

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

# МИНИМАЛЬНАЯ ПЕЧЕНОЧНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ: КЛИНИЧЕСКИЕ, НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ, НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ МАРКЕРЫ

Кузнецова П.И.<sup>1</sup>, Раскуражев А.А.<sup>1</sup>, Морозова С.Н.<sup>1</sup>, Ловчев И.М.<sup>1</sup>, Новрузбеков М.С.<sup>2</sup>, Танашиян М.М.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ Научный центр неврологии, Москва, Россия

<sup>2</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

## Резюме

Печеночная энцефалопатия на начальных стадиях — сложно диагностируемый клинический феномен, в основе которого лежит накопление аммиака. Симптомы энцефалопатии чрезвычайно разнообразны: от легкого снижения когнитивного статуса и минимальных аффективных расстройств до угнетения сознания и комы на терминальных стадиях заболевания. Однако не всегда тяжесть патологии печени и данные нейрофизиологических и нейровизуализационных исследований коррелируют со степенью выраженности энцефалопатии. Наибольшие трудности при диагностике возникают на начальных этапах заболевания, а вовремя распознанный и установленный диагноз может не только замедлить прогрессирование когнитивного дефицита, характерологических изменений, но и существенно улучшить прогноз пациента.

**Ключевые слова:** печеночная энцефалопатия; аммиак; МРТ головного мозга; марганец; базальные ганглии.

**Для цитирования:** Кузнецова П.И., Раскуражев А.А., Морозова С.Н., Ловчев И.М., Новрузбеков М.С., Танашиян М.М. Минимальная печеночная энцефалопатия: клинические, нейрофизиологические, нейровизуализационные маркеры. *Российский неврологический журнал*. 2023;28(5):21–27. DOI 10.30629/2658-7947-2023-28-5-21-27

**Для корреспонденции:** Кузнецова Полина Игоревна, e-mail: angioneurology0@gmail.com

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование выполнено без финансовой поддержки.

## Информация об авторах

Кузнецова П.И., <https://orcid.org/0000-0002-4626-6520>; e-mail: angioneurology0@gmail.com

Раскуражев А.А., <https://orcid.org/0000-0003-0522-767X>; e-mail: rasckey@live.com

Морозова С.Н., <https://orcid.org/0000-0002-9093-344X>; e-mail: morozova@neurology.ru

Ловчев И.М., <https://orcid.org/0000-0003-3282-2116>; e-mail: lovchevim@rambler.ru

Новрузбеков М.С., <https://orcid.org/0000-0002-6362-7914>; e-mail: nms@transpl.moscow

Танашиян М.М., <https://orcid.org/0000-0002-5883-8119>; e-mail: M\_Tanashyan2004@mail.ru

## MINIMAL HEPATIC ENCEPHALOPATHY: CLINICAL, NEUROPHYSIOLOGICAL, NEUROIMAGING MARKERS

Kuznetsova P.I.<sup>1</sup>, Raskurazhev A.A.<sup>1</sup>, Morozova S.N.<sup>1</sup>, Lovchev I.M.<sup>1</sup>, Novruzbekov M.S.<sup>2</sup>, Tanashyan M.M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Research Center of Neurology, Moscow, Russia

<sup>2</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

## Abstract

Hepatic encephalopathy in the initial stages is a diagnostically challenging clinical phenomenon, based on the accumulation of ammonia. Symptoms of encephalopathy are extremely varied: from a slight cognitive decrease and minimal affective disorders to disorders of consciousness and coma in the terminal stages. However, the severity of liver pathology and neurophysiological and neuroimaging data do not always correlate with the severity of encephalopathy. The greatest difficulties in diagnosis arise at the initial stage of the disease, and a timely recognized and established diagnosis can not only slow down the progression of cognitive deficits and characterological changes, but also significantly improve the patient's prognosis.

**Key words:** hepatic encephalopathy; ammonia; brain MRI; manganese; basal ganglia.

**For citation:** Kuznetsova P.I., Raskurazhev A.A., Morozova S.N., Lovchev I.M., Novruzbekov M.S., Tanashyan M.M. Minimal hepatic encephalopathy: clinical, neurophysiological, neuroimaging markers. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2023;28(5):21–27. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2023-28-5-21-27

**For correspondence:** Kuznetsova Polina I., e-mail: angioneurology0@gmail.com

**Conflict of interest.** The authors declare there is no conflict of interest.

**Acknowledgements.** The study had no sponsorship.

## Information about authors

Kuznetsova P.I., <https://orcid.org/0000-0002-4626-6520>; e-mail: angioneurology0@gmail.com

Raskurazhev A.A., <https://orcid.org/0000-0003-0522-767X>; e-mail: rasckey@live.com

Morozova S.N., <https://orcid.org/0000-0002-9093-344X>; e-mail: morozova@neurology.ru

Lovchev I.M., <https://orcid.org/0000-0003-3282-2116>; e-mail: lovchevim@rambler.ru

**Сокращения:** ГАМК — гамма-аминомасляная кислота; ГЭБ — гематоэнцефалический барьер; ПЭ — печеночная энцефалопатия; ЭЭГ — электроэнцефалограмма; Gln — глутамин; Mn — марганец.

