

*О. Л. Товажнянська, Н. С. Рафальська***ОСОБЛИВОСТІ ФОРМУВАННЯ КОГНІТИВНИХ РОЗЛАДІВ ПРИ ПЕЧІНКОВІЙ ЕНЦЕФАЛОПАТІЇ***Е. Л. Товажнянская, Н. С. Рафальская***Особенности формирования когнитивных расстройств при печеночной энцефалопатии***O. L. Tovazhnyanska, N. S. Rafalska***Features of formation of cognitive disorders in hepatic encephalopathy**

Когнітивні порушення, які є облігатним синдромом при захворюваннях гепатобіліарної системи, можуть негативно впливати на перебіг основного захворювання. Проте питання ранньої діагностики та лікування когнітивних порушень у таких хворих залишається остаточно не вирішеним. Обстежено 91 пацієнт з печінковою енцефалопатією, зумовленою хронічним гепатитом (48 хворих, з яких 21 — чоловіки й 23 — жінки) та цирозом печінки (47 пацієнтів, з яких 27 чоловіків й 20 жінок). Вік пацієнтів становив $(50,6 \pm 9,3)$ років. Усі хворі пройшли ретельне соматичне клініко-лабораторне та інструментальне обстеження, на підставі яких було підтверджено діагнози хронічний гепатит й цироз печінки. Подальше клініко-неврологічне, психодіагностичне та інструментальне обстеження, що було проведено на базі ННМК «Університетська клініка» ХНМУ з дотриманням принципів біоетики та медичної деонтології, дало змогу діагностувати печінкову енцефалопатію (ПЕ) й визначити її стадію.

Отримані дані довели, що ранні клінічними проявами ПЕ є когнітивні порушення, які виявляються під час активного опитування хворих та за допомогою психометричного тестування вже на латентній стадії ПЕ. Водночас найбільш вразливими сферами когнітивного функціонування були увага, відстрочене відтворення вивченого матеріалу (динамічне порушення пам'яті), інтелектуальна гнучкість, швидкість мовлення, які порушувалися раніше ніж інші когнітивні функції при ПЕ. Узагальнення та зіставлення результатів психометричного тестування та даних нейровізуалізації свідчило про залучення до патологічного процесу на ранніх стадіях ПЕ дорсолатеральних відділів кори та порушення фронто-підкіркових зв'язків, а у подальшому — ураження базальних гангліїв та скронево-тім'яних відділів кори. Отримані результати довели діагностичну цінність тесту SDMT для раннього виявлення когнітивних порушень у цього контингенту хворих.

Ключові слова: хронічний гепатит, цироз печінки, печінкова енцефалопатія, когнітивні розлади, психометричне тестування

Когнітивні порушення, являющиеся облігатним синдромом при захворюваннях гепатобіліарної системи, могут негативно впливати на течение основного заболевания. Однако вопрос ранней диагностики и лечения когнитивных нарушений у таких больных остается окончательно не решенным. Обследован 91 пациент с печеночной энцефалопатией, обусловленной хроническим гепатитом (48 больных, из которых 21 — мужчины и 23 — женщины) и циррозом печени (47 пациентов, из которых 27 мужчин и 20 женщин). Возраст пациентов составлял $(50,6 \pm 9,3)$ лет. Все больные прошли тщательное соматическое клиничко-лабораторное и инструментальное обследование, на основании которых были подтверждены диагнозы хронический гепатит и цирроз печени. Дальнейшее клиничко-неврологическое, психодиагностическое и инструментальное обследование, проведенное на базе УНМК «Университетская клиника» ХНМУ с соблюдением принципов биоэтики и медицинской деонтологии, позволило диагностировать печеночную энцефалопатию (ПЭ) и определить ее стадию.

Полученные данные доказали, что ранние клинические проявления ПЭ — когнитивные нарушения — диагностируются при активном опросе больных и с помощью психометрического тестирования уже в латентной стадии ПЭ. При этом наиболее уязвимыми сферами когнитивного функционирования были внимание, отсроченное воспроизведение заученного материала (динамическое нарушение памяти), интеллектуальная гибкость, скорость речи, которые нарушались раньше других когнитивных функций при ПЭ. Обобщение и сопоставление результатов психометрического тестирования и данных нейровизуализации свидетельствовало о вовлечении в патологический процесс на ранних стадиях ПЭ дорсолатеральных отделов коры и нарушениях фронто-подкорковых связей, а в дальнейшем — поражении базальных ганглиев и височно-теменных отделов коры. Полученные результаты показали диагностическую ценность теста SDMT для раннего выявления когнитивных нарушений у данного контингента больных.

