

VILNIAUS UNIVERSITETAS

Ilona
SAVLAN

KOMPIUTERIZUOTO INHIBICINIO KONTROLĖS
IR LABORATORINIŲ TESTŲ VERTĖ NUSTATANT
MINIMALIĄ HEPATINĘ ENCEFALOPATIJĄ

D A K T A R O D I S E R T A C I J A

BIOMEDICINOS MOKSLAI, MEDICINA (06 B)

Vilnius, 2014

Disertacija rengta 2006–2013 m. Vilniaus universitete

Mokslinis vadovas:

prof. dr. habil. **Jonas Valantinas**

(Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06 B)

Konsultantas:

prof. dr. habil. **Kęstutis Strupas**

(Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06 B)

TURINYS

SANTRUMPOS	5
1. ĮVADAS	7
1.1. Darbo aktualumas	7
1.2. Darbo tikslas	8
1.3. Darbo uždaviniai	8
1.4. Mokslinė darbo reikšmė ir naujumas	8
1.5. Ginamieji teiginiai	9
2. LITERATŪROS APŽVALGA	10
2.1. Kognityviniai sutrikimai sergant lėtiniu hepatitu	10
2.2. Hepatinės encefalopatijos nomenklatūra	11
2.3. Minimalios hepatinės encefalopatijos aktualumas	13
2.4. Hepatinės encefalopatijos patogenezė	14
2.4.1. Amoniaکو reikšmė hepatinei encefalopatijai išsivystyti	14
2.4.2. GABA teorija	15
2.4.3. Neurosteroidų reikšmė	16
2.4.4. Uždegimas ir hepatinė encefalopatija	16
2.4.5. Oksidacinis stresas	17
2.4.6. Glutamato-NO-cGMP kelias	17
2.4.7. Manganas	18
2.4.8. Minimali hepatinė encefalopatija ir žarnyno mikroflora	18
2.5. Minimalios hepatinės encefalopatijos diagnostika	18
2.5.1. Amoniako tyrimo aktualumas	19
2.5.2. Citokinų (IL-6, IL-18) tyrimas	20
2.5.3. cGMP	21
2.5.4. 3-nitrotirozino reikšmė	22
2.5.5. Psichometriniai testai (PHES testų rinkinys)	22
2.5.6. Kompiuterizuoti psichometriniai testai	23
2.5.7. Kiti minimalios hepatinės encefalopatijos diagnostikos būdai	25

3. TYRIMO METODIKA	28
3.1. Tiriamieji asmenys	28
3.2. Tyrimo eiga	29
3.3. Laboratoriniai kraujo tyrimai	30
3.4. Psichometriniai testai (PHES testų rinkinys)	33
3.5. Kompiuterizuotas inhibicinis kontrolės testas	41
3.6. Statistinės analizės metodai	42
4. REZULTATAI	43
4.1. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal amžių, lytį ir mokymosi trukmę	43
4.2. Lėtinio hepatito ir kepenų cirozės grupių palyginimas	45
4.3. Lėtinio hepatito grupių palyginimas	51
4.4. Kepenų cirozės grupių palyginimas	58
4.5. Skirtingos kognityvinės būklės pacientų grupių palyginimas, kai PHES balų skaičius <-4	64
4.6. Skirtingos kognityvinės būklės pacientų grupių palyginimas, kai PHES balų skaičius <-8	68
5. REZULTATŲ APITARIMAS	72
5.1. Amžiaus, lyties ir mokymosi trukmės, etiologinių veiksnių, fibrozės koreliacija su kognityviniais sutrikimais sergant lėtinėmis kepenų ligomis	72
5.2. Kompiuterizuoto inhibicinio kontrolės testo rodiklių vertė nustatant lėtinėmis kepenų ligomis sergančių ligonių kognityvinius sutrikimus	75
5.3. Laboratorinių rodiklių diagnostinė vertė nustatant lėtinėmis kepenų ligomis sergančių ligonių kognityvinius sutrikimus	78
6. IŠVADOS	80
7. PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS	81
8. LITERATŪROS SĄRAŠAS	82
9. MOKSLINIAI DARBAI DISERTACIJOS TEMA	95
10. PRIEDAI	96

SANTRUMPOS

Santrumpa	Paiškinimas
ALT	alaninoaminotransferazė
AST	asparaginoaminotransferazė
AUC	plotas po kreive (angl. <i>area under the curve</i>)
CDR	kompiuterizuotas kognityvinių funkcijų testas (angl. <i>cognitive drug research test</i>)
CFR	kritinio mirgėjimo dažnio testas (angl. <i>critical flicker frequency test</i>)
cGMP	ciklinis guanozino monofosfatas
CNS	centrinė nervų sistema
CTP	Child – Turcotte – Pugh (kepenų sintezinės funkcijos sutrikimo laipsniui įvertinti naudojama klasifikacija)
EEG	elektroencefalograma
F	fibrozė
GABA	γ- aminosviesto rūgštis
GGT	γ-gliutamiltanspeptidazė
HBV	hepatito B virusinė infekcija
HCV	hepatito C virusinė infekcija
HE	hepatinė encefalopatija
Hgb	hemoglobinas
IL	interleukinai
IKT	kompiuterizuotas inhibicinis kontrolės testas
INASL	Nacionalinė Indijos kepenų ligų asociacija
INR	tarptautinis normalizuotas santykis
KC	kepenų cirozė
KS	kognityviniai sutrikimai
L	klaidinančios sekos (angl. <i>lures</i>)
MBR	magnetinis branduolių rezonansas
MELD	speciali skaičiuoklė, leidžianti prognozuoti 3 mėn. mirtingumą (angl. <i>model for end-stage liver disease</i>)
MHE	minimali hepatinė encefalopatija
MRS	magnetinio rezonanso spektroskopija
NMDA	N-metil-D-aspartato receptoriai
NO	azoto oksidas
NS	neurosteroidai

Santrumpa	Paiškinimas
PHES	psichometrinis testų rinkinys minimaliai hepatinei encefalopatijai nustatyti
Plt	trombocitai
PTBR	periferinio tipo benzodiazepinų receptoriai
RBANS	psichometrinis testų rinkinys (angl. <i>repeatable battery for the assessment of neurological status</i>)
ROC	angl. <i>receiver operating characteristic</i>
QLDQ	lėtinėmis kepenų ligomis sergančių pacientų gyvenimo kokybės klausimynas (angl. <i>chronic liver disease questionnaire</i>)
SD	standartinis nuokrypis
SF-36	gyvenimo kokybės klausimynas (angl. <i>short form-36 questionnaire</i>)
sGC	tirpioji guanilato ciklazė
SPA	protrombino komplekso aktyvumas Stago metodu
ŠF	šarminė fosfatazė
TA	užduoties atlikimo tikslumas (angl. <i>target accuracy</i>)
TIPS	transjugulinio intrahepatinio portosisteminio nuosrūvio suformavimo procedūra
WBC	leukocitai
WL	išvestinis rodiklis WL (angl. <i>weighted lures</i>)

1. ĮVADAS

1.1. Darbo aktualumas

Hepatinė encefalopatija (HE) lėtinį ar ūminį kepenų nepakankamumą, porto-sisteminius nuosrūvius, turinčių pacientų neuropsichinis sutrikimas, kuris diagnozuojamas atmetus kitas galimas neurologines ar psichiatrines priežastis. Dažniausiai diagnozė nustatoma remiantis ligonio apžiūros, bendravimo su juo ir jo artimaisiais duomenimis, sintetinės kepenų funkcijos laboratoriniais rodikliais. Tačiau šie būdai padeda patvirtinti ar paneigti tik klinikinę raišką turinčią hepatinę encefalopatiją ir yra netinkami minimaliai hepatinei encefalopatijai (MHE) diagnozuoti. Šiai asimptominei hepatinės encefalopatijos formai būdingi kognityviniai ir psichomotorikos sutrikimai, dėl kurių sutrinka pacientų dėmesys, motorika, gebėjimas greitai apdoroti gautą informaciją, atlikti koordinacijos reikalaujančius darbus. MHE nustatoma neuropsichometriniais ir neurofiziologiniais būdais, kurie reikalauja nemažų laiko, personalo sąnaudų, ramios aplinkos. Vertinant tyrimų rezultatus reikia atsižvelgti į paciento amžių, išsilavinimą, gebėjimą susikonscentruoti, pakankamą motyvaciją atlikti tyrimus.

