Печеночная недостаточность

Определение

Печеночная недостаточность (ПН) – комплекс нарушений обмена веществ, связанный с метаболической недостаточностью печени, приводящий также к поражениям центральной нервной системы (ЦНС) – печеночной энцефалопатии (ПЭ) и печеночной коме.

ПЭ – потенциально обратимое расстройство ЦНС, обусловленное метаболическими нарушениями, возникающими в результате ПН и/или порто-системного шунтирования крови.

Код по МКБ Х: К70-К77. Острая и подострая ПН – К.72, хроническая ПН – К.72.1.

Эпидемиология

Ежегодно от ПН на Земле погибает около 2 млн. человек. В целом летальность при ПН составляет 50-80%. В случае развития печеночной комы – 80-90%. В большинстве случаев ПН связана с декомпенсацией цирроза печени (ЦП) и является одной из основных причин смертности при этом заболевании.

ПЭ встречается у 60-70% пациентов с хроническими заболеваниями печени. После появления клинически выраженной ПЭ в течение года выживает 42% больных, а в течение 3 лет всего 23% пациентов. Благодаря адекватной терапии, смертность при выраженной ПЭ в настоящее время не превышает 40%.

Классификация

1. По течению: острая (фульминантная), подострая и хроническая ПН
2. По стадии (в том числе ПЭ) :
   0 – минимальная (латентная)
   I – легкая (компенсированная),
   II – средняя (декомпенсированная),
   III – тяжелая (дистрофическая),
   IV – печеночная кома
3. По степени тяжести ПН (классы А, В, С по Child-Turcotte-Pugh) (см. главу «Цирроз печени»)
4. По патогенезу ПЭ: эндогенная (связана с ПН), экзогенная (порто-системная), смешанная

Этиология

1.Острые заболевания печени:

- инфекционные (вирусные гепатиты, лептоспироз, риккетсиоз, грибковые инфекции, абсцесс печени, гнойный холангит)

- лекарственные
- токсические (алкоголь, промышленные токсины, ядовитые грибы)
- сосудистые (тромбоз печеночной вены)

2. Хронические заболевания печени:

- хронические гепатиты (с высокой степенью активности)
- циррозы печени (поздние стадии заболевания, операции порто-системного шунтирования)
- наследственные метаболические заболевания печени (гемохроматоз, болезнь Вильсона-Коновалова)

3. Злокачественные опухоли печени.

Патогенез

В основе ПН лежит повреждение печеночных клеток, приводящее к нарушению их важнейших функций – детоксицирующей, белковосинтетической (в том числе, синтез компонентов свертывающей системы крови), синтеза холестерина, глюкозы и глюкуроновой кислоты, инактивации стероидных гормонов, серотонина и гистамина, образования и выделения билирубина и желчных кислот. Вследствие этого, развиваются геморрагический, холестатический, отечно-асцитический синдромы, гиперэстрогенемия, трофологическая недостаточность, метаболический ацидоз.

Существует условное разделение ПН на малую и большую ПН. Малая ПН (гепатопривный синдром) представляет выраженное снижение синтетической функции печени при массивном цитолизе, а также фиброзе печеночной ткани. Большая ПН (печеночная гиперазотемия, гепатаргия) – следствие резкого нарушения дезинтоксикационной функции печени, с развитием токсического поражения головного мозга продуктами обмена азотистых веществ (аммиак, фенолы, меркаптан и др.) - ПЭ.

Возникновение ПЭ в настоящее время связывают прежде всего с нарушением в гепатоцитах обезвреживания аммиака *(аммиачная теория развития ПЭ)*, образующегося в толстой кишке при гидролизе белка протеолитической и гнилостной микрофлорой, в мышечной ткани при физической нагрузке, в печени при расщеплении белков, в почках при условиях гипокалиемии. Гипераммониемия обусловлена снижением синтеза мочевины и глутамина в печени. Аммиак в неионизированной форме проникает в головной мозг и оказывает нейротоксическое действие, вызывая отек, функциональные изменения в астроглии, нарушения нейротрансмиссии и синтеза АТФ *(гипотеза глии)*. Дополнительными нейротоксическими эффектами обладают меркаптаны, коротко- и среднецепочечные жирные кислоты (продукты бактериального расщепления серосодержащих аминокислот и жиров в толстой кишке), дисбаланс аминокислот (снижение уровня в крови аминокислот с

разветвленной боковой цепью (валин, лейцин, изолейцин) и увеличение ароматических аминокислот (тирозин, фенилаланин, триптофан), которые приводят к синтезу ложных нейротрансмиттеров в головном мозге. В нарушениях функции астроглии играет роль также высокий уровень гаммааминомасляной кислоты (ГАМК), образующейся в кишке под воздействием микрофлоры при декарбоксилировании глутамата – тормозного трансмиттера, накапливающегося вследствие снижения его дезактивации в печени и наличия порто-системного шунтирования крови при ЦП.