Печеночная энцефалопатия (ПЭ) — это комплекс потенциально обратимых нейропсихиатрических симптомов, связанный с нарушением функции печени. Диагностика начальных стадий заболевания нередко затруднена и ошибочна [1]. ПЭ возникает в результате двух ведущих механизмов: вследствие нарушения детоксикационной функции печени (циррозы, острые и хронические гепатиты, неалкогольная жировая дистрофия печени и др.), а также на фоне портосистемного шунтирования, которое ведет к гипераммониемии и нейровоспалению. Ландшафт клинических проявлений ПЭ варьирует от легкого когнитивного снижения и минимальных аффективных расстройств до угнетения сознания и комы на терминальных стадиях заболевания. Однако не всегда тяжесть патологии печени и лабораторные показатели коррелируют со степенью выраженности энцефалопатии.

Впервые обратил внимание на возможную корреляцию между болезнью печени и изменением настроения еще Гиппократ (460–371 до н.э.) — он описал связь между желтухой и остро развившимся девиантным поведением пациента. В XVIII в. появились сообщения о психической дисфункции, которая возникает на фоне цирроза печени. Первое описание ПЭ было сделано Д.Б. Морганьи (1682–1771) — профессором теоретической медицины в Падуе (Италия). Он представил случай заболевания у дворянина из Венеции, который злоупотреблял алкоголем в прошлом: у мужчины развился асцит и несколько эпизодов психомоторного возбуждения, затем появились длительные периоды сонливости и бреда, через некоторое время пациент скончался, а при аутопсии Морганьи обнаружил выраженные изменения в структурах печени.

Прорыв в понимании патогенеза ПЭ произошел в результате исследований М. Нанп и соавт. (1893), которые показали, что у собак, перенесших экспериментальное портокавальное шунтирование, в течение 10–40 дней после операции развиваются неврологические, в том числе поведенческие изменения — раздражительность, агрессивность, атаксия, судороги и кома. Помимо этого, было указано, что симптомы драматически усугублялись на фоне диеты с высоким содержанием мяса; напротив, при кормлении собак преимущественно углеводной пищей столь быстрого развития негативных симптомов отмечено не было. Авторы назвали это

заболевание «энцефалитом» и связали его с «синдромом мясной интоксикации» [2]. Таким образом был достигнут значительный прогресс в понимании взаимоотношений между печенью и головным мозгом.

В дальнейшем работы по изучению роли заболеваний печени были продолжены S. Sherlock (1954), которая впервые ввела термин «портально-системная энцефалопатия» с объединением широкого спектра проявлений как поведенческих, так и неврологических расстройств. Кроме того, она подтвердила важную роль гипераммониемии в патофизиологии заболевания, а также роль кишечной микробиоты, которую можно модулировать с помощью антибиотиков (на тот момент — тетрациклинового ряда), чтобы обратить вспять нейропсихиатрические симптомы и значительно улучшить функциональный статус пациента [3].

Определенный вклад в понимание генеза ПЭ сделали L. Rikkers и соавт., описавшие существование субклинического состояния ПЭ, при котором, несмотря на отсутствие явных симптомов, у пациента наблюдаются когнитивные нарушения. Затем B.G. Parsons-Smith и соавт. обнаружили, что у около 40% стационарных пациентов с циррозом печени выявляются отклонения в ЭЭГ, однако в то время они не придали важности этим данным. Позднее появился термин «латентная», или «субклиническая» ПЭ, которая спустя некоторое время была названа «минимальной» в связи с опасениями, что термин «субклиническая» может вызвать ложное представление о том, что это состояние тривиально и не нуждается в тщательном наблюдении и коррекции даже на этапе начальных проявлений [4].

**Клинические проявления.** Наибольшие трудности при диагностике ПЭ возникают на начальной стадии заболевания. Клиническая картина ПЭ может быть весьма вариабельна и иметь множество минимальных признаков, которые лишь в совокупности могут навести клинициста на подозрение о текущем соматическом процессе. Разнообразие этих симптомов может начинаться с изменений в познавательной сфере, когда пациент не только теряет интерес к окружающим, но и в целом сужается круг его повседневных занятий. Все это приводит к постепенному снижению интеллекта, что может длительный период оставаться субклиническим в зависимости от когнитивного резерва пациента.

Наряду с редукцией когнитивной сферы развивается акцентуация личности — гиперболизированы черты характера, которые в прежнее время оставались скомпенсированы уровнем образования, воспитания, социальными нормами; появляется

избирательная уязвимость в отношении определенных психогенных воздействий. Зачастую родственники начинают обращать внимание на избыточно эмоциональную несоразмерную реакцию на обычный стимул, болезненное восприятие критики и в целом изменение характера и привычных моделей поведения. При прогрессировании ПЭ ограничивается круг социальных контактов и ежедневной активности пациента. Стадии печеночной энцефалопатии приведены в табл. 1.

