

УДК: [616.831-02:616.36-099]-072:303.448

## КЛІНІКО-НЕЙРОПСИХОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ФОРМУВАННЯ ПЕЧІНКОВОЇ ЕНЦЕФАЛОПАТІЇ

Товажнянська О. Л., Рафальська Н. С.

**Товажнянська  
Олена Леонідівна**Харківський національний медичний університет; пр. Науки, 4,  
61022, м. Харків, Україна  
E-mail: tovagnyanskaya@ukr.net; ORCID ID: 0000-0002-7551-3818**Рафальська  
Наталія Сергіївна**Навчально-науковий медичний комплекс «Університетська клініка»  
Харківського національного медичного університету; вул. О. Шпейєра, 4,  
61157, м. Харків, Україна  
Rafaelka061085@gmail.com; ORCID ID: 0000-0003-4039-7922

Було обстежено 35 пацієнтів з печінковою енцефалопатією різних стадій на тлі хронічного гепатиту в віці  $45,2 \pm 5,8$  років. Комплекс обстеження включав неврологічне, психометричне (тест зв'язку чисел, тест число-символ SDMT, таблиці Шульце, Монреальська шкала оцінки пізнавальних функцій, шкала HADS) і інструментальне (ЕЕГ та МРТ головного мозку) дослідження. Отримані данні довели, що ранніми клінічними проявами ПЕ є когнітивні порушення, порушення сну (початкові прояви порушення свідомості), емоційні розлади (астенічний синдром, підвищення рівню тривожності) і порушення дрібної моторики (зміна почерку, тонкої координації). Психометричне тестування дозволило встановити, що маркерами латентної стадії печінкової енцефалопатії є збільшення часу виконання тестів на концентрацію уваги (тест зв'язку чисел), зниження швидкості когнітивних процесів й порушення візуальної короткочасної пам'яті (тест SDMT), утруднення відстроченого відтворення інформації, а також порушення дрібної моторики (зміна почерку). Порушення біоелектричної активності головного мозку характеризувалося уповільненням частоти альфа-ритму, збільшенням індексу повільно хвильової активності, згладженими зональними відмінностями, реєстрацією гіперсинхронних альфа-хвиль або трьохфазних хвиль, які визначалися вже на ранніх стадіях захворювання. При зіставленні даних психометричного тестування і результатів нейровізуалізації було відзначено, визначені когнітивні розлади, в тому числі і на латентній стадії ПЕ, супроводжувалися появою ознак гіпотрофії кори лобових і тім'яних часток й ураженням структур підкіркової області. Подальше прогресування ПЕ супроводжувалося посиленням когнітивних, емоційних, моторних і диссомнічних порушень, що підтверджувалося результатами психометричного тестування, а також співпадало із посиленням порушень функціонального й морфологічного стану головного мозку за даними нейрофізіологічного й нейровізуалізаційного обстеження.

**Ключові слова:** хронічний гепатит, печінкова енцефалопатія, когнітивні розлади, моторні розлади, біоелектрична активність головного мозку.

Печінкова енцефалопатія (ПЕ) описує нерво-психічний синдром, обумовлений метаболічними розладами внаслідок гострої печінково-клітинної недостатності, хронічних захворювань печінки або портосистемного шунтування крові. Основними клінічними проявами даного патологічного стану є розлади поведінки, свідомості, когнітивного функціонування і нерво-м'язові порушення [1; 2; 3].

Розвиток гострих печінкових енцефалопатій дослідники пов'язують, головним чином, з набряком мозку токсичної або вазогенної (через підвищення проникності капілярів) природи [1; 4-6]. У ряді робіт показано, що внаслідок масивного некрозу печінкових клітин і гострої паренхіматозної печінкової недостатності відбувається накопичення в організмі так званих «токсичних осмолітов» глутаміну, лактату і аланіну, які проникнувши

через гематоенцефалічний бар'єр ушкоджують клітини нейроваскулярної одиниці – самі нейрони, астроцити, а також клітини судинного ендотелію. Накопичення в клітинах «токсичних метаболітів» призводить до їх набухання й пошкодження. У той же час, пошкодження гематоенцефалічного бар'єру через дисфункцію судинного ендотелію полегшує подальше надходження токсичних продуктів гострої печінкової недостатності з потоку крові в тканину головного мозку, підсилюючи пошкодження клітин останньої [7; 8]. Результатом цих процесів є підвищення внутрішньочерепного тиску і швидкий розвиток набряку мозку, які і розглядаються в якості основної причини розвитку коми і подальшої загибелі організму при гострій печінковій енцефалопатії [1; 4; 8].

Хронічна форма печінкової енцефалопатії розвивається як нервово-психічний прояв хронічної печінково-клітинної (паренхіматозної) недостатності або портосистемного шунтування крові при ряді хронічних захворювань печінки таких як гепатит алкогольної, інфекційної або аутоімунної природи, цироз печінки, виражений стеатогепатоз й ін. В результаті печінка втрачає функції активного фільтра і стає нездатною нейтралізувати токсини, що надходять в кров, в першу чергу – іон амонію, а також ряд вторинних токсинів, включаючи прозапальні цитокіни («цитокіновий шторм»), довголанцюгові жирні кислоти, нейростероїди тощо [5; 8].

