



Клинические аспекты астенического синдрома при неалкогольной жировой болезни печени

Фомина Л. А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, (ул. Советская, дом 4, г. Тверь, 170100, Россия)

Для цитирования: Фомина Л. А. Клинические аспекты астенического синдрома при неалкогольной жировой болезни печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2025;(8): 41–46 doi: 10.31146/1682-8658-ecg-240-8-41-46

✉ Для переписки:

Фомина Людмила

Артуровна

Ludmifom@mail.ru

Фомина Людмила Артуровна, д. м. н., доцент, профессор кафедры факультетской терапии

Резюме

В клинической картине неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) часто присутствует астенический синдром.

Цель исследования: уточнить клинические проявления астенического синдрома при НАЖБП, их выраженность в зависимости от стадии патологического процесса в печени.

Материалы и методы: обследовано 64 пациента с НАЖБП и 15 лиц, не страдающих данной патологией. Проводились клиническое обследование, ультразвуковое исследование брюшной полости, эзофагогастродуоденоскопия, анализы крови. Все пациенты были разделены на 3 группы: 49 человек со стеатозом печени, 15 — стеатогепатитом и 15 — контрольная группа.

Результаты. Установлено, что на стадии стеатоза печени почти половина пациентов в симптоматике астенического синдрома имели эмоциональную лабильность, повышенную тревожность, раздражительность. Реже выявлялись изменения сна: сонливость днем и ранним вечером (31%), плохое засыпание (37%). Когнитивные нарушения характеризовались снижением внимания (31%) и памяти (29%).

В группе пациентов со стеатогепатитом у 60% обследованных лиц отмечались неустойчивость настроения, повышенная раздражительность и тревожность, у 33% — депрессии. Часто выявлялись нарушения сна, присутствовали такие симптомы как прерывистый сон, усталость после сна, «тяжелое» пробуждение и разбитость по утрам. Когнитивные нарушения в виде снижения памяти и внимания выявлялись более чем у половины пациентов этой группы, треть пациентов отмечали неспособность быстрого переключения внимания.

Симптомы астенического синдрома у пациентов контрольной группы встречались в небольшом проценте случаев или отсутствовали.

Заключение. Астенический синдром всегда присутствовал у больных НАЖБП с большей выраженностью при стеатогепатите. Учитывая соматический характер астенического синдрома, лечение, прежде всего, должно быть направлено на коррекцию основной патологии, а именно НАЖБП с акцентом на здоровой образ жизни.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, астенический синдром, когнитивные изменения, вегетативная дисфункция, нарушения сна

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

EDN: USOYJV



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-240-8-41-46>

Clinical aspects of asthenic syndrome in non-alcoholic fatty liver disease

L. A. Fomina

Tver State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, (4, Sovetskaya Str., Tver, 170100, Russia)

For citation: Fomina L. A. Clinical aspects of asthenic syndrome in non-alcoholic fatty liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2025;(8): 41–46. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-240-8-41-46

✉ *Corresponding author:*

Lyudmila A. Fomina
Ludmifom@mail.ru

Lyudmila A. Fomina, MD, Associate Professor, Professor of the Department of Faculty Therapy; ORCID 0000–0002–0461–2691

Summary

Asthenic syndrome is often present in the clinical picture of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD).

The aim of the study was to clarify the clinical manifestations of asthenic syndrome in NAFLD, their severity depending on the stage of the pathological process in the liver.

Materials and methods: 64 patients with NAFLD and 15 individuals who do not suffer from this pathology were examined. Clinical examination, ultrasound examination of the abdominal cavity, esophagogastroduodenoscopy, and blood tests were performed. All patients were divided into 3 groups: 49 patients with hepatic steatosis, 15 with steatohepatitis, and 15 with a control group.

Results. It was found that at the stage of liver steatosis almost half of the patients had emotional lability, increased anxiety, and irritability. Sleep changes were less frequently detected: daytime and early evening drowsiness (31%), poor sleep (37%). Cognitive impairments were characterized by decreased attention (31%) and memory (29%).

In the group of patients with steatohepatitis, 60% of the examined patients had mood instability, increased irritability and anxiety, and 33% had depression. Sleep disorders were often detected, and symptoms such as intermittent sleep, fatigue after sleep, "heavy" awakening, and fatigue in the morning were present. Cognitive impairments in the form of decreased memory and attention were detected in more than half of the patients in this group, and a third of the patients reported an inability to quickly switch attention.