При острой ПН и гибели более 80% паренхимы печени прогрессирование ПЭ приводит к развитию истинной (эндогенной) печеночной комы, в основе которой лежит некроз значительного числа гепатоцитов. При хронической ПН печеночная кома имеет смешанный генез. Помимо эндогенной, возникает экзогенная (портокавальная, шунтовая, ложная) печеночная кома, обусловленная коллатеральным кровообращением у больных ЦП.

Существуют 9 основных триггерных факторов ПЭ:

1. Избыточное поступление белка в толстую кишку (желудочно-кишечные кровотечения, богатая белком диета)
2. Повышенный катаболизм белка (лихорадка, обширные гематомы, инфекции, дефицит альбумина и незаменимых аминокислот, хирургические вмешательства)
3. Наличие факторов, снижающих детоксикационную функцию печени (алкоголь, лекарственные препараты, дисбактериоз кишечника, запор, экзо- и эндотоксины)
4. Связывание рецепторов ГАМК (производные бензодиазепина, фенотиазина, барбитуровой кислоты)
5. Метаболические нарушения (ацидоз, азотемия, гипогликемия)
6. Электролитные нарушения при применении диуретиков, парацентеза (гипокалиемия, гипонатриемия, гипомагниемия, гипермарганцемия)
7. Циркуляторные нарушения (гипоксия, гиповолемия)
8. Подавление синтеза мочевины (прием диуретиков, ацидоз, снижение уровня цинка)

Патоморфология

При острой ПН наблюдается массивный некроз и/или гипоксия печеночных клеток. В случае хронической ПН имеют место цирротические изменения печени (некрозы гепатоцитов, обширный ФП, наличие ложных долек и портокавальных анастомозов).

В головном мозге у больных, умерших от ПН, обнаруживается отек астроцитов, либо аномальные астроциты с крупным ядром и малым количеством отростков (изменения Альцгеймера II типа). Однако, специфических изменений головного мозга, характерных для ПЭ, не существует.

Клиническая картина

Клиника ПН зависит от характера ее течения, стадии заболевания, предшествующего состояния печени, кишечника, ЦНС.

В клинической картине ПН следует выделять синдромы печеночно-клеточной недостаточности (ПКН) и ПЭ.

ПКН характеризуется нарастанием синдромов желтухи и холестаза, геморрагического, отечно-асцитического, диспепсического, возможны лихорадка, уменьшение размеров печени, похудание, появляется «печеночный запах» изо рта (foetor hepaticus), напоминающий запах перезрелых груш, обусловленный выделением метилмеркаптана.

ПЭ представляет собой нарушения психики (эмоциональная неустойчивость, тревога, эйфория, апатия, агрессия, нарушения сна) и нервно-мышечные расстройства («хлопающий» тремор пальцев рук - астериксис, нарушение почерка, повышение рефлексов, атаксия).

Острая ПН – состояние, при котором ПЭ развивается через 1 - 8 недель с момента появления первых симптомов поражения печени.

Острая ПН (ПЭ) включает четыре стадии, вплоть до развития комы. Основным критерием при определении стадии ПЭ является состояние сознания (табл. 1). Возникновению комы предшествуют психомоторное возбуждение, гипервентиляция, гипертонус и гиперрефлексия мышц с клонусом стоп. На фоне коматозного состояния развиваются гипертермический, желтушный, геморрагический синдромы и другие осложнения.

Хроническая ПН формируется в течение нескольких месяцев и даже лет и имеет интермиттирующее рецидивирующее течение, обусловленное воздействием триггерных факторов. Хронической ПН предшествует длительный анамнез поражения печени. Выявляется гепатоспленомегалия, телеангиэктазии и другие печеночные знаки, асцит, «печеночный» запах изо рта, гипердинамический тип кровообращения.