Minimalios hepatinės encefalopatijos paplitimas tiksliai nežinomas. Jos diagnostikai naudojami neuropsichologiniai, neurofiziologiniai testai (elektroencefalografija (EEG), P300 sukeltųjų potencialų tyrimas), kompiuterizuoti testai (kritinio mirgėjimo dažnio testas (CFF), kompiuterizuotas inhibicinis kontrolės testas (IKT)) arba jų deriniai. Be to, įvairiuose tiriamuosiuose darbuose skiriasi pačių testų vertinimo kriterijai ir normos. Taikant psichometrinius testus ne visada atsižvelgiama į paciento išsilavinimą ir amžių. Todėl nenuostabu, jog sergančiųjų kepenų ciroze (KC) MHE dažnis įvairuoja nuo 22 % iki 74 % [1-13]. Vidutinis tyrimų dalyvių amžius yra 41 – 51 metai [1-3;8;11;14] – t. y. serga darbingo amžiaus žmonės. Nuolatinio darbo neturi 50 % ligonių, kuriems nustatoma MHE, ir 15 % pacientų, kurių kognityvinės funkcijos nesutrikusios [9]. Darbininkai dėl savo sveikatos būklės (MHE) netenka darbo vietų dažniau (iki 60 %), nei tarnautojai (iki 20 %) [15]. Taip pat atlikus tyrimus nustatyta, kad pacientai dėl kognityvinių sutrikimų dažniau sukelia eismo įvykius, pažeidžia kelių eismo taisykles, blogiau orientuojasi keliuose ir iškilus netikėtoms situacijoms [16-21]. Pacientai dėl MHE pasižymi blogesnė gyvenimo kokybe. M.Groeneweg su kolegomis (1998) naudodami ligos įtakos klausimyną (angl. *sickness impact profile*) nustatė, jog daugiausia nukenčia socialiniai ryšiai, keičiasi

emocijos ir jų išraiška, mobilumas, namų tvarkymasis, sutrinka miego ir būdravimo režimas, laisvalaikis ir pramogos [22]. Neigiamą įtaką gyvenimo kokybei patvirtino ir kiti tyrėjai naudodami klausimynus – SF-36 (angl. *short form-36 questionnaire*), CLDQ (angl. *chronic liver disease questionnaire*) [23;24].

1.2. Darbo tikslas

Nustatyti kompiuterizuoto inhibicinio kontrolės testo ir IL-6, amoniako bei įprastinių laboratorinių rodiklių vertę diagnozuojant kognityvinius sutrikimus asmenims, sergantiems lėtinėmis kepenų ligomis.

1.3. Darbo uždaviniai

1. Nustatyti kognityvinių sutrikimų dažnį ir galimus jų rizikos veiksnius lėtinio hepatito ir kepenų cirozės grupių pacientams.
2. Nustatyti kompiuterizuoto inhibicinio kontrolės testo vertę diagnozuojant kognityvinius sutrikimus pacientams, sergantiems kepenų ciroze.
3. Ištirti IL-6, amoniako koncentraciją kraujyje, leukocitų (WBC), trombocitų (Plt) skaičių, asparaginoaminotransferazės (AST), alaninoaminotransferazės (ALT), šarminės fosfatazės (ŠF), γ -gliutamiltanspeptidazės (GGT) aktyvumą, hemoglobino (Hgb), bendrojo bilirubino, albuminų, gliukozės koncentraciją, protrombino komplekso aktyvumą Stago metodu (SPA, angl. *Stago protrombin assay*), tarptautinių normalizuotą santykį (INR, angl. *international normalized ratio*) ir nustatyti jų vertę diagnozuojant MHE asmenims, sergantiems kepenų ciroze.
4. Palyginti kompiuterizuoto inhibicinio kontrolės ir kraujo testų rezultatus nustatant kognityvinius sutrikimus asmenims, sergantiems lėtiniu hepatitu ir kepenų ciroze.

1.4. Mokslinė darbo reikšmė ir naujumas

Ištyrėme ar minimalios hepatinės encefalopatijos diagnostikai yra vertingi kompiuterizuotas inhibicinis kontrolės testas ir įprasti laboratoriniai kraujo amoniako, IL-6 tyrimai. Iki šiol jie būdavo atliekami kepenų ciroze sergantiems pacientams, kuriems yra 0° ar didesnio laipsnio hepatinė encefalopatija, o gauti rezultatai lygi-

nami su sveikų asmenų grupe [2;25-29]. Skirtingai nei kituose atliktuose tyrimuose, įtraukėme pacientus, kuriems yra ankstyvesnės stadijos lėtinė kepenų liga (kepenų fibrozė pagal METAVIR F1 – F3°). Iki šiol nebuvo tirta, ar pacientams, kurie serga lėtiniu hepatitu ir turi kognityvinių sutrikimų, būdingas analogiškas interleukinų koncentracijos padidėjimas ir IKT rodiklių pakitimai, kaip ir asmenims, sergantiems kepenų ciroze ir MHE. Siekėme išsiaiškinti, kokie kraujo ir kompiuterizuoto inhibicinio kontrolės testo rodikliai geriausiai prognozuoja lėtinio hepatito grupės pacientų kognityvinius sutrikimus.

Siekdami atmesti atsitiktinius tiriamųjų grupavimo netikslumus, apskaičiavome, kaip keičiasi kompiuterizuoto bei kraujo rodiklių koreliacijos sugriežtinus MHE diagnostikos kriterijus (kai PHES bendras balų skaičius ne tik <-4, bet ir <-8).

1.5. Ginamieji teiginiai

1. Kompiuterizuotas inhibicinis kontrolės testas nėra tinkamas rutininei MHE diagnostikai.
2. Remiantis norminiais IL-6 rezultatais negalima nustatyti MHE asmenims, sergantiems kepenų ciroze.

2. LITERATŪROS APŽVALGA

2.1. Kognityviniai sutrikimai sergant lėtiniu hepatitu

Įrodyta, kad sergant lėtinėmis kepenų ligomis nukenčia kognityvinės funkcijos, kurios apima emocijas, jutimus, vykdomąsias funkcijas, kalbą, atmintį, dėmesį, motoriką.

Kognityvinių sutrikimų terminą vartojame daugiau kaip bendrinį kalbėdami apie pacientus, sergančius lėtiniu hepatitu ar kepenų ciroze. Hepatinės encefalopatijos terminą vartojame siauresniame kontekste, jį taikome tik pacientams, sergantiems kepenų ciroze.