Symptoms of asthenic syndrome in patients of the control group occurred in a small percentage of cases or were absent.

Conclusion. Asthenic syndrome always been present in patients with NAFLD with greater symptoms of steatohepatitis. Given the somatic nature of asthenic syndrome, treatment should primarily be aimed at correcting the underlying pathology, namely NAFLD with an emphasis on a healthy lifestyle.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, asthenic syndrome, cognitive changes, autonomic dysfunction, sleep disorders.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Изменение жизни современного человека (продуктов питания, вкусовых предпочтений, физической активности, профессиональных аспектов и др.) внесло существенные сдвиги в частоту встречаемости различных патологий. Среди заболеваний органов пищеварения возросла распространенность хронических заболеваний печени и из них — неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) [1]. Данная патология выявляется практически у четверти взрослого населения России [2, 3]. Прогнозируется увеличение случаев

стеатоза печени и неалкогольного стеатогепатита, а также повышение смертности от НАЖБП к 2030 году [4]. Высокая распространенность и повышенная возможность коморбидного течения НАЖБП делает ее предметом пристального изучения [5–8].

Одна из особенностей НАЖБП — стертая клиническая картина, отсутствие ярких симптомов поражения печени. Заболевание чаще всего диагностируется при плановых обследованиях, диспансеризации или обращении с иной патологией [9, 10].

Ряд авторов выделяют астенический синдром, как ведущий в клинике НАЖБП [11, 12, 13]. Астенический синдром/хроническая усталость при данной патологии печени связаны с непосредственным воздействием функциональных нарушений на центральную нервную систему (соматическая астения), а именно с нарушением нейротрансмиссии, что лежит в основе тревожности, эмоциональной лабильности, нарушении сна, когнитивных расстройств, депрессий [14].

Определенная роль в становлении астенического синдрома принадлежит поведенческому дистрессу, как результату пищевой приверженности, несбалансированности питания, неадекватной физической активности пациента, страдающего НАЖБП [15]. Формирование симптомов астении связано с функциональными нарушениями структур мозга, принимающих участие в регуляции поведенческой и двигательной активности, процессах памяти, внимания, координации эмоциональных реакций. В первую очередь это касается ретикулярной формации, нарушения в которой приводят к изменению управления энергетическими ресурсами организма [16]. Дисбаланс в гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системе реализует стрессовые реакции и закрепляет проявления астении.

Влияние хронических заболеваний печени на центральную нервную систему осуществляется через медиаторы воспаления, такие как интерлейкины, фактор некроза опухоли- α . Это воздействие приводит к снижению уровня нейротрансмиттеров, выработке веществ, индуцирующих изменения в центральных нейромедиаторных системах [17]. Поддержание и прогрессирование астенического синдрома и когнитивных нарушений связано с метаболическими нарушениями, сопутствующими патологии печени, а именно с избыточным образованием лактата и гипераммониемией [18, 19, 20].

И хотя сформировано понимание основных патогенетических механизмов астенического синдрома, однако четкая его детализация, связь с наличием и выраженностью воспалительного процесса в печени не проводились, что влечет его недооценку в клинике стеатозной болезни печени [21, 22, 23]. Изложенное является основанием для уточнения особенностей клинических аспектов НАЖБП, в частности астенического синдрома, более детального его изучения, выработки критериев диагностики с целью ранней выявляемости

НАЖБП, а значит, и возможности более своевременного лечения.

Цель исследования: уточнить клинические проявления астенического синдрома при НАЖБП, их выраженность в зависимости от стадии патологического процесса в печени.

Материалы и методы. Проведено исследование с участием 64 пациентов с НАЖБП и 15 лиц, не страдающих данной патологией, средний возраст обследованных составил $54,6 \pm 5,9$ года. Включение в исследование проводилось на основании данных ультразвукового исследования (УЗИ) печени (наличие/отсутствие признаков стеатозной болезни, таких как диффузное поражение печени, ее увеличение, округлый контур нижнего края органа, повышенная эхогенность паренхимы печени, дистальное затухание эхосигнала, обеднение и сглаженность сосудистого рисунка), отрицательных результатов на маркеры вирусных гепатитов (HBsAg, а-HCV), исключения системных заболеваний соединительной ткани и употребления гепатотоксических доз алкоголя. У всех пациентов проводилось клиническое обследование, были сформулированы определенные вопросы по уточнению выраженности астенического синдрома, когнитивных нарушений, выполнялись УЗИ брюшной полости, эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), клинический, серологический и биохимический анализы крови. Каждый пациент заполнял информированное согласие на участие в исследовании с уточнением возможности публикации полученных результатов без персонификации данных больного.