Хроническая ПН (ПЭ) также развивается по стадиям. Кроме этого, выделяют латентную ПЭ (ЛПЭ), при которой клинические симптомы ПЭ отсутствуют, но при дополнительном исследовании выявляются нейропсихические нарушения в виде снижения быстроты познавательной деятельности и точности тонкой моторики. ЛПЭ встречается у 30-70% больных ЦП.

Таблица 1

Стадии ПЭ

Стадии ПЭ	Состояние сознания	Интеллект	Поведение	Нейромышечные нарушения
0 (ЛПЭ)	**Не изменено**	**Не изменен**	**Не изменено**	**Клинически не обнаруживаются**
I Легкая	**Нарушение ритма сна**	**Снижение концентрации, внимания**	**Акцентуация личности на себе, неврастения**	**Изменение почерка, тремор**
II Средняя	**Летаргия**	**Отсутствие чувства времени, нарушение счета**	**Отсутствие торможения, страх, апатия**	**Астерексис, смазанная речь**
III Тяжелая	**Дезориентация**	**Неспособность к счету, глубокая амнезия**	**Неадекватное поведение**	**Повышение рефлексов, спастичность**
IV Кома	**Отсутствие сознания и реакции на боль**	**Отсутствует**	**Отсутствует**	**Арефлексия, потеря тонуса**

Осложнения

1. Поражение ЦНС (прогрессирование ПЭ, печеночная кома, отек головного мозга)
2. Геморрагический синдром (желудочно-кишечные кровотечения, гематомы, вследствие тяжелой коагулопатии и ДВС-синдрома)
3. Развитие интеркуррентных инфекций, вплоть до сепсиса
4. Острое почечное повреждение
5. Острый респираторный дистресс-синдром

Диагностика

Диагноз ПН устанавливается на основании клинических симптомов, данных анамнеза и объективного обследования, клинико-лабораторных признаков нарушения функции печени, а также выявления признаков поражения ЦНС.

Лабораторная диагностика направлена на выявление этиологических факторов поражения печени и триггерных механизмов развития ПЭ, а также определение степени ПКН и признаков развития осложнений.

1.Биохимический анализ крови:

- выявление синдрома ПКН: снижение уровня общего белка, альбумина, протромбина, холестерина, холинэстеразы, ранее повышенных трансаминаз, увеличение непрямого билирубина

- выявление печеночной гиперазотемии: повышение уровня аммиака, фенолов, индикана, ароматических аминокислот в крови

- выявление метаболических нарушений (в том числе и триггерных факторов): гипогликемия, гипокалиемия, гипонатриемия, гипомагниемия, ацидоз, гипоксия, азотемия

2.Клинический анализ крови (выявление триггерных механизмов и осложнений): могут быть нейтрофильный лейкоцитоз, анемия, тромбоцитопения, ускорение СОЭ

3.Коагулограмма (снижение всех факторов свертывания, как признак синдрома ПКН)

4.Копрограмма и реакция Грегерсена

5.Установление этиологии поражения печени: сывороточные маркеры вирусных гепатитов, ферритин, медь и церрулоплазмин крови, уровень меди в суточной моче, уровень парацетамола и других лекарственных и токсических веществ – по показаниям, альфа-фетопротеин

7.Бактериологическое исследование крови, мочи (посев)

8.Исследование асцитической жидкости (число нейтрофилов, бактериоскопия с окраской по Грамму) – при подозрении на наличие спонтанного бактериального перитонита.

Инструментальная диагностика направлена на выявление признаков поражения печени, и ЦНС, а также обнаружение развивающихся осложнений.

1. Психометрическое тестирование применяется для выявления ЛПЭ и объективизации ПЭ I и II стадий:

А. Тесты на быстроту познавательной деятельности: тест связи чисел (часть А и В), тест число-символ

В. Тесты на точность тонкой моторики: тест линии (лабиринт), тесты обведения пунктирных фигур

При наличии ПЭ регистрируется увеличение времени выполнения и числа ошибок.

2. Электроэнцефалография (ЭЭГ) – выявляет изменения активности α-ритма, появление δ- и Θ-активности в зависимости от стадии ПЭ.

3. Вызванные потенциалы головного мозга - метод выявления ЛПЭ, более чувствительный, чем ЭЭГ.