Різка підвищення концентрацій іона амонію і вторинних токсинів в крові призводить до їх масивного внутрішньоклітинного накопичення, що дослідники вважають компенсаторною реакцією організму на ранніх стадіях цього патологічного процесу [1; 9]. Надалі, зростання внутрішньоклітинних концентрацій «токсичних осмолітів» в клітинах судинного ендотелію сприяє пошкодженню гематоенцефалічного бар'єру і полегшує проникнення даних токсинів в тканину мозку. Результатом надмірного накопичення «токсичних осмолітів» в клітинах мозкової речовини є дисбаланс роботи ряду метаболічних і сигнальних систем, що, в кінцевому підсумку, негативно впливає на когнітивні і моторні функції мозку [7; 8; 10]. Однак точні механізми негативного впливу іона амонію і інших осмолітів на сигнальні функції нейронних мереж, і різні типи клітинних рецепторів поки не відомі.

Існує теорія, яка пов'язує внутрішньоклітинний накопичення аміаку з пошкодженням мембран мітохондрій і зниженням швидкості окислення глюкози і утворення молекул АТФ, що веде до внутрішньоклітинного енергодефіциту. В результаті цього в якості джерела енергії клітини починають використовувати амінокислоти з розгалуженим ланцюгом – валін, лейцин, ізолейцин. Зниження рівня амінокислот з розгалуженим

ланцюгом сприяє накопиченню в плазмі ароматичних амінокислот. Підвищене надходження ароматичних амінокислот в тканину головного мозку призводить до утворення помилкових нейротрансмітерів (октопанніна, фенілетіламіна, тіроніна), що сприяє пригніченню функцій головного мозку та розвитку неврологічного дефіциту [1-2; 11; 12]. Також є дані про можливу конкуренцію іонів амонію і іонів калію за вплив на рецептори калієвих каналів мембран клітин. При цьому амоній, атакуючи калієві канали клітин, здатний радикально порушувати іонний гомеостаз різних органів і тканин [1]. Ще одна теорія пояснює порушення церебральних функцій за рахунок посиленої ГАМК-ергічної передачі і підвищення тону даної інгібуючої нейротрансмітерної системи, в результаті зниження печінкового кліренсу ГАМК, посилення синтезу глутаміну в мозку і зниження вмісту нейротрансмітера глутамата [1; 11; 13; 14].

Клінічним результатом дії надлишку іона амонію і вторинних токсинів на клітини мозку є розвиток повільного, багатостадійного генералізованого захворювання з характерними метаболічними і нейропсихічними порушеннями. При цьому клінічні стадії розвитку печінкової енцефалопатії характеризуються переходом від простих психомоторних порушень до ступору, коми та смерті [1; 2; 12; 14; 15]. У той же час незворотність патологічних процесів в печінці і головному мозку пов'язана не тільки з прямою дією токсинів на відомі клітинні мішені, але і зі зміною експресії ключових генів різних метаболічних, транспортних і сигнальних систем. Однак точні механізми формування ПЕ до кінця не вивчені.

Відповідно до сучасної класифікації печінкової енцефалопатії (Herber і Schomerus, 2000) [16] виділяються дві стадії: латентна (субклінічна) і клінічно виражена. Значимість виділення латентної ПЕ (ПЕ-Л) пояснюється, в першу чергу, тим, що неврологічна симптоматика на даному етапі патологічного процесу є зворотною, а своєчасна адекватна її терапія дозволяє добитися стійкого регресу захворювання. У той же час, психомоторні порушення, що виникають при ПЕ-Л, негативно впливають на якість життя пацієнта та знижують його працездатність, що підкреслює необхідність раннього виявлення ПЕ ще на латентній стадії. З іншого боку, у міру прогресування основного захворювання латентна стадія може переходити в клінічно виражену форму ПЕ, яка характеризується стійкістю і виразністю клінічних проявів.

У свою чергу, стадію клінічно вираженою ПЕ прийнято ділити на 4 ступеня тяжкості [1; 2; 3; 12; 15; 17]:

І ступінь (ПЕ-I) – легка – характеризується порушенням сну, легкою зміною особистості, неуважністю, апраксією, неможливістю зосередитися;

II ступінь (ПЕ-II) – середньо тяжкий – проявляється порушенням сну, втому, помітними змінами в структурі особистості, депресією, апатією, порушеннями орієнтації в часі, «хлопаючим» тремором, порушенням мови;

III ступінь – важка – характеризується дезорієнтацією, ступором, незв'язної промовою, агресією, «хлопаючим» тремором, судомою;

IV ступінь – кома (відсутність свідомості).