С учетом результатов биохимических показателей крови и УЗИ печени, все пациенты были разделены на 3 группы: первая группа состояла из 49 человек со стеатозом печени, вторая — включала 15 человек со стеатогепатитом. В контрольную группу вошло 15 человек с результатами биохимических показателей крови в пределах референсных значений и нормальными данными УЗИ печени. Группы статистически не различались по возрасту, полу и сопутствующей патологии.

Для анализа и интерпретации полученных результатов была создана электронная база данных с использованием стандартных пакетов Microsoft Office Excel. Статистическая обработка проводилась с помощью стандартной программы STATISTICA 6.1 (StatSoft).. При проверке статистических гипотез критический уровень значимости (p) принимался $<0,05$.

Результаты и обсуждение

Хорошо известно, что стеатозная болезнь печени в основном имеет стертую клиническую картину и на стадии гепатоза, и при стеатогепатите. Изучение клинических симптомов у обследованных лиц с НАЖБП показало, что большинство больных не имело жалоб, но при активном расспросе на первый план выходил астенический синдром (табл. 1).

Установлено, что у пациентов на стадии стеатоза печени (первая группа) в симптоматике астенического синдрома преобладала вегетативная дисфункция. Основными проявлениями которой

были эмоциональная лабильность, повышенная тревожность, раздражительность, присутствующие у 33–55% пациентов (рис. 1). Депрессии встречались редко, только у 4% обследованных лиц этой группы.

С меньшей частотой отмечались изменения сна: чаще всего пациенты жаловались на сонливость днем и ранним вечером (31%), плохое засыпание (37%). Нечасто выявлялись такие симптомы как «трудность» пробуждения по утрам, прерывистый сон и усталость после сна (рис. 2).

Выяснение выраженности когнитивных нарушений показало (рис. 3), что в этой группе часто присутствовали снижение внимания (31%) и памяти (29%). Такой симптом, как неспособность быстрого переключения внимания отмечался у 8% пациентов.

Иные данные были получены в группе пациентов со стеатогепатитом. По сравнению с первой группой симптомы вегетативной дисфункции, такие как неустойчивость настроения, повышенная раздражительность и тревожность встречались чаще и выявлялись у 60% обследованных лиц (рис. 1). Обращает на себя внимание тот факт, что у 33% больных этой группы отмечались депрессии, по поводу этого пациенты наблюдались у психиатра и получали корректирующее лечение, на фоне которого явного улучшения не отмечали.

Часто выявлялись нарушения сна (рис. 2). По сравнению с больными первой группы, кроме повышенной сонливости днем и ранним вечером, трудности засыпания, у пациентов второй группы в большем проценте случаев отмечались такие симптомы, как прерывистый сон, усталость после сна, «тяжелое» пробуждение и разбитость по утрам. Это оказывало соответствующее влияние на состояние больного днем, а именно повышало слабость и раздражительность, снижало работоспособность. При этом распространенность симптомов нарушения сна по сравнению с пациентами со стеатозом печени была существенно ($p<0,05$) выше.

Когнитивные нарушения в виде снижения памяти и внимания выявлялись более чем у половины пациентов второй группы (рис. 3). Обращает на себя внимание то, что треть пациентов отмечали неспособность быстрого переключения внимания, снижение возможности легко выполнять простые задания (вычитание и сложение простых чисел), данный симптом существенно ($p<0,05$) реже отмечался у пациентов со стеатозом печени.

Анализ данных пациентов контрольной группы с отсутствием НАЖБП показал иные результаты, симптомы астенического синдрома встречались

в небольшом проценте случаев или отсутствовали. У трети лиц этой группы отмечалась эмоциональная лабильность, редко (6,7%) выявлялись повышенная раздражительность и тревожность, не было депрессий. Нарушения сна присутствовали в виде плохого засыпания (13,3%), сонливости днем и ранним вечером (20%), эти нарушения не влияли на дневную работоспособность. 20% пациентов жаловались на невнимательность, отсутствовали снижение памяти и неспособность быстрого переключения внимания, что значимо ($p<0,05$) отличалось от пациентов с НАЖБП (табл. 1, рис. 1, 2, 3).

