



## Нейропсихическое состояние пациентов с циррозом печени: что считать нормой?

Sara Montagnese,\* Michele De Rui, Paolo Angeli, Piero Amodio

Department of Medicine, University of Padua, Padua, Italy

У пациентов с циррозом печени нормальное нейропсихическое состояние традиционно определялось как отсутствие печеночной энцефалопатии любой степени и/или отсутствие психометрических либо нейрофизиологических нарушений по сравнению с показателями у здорового населения. По мере того как понимание и лечение терминальной стадии поражения печени продолжают меняться, нам кажется, что концепция нормального нейропсихического состояния также требует уточнения. В этом обзоре исследуются новые и более прагматичные интерпретации нейропсихической «нормы» по сравнению с наилучшими личными возможностями пациента в рамках риска явной печеночной энцефалопатии и в отношении таких событий, как трансплантация печени, декомпенсация, острая печеночная недостаточность на фоне хронической и трансъюгулярное внутривенное портокавальное шунтирование.

© 2016 European Association for the Study of the Liver.

### Введение

В 1957 г. Parsons-Smith et al. [1], а в 1978 г. Rikkers et al. [2] продемонстрировали, что некоторые пациенты с циррозом без признаков явной печеночной энцефалопатии (ПЭ) имеют электроэнцефалографические и когнитивные изменения. С тех пор у пациентов с болезнями печени, не имеющих явных признаков ПЭ, описаны психометрические [3] и нейропсихические [4] нарушения различных типов и степени. Позднее обсуждение сконцентрировалось на том, насколько эти нарушения обратимы (и тем самым отражают не полностью излеченную явную ПЭ [5, 6]), являются

они проявлением ПЭ или сопутствующих заболеваний [7] и влияют ли они на качество жизни и реальное благополучие как пациентов, так и тех, кто за ними ухаживает [8–10]. Однако способность врачей определить влияние таких нарушений на уровне отдельного пациента остается ограниченной, а на вопросы типа «Может ли пациент управлять автомобилем?» они затрудняются дать точные ответы и не могут перевести свои знания о болезни и ее усредненном течении в указания и рекомендации, которые могли бы принести реальную пользу семьям, системе здравоохранения и законодательным органам [11]. Избыточность любых указаний может вызвать проблемы: с одной стороны, в обществе никому не нужно опасное поведение за рулем или управление другой техникой, но с другой стороны, будет несправедливо ограничивать трудоспособность и социальную жизнь пациентов, лишая их без необходимости водительских прав. В этом отношении была бы полезна реальная оценка вождения [12], но она неприменима в широком масштабе из-за логистических вопросов и затрат. При попытке дать рекомендации пациентам и тем, кто за ними ухаживает, в отношении выбора, например, трансъюгулярного внутривенного портокавального шунтирования (ТВПШ) врачи одинаково ограничены в данных, кроме возраста, анамнеза явной ПЭ, степени печеночной недостаточности и, возможно, результатов теста критической частоты мерцания (CFF) [13, 14], которые помогли бы им прояснить, изменится ли и в какой степени жизнь пациента после процедуры [15–17]. Это серьезные вопросы, к которым непросто найти подход. В последнее время эта область еще больше усложнилась предложенными, обсуждаемыми изменениями номенклатуры и классификации, т. е. введением в концепцию скрытой ПЭ. Ранее ПЭ делилась на явную (нейропсихические отклонения любой степени, определяемые клинически) и минимальную (отклонения в результатах тестов у пациентов, считающихся нейропсихически нормальными при клиническом обследовании). Поскольку клиническое обследование никогда не было стандартизовано у этой группы пациентов и диагноз легких форм явной ПЭ во многом зависел от обследующего, впоследствии было предложено [18, 19], чтобы ПЭ классифицировали как явную, когда выявляется пространственно-временная дезориентация и порхающий тремор ( $\geq$  II степени по Уэст-Хейвенским критериям [20]). И напротив, более легкие формы клинически определяемых нейропсихических нарушений (I степень по Уэст-Хейвенским критериям [20]), о которых обычно сообщают ухаживаю-

**Ключевые слова:** печеночная энцефалопатия, психометрия, нейрофизиология.

Получено 1 июля 2016 г.; получено с поправками 24 ноября 2016 г.; принято в печать 24 ноября 2016 г.

\* Автор, ответственный за переписку. Адрес: Departmento di Medicina, Via Giustiniani, 2, 35128 Padova, Italy. Tel.: +39 049 218675; fax +39 049 7960903.

E-mail: sara.montagnese@unipd.it (S. Montagnese).

**Сокращения:** AASLD — Американская ассоциация по изучению болезней печени; CFF — тест критической частоты мерцания; EASL — Европейская ассоциация по изучению печени; PHES — психометрическая оценка печеночной энцефалопатии; ПЭ — печеночная энцефалопатия; ТВПШ — трансъюгулярное внутривенное портокавальное шунтирование; ЭЭГ — электроэнцефалография.

щие за пациентом или врачи, хорошо знающие пациента) и отклонения результатов тестов (ранее — минимальная ПЭ) сгруппированы и классифицируются как скрытая ПЭ. Диагноз этого состояния не может быть чисто клиническим и требует формального тестирования [19]. Были предложены и другие системы классификации, например ПЭ высокой и низкой степени [21]. Однако ни один подход не решает серии вопросов, связанных с определением границы между минимальной ПЭ и нормальностью. Таким образом, на сегодня доступны ограниченные указания относительно того, у каких пациентов с циррозом мы можем использовать термин «нейропсихическое состояние в норме». В частности, это могут быть пациенты, которые:

- не имеют минимальной ПЭ;
- не имеют какой-либо формы или степени нейропсихических нарушений;
- имеют нормальное нейропсихическое состояние по сравнению со здоровыми людьми сравнимого возраста и уровня образования;
- не имеют ухудшения по сравнению со своим состоянием до заболевания печени;

- не испытывают трудностей в повседневной жизни, работе или общении, независимо от нарушений, выявленных при тестировании;
- имеют ограниченный риск развития явной ПЭ/дисфункции головного мозга со временем или в отношении декомпенсации/ТВПШ и т. д.

Описанные ниже случаи иллюстрируют практическую значимость этих вариантов.

### Случаи из практики

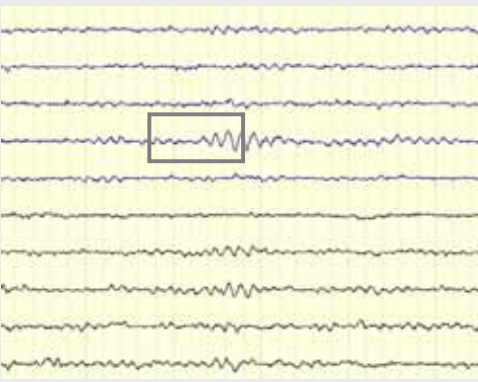
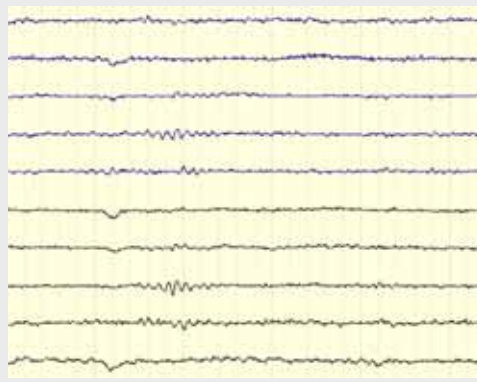
#### Случай № 1: нарушений прежде не было

Случай № 1 (частично обсуждается в [22]) описывает нейропсихическое состояние 66-летнего мужчины с циррозом, вызванным гепатитом С, которого обследовали через 14 мес. после ТВПШ по поводу неконтролируемого кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода (табл. 1). С момента ТВПШ он жаловался на затруднения, связанные с многозадачностью и выполнением служеб-

Таблица 1. Случай № 1: 66-летний мужчина с циррозом, вызванным гепатитом С

Дата обследования	Порог нормы	Июнь 2011 г.	Июль 2011 г.
Причина обследования		14 мес. после ТВПШ Жалобы на затруднения, связанные с многозадачностью Сообщения членов семьи о неадекватности	4 нед. после начала терапии, снижающей уровень аммиака
Класс по Чайлду—Пью		A	A
Оценка по MELD, баллы		9	9
НН <sub>с</sub> , мкмоль/л		113	59
Сопутствующие заболевания		Нет	Нет
Жалобы		Затруднения, связанные с многозадачностью	Нет
Клиническое состояние		Нормальное	Нормальное
PHES (Z), баллы	> -4	0	+ 2
Скан-тест (Z), баллы	> -2	-2,2	+ 1,4
Медленная активность на ЭЭГ (тета), %	< 35	33	17

P4 O2 Fp2 F8 F8 T4 T4 T6 T6 O2 Fp1 F3 F3 C3 C3 P3 P3 O1 Fp1 F7		
Классификация относительно нормы	Без нарушений	Без нарушений

MELD — модель терминальной стадии болезни печени.