На етапі клінічно вираженої стадії симптоматика ПЕ носить, як правило, незворотний характер. Отже, найбільш перспективною для ефективного відновлення нервово-психічних порушень є саме латентна стадія ПЕ в разі її своєчасної діагностики. Таким чином, визначення діагностичних маркерів ранніх стадій ПЕ має важливе клінічне значення для своєчасної терапії з метою запобігання прогресування захворювання і розвитку виражених нервово-психічних порушень і коматозних станів.

**Мета дослідження** – визначити ранні клініко-нейропсихологічні маркери розвитку печінкової енцефалопатії і простежити динаміку їх прогресування у хворих з хронічним гепатитом.

**Матеріали і методи дослідження.** Було обстежено 35 пацієнтів з встановленим діагнозом хронічний гепатит (16 чоловіків і 19 жінок) вірусного (21 пацієнтів), автоімунного (4 пацієнта), алкогольного (8 пацієнтів) і ятрогенного (2 пацієнта) генезу. Вік пацієнтів становив  $45,2 \pm 5,8$  років. За даними амбулаторних карт всі пацієнти на різних етапах часу були обстежені в гастроентерологічних відділеннях клінік м. Харкова, де на підставі клініко-лабораторного та інструментального обстеження було діагностовано хронічний гепатит і встановлена етіологія захворювання. Стаж захворювання гепатитом на момент цього обстеження склав  $8,1 \pm 4,9$  років. Для встановлення діагнозу печінкової енцефалопатії і визначення її стадії всі пацієнти пройшли ретельне неврологічне, психометричне і інструментальне обстеження після підписання інформованої згоди на участь у даному дослідженні. Для оцінки нейропсихологічного статусу хворих були використані тест зв'язку чисел ТЗЧ, тест число-символ SDMT (для оцінки швидкості когнітивних процесів і візуальної короткочасної пам'яті) [18], таблиці Шульте (для оцінки уваги), Монреальська шкала оцінки пізнавальних функцій (Шкала MoCA). Діагностика тривожних і депресивних станів проводилася з використанням госпітальної шкали тривоги і депресії HADS. Для оцінки спонтанної біоелектричної активності головного мозку використовували метод електроенцефалографії. Біоелектрична активність головного мозку реєструвалася на 12-канальному комп'ютерному електроенцефалографічному комплексі DX-NT32 в стані спокійного неспання і при функціональних навантажен-

нях (ритмічна фотостимуляція й трихвилинна гіпервентиляція). Електроди накладалися за системою 10-20 в модифікації Юнга з референтним вушним електродом [19]. Структурний стан речовини головного мозку визначали, оцінюючи результати МРТ головного мозку.

Статистична обробка отриманих результатів була проведена за допомогою комп'ютерної програми Statistica 6. Розраховувалися середні значення показників та помилки середніх. В якості критерію значущості відмінності вибірок використовувався параметричний критерій Стьюдента. Відмінності приймалися за достовірні при  $p < 0,05$ .

**Результати та їх обговорення.** При аналізі амбулаторних карт серед обстежених хворих лише у 20 пацієнтів з хронічними гепатитами (57,1%) була раніше діагностовано ПЕ без вказівки на стадію захворювання. При ретельному неврологічному обстеженні ознаки ПЕ різного ступеня вираженості були виявлені у всіх обстежених хворих. Згідно з отриманими результатами у 5 осіб (14,3%) було діагностовано латентну ПЕ, у 11 осіб (31,4%) – ПЕ I ступеня і у 19 пацієнтів (54,3%) – ПЕ II стадії. При зіставленні отриманих даних з анамнестичними було відзначено, що тільки у пацієнтів з ПЕ II стадії був встановлений даний діагноз раніше. Отже, діагностика ранніх стадій ПЕ як і раніше потребує вдосконалення і визначення більш чітких критеріїв, в тому числі клініко-нейропсихологічних і функціональних.

Основні клінічні синдроми, виявлені у обстежених хворих з ПЕ, представлені в таблиці. Як видно з даної таблиці, провідними неврологічними синдромами ПЕ були цефалгічний синдром, когнітивні порушення, диссомнічний синдром, емоційні, поведінкові та рухові порушення різного ступеня вираженості.

Ретельне опитування пацієнтів дозволило виявити вже на латентній стадії ПЕ наявність легкої когнітивної дисфункції у вигляді порушення концентрації уваги, складності утримання інформації в пам'яті і швидкого переходу з одного виду діяльності на інший, диссомнічні розлади (сонливість вдень і труднощі засинання вночі), швидку стомлюваність, емоційну нестійкість. При неврологічному обстеженні пацієнтів з ПЕ-I виявлялася лише неспецифічна симптоматика у вигляді анізорефлексія, слабкості нижньо-лицьової мускулатури, легкі порушення координації при виконанні дрібних рухів, зміна почерку (табл. 1).

