

УДК 616-071+616.36:616.831-002+612.821



ЯГМУР В.Б., МЕЛАНІЧ С.Л., НЕДЗВЕЦЬКА Н.В.  
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпропетровськ

## ДІАГНОСТИКА МІНІМАЛЬНОЇ ПЕЧІНКОВОЇ ЕНЦЕФАЛОПАТІЇ ЗА ДОПОМОГОЮ НЕЙРОПСИХОМЕТРИЧНИХ ТЕСТІВ

**Резюме.** Печінкова енцефалопатія є загрозовим ускладненням як гострої, так і хронічної печінкової недостатності. Мінімальна печінкова енцефалопатія є початковим етапом розвитку енцефалопатії, що не має неврологічних симптомів із маніфестацією когнітивних порушень, у зв'язку з чим є достатньо складною для діагностики. Ознаки мінімальної енцефалопатії присутні приблизно у 70 % хворих із цирозом печінки та діагностуються лише при проведенні психометричних тестів.

У роботі проведено обстеження 40 хворих на хронічний вірусний гепатит С та 30 хворих на цироз печінки, асоційований з вірусом С, з використанням флікер-тесту та тесту зв'язку чисел. Проведення цих тестів дозволило встановити мінімальну печінкову енцефалопатію у 50 % хворих I групи та 44,8 % — II групи та визначити подальшу лікувальну тактику.

**Ключові слова:** печінкова енцефалопатія, діагностика, психометричні тести.

### Актуальність

Печінкова енцефалопатія (ПЕ) визначається як метаболічно індукований, потенційно оборотний розлад діяльності мозку, що складається зі спектру нейропсихологічних порушень, що можуть супроводжувати патологію печінки при умові виключення інших чинників. Термін «ПЕ» відноситься до нейропсихічних дисфункцій унаслідок як гострої, так і хронічної печінкової недостатності. Цей синдром асоційований зі зростанням портосистемного шунтування речовин кишкового походження в портальній венозній крові на тлі їх ушкодженої екстракції печінкою та у більшості випадків унаслідок їх проходження через внутрішньопечінкові або зовнішньопечінкові портосистемні венозні колатералі [1, 2].

Світовий конгрес гастроентерологів (World Congress of Gastroenterology) у 2002 році розробив набір визначень, що призвели до розподілення ПЕ на три різних підтипи — А, В та С. Підтип А (acute) розвивається внаслідок гострої або підгострої печінкової недостатності; підтип В (bypass) — в результаті портосистемного обходу без гепатопелюлярних захворювань; та підтип С (cirrhosis) — при наявності цирозу печінки або

портальної гіпертензії із портосистемними шунтами. Деякі вчені виділяють підтип D. Його чинником є порушення в біохімічному обміні сечовини.

Підтипу В відповідає термін «портосистемна енцефалопатія». Важливо зазначити, що причиною цього виду енцефалопатії є не органічне ураження печінки, а лише виключення останньої зі шляху циркуляції речовин, що потребують знешкодження. Портосистемна енцефалопатія може бути визначена як асоційована зі зростанням портосистемного шунтування в умовах відсутності гепатопелюлярної недостатності. Прикладом є енцефалопатія внаслідок тромбозу судин портальної системи або непіротичного фіброзу печінки. У цих випадках кров, що надходить із кишечника по системі воротної вени, лише частково проходить через печінковий дезінтоксикаційний фільтр [3].

Усі теорії патогенезу ПЕ визнають роль порушення обміну аміаку в розвитку цього синдрому.