Medžiagos apie ligonius, sergančius kepenų ciroze ir hepatine encefalopatija, yra daug, tačiau duomenys apie kognityvinius sutrikimus sergant dar ne galutinės stadijos lėtinėmis kepenų ligomis, hepatitu yra gerokai skurdesni.

Ištirta, kad sergantieji lėtiniu hepatitu C dažniau skundžiasi nuovargiu, silpnumu, sunkiai koncentruoja dėmesį [30]. D. M. Forton (2001) duomenimis, šių pacientų smegenyse protonų magnetinės spektroskopijos metodu randama metabolinių pakitimų – padidėjęs cholino/kreatino santykis kaktinių smegenų skilčių baltojoje medžiagoje bei pamatiniuose ganglijuose. Tačiau sveikiems bei sergantiems lėtiniu hepatitu B asmenims panašių pakitimų nerandama [31]. Priešingus rezultatus, naudodamas psichometrinius testus, gavo R. C. Hilsabeck (2002), kuris kognityvinius sutrikimus vienodai dažnai nustatė pacientams, tiek sergantiems lėtiniu hepatitu C, tiek kitomis lėtinėmis kepenų ligomis [32]. Kognityvinių sutrikimų patogenezę aiškinančių teorijų nėra daug. Nustatyta, kad sergant lėtiniu hepatitu C (esant I – III^o fibrozei) suintensyvėja vietinė citokinų gamyba, kurią indukuoja HCV infekuoti monocitai, perėję hematoencefalinį barjerą ir sukėlę mikroglijos uždegimą, neuro-nų disfunkciją [33]. Dėl HCV citolizinio poveikio kepenims aktyvinama imuninė sistema, padaugėja IL-1, IL-6, TNF- α , kurie aktyvios pernašos būdu, aktyvindami *n. vagus*, stimuliuodami neurotransmiterius, keičia smegenų aktyvumą [34]. Nustatyta, kad sergant HCV blogėja gyvenimo kokybė [35–38], nustatomi kognityviniai sutrikimai, kurie išnyksta pašalinus etiologinį veiksnį [36].

Dar mažiau duomenų apie kognityvinius sutrikimus tų žmonių, kurie serga ne virusinės kilmės lėtiniu hepatitu. V. Felipe (2012) pateikė duomenų, kad kognityviniai sutrikimai būdingi sergantiems steatohepatitu pacientams (nesant steatocirozės) ar net žmonėms, nesergantiems kepenų ligomis (turintiems keloidinių randų) [39].

Atlikti tyrimai patvirtino, kad sergantieji lėtiniu hepatitu blogiau išlaiko dėmesį, sutrikusios jų vykdomosios funkcijos (angl. *executive functions*), mokymasis ir atmintis. Tačiau šie tyrimai turėjo ir nemažai trūkumų: tiriamųjų grupės buvo nedidelės, dalyvavo ir sergantieji kepenų ciroze, įtraukti pacientai, piktnaudžiaujantys alkoholiu, narkotikais, gydomi nuo hepatito C viruso, vartojantys antidepresantus, infektuotieji žmogaus imunodeficitu virusu, kai kur testai vertinti nestandartiškai (pvz., kai nuo normos nukrypėdavo 1,5 SD (standartinio nuokrypio), o ne 2 SD) [32;40-43].

Nėra iki šiol apibūdinta, kokie neuropsichologiniai sutrikimai išsivysto sergant lėtiniu hepatitu C ir kokie tyrimai padėtų juos patikimai patvirtinti. Sunkumą kelia psichinė šių pacientų būseną, nes dalis jų turi psichiatrinių ar asmenybės sutrikimų, yra priklausomi nuo narkotinių medžiagų, turi kitų virusų lėtinę koinfekciją [44].

Hepatinės encefalopatijos terminas, patogenezė, diagnostika yra apibrėžti aiškiau, nei kognityviniai sutrikimai sergant lėtiniu hepatitu.

2.2. Hepatinės encefalopatijos nomenklatūra

Hepatinei encefalopatijai būdingus simptomus savo veikaluose minėjo Galenas, Hipokratas ir gal net Šekspyras. Tačiau šiuolaikiškai ir aiškiai HE kliniką pirmasis aprašė dabartinės hepatologijos tėvu vadinamas Frerichs [45]. Hepatinės encefalopatijos apibrėžimas, klasifikacija priimti 1998m. Vienoje vykusioje 11-ajame pasauliniame gastroenterologų kongrese [46].

HE apibrėžiama kaip visuma neuropsichinių sutrikimų sergant lėtine kepenų liga ir nesant kitos smegenų ligos. Tai vienas iš kepenų cirozės dekomensacijos ir blogos prognozės požymių. Po pirmo kliniškai pasireiškiančios HE epizodo trejus metus išgyvena tik 23 % pacientų [47].

Priklausomai nuo kepenų pažeidimo išskiriami trys HE tipai: A tipas – sergant ūminiu kepenų nepakankamumu, B tipas – esant portosisteminiais nuosrūviams be kepenų parenchiminės ligos, C tipas – esant kepenų cirozei ir portinei hipertenzijai ar portosisteminiais nuosrūviams.

Pagal simptomų pobūdį, trukmę B ir C tipo hepatinė encefalopatija skirstoma į epizodinę, persistuojančią, ir minimalią (1 lentelė).

Epizodinė HE išsivysto per kelias valandas ar dienas, bet po to ligonio būklė grįžta į pirminę. Epizodinė HE gali būti precipituojanti (sukelta provokacinių veiksnių – kraujavimo iš virškinamojo trakto, diuretikų perdozavimo, vidurių užkietėjimo, elektrolitų disbalanso, raminamųjų medikamentų, dehidratacijos, alkoholio vartojimo,

1 lentelė. Hepatinės encefalopatijos klasifikacija [14]

HE tipas	HE apibūdinimas	Subkategorijos	Pogrupiai
A tipas	HE esant ūminiam kepenų nepakankamumui	Nėra	Nėra
B tipas	HE dėl portosisteminių nuosrūvių nesant kepenų parenchiminės ligos	Epizodinė	Esant provokaciniams veiksniams (precipituojanti)
C tipas	HE susijusi su kepenų ciroze ir portine hipertenzija ar portosisteminiais nuosrūviais	Persistuojanti	Be provokacinių veiksnių (spontaninė) Grįžtamoji Lengva Sunki Nuo gydymo priklausoma
		Minimali	Nėra

2 lentelė. Hepatinės encefalopatijos sunkumo vertinimo West Haveno kriterijai

Laipsniai	Kriterijai
0 laipsnis	HE klinikinių simptomų nėra
1 laipsnis	Nedidelis dėmesio, suvokimo sutrikimas Euforija, nerimas
2 laipsnis	Letargas, apatija Minimaliai sutrinka laiko ir vietos orientacija. Neadekvatus elgesys Nedideli asmenybės pokyčiai Sunku atlikti atimties veiksmus
3 laipsnis	Somnolencija, pusiau stuporas, bet į žodinius dirgiklius reaguoja Sumišimas Ryški dezorientacija
4 laipsnis	Koma (nereaguoja nei į žodinius, nei kitus dirgiklius)

infekcijos, per didelio baltymų kiekio racione), spontaninė (nesant aiškaus provokuojančio veiksnio) ir grįžtamoji (atsinaujinanti ne rečiau kaip du kartus per metus) [48]. Persistuojanti HE skirstoma į lengvą, sunkią ir nuo gydymo priklausomą.