При первом обследовании пациент демонстрировал пограничные нарушения при компьютеризованном скан-тесте (чуть ниже 2 стандартных отклонений по сравнению со здоровыми добровольцами того же возраста и уровня образования) и некоторое количество медленной тета-активности на ЭЭГ, которая не отвечала критериям I степени замедления ЭЭГ (тета > 35 %). Отведения ЭЭГ (пары электродов) показаны в первой колонке (F — лобные, P — теменные, C — центральные, T — височные, O — затылочные; нечетные/четные номера, правая/левая сторона); первая ЭЭГ показывает прерывистые всплески тета-активности около 7 Гц (за секунду ЭЭГ можно насчитать 7 волн, отмечены серой рамкой). При втором обследовании, после начала терапии препаратами, снижающими уровень аммиака, состояние улучшилось в целом и скан-тест и ЭЭГ были абсолютно нормальными.

## Обзор

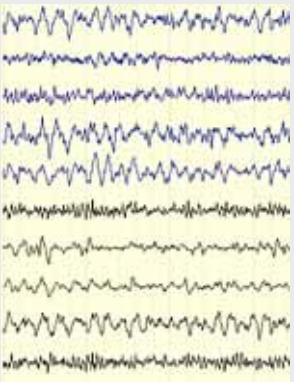
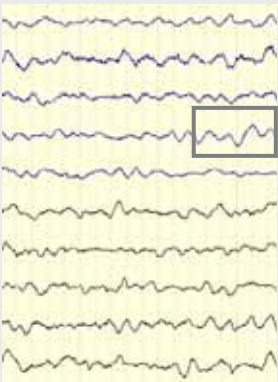
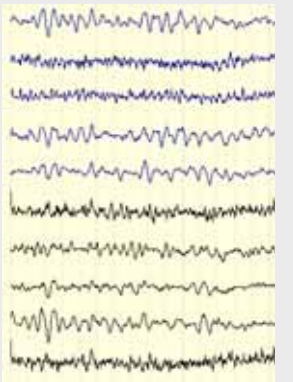
ных обязанностей. Члены семьи сообщали о легкой неадекватности в социальных взаимодействиях, но ни о чем более, вызывающем беспокойство. При тестировании обнаружены минимальные, пограничные психометрические и нейрофизиологические нарушения, которые не отвечали формальным критериям диагноза минимальной ПЭ (см. табл. 1). Учитывая наличие ТВПШ и повышенного уровня аммиака в венозной крови натошак, ему назначили препараты первой линии для снижения уровня аммиака с невоссасывающимися дисахаридами. Повторные тесты через 4 нед. после начала лечения показали улучшение его и так близкого к нормальному нейропсихического состояния. Такая динамика спустя время после ТВПШ позволяет предположить, что последнее ухудшило состояние этого мужчины, которое находилось на верхней границе нормы (высокообразованный человек со сложной рабо-

той и активной социальной и интеллектуальной жизнью), но восстановилось на фоне терапии препаратами, снижающими уровень аммиака. Этот случай иллюстрирует сложность диагностики нейропсихической дисфункции, когда состояние пациента сравнивается со средней нормой для населения.

## Случай № 2: нарушения были всегда

Случай № 2 описывает нейропсихический анамнез 69-летнего мужчины с циррозом, вызванным злоупотреблением алкоголем, которого обследовали за несколько месяцев до, во время и после госпитализации по поводу рецидива явной ПЭ, которой предшествовал запор (табл. 2). Данные трех тщательных нейропсихологических обследований

Таблица 2. Случай № 2: 69-летний мужчина с циррозом, вызванным злоупотреблением алкоголем

Дата обследования	Порог нормы	Май 2014 г.	Сентябрь 2014 г.	Июнь 2015 г.
Причина обследования		Очередное обследование печени	Рецидив явной ПЭ	Длительная терапия препаратами, снижающими уровень аммиака, и нутритивная поддержка
Класс по Чайлду—Пью		B	C	B
Оценка по MELD, баллы		17	20	13
NH <sub>4</sub> , мкмоль/л		41	191	58
Сопутствующие заболевания		Заболевания сосудов головного мозга Тяжелая недостаточность питания	Заболевания сосудов головного мозга Тяжелая недостаточность питания	Заболевания сосудов головного мозга Умеренная недостаточность питания
Жалобы		Легкое ухудшение психического состояния	Постоянная заторможенность, сонливость и часто дезориентированность в пространстве и времени на момент обследования	Нет
Клиническое состояние		Психомоторная заторможенность, неадекватность	Заторможенность, сонливость, нечеткость речи	Неадекватность
MMSE, баллы	> 24	23	16	21
PHES (Z), баллы	> -4	-10	-12	-8
Дельта, %	> 44	19	55	12
				
Классификация относительно нормы		Неклассифицирован из-за отклонений по MMSE или из-за явной ПЭ	Неклассифицирован из-за отклонений по MMSE или из-за явной ПЭ	Неклассифицирован из-за отклонений по MMSE или из-за минимальной ПЭ

MELD — модель терминальной стадии болезни печени; MMSE — мини-оценка психического состояния.

При всех обследованиях пациент имел отклонения по MMSE, что является критерием исключения для обследования на ПЭ. Однако заболевание класса деменции и ПЭ, очевидно, могут сосуществовать, что и доказано при втором обследовании. Оно показало дальнейшее ухудшение когнитивного состояния или резкое замедление ЭЭГ (преобладание экстремедленной тета-дельта активности на 3–4 Гц, серая рамка), которое уменьшилось после успешной терапии препаратами, снижающими уровень аммиака. После нескольких месяцев нутритивной поддержки и курса терапии препаратами, снижающими уровень аммиака, в июне 2015 г. пациент, у которого MMSE и PHES оставались нарушенными, по-видимому, достиг своего возможного наилучшего личного состояния. На этом этапе, используя скорее патофизиологический, чем синдромальный подход, мы бы сказали, что у него нет ПЭ (без нарушений), но есть не связанные с ПЭ нейропсихические нарушения. Отведения ЭЭГ (пары электродов) показаны в первой колонке (F — лобные, P — теменные, C — центральные, T — височные, O — затылочные; нечетные/четные номера, правая/левая сторона).

примерно за год позволили сделать заключение, что этот мужчина имеет некоторую степень хронического органического нейропсихического поражения. Вероятно, оно было связано с хроническим злоупотреблением алкоголем и нарушением питания (первый и третий наборы тестов с нормальным уровнем аммиака и нарушенными психометрическими показателями), которые легли в основу и, возможно, благоприятствовали началу тяжелой явной ПЭ в ответ на ухудшение функции печени и внезапное повышение уровня аммиака и маркеров воспаления (второй набор тестов). Этот пациент, вероятнее всего, никогда не будет отвечать критериям «без нарушений» по отношению к референсным данным населения. Однако он сумел достичь и поддерживать свое личное лучшее исходное состояние (третий набор тестов) через несколько месяцев после госпитализации и интенсивного лечения для снижения уровня аммиака и нутритивной поддержки. Если бы были доступны только результаты второго и третьего обследований, могло быть сделано ошибочное заключение, что эпизод явной ПЭ (второй набор тестов) не прошел полностью и вызвал нарушения, выявленные при третьем наборе тестов. Наоборот, полный набор данных позволяет предположить, что только различия в психическом состоянии между поступлением и исходным состоянием могут быть истинно отнесены к ПЭ. Возможно, у пациентов с сопутствующими заболеваниями, как в описанном здесь случае, последние могут создавать впечатление о наличии явной ПЭ, до некоторой степени необратимой [7]. С другой стороны, следует помнить, что могут иметь место нарушения функции головного мозга различной этиологии [23] и что когда когнитивные способности пограничны по любой причине, даже минимальные симптомы могут стать явными. Этот вопрос подробно описан в литературе по деменции и бреду [23–25]. Аналогичным образом Cordoba et al. показали, что у пациентов старшего возраста с циррозом и злоупотреблением алкоголем в анамнезе ПЭ может развиваться без тяжелой печеночной недостаточности или системной воспалительной реакции. Это позволяет предположить, что такие пациенты предрасположены к нейропсихическим нарушениям скорее из-за уязвимости головного мозга (возрастные и органические повреждения, вызванные алкоголем), чем из-за степени дисфункции печени [26]. Соответственно, прогноз у них благоприятнее, чем у молодых пациентов, у которых ПЭ развивается на фоне острой декомпенсации хронической печеночной недостаточности с тяжелой печеночной недостаточностью и системной воспалительной реакцией [26]. Эти данные указывают на тот факт, что нейропсихическая дисфункция у пациентов с циррозом может в большей или меньшей степени определять прогноз заболевания печени в зависимости от относительно вклада его патогенетических механизмов.