© Ягмур В.Б., Меланіч С.Л., Недзвецька Н.В., 2015

© «Гастроентерологія», 2015

© Заславський О.Ю., 2015



Роки досліджень показали, що ключова роль у патологічному впливі аміаку належить його дії на астроцити — гліальні клітини, що фізично підтримують нейрони, відновлюють їх, видаляють надлишки нейротрансмітерів та підтримують гематоенцефалічний бар'єр. Астроцити є єдиними клітинами нервової тканини, що містять глутамінсинтетазу. Високий вміст аміаку в астроцитах сприяє синтезу глутаміну з глутамату за допомогою вищезазначеного ферменту. Глутамін є осмотично-активною речовиною. Підвищення його вмісту в астроцитах призводить до набряку цих клітин, підвищення внутрішньочерепного тиску [4]. Крім того, значно погіршується бар'єрна функція астроцитів, та нейрони стають доступними для патологічного впливу аміаку. При фульмінантній печінковій недостатності це навіть може спричинити набряк мозку, але у випадках хронічної недостатності це трапляється нечасто.

Але роль аміаку в розвитку ПЕ досить неоднозначна. Так, у клінічній практиці часто спостерігаються хворі з вираженою ПЕ, які, тим не менш, мають нормальні або тільки незначно підвищені показники аміаку в сироватці крові, і навпаки, за даними J.P. Ong et al. [5], у 60 % пацієнтів із відсутністю будь-яких ознак ПЕ рівні цієї речовини були значно вищими за норму. Попри все, ключову роль у розвитку ПЕ відводять саме взаємодії аміаку з клітинами нервової системи, але в останні десятиріччя ведуться дослідження шляхів, що посилюють та полегшують цю взаємодію. Сьогодні як медіатори ПЕ вивчаються прозапальні цитокіни, дефекти в імунному стані, вільні радикали, порушення обміну цинку та марганцю.

Фактори, що можуть спровокувати розвиток печінкової енцефалопатії, такі [6–8]:

- гастроінтестинальна кровотеча;
- системний запально-інфекційний синдром;
- електролітні порушення внаслідок ниркової недостатності;
- психотропні засоби;
- зростання споживання білка;
- запори або проноси;
- у 20–30 % випадків етіологія залишається невідзначеною.

Клінічна презентація ПЕ може бути розподілена на 4 головних типи (табл. 1) [9].

Енцефалопатія може розвинутись при відсутності провокуючих факторів (епізодична енцефалопатія). Мінімальні ознаки енцефалопатії присутні приблизно у 70 % хворих із цирозом.

Визначення стадії ПЕ відбувається згідно з класифікацією West-Haven, на підставі аналізу 5 елементів [7]:

- психічного стану;
- наявності та інтенсивності астериксису;
- часу, що потрібен для виконання тестів інтелектуального функціонування (таких як тест зв'язку чисел);
- рівня аміаку у венозній крові;
- відхилень за даними енцефалографії.

Ступінь психічних розладів при енцефалопатії класифіковано згідно з критеріями West-Haven, тяжкість коливається від зміни режиму сну та помірного ураження до глибокої коми (табл. 2).

**Таблиця 1 — Клінічні прояви ПЕ**

Типи клінічних проявів ПЕ	Визначення
Гостра	Гостра печінкова недостатність
Рецидивна або епізодична	Епізоди психічних змін у пацієнтів із цирозом, навіть при відсутності відомих провокуючих факторів
Стойка	Неврологічна недостатність, що триває, незважаючи на відміну печінкового ураження, наприклад після трансплантації або видалення провокуючого фактора
Мінімальна (раніше визначалась як субклінічна)	Відсутність доказів явної енцефалопатії, але тонкі когнітивні порушення можуть бути визначені набором функціональних тестів