4. Магнитно-резонансная спектроскопия - самый чувствительный метод выявления ЛПЭ и оценки степени тяжести ПЭ

5. УЗИ печени, допплеровское исследование печеночных вен

6. ФГДС

7. Рентгенография грудной клетки

Дифференциальная диагностика

Дифференциальный диагноз при ПН проводится в отношении этиологического фактора повреждения печени, а также с заболеваниями, которые сопровождаются сходной симптоматикой поражения ЦНС (алкогольный делирий, субдуральная гематома, синдром Вернике-Корсакова).

При возникновении комы дифференциальный диагноз проводится с другими видами ком (при сахарном диабете, уремической, мозговой, алкогольной и др.).

Лечение

Комплексное лечение ПН включает следующие направления:

1.Терапия основного заболевания.

2.Устранение разрешающих факторов ПЭ:

- Профилактика и лечение желудочно-кишечного кровотечения (секретолитики, антациды, препараты висмута), лечение анемии
- Профилактика и лечение инфекций
- Коррекция стула (профилактика запоров)
- Исключение оперативных вмешательств
- Коррекция диеты (см. ниже)
- Исключение приёма психотропных препаратов
- Адекватное применение диуретиков и своевременное устранение дисэлектролитемии, дегидратации
- Коррекция кишечного дисбактериоза

3. Коррекция портальной гипертензии (см. главу «Цирроз печени»).

4. Медикаментозная терапия ПЭ (устранение гипераммониемии и уменьшение тормозных процессов в ЦНС)

5. Профилактика осложнений ПН

Немедикаментозное лечение

Лечебное питание при ПН предусматривает основные принципы:

- Объем белков составляет 1,0-1,5/кг, до 30 - 70,0/сутки, в зависимости от тяжести ПЭ.
- При угрозе комы белок из диеты исключается, введение белковых препаратов прекращается. При уменьшении тяжести ПЭ не менее чем на 2 ступени дозу белка увеличивают на 10,0 каждые 3 дня до 1,0/кг.
- Рекомендуются белки растительного происхождения, использование смесей аминокислот с разветвленной боковой цепью (лейцин, изолейцин, валин – Гепатонутрил, Нутриком-Гепа, Фрезубин-Гепа, Гепэнцефамин).
- Калораж пищи составляет 1500 кКал/сут., за счет углеводов до 300,0/сутки. Растительные жиры составляют до 80,0/сутки.

Режим постельный, что способствует уменьшению образования аммиака в мышцах. Важным является поддержание минимальной физической активности, что способствует утилизации аммиака.

Методы экстракорпоральной детоксикации (плазмаферез, энтеродез, гемосорбция)

Медикаментозное лечение

1.Уменьшение образования аммиака в кишечнике (лактулоза (дюфалак) 30-120 мл/сут внутрь и/или в клизмах до 300-600 мл/сут; антибиотики в течение 5-7 дней – рифаксимин (альфа-нормикс), ципрофлоксацин, метронидазол, неомицин, ванкомицин).

2.Усиление обезвреживания аммиака в печени (орнитин-аспартат (гепа-мерц) в/в 20-40 г/сут, затем внутрь 18 г/сут, орнитин-α-кетоглутарат (орницетел) в/в 15-25 г/сут, липоевая кислота, эссенциальные фосфолипиды).

Улучшение активности ферментов синтеза мочевины (цинк, витамины группы В, С).

3.Увеличение связывания аммиака в крови (бензоат натрия, фенилацетат натрия, глутаминовая кислота).

4.Улучшение азотовыделительной функции почек (препараты калия, Дофамин 5 мкг/кг/мин.).

5.Уменьшение тормозных процессов в ЦНС (флумазенил - антагонист бензодиазепиновых рецепторов, адеметионин (Гептрал), пирацетам, липоевая кислота).

6.Нормализация аминокислотного состава крови (фалькамин, гепастерил, аминостерил гепатамин, гепасол А).

7.Дезинтоксикационная терапия (раствор глюкозы, Рингера, реополиглюкин, реамберин).

8. По показаниям – глюкокортикоиды, растворы соды, антикоагулянты, ингибиторы протеолиза, энтеросорбенты.

Особенности лечения печеночной комы

Лечение печеночной комы проводится в отделении интенсивной терапии, систематически контролируя гемодинамические параметры, температуру, массу тела, диурез, показатели кислотно-основного, водно-электролитного состояния, коагулограммы, уровень сахара, азотистых соединений, биохимических проб печени.