Hepatinės encefalopatijos klinikinė išraiška būna įvairi: nuo subtilių kognityvinių sutrikimų iki ryškių nuotaikos svyravimų, miego sutrikimų, stuporo ir komos. Plačiausiai klinikiniuose tyrimuose ir klinikiniame darbe taikomi West Haveno kriterijai ir Glasgow komų skalė. Pagal pirmuosius kriterijus I ir II laipsnio HE yra apibūdinama kaip lengva, o III ir IV – sunki (2 lentelė [49]).

Minimali hepatinė encefalopatija kasdienėje praktikoje yra prisimenama retai, gydomi tik pacientai turintys kliniškai išreikštą HE.

2008 m. INASL (angl. *Indian National Association for Study of the Liver*) darbo grupė pirmą kartą išspausdino klinines rekomendacijas, skirtas tik MHE. Pagal šį susitarimą minimali hepatinė encefalopatija yra apibrėžiama kaip kognityvinis sutrikimas pacientų, sergančių kepenų liga (nepriklausomai nuo to, ar yra portosisteminių nuosrūvių) arba turinčių portosisteminių nuosrūvių, bet nesergančių kepenų liga. MHE nustatoma ne iš paciento ir jo artimųjų apklausos, objektyvaus neurologinio ištyrimo, bet tik neuropsichometriniais ar neurofiziologiniais testais, kai nėra kitos žinomos priežasties, galinčios neigiamai paveikti kognityvinio tyrimo rezultatus. INASL rekomenduoja MHE terminą taikyti ne tik ligoniams, sergantiems kepenų ciroze (C tipo HE), kaip buvo priimta 1998m. Vienoje, bet ir esant kitos kilmės portinei hipertenzijai (B tipo HE) [14].

2.3. Minimalios hepatinės encefalopatijos aktualumas

MHE paplitimo duomenys labai įvairuoja – nuo 22 % iki 74 % [1;2;4-13], kadangi taikyti skirtingi diagnostikos metodai ir jų vertinimo kriterijai, nevienodos tiriamųjų imtys. Tyrimuose, kuriuose naudota daugiau psichologinių testų kartu su kitais diagnostikos būdais (kompiuterizuotu psichometrinio inhibiciniu kontrolės testu, elektroencefalograma, kritinio mirgėjimo dažnio testu), nustatytas didesnis MHE atvejų skaičius.

Kol kas nėra epidemiologinių duomenų apie minimalios hepatinės encefalopatijos dažnį po TIPS (transjugulinio intrahepatinio portosisteminio nuosrūvio sufomavimo procedūros).

Nustatyta, kad MHE rizikos veiksniai yra kepenų pažeidimo laipsnis [1;6;8-10;12;13], stemplės varikozė [9], buvusi chirurginė portosisteminių nuosrūvių suformavimo operacija, pacientų amžius [1;8;12], jau kliniškai buvę hepatinės encefalopatijos epizodai [9]. Tačiau kepenų ligos etiologija didesnės įtakos neturi [7;8;10;12].

Per pastarąjį dešimtmetį atlikta daug klinikinių studijų, patvirtinančių neigiamą MHE įtaką gyvenimo kokybei, automobilio vairavimo saugumui ir elgesiui keliuose.

Vieną iš tokių gyvenimo kokybės tyrimų atliko M. Groeneweg su kolegomis (1998). Naudodami ligos įtakos klausimyną jie nustatė, jog daugiausia nukenčia socialiniai ryšiai, keičiasi emocijos ir jų išraiška, mobilumas, namų tvarkymasis, sutrinka miego ir būdravimo režimas, laisvalaikis ir pramogos [22]. MHE sutrikdo dėmesį, budrumą, orientavimąsi ir mokymosi procesus.

Naujausių tyrimų duomenimis MHE pacientai turi didesnę eismo įvykių riziką, blogiau orientuojasi keliuose ir netikėtose situacijose [16;18;21;50;51].

Dėl MHE pacientai nemiršta, nereikalinga hospitalizacija, tačiau tai neabejotinai yra našta pačiam žmogui, sveikatos priežiūros įstaigoms. Nuolatinio darbo neturi pusė tokių ligonių ir tik 15 % tų žmonių, kurių kognityvinės funkcijos nesutrikusios [9]. Darbininkai, kuriems nustatoma MHE, netenka iki 60 % darbo vietų, o tarnautojai – iki 20 % [15].

2.4. Hepatinės encefalopatijos patogenezė

Dauguma mokslininkų sutinka, kad nepriklausomai nuo HE tipo (A, B ar C) vystosi didesnio ar mažesnio laipsnio smegenų edema. Hepatinės encefalopatijos patogenezė sudėtinga, joje dalyvauja įvairūs mechanizmai. Svarbiausi – sutrikusi amoniako detoksikacija, padidėjusi endogeninių neurosteroidų sintezė astrocituose, dėl uždegiminio proceso padidėjusi neuromediatorių vaidmenį atliekančių citokinų gamyba, sutrikęs mangano išskyrimas iš organizmo, oksidacinis stresas ir kt.

2.4.1. Amoniako reikšmė hepatinei encefalopatijai išsivystyti

Hepatinės encefalopatijos patogenezė yra sudėtinga ir daugiaveiksnė. Manoma, kad pagrindinis vaidmuo tenka amoniakui [52;53]. Amoniakas yra neurotoksinas, kuris sutrikdo amino rūgščių, vandens ir elektrolitų pernašą tarp neuronų ir astrocitų, amino rūgščių metabolizmą, energijos panaudojimą smegenyse, nervinių potencialų perdavimą sinapsėmis. Ilgainiui jis sukelia net morfologinius astrocitų pokyčius – atsiranda Alzheimerio II tipo astrocitų, kurie būdingi ir sergantiems demencija.

Žmogaus organizme amoniakas susidaro virškinamajame trakte žarnyno bakterijoms skaldant aminos, amino rūgštis, purinus, šlapalą. Enterocituose glutaminazė glutaminą paverčia glutamatu ir amoniaku.

Svarbiausias amoniako metabolizmas vyksta kepenyse. Amoniakas dalyvaudamas Krebso cikle virsta šlapalu, o glutamatas, veikiamas glutamino sintetazės, – glutaminu. Esant kepenų cirozei, tiek dėl sumažėjusio kepenų funkcinio pajėgumo, tiek dėl portosisteminų nuosrūvių kraujyje daugėja cirkuliuojančio amoniako. Tuomet įsijungia rezerviniai amoniako detoksikacijos mechanizmai skersaruožuose raumenyse, inkstuose, smegenyse.

Žmogaus skersaruožuose raumenyse yra fermento glutamino sintetazės, kuri normaliomis sąlygomis mažai aktyvi, tačiau sergant kepenų ciroze padeda nukenks-

minti perteklinį amoniaką. Neretai kepenų ciroze sergančio žmogaus raumenynas ligai progresuojant nyksta, todėl šis detoksikacinis mechanizmas ilgainiui taip pat išsenka. Kitas svarbus amoniako detoksikacijos šaltinis – inkstai, kurie gamina ne tik glutamino sintetazę, bet ir glutaminazę [54]. Esant hiperamonemijai, smegenys taip pat dalyvauja amoniako metabolizme. Vienintelės ląstelės, sugebančios detoksikuoti amoniaką centrinėje nervų sistemoje (CNS), yra astrocitai [55]. Jie sudaro net trečdalį smegenų žievės tūrio. Dideli glutamato kiekiai astrocituose, veikiami glutamino sintetazės, virsta glutaminu [56], todėl ląsteleje susidaro osmosinis disbalansas, daugėja intraląstelinio vandens – astrocitai ima brinkti (edema). Glutaminas pernešamas į neuronus, kur glutaminazė jį deaminina į glutamatą. Glutamatas stimuluoja neuronų postsinapsinius receptorius. Todėl esant A tipo hepatinei encefalopatijai pacientai būna neramūs, dirglūs, gali atsirasti traukuliai, koma ir intrakranijinė hipertenzija. Kai hiperamonemija lėtinė, įsijungia homeostazę mėginantys išlaikyti mechanizmai. Iš astrocitų atsipalaiduoja osmoliarinės medžiagos – mioinozitolis ir taurinas [57], taip pristabdoma astrocitų edema. Mažėja glutamato receptorių postsinapsinėje membranoje, inaktyvinami glutamato nešikliai, todėl mažiau glutamato sugrįžta į astrocitus [58]. Dideli glutamato kiekiai susikaupia postsinapsiniame tarpe ir pradedami slopinti glutamato receptoriai. Todėl ligoniniai, kuriems yra C tipo HE, dažniau būna lėtesni, mieguisti.

