

ПЕЧЕНОЧНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ И ПАТОЛОГИЯ ТОЛСТОЙ КИШКИ ПРИ ЦИРРОЗАХ ПЕЧЕНИ

Сафонова М. В.¹, Козлова И. В.¹, Овсянникова В. В.², Кветной И. М.³

¹ Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского».

² Муниципальное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница № 5» г. Саратова.

³ «ГУ Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д. А. Отто» РАМН.

Сафонова Маргарита Викторовна

E-mail: safonovamv@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: определить «вклад» структурных и функциональных изменений толстой кишки, показателей экспрессии колоноцитов, продуцирующих серотонин и хромогранин-А, в развитие энцефалопатии при циррозах печени.

Обследовано 146 пациентов с циррозами печени различных классов с применением эндоскопических, морфологических и иммуногистохимических методов. Установлено, что с повышением класса цирроза печени увеличивается частота печеночной энцефалопатии, структурных изменений, степень дисбиоза толстой кишки. Прогрессирование печеночной энцефалопатии ассоциируется с развитием деструктивных и атрофических изменений слизистой оболочки толстой кишки, дисбиозом. Увеличение относительной площади экспрессии колоноцитов, иммунопозитивных к серотонину и хромогранину-А, при циррозах печени играет определенную роль в развитии манифестной печеночной энцефалопатии.

Ключевые слова: цирроз печени, толстая кишка, печеночная энцефалопатия, серотонин, хромогранин-А.

SUMMARY

Research objective: to define a role of structural and functional changes of a colon, expression indicators of epithelial cells of mucous coat of colon that produce serotonin and hromogranin-A at in encephalopathy development at liver cirrhoses.

We have examined 146 patients with liver cirrhosis of various classes using the clinical, endoscopic, morphologic and immunohistochemical methods. It is established that with increase of a class of a cirrhosis frequency of revealing of a hepatic encephalopathy, structural changes, degree dysbacteriosis of a colon. Progressing of a hepatic encephalopathy at liver cirrhoses associates with development destructive and atrophic changes of a mucous membrane of a colon and a dysbacteriosis. The increase in the morphometric rates of epithelial cells of mucous coat of colon that produce serotonin and hromogranin-A at liver cirrhoses plays a part in development of a manifesting of a hepatic encephalopathy.

Keywords: liver cirrhosis, colon, hepatic encephalopathy, serotonin, hromogranin-A.

Высокая частота циррозов печени (ЦП) в структуре общей заболеваемости, риск инвалидизации пациентов, осложнения, фатальные для больного, определяют актуальность изучаемой проблемы [1, 2, 3].

При ЦП снижено качество жизни по многим шкалам: социальная адаптация, уровень тревожности, мобильность, трудоспособность, межличностные контакты, ритм отдых — работа [2, 4, 5, 6].

Одним из проявлений и грозных осложнений ЦП является печеночная энцефалопатия (ПЭ). ПЭ — комплекс потенциально обратимых нервно-психических нарушений, возникающих в результате печеночной недостаточности или портосистемного шунтирования крови [2, 4, 7, 8].

Различают эндогенную и экзогенную формы ПЭ [2, 8]. Эндогенная ПЭ обусловлена развитием



печеночно-клеточной недостаточности и связана с острым или хроническим заболеванием печени. Экзогенная ПЭ обусловлена формированием функциональных и анатомических шунтов между системами портального и общего кровообращения. При этом токсические продукты кишечного происхождения поступают в кровоток и в головной мозг. По данным разных авторов, у 30–70% пациентов с ЦП экзогенная и эндогенная формы сочетаются, что ведет к развитию манифестных проявлений ПЭ [2, 7, 8, 9]. У 60% пациентов с ЦП выявляются признаки нервозности, агрессивности, депрессии, раздражительности, заторможенности, эмоциональной лабильности и связанное с этим снижение трудоспособности [2, 8, 10].

