛит, 2009: - С. 203-233.
  44. Колесников Д.Б., Рапопорт С.И. Психические расстройства и заболевания желудочно-кишечного тракта // Руководство по

- гастроэнтерологии / Под ред. Ф.И.Комарова, С.И. Рапопорта. ООО «Медицинское информационное агенство», 2010. - С. 707-722.
45. Корсунская Л.Л., Клопотий Е.В. Особенности, церебральной гемодинамики у больных с печеночной энцефалопатией, обусловленной циррозом печени, Международный неврологический журнал. - 2010. - № 3 (3355)
  46. Куликов В.Е. Взаимосвязь церебральной и гепатопортальной гемодинамики у больных циррозами печени // Матер. 5 съезда Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине. - М., 2007. -С. 91.
  47. Куликов В.Е. Динамика кровообращения в сосудах головного мозга у больных циррозами печени на фоне энцефалопатии // Матер. 5 съезда Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине. М., 2007.-С. 90.
  48. Куликов В.Е. Особенности мозгового кровотока у больных с диффузными заболеваниями печени // Матер. 42 научно-практической межрегиональной конф. врачей. - Ульяновск, 2007. - С. 241-243.
  49. Куликов В.Е. Системные изменения гемодинамики у больных хроническими заболеваниями печени с проявлениями портальной гипертензии: Автор сф. дисс. д-ра мед. наук. - Великий Новгород, 2008.-44 с.
  50. Куликов, В.П. Ультразвуковая диагностика сосудистых заболеваний. 1-е изд. ООО Фирма «СТРОМ», 2007. - 512 с.
  51. Лагуткина Н.О., Романова Н.В. Диагностика латентной печеночной энцефалопатии // Человек и его здоровье: Матер, научно-практической конф. сотрудников и студентов, СПбГМА им. И. И. Мечникова. - СПб., 2005. -С. 152-154:

52. Ланг Т.А., Сесик М. Как описать статистику в медицине. Аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов. Пер. с англ. - М: Практическая медицина, 2011 Г. - 480 с.
53. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Ультразвуковая ангиология. 3-е изд. доп. - М.: Реал Тайм, 2007.-416 с.
54. Лемешко З.А. Лучевая диагностика в гастроэнтерологии (по материалам 16-и Российской гастроэнтерологической недели, Москва; 11-13 октября 2010 г.) // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, копрологии. - 2011. - Т.21, № 1. С. 79-84.
55. Летальность у пациентов с циррозом печени / М.В: Краснова, В.В. Бедин, Е.Н. Баранов, М.А. Шамрай // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, копрологии. - 2005. - Т. 15, № 1. - С. 37.
56. Линецкий Ю.В., Линецкая К.Ю., Воронин К.А. Синдром портальной гипертензии / Конспект гастроэнтеролога. Ч. 2. Симптомы и синдромы желудочно-кишечного тракта. - Донецк: Издатель Заславский А.Ю., 2009.-С. 71-81.
57. Луцник У.Б. «Слепой» доплер для клинических интеллектуалов. - Киев: МЧП НМЦУЗМД «Истина», 2004. - 264 с.
58. Лычкова А.Э., Пузиков А.М. Роль цинка и серотонина в развитии печеночной энцефалопатии // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, копрологии. - 2010. - Т.20, № 5 (прил. 36). - С. 83.
59. Мавродий В.М. Цирроз печени // Гастроэнтерология: современные программы. 13-е изд. перераб. - Донецк: Издатель Заславский А.Ю., 2009. -С. 58-63.
60. МакНелли П.Р. Секреты гастроэнтерологии. Пер. с англ. - М. - СПб.- БИНОМ, 2005.-928 с.
61. Методы исследования в гастроэнтерологии // Руководство по гастроэнтерологии / Под ред. Комарова Ф.И., Рапопорта С.И. - М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 2010. - С. 13-116.