Amoniakas neabejotinai yra reikšmingas HE patogenezėje, tačiau pastebėta, kad nėra patikimos koreliacijos tarp amoniako koncentracijos veniniame kraujyje ir hepatinės encefalopatijos sunkumo laipsnio. F. J. Zieve su bendraautoriais (1974) pirmasis iškėlė hipotezę, kad HE atsirasti svarbūs keli sinergiškai su amoniaku veikiantys toksinai [59].

2.4.2. GABA teorija

GABA (γ - aminosviesto rūgštis) yra neuroinhibitorius, gaminamas virškinamajame trakte. Apie 24 – 45 % neuronų turi GABA receptorius. GABA receptorių kompleksas turi ne tik GABA, bet ir benzodiazepinų, barbitūratų jungimosi vietas [60]. Buvo manyta, kad sergant kepenų ciroze padidėja GABA bei benzodiazepinų koncentracija kraujyje. Taip pat daryta prielaida, kad neuronų GABA receptoriai tampa jautresni, tačiau pastaraisiais metais ši teorija paneigta [61]. Dabar intensyviai tiriamas neurosteroidų vaidmuo vystantis hepatinei encefalopatijai.

2.4.3. Neurosteroidų reikšmė

Neurosteroidus (NS) smegenyse gamina glija ir neuronai. Svarbiausia neurosteroidų sintezės vieta yra astrocitų mitochondrijų endoplazminis tinklas. Neurosteroidai yra daliniai GABA receptorių agonistai, kurie prisijungdami padidina GABA-erginį tonusą ir turi įtakos HE atsirasti. Jų gamybą skatina astrocitų mitochondrijų membranose esančių periferinio tipo benzodiazepinų receptorių (PTBR) aktyvinimas. Esant kepenų cirozei, smegenyse daugėja mangano, amoniako, kurie šiuos receptorių ir stimuliuoja. PTBR reguliuoja cholesterolio pernašą ir tolimesnę NS sintezę. Taip pat tiriant ligonių, mirusių nuo hepatinės komos, autopsinę medžiagą [62;63], atliekant minimalią hepatinę encefalopatiją turinčių pacientų *in vivo* tyrimus [64], rasta daug didesnė PTBR ekspresija. Manoma, kad PTBR gali gaminti ir mikroglia (CNS makrofagai) esant infekcijai [64].

2.4.4. Uždegimas ir hepatinė encefalopatija

Pastarąjį dešimtmetį daugėja įrodymų, kad HE išsivystyti svarbus ir uždegimas. Jau yra nustatyta, kad smegenų ląstelės (astrocitai ir mikroglia) sugeba gaminti citokinus TNF- α , IL-6, IL-1, IL-18 kaip atsaką į uždegiminį ar infekcinį procesą organizme [65]. Jie didina hematoencefalinio barjero pralaidumą amoniakui bei jo patekimą į astroцитus [66-68]. Taip pat citokinai dalyvauja ląsteliniuose ir molekuliniuose mokymosi, atminties ir pažinimo procesuose. Manoma, kad IL-6, IL-1, TNF yra svarbūs sinapsių plastiškumui, ilgalaikiai potenciacijai, neurogenezei ir atminties konsolidacijai. Jų koncentracijos kitimai šiuos procesus sutrikdo [69].

D. L. Shawcross (2004) ištyrė pacientus, sergančius kepenų ciroze ir gydytus stacionare dėl sisteminio uždegiminio atsako sindromo. Jiems buvo skirti geriamieji amino rūgščių preparatai, siekiant padidinti amoniako koncentraciją kraujyje. Kai infekcija buvo sėkmingai išgydyta ir normalizavosi uždegiminiai citokinai (IL-6, IL-1 β , TNF- α), ligoniai atliko psichometrinius testus geriau nei prieš gydymą, nors hiperamonemija ir toliau buvo dirbtinai palaikoma [70]. Kitame tyrime dalyvavo 84 ligoniai, sergantys ciroze. Jiems atlikti leukocitų skaičiaus, CRB, amoniako, nitratų/nitritų, IL-6 koncentracijos tyrimai prieš ir po amino rūgščių tirpalo arba placebo vartojimo. MHE nepriklausė nuo amoniako koncentracijos kraujyje, kepenų pažeidimo laipsnio. Tačiau ligoniams, turintiems minimalią hepatinę encefalopatiją, uždegimo rodikliai kraujyje buvo didesni nei tų, kurie MHE neturėjo. Galutinė šio darbo išvada tokia: hiperamonemija labiau pablogino neuropsichines funkcijas tų tiriamųjų, kurių uždegimo rodikliai buvo aukštesni [71].

2.4.5. Oksidacinis stresas

Eksperimentuojant su gyvūnais nustatyta, jog amoniakas, uždegimo citokinai, hiponatremija, benzodiazepinai skatina reaktyviųjų azoto ir deguonies produktų gamybą [72-74]. N-metil-D-aspartato receptoriai (NMDA) yra svarbūs laisvųjų radikalų gamybai (nuo kalcio priklausomas procesas). NMDA aktyvinimas dideliais amoniako kiekiais sumažina antioksidacinių fermentų (glutathiono peroksidazės, katalazės, superoksido dismutazės) aktyvumą ir sukelia oksidacinį stresą. To išvengiama paskyrus NMDA receptorių antagonistų [75;76].

Veikiant azoto ir deguonies reaktyviaisiais produktais pavyksta sukelti ūminę astrocitų edemą *in vitro* [77]. Iki šiol tebediskutuojama kas pirmiau atsiranda – ar astrocitų edema sukėlusi N-metil-D-aspartato receptorių (NMDA) stimuliaciją, ar oksidacinis stresas, dėl kurio ir pakinta astrocitai.

Kitas reaktyviųjų deguonies produktų veikimas pasireiškia tirozino nitritinimu, dėl kurio sutrinka substratų pernaša astrocituose, pažeidžiamas kraujo ir smegenų barjero pralaidumas, vystosi astrocitų ir smegenų edema [78]. Tiriamas ir hiperamonemijos sukeliamas oksidacinis poveikis mokymuisi ir atminčiai reikalingų RNR ir baltymų sintezei [79;80].