В настоящее время существуют несколько гипотез развития ПЭ, ведущей является «гипотеза глии» [2]. Существенное значение имеют нейротоксины, в том числе кишечного происхождения, портальная энтеро- и колонопатия, биоценоз кишечника [2, 6, 9, 11, 12, 13].

Участие серотонина и хромогранина-А в регуляции психических и сенсорных функций активно изучается [14, 15, 16]. В литературе отсутствуют публикации, посвященные возможной роли кишечного серотонина в развитии ПЭ.

Цель работы — определить «вклад» структурных и функциональных изменений толстой кишки, показателей экспрессии колоноцитов, продуцирующих серотонин и хромогранин-А, в развитие энцефалопатии при циррозах печени.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены 146 пациентов с ЦП: 83 (57%) мужчины и 65 (43%) женщин, средний возраст которых — $51 \pm 0,6$ год.

Критериями исключения пациентов из исследования служили тяжелые соматические заболевания, явлениями сердечной, легочной недостаточности, опухоли любой локализации, в том числе печени (гепатома, метастазы), хронические инфекции (ВИЧ-инфекция, туберкулез, сифилис), острые вирусные гепатиты, лица с индексом массы тела $> 29,9 \text{ кг/м}^2$, анамнестические сведения о хронических заболеваниях желудочно-кишечного тракта, подтвержденные медицинской документацией, отказ больного от обследования.

Алкогольный ЦП диагностирован у 42 (29%) пациентов, первичный билиарный цирроз — у 18 (12%), вирусный ЦП (HBV, HCV и HBV + HCV-этиологии) — у 19 (13%) и криптогенный ЦП — у 67 (46%) обследованных. Пациенты были разделены на классы в соответствии с классификацией Чайльд-Пью: класс А выявлен у 48 (33%), В — у 50 (34%), С — у 48 (33%).

Для верификации стадии фиброза печени у части пациентов ($n = 48$) проводили эластометрию (Fibroscan, Франция).

Наряду со стандартным комплексом клинко-лабораторных и инструментальных методов

обследование пациентов с ЦП включало колоноскопию (сигмоскопию) с биопсией слизистой оболочки из ректосигмоидного отдела, морфологический и морфометрический анализ колонобиоптатов. Иммуногистохимический метод использован для идентификации колоноцитов, продуцирующих серотонин и хромогранин А. В качестве первичных антител применяли коммерческие антитела к хромогранину А (Dako, 1:50); серотонину (Dianova, 1:100). Морфометрический анализ проводили с помощью системы компьютерного анализа микроскопических изображений Nikon, количественное исследование — с помощью программы компьютерного анализа изображений «Морфология 5.0» (ВидеоТест, Россия). Использовался количественный показатель — относительная площадь экспрессии колоноцитов, иммунопозитивных к серотонину и хромогранину-А, которую вычисляли как отношение площади иммунопозитивных клеток к общей площади препарата.

Морфологические исследования выполнены в патологоанатомическом отделении Санкт-Петербургского НИИ акушерства и гинекологии им. Д. А. Отто РАМН при консультации заведующего отделением, заслуженного деятеля наук РФ, доктора медицинских наук, профессора И. М. Кветного.

Бактериологическая оценка микробиоценоза толстой кишки основывалась на исследовании микрофлоры кала с определением степеней дисбактериоза согласно Отраслевому Стандарту «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» (ОСТ 91500.11.0004–2003, утвержден Приказом МЗ РФ № 231 от 09.06.2003).

Диагностика ПЭ проводилась с участием невролога, базировалась на клинических, инструментальных, психометрических тестах. В ходе диагностики с применением компьютерной, магнитно-резонансной томографий, эхоэнцефалографии исключали сосудистую, травматическую, опухолевую причины поражения центральной нервной системы (ЦНС). Всем пациентам выполняли тест связи чисел (ТСЧ). Рекомендованная норма выполнения ТСЧ — не более 40 сек. Увеличение времени выполнения ТСЧ свидетельствовало о наличии ПЭ. Латентная стадия ПЭ диагностировалась при выполнении ТСЧ за 40–60 сек., 1 стадия ПЭ — 61–90 сек., 2 стадия — 91–120 сек., 3 стадия — 121–150 сек. Для определения стадии ПЭ использована диагностическая шкала в модификации Григорьева П. Я. (1992). Диагностика латентной ПЭ после осмотра неврологом основывалась на результатах ТСЧ [8].