Пацієнти з ПЕ I стадії активно скаржилися на порушення уваги, сповільненість розумових процесів, порушення сну, підвищену тривожність, порушення координації і дрібної моторики в руках, порушення почерку, тремор в пальцях рук, порушення сну (інверсія ритму сну, труднощі при засипанні і / або нічні пробудження). При неврологічному огляді виявлялися цефалгічний,

диссомнічний, тривожний, вестибулярний синдроми. У пацієнтів з ПЕ II стадії провідними в клінічній картині були інтелектуально-мнестичні порушення, «хлопаючий» тремор, атактичний, диссомнічний, тривожний, депресивний і акінетичний синдроми (табл. 1). Специфічний «хлопаючий» тремор (астериксис) відзначався тільки у пацієнтів з ПЕ II стадії (в 42,1% випадків). У той же час, дрібно розмашистий тремор в пальцях рук (без специфічних характеристик астериксиса) виявлявся значно частіше - у 7 пацієнтів з ПЕ I стадії (63,6% випадків) і 8 пацієнтів з ПЕ II стадії (42,1%).

Аналіз результатів психометричного тестування показав, що пацієнти з ПЕ-Л легко розуміли поставлене перед ними завдання, однак час, витрачений на виконання тестів, перевищував контрольні показники. У той же час, пацієнтам з ПЕ I стадії довелося кілька разів пояснювати завдання і послідовність його виконання. Хворі з ПЕ II стадії також вимагали детальних повторних пояснень завдань, а також час для відпочинку між завданнями. Так час, витрачений на виконання ТСЧ пацієнтами з ПЕ-Л, склав  $41,3 \pm 3,2$  хв, при ПЕ-I –  $50,9 \pm 6,4$  хв, а у пацієнтів з ПЕ II стадії –  $74,9 \pm 7,6$  хв, що було достовірно ( $p < 0,05$ ) збільшено в порівнянні з контролем (в контролі –  $< 30$  сек). При виконанні тесту «число-символ» SDMT за 90 сек пацієнти з ПЕ-Л змогли правильно зіставити лише  $49,4 \pm 3,2$  знаків (в контролі –  $62,1 \pm 1,4$  знаків). Слід зазначити, що жоден хворий даної групи не зробив жодної помилки, проте зміг обробити на 20,5 % менше знаків в порівнянні з контролем ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів з ПЕ I стадії кількість правильно зіставлених знаків було  $40,1 \pm 5,6$  знаків, що на 35,4 % менше, ніж у контрольній групі ( $p < 0,01$ ), і на 18,8 % менше, ніж у хворих з ПЕ-Л ( $p < 0,05$ ). Найгірші результати були відзначені у обстежених з ПЕ II стадії –  $31,3 \pm 4,9$  знаків. При цьому тільки в цій групі були зареєстровані помилки при виконанні тесту ( $2 \pm 1$  помилка).

При аналізі результатів тестування за шкалою MoCA було виявлено зменшення бальної оцінки прямо про-

порційне тяжкості ПЕ (ПЕ-Л –  $27,3 \pm 0,7$  балів, ПЕ I стадії –  $24,5 \pm 2,1$  балів, ПЕ II стадії –  $19,2 \pm 2,7$  балів, в контролі –  $29,1 \pm 0,5$  балів), що свідчило про наростання вираженості когнітивної дисфункції у міру прогресування ПЕ, а також підкреслювало наявність когнітивного зниження вже на латентній стадії захворювання. При детальній оцінці субтестів шкали MoCA було виявлено, що при ПЕ-Л пацієнти гірше виконували завдання на увагу і відстрочене відтворення вивчених слів. З огляду на те, що підказки покращували здатність пацієнтів до відстроченого відтворення слів, був зроблений висновок про погіршення саме відтворення вивчених слів на латентній стадії ПЕ, а не про порушення довготривалої пам'яті. У той же час при ПЕ I стадії за даними оцінки субтестів шкали MoCA відзначено прогресуюче погіршення виконання субтестів на увагу, відстрочене відтворення вивчених слів, а також субтестів на оцінку виконавчих функцій і швидкості мови, що в цілому призводило до більш низького загального балу. При ПЕ II стадії було відзначено зниження оціночних балів за всіма субтестами. 7 пацієнтів даної підгрупи виконували задовільно тільки субтест на орієнтацію.

При виконанні завдань з використанням таблиць Шульте було відзначено достовірне ( $p < 0,01$ ) подовження часу їх виконання вже на ПЕ-Л стадії до  $40,1 \pm 2,1$  хв, на ПЕ I стадії до  $45,2 \pm 2,2$  хв, на ПЕ II стадії до  $73,3 \pm 3,2$  хв (в контролі –  $28,4 \pm 0,8$  хв), що підтверджувало порушення стійкості уваги і уповільнення розумових процесів вже на латентній стадії ПЕ з подальшим прогресуванням зазначених порушень у міру прогресування тяжкості ПЕ.