Ключевые слова: хронический гепатит, цирроз печени, печеночная энцефалопатия, когнитивные расстройства, психометрическое тестирование

Cognitive impairment is an obligate syndrome in diseases of the hepatobiliary system, which can negatively affect the course of the underlying disease. However, the issues of early diagnosis and treatment of cognitive impairments in these patients remain unresolved. We examined 91 patients with hepatic encephalopathy due to chronic hepatitis (48 patients, of whom 21 are men and 23 women) and liver cirrhosis (47 patients, of which 27 are men and 20 women). The patients' age was 50.6 ± 9.3 years. All patients underwent a thorough somatic clinical, laboratory and instrumental examination, on the basis of which the diagnoses of chronic hepatitis and liver cirrhosis were confirmed. Further clinical, neurological, psychodiagnostic and instrumental examination, which was carried out on the basis of the "University Clinic" of Kharkiv National Medical University in compliance with the principles of bioethics and medical deontology, made it possible to diagnose hepatic encephalopathy (HE) and determine its stage.

The data obtained showed that the early clinical manifestations of HE are cognitive impairments, which are detected during active questioning of patients and with the help of psychometric testing already in the latent stage of HE. At the same time, the most vulnerable areas of cognitive functioning were attention, delayed reproduction of memorized material (dynamic memory impairment), intellectual flexibility, speech speed, which were impaired earlier than other cognitive functions in hepatic encephalopathy. Generalization and comparison of the results of psychometric testing and neuroimaging data indicated the involvement of the dorsolateral cortex in the pathological process in the early stages of HE and the disturbance of the frontal-subcortical connections, and later the defeat of the basal ganglia and temporo-parietal areas of the cortex. The results obtained showed the diagnostic value of the SDMT test for the early detection of cognitive impairments in this patient population.

Key words: chronic hepatitis, liver cirrhosis, hepatic encephalopathy, cognitive disorders, psychometric testing

Сьогодні проблема когнітивних порушень набуває все більшої актуальності у зв'язку з підвищенням вимог до ефективної інтелектуальної діяльності суспільства в усіх сферах його функціонування. Прогресування старіння населення і збільшення частоти патологічних станів, що негативно впливає на когнітивну продуктивність хворих, зробило проблему когнітивної дисфункції однією з провідних медико-соціальних проблем [1—3].

Виражені когнітивні порушення, які призводять до суттєвих обмежень у повсякденному житті, професійної та соціальної діяльності, визначають як деменцію [1, 4, 6]. Однак терапія деменції є дуже складною проблемою і не завжди буває ефективною. Тому в останні роки увага дослідників зосереджена на поліпшенні ранньої діагностики та лікування «помірних когнітивних порушень» (від *англ.* Mild cognitive impairment), які виходять за рамки вікової норми, але не досягають вираженості деменції [6—8]. Своєчасне лікування помірних когнітивних порушень дає змогу істотно сповільнити прогресування процесу і запобігти появі вираженого когнітивного дефіциту, поліпшити якість життя пацієнта.

Оскільки когнітивні функції пов'язані з інтегрованою діяльністю головного мозку загалом, їхні порушення закономірно розвиваються при різноманітних ураженнях церебральних структур та можуть бути проявом різної патології (цереброваскулярної, ендокринної патології, нейродегенеративних станів, травматичного ураження мозку та ін.) [4].

Досить часто когнітивні порушення різного ступеня вираженості є проявом печінкової енцефалопатії (ПЕ), розвиток якої зумовлений метаболічними розладами внаслідок гострої печінково-клітинної недостатності, хронічних захворювань печінки або портосистемного шунтування крові [1—3, 5].

Сьогодні хронічні дифузні захворювання печінки набувають все більшого поширення в усьому світі. Цю групу захворювань передусім складають хронічні гепатити (ХГ) та цироз печінки (ЦП), що виникають внаслідок порушення вуглеводного та ліпідного обміну, надмірного вживання алкоголю, токсичного ураження печінки, перенесеного вірусного гепатиту В чи С, накопичення заліза, міді, аутоімунних порушень. Наприклад, за оцінкою українських епідеміологів, рівень захворюваності на вірусні гепатити в Україні становить 7—9 % від загальної кількості населення країни, а поширеність ЦП становить 2—3 %. Крім того, ЦП посідає перше місце серед причин смертності від хвороб органів травлення [9, 11].