**Таблиця 2 — Класифікація West-Haven градації психічного стану при ПЕ**

Стадія ПЕ	Рівень свідомості	Особливості індивідуальності та інтелекту	Неврологічні ознаки	Електроенцефалографічні особливості
Відсутня	Нормальний	Не порушені	Відсутні	Відсутні
Субклінічна (мінімальна)	Нормальний	Забудькуватість, сплутаність, збудження, дратівливість	Порушення тільки при проведенні психометричного аналізу	Відсутні
1	Порушення режиму сну, підвищена тривожність	Тремор, апраксія; дискоординація та апраксія	Тремор, апраксія; дискоординація та апраксія	Трифазні хвилі (5 циклів за секунду)
2	Загальмованість, уповільнена реакція	Дисграфія, дизартрія, тремор, епізоди дезорієнтації	Астериксис, дизартрія, атаксія, знижені рефлекси	Трифазні хвилі (5 циклів за секунду)
3	Сонливість, сплутаність свідомості	Дезорієнтація, амнезія, розгальмування, неадекватна поведінка	Астериксис, гіперактивність, позитивні рефлекси Бабінського та м'язова ригідність	Трифазні хвилі (5 циклів за секунду)
4	Кома	Відсутні	Відсутні рефлекси	Дельта-активність



Окремо треба зупинитись на мінімальній, або субклінічній, ПЕ, що є початковим етапом розвитку енцефалопатії, не має неврологічних симптомів із маніфестацією когнітивних порушень та діагностується лише при проведенні певних психометричних тестів. Мінімальна ПЕ (МПЕ) хоча й не є прямою загрозою для життя, але значно погіршує його якість, зменшує спроможність виконувати звичайну роботу. У таких хворих частіше трапляється епізодична енцефалопатія. Наприклад, багатьма дослідженнями доведено, що кількість дорожно-транспортних пригод у хворих із МПЕ вірогідно вища, тому що вони частіше переоцінюють свої водійські навички, можуть зазнавати нападів слабкості за кермом [10].

Через дефіцит клінічних проявів МПЕ є достатньо складною для діагностики.

Психометрична шкала оцінки енцефалопатії містить декілька тестів та була спеціально створена для вивчення МПЕ. Набір тестів використовується для визначення наявності та кількісної оцінки преклінічних змін ментальної функції. Особлива увага приділяється орієнтації в поточних подіях, зміні почерку, можливості намалювати певну фігуру (наявності диспраксії), тесту з'єднання чисел [11]. Деталізовані психометричні тести більш чутливі в оцінці початкового дефекту психічної функції, ніж звичайна клінічна оцінка психічного статусу або навіть ЕЕГ. Окремо стоїть нейро-психологічний так званий флікер-тест. Він був розроблений для підвищення об'єктивності дослідження та не має основного недоліку інших психометричних тестів — хибних показників унаслідок можливості навчання пацієнта при повторних дослідженнях. Визначення критичної частоти мерехтіння засноване на припущенні, що гліальні клітини райдужки є об'єктом такого ж негативного впливу, як і астроцити головного мозку. Світлові імпульси з частотою 60 Гц подаються пацієнту, який сприймає їх як постійне світло. Потім частота схидає часто знижується на 0,1 Гц, поки пацієнт уперше сприйме це як мерехтіння. Ця частота є критичною частотою мерехтіння. Вона позитивно корелює з результатами психометричних тестів, не залежить від статі та освіти [11].

**Мета дослідження** полягала у діагностиці МПЕ у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки, асоційовані з вірусом гепатиту С, за допомогою нейропсихометричних тестів.

## Матеріали та методи

Об'єктом дослідження стали 70 хворих на хронічні дифузні захворювання печінки, асоційовані з вірусом гепатиту С. Хворі були розподілені на 2 групи. І групу склали 40 пацієнтів із хронічним вірусним гепатитом С (57,1 %) віком від 31 до 53 ( $46,1 \pm 7,5$ ) років. До ІІ групи увійшло 30 хворих на цироз печінки, асоційований із вірусом С (42,9 %), віком від 49 до 66 ( $55,3 \pm 8,9$ ) років. В обох групах переважали жінки: 57,5 та 53,3 % відповідно.

Для встановлення діагнозу хронічного гепатиту, цирозу печінки, що асоційовані з вірусом С, виявлення

ускладнень проводили визначення РНК HCV у крові методом полімеразної ланцюгової реакції, загальноклінічне обстеження, загальний та біохімічний аналіз крові, ультрасонографічне дослідження органів черевної порожнини, фіброгастродуоденоскопію.