По мере прогрессирования заболевания постепенно присоединяются двигательные расстройства: гиперрефлексия, патологические рефлексы, астериксис — условно специфический симптом при ПЭ [6]. Проявления ПЭ различаются не только у разных пациентов в дебюте заболевания, но и по динамике и скорости нарастания симптомов, обусловленные индивидуальными особенностями личности. Важным является также отсутствие связи между тяжестью цирроза печени и степенью ПЭ. Клинически и лабораторно скомпенсированные заболевания печени могут уже вызывать отклонения в электроэнцефалограмме, что легло в основу концепции о «минимальной ПЭ».

В литературе широко освещается распространенность психических расстройств при циррозе печени. Так, по данным J.K. Peng и соавт., депрессия и тревога встречаются в 4,5–64% и 14–45% случаев соответственно [7]. Наиболее распространенные причины цирроза печени включают расстройства, связанные с употреблением алкоголя (приблизительно 45% всех случаев цирроза), неалкогольную жировую болезнь печени (26%) и гепатит С (41%). Пациенты с циррозом печени испытывают такие симптомы, как мышечные судороги (по типу крампи) (приблизительно 64%), зуд (39%), плохое качество сна (63%) и сексуальную дисфункцию (53%). Медиана времени выживания после развития ПЭ и асцита составляет 0,92 и 1,1 года соответственно [8].

Цирроз печени связан с множеством медицинских и психосоциальных факторов, которые могли бы объяснить распространенность тревожных и депрессивных расстройств в этой когорте пациентов. Однако связь между ПЭ, тревогой и депрессией по-прежнему остается противоречивой; некоторые исследования подтверждают наличие ассоциации между ПЭ и депрессией, в то время как другие пришли к выводу, что это два отдельных состояния, не связанных друг с другом [9, 10]. Помимо аффективных расстройств при хронических заболеваниях печени широко распространены также нарушения сна — 60 до 80% пациентов с ПЭ сообщают о бессоннице, трудностях при засыпании, отсутствии полноценного ощущения отдыха после сна, сокращении времени фазы сна с быстрыми движениями глаз, синдроме беспокойных ног, а также чрезмерной дневной сонливости, которая приводит к инверсии сна — одному из симптомов минимальной ПЭ. Среди факторов, способствующих диссомнии, выделяют дисбаланс циркадных ритмов из-за изменения метаболизма мелатонина [11].

Таблица 1

Симптомы и стадии печеночной энцефалопатии [5]

|     |                                                                                                            |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| I   | Снижение внимания<br>Трудности при концентрации<br>Эйфория или тревога<br>Нарушение сложения или вычитания |
| II  | Вялость или апатия<br>Изменение личности<br>Дезориентация во времени<br>Неадекватное поведение             |
| III | Патологическая сонливость<br>Дезориентация в пространстве и времени                                        |
| IV  | Кома                                                                                                       |

Table 1

Symptoms and stages of hepatic encephalopathy [5]

|     |                                                                                                            |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| I   | Decreased attention<br>Difficulty concentrating<br>Euphoria or anxiety<br>Addition or subtraction disorder |
| II  | Lethargy or apathy<br>Personality change<br>Disorientation in time<br>Inappropriate behavior               |
| III | Pathological drowsiness<br>Disorientation in space and time                                                |
| IV  | Coma                                                                                                       |

Печень играет центральную роль в метаболизме мелатонина, поскольку он преимущественно метаболизируется цитохромом P450 [12]. Нормальный ритм выработки мелатонина нарушается из-за изменения его клиренса при дисфункции печени [13]. Причина этого нарушения до конца неясна, но может быть связана со снижением печеночного кровотока и конкуренцией с билирубином во внутрипеченочной транспортной системе. У пациентов с патологией печени наблюдается повышенный уровень мелатонина в дневное время и отсроченное наступление пиковой концентрации мелатонина в ночное время [14]. Важно отметить, что дерегуляция метаболизма мелатонина наблюдалась у пациентов и с минимальной ПЭ, что подчеркивает значимость данного симптома в диагностике субклинических проявлений. J. Cordoba и соавт. показали восстановление циркадных ритмов и цикличности выработки мелатонина у пациентов, перенесших трансплантацию печени, что дает дополнительные доказательства роли дисфункции печени в нарушении метаболизма мелатонина [15]. Другой возможной причиной трудностей при засыпании является нарушение регуляции внутренней температуры тела. Наступление сна зависит от понижения внутренней температуры тела посредством механизмов терморегуляции [16]. Дистальная/проксимальная температура кожи и ее градиент являются надежными предикторами латентного периода сна — чем больше периферическая вазодилатация, тем короче время, необходимое для засыпания [17]. У пациентов с патологией печени отмечена более высокая проксимальная температура и значительно более низкий уровень градиента, чем у здоровых людей, и эти изменения коррелируют с инверсией сна [18].