Математическую обработку результатов исследования проводили с помощью статистического пакета программ «EXCEL» и «STATISTICA».

Исследование одобрено этическим комитетом ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздравсоцразвития России.

Таблица 1

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ КАРТИНА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ТОЛСТОЙ КИШКИ ПРИ ЦИРРОЗАХ ПЕЧЕНИ				
Признак	Пациенты с циррозом печени			
	Класс А n = 48	Класс В n = 50	Класс С n = 48	Всего n = 146
Отек слизистой	16 (33,3%)	30 (60%) *	30 (62,5%) *	76 (52,1%)
Диффузный фиброз слизистой	9 (19%)	18 (36%)	30 (63%) *#	57 (39%)
Эрозии слизистой	6 (12,5%)	14 (28%) *	24 (50%) *	47 (30%)
Атрофия ворсин	9 (18%)	14 (28%)	25 (52%) *#	48 (33%)
Дисплазия эпителия	10 (21%)	17 (34%)	22 (46%) *	49 (33,5%)
Нейтрофильная инфильтрация	16 (33%)	26 (52%)	29 (60%) *	71 (49%)
Плазмоцитарная инфильтрация	8 (17%)	13 (26%)	15 (31%)	36 (25%)
Макрофагальная инфильтрация	2 (4%)	3 (6%)	4 (8%)	9 (6%)
Умеренная лимфоцитарная инфильтрация слизистой	22 (46%)	24 (48%)	25 (52%)	71 (49%)
Выраженная лимфоцитарная инфильтрация слизистой	5 (10%)	15 (30%)	17 (35%) *	37 (25%)
Отсутствие патологии	17 (35,4%)	12 (24%)	9 (18,6%) *	38 (26%)

Примечание: * — показатели имеют достоверные различия ($p < 0,05$) со значениями у пациентов с ЦП класса А; # — показатели имеют достоверные различия ($p < 0,05$) со значениями у пациентов с ЦП класса В.

Таблица 2

ЧАСТОТА ПЕЧЕНОЧНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ У ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗАМИ ПЕЧЕНИ И ПАТОЛОГИЕЙ ТОЛСТОЙ КИШКИ		
	Пациенты с циррозами печени, n = 146 (100%)	
	С патологией толстой кишки, n = 92 (63%)	Без патологии толстой кишки, n = 54 (37%)
Отсутствие ПЭ	2 (2,2%) *	30 (55,6%)
Наличие ПЭ	90 (97,8%) *	24 (44,4%)
Латентная ПЭ	24 (26,7%) *	20 (83,3%)
Первая стадия	40 (44,4%) *	3 (12,5%)
Вторая стадия	16 (17,8%)	1 (4,2%)
Третья стадия	10 (11,1%) *	0 (0%)

Примечание: * — показатели имеют достоверные различия ($p < 0,05$) со значениями у пациентов с отсутствием патологии толстой кишки.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Распределение пациентов с ЦП различных классов в зависимости от стадии ПЭ представлено на рис. 1.

Признаки латентной ПЭ были выявлены у 44 (30,1%) пациентов с ЦП, манифестной — у 70 (47,9%)

больных. ПЭ отсутствовала у 32 (21,9%) пациентов. Латентная ПЭ была диагностирована достоверно чаще у пациентов с ЦП класса А (в 20 (41,7%) случаях), чем у пациентов с ЦП класса В (в 13 (26%) случаях и класса С (в 11 (22,9%) случаях). Первая стадия ПЭ встречалась достоверно реже ($p < 0,05$) у пациентов с ЦП класса С (у 8 (16,7%) пациентов),