За умов ХГ та ЦП печінкова енцефалопатія виникає внаслідок втрати печінкою функції активного фільтра щодо нейтралізації дії токсинів, що надходять в кров, насамперед — іону амонію, а також низки вторинних токсинів, зокрема і прозапальні цитокіни («цитокіновий шторм»), довголанцюгові жирні кислоти, нейростероїди тощо [6, 9, 10, 12, 13]. Підвищення концентрацій «токсичних осмолітів» в клітинах судинного ендотелію сприяє пошкодженню гематоенцефалічного бар'єра і полегшує

проникнення цих токсинів із крові в тканину мозку, внаслідок чого виникає дисбаланс роботи низки метаболічних і сигнальних систем, що в підсумку призводить до пошкодження структур головного мозку та формування клінічної картини ПЕ [8, 9, 12—17].

Відповідно до сучасної класифікації печінкової енцефалопатії (Herber, Schomerus, 2000) [18], розрізняють дві стадії: латентна (субклінічна) і клінічно виражена. Проте, на обох стадіях ПЕ одним з провідних клінічних синдромів є когнітивні та афективні порушення, які варіюють від легкого до важкого ступеня вираженості залежно від стадії ПЕ. Відомо, що латентна стадія ПЕ й неврологічна симптоматика на цьому етапі патологічного процесу є зворотною, а своєчасна адекватна її терапія дає змогу досягти стійкого регресу захворювання. Проте, з переходом латентної стадії ПЕ в клінічно виражену відбувається прогресування вираженості когнітивних та афективних розладів, що збільшує тяжкість стану хворих, погіршує якість їхнього життя, обмежує працездатність та повсякденну активність, й має незворотний характер.

Отже, визначення особливостей формування когнітивних та афективних розладів на ранній стадії розвитку ПЕ має важливе клінічне значення для своєчасної терапії з метою запобігання прогресування захворювання і розвитку виражених нервово-психічних порушень.

Мета дослідження — вивчення клінічних, психопатологічних особливостей формування та перебігу когнітивних і афективних розладів у хворих на печінкову енцефалопатію.

Обстежено 91 пацієнт з печінковою енцефалопатією, зумовленою хронічним гепатитом (48 хворих, з яких 21 — чоловіки й 23 — жінки) та цирозом печінки (47 пацієнтів, з яких 27 чоловіків й 20 жінок). Вік пацієнтів становив $(50,6 \pm 9,3)$ років. Усі хворі пройшли ретельне соматичне клініко-лабораторне та інструментальне обстеження, на підставі яких було підтверджено діагнози хронічний гепатит й цироз печінки. Подальше клініко-неврологічне, психодіагностичне та інструментальне обстеження було проведено на базі ННМК «Університетська клініка» Харківського національного медичного університету з дотриманням принципів біоетики та медичної деонтології, що дало змогу діагностувати ПЕ й визначити її стадію і ступінь розвитку. Контрольну групу становили 30 умовно здорових осіб відповідних статі та віку.

Для досягнення мети дослідження всі хворі пройшли нейропсихологічне обстеження з використанням тесту зв'язку чисел (ТЗЧ), тесту число-символ (Symbol Digit Modalities Test, SDMT) — для оцінювання швидкості когнітивних процесів і візуальної короткочасної пам'яті [19], таблиць Шульте (для оцінювання уваги), тестування за допомогою Монреальської шкали оцінки пізнавальних функцій (Montreal Cognitive Assessment, MoCA). Діагностику тривожних і депресивних станів проводили з використанням госпітальної шкали тривоги і депресії HADS. Дослідження стану структури головного мозку

було проведено за допомогою магнітно-резонансної томографії (МРТ) на пристрої SignaHD 1,5 T.

Статистичне оброблення отриманих результатів проведено за допомогою комп'ютерної програми Statistica 6. Обчислювали середні величини показників и помилки середніх. Як критерій значущості відмінності вибірок використовували параметричний критерій Стьюдента. Для встановлення наявності та визначення сили і спрямованості ймовірного зв'язку між показниками проводили кореляційний аналіз із застосуванням коефіцієнта Пірсона (r). Розходження вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Згідно з отриманими результатами, серед хворих на хронічний гепатит у 11 осіб (22,9 %) діагностовано латентну стадію печінкової енцефалопатії (ПЕ-Л), у 18 осіб (37,5 %) — легкий ступінь розвитку клінічно вираженої ПЕ (ПЕ-I) і у 19 пацієнтів (39,6 %) — середньоважкий ступінь (ПЕ-II). Серед хворих на цироз печінки ПЕ-Л діагностовано у 8 хворих (17,0 %), ПЕ-I — у 15 пацієнтів (31,9 %); ПЕ-II — у 24 хворих (51,1 %) (рис. 1).

Під час зіставлення отриманих даних з анамнестичними було відзначено, що «стаж» захворювання у пацієнтів з ХГ становив ($4,2 \pm 0,8$) років, а у хворих на ЦП — ($1,1 \pm 0,5$) років. Отримані дані свідчать, що цироз печінки швидше призводить до розвитку та прогресування неврологічних ускладнень. Під час аналізу анамнестичних даних також було встановлено, що тільки у 20 хворих на ХГ та 27 — на ЦП печінкову енцефалопатію було діагностовано раніше.