### *Случай № 3: промежуточный вариант*

Случай № 3 описывает нейропсихический анамнез 70-летнего пациента с циррозом, также вызванным злоупотреблением алкоголем, и с отсутствием в анамнезе явной ПЭ, который хорошо перенес ТВПШ по поводу неконтролируемого кровотечения из варикозно-расширенных

вен пищевода (табл. 3). Этот пациент прошел тщательное нейропсихологическое обследование как до, так и после ТВПШ. При первом обследовании нарушений не нашли, при втором — они были минимальные (через 3 мес. после ТВПШ), когда члены его семьи сообщили о минимальных психических и моторных нарушениях. В обоих случаях сравнение его текущего состояния с наилучшим личным состоянием и референсными и нормативными данными совпадало, что позволяет предположить, что он демонстрировал среднее поведение здорового человека этого возраста и уровня образования. Три описанных случая нейропсихического состояния и его развития со временем и в ответ на различные клинические события показаны на рис. 1 путем как сравнения друг с другом, так и с референсными и нормативными данными.

### **Отсутствие нарушений относительно референсных данных**

Нормальное нейропсихическое состояние у пациентов с циррозом традиционно определялось как отсутствие ПЭ любой степени и/или отсутствие психометрических и нейрофизиологических нарушений по сравнению с показателями здоровых людей. Таким образом, определение нормального нейропсихического состояния во многом зависело от определения минимальной ПЭ (и ее отсутствия), доступности и характера соответствующих местных нормативных данных. Краткое описание определений минимальной ПЭ и/или нормального нейропсихического состояния в группе исследований, опубликованных в 1989–2016 гг., приведено в дополнительной табл. 1 [8, 9, 27–61]. Этот обзор не претендует на полноту, но дает представление о разнообразии определений, используемых в течение примерно 30 лет. Определение минимальной ПЭ по большей части основывается на психометрической оценке состояния с помощью карандаша и бумаги. Однако в 14 из 37 исследований использовались также компьютеризованные психометрические, нейрофизиологические методы (электроэнцефалография [ЭЭГ] и/или вызванные потенциалы) и CFF по отдельности или в сочетании (и/и, и/или) с бумажными тестами. Количество психометрических тестов колебалось от 1 до 10, и определение измененного психометрического состояния основывалось на выявленных отклонениях в определенной доле назначенных тестов (чаще всего два теста с нарушениями из общего числа от 3 до 9). Баллы в тестах часто присваиваются, основываясь на небольшой группе здоровых добровольцев, включенных в исследование. Однако есть также исследования, опирающиеся на большие массивы нормативных популяционных данных, собранных в целях стандартизации [43] с соответствующими диапазонами возраста и уровня образования и предопределенными правилами коррекции, в основном касающихся возраста и уровня образования [58, 62].

При сочетании психометрических и нейрофизиологических тестов минимальная ПЭ определяется как один или более тестов с отклонениями, а различия между разными тестами редко обсуждаются или объясняются. Это также отражено в самом последнем выпуске со-



Таблица 3. Случай № 3: 70-летний мужчина с циррозом, вызванным злоупотреблением алкоголем

Дата обследования	Порог нормы	Апрель 2015 г.	Сентябрь 2015 г.
Причина обследования		Перед ТВПШ	После ТВПШ
Класс по Чайлду—Пью		A	A
Оценка по MELD, баллы		13	12
NH <sub>4</sub> , мкмоль/л		30	100
Сопутствующие заболевания		Сахарный диабет 1-го типа	Сахарный диабет 1-го типа
Жалобы		Нет	Легкая психомоторная заторможенность
Клиническое состояние		Нормальное	Легкая нечеткость речи
PHES (Z), баллы	> -4	-2	-4
Тета, %	< 35	19	27

P4 O2		
Fp2 F8		
F8 T4		
T4 T6		
T6 O2		
Fp1 F3		
F3 C3		
C3 P3		
P3 O1		
Fp1 F7		
Классификация относительно нормы	Без нарушений	Минимальная ПЭ

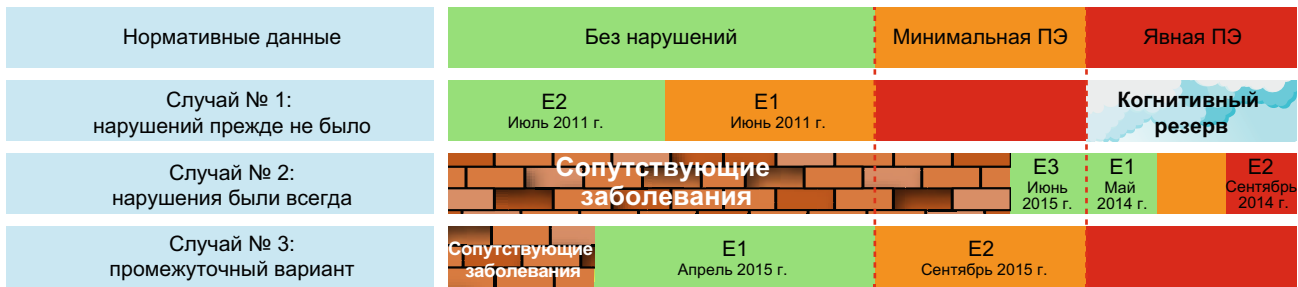
MELD — модель терминальной стадии болезни печени.

У пациента не было нарушений до ТВПШ и развилась минимальная ПЭ после него, когда уровень аммиака увеличился, PHES нарушилась, а также наблюдалось краевое замедление ЭЭГ (порог отклонения тета 35 % не достигнут). Родственники пациента и лечащий врач также заметили легкую психомоторную заторможенность и легкую нечеткость речи. Отведения ЭЭГ (пары электродов) показаны в первой колонке (F — лобные, P — теменные, C — центральные, T — височные, O — затылочные; нечетные/четные номера, правая/левая сторона).

вместных рекомендаций Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) и Американской ассоциации по изучению болезней печени (AASLD) за 2014 г. [19], которые не предлагают оперативной инструкции, как комбинировать результаты тестов в целях диагностики минимальной ПЭ. Как следствие, в некоторых старых и новых исследованиях, в которых применяется правило «и/или», пациент с нарушением психометрического или нейрофизиологического состояния может по-прежнему считаться здоровым. С нашей точки зрения, разумно учитывать психометрические, нейрофизиологические тесты и CFF при оценке функции головного мозга, так же как электрокардиография, эхокардиография и коронарная ангиография предоставляют дополнительную информацию о работе сердца. Нет причин полагать, что между когнитивными, нейрофизиологическими, психофизиологическими и метаболическими характеристиками (показателями) активности головного мозга существуют строгие линейные или временные связи. Если мы просто ограничим наш анализ ПЭ, окажется, что 26 % пациентов с нормальной психометрической оценкой ПЭ (PHES) имеют CFF с отклонениями и, наоборот, 23 % с нарушенной PHES будут иметь нормальный CFF [63]. Точно так же мы наблюдали очень слабое соответствие между отклонениями CFF, PHES и ЭЭГ у относительно большой группы пациентов с минимальной ПЭ (или ПЭ I степени по Уэст-Хейвенским критериям), и соответствие еще

больше ухудшалось, когда учитывали только пациентов с минимальной ПЭ [58]. Результаты с когнитивными вызванными потенциалами P300 выглядят еще более противоречивыми, т. к. подавляющее большинство исследований не учитывало влияние возраста на P300 у здоровых людей [64]. Более того, отдельные отклонения могут быть информативными, когда используется сочетание двух или трех типов тестов. Также, если цель диагностики минимальной ПЭ в выявлении изменений, которые как-то влияют на повседневную жизнь, можно поспорить, что психометрия выглядит несколько ближе к реальному целевому фенотипу. Наоборот, ЭЭГ может быть дальше от целевого фенотипа, но вероятность влияния на нее окружающих условий, предоставления инструкций, настроения пациентов и т. п. намного меньше.