Оцінка стану емоційної сфери з використанням Госпітальної шкали тривоги і депресії HADS виявила у пацієнтів з латентною стадією ПЕ тільки незначне збільшення бальної оцінки по субтестам тривожності до  $4,2 \pm 1,1$  балів. У пацієнтів з ПЕ I стадії відзначено субклінічна тривожність ( $15,7 \pm 3,3$  балів) і незначний

Таблиця 1

### Клініко-неврологічна характеристика обстежених хворих на печінкову енцефалопатію в залежності від ступеня її вираженості

Ознака	ПЕ-Л n = 5	ПЕ I n = 11	ПЕ II n = 19	Всього n = 35
Цефалгічний синдром	5 (100 %)	10 (90,9 %)	19 (100 %)	34 (97,1 %)
Вестибулярні порушення	-	6 (54,5 %)	11 (57,9 %)	17 (48,6 %)
Когнітивні порушення	3 (60 %)	9 (81,8 %)	19 (100 %)	31 (88,6 %)
Диссомнічний синдром	4 (80 %)	11 (100 %)	19 (100 %)	34 (97,1 %)
Астенічний синдром	5 (100 %)	6 (54,5 %)	4 (21,1 %)	15 (42,9 %)
Тривожність	-	6 (54,5 %)	5 (26,3 %)	11 (31,2 %)
Депресія	-	-	12 (63,2 %)	12 (34,3 %)
Рухові порушення	-	7 (63,6 %)	19 (100 %)	26 (74,3 %)
Порушення дрібної моторики	3 (60 %)	7 (63,6 %)	19 (100 %)	29 (82,9 %)

рівень депресії ( $6,2 \pm 1,2$  балів). ПЕ II стадії характеризувався подальшим підвищенням бальної оцінки і тривожності ( $17,3 \pm 2,1$  балів), і депресії ( $16,5 \pm 2,5$  балів).

Оцінка стану біоелектричної активності головного мозку у хворих на хронічний гепатит виявила на фоновій ЕЕГ зміни спонтанної біоелектричної активності у вигляді порушень параметрів  $\alpha$ -ритму і індексу повільно хвильової активності. Так, в групі пацієнтів з ПЕ-Л в 33,3 % випадків на ЕЕГ домінував альфа-ритм з частотою до 10,29-11,31 коливань у 1 хв. У 66,7 % випадків домінував слабо модульований  $\alpha$ -ритм, частота якого знаходилася в межах 9,34-10,31 коливань у 1 хв. Під час фото-фоно-стимуляції реєструвалася пароксизмальна активність у вигляді поодиноких спалахів альфа-хвиль білатерально переважно у фронто-темпоральних відведеннях. При ПЕ-I зміни на ЕЕГ характеризувалися уповільненням  $\alpha$ -ритму до 8,13-9,67 коливань у 1 хв, зниженням реактивності при орієнтовному навантаженні, у відповідь на функціональні проби спостерігалася пароксизмальна активність у вигляді спалахів тета-хвиль, альфа-хвиль. У пацієнтів з ПЕ II стадії зміни біоелектричної активності головного мозку проявлялися прогресуючим уповільненням частоти альфа-ритму до 7,45-8,23 коливань у 1 хв, збільшенням індексу повільно хвильової активності ( $\delta$ - і  $\theta$ -активність), появою білатерально-синхронних спалахів гострих «трифазних хвиль», в основному у фронто-темпоральних відведеннях, зниженням реактивності при орієнтовному навантаженні.

В цілому у обстежених хворих спостерігалися дифузні зміни біоелектричної активності головного мозку у вигляді дезорганізації основних ритмів, уповільнення альфа-ритму, згладжені зональних відмінностей, підвищення індексу повільно хвильової активності, реєстрації гіперсинхронних альфа-хвиль або трьохфазних хвиль.

При проведенні МРТ головного мозком в цілому в групі обстежених хворих виявлялися ознаки гіпотрофії кори в зоні лобової та тім'яної часток (94,3%), лакунарні дефекти в перивентрикулярній області (25,7%), ознаки лейкоареозу (28,6%), ураження внутрішніх капсул, ніжок та моста мозку (14,3%). При зіставленні даних психометричного тестування і результатів нейровізуалізації було відзначено, що найбільш ранні когнітивні розлади у вигляді порушення уваги, уповільнення

швидкості розумових процесів, порушення виконавчих функцій і дрібної моторики, в тому числі і на латентній стадії ПЕ, супроводжувалися ознаками гіпотрофії кори лобових і тім'яних часток й ураженням структур підкіркової області. Зазначені морфологічні зміни, на наш погляд, можуть пояснювати переважно дисфункціональний характер когнітивних розладів і порушення дрібної моторики як ранніх проявів ПЕ.