Кількість обстежених, %



Рис. 1. Розподіл частоти зустрічальності різних стадій ПЕ залежно від основного захворювання печінки

Водночас у цих хворих на момент дослідження клінічна картина ПЕ відповідала критеріям переважно II ступеня ПЕ. Отже, діагностика ранніх стадій ПЕ як і раніше потребує вдосконалення.

Ретельний аналіз даних неврологічного статусу дав змогу визначити основні клінічні синдроми в обстежених хворих з ПЕ (табл. 1). Як свідчать дані неврологічного огляду, частота та вираженість неврологічних синдромів збільшувалась з прогресуванням стадії ПЕ. Під час зіставлення даних при однакових стадіях ПЕ у хворих на ХГ та ЦП було відзначено більшу частку зустрічальності неврологічних синдромів при ПЕ на тлі цирозу печінки. Слід також відзначити, що на латентній стадії ПЕ у хворих на ХГ частіше ніж при ЦП спостерігалися цефалгічний та диссомнічний синдроми, але когнітивні порушення частіше спостерігалися при ЦП.

Таблиця 1. Клініко-неврологічна характеристика обстежених хворих на печінкову енцефалопатію залежно від ступеня її вираженості та захворювання печінки

Ознака	ПЕ-Л				ПЕ-I				ПЕ-II			
	ХГ, n = 11		ЦП, n = 8		ХГ, n = 18		ЦП, n = 15		ХГ, n = 19		ЦП, n = 24	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Цефалгічний синдром	11	100	6	75	16	88,9	15	100	19	100	23	95,8
Вестибулярні порушення	—	—	—	—	10	55,6	11	73,3	11	57,9	16	66,7
Когнітивні порушення на підставі скарг	7	63,6	7	87,5	18	100	15	100	19	100	24	100
Диссомнічний синдром	9	81,8	6	75	16	88,9	13	86,7	19	100	24	100
Астенічний синдром	11	100	8	100	10	55,6	12	80	4	21,1	15	62,5
Тривожність	—	—	—	—	16	88,9	15	100	18	94,7	22	91,7
Депресія	—	—	—	—	8	44,4	8	53,3	12	63,2	20	83,3
Рухові порушення	—	—	—	—	7	63,6	11	73,3	19	100	24	100
Порушення точної моторики	6	54,6	6	75	16	88,9	13	86,7	19	100	24	100

Узагальнюючи отримані дані, слід зауважити, що ранніми проявами ПЕ при ХГ та ЦП є когнітивні порушення, диссомнічні розлади, астенічний синдром, цефалгія та порушення тонкої моторики, на які слід звертати увагу передусім під час обстеження хворих із захворюванням печінки в рутинній клінічній практиці для ранньої діагностики ПЕ, навіть на латентній стадії.

З огляду на те, що когнітивні порушення були одним з провідних синдромів, який спостерігався досить часто вже на латентній стадії ПЕ в обох групах

хворих, було цікаво вивчити особливості формування когнітивної дисфункції в зазначеній групі хворих, які можуть стати маркерами для ранньої діагностики ураження головного мозку при ХГ та ЦП.

Беручи до уваги, що критерії визначення стадії ПЕ є однаковими незалежно від її генезу (хронічний гепатит або цироз печінки), всі хворі були поділені на три групи залежно від стадії печінкової енцефалопатії. Відносну частку хворих на ХГ та ЦП у кожній групі наведено на рис. 2.

Кількість обстежених, %

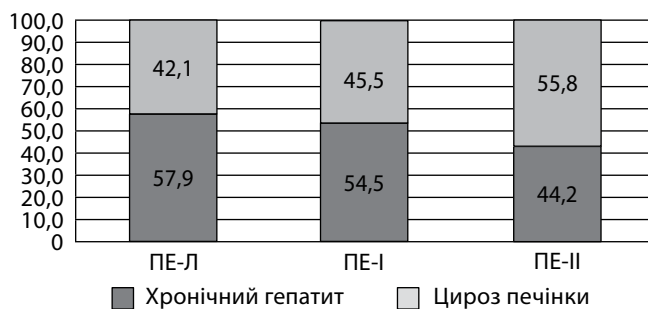


Рис. 2. Розподіл частоти зустрічальності хворих на хронічний гепатит та цироз печінки залежно від стадії печінкової енцефалопатії