В 14 из 37 рассмотренных исследований данные (тексты, таблицы, графики) доступны для группы «без нарушений» (пациенты с циррозом, которые не отвечают критериям минимальной ПЭ), что позволяет предположить, что эти пациенты часто оказываются между здоровыми людьми и пациентами, отвечающими критериям минимальной ПЭ (см. дополнительную табл. 1). Это может создавать пороговый эффект (т. е. некоторые из этих пациентов имеют минимальную ПЭ, но их относят к группе «без нарушений» из-за близкого к пороговому состоянию, влияя тем самым на среднее для группы) или может на самом деле означать, что состояние пациента с циррозом и



**Рис. 1.** Показаны три описанных случая нейропсихического состояния и их развитие со временем и в ответ на различные клинические события путем сравнения как друг с другом, так и с референсными и нормативными данными. В 1-м ряду представлена нейропсихическая классификация согласно нормативным данным: зеленый — без нарушений; оранжевый — минимальная ПЭ; красный — явная ПЭ. Это жесткие, основанные на порогах границы, по которым классифицируют пациентов независимо от их клинического анамнеза и медицинской ситуации. В последующих рядах показано нейропсихическое состояние пациентов относительно их анамнеза и динамики с течением времени (E1, 2, 3: обследование 1, 2, 3; по горизонтали), учитывая сопутствующие заболевания и когнитивный резерв. Сопутствующие заболевания представлены в виде непреодолимой стены, которая препятствует дальнейшему улучшению нейропсихического состояния, тогда как когнитивный резерв (т. е. компенсаторная возможность/пространство для маневра, которые защищают пациента от более тяжелых нейропсихических нарушений) показан в виде голубого неба. Рисунок следует читать как горизонтально (зеленая, оранжевая и красная области), так и вертикально (красные пунктирные линии). **Случай № 1**, ряд 2: после ТВПШ и с жалобами на симптомы, мешающие работе, этот пациент всегда демонстрировал нейропсихическое состояние, которое квалифицирует его как «без нарушений» относительно норм (по вертикали) и которое дополнительно улучшилось после лечения препаратами, снижающими уровень аммиака. Таким образом, оставаясь постоянно «без нарушений» относительно нормы, он колебался между «без нарушений» и минимальной ПЭ относительно его наилучшего личного исходного состояния (по горизонтали). **Случай № 2**, ряд 3: ретроспективный анализ нейропсихического развития этого пациента позволяет предположить, что учитывая все сопутствующие заболевания, его состояние после госпитализации и лечения лучше, чем он может достичь, и улучшить его нет возможности из-за «стены сопутствующих заболеваний», которая может также объяснять быстрый переход от «без нарушений» к явной ПЭ относительно его наилучшего личного исходного состояния (по горизонтали; более короткое расстояние слева направо между «без нарушений» и явной ПЭ по сравнению с нормами и случаем № 1). **Случай № 3**, ряд 4: этот пациент квалифицирован как «без нарушений» до и с минимальной ПЭ после ТВПШ, когда и он сам, и его родственники сообщили о небольшой психической и моторной заторможенности. В обоих случаях сравнение с его расчетным наилучшим личным состоянием совпадало с референсными и нормативными данными (по вертикали и горизонтали), что позволяет предположить, что он вполне хорошо демонстрирует среднее поведение здоровых людей данного возраста и уровня образования.

отсутствием минимальной ПЭ все же отличается от состояния здорового человека того же возраста и уровня образования. Этот эффект по ряду причин может быть связан с самим циррозом (хроническое воспаление, усталость, плохое питание, нарушение сна и т. д.), этиологией цирроза (например, известно, что злоупотребление алкоголем и метаболический синдром влияют на нейропсихическое состояние, в то время как прямое взаимодействие между гепатитом С и нейропсихическим состоянием предполагается, но вызывает споры [65]), условиями тестирования и сложными схемами терапии, особенно когда включены госпитализированные пациенты. Госпитализированные пациенты также могут иметь дополнительные заболевания, например инфекции или почечную недостаточность, которые тоже влияют на нейропсихическую функцию. Этиология и прогрессирование цирроза станут более важной деталью в будущем за счет новых способов эрадикации вируса гепатита С и лечения фиброза. Это, по всей вероятности, изменит эпидемиологию ПЭ и, возможно, ее спектр.

### Отсутствие печеночной энцефалопатии vs отсутствие нейропсихических нарушений

Согласно совместным рекомендациям AASLD и EASL 2014 г., ПЭ — это дисфункция головного мозга, вызван-

ная печеночной недостаточностью и/или портосистемным шунтированием, которая проявляется широким спектром неврологических и психических отклонений в диапазоне от субклинических нарушений до комы [19]. Таким образом, пациенты с циррозом без ПЭ (т. е. не страдающие ПЭ) не должны иметь дисфункции головного мозга, вызванной печеночной недостаточностью и/или портосистемным шунтированием. Должны ли у них также отсутствовать любые формы нейропсихических нарушений, независимо от их патофизиологии и, значит, независимо от их взаимосвязи с поражением печени или шунтами, — менее прямолинейный и более сложный вопрос. Считать пациента свободным от нарушений на основе небольшого ряда психометрических тестов — очевидное упрощение. У пациентов с циррозом при обычных психометрических тестах с карандашом и бумагой отмечается дефицит внимания [62], также сложности с выбором когнитивных ответов наблюдаются у пациентов, которые не отвечают текущим критериям минимальной ПЭ [66]. С другой стороны, плохое или нарушенное состояние при единственном психометрическом тесте вполне ожидаемо и, скорее всего, почти не вызовет беспокойства [67]. Также в рамках данного когнитивного домена тесты могут быть различной сложности, что влияет на вероятность нарушенного результата и место каждого теста в диагностическом спектре [68].

**Ключевой момент**

Отсутствие печеночной энцефалопатии и отсутствие нейропсихических нарушений — это необязательно одно и то же; их оценка требует разных подходов и разных инструментов.

Нейропсихические нарушения, характерные для ПЭ, неспецифичны и сходны с другими формами метаболической энцефалопатии и другими видами психических расстройств. Поэтому, прежде чем ставить диагноз ПЭ, должно быть подтверждено, что печеночная недостаточность и/или портосистемное шунтирование достаточно тяжелые, чтобы вызвать ПЭ (в этих условиях нормальный уровень аммиака имеет высокую отрицательную прогностическую значимость), и исключены другие причины нейропсихической дисфункции [19]. Этот процесс может быть непростым как из-за неспецифичности вопроса, так и потому, что нейропсихические нарушения различной природы могут сочетаться с ПЭ, особенно у лиц старшего возраста и госпитализированных пациентов с циррозом, а также у тех, у кого цирроз имеет алкогольную или метаболическую этиологию [7]. Зачастую, чтобы поставить точный диагноз в этих условиях, необходимо знание ответа на лечение, результатов визуализации головного мозга и динамики гепатологического и нейропсихического состояний [22].

Несмотря на возможную неспецифичность, ПЭ имеет психометрический профиль, в котором доминирует психомоторная заторможенность, нарушение удержания и распределения внимания, ингибиторной и исполнительной функции [69]. Память и вербальные способности сохранены, за исключением рабочей памяти. Таким образом, значительные или изолированные нарушения памяти, которые характерны для деменции, должны подтолкнуть к дальнейшему обследованию, особенно при метаболическом и алкогольном циррозе. На практике считается, что у пациента нет минимальной ПЭ, когда тесты, исследующие психомоторные проявления, нарушение удержания и распределения внимания, ингибиторную и исполнительную функцию, выполняются нормально. Тесты на память обычно не входят в набор тестов на ПЭ, но, возможно, должны быть проведены для исключения деменции, по крайней мере, у кандидатов на трансплантацию печени.

Скрининг на минимальную ПЭ не входит в обычную практику [70]. Среди наиболее широко используемых тестов набор тестов с бумагой и карандашом PHES [71], для которых теперь доступны нормативные данные в ряде стран [48, 72–74], и CFF [53], который легко провести у постели пациента. Компьютеризованные психометрические тесты (непрерывное время реакции [75, 76], тест ингибиторного контроля [77], скан-тест [34, 68] и словесно-цветовой тест Струпа [78]) и ЭЭГ [79] также считаются пригодными в этом отношении, согласно совместным рекомендациям EASL и AASLD 2014 г., но используются реже [19]. В последние годы предпринимаются усилия, чтобы сделать как нейрофизиологические (приложение Струпа [80]), так и нейрофизиологические тесты и инструменты (простые легкие системы записи ЭЭГ [81]) доступными, транспортабельными и простыми в применении, в т. ч. в условиях ограниченного психометрического и нейрофизиологического опыта, например в клиниках в палатах,

где лежат пациенты с заболеваниями печени. При проведении в определенных оперативных рамках, с минимумом тренировки и при междисциплинарной кооперации есть надежда, что это приведет к более широкому использованию этих инструментов. Также будут эффективны приобретение массового опыта в этой области и более точные крупные базы данных в рамках различных клинических условий (амбулаторные и стационарные пациенты, специализированные или районные центры, трансплантационные и нетрансплантационные центры и т. д.).