2.4.6. Glutamato-NO-cGMP kelias

Mokymuisi ir atminčiai, cirkadiniam ritmui, miego ir būdravimo ciklui svarbus glutamato-NO-cGMP kelias. NMDA receptoriai, esančius neuronų postsinapsinėje membranoje, aktyvina glutamatas (nuo kalcio priklausomas procesas), dėl to aktyvinama azoto oksido sintazė ir gaminasi azoto oksidas (NO). Azoto oksidas (trumpą gyvavimo pusperiodį turintis radikalas, skylantis į stabilius produktus, nitritus ir nitratus, išeinančius už ląstelės) aktyvina tirpiąją guanilato ciklazę (sGC) ir taip susidaro cGMP (ciklinis guanozino monofosfatas). cGMP degradacijai yra svarbūs fosfodiesterazių-5,2 inhibitoriai, proteino kinazės I ir II [81]. Esant per dideliu, neurotoksiniam, glutamato-NO-cGMP grandies aktyvumui vystosi neuronų degeneracija ir mirtis (ypač esant ūminiam kepenų nepakankamumui, kai nespėja įsijungti kompensaciniai mechanizmai).

Sergant kepenų ciroze glutamato-NO-cGMP kelias yra sutrikdomas, todėl pasikeičia sGC aktyvacija azoto oksidu tam tikrose smegenų dalyse. Mirusiųjų dėl kepenų cirozės ir hepatinės komos smegenų preparatuose tirpiosios guanilato ciklazės aktyvacija azoto oksidu smegenų žievėje yra padidėjusi, smegenėlėse – sumažėjusi. Plazmoje cGMP koncentracija didėja, o limfocituose mažėja, cGMP aktyvacija azoto

oksidu limfocituose didėja bei keičiasi sinapsių aktyvumas. Šie pokyčiai koreliuoja su minimalia hepatine encefalopatija [81-84].

cGMP koncentracijai ir mokymosi sugebėjimams atkurti eksperimentiniuose darbuose su gyvūnais sėkmingai naudojami fosfodiesterazės-5 inhibitoriai – *Zaprinast*, *Sildenafil* [85;86], cGMP [86], vaistai nuo uždegimo (*Ibuprofenum*), GABA receptorių antagonistai (*Bicuculine*) [87].

2.4.7. Manganas

Manganas yra neurotoksinas, kuris kaupiasi išimtinai smegenų pamatiniuose ganglijuose. Jo sankaupas galima matyti atliekant MBR tyrimą. Po kepenų transplantacijos, ūminio kepenų nepakankamumo, kepenų funkcijai atsistačius, mangano sankaupos išnyksta [88;89]. Manoma, kad būtent šis sunkusis metalas ir sukelia Alzheimerio II tipo astrocitų susidarymą ir kad jis stimuliuoja PBTR ir taip skatina neurosteroidų sintezę, didina GABA-erginį tonusą smegenyse [90].

2.4.8. Minimali hepatinė encefalopatija ir žarnyno mikroflora

MHE išsivystymui daug reikšmės turi ne tik hiperamonemija, uždegiminis procesas, bet ir žarnyno bakterijų sudėties pasikeitimas (santykis tarp amoniaką gaminančių ir negaminančių bakterijų). Palyginus pacientų, kuriems nustatyta MHE, ir sveikų žmonių žarnyno mikrofloros sudėtį išaiškėjo, kad pirmiesiems randami didesni kiekiai aerobų (*Enterobacter*, *Enterococcus*) ir anaerobų (*Clostridium*), o mažesni *Bifidobacterium*. Nustatyta tiesioginė priklausomybė tarp žarnyno bakterijų sudėties ir Child – Turcotte – Pugh klasių (CTP) [91]. Kitame tyrime vertintas bakterijų pertekliaus sindromo dažnis sergant kepenų ciroze (su ir be MHE). Šis tyrimas parodė, kad tiems, kurie turi MHE, sindromas nustatomas dažniau (atitinkamai 38,6 % ir 8,9 %). Taip pat bakterijų pertekliaus sindromo atvejų CTP B ir C klasių pacientams pasitaikė daugiau nei A klasės. Šį sindromą turintiems žmonėms nustatytas ir ilgesnis maisto slinkimo žarnynu laikas ($p < 0,0001$) [91].

2.5. Minimalios hepatinės encefalopatijos diagnostika

Kliniškai ryški hepatinė encefalopatija diagnozuojama remiantis klinicine paciento būkle. Jos sunkumui įvertinti plačiausiai naudojami West-Haveno kriterijai (2 lentelė), priimti 1977 m., ir Glasgow komų skalė. Skirtumai tarp 0 – 1 – 2 laipsnių hepatinės encefalopatijos stadijų pagal šiuos kriterijus yra gana subjektyvūs ir pri-

klauso nuo gydytojo. Skirtingi tyrėjai West-Haveno kriterijus gali būti interpretuoti nevienodai, o tai iškreipia daugiacentrių studijų rezultatus. Todėl ligoniams, kuriems įtariama MHE, pirmiausia rekomenduojama atlikti protinės būklės mini tyrimą (angl. *mini mental test*). Testas užtrunka apie 5–10 min. Jei iš galimų 30 balų surenkama ≤ 23 , tokiems pacientams jau yra kliniškai ryški HE.

2.5.1. Amoniako tyrimo aktualumas

Yra daug prieštaringų duomenų dėl vienkartinio amoniako tyrimo naudingumo kepenų cirozės ligonių hepatinės encefalopatijos sunkumo laipsniui įvertinti [92].

Amoniakas dėl savo fizikinių savybių yra labai nestabilus ir rezultatus gali iškreipti daugelis veiksnių – varžtis, naudojamas imant veninį kraują, valgymas ar sunkus fizinis krūvis prieš tyrimą, vaistai (valproatai), mėginių gabenimo ypatumai. Standartiškai veninis kraujas imamas nevalgusiam pacientui švirkštu su heparinu ir ledo vonelėje gabenamas į laboratoriją, kur ne vėliau kaip per 30 minučių serume nustatoma amoniako koncentracija.

J. P. Ong su bendraautorais (2003) ištyrė 121 ligonį, sergantį kepenų ciroze, paskelbė, kad bendro amoniako kiekio matavimas veniniame kraujyje yra pakankamai tikslus ir koreliuoja su hepatinės encefalopatijos sunkumo laipsniu ($r(s)=0,56$, $p \leq 0,001$), o arteriniame kraujyje Spearmano koreliacijos koeficientas dar aukštesnis ($r(s)=0,61$, $p \leq 0,001$). Tačiau net 69 % pacientų, kuriems nustatyta 0° hepatinė encefalopatija, turėjo padidėjusią amoniako koncentraciją, o tiriamiesiems, kurių hepatinė encefalopatija buvo 3–4°, amoniako koncentracija buvo normali arba nedaug padidėjusi. Amoniako parcialinio slėgio ištyrimas veniniame ar arteriniame kraujyje (apskaičiuojamas pagal bendro amoniako koncentraciją ir pH) nebuvo pranašesnis už bendro amoniako rodiklį [93].

F. Nicolao (2003) tyrime dalyvavo 42 ligoniai, sergantys kepenų ciroze su įvairaus laipsnio HE. Amoniako koncentracijos veniniame ir arteriniame kraujyje gerai koreliavo su HE sunkumu, atitinkamai $r=0,72$ ir $r=0,76$. Tačiau pakartojus tyrimus, kai HE simptomai atslūgo, 17 tiriamųjų amoniako koncentracija išliko ta pati ar net padidėjo [94].

A. Kundra (2005) nustatė, kad esant ūminiam kepenų nepakankamumui (20 tiriamųjų) amoniako koncentracija plazmoje gerai koreliuoja su HE sunkumu ($r=0,91$, $P < 0,05$), smegenų edema ir padidėjusiu intrakranijiniu spaudimu. Tačiau sergantiems lėtine kepenų liga asmenims amoniako plazmoje koreliacijos su HE nestebėta, galbūt ir dėl mažo studijos dalyvių skaičiaus (8 su HE, 12 be HE) [95].