Для діагностики ступеня ПЕ використовували психометричні тести: флікер-тест (тест частоти мерехтіння світла) та тест зв'язку чисел.

Флікер-тест проводили за допомогою апарату Hepatonorm Analyzer (рис. 1). Сутність метода полягає у використанні безперервного світлового потоку, що подається через спеціальні оптичні окуляри, з поступовим зниженням частоти світлового потоку від 60 до 25 Гц, яку пацієнт відмічає як мерехтіння одиночного світла. Реєстрація 9 таких вимірювань забезпечує обчислення середнього і стандартного відхилення та відповідно високу чутливість та специфічність метода. Результат тесту оцінювали як відсутність ПЕ, якщо пацієнт відмічав мерехтіння світла при частоті більше 39 Гц, МПЕ 1-го ступеня встановлювали при сприйнятті частоти мерехтіння у межах 36–39 Гц та як МПЕ 2-го ступеня — при частоті мерехтіння менше 36 Гц.

Тест зв'язку чисел оцінює здатність до здійснення когнітивних рухів. Виконання тесту передбачає послідовне з'єднання чисел від 1 до 25 безперервною лінією без відриву руки за максимально короткий час. Бальною оцінкою тесту є час, витрачений на його виконання. За критеріями West-Haven в модифікації М.Ю. Надінської [7, 12] час виконання менший, ніж 30 секунд, вказує на відсутність ПЕ, від 31 до 45 с — МПЕ, 46–60 с — 1-й ступінь ПЕ (легка), 61–80 с — 2-й ступінь ПЕ (середня), 81–120 с — 3-й ступінь ПЕ (тяжка) та більше 120 с — 4-й ступінь ПЕ (кома).

## Результати дослідження

За даними флікер-тесту наявність ПЕ реєструвалась у поодиноких випадках у І групі та в 2,2 раза частіше — в ІІ групі (рис. 2).

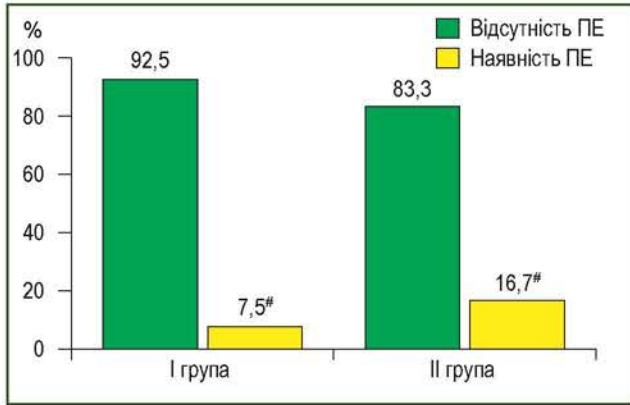
При цьому в ІІ групі (рис. 3) в одному випадку визначався 2-й ступінь ПЕ та в чотирьох — 1-й ступінь ПЕ. У І групі 1-й ступінь ПЕ також спостерігався в поодиноких випадках.

Середні показники визначення частоти мерехтіння світла у хворих із 1-м ступенем ПЕ та її відсутністю не відрізнялись між групами (табл. 3).



Рисунок 1 — Апарат Hepatonorm Analyzer (Німеччина)





Примітка. <sup>#</sup> —  $P < 0,05$  — вірогідність розходжень між показниками всередині групи.  
Рисунок 2 — Частота ПЕ за даними флікер-тесту