### Отсутствие нейропсихических нарушений согласно наилучшему личному состоянию

Поскольку когнитивные способности здорового населения очень вариабельны, снижение или улучшение когнитивного состояния пациента в идеале должно оцениваться по сравнению с его же состоянием в другие моменты времени. Можно провести аналогию, например, с массой тела, которую можно сравнивать с нормой для населения в целом, но лучше сопоставлять с массой тела в анамнезе.

Кроме выделения ряда диагностических задач случаям № 1 и 2 также помогают нам понять, что референсные и нормативные данные и пороги отклонений — суррогатные маркеры, которые мы используем для компенсации того факта, что в целом мы практически не имеем информации об исходном состоянии отдельных пациентов. Если мы все же получаем такую информацию (во многом благодаря данным, собранным случайно в специализированных центрах с интересом к исследовательским ПЭ, таких как наш), то мы понимаем, что это исходное состояние: 1) сильно варьирует даже у пациентов одного и того же возраста и со сходной степенью печеночной недостаточности; 2) является результатом действия двух противоположных сил (т. е. сопутствующих заболеваний, с одной стороны [7], и компенсаторных механизмов, или когнитивного резерва, — с другой [82]), которые мы постепенно пытаемся измерить [83]; 3) может иметь глубокое влияние на нейропсихическую реакцию пациента на старение, декомпенсацию, начало дисфункции головного мозга (в контексте острой декомпенсации хронической печеночной недостаточности), ТВПШ, трансплантацию печени и длительную иммуносупрессию.

В последние годы предлагается оценивать нейропсихические нарушения в рамках влияния на качество жизни и/или повседневное функционирование, рабочие функции и в социальном контексте. Если этот подход имеет практическую ценность в том смысле, что благополучие и хороший прогноз — конечные цели любой диагностической процедуры, эти показатели по ряду причин должны, по-видимому, оцениваться параллельно и ни объединяться, ни считаться эквивалентными. Например, очевидно, что у профессионального пианиста нарушение моторики рук оказывает более сильное влияние на работу и качество жизни, чем у лиц других профессий. Однако будет неприемлемо оставить без диагноза или отнестись пренебрежительно к нарушению моторики рук у лиц других профессий, опираясь на то, что она меньше влияет на их работу. Проблема сходна с той, с которой сталкиваются гериатры, имеющие дело с деменцией, которые разра-

ботали инструменты для измерения психического функционирования и активности в повседневной жизни [85] параллельно. В то время как нарушенное психическое функционирование очевидно влияет на способность действовать в повседневной жизни, на нее, в свою очередь, влияет целый ряд других факторов. Проблема параметра качества жизни сходна и, по-видимому, даже сложнее. Потеря качества жизни, связанная с ПЭ, практически неотделима от потери качества жизни, связанной с циррозом [86], и вероятность ПЭ любой степени растет вместе со степенью тяжести печеночной недостаточности. Кроме того, качество жизни — субъективная мера, также сильно зависящая от эмоционального статуса и личного восприятия, потеря которого — признак ПЭ [69].

#### Ключевой момент

Нейропсихическая норма традиционно определяется относительно референсных и нормативных данных. Однако целесообразнее может быть оценка состояния пациента в сравнении с его личными анамнестическими данными или оценка индивидуальной степени риска.

#### Ключевой момент

Существует два противоположных фактора, определяющих вероятность развития нейропсихических симптомов в отношении поражений различного типа. Это когнитивный резерв (уровень постоянной психической, социальной и физической активности) и нейропсихические сопутствующие заболевания.

### Отсутствие риска

Пороги для критериев минимальной ПЭ были получены из референсных данных для различных популяций и в различных условиях. Например, порог для спектрального анализа ЭЭГ сопоставлялся с клиническими степенями по Уэст-Хейвенской классификации [4] и поэтому не подходит для целей диагностики минимальной ПЭ [87]. Точно так же CFF был исходно одобрен для разграничения между пациентами с явной ПЭ и без нарушений [43], так что его порог также не подходит для диагностики минимальной ПЭ. Что же до референсных норм, состояние пациента по сравнению со здоровыми людьми того же возраста и уровня образования представляет минимальный интерес (см. также случай № 1) при попытке оценить индивидуальный риск ПЭ у пациента после ТВПШ, дисфункцию головного мозга в контексте острой декомпенсации хронической печеночной недостаточности, нейропсихической дисфункции после трансплантации печени или неудовлетворенность пациента своим состоянием в отношении своих потребностей (семья, социальные связи, работа и т. д.). В этих условиях нейропсихическое нарушение любой степени и типа, независимо от отношения к печеночной недостаточности и вероятности того, что это ПЭ, может представлять фактор риска и потенциальный маркер уязвимости головного мозга. Более того, может потребоваться разработать нейропсихологический скрининг, например, перед трансплантацией, включающий структурированное собеседование и

краткую, но тем не менее тщательную оценку общей (в отличие от направленной на ПЭ) когнитивной функции, в т. ч. памяти, а также визуализационное исследование головного мозга. На текущий момент и отчасти касаясь логистики в рамках клинических условий визуализационное исследование рекомендовано, только если клинический профиль явной ПЭ необычен (резкое или тяжелое начало, очаговые неврологические симптомы и ограниченный ответ на лечение). В этой ситуации компьютерная томография головного мозга без контраста считается достаточной, хотя неврологи могут с этим не согласиться. Структурная магнитно-резонансная томография, по-видимому, лучше подходит для определения деменции и дифференциальной диагностики [88]. В нашем центре мы обычно рекомендуем визуализационные методы у всех пациентов, которых мы оцениваем для процедур отбора на трансплантацию, но это не стандартная практика для всех учреждений и визуализационная диагностика не рекомендована для стандартного обследования на минимальную ПЭ. Используя интенсивное нейропсихологическое тестирование [69] и визуализационные методы в нашем отделении в течение нескольких лет, мы пришли к выводу, что этот подход позволяет выявить пациентов, у которых нет текущих нарушений, но есть риск плохо перенести трансплантацию. Необходимы формальные проспективные исследования, чтобы четко это продемонстрировать.

Чтобы оценить, хотя бы предварительно, потенциальное значение замены референсных порогов порогом риска, мы провели повторный анализ результатов комплексных нейропсихических оценок у группы 140 хорошо описанных пациентов с циррозом (диагноз на основе клинических, лабораторных и визуализационных данных + биопсия печени при необходимости; 108 мужчин, возраст  $59 \pm 11$  лет, класс А по Чайлду—Пью [ $n = 48$ ], класс В [ $n = 65$ ], класс С [ $n = 27$ ]; средняя оценка по MELD [модели терминальной стадии болезни печени]  $13 \pm 6$ ) в отношении вероятности развития у них эпизода явной ПЭ, требующей госпитализации, через 12 и 18 мес. (43 события к 12 мес. и 50 — к 18 мес.). Стандартные и альтернативные пороги (параметры PHES и ЭЭГ) оценивались в отношении способности отделять пациентов, у которых развилась или не развилась ПЭ, требующая госпитализации, за период наблюдения (значения  $p$  для критерия Кокса—Мантеля). В табл. 4 приведены значения  $p$  для критерия Кокса—Мантеля для порогов, соответствующих или более низким, чем референсные для PHES и спектрального параметра ЭЭГ относительно тета-активности, которая из всех спектральных параметров наиболее чувствительна к минимальной/легкой форме ПЭ. На рис. 2 показаны кривые Каплана—Мейера для референсных и наилучших (самых низких значений  $p$  по критерию Кокса—Мантеля) порогов PHES для прогноза в течение 12 мес. Как для PHES, так и для относительной тета-активности пороги ниже стандартных ( $-2$  балла в отличие от  $-4$  баллов и  $30\%$  в отличие от  $35\%$  соответственно) были лучшими прогностическими факторами развития ПЭ, требующей госпитализации за период 12 и 18 мес. наблюдения (см. табл. 4). Если эти результаты подтвердятся в другой группе испытуемых, дальнейшие усилия могут быть направлены на оценку и выражение нейропсихического состояния через риск. Подход на основе риска также поддерживается рядом публикаций,