Під час активного опитування у пацієнтів вже в латентній стадії ПЕ були виявлені скарги на порушення концентрації уваги, труднощі утримання інформації в пам'яті і швидкого переходу з одного виду діяльності на інший, швидко стомлюваність,

емоційну нестійкість. Слід зауважити, що 4 пацієнти з ХГ та один пацієнт з ЦП з групи ПЕ-Л зовсім не скаржилися на порушення будь-якої з когнітивних функцій. Водночас хворі на ПЕ I ступеня активно скаржились на порушення уваги, сповільненість розумових процесів, труднощі запам'ятовування, порушення сну, дратівливість, порушення координації і тонкої моторики, тремор в пальцях рук. У пацієнтів з ПЕ II ступеня обсяг скарг зменшувався, проте пацієнти відзначали істотні труднощі запам'ятовування, неможливість зосередитися, порушення уваги, складнощі у вербальній комунікації та формулюванні власних думок, уповільнення розумових процесів та рухів, наявність тремору в кінцівках, порушення сну, рівноваги тощо.

Аналіз результатів психометричного тестування дав змогу встановити наявність когнітивних порушень різного ступеня вираженості при ПЕ майже в усіх досліджених хворих, та простежити збільшення їх тяжкості з прогресуванням ПЕ (табл. 2).

Таблиця 2. Показники психометричного тестування хворих на печінкову енцефалопатію залежно від стадії розвитку захворювання

Тести, шкали	ПЕ-Л	ПЕ-I	ПЕ-II	Контрольна група
MoCA-тест, бали	26,1 ± 0,9*	23,1 ± 2,9*	18,4 ± 3,1*	28,2 ± 0,8
Тест зв'язку чисел, хв	40,3 ± 3,5*	49,9 ± 7,2*	75,7 ± 9,3*	29,2 ± 0,6
Таблиці Шульте, хв	41,2 ± 5,4*	46,4 ± 3,2*	74,7 ± 5,9*	28,4 ± 0,8
Рівень тривоги за школою HADS, бали	5,8 ± 1,6	14,2 ± 4,2*	18,3 ± 3,2*	4,3 ± 0,7
Рівень депресії за школою HADS, бали	4,9 ± 1,1	7,3 ± 2,3*	17,3 ± 3,6*	3,1 ± 0,5

Примітка: * — $p < 0,05$ порівняно із контролем

Зокрема, вже на латентній стадії ПЕ в усіх хворих було встановлене зниження бальної оцінки за шкалою MoCA, збільшення часу на виконання тесту зв'язку чисел та таблиць Шульте порівняно з контролем (див. табл. 2), який і далі збільшувався з прогресуванням ПЕ. Слід зазначити, що під час підготовки до тестування пацієнти з ПЕ-Л вже після першого пояснення розуміли поставлене перед ними завдання, однак час, витрачений на виконання тестів, перевищував контрольні показники. Водночас пацієнтам з ПЕ I ступеня завдання пояснювали кілька разів, а хворі з ПЕ II ступеня вимагали докладних повторних пояснень завдань, а також додаткового часу для відпочинку між завданнями.

Під час аналізу загального бала за шкалою MoCA було відзначено, що у хворих на ПЕ-Л когнітивні порушення відповідали легкому ступеню зниження, у хворих на ПЕ-I — помірному ступеню, а у пацієнтів з ПЕ-II бал за тестуванням свідчив про істотне зниження когнітивних функцій (див. табл. 2). Під час докладного оцінювання за субтестами шкали MoCA було виявлено, що при ПЕ-Л пацієнти гірше виконували завдання на увагу ($5,3 \pm 0,5$ балів з 6), відстрочене відтворення вивчених слів ($4,2 \pm 0,2$ бали з 5), а також тесту для дослідження зорово-просторової діяльності та виконавчих функцій ($4,5 \pm 0,3$ бали з 5). Під час оцінювання обсягу відстроченого відтворення слів було

відзначено, що підказки поліпшували виконання тесту, та був зроблений висновок про погіршення саме відтворення вивчених слів на латентній стадії ПЕ, а не про порушення довготривалої пам'яті.

У хворих на ПЕ I ступеня за даними шкали MoCA було визначено подальше зниження бальної оцінки під час виконання субтестів на увагу ($4,9 \pm 0,5$ балів з 6), відстрочене відтворення вивчених слів ($3,6 \pm 0,5$ балів з 5), виконавчих функцій ($3,9 \pm 0,3$ бали з 5), а також достовірне погіршення швидкості мовлення ($2,6 \pm 0,1$ бала з 3), що загалом призвело до нижчого загального бала. При ПЕ II ступеня було відзначено достовірне зниження оціночних балів за всіма субтестами, а саме субтестами на увагу ($4,1 \pm 0,4$ бали з 6), відстрочене відтворення вивчених слів ($3,0 \pm 0,5$ балів з 5), виконавчих функцій ($3,4 \pm 0,8$ балів з 5), швидкості мовлення ($2,0 \pm 0,2$ бали з 3) й абстрактного мислення ($1,7 \pm 0,1$ бала з 2). Сім пацієнтів цієї підгрупи виконували задовільно тільки субтест на орієнтацію.