При коме, наряду к общепринятым мероприятиям, добавляется поддержание витальных функций организма. Основные направления терапии включают:

-Устранение аммиачной интоксикации (высокие очистительные клизмы с лактулозой, нерезорбируемыми антибиотиками, инфузии 5% глюкозы с аскорбинойвой кислотой, витаминами группы В, препаратами калия, магния, кальция; глутаминовая кислота, орницетил, гепа-мерц, липоевая кислота, препараты янтарной кислоты – реамберин, ремаксол).

-Коррекция геморрагического синдрома (свежезамороженная плазма 200-400 мл/сут, викасол, ингибиторы протеолиза).

-Коррекция злокачественной гипертермии (методы физического охлаждения, анальгин, ганглиоблокаторы).

-Профилактика гипоксии и улучшение оксигенации мозга (ингаляции увлажненного кислорода, ГБО, натрия оксибутират, лечение анемии).

-Лечение бактериальной суперинфекции.

-Поддержание гемодинамики.

-Профилактика язвообразования (сандостатин, ингибиторы протонной помпы).

Хирургическое лечение

Радикальным методом лечения при ПН является трансплантация печени. Лечение тяжелой ПЭ (3-4 стадии и печеночной комы), а также резистентной к терапии ПЭ во всем мире рассматривается, как период ожидания пересадки печени.

Основными показаниями для ее проведения являются: фульминантный гепатит, возраст менее 60 лет, отсутствие нарушений функции печени в предшествующий данному заболеванию период. Выживаемость в течение года в группе больных с острой ПН составляет 70%.

Прогноз при ПН зависит от причины. При хронической ПН клиническое улучшение при адекватной терапии возникает в 80% случаев, тогда как при острой ПН - у 20-40% больных. Прогноз при острой ПН зависит от возраста (неблагоприятный прогноз у лиц моложе 10 и старше 40 лет), этиологии (более серьезный при вирусной), длительности желтухи более 7 дней.

Диспансеризация. Лица, страдающие ПН подлежат пожизненной диспансеризации с проведением мер, направленных на адекватное лечение заболеваний печени и устранение триггерных факторов.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЗАДАЧА

Пациент М., 28 лет, предприниматель

Жалобы на увеличение живота в объеме, желтуху кожи, слизистых, темную мочу, вздутие живота, неустойчивый стул, выраженную общую слабость, утомляемость периодически - дезориентацию во времени и пространстве, снижение памяти, нарушение почерка, нарушение сна (сонливость в днем, бессонница ночью).

Анамнез заболевания. Считает себя больным в течении 2 последних недель, когда появились жалобы на слабость, нарушение памяти и почерка. Неделю назад начал увеличиваться живот, 4 дня назад появилась желтуха. 14 дней назад приехал из отпуска, из Египта, где в течении 2 недель ежедневно принимал до 500 мл крепкого алкоголя и пива.

Из анамнеза жизни:

- Перенесенные заболевания: гепатит А в детстве
- Вредные привычки: в течение 7 лет принимает алкоголь в среднем по 0,5-0,75 мл водки в выходные дни, 2-3 л пива через день, на неделе. Курит пачку сигарет с фильтром в день.
- Наследственность: отец умер в 49 лет от злоупотребления алкоголем, мать страдает гипертонической болезнью

- Эпидемиологический анамнез: привит по гепатиту В

Объективные данные: желтуха кожи и слизистых, сосудистые звездочки на теле, умеренный асцит, субфебрильная лихорадка 37,5С°, гепатоспленомегалия, астериксис.

Лабораторно-инструментальные данные:

-Гемоглобин – 109 г/л, эритроциты- 3.6 х 10^{12}, лейкоциты – 10.3 х 10^{9}, тромбоциты – 210 х 10^{9} , АЛТ – 67 ед/л, АСТ – 86 ед/л, общий билирубин – 88 г/л, ГГТП – 126 г/л, ЩФ – 394 г/л.

-антиHCV-отриц., HBsAg-отриц.

-УЗИ: диффузное увеличение печени, спленомегалия, асцит, диаметр воротной вены 14 мм

ВОПРОСЫ:

1. Какие синдромы присутствуют у больного?
2. Какие дополнительно методы лабораторной и инструментальной диагностики необходимо выполнить?
3. Сформулируйте диагноз у больного
4. Какая терапевтическая тактика?

ОТВЕТЫ НА ВОПРОСЫ:

1. Основные синдромы: астеновегетативный, диспепсический, холестатический, портальной гипертензии (асцит, спленомегалия, расширение воротной вены), ПЭ, анемический, цитолитический.