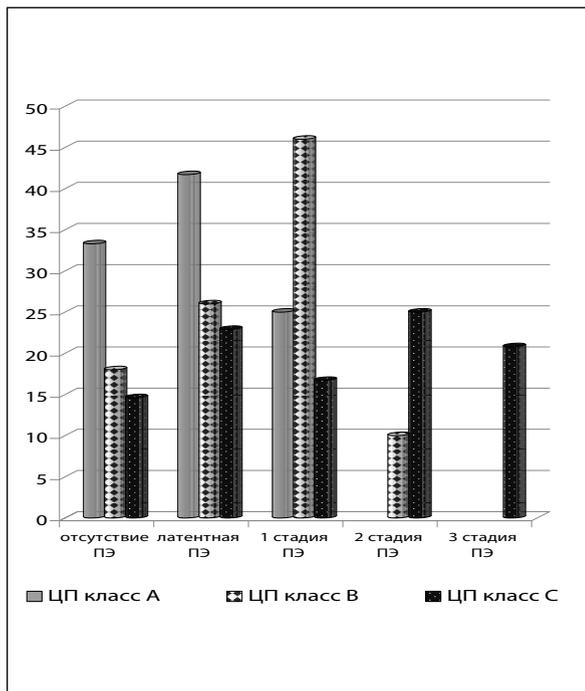


Рис. 1. Распределение пациентов с циррозами печени в зависимости от наличия и стадии печеночной энцефалопатии.

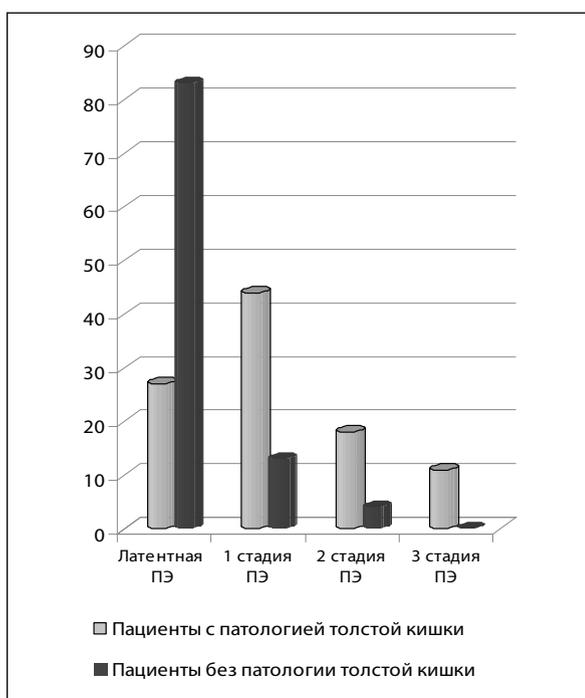


Рис. 2. Частота различных стадий ПЭ в сопоставлении с колонопатией.

чем у пациентов с ЦП классов В (у 23 (46%) пациентов) и А (у 12 (25%) пациентов). Вторая стадия ПЭ была диагностирована достоверно чаще ($p < 0,05$) у пациентов с ЦП класса С (у 12 (25%) пациентов), чем у пациентов с ЦП класса В (у 5 (10%) пациентов), а у больных с ЦП класса А отсутствовала. ПЭ 3 стадии встречалась только при ЦП класса С (у 10 (20,8%) пациентов).

Таким образом, почти у трети всех пациентов с ЦП регистрируется латентная ПЭ.

ПЭ отсутствовала у 16 (33,3%) пациентов с ЦП класса А, у 9 (18%) пациентов с ЦП класса В и у 7 (14,6%) больных с ЦП класса С. Очевидно, печеночно-клеточная недостаточность и портосистемное шунтирование, прогрессирующие с увеличением класса ЦП, выступают значимыми, но не единственными причинами ПЭ.

Для уточнения возможного вклада толстой кишки в развитие ПЭ выполнен ряд исследований.

При эндоскопии признаки поражения слизистой оболочки толстой кишки (СОТК) выявлены у 92 (63%) больных с ЦП. Не измененная СОТК обнаружена у 54 (37%) пациентов: при ЦП класса А — у 27 (56%), при ЦП класса В — у 16 (32%), при ЦП класса С — у 11 (24,4%).