Слід зазначити, що в усіх групах спостерігалось також зниження обсягу безпосереднього відтворення вивченого матеріалу. Проте, у процесі повторного виконання стимульного завдання у хворих на ПЕ-Л запам'ятовування поліпшилося майже до норми, хворі на ПЕ I та II стадій повністю виконати завдання не змогли навіть після повторів. Протягом тестування також було визначено в групах ПЕ-I та ПЕ-II високий

рівень відволікання, потреба повторної стимуляції до подальшого його виконання.

Отже, порушення когнітивних функцій при печінковій енцефалопатії на тлі ХГ та ЦП на ранніх стадіях відбувалися через порушення уваги, відстрочене відтворення вивченого матеріалу (динамічне порушення пам'яті), зниження інтелектуальної гнучкості (труднощі переключення уваги при зміні завдання), що свідчить про дисфункцію дорсолатеральних відділів кори та порушення фронто-підкіркових зв'язків. Подальше прогресування ПЕ (I стадія) супроводжувалося посиленням вказаних порушень та приєднанням розладів слухо-мовленнєвої пам'яті та зниженням швидкості мовлення, що відображає залучення до патологічного процесу базальних гангліїв та скронево-тім'яних відділів кори. Перебіг ПЕ II ступеня супроводжувався істотними порушеннями багатьох когнітивних функцій, що, імовірно, може бути підґрунтям незворотності ушкодження церебральних структур та розвитку клінічної картини ПЕ, що збігається з літературними даними [2—4]. Підтвердженням постійності клінічної картини ПЕ на її II ступені розвитку та імовірної незворотності ушкодження головного мозку може бути й визначене істотне збільшення у хворих на ПЕ II ступеня часу на виконання тесту зв'язку чисел (у 1,5 раза) та таблиці Шульте (в 1,6 раза) порівняно з відповідними показниками в групі ПЕ-I.

Цікаві дані отримані під час аналізу результатів виконання тесту «число-символ» SDMT, якій в цієї когорті хворих ми застосували для діагностики вперше. Цей тест виявився дуже чутливим до визначення когнітивних порушень, проте, ми отримали дуже низькі показники вже на латентній стадії ПЕ та розбіжні дані у хворих на ХГ та ЦП навіть в одній групі. Зокрема, за 90 с пацієнти з ПЕ-Л на тлі ХГ змогли правильно зіставити лише $(46,9 \pm 3,6)$ знаків, а пацієнти з ЦП — лише $(40,7 \pm 4,1)$ знаків, в контролі — $(62,1 \pm 1,4)$ знаки. Водночас жоден хворий цієї групи не зробив помилок, проте зміг обробити на 24,5 % і 34,5 % відповідно менше знаків порівняно з контролем ($p < 0,05$). У пацієнтів з ПЕ I ступеня кількість правильно зіставлених знаків була $(40,1 \pm 5,6)$ знаків та $(32,9 \pm 4,6)$ знаків у хворих на ХГ та ЦП відповідно. Хворі цієї групи обробили менше знаків порівняно із контрольною групою та хворими на ПЕ-Л, проте, деякі хворі на ЦП зробили 1—2 помилки. Найгірші результати були отримані у обстежених з ПЕ II ступеня — $(31,3 \pm 5,0)$ знаків $(2,1 \pm 1,8)$ помилок у хворих на ХГ та $(29,3 \pm 3,8)$ $(5,1 \pm 2,8)$ помилок у хворих на ЦП. На цьому ступені розвитку захворювання ми спостерігали майже однаково низьку продуктивність у хворих на ХГ та ЦП, проте, кількість помилок у хворих на ЦП була 2,5 раза вища ніж у хворих на ХГ. Отримані дані підтверджували порушення уваги та функції сприйняття, зниження інтелектуальної гнучкості у пацієнтів з ПЕ, які за визначеними показниками погіршувались прямо пропорційно збільшенню стадії захворювання. Слід відзначити, що тест SDMT є дуже чутливим щодо визначення когнітивних порушень

у цій когорті хворих й може бути рекомендований до використання у практичній діяльності лікарів.