62. Надинская М.Ю. Лечение печеночная энцефалопатия у больных циррозом с позиции доказательной медицины: мифы и реальность // Consilium medicum. Гастроэнтерология. - 2006. - № 11. - С. 17-28;
63. Надинская М.Ю. Печеночная энцефалопатия // Гастроскоп. - 2010. - №3.-С. 4-5.
64. Надинская М.Ю. Печеночная энцефалопатия: патогенетические подходы к лечению // Гастроэнтерология. - 2004. - № 1. - С. 76-80.
65. Надинская М.Ю. Печеночная энцефалопатия: современные подходы к диагностике и лечению. - М., 2006. - 65 с.
66. Надинская М. Ю. Синдромы печеночной энцефалопатии // Участковый терапевт. - 2010. - № 6. - С. 14.
67. Наместников Е.В., Лопаткина Т.Н. Печеночная энцефалопатия при хронических заболеваниях печени: лечение и профилактика. - М., 2004. - 17 с.
68. Нарушение биоэлектрической активности головного мозга при печеночной энцефалопатии у больных циррозом печени / А.С. Алексеева, Э. И. Белобородова, М.И. Рачковский и др. // Клиническая медицина. - 2009. - Т. 87, №2.-С. 39-42.
69. Неинвазивная диагностика фиброза печени на ранних стадиях его развития / Д.В. Глушенков, О.Н. Коновалова, Ч.С. Павлов и др: // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2008. - Т. 19, № 1.-С. 28.
70. Никулина МА. Совершенствование методов диагностики и лечения заболеваний гепатобилиарной системы с учетом психосоматического статуса пациентов: Автореф. дисс. д-ра мед. наук. - Барнаул; 2010. -45 с.
71. Особенности течения циррозов печени / Е.В. Лузина, Н.В. Ларева, Н.Ю. Николаева, А.А. Дамбаева // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, копрологии. - 2009. - Т. 19, № 1 (прил. 33). - С. 15.

72. Особенности церебральной гемодинамики у больных хроническими диффузными заболеваниями печени / В.Е. Куликов, Б.Б. Фишман, А.В. Волков и др. // Рациональная фармакотерапия, в кардиологии. - 2007. - № 4. - С. 55-57.
73. Печеночная энцефалопатия: современный; взгляд, на патогенез, диагностику, классификацию// Фульминантная печеночная недостаточность / Под: ред. В:И. Черния. - Донецк: Издатель Заславский А.Ю., 2010. - С. 34-52.
74. Печеночная энцефалопатия: Учебно-методическое пособие / И.В. Маев, Е.С. Вьючнова, Д.Т. Дичева, И.В. Стасева / Под ред. И.В. Маева. - МГОУ ВУНМЦ МЗиСР РФ, 2005. - С. 54.
75. Пирогова И.Ю. Скрининговое обследование больных диффузными заболеваниями печени // Российский журнал гастроэнтерологии; гепатологии, КОИ Фол огни; - 2010. - Т.20, № 3. - С. 46-54.
76. Подымова С.Д. Печеночная энцефалопатия // Болезни печени: Руководство для врачей. 4-е изд. доп. Медицина, 2005. - С. 109-121.
77. Подымова С. Д. Печеночная энцефалопатия. Клинические особенности, диагностика, лечение // Consilium Medicum: Гастроэнтерология. - 2001. - № 3. - С. 19-22.
78. Полунина Т.Е., Маев И. В. Печеночная энцефалопатия - выбор тактики лечения // Consilium medicum. - 2007. - Т.9, № 2 (прил.) - С. 8-13.
79. Полунина Т.Е., Маев И.В., Полунина Е.В., Гепатология для практического врача. Авторская академия, 2009. - 354 с.
80. Проблемы диагностики и лечения основных осложнений цирроза печени / Л.Ю. Ильченко, Е.В. Винницкая, О.С. Васнев и др. // Фарматека. - 2007. - № 2 . - С. 71-78.
81. Прогноз выживаемости больных циррозом печени / С.А. Аvezов, Г.К. Мироджов, Н.С. Тухтаева и др. // Российский журнал