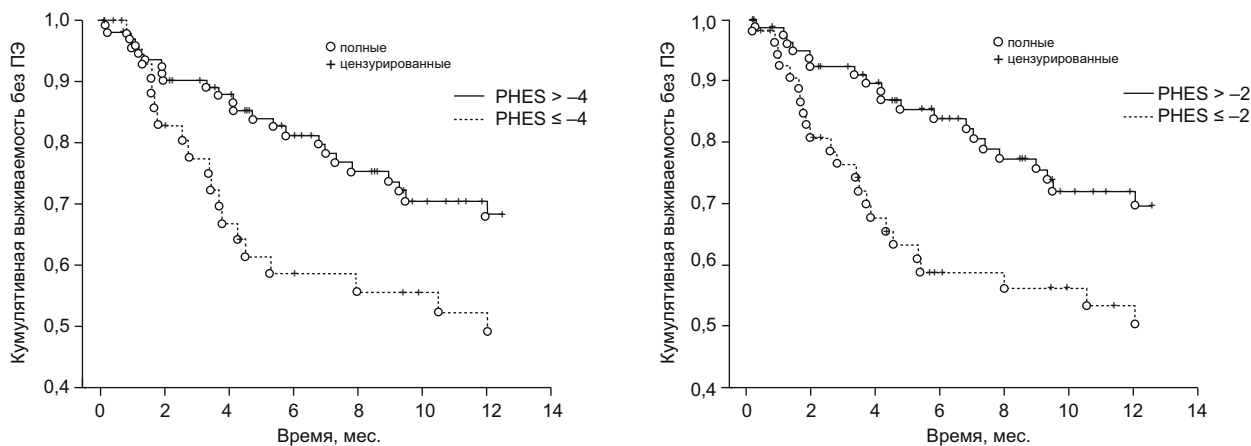


## Обзор

**Таблица 4. Значения  $p$  для критерия Кокса—Мантеля для наблюдения в течение 12 и 18 мес. порогов, соответствующих или более низким, чем референсные, для PHES и спектрального параметра ЭЭГ относительно тета-активности (%), которая служит маркером замедления ЭЭГ и наиболее чувствительным из всех спектральных параметров для выявления минимальной или легкой формы ПЭ**

	Психометрический порог (PHES-Z, баллы)				Порог ЭЭГ (тета-активность, %)			
	-4	-3	-2	-1	35	30	25	20
$p$ (12 мес.)	0,0254	0,0112	<b>0,0044</b>	0,0135	0,0476	<b>0,0132</b>	0,0299	0,1901
$p$ (18 мес.)	0,0199	0,0120	<b>0,0020</b>	0,0095	0,0339	<b>0,0055</b>	0,0099	0,1341

Полужирным шрифтом выделены наименьшие значения  $p$  для каждого параметра каждого периода наблюдения.



**Рис. 2. Кумулятивная выживаемость без ПЭ.** Кумулятивная выживаемость без ПЭ (график Каплана—Мейера) за 12 мес. наблюдения относительно стандартного порога отклонений от нормы PHES  $-4$  балла (левая часть; нормативные данные населения; анализ Кокса—Мантеля  $p = 0,0254$ ) и порога наилучшего состояния  $-2$  балла (правая часть; на основе вычисленного риска; анализ Кокса—Мантеля  $p = 0,0044$ ).

предлагающих использовать провокационные тесты, такие как прием внутрь аминокислот или глутамина [89, 90]. Это дает контролируруемую, индуцированную и временную гипераммонию, чтобы проверить переносимость пациентом самой гипераммонии и прогнозировать вероятность развития у него симптомов ПЭ со временем. Мы имеем собственный ограниченный опыт использования этого инструмента до ТВПШ, особенно у пациентов, которые не убеждены в необходимости процедуры и беспокоятся о ее возможном нейропсихическом влиянии [91].

### Выводы и будущие исследования

В заключение отметим, что для того, чтобы точно расценить нейропсихическое состояние пациента как нормальное, врач должен:

- исключить ПЭ и другие формы нейропсихической дисфункции, особенно нарушения класса деменции. При необходимости следует организовать визуализационное исследование головного мозга и наблюдение (например, повторить тест на память через 6 мес.);
- попытаться выявить факторы риска психической дисфункции помимо печеночной недостаточности и портосистемного шунтирования и определить их относительную роль. В этих условиях разумным может быть повторное тестирование после курса препаратов, снижающих уровень аммиака;

- собрать формальные [83] и неформальные данные об исходном и текущем состоянии или потребностях пациента, чтобы рассмотреть дисфункцию любой степени в контексте реальной жизни пациента, а не в усредненных условиях.

#### Ключевой момент

Усилия исследователей должны быть направлены на разработку простых и релевантных показателей для прогнозирования нейропсихических исходов.

Последующие исследования нужно сосредоточить на:

- стандартизации, возможно, полуколичественным методом неврологического обследования пациентов с циррозом;
- разработке простых и релевантных показателей для прогнозирования нейропсихических исходов;
- разработке количественных показателей как когнитивного резерва, так и нейропсихических сопутствующих заболеваний наряду с хорошо определенными алгоритмами дифференциальной диагностики;
- изучении перечисленных выше показателей в качестве прогностических факторов нейропсихического ответа на острую декомпенсацию хронической печеночной недостаточности, ТВПШ и трансплантацию печени.

## Конфликты интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов в отношении финансирования и написания статьи.

## Вклад авторов

Sara Montagnese — концепция и дизайн рукописи, анализ и интерпретация данных, написание черновика.

Michele De Rui — дизайн рукописи, анализ и интерпретация данных, написание черновика.

Paolo Angeli — критический пересмотр рукописи на важное интеллектуальное содержимое.

Piero Amodio — интерпретация данных, критический пересмотр рукописи на важное интеллектуальное содержимое.

## Дополнительные материалы

Дополнительные материалы к статье представлены в англоязычном приложении на сайте <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.11.021>.