Представленные данные подтверждают присутствие астенического синдрома у больных стеатозной болезнью печени, при этом выраженность симптомов существенно возрастала при стеатогепатите. Обращает внимание высокий ($p<0,05$) процент депрессий при стеатогепатите. Лечение данного расстройства достаточно длительное и, вероятно, синдром цитолиза связан не только с избыточным накоплением жировых включений в гепатоцитах, но и с действием лекарственных средств.

В группе стеатогепатита отмечались более выраженные симптомы нарушения сна, существенно возрастало число больных с прерывистым ночным сном и «трудными» пробуждениями, что снижало работоспособность и качество жизни, заставляла обращаться к применению лекарственных средств, воздействующих на сон, что усиливало патогенное влияние на печень.

НАЖБП на стадии стеатогепатита сопровождалась более выраженными когнитивными расстройствами, часто присутствовал такой симптом, как невозможность быстрого переключения внимания. Это также оказывало негативное влияние на качество жизни пациентов.

Хочется отметить, что ни один пациент не обращался к врачу по поводу выявленных симптомов астенического синдрома, а на вопрос: «Что Вас беспокоит?», ответ был «Ничего, все нормально!», но при активном расспросе по конкретным симптомам выявлялись различные нарушения.

Таблица 1
Частота встречаемости симптомов астенического синдрома у обследованных лиц

Симптомы астенического синдрома	1-я группа (стеатоз печени) n=49		2-я группа (стеатогепатит) n=15		Контроль n=15	
	абс к-во	%	абс к-во	%	абс. к-во	%
Неустойчивость настроения	23	46,9	9	60*	5	33,3
Повышенная тревожность	16	32,7*	7	46,7*	1	6,7
Раздражительность	27	55,1*	9	60*	1	6,7
Депрессия	2	4,1*	5	33,3*, **	-	-
Сонливость днем и ранним вечером	15	30,6	9	60*, **	3	20
Трудность засыпания	19	36,8*	9	60*	2	13,3
Прерывистый сон	3	6,1*	7	46,7*, **	-	-
Усталость после сна	1	2*	6	40*, **	-	-
Тяжелое пробуждение	1	2	5	33,3*, **	1	6,7
Снижение внимания	15	30,6	8	53,3*	3	20
Снижение памяти	14	28,6*	8	53,3*, **	1	6,7
Неспособность быстрого переключения внимания	4	8,2*	5	33,3*, **	-	-

* — значимость различий с контрольной группой

** — значимость различий между 1-й и 2-й группами

Рисунок 1
Распространенность
симптомов вегетативной
дисфункции в группах (%)

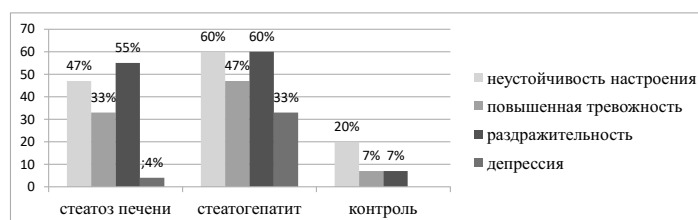


Рисунок 2
Распространенность
симптомов нарушения
сна в группах (%)

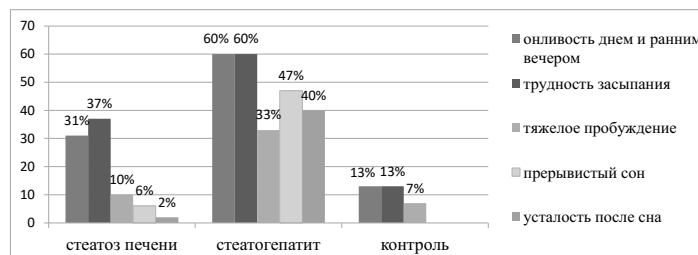


Рисунок 3
Распространенность
когнитивных расстройств
в группах (%)



Заключение

Астенический синдром различной степени выраженности присутствует у больных с НАЖБП и служит своеобразным сигналом тревоги, свидетельствующим о снижении энергетического потенциала организма, изменениях в работе различных структур мозга, что, как правило, приводит к утяжелению соматического заболевания, способствует снижению важных параметров адаптации (физическое, социальное и эмоциональное функционирование, трудоспособность) и качества жизни.