Эндоскопические признаки воспаления (гиперемия, утолщенность слизистой, изменение сосудистого рисунка) обнаружены у пациентов с ЦП класса С чаще, чем у пациентов с ЦП классов А и В. Эрозии СОТК чаще встречались при ЦП класса С (у 8 (17%) пациентов), чем у лиц из группы ЦП класса В (у 4 (8%) пациентов). При ЦП класса А эрозии СОТК отсутствовали. Полипы толстой кишки реже встречались у пациентов с ЦП класса А, по сравнению с пациентами с ЦП более высоких классов. Диффузная атрофия СОТК чаще обнаруживалась при ЦП класса С (у 27 (56%) пациентов).

Результаты морфологического исследования колонобиоптатов при ЦП представлены в *табл. 1*.

Установлено, что частота эрозивно-воспалительных, атрофических и диспластических изменений СОТК нарастала по мере повышения класса ЦП. Неизменные колонобиоптаты чаще обнаружены у пациентов с ЦП класса А.

Сопоставление результатов эндоскопии и колонобиопсии позволило определить признаки воспаления, атрофии при внешне интактной кишке.

Частота ПЭ при ЦП с наличием или отсутствием патологии толстой кишки представлена в *табл. 2* и на *рис. 2*.

При анализе частоты встречаемости ПЭ у пациентов в зависимости от наличия колонопатии установлено, что ПЭ достоверно чаще ($p < 0,05$) регистрируется у пациентов с патологией толстой кишки (в 97,8% случаев). При этом манифестная ПЭ при колонопатии встречается значительно чаще (в 73,3% случаев). У пациентов без колонопатии в большинстве случаев регистрируется латентная ПЭ (в 83,3% случаев), манифестные ее формы выявляются в 16,7% случаев.

Нами получены данные о корреляционной связи между энцефалопатией и степенью активности колита при различных классах ЦП: класс А $r = 0,43$, класс В $r = 0,47$, класс С $r = 0,49$, что свидетельствует о вкладе изменений толстой кишки в развитие ПЭ.

Таблица 3

ОТНОСИТЕЛЬНАЯ ПЛОЩАДЬ ЭКСПРЕССИИ КОЛОНОЦИТОВ, ИММУНОПОЗИТИВНЫХ К СЕРОТОНИНУ И ХРОМОГРАНИНУ-А, ПРИ НАЛИЧИИ ПЕЧЕНОЧНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ		
Пациенты с циррозами печени, n = 146 (100%)	Относительная площадь экспрессии коллоцитов, иммунопозитивных к серотонину и хромогранину-А	
	серотонин, о. е., (M±m)	хромогранин-А, о. е., (M ± m)
Отсутствие ПЭ, n = 32	346,503 ± 0,02	482,22 ± 0,03
Наличие ПЭ, n = 114	569,211 ± 0,03*	682,34 ± 0,03*
Латентная ПЭ	379,313 ± 0,02	623,21 ± 0,02
Первая стадия	468,431 ± 0,04	692,24 ± 0,01
Вторая стадия	544,322 ± 0,02	724,3 ± 0,02
Третья стадия	538,34 ± 0,01	718,21 ± 0,03

Примечание: * — показатели имеют достоверные различия ($p < 0,05$) со значениями у пациентов с отсутствием печеночной энцефалопатии.

Таблица 4

ДИСБИОЗ КИШЕЧНИКА У ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗАМИ ПЕЧЕНИ				
Степень дисбиоза кишечника	Цирроз печени, n = 146 (100%)			
	Класс А, n = 48	Класс В n = 50	Класс С n = 48	Всего n = 146
1 степень	29 (60%)	10 (20%) *	4 (8%) *	43 (29%)
2 степень	15 (31%)	29 (58%) *	24 (50%)	68 (47%)
3 степень	—	11 (22%) *	20 (42%) *	31 (21%)
норма	4 (8%)	—	—	4 (3%)

Примечание: * — показатели имеют достоверные различия ($p < 0,05$) со значениями у пациентов с ЦП класса А.