**Патогенез печеночной энцефалопатии.** ПЭ развивается вследствие сочетания различных патофизиологических механизмов, таких как воспаление, окислительный стресс, нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера, проникновения нейротоксинов, нарушение метаболических процессов в веществе головного мозга.

Аммиак — конечный продукт обмена белков в организме, обладая нейротоксическими, цитотоксическими, гепатотоксическими свойствами, является основным патогенетическим фактором в развитии ПЭ. Наибольшая часть аммиака образуется при реакциях дезаминирования аминокислот в печени, часть аммиака участвует в синтезе глутамина астроцитами и скелетными мышцами. В норме аммиак также образуется в почках и мышцах (с образованием глутамина при участии глутаминсинтетазы). При саркопении, которая часто сопутствует заболеваниям печени (из-за низкобелковой диеты), дополнительно снижается детоксикационная функция мышечной массы, что ведет к нарастанию гипераммониемии. Астроциты принимают участие в детоксикации аммония синтезом глутамина, при дерегуляции этих механизмов развивается повышение лактата, окислительного стресса и нарушение работы митохондрий [19]. Влиянию аммиака подвержена и микроглия, в которой вызывается воспалительная реакция, способствующая развитию отека мозга [20, 21]. Высокие концентрации аммиака приводят к смещению рН и развитию алкалоза, который в свою очередь увеличивает сродство гемоглобина к кислороду, накоплению  $\text{CO}_2$  и развитию гипоксемии, к которой наиболее чувствительны нейроны головного мозга.

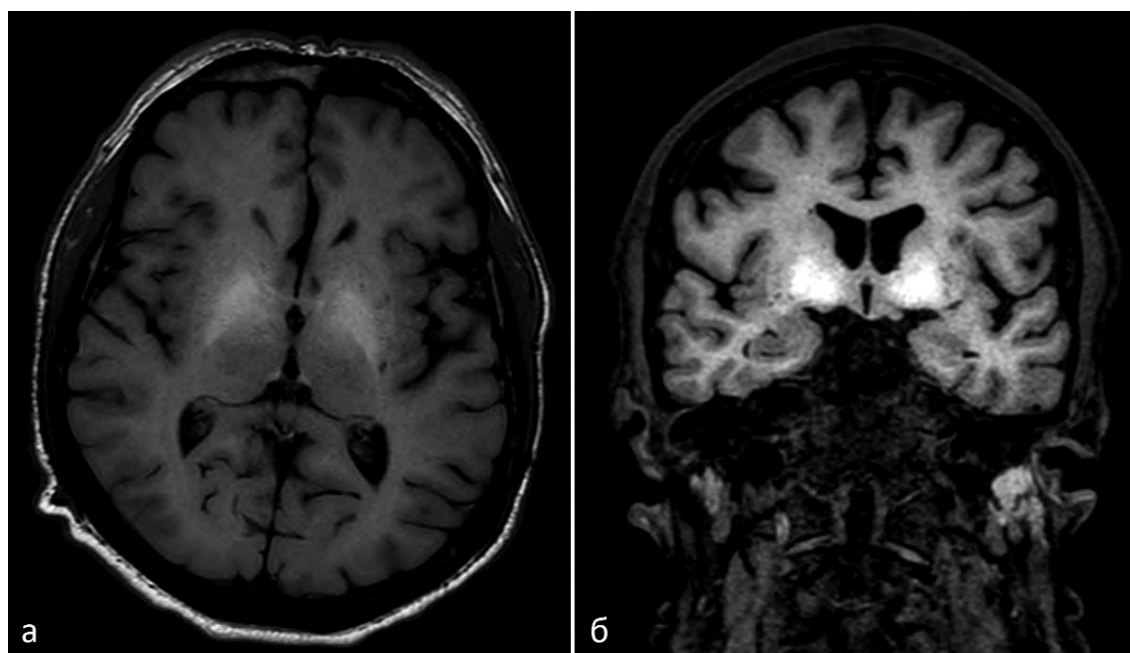
Помимо аммиака в патогенез развития ПЭ вносит свой вклад марганец (Mn), являющийся кофактором в метаболизме углеводов, белков и липидов: карбоксилазы, аргиназы (связывание токсичного аммиака), дипептидазы, фосфатазы, оксидазы и т.д. В плазме он существует в двухвалентной ( $\text{Mn}^{+2}$ ) и трехвалентной ( $\text{Mn}^{+3}$ ) формах и путем рецептор-опосредованного эндоцитоза может транспортироваться через гематоэнцефалический барьер и накапливаться в веществе мозга. Длительная экспозиция Mn в головном мозге ведет к снижению в структурах бледного шара гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в результате воздействия на глутаминдекарбоксилазу (фермент, регулирующий синтез ГАМК). Накопление в глубоких отделах вещества мозга парамагнитного вещества связывают не только непосредственно с марганцевой интоксикацией, но и с изменением метаболизма астроцитов, в которых усиливается ферментная активность для обезвреживания аммиака [22]. Отложения Mn были описаны как кофактор развития ПЭ. Исследования, свидетельствующие о снижении (регрессе) гиперинтенсивности в области базальных ганглиев, наблюдаемом при МРТ головного мозга на фоне трансплантации печени, подтверждают гипотезу о накоплении Mn как парамагнитного вещества. Однако сведения о том, что накопление его в результате профессиональных или токсических воздействий не разрешается в столь быстрые сроки

и столь эффективно, как при ПЭ, позволяет предположить, что это более сложный и динамический процесс, требующий дальнейшего изучения [23].