Таким чином, ранніми клінічними проявами ПЕ є легкі когнітивні порушення, порушення сну, які є початковими проявами порушення свідомості, астеничний синдром і порушення дрібної моторики (зміна почерку, тонкої координації). Вже на доклінічній стадії ПЕ психометричне тестування дозволяє достовірно діагностувати зниження концентрації уваги, складності утримання інформації в пам'яті і утруднення її відстроченого відтворення, швидкого переходу з одного виду діяльності на інший, уповільнення швидкості когнітивних процесів. Результати психометричного тестування хворих з ПЕ-Л свідчать про переважне ураження на ранніх етапах захворювання підкіркових структур і фронто-підкіркових зв'язків, що обумовлює розвиток також емоційних розладів астеничного характеру, порушення дрібної моторики (почерку), і збігається з результатами МРТ головного мозку. Порушення біоелектричної активності головного мозку вже на доклінічній стадії ПЕ виявляються у 2/3 пацієнтів у вигляді уповільнення частоти альфа-ритму, збільшення індексу повільно хвильової активності. Подальше прогресування ПЕ супроводжується посиленням когнітивних, емоційних, моторних і диссомнічних порушень, що підтверджувалося результатами психометричного тестування, нейрофізіологічного й нейровізуалізаційного обстеження. Узагальнюючи виявлені зміни, можна зробити висновок про необхідність ретельного клініко-нейрофізіологічного обстеження і психометричного тестування всіх хворих з хронічними гепатитами для раннього виявлення ПЕ на доклінічній стадії. Отримані результати довели діагностичну цінність тесту SDMT, який є простим у виконанні, коротким за часом виконання (90 секунд), що не вимагає спеціальної підготовки дослідників, але володіє діагностичною цінністю для виявлення ранніх порушень когнітивного функціонування при ПЕ.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Радченко В.Г., Радченко О.Н. Печеночная энцефалопатия. Методическое пособие для врачей-терапевтов, гастроэнтерологов, инфекционистов. – Санкт-Петербург, 2003. – 20 с.
2. Никонов Е.Л. Печеночная энцефалопатия / Е.Л. Никонов, В.А. Аксенов // Доказательная гастроэнтерология. – 2017. – № 6(4). – С. 25-31.
3. Vilstrup H. Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver / H. Vilstrup, A. Amodio, J. Bajaj et al. // *Hepatology*. – 2014. – Vol. 60(2). – P. 715-735. DOI: 10.1002/hep.27210
4. Blei A.T. Pathophysiology of cerebral edema in fulminant hepatic failure / A.T. Blei, F.S. Larsen // *J Hepatol*. – 1999. – № 31(4). – P. 771-776. DOI: 10.1016/S0168-8278(99)80361-4
5. Jover R. Brain edema and inflammatory activation in bile duct ligated rats with diet-induced hyperammonemia: a model of hepatic encephalopathy in cir-

rheosis / R. Jover, R. Rodrigo, V. Felipo et al. // *Hepatology*. – 2006. – Vol. 43(6). – P. 1257-1266. DOI: 10.1002/hep.21180

6. Donovan J.P. Cerebral oedema and increased intracranial pressure in chronic liver disease / J.P. Donovan, D.F. Schafer, B.W. Jr Shaw, M.F. Sorrell // *Lancet*. – 1998. – Vol. 351(9104). – P. 719-721. DOI: 10.1016/s0140-6736(97)07373-x

7. Ferenci P. Pathogenesis of hepatic encephalopathy / P. Ferenci // *Gastroenterol Rep (Oxf)*. – 2017. – Vol. 5(2). – P. 138-147. DOI:10.1039/gastro/gox013

8. Aldridge D.R. Pathogenesis of hepatic encephalopathy: role of ammonia and systemic inflammation / D.R. Aldridge, E.J. Tranah, D.L. Shawcross // *J Clin Exp Hepatol*. – 2015. – Vol. 5. – P. 7-20. DOI: 10.1016/j.jceh.2014.06.004

9. D'Amico G. Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis / G. D'Amico, A. Morabito, L. Pagliaro, E. Marubini // *Dig Dis Sci*. – 1986. – Vol. 31(5). – P. 468-475. DOI: 10.1007/bf01320309

10. Wijdsicks E.F. Hepatic encephalopathy / E.F. Wijdsicks // *N Engl J Med*. – 2016. – Vol. 375(17). – P. 1660-1670. DOI:10.1056/nejmra1600561

11. Fischer J.E. False neurotransmitters and hepatic failure / J.E. Fischer, R.J. Baldessarini // *Lancet*. – 1971. – Vol. 298(7715). – P. 75-80. DOI:10.1016/s0140-6736(71)92048-4

12. Циммерман Я.С. Печеночная энцефалопатия: дефиниция, этиология, факторы патогенеза, клиника, методы диагностики и лечения / Я.С. Циммерман // *Клиническая гепатология*. – 2017. – № 2. – С. 68-73.

13. Schafer D.F. Hepatic encephalopathy and the gamma-aminobutyric-acid neurotransmitter system / D.F. Schafer, E.A. Jones // *Lancet*. – 1982. – Vol. 319(8262). – P. 18-20. DOI: 10.1016/s0140-6736(82)92559-4

14. Stewart C.A. Hepatic encephalopathy diagnosis and management / C.A. Stewart, K.V.N. Menon, P.S. Kamath // *Neurological Therapeutics Principles and Practice*, Second ed. Ed. by Noseworthy JH. – 2006. – Vol. 2(119). – P. 1432-1440.