Таблица 5

ПОКАЗАТЕЛИ ДИСБИОЗА ТОЛСТОЙ КИШКИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ПЕЧЕНОЧНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ		
Степень дисбиоза кишечника	Пациенты с циррозами печени, n = 146 (100%)	
	С печеночной энцефалопатией, n = 114 (78,1%)	Без печеночной энцефалопатии, n = 32 (21,9%)
норма	—	4 (12,5%)
Наличие дисбиоза	114 (100%) *	28 (87,5%)
1 степень	36 (31,6%)	7 (25%)
2 степень	50 (43,6%) *	18 (64,3%)
3 степень	28 (24,6%) *	3 (10,7%)

Примечание: * — показатели имеют достоверные различия ($p < 0,05$) со значениями у пациентов с ЦП без печеночной энцефалопатии.

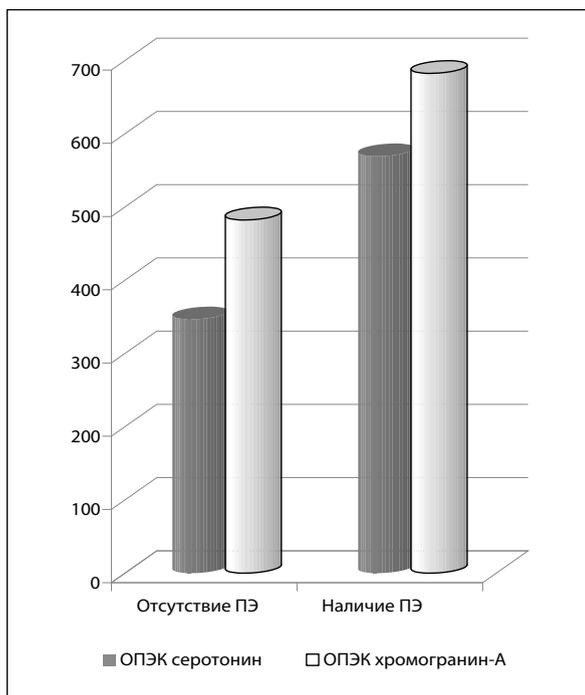


Рис. 3. Относительная площадь экспрессии колоноцитов, иммунопозитивных к серотонину и хромогранину-А, при печеночной энцефалопатии.
Примечание: ОПЭК — относительная плотность экспрессии колоноцитов.

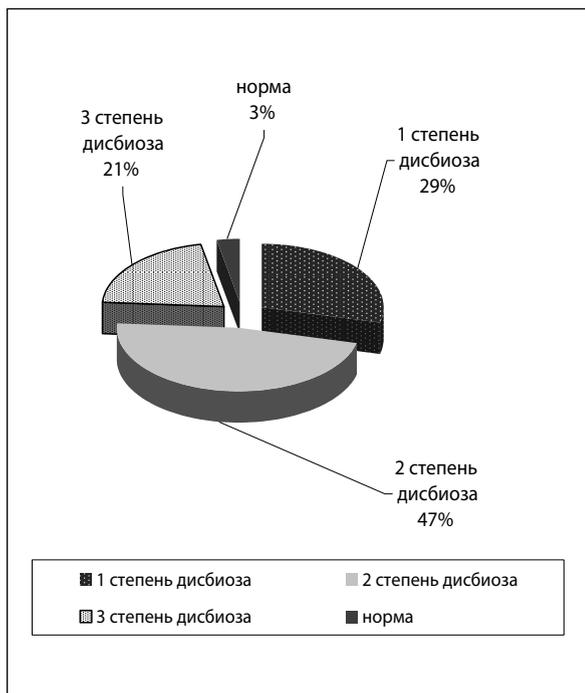


Рис. 4. Биоценоз кишечника у пациентов с циррозами печени.