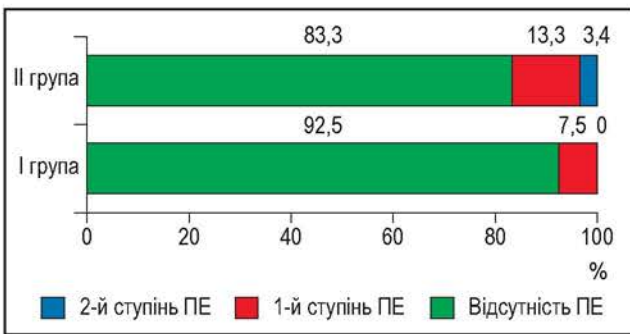
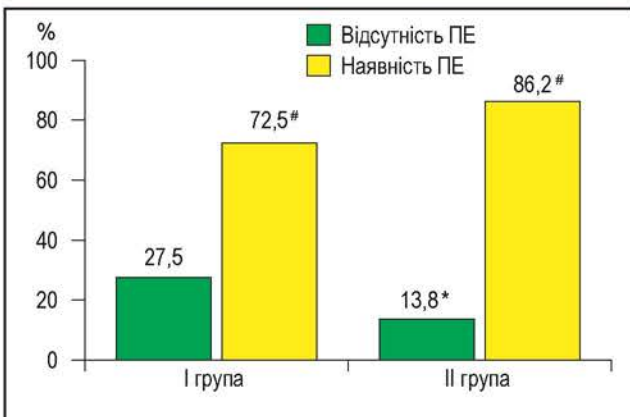


Рисунок 3 — Характеристика ступенів ПЕ за даними флікер-тесту

Таблиця 3 — Характеристика ПЕ за даними флікер-тесту

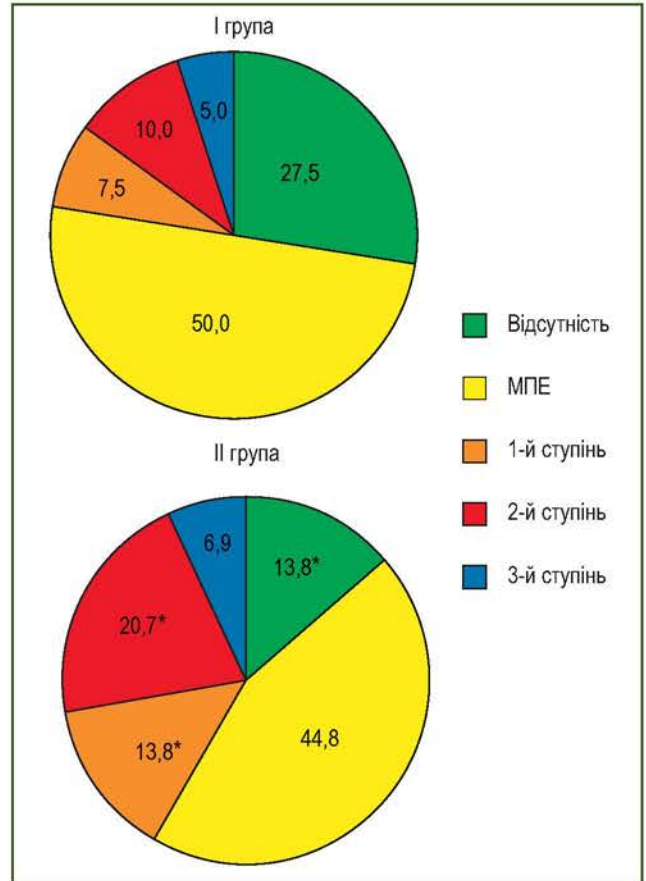
Ступінь ПЕ	I група (n = 40)	II група (n = 30)
	M ± m, Гц	M ± m, Гц
Відсутність ПЕ	45,4 ± 4,2	44,5 ± 3,7
1-й ступінь ПЕ	36,9 ± 0,5	37,9 ± 1,1
2-й ступінь ПЕ	—	34,6 ± 0,0



Примітки: <sup>#</sup> —  $p < 0,05$  — вірогідність розходжень між показниками всередині групи;  
<sup>\*</sup> —  $p < 0,05$  — вірогідність розходжень між показниками груп.  
Рисунок 4 — Частота ПЕ за даними тесту зв'язку чисел

Результати тесту зв'язку чисел демонстрували протилежні дані (рис. 4). Наявність ПЕ різного ступеня вираженості фіксувалась майже у 3/4 хворих I групи та більшої частини хворих II групи. Нормальний час виконання тесту спостерігався майже у чверті хворих I групи, що в 2 рази частіше, ніж в II групі ( $p < 0,05$ ).