15. Ferenci P. Hepatic encephalopathy — definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. / P. Ferenci, A. Lockwood, K. Mullen // *Hepatology*. – 2002. – Vol. 35(3). – P. 716-721. DOI:10.1053/jhep.2002.31250

16. Gerber T. Hepatic encephalopathy in liver cirrhosis: pathogenesis, diagnosis and management / T. Gerber, H. Schomerus // *Drugs*. – 2000. – Vol. 60(6). – P. 1353-1370.

17. Hassan E.A. Minimal hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis: Magnetic resonance spectroscopic brain findings versus neuropsychological changes / E.A. Hassan, El. Abel, A.S. Rehim et al. // *Arab J Gastroenterol*. – 2014. – Vol. 15(3-4). – P. 108-113. DOI: 10.1016/j.ajg.2014.09.003

18. Smith A. Symbol Digit Modalities Test (SDMT) / A. Smith // *Neuropsychological Assessment*. – 3th ed. / Ed. by M. Lezak. – New York: Oxford University Press, 1982. – P. 379-381.

19. Зенков Л.Р. Клиническая электроэнцефалография (с элементами эпипатологии). – М.: МЕДпресс-информ, 2001. – С. 26-28.

## REFERENCES

1. Radchenko V.G., Radchenko O.N. Hepatic encephalopathy. Toolkit for general practitioners, gastroenterologists, infectious disease specialists. St. Petersburg, 2003. 20 p. [In Russ.]

2. Nikonov E.L. Hepatic encephalopathy / E.L. Nikonov, V.A. Aksenov // *Evidence-based gastroenterology*. 2017. No. 6 (4). pp. 25-31. [In Russ.]

3. Vilstrup H., Amodio A., Bajaj J. et al. Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology*. 2014. Vol. 60(2). pp. 715-735.

4. Blei A.T. Pathophysiology of cerebral edema in fulminant hepatic failure / A.T. Blei, F.S. Larsen. *J Hepatol*. 1999. No 31(4). pp. 771-776.

5. Jover R., Rodrigo R., Felipo V. et al. Brain edema and inflammatory activation in bile duct ligated rats with diet-induced hyperammonemia: a model of hepatic encephalopathy in cirrhosis. *Hepatology*. 2006. Vol. 43(6). pp. 1257-1266.

6. Donovan J.P., Schafer D.F., Jr Shaw B.W., Sorrell M.F. Cerebral oedema and increased intracranial pressure in chronic liver disease. *Lancet*. 1998. Vol. 351(9104). pp. 719-721.

7. Ferenci P. Pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2017. Vol. 5(2). pp. 138-147.

8. Aldridge D.R., Tranah E.J., Shawcross D.L. Pathogenesis of hepatic encephalopathy: role of ammonia and systemic inflammation. *J Clin Exp Hepatol*. 2015. Vol. 5. pp. 7-20.

9. D'Amico G., Morabito A., Pagliaro L., Marubini E. Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. *Dig Dis Sci*. 1986. Vol. 31(5). pp. 468-475.

10. Wijdsicks E.F. Hepatic encephalopathy. *N Engl J Med*. 2016. Vol. 375(17). pp. 1660-1670.

11. Fischer J.E., Baldessarini R.J. False neurotransmitters and hepatic failure. *Lancet*. 1971. Vol. 298(7715). pp. 75-80.

12. Zimmerman Ya.S. Hepatic encephalopathy: definition, etiology, pathogenesis factors, clinic, diagnostic and treatment methods. *Clinical Hepatology*. 2017. No 2. pp. 68-73. [In Russ.]

13. Schafer D.F., Jones E.A. Hepatic encephalopathy and the gamma-aminobutyric-acid neurotransmitter system. *Lancet*. 1982. Vol. 319(8262). pp. 18-20.

14. Stewart C.A., Menon K.V., Kamath P.S. Hepatic encephalopathy diagnosis and management. *Neurological Therapeutics Principles and Practice*, Second ed. by Noseworthy JH. 2006. Vol. 2(119). pp. 1432-1440.

15. Ferenci P., Lockwood A., Mullen K. Hepatic encephalopathy – definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology*. 2002. Vol. 35(3). pp. 716-721.

16. Gerber T., Schomerus H. Hepatic encephalopathy in liver cirrhosis: pathogenesis, diagnosis and management. *Drugs*. 2000. Vol. 60(6). pp. 1353-1370.

17. Hassan E.A., El. Abel, Rehim A.S. et al. Minimal hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis: Magnetic resonance spectroscopic brain findings versus neuropsychological changes. *Arab J Gastroenterol*. 2014. Vol. 15(3-4). pp. 108-113.

18. Smith A. Symbol Digit Modalities Test (SDMT). *Neuropsychological Assessment*. Third ed. by M. Lezak. New York: Oxford University Press, 1982. pp. 379-381.

19. Zenkov L.R. Clinical electroencephalography (with elements of epileptology). М.: МЕДпресс-информ, 2001. pp. 26-28. [In Russ.]