2. Лабораторные методы: коагулограмма, биохимический анализ крови с определением уровня аммиака, электролитов, копрограмма с реакцией Грегерсена.

Инструментальные методы: психометрическое тестирование (тест связи чисел), ФГДС, ЭЭГ.

3. Диагноз: алкогольный цирроз печени, ПКН класс В по Чайлд, умеренная активность. Выраженная портальная гипертензия, асцит. Печеночная энцефалопатия II стадии. Умеренный холестаз.

4. Лечение включает соблюдение диеты с ограничением белка, соли. Полная отмена алкоголя. Полупостельный режим.

Медикаментозная базисная терапия цирроза класса В:

- Патогенетическая терапия гепатита (адеметионин, урсодезоксихолевая кислота и др.)

-Лечение асцита (мочегонные – верошпирон, фуросемид; плазма, альбумин, электролиты)

-Коррекция ПГ и профилактика кровотечения (пропранолол, верошпирон)

-Профилактика прогрессирования ПЭ (дюфалак, орнитин-аспартат, рифаксимин)

ВОПРОСЫ ДЛЯ СОБЕСЕДОВАНИЯ

1. Какие существуют триггерные факторы ПН
2. Что включает синдром ПН
3. Какие существуют методы выявления ПН
4. Назовите современные теории развития ПЭ
5. Назовите стадии ПН
6. Каковы принципы лечения ПН

ТЕСТОВЫЕ ВОПРОСЫ

1.Частыми причинами развития острой ПН являются:

А. Алкогольное поражение печени

Б. Лекарственное поражение печени

В. Острый вирусный гепатит

Г. Промышленные токсины

Д. Все выше перечисленное

2. Триггерными факторами развития ПЭ являются все, КРОМЕ:

А. Желудочно-кишечное кровотечение

Б. Инфекция

В. Дисэлектрлитемия

Г. Хирургические вмешательства

Д. Возраст старше 45 лет.

3. Биохимический синдром ПКН включает:

А. Повышение активности АЛТ, АСТ, уровня билирубина

Б. Снижение уровня альбумина, холестерина, протромбина, фибриногена

В. Повышение активности ЩФ, ГГТП, прямого билирубина

Г. Повышение общего белка, фибриногена, СРБ, гамма-глобулинов

Д. Повышение мочевины, креатинина

4. Самый информативный метод диагностики ПЭ:

А. Магнитно-резонансная спектроскопия

Б. Тест связи чисел

В. ЭЭГ

Г. Рентген черепа

Д. Допплерография сосудов головного мозга

5. Препарат, уменьшающий образование аммиака в кишечнике:

А. Орнитин-аспартат

Б. Лактулоза

В. Адеметионин

Г. Глутаминовая кислота

Д. Эссенциальные фосфолипиды

ОТВЕТЫ К ТЕСТОВЫМ ВОПРОСАМ

1 – Д
2 – Д
3 – Б
4 – А
5 – Б

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. – М.: ООО «Издат. дом М-Вести», 2002. – 416 с.*
2. *Григорьев П.Я., Яковенко А.В. Клиническая гастроэнтерология: Учебник для студентов медицинских вузов, врачей и курсантов последипломного образования. – М.: Медицинское информационнное агентство, 2001. – 704 с.*
3. *Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Лечение осложнений цирроза печени. – М.: Литтерра.- 2011.- 64 с.*
4. *Ивашкин В.Т., Надинская М.Ю., Буеверов А.О. Печеночная энцефалопатия и методы ее метаболической коррекции // Болезни органов пищеварения. – 2001. - №17.– С.25-27.*
5. *Майер К.П. Гепатит и последствия гепатита: Практическое руководство: Пер. С нем. / Под ред. А.А. Шептулина. – М.: Геотар Медицина, 2000. – 432 с.*
6. *Пасечник И.Н. Печеночная недостаточность. Современные методы лечения. – М.: Медицинское информационное агентство, 2009. – 240 с.*
7. *Подымова С.Д. Болезни печени. Руководство для врачей. – 3-е изд. – М. Медицина, 1998. – 704 с.*
8. *Полунина Т.Е., Маев И.В., Полунина Е.В. Гепатология для практического врача / Под ред. Маева И.В. – М.: Авторская Академия, 2009. – 350 с.*
9. *Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: Практическое руководство. - М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002.- 864 с.*