**Диагностика печеночной энцефалопатии.** Почти половина случаев развития цирроза диагностируется лишь после развития развернутой клинической картины энцефалопатии, асцита, кровотечения из расширенных вен пищевода, что обуславливает актуальность настороженности среди клиницистов на начальных проявлениях. Минимальная ПЭ, также известная как латентная или субклиническая ПЭ, сложно диагностируется стандартными клиническими обследованиями, однако ведет к социальной дезадаптации, влияет на качество жизни и способность выполнять сложные задачи, например такие, как вождение автомобиля. Отсутствие явных клинических признаков ПЭ является краеугольным камнем в диагностике минимальной ПЭ, и диагноз может быть установлен только при детальном обследовании, оценке анамнестических данных, неврологического статуса, когнитивных функций. Нейропсихологические особенности минимальной ПЭ указывают на расстройство управляющих функций, особенно избирательного внимания и скорости переключения с одного вида деятельности на другой.

В настоящий момент нет «золотого стандарта» методов диагностики минимальной ПЭ. Нейровизуализационные данные, такие как однофотонная эмиссионная компьютерная томография, позитронно-эмиссионная томография, а также МРТ, могут помочь в выявлении изменений мозгового кровотока, метаболизма и структур головного мозга у пациентов с минимальной ПЭ, однако эти нарушения не всегда отражают степень патологического процесса и не всегда коррелируют с клиническими признаками.

Электроэнцефалограмма (ЭЭГ) давно используется для диагностики ПЭ. В 1950-е годы монотонные медленные волны впервые наблюдались в лобных областях ЭЭГ у больных с минимальными проявлениями ПЭ. Последующие наблюдения показали, что постепенное замедление активности ЭЭГ от альфа-диапазона (8–13 Гц) к тета-диапазону (4–7 Гц) и дельта-диапазону (1–4 Гц) до конечных изоэлектрических показателей при прогрессирующей стадии может являться диагностическим критерием при постановке диагноза ПЭ [24, 25]. В ретроспективном анализе R. Koul и соавт. результатов ЭЭГ 151 пациента (средний возраст 48 лет) с ПЭ и исходов трансплантации печени были получены данные, указывающие на связь между измененным паттерном ЭЭГ и функционально более плохим исходом после операции [26]. В литературе описаны исследования пациентов с ПЭ в сравнении со здоровыми испытуемыми, где авторы сходятся во мнении, что замедление основного ритма от альфа- к тета-диапазону при соответствующей клинической картине может быть интерпретировано как объективный показатель ПЭ. Средняя доминирующая частота альфа-ритма пациентов с ПЭ 1-й степени находилась в пределах нормы. Авторы пришли к выводу, что анализ ЭЭГ,



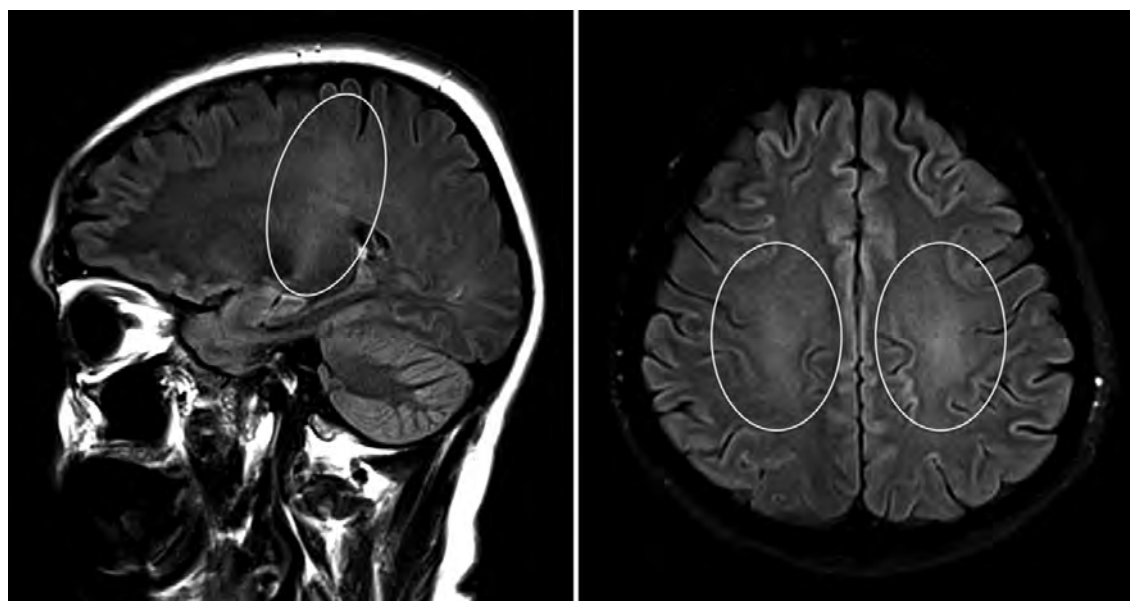
**Рис. 1.** МРТ головного мозга в режиме T1SE в аксиальной проекции (а) и T1MPRAGE в коронарной проекции (б) у пациента (56 лет) с циррозом печени и формированием портальной гипертензии. Обращает на себя внимание диффузное повышение интенсивности МР-сигнала симметрично билатерально от бледных шаров