M. A. Mehmood (2013) ištyrė, jog bendro amoniako ir parcialinio amoniako slė-

gio tiek arteriniame, tie veniniame kraujyje nustatymas statistiškai reikšmingai patikimai koreliuoja su HE sunkumo laipsniu. Netikėta, kad geriausia koreliacija rasta matuojant bendrą ir parcialinio slėgio amoniako koncentracijas veniniame kraujyje, o ne arteriniame kraujyje, kaip iki šiol visuose atliktuose tyrimuose [96].

S. Ditisheim (2011) paskelbė duomenis, kad amoniako koncentracija kapiliariniame kraujyje blogai koreliuoja su psichometriniais testais diagnozuojant MHE (AUC=0,541), po glutamino krūvio mėginio kapiliarinio amoniako diagnostinė vertė padidėjo (AUC=0,727) [97].

S. DuBois (2005) 15-ai pacientų ištyrė amoniako kiekį arteriniame kraujyje, išskvepiamame ore, tiriamieji atliko psichometrinius testus. Amoniako koncentracija arteriniame kraujyje teigiamai koreliavo su skaičių sujungimo testu ($r=0,31$, $P=0,03$), o amoniako lygis išskvepiamame ore turėjo priešingą, neigiamą koreliaciją su psichometrinio testu ($r=-0,55$, $P=0,03$). Nebuvo gauta koreliacijos tarp amoniako koncentracijos arteriniame kraujyje ir išskvepiamame ore [98].

R. Adrover (2012), neinvaziniu elektrocheminiu davikliu išmatavęs amoniako koncentraciją 55 sergantiems kepenų ciroze ir 51 sveikam asmeniui, gavo patikimą skirtumą tarp sergančiųjų ciroze su ir be HE: AUC=0,83 (95 % CI 0,73 – 0,94) [99].

Taigi įvertinus visus atliktus tyrimus, amoniako nauda C tipo hepatinės encefalopatijos diagnostikai ir jos sunkumo laipsniui įvertinti išties labai ginčytina. Tiksliausi rodikliai matuojant bendrą amoniako ar amoniako parcialinio slėgio koncentraciją arteriniame kraujyje, tačiau arterinio kraujo paėmimas yra techniškai sudėtingesnė procedūra, kurią gali atlikti tik specialiai išmokytas personalas. Arterinio kraujo amoniako matavimas ligoniams, sergantiems ūminiu kepenų nepakankamumu, ypač kartojant tyrimą po kurio laiko, yra geras hepatinės encefalopatijos ir intrakranijinės hipertenzijos prognozinis rodiklis [100].

2.5.2. Citokinių (IL-6, IL-18) tyrimas

C. Montoliu su bendraautorais (2009) viena pirmųjų pradėjo tyrimus, ieškodama laboratorinių MHE diagnostikos testų. Jų straipsnyje teigiama, kad IL-6 ir IL-18 koncentracija atitinkamai 2,5 ir 2,2 karto yra didesnė tų pacientų, kuriems nustatyta minimali hepatinė encefalopatija, palyginti su tiriamaisiais, kuriems MHE nepatvirtinta taikant PHES testų rinkinį ir kritinio mirgėjimo dažnio testą. Nustatytos šios ribos: IL-6 11 ng/ml ir IL-18 23 pg/ml. Jeigu jos viršijamos, galima teigti esant MHE (gautas IL-6 100 % jautrumas ir specifiškumas, o IL-18 94 % jautrumas, 88 % specifiškumas). Autorių duomenimis, IL-6 gerai koreliavo su PHES ($P<0,0001$, $r=-0,814$), CFF ($P<0,0001$, $r=-0,789$). IL-18 neigiama koreliacija su PHES ir CFF buvo paten-

kinama (atitinkamai $P < 0,0001$, $r = -0,675$ ir $P < 0,0001$, $r = -0,621$). Kiti ištirti rodikliai buvo mažai naudingi MHE diagnostikai (nitratai, nitritai, amoniakas, TNF- α , IL-8, IL-10, IL-12). Vėliau buvo atlikti tik keli nedideli tyrimai (aprašyti toliau) siekiant patikslinti IL-6 ir IL-18 MHE diagnostinę vertę. Kiti autoriai šiuos interleukinus tyrė norėdami įvertinti MHE gydymui skiriamų vaistų efektyvumą [101;102].

V. Felipo su kolegomis (2011), naudodami PHES rinkinį, ištyrė šešias grupes pacientų, kuriems diagnozuota kepenų patologija (kepenų cirozė, steatohepatitas, hepatosteatozė) arba odos liga (psoriazė arba keloidai) bei kontrolinę grupę. Jiems tirta amoniako, IL-6, IL-18 koncentracija kraujyje. Kognityvinių sutrikimų rasta ne tik kepenų cirozės, steatohepatito (F I – III^o), bet ir keloidų grupės pacientams, nesant kepenų patologijos. Nustatyta, kad hiperamonemija ir uždegimo rodiklių padidėjimas iki tam tikrų ribų sukelia kognityvinius sutrikimus, net nesant kepenų ligos. Šios tyrimo autoriai taip pat pateikė duomenis, kad kepenų ciroze sergančių ligonių, turinčių kognityvinių sutrikimų ir jų neturinčių, IL-6, IL-18 koncentracijos statistiškai patikimai skyrėsi ($p < 0,001$). Amoniako koncentracijos skirtumai šiose grupėse nebuvo statistiškai reikšmingi [39].

M. Luo (2012) atliko tyrimą, kuriame dalyvavo 85 ligoniai, sergantys kepenų ciroze. MHE diagnozuota naudojant tik du psichometrinius testus: skaičių sujungimo testą A ir skaičių-simbolių testą (MHE patvirtinta, jei abiejų testų rezultatai nukrypavo > -2 SD nuo savo amžiaus grupės normatyvų) stacionare besigydančioms pacientams. Gal dėl nepilno PHES testų rinkinio bei taikyto tik vieno MHE diagnostikos metodo gautas nedidelis minimalią hepatinę encefalopatiją turinčių pacientų skaičius – 37,6%. Lyginant IL-6, veninio amoniako koncentracijas gautas statistiškai reikšmingas skirtumas tarp ligonių, kurie turi kognityvinių sutrikimų ir jų neturi ($p < 0,05$). Pagal ROC (angl. *receiver operating characteristic*) kreives amoniako ir IL-6 ribinės vertės, atskiriančios skirtingos kognityvinės būklės pacientus, buvo atitinkamai 42,5 $\mu\text{mol/l}$ ir 36,8 pg/ml , o AUC 0,74 ir 0,71. Nustatyta ženkli teigiama pridėtinė tarpusavio sąveika (angl. *positive additive interaction*) – sinerginis indeksas 1,51 (95 % CI= 1,12-3,46) [28].