При порівнянні обох проведених тестів наявність ПЕ за даними тесту зв'язку чисел була встановлена в 9,7 рази частіше, ніж за показниками флікер-тесту, у хворих I групи ( $p < 0,05$ ) та в 5,2 рази — у хворих II групи ( $p < 0,05$ ).



Примітка. <sup>\*</sup> —  $P < 0,05$  — вірогідність розходжень між показниками I та II груп.  
Рисунок 5 — Характеристика ступенів ПЕ за даними тесту зв'язку чисел

Таблиця 4 — Характеристика ПЕ за даними тесту зв'язку чисел

Ступінь ПЕ	I група (n = 40)	II група (n = 30)
	M ± m, с	M ± m, с
Відсутність ПЕ	24,4 ± 3,9	27,3 ± 1,7
МПЕ	37,2 ± 3,4	39,5 ± 3,8 <sup>*</sup>
1-й ступінь ПЕ	49,000 ± 0,001	49,8 ± 2,6
2-й ступінь ПЕ	65,3 ± 1,3	63,9 ± 3,0
3-й ступінь ПЕ	93,0 ± 11,3	89,0 ± 4,2

Примітка. <sup>\*</sup> —  $P < 0,05$  — вірогідність розходжень між показниками I та II груп.

Аналіз частоти різних ступенів ПЕ за результатами тесту зв'язку чисел показав переважання МПЕ у хворих обох груп. Більш тяжкі порушення мозкової діяльності частіше спостерігалися в II групі. Так, 1-й та 2-й ступінь ПЕ у хворих на цирроз печінки визначався в 1,8 та 2 рази частіше, ніж в I групі ( $p < 0,05$ ).

Швидкість виконання тесту зв'язку чисел у хворих II групи з МПЕ була вірогідно нижчою, ніж у хворих I групи з тим самим ступенем ПЕ (табл. 4).

## Висновки

1. Використання психометричних тестів дозволило встановити МПЕ у хворих із патологією печінки на початкових стадіях її розвитку при відсутності типових клінічних проявів та визначити подальшу тактику лікування.

2. Дослідження ПЕ за допомогою флікер-тесту діагностувало наявність ПЕ у поодиноких хворих I та II груп, що суттєво відрізнялось від результатів тесту зв'язку чисел, який дозволив встановити МПЕ майже у половини хворих обох груп. Більш тяжкі порушення мозкової діяльності (1-й та 2-й ступінь ПЕ) вірогідно частіше спостерігались у хворих II групи.

## Список літератури

1. *Hepatic encephalopathy: An updated approach from pathogenesis to treatment / Giannakis T. Toris, N. Christos Bikis, S. Gerasimos Tsourouflis [et al.] // Med. Sci. Monit. — 2011. — № 17 (2). — P. 53-63.*
2. *Zhan T. The Diagnosis and Treatment of Minimal Hepatic Encephalopathy / T. Zhan, W. Stremmel // Dtsch. Arztebl. Int. — 2012. — № 109 (10). — P. 180-187.*

3. *Idiopathic Noncirrhotic Portal Hypertension / N.L. Jeffrey, C. Juan Dominique, C. Valla, L.A. Janssen Harry // Hepatology. — 2011. — P. 1071-1081.*

4. *Holecsek M. Evidence of a vicious cycle in glutamine synthesis and breakdown in pathogenesis of hepatic encephalopathy—therapeutic perspectives / M. Holecsek // Metab. Brain. Dis. — 2014. — № 29. — P. 9-17.*