**Fig. 1.** MRI of the brain in T1SE mode in the axial projection (a) and T1MPRAGE in the coronal projection (b) in a patient (56 years old) with liver cirrhosis and the formation of portal hypertension. Noteworthy is the diffuse increase in the intensity of the MRI signal symmetrically bilateral from the globus pallidus

основанный на параметрах средней доминантной частоты и относительной мощности дельта- и тета-диапазона, подходит для объективизации ПЭ не только на развернутой стадии, но и при минимальных признаках [27].

У пациентов с ПЭ уровень Мп повышается в плазме и, проникая через гематоэнцефалический барьер

(ГЭБ), вызывает реактивный глиоз и избирательную гибель нейронов в структурах базальных ганглиев. Эти эффекты более заметны в области бледного шара (особенно в медиальном сегменте), черной субстанции и, в меньшей степени, в полосатом теле [28]. Эта избирательная уязвимость структур базальных ганглиев объясняет развитие умеренного синдрома



**Рис. 2.** МРТ головного мозга (пациент 58 лет), режим FLAIR: а — сагиттальная плоскость; б — аксиальная плоскость на уровне семиовальных центров. Отмечается симметричное диффузное повышение МР-сигнала от кортикоспинальных трактов (овалы) на уровне внутренних капсул (а) и семиовальных центров (б)

**Fig. 2.** MRI of the brain (patient 58 years old), FLAIR mode: a — sagittal plane; б — axial plane at the level of the semioval centers. There is a symmetrical diffuse increase in the MR signal from the corticospinal tracts (ovals) at the level of the internal capsules (a) and the semioval centers (b)

паркинсонизма (появление брадикинезии, ригидности) при ПЭ. Паркинсоноподобные проявления при минимальной ПЭ можно отличить от идиопатической болезни Паркинсона по отсутствию постуральных нарушений, тремора покоя (при ПЭ чаще диагностируется астериксис) и слабой реакции или ее отсутствию на терапию препаратами леводопы. Эти различия объясняются тем, что марганец вызывает паллидарную дегенерацию, меньше затрагивая при этом nigrostriарную систему, в отличие от болезни Паркинсона, при которой преимущественно повреждаются дофаминергические нейроны компактной части черной субстанции [29].

При МРТ головного мозга у 90% пациентов с циррозом печени обнаруживается повышенная интенсивность МР-сигнала в режиме T1 от бледных шаров, однако эти изменения не всегда отражают степень и тяжесть клинических проявлений ПЭ (рис. 1). Так, пациенты с циррозом печени без клинических, нейропсихологических или нейрофизиологических признаков ПЭ могут демонстрировать серьезные изменения интенсивности сигнала, и наоборот, пациенты с выраженными признаками энцефалопатии обнаруживают лишь незначительные изменения интенсивности сигнала [30].

Еще одним нейровизуализационным маркером, описанным при ПЭ, является высокая интенсивность сигнала вдоль кортикоспинального тракта (или около него) на FLAIR-взвешенных изображениях, схожая с иногда наблюдаемыми изменениями в случаях бокового амиотрофического склероза (рис. 2) [31].

В литературе также описаны изменения вещества головного мозга при ПЭ в режиме DWI (повышение интенсивности сигнала) и на карте измеряемого коэффициента диффузии (ИКД-карте) (понижение сигнала), доказывающие наличие цитотоксического отека, что коррелирует со степенью тяжести ПЭ при нейропсихологическом обследовании [32]. Наряду со стандартными МРТ-последовательностями, для изучения изменений при ПЭ используют также более современные и сложные методики, среди которых наибольший интерес представляет МР-спектроскопия [33]. Анализ большого количества работ показал, что наиболее значимым для диагностики ПЭ является обнаружение увеличения концентрации глутамина (Gln) и глутамата в теменных долях и компенсаторное снижение холина и миоинозитола в этих областях; кроме того, существуют данные о наличии корреляции изменения концентрации Glx со степенью тяжести ПЭ [34–36].