Оцінювання стану емоційної сфери з використанням Госпітальної шкали тривоги і депресії HADS виявило у пацієнтів з латентною стадією ПЕ тільки невелике збільшення бальної оцінки за субтестом тривоги. У пацієнтів з ПЕ I ступеня було відзначено субклінічну тривогу і невисокий рівень депресії. ПЕ II ступеня характеризувалася подальшим підвищенням бальної оцінки і тривоги, і депресії (див. табл. 2).

Під час проведення МРТ головного мозку загалом в групі обстежених хворих виявлялися ознаки гіпотрофії кори в зоні лобової татім'яної часток (94,3 %), лакунарні дефекти в перивентрикулярній зоні (25,7 %), ознаки лейкоареозу (28,6 %), ураження внутрішніх капсул, ніжок та моста мозку (14,3 %). Під час зіставлення даних психометричного тестування і результатів нейровізуалізації було відзначено, що найбільш ранні когнітивні розлади на латентній стадії ПЕ супроводжувалися ознаками гіпотрофії кори лобних ітім'яних часток й ураженням підкіркових структур. Прогресування стадії ПЕ супроводжувалося появою лакунарних дефектів в перивентрикулярній зоні та ознаками лейкоареозу, вираженість яких збільшувалася з наростанням тяжкості захворювання.

Проведений кореляційний аналіз визначив в групі ПЕ-Л достовірний ($p < 0,05$) зв'язок між рівнем тривоги за шкалою HADS та загальним показником MoCA ($r = -0,41$), рівнем тривоги за шкалою HADS та часом виконання тесту зв'язку чисел ($r = +0,45$), що свідчило про певну роль афективних розладів у формуванні когнітивних порушень на латентній стадії ПЕ. Водночас те, що немає зв'язку між показниками за шкалою HADS та SDMT ($r = -0,05$, $p > 0,05$), на наш погляд, свідчить на користь цього тесту як маркерного щодо об'єктивізації саме когнітивної дисфункції при ПЕ. Також був встановлений достовірний ($p < 0,05$) зв'язок між показниками тестів SDMT та ТЗЧ ($r = -0,68$), тесту SDMT та тривалості виконання завдання за таблицями Шульте ($r = -0,65$), SDMT та загальним балом шкали MoCA ($r = +0,35$). В групі ПЕ-I визначено достовірні ($p < 0,05$) кореляційні зв'язки між показниками за тестами зв'язку чисел та SDMT ($r = -0,41$), загальним балом за MoCA та ТЗЧ ($r = -0,49$). Рівень тривоги за HADS корелював з загальним балом за MoCA ($r = -0,24$), показником ТЗЧ ($r = -0,41$), показником тесту SDMT ($r = +0,26$). У хворих на ПЕ II ступеня були встановлені кореляційні зв'язки між загальним балом за MoCA та показником тесту SDMT ($r = +0,62$), загальним балом за MoCA та рівнем депресії за HADS ($r = -0,49$). Показник ТЗЧ корелював із рівнем депресії за HADS ($r = -0,42$), показником тесту SDMT ($r = -0,61$), показником виконання тесту за таблицями Шульте ($r = +0,68$).

З огляду на те, що когнітивна спроможність має певний зв'язок із віком хворих, ми провели зіставлення між результатами нейропсихологічного тестування та віком хворих, окремо, залежно від генезу

основного захворювання. Зокрема, була отримана зворотна, але не достовірна ($p > 0,05$) кореляційна залежність між загальним балом за МоСА та віком хворих на ХГ ($r = -0,18$) та ЦП ($r = -0,09$). Отримані результати свідчили на користь слабого зв'язку між досліджуваними показниками, більшою мірою в групі хворих на ЦП, що підтверджувало роль ХГ та ЦП як факторів розвитку й когнітивних порушень, і печінкової енцефалопатії загалом.

Отже, ранніми клінічними проявами ПЕ є когнітивні порушення, які виявляються під час активного опитування хворих та за допомогою психометричного тестування вже на латентній стадії ПЕ. На початкових етапах формування ПЕ слід зважати на домени уваги, відстроченого відтворення вивченого матеріалу (динамічне порушення пам'яті), зниження інтелектуальної гнучкості, швидкості мовлення, які порушуються раніше ніж інші когнітивні функції при печінковій енцефалопатії. Результати психометричного тестування свідчили про залучення до патологічного процесу на ранніх стадіях ПЕ дорсолатеральних відділів кори та порушення фронто-підкіркових зв'язків, а у подальшому — ураження базальних гангліїв та скронево-тім'яних відділів кори, що збігалось з даними нейровізуалізаційних досліджень. Отримані результати довели, що тест SDMT є простим у виконанні, коротким за часом виконання (90 секунд), не потребує спеціальної підготовки дослідників, але має діагностичну цінність для виявлення ранніх порушень когнітивного функціонування при ПЕ.