## КЛИНИКО-НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ПЕЧЕНОЧНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

**Товажнянская  
Елена Леонидовна**

Харьковский национальный медицинский университет; пр. Науки, 4, 61022, г. Харьков, Украина  
E-mail: tovagnyanskaya@ukr.net; ORCID ID: 0000-0002-7551-3818

**Рафальская  
Наталья Сергеевна**

Учебно-научный медицинский комплекс «Университетская клиника» Харьковского национального  
медицинского университета; ул. А. Шпейера, 4, 61157, г. Харьков, Украина  
Rafaelka061085@gmail.com; ORCID ID: 0000-0003-4039-7922

Было обследовано 35 пациентов с печеночной энцефалопатией разных стадий на фоне хронического гепатита в возрасте  $45,2 \pm 5,8$  лет. Комплекс обследования включал неврологическое, психометрическое (тест связи чисел, тест

число-символ SDMT, таблиці Шульте, Монреальська шкала оцінки пізнавальних функцій, шкала HADS) і інструментальне (ЕЕГ і МРТ головного мозку) дослідження. Отримані дані показали, що ранніми клінічними проявленнями печеночної енцефалопатії є легкі когнітивні порушення, порушення сну (початкові прояви порушення свідомості), емоційні розлади (астеничний синдром, підвищення рівня тривожності) і порушення мелкої моторики (зміна почерку, тонкої координації). Психометричне тестування дозволило встановити, що маркерами латентної стадії печеночної енцефалопатії є збільшення часу виконання тестів на концентрацію уваги (тест зв'язи чисел), зниження швидкості когнітивних процесів і порушення візуальної кратковременної пам'яті (тест SDMT), ускладнення відстроченого відтворення інформації, а також порушення мелкої моторики (зміна почерку). Порушення біоелектричної активності головного мозку характеризувалося сповільненням частоти альфа-ритму, збільшенням індексу повільно-хвильової активності, згладженими зональними відмінностями, реєстрацією гіперсинхронних альфа-хвиль або трьохфазних хвиль, які визначалися вже на ранніх стадіях захворювання. При порівнянні даних психометричного тестування і результатів нейровізуалізації було відмічено, що виявлені когнітивні розлади, в тому числі і на латентній стадії ПЕ, супроводжувалися появою ознак гіпотрофії кори лобних і теменних долей і ураженням структур підкоркової області. Далі прогресування ПЕ супроводжувалося посиленням когнітивних, емоційних, моторних і диссонансних порушень, що підтверджувалося результатами психометричного тестування, а також збігалося з посиленням порушень функціонального і морфологічного стану головного мозку за даними нейрофізіологічного і нейровізуалізаційних досліджень.

**Ключові слова:** хронічний гепатит, печеночна енцефалопатія, когнітивні розлади, моторні розлади, біоелектрична активність головного мозку.

## CLINICAL-NEUROPSYCHOLOGICAL FEATURES OF THE HEPATIC ENCEPHALOPATHY FORMATION

**Tovazhnyanska Olena L.**

Kharkiv National Medical University; 4 Nauky Avenue, 61022, Kharkiv, Ukraine  
E-mail: tovagnyanskaya@ukr.net; ORCID ID: 0000-0002-7551-3818

**Rafalska Natalya S.**

Neurological Department of the Scientific-Educational Medical Complex "University clinic" KhNMU,  
A. Speyer street 4, 61157, Kharkiv, Ukraine  
Rafaelka061085@gmail.com; ORCID ID: 0000-0003-4039-7922

35 patients with different stages of the hepatic encephalopathy on the background of the chronic hepatitis at the age of  $45.2 \pm 5.8$  years were examined. The investigation complex included neurological, psychometric (numbers connection test, SDMT number-symbol test, Schulte tables, Montreal cognitive function evaluation scale, HADS scale), and instrumental (EEG and MRI of the brain) examination. The findings showed that early clinical manifestation of hepatic encephalopathy included mild cognitive impairments, sleep disturbances (initial manifestations of impaired consciousness), emotional disorders (asthenic syndrome, anxiety) and impaired fine motor movements (changes of handwriting and fine coordination). According to the psychometric testing results the signs of the hepatic encephalopathy latent stage were detected including an impairment of the attention (due to numbers connection test results), a decrease of the cognitive processes speed and a violation of visual short-term memory (SDMT), difficulty in delayed reproduction of the information, a violation of fine motor movements (change handwriting). Disturbance of the brain bioelectrical activity was characterized by slowing the frequency of the alpha rhythm, an increase in the slow-wave activity index, smoothed zonal differences, and recording of hypersynchronous alpha waves or three-phase waves, which were determined already in the early stages of the disease. Comparing the psychometric testing data and the neuroimaging results, it was noted that the identified cognitive disorders, including those at the latent stage of hepatic encephalopathy, were accompanied by the frontal and parietal lobes cortex hypotrophy and the subcortical structures damage. Progression of the hepatic encephalopathy was accompanied by increased cognitive, emotional, motor and sleep disorders, which was confirmed by the results of psychometric testing, and also coincided with the functional and morphological disorders worsening of the brain according to the neurophysiological and neuroimaging examinations.

**Key words:** chronic hepatitis, hepatic encephalopathy, cognitive disorders, motor disorders, brain bioelectrical activity.