## Литература

- [1] Parsons-Smith BG, Summerskill WH, Dawson AM, Sherlock S. The electroencephalograph in liver disease. *Lancet* 1957;273:867–871.
- [2] Rikkers L, Jenko P, Rudman D, Freides D. Subclinical hepatic encephalopathy: detection, prevalence, and relationship to nitrogen metabolism. *Gastroenterology* 1978;75:462–469.
- [3] Gitlin N, Lewis DC, Hinkley L. The diagnosis and prevalence of subclinical hepatic encephalopathy in apparently healthy, ambulant, non-shunted patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1986;3:75–82.
- [4] Van der Rijt C, Schalm SW. Quantitative EEG analysis and survival in liver disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1985;61:502–504.
- [5] Sotil EU, Gottstein J, Ayala E, Randolph C, Blei AT. Impact of pre-operative overt hepatic encephalopathy on neurocognitive function after liver transplantation. *Liver Transpl* 2009;15:184–192.
- [6] Bajaj JS, Schubert CM, Heuman DM, Wade JB, Gibson DP, Topaz A, et al. Persistence of cognitive impairment after resolution of overt hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 2010;138:2332–2340.
- [7] Montagnese S, Schiff S, Amodio P. Quick diagnosis of hepatic encephalopathy: fact or fiction? *Hepatology* 2015;61:405–406.
- [8] Groeneweg M, Quero JC, De Bruijn I, Hartmann IJ, Essink-bot ML, Hop WC, et al. Subclinical hepatic encephalopathy impairs daily functioning. *Hepatology* 1998;28:45–49.
- [9] Bajaj JS, Riggio O, Allampati S, Prakash R, Gioia S, Onori E, et al. Cognitive dysfunction is associated with poor socioeconomic status in patients with cirrhosis: an international multicenter study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:1511–1516.
- [10] Montagnese S, Amato E, Schiff S, Facchini S, Angeli P, Gatta A, et al. A patients' and caregivers' perspective on hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2012;27:567–572.
- [11] Amodio P, Montagnese S, Merkl C. Attention: Minimal hepatic encephalopathy and road accidents. *Hepatology* 2012;55:985–987.
- [12] Kircheis G, Knoche A, Hilger N, Manhart F, Schnitzler A, Schulze H, et al. Hepatic encephalopathy and fitness to drive. *Gastroenterology* 2009;137:1706–1715.
- [13] Kircheis G, Bode JG, Hilger N, Kramer T, Schnitzler A, Haussinger D. Diagnostic and prognostic values of critical flicker frequency determination as new diagnostic tool for objective HE evaluation in patients undergoing TIPS implantation. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009;21:1383–1394.
- [14] Berlioux P, Robic MA, Poirson H, Metivier S, Otal P, Barret C, et al. Pre-transjugular intrahepatic portosystemic shunts (TIPS) prediction of post-TIPS overt hepatic encephalopathy: the critical flicker frequency is more accurate than psychometric tests. *Hepatology* 2014;59:622–629.
- [15] Riggio O, Nardelli S, Moscucci F, Pasquale C, Ridola L, Merli M. Hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Clin Liver Dis* 2012;16:133–146.
- [16] Riggio O, Angeloni S, Salvatori FM, De SA, Cerini F, Farcomeni A, et al. Incidence, natural history, and risk factors of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt with polytetrafluoroethylene-covered stent grafts. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2738–2746.
- [17] Salerno F, Camma C, Enea M, Rossle M, Wong F. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites: a meta-analysis of individual patient data. *Gastroenterology* 2007;133:825–834.
- [18] Bajaj JS, Cordoba J, Mullen KD, Amodio P, Shawcross DL, Butterworth RF, et al. Review article: the design of clinical trials in hepatic encephalopathy—an International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (ISHEN) consensus statement. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:739–747.
- [19] Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, et al. 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. *Hepatology* 2014;60:715–735.
- [20] Conn HO, Leevy CM, Vlahcevic ZR, Rodgers JB, Maddrey WC, Seeff L, et al. Comparison of lactulose and neomycin in the treatment of chronic portal-systemic encephalopathy. A double blind controlled trial. *Gastroenterology* 1977;72:573–583.
- [21] Kircheis G, Fleig WE, Gortelmeyer R, Grafe S, Haussinger D. Assessment of low-grade hepatic encephalopathy: a critical analysis. *J Hepatol* 2007;47:642–650.
- [22] Morgan MY, Amodio P, Cook NA, Jackson CD, Kircheis G, Lauridsen MM, et al. Qualifying and quantifying minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2016;31:1217–1229.
- [23] Weiner MF. Dementia as a psychobiological process. In: Weiner MF, editor. *The Dementias diagnosis management and research*. Washington: America Psychiatric Press; 1996. p. 43–63.
- [24] Inouye SK, Westendorp RG, Saczynski JS. Delirium in elderly people. *Lancet* 2014;383:911–922.
- [25] Hindle JV, Hurt CS, Burn DJ, Brown RG, Samuel M, Wilson KC, et al. The effects of cognitive reserve and lifestyle on cognition and dementia in Parkinson's disease—a longitudinal cohort study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2016;31:13–23.
- [26] Cordoba J, Ventura-Cots M, Simon-Talero M, Amoros A, Pavesi M, Vilstrup H, et al. Characteristics, risk factors, and mortality of cirrhotic patients hospitalized for hepatic encephalopathy with and without acute-on-chronic liver failure (ACLF). *J Hepatol* 2014;60:275–281.
- [27] Morgan MY, Alonso M, Stanger LC. Lactitol and lactulose for the treatment of subclinical hepatic encephalopathy in cirrhotic patients. A randomised, cross-over study. *J Hepatol* 1989;8:208–217.
- [28] Srivastava A, Mehta R, Rothke SP, Rademaker AW, Blei AT. Fitness to drive in patients with cirrhosis and portal-systemic shunting: a pilot study evaluating driving performance. *J Hepatol* 1994;21:1023–1028.
- [29] Amodio P, Quero JC, Del PF, Gatta A, Schalm SW. Diagnostic tools for the detection of subclinical hepatic encephalopathy: comparison of standard and computerized psychometric tests with spectral-EEG. *Metab Brain Dis* 1996;11:315–327.

- [30] Quero JC, Hartmann IJ, Meulstee J, Hop WC, Schalm SW. The diagnosis of subclinical hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis using neuropsychological tests and automated electroencephalogram analysis. *Hepatology* 1996;24:556–560.
- [31] Watanabe A, Sakai T, Sato S, Imai F, Ohto M, Arakawa Y, et al. Clinical efficacy of lactulose in cirrhotic patients with and without subclinical hepatic encephalopathy. *Hepatology* 1997;26:1410–1414.
- [32] Kircheis G, Nilius R, Held C, Berndt H, Buchner M, Gortelmeyer R, et al. Therapeutic efficacy of L-ornithine-L-aspartate infusions in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy: results of a placebo-controlled, double-blind study. *Hepatology* 1997;25:1351–1360.
- [33] Nolte W, Wiltfang J, Schindler C, Munke H, Unterberg K, Zumhasch U, et al. Portosystemic hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in patients with cirrhosis: clinical, laboratory, psychometric, and electroencephalographic investigations. *Hepatology* 1998;28:1215–1225.
- [34] Amodio P, Marchetti P, Del Piccolo F, Rizzo C, Iemmolo RM, Caregaro L, et al. Study on the Sternberg paradigm in cirrhotic patients without overt hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 1998;13:159–172.
- [35] Stauch S, Kircheis G, Adler G, Beckh K, Ditschuneit H, Gortelmeyer R, et al. Oral L-ornithine-L-aspartate therapy of chronic hepatic encephalopathy: results of a placebo-controlled double-blind study. *J Hepatol* 1998;28:856–864.
- [36] Yang SS, Wu CH, Chiang TR, Chen DS. Somatosensory evoked potentials in subclinical portosystemic encephalopathy: a comparison with psychometric tests. *Hepatology* 1998;27:357–361.
- [37] Groeneweg M, Moerland W, Quero JC, Hop WC, Krabbe PF, Schalm SW. Screening of subclinical hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2000;32:748–753.
- [38] Hartmann IJ, Groeneweg M, Quero JC, Beijeman SJ, de Man RA, Hop WC, et al. The prognostic significance of subclinical hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2029–2034.
- [39] Dhiman RK, Sawhney MS, Chawla YK, Das G, Ram S, Dilawari JB. Efficacy of lactulose in cirrhotic patients with subclinical hepatic encephalopathy. *Dig Dis Sci* 2000;45:1549–1552.
- [40] Romero-Gomez M, Boza F, Garcia-Valdecasas MS, Garcia E, Aguilar-Reina J. Subclinical hepatic encephalopathy predicts the development of overt hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2718–2723.
- [41] Das A, Dhiman RK, Saraswat VA, Verma M, Naik SR. Prevalence and natural history of subclinical hepatic encephalopathy in cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16:531–535.
- [42] Saxena N, Bhatia M, Joshi YK, Garg PK, Tandon RK. Auditory P300 event-related potentials and number connection test for evaluation of subclinical hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis of the liver: a follow-up study. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16:322–327.
- [43] Kircheis G, Wettstein M, Timmermann L, Schnitzler A, Haussinger D. Critical flicker frequency for quantification of low-grade hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2002;35:357–366.
- [44] Arguedas MR, DeLawrence TG, McGuire BM. Influence of hepatic encephalopathy on health-related quality of life in patients with cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2003;48:1622–1626.
- [45] Li YY, Nie YQ, Sha WH, Zeng Z, Yang FY, Ping L, et al. Prevalence of subclinical hepatic encephalopathy in cirrhotic patients in China. *World J Gastroenterol* 2004;10:2397–2401.
- [46] Montagnese S, Jackson C, Morgan MY. Spatio-temporal decomposition of the electroencephalogram in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2007;46:447–458.
- [47] Bajaj JS, Saeian K, Schubert CM, Hafeezullah M, Franco J, Varma RR, et al. Minimal hepatic encephalopathy is associated with motor vehicle crashes: the reality beyond the driving test. *Hepatology* 2009;50:1175–1183.
- [48] Li SW, Wang K, Yu YQ, Wang HB, Li YH, Xu JM. Psychometric hepatic encephalopathy score for diagnosis of minimal hepatic encephalopathy in China. *World J Gastroenterol* 2013;19:8745–8751.
- [49] Tsushima M, Tsushima W, Tsushima V, Lim N, Madrigal E, Jackson C, et al. Use of ImpACT to diagnose minimal hepatic encephalopathy: an accurate, practical, user-friendly internet-based neuropsychological test battery. *Dig Dis Sci* 2013;58:2673–2681.
- [50] Bisiacchi P, Cona G, Tarantino V, Schiff S, Montagnese S, Amodio P, et al. Assessing inter- and intra-individual cognitive variability in patients at risk for cognitive impairment: the case of minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2014;29:945–953.
- [51] Patidar KR, Thacker LR, Wade JB, Sterling RK, Sanyal AJ, Siddiqui MS, et al. Covert hepatic encephalopathy is independently associated with poor survival and increased risk of hospitalization. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1757–1763.
- [52] Nabi E, Thacker LR, Wade JB, Sterling RK, Stravitz RT, Fuchs M, et al. Diagnosis of covert hepatic encephalopathy without specialized tests. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:1384–1389.
- [53] Kircheis G, Hilger N, Haussinger D. Value of critical flicker frequency and psychometric hepatic encephalopathy score in diagnosis of low-grade hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 2014;146:961–969.
- [54] Mina A, Moran S, Ortiz-Olvera N, Mera R, Uribe M. Prevalence of minimal hepatic encephalopathy and quality of life in patients with decompensated cirrhosis. *Hepatol Res* 2014;44:E92–E99.
- [55] Patel AV, Wade JB, Thacker LR, Sterling RK, Siddiqui MS, Stravitz RT, et al. Cognitive reserve is a determinant of health-related quality of life in patients with cirrhosis, independent of covert hepatic encephalopathy and model for end-stage liver disease score. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:987–991.
- [56] Ampuero J, Simon M, Montoliu C, Jover R, Serra MA, Cordoba J, et al. Minimal hepatic encephalopathy and critical flicker frequency are associated with survival of patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2015;149:1483–1489.
- [57] Pratap MV, Benjamin J, Bhushan SM, Mani K, Garg SK, Saraya A, et al. Effect of probiotic VSL#3 in the treatment of minimal hepatic encephalopathy: A non-inferiority randomized controlled trial. *Hepatol Res* 2015;45:880–889.
- [58] Montagnese S, Balistreri E, Schiff S, De Rui M, Angeli P, Zanusi G, et al. Covert hepatic encephalopathy: agreement and predictive validity of different indices. *World J Gastroenterol* 2014;20:15756–15762.
- [59] Thomsen KL, Macnaughtan J, Tritto G, Mookerjee RP, Jalan R. Clinical and pathophysiological characteristics of cirrhotic patients with grade 1 and minimal hepatic encephalopathy. *PLoS One* 2016;11:e0146076.
- [60] Sidhu SS, Goyal O, Parker RA, Kishore H, Sood A. Rifaximin vs. lactulose in treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Liver Int* 2016;36:378–385.
- [61] Singh J, Sharma BC, Maharshi S, Puri V, Srivastava S. Spectral electroencephalogram in liver cirrhosis with minimal hepatic encephalopathy before and after lactulose therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2016;31:1203–1209.
- [62] Weissenborn K, Giewekemeyer K, Heidenreich S, Bokemeyer M, Berding G, Ahl B. Attention, memory, and cognitive function in hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2005;20:359–367.
- [63] Romero-Gomez M, Cordoba J, Jover R, del Olmo JA, Ramirez M, Rey R, et al. Value of the critical flicker frequency in patients with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2007;45:879–885.
- [64] Schiff S, Valenti P, Andrea P, Lot M, Bisiacchi P, Gatta A, et al. The effect of aging on auditory components of event-related brain potentials. *Clin Neurophysiol* 2008;119:1795–1802.
- [65] Weissenborn K, Tillmann HL. HCV encephalopathy – an artefact due to medical care? *J Viral Hepat* 2016;23:580–583.
- [66] Schiff S, Vallesi A, Mapelli D, Orsato R, Pellegrini A, Umiltà C, et al. Impairment of response inhibition precedes motor alteration in