Учитывая соматический характер астенического синдрома, лечение, прежде всего, должно быть направлено на коррекцию основной патологии, а именно НАЖБП, применение симптоматических средств приведет к усугублению состояния печени. В этом плане стоит обратить внимание пациента на коррекцию образа жизни (пищевое поведение, питание, физическая активность, соотношение труда и отдыха), что лежит в основе терапии НАЖБП.

Литература | References

- Povsic M., Wong O. Y., Perry R., Bottomley J. A Structured Literature Review of the Epidemiology and Disease Burden of Non- Alcoholic Steatohepatitis (NASH). *Adv Ther.* 2019;36(7):1574–94. doi: 10.1007/s12325-019-00960-3.
- Ivashkin V. T., Drapkina O. M., Mayev I. V. et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in out-patients of the Russian Federation: DIREG 2 study results. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2015;25(6):31–41. (In Russ.)
Ивашкин В. Т., Драпкина О. М., Маев И. В. и соавт. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2015;25(6):31–41.
- Evstifeeva S. E., Shalnova S. A., Kutsenko V. A. et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease among the working-age population: associations with socio-demographic indicators and behavioral risk factors (ESSE RF-2 data). *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2022;21(9):3356. (In Russ.) doi: 10.15829/1728-8800-2022-3356.
Евстифеева С. Е., Шальнова С. А., Куценко В. А. и соавт. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени среди населения трудоспособного возраста: ассоциации с социально-демографическими показателями и поведенческими факторами риска (данные ЭССЕ-РФ-2). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2022;21(9):3356. doi: 10.15829/1728-8800-2022-3356.
- Estes C., Anstee Q. M., Arias-Loste M. T. et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016–2030. *Hepatology.* 2018;69:896–904. doi: 10.1016/j.jhep.2018.05.036.
- Jichitu A., Bungau S., Stanescu A. M. A. et al. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Comorbidities: Pathophysiological Links, Diagnosis, and Therapeutic Management. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(4):689. doi: 10.3390/diagnostics11040689.