- гастроэнтерологии, гепатологии, копрологии. - 2010. - Т.20, № 5 (прил. 36). - С. 69.
82. Прогнозирование исходов цирроза печени вирусной и алкогольной этиологии методом доплеровского исследования портального кровотока / М.И. Рачковский, Э.И. Белобородова, Е.В. Белобородова и др. // Матер. 2 Российско-Германского форума Коха - Мечникова. - Томск, 20071 - С. 176.
83. Прогностическое значение ультразвуковой доплерографии у больных циррозом печени / М.И. Рачковский, М.А. Соловцов, Э.И. Белобородова и др. // Уральский медицинский журнал. - 2009. - № 3. - С. 134-139.
84. Продолжительность жизни больных и прогностическое значение проявлений и осложнений цирроза печени / Г.К. Мироджов, С.А. Авезов, Н.С. Тухтаева и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, копрологии. -2010. - Т.20, № 5. - С. 27-32.
85. Психологическая диагностика энцефалопатии у больных с диффузными заболеваниями печени / О.В. Ворфоломеева, Б.Д. Жидких, Н.С. Безносков, Е.С. Гурьба // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, копрологии. - 2009. - Т. 19, № 1 (прил. 33). - С. 10.
86. Психосоматические расстройства у больных с хроническими заболеваниями печени/А.С. Алексеева, Э.И. Белобородова, Е.Г. Ламброва, Л.П. Фи-липпова // Сибирский вестник гастроэнтерологии и гепатологии. - 2006. -№20. -С. 134-137.
87. Пути коррекции латентной печеночной энцефалопатии у пациентов хроническими заболеваниями печени: Методические рекомендации / В.Г. Радченко, В.К. Козлов, С.В. Ярилов и др. - СПб., 2010. - 38 с.
88. Радченко В.Г., Радченко О.Н. Печеночная энцефалопатия: Пособие для врачей-терапевтов, гастроэнтерологов, инфекционистов. - СПб.: СПбГМА, 2003.-20 с.

89. Радченко В.Г., Шабров А.В., Зиновьева Е.Н. Основы клинической гепатологии. Заболевания печени и билиарной системы. - СПб., Диалект, 2005. - 862 с.
90. Ранняя диагностика и лечение печеночной энцефалопатии у больных хроническими заболеваниями печени / Л.Ю. Ильченко, Н.А. Шапошникова, Е.В. Винницкая и др. // Гепатология. - 2005. - № 5. - С. 4-9.
91. Ранняя симптоматика печеночной энцефалопатии у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени / И.В. Маев, И.Н. Никулина, А.А. Самсонов и др. // Клиническая медицина. - 2007. - Т. 85, № 8. - С. 55-57.
92. Рачковский М.И., Прогнозирование выживаемости при циррозе печени различной этиологии: Автореф. дисс. д-ра мед. наук. - Томск, 2009. - 39 с.
93. Романова Н. В. Клинико-лабораторные особенности, психологические аспекты личности и уровень качества жизни у пациентов с печеночной энцефалопатией на фоне хронических заболеваний печени: Автореф. дисс. канд. мед. наук. - СПб., 2007. - 24 с.
94. Романова Н.В. Новые подходы к диагностике печеночной энцефалопатии у больных хроническими заболеваниями печени // Вестник Российской Военно-медицинской академии. - СПб., 2007. - № 1 (17). - С. 329.
95. Романова С.В. Неврологические синдромы в ранней диагностике печеночной энцефалопатии при стеатогепатозе: Автореф. дисс. канд. мед. наук. - Саратов, 2010. - 22 с.
96. Рязанцев А.А. Применение трехмерной ультразвуковой визуализации в выявлении причин билиарной обструкции: Автореф. дисс. д-ра мед. наук. - Москва, 2011.-37 с.

97. Северов М.В., Камалов Ю.Р., Абдурахманов Д.Т. Современные методы диагностики хронических заболеваний печени // Качество жизни. Медицина. - 2007. - №2 (19). - С. 73-79.
98. Семенютин В.Б., Свистов Д.В. Регуляция мозгового кровообращения и ультразвуковые методы ее оценки // Ультразвуковая доплеровская диагностика в клинике / Под ред. Никитина Ю. М., Труханова А. И. - Иваново: МИК, 2004. - С. 241-255.
99. Силивончик Н.Н. Характеристика прогрессирования портосистемной энцефалопатии у больных циррозом печени // Белорусский медицинский журнал. - 2003. - № 1. - С. 77-82.
100. Синдром портальной гипертензии (лекция). Ч. 1 / Б.Н. Котив, И.И. Дзидзава, С.И. Жестовская, А.В. Кудрявцева // Медицинская визуализация. -2010.-№5.-С. 21-36.
101. Синдром портальной гипертензии (лекция). Ч. 2 / Б.Н. Котив, И.И. Дзидзава, С.И. Жестовская, А.В. Кудрявцева // Медицинская визуализация. -2010.-№6:-С. 10-18.
102. Смертельные осложнения у больных циррозом печени по данным многопрофильного стационара / А.Н. Бобров, С.А. Белякин, С.В. Плоснин, В.Т. Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, копрологии. - 2010. - Т.20, № 5 (прил. 36). - С. 71.
103. Современные аспекты диагностики и лечения печеночной энцефалопатии / Л.Ю. Ильченко, Н.А. Шапошникова; Е.В. Винницкая и др. // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. - 2007. - № 1-2. - С. 165.
104. Степанова Н.С., Удовикова О.И., Перегудов И.В. Нарушения портальной гемодинамики у больных циррозом печени // Российский, журнал гастроэнтерологии; гепатологии, копрологии. - 2009. - Т. 19, № 1 (прил. 33). -С. 19.
105. Сторожаков Г.И., Никитин И.Г. Печеночная энцефалопатия: патогенетические механизмы, клиника, лечение // Медицина критических состояний. -2005.-№ 1.-С. 3-7.