До 95% всего серотонина продуцируется в толстой кишке [2, 14]. Изменения в серотониновой системе могут играть роль в развитии ПЭ [14].

Результаты анализа относительной площади экспрессии колоноцитов, иммунопозитивных к серотонину и хромогранину-А, при наличии и отсутствии ПЭ представлены в табл. 3 и рис. 3.

Относительная площадь экспрессии колоноцитов, иммунопозитивных к серотонину и хромогранину-А, при наличии ПЭ выше, чем у пациентов с ее отсутствием. При латентной ПЭ данные показатели ниже, чем при манифестной. Относительная площадь экспрессии серотонинпозитивных и хромогранинпозитивных колоноцитов при различных стадиях манифестной ПЭ достоверно не различалась.

Очевидно, что увеличение относительной площади экспрессии колоноцитов, иммунопозитивных к серотонину и хромогранину-А, при ЦП разных классов играет определенную роль в развитие ПЭ.

Поражение ЦНС при ЦП связывают также с нарушением инактивации аммиака и его токсическим влиянием на глиальные структуры [2, 11]. Источником аммиака являются продукты белкового обмена, образующиеся в процессе гидролиза белка и мочевины при мышечной работе, функционировании почек, жизнедеятельности кишечной микрофлоры [2, 6, 11, 12]. Нами проведено исследование состава толстокишечной флоры при ЦП.

Показатели биоценоза толстой кишки у пациентов с ЦП представлены на рис. 4. Распределение пациентов с ЦП в зависимости от степени кишечного дисбиоза представлено в табл. 4.

Изменения биоценоза толстой кишки выявлены у 142 (97%) пациентов с ЦП. По мере повышения класса ЦП наблюдалась тенденция к нарастанию дисбиотических изменений: у пациентов с ЦП класса С 1 степень дисбиоза встречалась реже, чем при ЦП класса А и В. Дисбиоз 2 степени у пациентов с ЦП класса В встречался достоверно чаще ($p < 0,05$), чем у пациентов с ЦП класса А. Дисбиоз 3 степени преобладал при обследовании у больных ЦП класса С и не встречался при ЦП класса А. Нормальный состав микрофлоры кишечника встречался только при ЦП класса А (у 4 (8%) пациентов).

Известно, что серотонин — не только регулятор моторики кишечника, но и фактор роста для некоторых симбиотических микроорганизмов, усиливает бактериальный метаболизм в толстой кишке. Сами бактерии толстой кишки влияют на продукцию кишечного серотонина, поскольку многие виды симбиотических бактерий обладают способностью декарбоксилировать триптофан (предшественник серотонина) [11, 14]. Поэтому для уточнения клинического значения дисбактериоза в возникновении ПЭ мы распределили пациентов с ЦП и наличием или отсутствием ПЭ в зависимости от степени выраженности дисбиотических расстройств (табл. 5).

Выявлено, что частота встречаемости дисбактериоза кишечника при ЦП с ПЭ выше, чем при отсутствии ПЭ.

Полученные результаты акцентируют внимание на роли толстой кишки в развитии ПЭ при ЦП,

согласуются с результатами исследований об эффективности антибактериальной терапии с применением невсасывающихся антибиотиков и пребиотиков при ПЭ [6, 10].

Таким образом, проведенные иммуногистохимические и морфометрические исследования позволили обнаружить, что увеличение относительной площади экспрессии колоноцитов, иммунопозитивных к серотонину и хромогранину-А, сопровождается развитием манифестных форм ПЭ при ЦП.

Очевидно, ПЭ при ЦП обусловлена не только структурными и функциональными изменениями печени, но и состоянием СОТК, повышением относительной площади экспрессии колоноцитов, иммунопозитивных к серотонину и хромогранину-А, дисбиозом толстой кишки.