**Заключение.** Минимальная ПЭ — сложно диагностируемый клинический полиморфный синдром, характеризующийся набором неспецифических симптомов. Тем не менее вовремя распознанный и установленный диагноз может не только замедлить прогрессирование когнитивного дефицита, других психических изменений, социальной дезадаптации, но и своевременно начать лечение. Одной из характерных особенностей минимальной ПЭ является частая диссоциация клинических и лабораторно-инструментальных феноменов,

когда легкие церебральные расстройства возникают при отсутствии значительных биомаркерных сдвигов.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование выполнено без финансовой поддержки.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lu K., Zimmermann M., Görg B., Bidmon H.J., Biermann B. et al. Hepatic encephalopathy is linked to alterations of autophagic flux in astrocytes. *EBioMedicine*. 2019;48:539–553. doi:10.1016/j.ebiom.2019.09.058
2. Hahn M., Massen O., Nencki M., Pavlov I. Die Eck'sche fistel zwischen der unteren hohlvene und der pfortader und ihre folgen für den organismus. *Arch Exp Pathol Pharm*. 1893;32:161–210.
3. Sherlock S., Summerskill W.H.J., White L.P., Phear E.A. Portal-systemic encephalopathy. Neurological complications of liver disease. *Lancet*. 1954;267:453–457.
4. Amodio P. Hepatic encephalopathy: historical remarks. *J Clin Exp Hepatol*. 2015;5(Suppl 1):S4–6. doi: 10.1016/j.jceh.2014.12.005
5. Córdoba J. New assessment of hepatic encephalopathy. *J Hepatol*. 2011;54(5):1030–40. doi: 10.1016/j.jhep.2010.11.015
6. Кузнецова П.И., Танашян М.М., Корнилова А.А. Токсическая энцефалопатия при истинной полицитемии (клинический случай). *Бюллетень сибирской медицины*. 2019;18(4):249–255. [Kuznetsova P.I., Tanashyan M.M., Kornilova A.A. Toxic encephalopathy in polycythemia vera (clinical case). *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019;18(4):249–255. (In Russ)]. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-249-255>
7. Peng J.K., Hepgul N., Higginson I.J., Gao W. Symptom prevalence and quality of life of patients with end-stage liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Palliat Med*. 2019;33(1):24–36. doi: 10.1177/0269216318807051
8. Tapper E.B., Parikh N.D. Diagnosis and Management of Cirrhosis and Its Complications: A Review. *JAMA*. 2023;329(18):1589–1602. doi: 10.1001/jama.2023.5997
9. Xiao G., Ye Q., Han T., Yan J., Sun L., Wang F. Study of the sleep quality and psychological state of patients with hepatitis B liver cirrhosis. *Hepatol Res*. 2018;48(3):E275–E282. doi: 10.1111/hepr.12981
10. Eftekar M. The association between hepatic encephalopathy/minimal hepatic encephalopathy and depressive and anxiety disorders: a systematic review. *Australas Psychiatry*. 2020;28(1):61–65. doi: 10.1177/1039856219875054
11. Shah N.M., Malhotra A.M., Kaltsakas G. Sleep disorder in patients with chronic liver disease: a narrative review. *J Thorac Dis*. 2020;12(Suppl 2):S248–S260. doi: 10.21037/jtd-cus-2020-012
12. Hardeland R. Melatonin metabolism in the central nervous system. *Curr Neuropharmacol*. 2010;8(3):168–81. doi: 10.2174/157015910792246244
13. Chojnacki C., Wachowska-Kelly P., Błasiak J., Reiter R.J., Chojnacki J. Melatonin secretion and metabolism in patients with hepatic encephalopathy. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28(2):342–7. doi: 10.1111/jgh.12055
14. Velissaris D., Karamouzos V., Polychronopoulos P., Karanikolas M. Chronotypology and melatonin alterations in minimal hepatic encephalopathy. *J Circadian Rhythms*. 2009;7:6. doi: 10.1186/1740-3391-7-6
15. Cordoba J., Steindl P., Blei A.T. Melatonin arrhythmia is corrected after liver transplantation. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(7):1862–3. doi: 10.1038/ajg.2009.171
16. Harding E.C., Franks N.P., Wisden W. The Temperature Dependence of Sleep. *Front Neurosci*. 2019;13:336. doi: 10.3389/fnins.2019.00336
17. Kräuchi K., Cajochen C., Werth E., Wirz-Justice A. Warm feet promote the rapid onset of sleep. *Nature*. 1999;401(6748):36–7. doi: 10.1038/43366