- the early stage of liver cirrhosis: a behavioral and electrophysiological study. *Metab Brain Dis* 2005;20:381–392.
- [67] Amodio P, Cordoba J. Smart applications for assessing minimal hepatic encephalopathy: novelty from the app revolution. *Hepatology* 2013;58:844–846.
- [68] Montagnese S, Schiff S, Turco M, Bonato CA, Ridola L, Gatta A, et al. Simple tools for complex syndromes: a three-level difficulty test for hepatic encephalopathy. *Dig Liver Dis* 2012;44:957–960.
- [69] Montagnese S, Schiff S, De Rui M, Crossey MM, Amodio P, Taylor-Robinson SD. Neuropsychological tools in hepatology: a survival guide for the clinician. *J Viral Hepat* 2012;19:307–315.
- [70] Bajaj JS, Etemadian A, Hafeezullah M, Saeian K. Testing for minimal hepatic encephalopathy in the United States: An AASLD survey. *Hepatology* 2007;45:833–834.
- [71] Weissenborn K, Ennen JC, Schomerus H, Ruckert N, Hecker H. Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2001;34:768–773.
- [72] Seo YS, Yim SY, Jung JY, Kim CH, Kim JD, Keum B, et al. Psychometric hepatic encephalopathy score for the detection of minimal hepatic encephalopathy in Korean patients with liver cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:1695–1704.
- [73] Romero GM, Cordoba J, Jover R, del Olmo J, Fernandez A, Flavia M, et al. Normality tables in the Spanish population for psychometric tests used in the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy. *Med Clin (Barc)* 2006;127:246–249.
- [74] Amodio P, Campagna F, Olianias S, Iannizzi P, Mapelli D, Penzo M, et al. Detection of minimal hepatic encephalopathy: normalization and optimization of the Psychometric Hepatic Encephalopathy Score. A neuropsychological and quantified EEG study. *J Hepatol* 2008;49:346–353.
- [75] Elsass P, Christensen SE, Jorgensen F, Mortensen EL, Vilstrup H. Number connection test and continuous reaction times in assessment of organic and metabolic encephalopathy: a comparative study. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 1984;54:115–119.
- [76] Lauridsen MM, Thiele M, Kimer N, Vilstrup H. The continuous reaction times method for diagnosing, grading, and monitoring minimal/covert hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2013;28:231–234.
- [77] Bajaj JS, Saeian K, Verber MD, Hischke D, Hoffmann RG, Franco J, et al. Inhibitory control test is a simple method to diagnose minimal hepatic encephalopathy and predict development of overt hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2007;102:754–760.
- [78] Amodio P, Schiff S, Del Piccolo F, Mapelli D, Gatta A, Umilta C. Attention dysfunction in cirrhotic patients: an inquiry on the role of executive control, attention orienting and focusing. *Metab Brain Dis* 2005;20:115–127.
- [79] Amodio P, Del Piccolo F, Petteno E, Mapelli D, Angeli P, Iemmolo R, et al. Prevalence and prognostic value of quantified electroencephalogram (EEG) alterations in cirrhotic patients. *J Hepatol* 2001;35:37–45.
- [80] Bajaj JS, Thacker LR, Heuman DM, Fuchs M, Sterling RK, Sanyal AJ, et al. The Stroop smartphone application is a short and valid method to screen for minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2013;58:1122–1132.
- [81] Schiff S, Casa M, Di Caro V, Aprile D, Spinelli G, De Rui M, et al. A low-cost, user-friendly electroencephalographic recording system for the assessment of hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2016;63:1651–1659.
- [82] Montagnese S, Cona G, Schiff S, Maresio G, Gatta A, Merkel C, et al. The hunter and the pianist: two hepatic encephalopathy tales. *J Clin Gastroenterol* 2011;45:563–566.
- [83] Nucci M, Mapelli D, Mondini S. Cognitive Reserve Index questionnaire (CRIq): a new instrument for measuring cognitive reserve. *Aging Clin Exp Res* 2012;24:218–226.
- [84] Bajaj JS, Wade JB, Gibson DP, Heuman DM, Thacker LR, Sterling RK, et al. The multi-dimensional burden of cirrhosis and hepatic encephalopathy on patients and caregivers. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1646–1653.
- [85] Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW. Studies of illness in the aged. The index of the ADL: a standardized measure of biological and psychosocial function. *JAMA* 1963;185:914–919.
- [86] Marchesini G, Bianchi G, Amodio P, Salerno F, Merli M, Panella C, et al. Factors associated with poor health-related quality of life of patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2001;120:170–178.
- [87] Jackson CD, Gram M, Halliday E, Olesen SS, Sandberg TH, Drewes AM, et al. New spectral thresholds improve the utility of the electroencephalogram for the diagnosis of hepatic encephalopathy. *Clin Neurophysiol* 2016;127:2933–2941.
- [88] Romero-Gomez M, Montagnese S, Jalan R. Hepatic encephalopathy in patients with acute decompensation of cirrhosis and acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol* 2015;62:437–447.
- [89] Douglass A, Al MH, Record C. Amino acid challenge in patients with cirrhosis: a model for the assessment of treatments for hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2001;34:658–664.
- [90] Romero-Gomez M, Grande L, Camacho I. Prognostic value of altered oral glutamine challenge in patients with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2004;39:939–943.
- [91] Bersagliere A, Raduazzo ID, Schiff S, Gatta A, Merkel C, Amodio P, et al. Ammonia-related changes in cerebral electrogenesis in healthy subjects and patients with cirrhosis. *Clin Neurophysiol* 2013;124:492–496.