5. *Correlation between ammonia levels and the severity of hepatic encephalopathy / J.P. Ong, A. Aggarwal, D. Krieger [et al.] // Am. J. Med. — 2003. — № 114. — P. 188-193.*

6. *Hepatic encephalopathy—definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11<sup>th</sup> World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998 / P. Ferenci, A. Lockwood, K. Mullen [et al.] // Hepatology. — 2002. — № 35. — P. 716-721.*

7. *Current concepts in the assessment and treatment of Hepatic Encephalopathy / W.J. Cash, P. McConville, E. McDermott [et al.] // Q.J. Med. — 2010. — № 103. — P. 9-16.*

8. *Yu Ch. Hyponatremia: clinical associations, prognosis, and treatment in cirrhosis / Ch. Yu, N. Sharma, S. Saab // Experimental and Clinical Transplantation. — 2013. — № 1. — P. 3-11.*

9. *Changing face of hepatic encephalopathy: Role of inflammation and oxidative stress / Amit S. Seyan, Robin D. Hughes [et al.] // World J. Gastroenterol. — 2010. — № 16 (27). — P. 3347-3357.*

10. *Zhan T. The diagnosis and treatment of minimal hepatic encephalopathy / T. Zhan, W. Stremmel // Dtsch. Arztebl. Int. — 2012. — № 109 (10). — P. 180-187.*

11. *Jones E.A. Neurology and the liver / E.A. Jones, K. Weisenborn // Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry. — 1997. — № 63. — P. 279-293.*

12. *Надинская М.Ю. Тест святы чисел: Руков. для врачей / М.Ю. Надинская. — М., 2000. — 11 с.*

Отримано 31.03.15 ■

Ягмур В.Б., Меланич С.Л., Недзвецкая Н.В.  
 ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», г. Днепропетровск

### ДИАГНОСТИКА МИНИМАЛЬНОЙ ПЕЧЕНОЧНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ С ПОМОЩЬЮ НЕЙРОПСИХОМЕТРИЧЕСКИХ ТЕСТОВ

**Резюме.** Печеночная энцефалопатия является угрожающим осложнением как острой, так и хронической печеночной недостаточности. Минимальная печеночная энцефалопатия — начальный этап развития энцефалопатии и не имеет неврологических симптомов с манифестацией когнитивных нарушений, в связи с чем является достаточно сложной для диагностики. Признаки минимальной энцефалопатии присутствуют примерно у 70 % больных с циррозом печени и диагностируются только при проведении психометрических тестов. В работе проведено обследование 40

больных хроническим вирусным гепатитом С и 30 больных циррозом печени, ассоциированным с вирусом С, с использованием фликер-теста и теста связи чисел. Проведение этих тестов позволило установить минимальную печеночную энцефалопатию у 50 % больных I группы и 44,8 % — II группы и определить дальнейшую лечебную тактику.

**Ключевые слова:** печеночная энцефалопатия, диагностика, психометрические тесты.

Yahmur V.B., Melanich S.L., Nedzvetzka N.V.  
 State Institution «Institute of Gastroenterology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Dnipropetrovsk, Ukraine

### DIAGNOSIS OF MINIMAL HEPATIC ENCEPHALOPATHY USING NEUROPSYCHOMETRIC TESTS

**Summary.** Hepatic encephalopathy is threatening complication of both acute and chronic liver failure. Minimal hepatic encephalopathy is the initial stage of encephalopathy, has no neurological symptoms with the manifestation of cognitive impairment, and therefore is quite difficult to diagnose. Signs of minimal encephalopathy are present in approximately 70 % of patients with liver cirrhosis and are diagnosed only during psychometric tests.

The paper deals with examination of 40 patients with chronic viral hepatitis C and 30 patients with liver cirrhosis using the flicker test and number connection test. Conducting these tests made it possible to detect minimal hepatic encephalopathy in 50.0 % of patients in group I and in 44.8 % of patients in group II and to determine further treatment policy.

**Key words:** hepatic encephalopathy, diagnosis, psychometric tests.