106. Структура осложнений и летальность у больных циррозом печени / Г.И. Сторожаков, Н.Н. Мерзликина, И.Г. Федоров и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, копрологии. - 2009. - Т. 19, № 1 (прил. 33). -С. 19.
107. Субботина И.В. Особенности течения и исходы цирроза печени вирусной и алкогольной этиологии: Автореф. дисс. канд. мед.наук. - СПб., 2009. -16 с.
108. Субботина И. В., Мехтиев С.Н., Шаповалов М.В. Анализ факторов риска летального исхода у больных циррозом печени // Матер, итоговой конф. военно-научного общества слушателей и ординаторов 1 факультета. - СПб., 2009.-С. 180.
109. Субботина И. В., Мехтиев С.Н., Шаповалов М.В. Особенности инструментальных характеристик декомпенсированного цирроза печени, свидетельствующие о неблагоприятном, течении заболевания // Матер, итоговой конф. военно-научного общества слушателей и ординаторов 1 факультета. - СПб., 2009.-С. 181.
110. Сюткин В.Е., Волохова Р.Ю., Иваников И.О. Выявление скрытой печеночной энцефалопатии у больных циррозами печени различной этиологии и степени тяжести // Consilium modicum. - 2007. - Т.9, № 1. - С. 24-29.
111. Трансабдоминальное ультразвуковое сканирование в оценке структуры паренхимы печени: новые возможности / Г.К. Жерлов, А.П. Кошевой, М.И. Васильченко и др. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.-2009. -№ 3. - С. 23-27.
112. Триггерные факторы прогрессирования печеночной энцефалопатии у больных циррозом печени / В.А. Невзорова, М.В. Мокшина, Н.В. Семененко, Е.Ю. Гончар // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, копрологии. - 2010. - Т.20, № 1 (прил. 35). - С. 14.

113. Труфанов Г.Е., Багненко С.С., Рудь С.Д. Цирроз // Лучевая диагностика заболеваний печени. - СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2011. - С. 232-251.
114. Трухан Д.И., Викторова И.А., Сафонов А.Д. Болезни печени: Учебное пособие для системы послевузовского профессионального образования врачей. - СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2010. - 264 с.
115. УЗИ в диагностике цирроза печени / А.Ф. Черноусов, Т.В; Хоробрых, О.А. Афуковаи др. //Врач. -2011. -№ 6. -С. 82-85.
116. Успенский Ю.П., Балукова Е.В. Клиническое значение депрессивных расстройств при хронических заболеваниях печени // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. - 2011. - № 3. - С. 15-21.
117. Федосьина Е.А., Маевская М.В., Галимова С.Ф. Лечение осложнений цирроза печени: Методические рекомендации для врачей / Под ред. Ивашкина В.Т. - М.: 4ТЕ Арт, 2009. - 60 с.
118. Хашимов Ш. Х. Спорные вопросы формирования и этиопатогенеза основных осложнений портальной гипертензии у больных циррозом печени // Хирургия Узбекистана. - 2008. - № 4 . - С. 64-69.
119. Хлынов И.Б., Чикунова М.В., Лисовская Т.В. Эффективность и безопасность нутритивной поддержки при печеночной энцефалопатии // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. - 2009. - № 4. - С. 36-39.
120. Хофер М. Цветная дуплексная сонография. - М.: «Медицинская литература», 2007. -108 с.
121. Цвибель Вильям Дж., Пеллерито Джон С. Ультразвуковое исследование сосудов. Пер. с англ. - М: Издательский дом Видар, 2008. - 646 с.
122. Цирроз печени / А.А. Баранов, Ю.Н. Беленков, Н.Н. Володин и др. // Клинические рекомендации. Стандарты ведения больных. Вып. 2. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. - С. 388-405.