Список літератури

1. Радченко В. Г., Радченко О. Н. Печеночная энцефалопатия : пособие для врачей-терапевтов, гастроэнтерологов, инфекционистов. Санкт-Петербург, 2003. 20 с. (4—7 с.)
2. Никонов Е. Л., Аксенов В. А. Печеночная энцефалопатия // Доказательная гастроэнтерология. 2017. № 6 (4). С. 25—31.
3. 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. Дамулин И. В. Вторичные деменции (когнитивные расстройства при травматических и опухолевых поражениях головного мозга, при инфекционных и аутоиммунных заболеваниях) : методическое пособие для врачей. Москва, 2009. С. 42.
5. Маев И. В., Полунина Т. Е. Печеночная энцефалопатия. Алгоритм дифференциальной диагностики и тактика ведения // РМЖ. 2010. № 5. С. 291—296.
6. Brain edema and inflammatory activation in bile duct ligated rats with diet-induced hyperammonemia: a model of hepatic encephalopathy in cirrhosis / R. Jover, R. Rodrigo, V. Felipo [et al.] // Hepatology. 2006. Vol. 43(6). P. 1257—1266. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.21180>.
7. 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: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(97\)07373-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(97)07373-x).
8. Ferenci P. Pathogenesis of hepatic encephalopathy // Gastroenterol Rep (Oxf). 2017. Vol. 5(2). P. 138—147. DOI: <https://doi.org/10.1039/gastro/gox013>.

9. Подымова С. Д. Печеночная энцефалопатия, связанная с циррозом печени. Современные подходы к патогенезу, клинике, лечению // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017. № 11 (147). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/pechenochnaya-entsefalopatiya-svyazannaya-s-tsirrozom-pecheni-sovremennye-podhody-k-patogenezu-klinike-lecheniyu>.

10. Вьючнова Е. С., Бабина С. М. Дифференциальная диагностика и лечение печеночной энцефалопатии // Consilium Medicum. 2017; 19 (8): 84—88. DOI: 10.26442/2075-1753_19.8.84-88.

11. Денисюк В. І., Денисюк О. В., Осядла Е. С. Цироз печінки: стандарти діагностики та лікування з урахуванням рекомендацій доказової медицини // Гострі та невідкладні стани у практиці лікаря. 2012. № 2—3 (31): URL: <https://urgent.com.ua/ua-issue-article-428>.

12. 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. P. S7—S20. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2014.06.004>.

13. Wijdicks E. F., Baldessarini R. J. Hepatic encephalopathy // N Engl J Med. 2016. Vol. 375 (17). P. 1660—1670. DOI: <https://doi.org/10.1056/nejmra1600561>.

14. Fischer J. E., Baldessarini R. J. False neurotransmitters and hepatic failure // Lancet. 1971. Vol. 298(7715). P. 75—80. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(71\)92048-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(71)92048-4).

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

16. Schafer D. F., Jones E. A. Hepatic encephalopathy and the gamma-aminobutyric-acid neurotransmitter system // Lancet. 1982. Vol. 319(8262). P. 18—20. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(82\)92559-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(82)92559-4).

17. 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). P. 716—721. DOI: <https://doi.org/10.1053/jhep.2002.31250>.

18. Gerber T., Schomerus H. Hepatic encephalopathy in liver cirrhosis: pathogenesis, diagnosis and management // Drugs. 2000. Vol. 60(6). P. 1353—1370. DOI: 10.2165/00003495-200060060-00008.

19. Smith A. Symbol Digit Modalities Test (SDMT) // Neuropsychological Assessment. 3th ed. / Ed. By M. Lezak. New York: Oxford University Press, 1982. P. 379—381.

Надійшла до редакції 14.01.2021

Відомості про авторів:

ТОВАЖНЯНСЬКА Олена Леонідівна, доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри неврології № 2 Харківського національного медичного університету (ХНМУ), м. Харків, Україна; e-mail: tovagnyanskaya@ukr.net

РАФАЛЬСЬКА Наталія Сергіївна, заочний аспірант кафедри неврології № 2 ХНМУ, лікар-невропатолог неврологічного відділення Навчально-наукового медичного комплексу «Університетська клініка» ХНМУ, м. Харків, Україна; e-mail: rafaelka061085@gmail.com

ТОВАЖНЯНСКА Олена, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Neurology No. 2 of Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: tovagnyanskaya@ukr.net

RAFALSKA Natalia, Postgraduate Student of the Department of Neurology No. 2, Physician-neuropathologist of the neurological Department of the Educational and scientific medical complex "University Clinic" of the Kharkiv National Medical University, Kharkiv, e-mail: rafaelka061085@gmail.com