Патологии СОТК и дисбактериоз кишечника усугубляют течение ПЭ при ЦП. Интактная толстая кишка при ЦП в определенной степени препятствует ее развитию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Хазанов А. И. (ред.), Плюснин С. В., Белянин С. А. и др. Алкогольная болезнь печени: руководство для врачей. — М.: ООО «Люкс принт», 2008. — 318 с.
2. Ивашкина В. Т. (ред.). Болезни печени и желчевыводящих путей: руководство для врачей. — М.: «Издат. дом «М-Вести», 2005. — 2-е изд. — 236 с.
3. Schuppan D., Afdhal N. H. Liver cirrhosis // *Lancet*. — 2008. — 371: 838–851.
4. Буевров А. О., Маевская М. В. Трудные вопросы диагностики и лечения печеночной энцефалопатии // *Клин. перспект. гастроэнтерол., гепатол.* — 2005. — № 1. — С. 9–15.
5. Вовк Е. И. Печеночная энцефалопатия в практике врача скорой медицинской помощи // *Леч. Врач.* — 2003. — № 9. — С. 52–55.
6. Bass N. M., Mullen K. D., Sanyal A. et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy // *N. Engl. J. Med.* — 2010. — № 12 (362). — P. 1071–1081.
7. Иванов А. Г., Трусов В. В. Выбор терапевтической тактики при печеночной энцефалопатии // *Казан. мед. жур.* — 2007. — № 88 (1). — С. 40–43.
8. Надинская М. Ю. Латентная печеночная энцефалопатия: как помочь пациенту // *Клин. перспект. гастроэнтерол., гепатол.* — 2001. — № 1. — С. 10–17.
9. Butterworth R. F. Pathophysiology of hepatic encephalopathy: a new look at ammonia // *Metab. Brain Dis.* — 2002. — № 17 (4). — P. 221–227.
10. Богомолов П. О., Петраков А. В., Кузьмина О. С. Коррекция печеночной энцефалопатии: патофизиологические основы применения пребиотиков // *Труд. Пациент.* — 2006. — № 7. — С. 37–40.
11. Гарбузенко Д. В. Мультиорганные гемодинамические нарушения при циррозе печени // *Тер. архив.* — 2007. — № 79 (2). — С. 73–77.
12. Гарбузенко Д. В. Роль микрофлоры кишечника в развитии осложнений портальной гипертензии при циррозе печени // *Клин. мед.* — 2007. — № 8. — С. 15–19.
13. Каграманова А. В., Яковенко А. В., Балицкий Е. В. Портальная гипертензионная колонопатия у больных циррозом печени: клинико-морфологическое исследование // *Известия выс. уч. завед. Северо-Кавказский регион. Естеств. науки.* — 2010. — № 3. — С. 117–121.
14. Пальцев М. А., Кветной И. М. Руководство по нейроиммуно-эндокринологии. — М.: ОАО «Изд-во «Медицина», 2008. — 384 с.
15. Потапова В. Б., Лычкова А. Э., Лазебник Л. Б. Серотонинэргическая система в патогенезе экспериментального язвенного колита // *Вест. РАМН.* — 2007. — № 6. — С. 8–12.
16. Ferrero E., Scabini S., Magni E. Chromogranin A protects vessels against tumor necrosis factor alpha-induced vascular leakage // *FASEB J.* — 2004. — № 18 (3). — P. 554–556.

ВЫВОДЫ

1. Признаки латентной печеночной энцефалопатии выявлены у 30,1% пациентов с циррозами печени, манифестной — у 47,9%.

2. Эндоскопические и морфологические признаки патологии толстой кишки при циррозах печени регистрируются у 63% пациентов. Частота эрозивно-воспалительных, атрофических и диспластических изменений в слизистой оболочке толстой кишки увеличивается с повышением класса цирроза. Интактная толстая кишка у пациентов с циррозами печени класса А выявлена в 18,5% случаев, класса В — в 11% случаев, класса С — в 7,5% случаев.

3. Развитие манифестных форм печеночной энцефалопатии ассоциировано со структурными изменениями толстой кишки, увеличением относительной площади экспрессии колоноцитов, иммунопозитивных к серотонину и хромогранину-А, дисбиозом кишечника. Интактная толстая кишка препятствует манифестации печеночной энцефалопатии.