123. Циррозы печени и их осложнения.// Гастроэнтерология: Справочник / Под ред. Барановского А.Ю. - СПб. Питер, 2011. - С. 217-236.
124. Цодиков Г.В., Богомолов П.О. Печеночная энцефалопатия: патофизиологические основы терапии // Русский медицинский журнал. - 2003. - Т. 5, №2.-С. 76-80.
125. Шерлок Ш., Дули Дж; Заболевания печени и желчных путей; Пер. с англ. - М.: ГЭОТАР Медицина, 1999. - 864 с.
126. Шкалы, тесты, и опросники в медицинской реабилитации: Руководство для врачей и научных работников / Под ред. А.Н. Беловой, О.Н. Шепетовой. -М.: Автодор, 2002. - 440 с.
127. Шулутко Б.И., Макаренко С.В. Стандарты диагностики и лечения внутренних болезней: Учебное пособие. 5-е изд. доп. - СПб.: Медкнига ЭЛБИ-СПБ, 2009.-699 с.
128. Шутьпекова Ю.О. Печеночная энцефалопатия и методы ее коррекции // Consilium Medicum. - 2005. - № 1. - С. 26-31.
129. Щербенков И. М. Печеночная недостаточность // Consilium Medicum.
130. Гастроэнтерология. - 2009. - № 1. - С. 37-41.
131. Ahboucha S., Butterworth R.F. The neurosteroid system: implication in the pathophysiology of hepatic encephalopathy // Neurochem; Int. - 2008. - Vol. 52. -P. 575-587.
132. Al-Hamoudi W.K. Cardiovascular changes in cirrhosis: pathogenesis and clinical implications // Saudi J. Gastroenterol; - 2010. -Vol. 16(3).-P. 145-153.
133. Albrecht J. Cyclic GMP in blood and minimal hepatic encephalopathy: fine tuning of the diagnosis // J. Mol. Med: - 2007. - Vol. 85.-P. 203-205.
134. Aller M.A., Arias J.L., Arias J. The mast cell integrates the splanchnic and systemic inflammatory response in portal hypertension // J; Transl. Med; - 2007. -Vol. 5.-P. 44.



135. Aller A., Arias J., Cruz A., Arias J; Inflammation a way to understanding the evolution of portal hypertension// *Theor. Biol. Med: Model.* - 2007. - Vol. 4.-P. 44.
136. Amodio P. Health related quality of life and minimal hepatic encephalopathy. It is. time to insert «quality» in health care // *J. Gastroenterol. Hepatol.*-2009. -Vol. 24(3).-P. 329-330.
137. Amodio P., Campagna F., Olianias S. et al. Detection of minimal hepatic encephalopathy: normalization and optimization of the Psychometric Hepatic Encephalopathy Score. A neuropsychological and quantified EEG study // *J. Hepatol:* - 2008. - Vol. 49 (3). - P. 346-353; .
138. Amodio P., Montagnese S., Gatta A., Morgan M.Y. Characteristics of minimal hepatic encephalopathy // *Metab. Brain Dis.* - 2004. - Vol. 19. - P. 253-267.
139. Amodio P., Orsato R., Marchetti P. et al. Electroencephalographic analysis for the assessment of hepatic encephalopathy: comparison of non-parametric and. parametric spectral estimation techniques // *Neurophysiol. Clin.* - 2009: - Vol. 39 (2).-P. 107-115.
140. Amodio P., Ridola L., Schiff S. et al. Improving the inhibitory control task to detect minimal hepatic encephalopathy // *Gastroenterology.* - 2010. - Vol: 139 (2).-P. 510-518.
141. Arguedas M.R., DeLawrence T.G, McGuire B.M. Influence of hepatic encephalopathy on health-related quality of life in patients with cirrhosis // *Dig. Dis. Sci.* -2003. - Vol. 48 (8). - P. 1622-1626.
142. Atiq M, Holt A.F., Safdar K., Weber F., Ravinuthala R., Jonas M.E., Neff G.W. Adult onset urea cycle disorder in a patient with presumed hepatic encephalopathy//*J. Clin: Gastroenterol.* -2008. - Vol. 42 (2). - P. 213-214.
143. Atluri D.K., Asgeri M., Mullen K.D. Reversibility of hepatic encephalopathy after liver transplantation//*Metab. Brain Dis.* -2010. -Vol. 25 (1). -P. 111-113.