18. Garrido M., Saccardo D., De Rui M., Vettore E., Verardo A., Carraro P., Di Vito Francesco N., Mani A.R., Angeli P., Bolognesi M., Montagnese S. Abnormalities in the 24-hour rhythm of skin temperature in cirrhosis: Sleep-wake and general clinical implications. *Liver Int.* 2017;37(12):1833–1842. doi: 10.1111/liv.13525
19. Bosoi C.R., Rose C.F. Oxidative stress: a systemic factor implicated in the pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis.* 2013;28:175–8.
20. Jayakumar A.R., Norenberg M.D. Hyperammonemia in Hepatic Encephalopathy. *J Clin Exp Hepatol.* 2018;8(3):272–280. doi: 10.1016/j.jceh.2018.06.007
21. Chen Z., Ruan J., Li D., Wang M., Han Z., Qiu W., Wu G. The Role of Intestinal Bacteria and Gut-Brain Axis in Hepatic Encephalopathy. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;10:595759. doi: 10.3389/fcimb.2020.595759
22. Perazzo J.C., Tallis S., Delfante A., Souto P.A., Lemberg A., Eizayaga F.X., Romay S. Hepatic encephalopathy: An approach to its multiple pathophysiological features. *World J Hepatol.* 2012;4(3):50–65. doi: 10.4254/wjh.v4.i3.50
23. Josephs K.A., Ahlskog J.E., Klos K.J., Kumar N., Fealey R.D., Trenerry M.R., Cowl C.T. Neurologic manifestations in welders with pallidal MRI T1 hyperintensity. *Neurology.* 2005;64(12):2033–9. doi: 10.1212/01.WNL.0000167411.93483.A1
24. Kaplan P.W., Rossetti A.O. EEG patterns and imaging correlations in encephalopathy: encephalopathy part II. *J Clin Neurophysiol.* 2011;28(3):233–51. doi: 10.1097/WNP.0b013e31821c33a0
25. Karanfilian B.V., Park T., Senatore F., Rustgi V.K. Minimal Hepatic Encephalopathy. *Clin Liver Dis.* 2020;24(2):209–218. doi: 10.1016/j.cld.2020.01.012
26. Koul R., Maiwall R., Ramalingam A., Kumar S., Dhamija R.M., Pamecha V., Sarin S.K. Role of EEG in Predicting Outcome of Hepatic Encephalopathy Patients. *Neurodiagn J.* 2020;60(4):272–288. doi: 10.1080/21646821.2020.1824959
27. Montagnese S., Balistreri E., Schiff S., De Rui M., Angeli P., Zanus G., Cillo U., Bombonato G., Bolognesi M., Sacerdoti D., Gatta A., Merkel C., Amodio P. Covert hepatic encephalopathy: agreement and predictive validity of different indices. *World J Gastroenterol.* 2014;20(42):15756–62. doi: 10.3748/wjg.v20.i42.15756
28. Rose C., Butterworth R.F., Zayed J., Normandin L., Todd K., Michalak A., Spahr L., Huet P.M., Pomier-Layrargues G. Manganese deposition in basal ganglia structures results from both portal-systemic shunting and liver dysfunction. *Gastroenterology.* 1999;117(3):640–4. doi: 10.1016/s0016-5085(99)70457-9
29. Olanow C.W. Manganese-induced parkinsonism and Parkinson's disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2004;1012:209–23. doi: 10.1196/annals.1306.018
30. Rovira A., Alonso J., Córdoba J. MR imaging findings in hepatic encephalopathy. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008;29(9):1612–21. doi: 10.3174/ajnr.A1139
31. Cheong I., Marjańska M., Deelchand D.K., Eberly L.E., Walk D., Öz G. Ultra-High Field Proton MR Spectroscopy in Early-Stage Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Neurochem Res.* 2017;42(6):1833–1844. doi: 10.1007/s11064-017-2248-2
32. Lim C.G., Hahm M.H., Lee H.J. Hepatic encephalopathy on magnetic resonance imaging and its uncertain differential diagnoses: a narrative review. *J Yeungnam Med Sci.* 2023;40(2):136–145. doi: 10.12701/jyms.2022.00689
33. Chavarria L., Cordoba J. Magnetic resonance imaging and spectroscopy in hepatic encephalopathy. *J Clin Exp Hepatol.* 2015;5(Suppl 1):S69–74. doi: 10.1016/j.jceh.2013.10.001
34. Zeng G., Penninkilampi R., Chaganti J., Montagnese S., Brew B.J., Danta M. Meta-analysis of magnetic resonance spectroscopy in the diagnosis of hepatic encephalopathy. *Neurology.* 2020;94(11):e1147–e1156. doi: 10.1212/WNL.00000000000008899
35. Никонов Е.Л., Аксенов В.А. Печеночная энцефалопатия. *Доказательная гастроэнтерология.* 2017;6(4):25–31. [Nikonov E.L., Aksenov V.A. Hepatic encephalopathy. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology.* 2017;6(4):25–31. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/dokgastro20176425-31>
36. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С., Жигалова С.Б., Кищенко Е.А., Манукьян Г.В., Трухманов А.С., Маев И.В., Тихонов И.Н., Деева Т.А. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению фиброза и цирроза печени и их осложнений. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2021;31(6):56–102. [Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Zharkova M.S., Zhigalova S.B., Kitsenko E.A., Manukyan G.V., Trukhmanov A.S., Maev I.V., Tikhonov I.N., Deeva T.A. Clinical Recommendations of the Russian Scientific Liver Society and Russian Gastroenterological Association on Diagnosis and Treatment of Liver Fibrosis, Cirrhosis and Their Complications. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2021;31(6):56–102. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-6-56-102>

Поступила 27.01.2023  
Принята к печати 08.06.2023