6. Birkenfeld A. L., Shulman G. I. Nonalcoholic fatty liver disease, hepatic insulin resistance, and type 2 diabetes. *Hepatology*. 2014;59:713–23. doi: 10.1002/hep.26672.
7. Targher G., Byrne C. D. Non-alcoholic fatty liver disease: an emerging driving force in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2017;13:297–310. doi: 10.1038/nrneph.2017.16.
8. Livzan M. A., Gaus O. V., Nikolaev N. A., Krolevets T. S. NAFLD: comorbidity and associated diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;170(10): 57–65. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-170-10-57-65.
Ливзан М. А., Гаус О. В., Николаев Н. А., Кролевец Т. С. НАЖБП: коморбидность и ассоциированные заболевания. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;170(10): 57–65. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-170-10-57-65.
9. Nelidova A. V., Livzan M. A., Nikolaev N. A., Krolevets T. S. Cardiovascular Diseases and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Relationship and Pathogenetic Aspects of Pharmacotherapy. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(6):880–888. (In Russ.) doi: 10.20996/1819-6446-2021-12-14.
Нелидова А. В., Ливзан М. А., Николаев Н. А., Кролевец Т. С. Сердечно-сосудистые заболевания и неалкогольная жировая болезнь печени: связь и патогенетические аспекты фармакотерапии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2021;17(6):880–888. doi: 10.20996/1819-6446-2021-12-14.
10. Basaranoglu M., Neuschwander-Tetri B. A. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Clinical Features and Pathogenesis. *Gastroenterol Hepatol*. 2006;2(4):282–291. PMID: 28286458.
11. Tsukanov V. V., Osipenko M. F., Beloborodova E. V. et al. Practical Aspects of Clinical Manifestations, Pathogenesis and Therapy of Alcoholic Liver Disease and Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Expert Opinion. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2023;33(4):7–13. (In Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-2023-33-4-7-13.
Цуканов В. В., Осипенко М. Ф., Белобородова Е. В. и соавт. Практические аспекты клинических проявлений, патогенеза и терапии алкогольной болезни печени и неалкогольной жировой болезни печени: мнение экспертов. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2023;33(4):7–13. doi: 10.22416/1382-4376-2023-33-4-7-13.
12. Drapkina O. M., Korneeva O. N. Continuum of non-alcoholic fatty liver disease: from hepatic steatosis to cardiovascular risk. *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2016;12(4):424–429. (In Russ.) doi: 10/20996/1819-6446-2016-12-4-424-429.
Драпкина О. М., Крнеева О. Н. Континуум неалкогольной жировой болезни печени: от стеатоза печени до сердечно-сосудистого риска. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2016;12(4):424–429. doi: 10/20996/1819-6446-2016-12-4-424-429.
13. Swain M. G. Fatigue in liver disease: pathophysiology and clinical management. *Can J Gastroenterol*. 2006;20(3):181–188. doi: 10.1155/2006/624832.
14. Austin P. W., Gerber L., Karrar A. K. Fatigue in chronic liver disease: exploring the role of the autonomic nervous system. *Liver Int*. 2015;35(5):1489–1491. doi: 10.1111/liv.12784.
15. Newton J. L. Systemic symptoms in non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Dis*. 2010;28(1):214–219. doi: 10.1159/000282089.
16. Efremova O. A., Ruzhenkov V. A., Yaroshenko E. E., Mitin M. S. Asthenic-vegetative syndrome at patients with the chronic virus hepatitis. *Scientific Vedomosti of Belgorod University*. 2011;22(117):119–27. (In Russ.)
Ефремова О. А., Руженков В. А., Ярошенко Е. Е., Митин М. С. Распространенность вегетативной дисфункции и астении у больных хроническим вирусным гепатитом. *Научные ведомости БелГ У*. 2011;22(117):119–27.
17. Plotnikova E. Y., Baranova E. N., Shamrai M. A. et al. Chronic hepatitis — clinical and vegetative features. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2014;8(108):66–70. (In Russ.)
Плотникова Е. Ю., Баранова Е. Н., Шамрай М. А. и соавт. Хронический гепатит С — клинико-вегетативные особенности. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2014;8(108):66–70.
18. Plotnikova E.Yu., Sinkova M. N., Isakov L. K. Asthenia and fatigue in hyperammonemia: etiopathogenesis and methods of correction. *Meditinskiy sovet*. 2021;21(1): 95–104. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-21-1-95-104.
Плотникова Е. Ю., Синькова М. Н., Исаков Л. К. Астения и утомление при гипераммониемии: этиопатогенез и методы коррекции. *Медицинский совет*. 2021; 21(1):95–104. doi: 10.21518/2079-701X-2021-21-1-95-104.
19. Upadhyay R., Bleck T. P., Busl K. M. Hyperammonemia: What Urea-ly Need to Know: Case Report of Severe Noncirrhotic Hyperammonemic Encephalopathy and Review of the Literature. *Case Rep Med*. 2016; 2016:8512721. (In Russ.) doi: 10.1155/2016/8512721.
20. Dam G., Keiding S., Munk O. L. et al. Hepatic encephalopathy is associated with decreased cerebral oxygen metabolism and blood flow, not increased ammonia uptake. *Hepatology*. 2013;57(1):258–265. doi: 10.1002/hep.25995.
21. Salerno F., Cazzaniga M. Autonomic dysfunction: often present but usually ignored in patients with liver disease. *Liver Int*. 2009;29(10):1451–53. doi: 10.1111/j.1478-3231.2009.02141.x.
22. Swain M. G., Jones D. E. J. Fatigue in chronic liver disease: New insights and therapeutic approaches. *Liver Int*. 2019;39(1):6–19. doi: 10.1111/liv.13919.
23. Oganezova I. A. Asthenia as a Systemic Manifestation of Chronic Liver diseases: Fundamentals of pathophysiology and therapeutic possibilities. *Pharmateca*. 2018; 9; 73–78. (In Russ.) doi: 10.18565/pharmateca.2018.9.73-78.
Оганезова И. А. Астения как системное проявление хронических заболеваний печени: основы патофизиологии и возможности терапии. *Фарматека*. 2018; 9; 73–78. doi: 10.18565/pharmateca.2018.9.73-78.