144. Av S.P. Hepatic encephalopathy: pathophysiology and advances in therapy // Trop. Gastroenterol. -2007. - Vol. 28 (1). - P. 4-10.
145. Baik S.K. Haemodynamic evaluation by Doppler ultrasonography in patients with portal hypertension: a review // Liver Int. - 2010. - Vol. 30 (10). - P. 1403-1413:
146. Bajaj J.S. Current and future diagnosis of hepatic encephalopathy // Metab. Brain Dis. -2010. - Vol. 25 (1). -P. 107-110.
147. Bajaj J.S. Management options for minimal hepatic encephalopathy // Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol. - 2008. - Vol. 2 (6). - P. 785-790.
148. Bajaj J.S. Minimal hepatic encephalopathy matters in daily life // World J. Gastroenterol. - 2008. - Vol. 14 (23). - P. 3609-3615.
149. Bajaj J.S. Review article: the modern management of hepatic encephalopathy //Aliment. Pharmacol. Ther. -2010. - Vol. 31 (5). -P. 537-547.
150. Bajaj J.S., Hafeezullah M., Hoffmann R.G., Varma R.R., Franco J., Binion D.G., Hammeke T.A., Saeian K. Navigation skill impairment: another dimension of the driving difficulties in minimal hepatic encephalopathy // Hepatology. -2008. - Vol. 47 (2). - P. 596-604.
151. Bajaj J.S., Saeian K., Schubert C.M., Franco R., Franco J., Heuman D.M. Disruption of sleep architecture in minimal hepatic encephalopathy and ghrelin secretion//Aliment Pharmacol. Ther. - 2011. - Vol. 34 (1). - P. 103-105.
152. Bajaj J.S., Wade J.B., Sanyal A.J. Spectrum of neurocognitive impairment in cirrhosis: Implications for the assessment of hepatic encephalopathy // Hepatology -2009. - Vol. 50 (6). - P. 2014-2021.
153. Bernal W., Hall C., Karvellas C.J., Auzinger G., Sizer E., Wendon J. Arterial ammonia and clinical risk factors for encephalopathy and intracranial hypertension in acute liver failure //Hepatology. - 2007. - Vol. 46 (6). - P. 1844-1852.

154. Berzigotti A., Garcia-Tsao G., Bosch J. et al. Obesity is an independent risk factor for clinical decompensation in patients with cirrhosis // *Hepatology*. -2011. - Vol. 54 (2). - P. 555-561.
155. Bismuth M.3 Funakoshi N., Cadranel J.F., Blanc P. Hepatic encephalopathy: from pathophysiology to therapeutic management // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* -2011. -Vol. 23 (1). -P. 8-22.
156. Blauenfeldt R.A., Olesen S.S., Hansen J.B., Graversen C., Drewes A.M. Abnormal brain processing in hepatic encephalopathy: evidence of cerebral reorganization // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* - 2010. - Vol. 22 (11). - P. 1323-1330.
157. Bosch J., Berzigotti A., Garcia-Pagan J.C., Abraldes J.G. The management of portal hypertension: rational basis, available treatment and future options // *J. Hepatol.* -2008. -Vol. 48. -P. 68-93.
158. Bustamante J., Lores-Arnaiz S., Tallis S., Rosello D.M., Lago N., Lemberg A., Boveris A., Perazzo J.C. Mitochondrial dysfunction as a mediator of hippocampal apoptosis in a model of hepatic encephalopathy // *Mol. Cell. Biochem.* - 2011. - Vol. 354 (1-2). - P. 231-240.
159. Butterworth R.F. Hepatic encephalopathy: a central neuro inflammatory disorder// *Hepatology*. - 2011. - Vol. 53 (4). - P. 1372-1376.
160. Butterworth R.F. Neuronal cell death in hepatic encephalopathy // *Metab. Brain Dis.* - 2007. - Vol. 22 (3-4). - P. 309-320.
161. Butterworth R.F. Pathophysiology of hepatic encephalopathy: a new look at ammonia//*Metabol. Brain Dis.* - 2002. - Vol. 17. - P. 221-227.
162. Caldwell S. Cryptogenic cirrhosis: what are we missing // *Curr. Gastroenterol. Rep.* -2010. - Vol. 12 (1). - P. 40-48.
163. Cappell M.S., Gorrepati N. An accurate, objective test for minimal hepatic encephalopathy may provide a medical basis to prevent driving while encephalopathy //*Dig. Dis. Sci.* -2010. - Vol; 55 (11). -P. 3294-3295.
164. Cardenas A., Gines P. Portal hypertension // *Curr. Opin. Gastroenterol.* - 2009. - Vol. 25 (3). -P. 195-201.

165. Cash W.J., McConville P., McDermott B., McCormick P.A., Callender M.E., McDougall N.I. Current concepts in the assessment and treatment of hepatic encephalopathy//QJM.-2010. -Vol. 103 (1). - P. 9-16.
166. Christoph F., Carla S., Maciej J. Portal, hypertension // Ultrasound of the liver.-2010.-P. 34-39.
167. Cichoz-Lach H.; Celinski K, Slomka M, Kasztelan-Szczerbinska B: Pathophysiology of portal hypertension // J. Physiol; Pharmacol; - 2008. - Vol. 59: -P. 231-238
168. Citro V, Milan G., Tripodi F.S.; Gennari A., SorrentinoP.; Gallotta G., Postiglione A., Tarantino G. Mental; status impairment in patients with West Haven grade zero hepatic: encephalopathy: the role of HCV infection // J. Gastroenterol: -2007.-Vol. 42:-P. 79-82.
169. Company L., Zapater P., Perez-Mateo: M., Jover R. Extrapiramidal signs predict the development; of overt hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis,// Eur. J. Gastroenterol. Hepatol: - 2010.- Vol. 22 (5). - P. 519-525.
170. Cordoba J. New assessment of hepatic encephalopathy // J. Hepatol. - 2011.-Vol. 54 (5). - P. 1030-1040.
171. Cordoba J., Minguez B. Hepatic encephalopathy // Semin. Liver Dis. - 2008. -Vol. 28 (1).-P. 70-80.
172. Coulon S., Heindryckx F., Geerts A., Van Steenkiste C., Colle I., Van Vlierberghe H. Angiogenesis in chronic liver disease and its complications // Liver Int.-2011. -Vol: 31 (2). - P. 146-162.
173. Dabos K.J., Houghton B.J., Pyleris E., Redhead D.N., Hayes P.C., Salder I.H., Plevris J.N. Regional variations in the concentrations of ketone bodies in cirrhosis and hepatic encephalopathy: a study in patients with TIPSS // Liver Int. -2011. - Vol. 31 (5). - P. 707-711.
174. Dam G, Keiding S., Munk O.L. et al. Branched-chain amino acids increase arterial blood ammonia in spite of enhanced intrinsic muscle ammonia

- metabolism in patients with cirrhosis and healthy subjects // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* - 2011. - Vol. 301 (2). - P. 269-277.
175. Dhiman R. K., Chawla Y. K. Minimal hepatic encephalopathy // *Indian J. Gastroenterol.* -2009. - Vol. 28. -P. 5-16.
176. Dhiman R.K., Kurmi R., Thumburu K.K., Venkataramarao S.H., Agarwal R., Duseja A., Chawla Y. Diagnosis and prognostic significance of minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis of liver // *Dig. Dis. Sci.* - 2010. -Vol. 55 (8).-P. 2381-2390.
177. Dillon J.F, Plevris J.N., Wong F.C., ChamK.H., Lo-N.T., Miller J.D., Bouchier I.A., Hayes P.C. Middle cerebral artery blood flow velocity in patients with cirrhosis // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol:* - 1995. - Vol. 7 (11). -P: 1087-1091.
178. Dong M.H., Saab S. Complications of cirrhosis // *Dis. Mon.* - 2008. - Vol. 54 (7).-P. 445-456.
179. Duarte-Rojo A., Kamath P.S., Kim W.R. Born to be wild or just confused? Genetic predisposition to hepatic encephalopathy // *Gastroenterology.* - 2011. -Vol. 140 (7). - P. 2137-2138.

Сайты интернета:

180 <http://radiomed.ru>

181 <http://diagnosticimaging.ru>

182 <http://dissercat.com>

183 <http://minzdrav.uz>