2.5.3. cGMP

C. Montoliu (2007) atliko tyrimą, į kurį įtraukė 46 pacientus ir 26 sveikus asmenis, kurie sudarė kontrolinę grupę. Visi dalyviai turėjo atlikti PHES rinkinio testus ir kritinio mirgėjimo dažnio testą. Jiems taip pat ištirtas – amoniakas, NO metabolitai, prieširdžių natriurezinis peptidas, cGMP koncentracija tiek limfocituose, tiek plazmoje, tirpiosios guanilato ciklazės aktyvacija azoto oksidu limfocituose. Nustatyta,

kad pacientams kuriems patvirtinta minimali hepatinė encefalopatija, yra didesnė cGMP koncentracija plazmoje bei didesnė tirpiosios guanilato ciklazės aktyvacija azoto oksidu limfocituose (pakitimai limfocituose atspindi cGMP kitimus smegenyse). Taip pat šie pacientai blogiau atliko kritinio mirgėjimo dažnio testą. Tačiau pagal kitus parametrus statistiškai patikimų skirtumų, nepriklausomai nuo MHE, nebuvo [103].

2.5.4. 3-nitrotirozino reikšmė diagnozuojant minimalią hepatinę encefalopatiją

Kitas laboratorinis MHE diagnostikos rodiklis, kurį irgi pasiūlė C. Montoliu, yra 3-nitrotirozinas (oksidacinio streso žymuo). Dviejuose centruose ištirti pacientai: pirmą kohortą sudarė 43 ligoniai, sergantys kepenų ciroze be MHE, ir 44 – su MHE; antrą kohortą sudarė 44 ligoniai, sergantys kepenų ciroze be MHE, ir 18 – su MHE. Pirmoje kohortoje 3-nitrotirozino, kai ribinė reikšmė 14 nM, AUC=0,96 (95 % CI 0,93 – 0,99), specifiškumas 93 %, jautrumas 89 %, o teigiama ir neigiama prognozinė vertė – 91 %. Antroje kohortoje, esant tai pačiai pasirinktai ribai – specifiškumas 83 %, jautrumas – 94 %, teigiama ir neigiama prognostinė vertė atitinkamai 70 % ir 97 % [104].

V. Felipo (2013) tyrime vertinti pacientų, kuriems nustatyta MHE, vairavimo įgūdžiai. Nustatyta, kad šiems tiriamiesiems jie buvo blogesni ir teigiamai koreliavo su 3-nitrotirozino koncentracijos padidėjimu (OR 1,037, 95 % CI 1,05 – 1,07, P=0,021). Amoniaکو, IL-6, IL-18 koncentracija, NO-cGMP, pritaikius daugelio kintamųjų logistinę regresiją, tokio ryšio neturėjo [105].

2.5.5. Psichometriniai testai (PHES testų rinkinys)

Minimali hepatinė encefalopatija jokiais simptomais nepasireiškia, todėl nesant patikimų validuotų laboratorinių rodiklių, šiuo metu gali būti nustatoma tik neuropsichometriniais ar neurofiziologiniais metodais.

Neuropsichometriniai testai yra kelių rūšių: „popieriaus ir pieštuko“ testai, kuriems atlikti specialių priemonių nereikia, ir kompiuterizuoti testai. Jais vertinama ligonių dėmesys, reakcijos greitis ir gebėjimas užslopinti atsaką į dirgiklį, vizualinių erdvių (angl. *visuospatial*) funkcijų sutrikimas.

MHE diagnostikos ausko standartu laikoma PHES (angl. *psychometric hepatic encephalopathy score*) testų rinkinys [46;106]. Tai 5 testų rinkinys – skaičių sujungimo testas A, skaičių sujungimo testas B, skaičių ir simbolių testas, linijų brėžimo testas, taškų serijų žymėjimo testas. Skaičių ir simbolių testas atspindi informacijos apdoro-

jimo greitį ir darbinę atmintį, skaičių sujungimo testai A ir B – dėmesį ir mąstymo greitį, linijų brėžimo ir taškų serijų žymėjimo testai – erdvinio regėjimo koordinaciją. MHE patvirtinama, jei nukrypstama nuo testų normatyvų >2 SD dviejuose ar daugiau testų ir bendras PHES balų skaičius < -4 [46;107]. Normatyvai yra nustatyti Vokietijos, Italijos, Ispanijos, Meksikos, Portugalijos populiacijoms. JAV šis rinkinys yra nevaliduotas, bet ten taikomas kitas psichometrinių testų rinkinys – RBANS (angl. *repeatable battery for the assessment of neurological status*), užtrunkantis panašiai kaip ir PHES apie 20-25 minučių. Abiejų rinkinių atsakymų vertinimas sudėtingas. Rezultatai priklauso nuo paciento išsilavinimo ir amžiaus.

2.5.6. Kompiuterizuoti psichometriniai testai

Vienas iš plačiau taikomų kompiuterizuotų psichometrinių testų – psichometrinis inhibicinis kontrolės testas, kuriuo vertinamas dėmesys ir sugebėjimas slopinti atsaką į dirgiklį. Pacientai kompiuterio ekrane stebi 500 ms intervalu besikaitaliojančias raides ir turi reaguoti spausdami kompiuterio klaviatūros „tarpą“ klavišą (angl. *spacebar*), kai po „X“ seka „Y“ arba po „Y“ – „X“, ir nereaguoti, kai po „Y“ seka „Y“, o po „X“ – „X“. Tarp šių raidžių yra įsiterpusių daug kitų atsitiktinių raidžių (iš viso 1728). Sekos, į kurias reikia reaguoti, vadinamos taikiniais (angl. *targets*), o tos kurias privalu ignoruoti – masalais, jaukais (angl. *lures*). Iš viso reikia surasti 212 taikinių ir nesureaguoti į 40 apgaulingų sekų. Jei būna > 5 klaidos (iš 40 apgaulingų sekų sureaguoja >5 kartus), diagnozuojama minimali hepatinė encefalopatija. Kiekvienai populiacijai taikomi individualūs normatyvai.

J. S. Bajaj (2007, 2008) nustatė, jog diagnozuojant MHE kompiuterizuoto inhibicinio kontrolės testo jautrumas yra 88 %, specifiškumas 77 %, AUC 0,902 [2;108]. Tačiau J. S. Bajaj savo tyrime, kuriame iš viso dalyvavo 136 ligoniai, sergantys kepenų ciroze, ir 116 sveikų asmenų, naudojo tik tris testus (o ne standartinius penkis) – skaičių sujungimo testą A, skaičių ir simbolių testą bei blokų testą (angl. *block design test*). MHE buvo patvirtinama, kai nors vieno iš jų rezultatai nukrypėdavo > 2 SD nuo kontrolinės grupės rezultatų (tapačios pagal išsilavinimą ir amžių), IKT metu padarydavo >5 klaidas. Šis tyrimas yra etalonas, su kuriuo lyginami visi kiti vėliau atlikti tyrimai, kuriuo remiantis sudaromos diagnostinės rekomendacijos. Kitų autorių gauti rezultatai kritiškesni IKT atžvilgiu.

P. Sharma (2013) atliko mažesnės imties tyrimą (50 dalyvių sirgo kepenų ciroze, 50 buvo sveiki asmenys), kuriame naudojo daugiau testų, 5 subtestus (PHES rinkinį). IKT jautrumas siekė 88,5 %, specifiškumas 56 %, kai patologija nustatoma tiriamiesiems padarius $>16,5$ klaidų (gerokai skyrėsi nuo J. S. Bajaj tiriamųjų, kuriems MHE

diagnozuota padarius 5 klaidas) [109]. P. Sharma rekomendavo kompiuterizuotą inhibicinį kontrolės testą MHE diagnostikai, nors S. Taneja, gavęs panašius rezultatus, padarė priešingą išvadą.

S. Taneja (2012) nustatė, kad pagal jo atlikto tyrimo rezultatus IKT jautrumas tesiekia 78 %, o specifiškumas 65,6 %, $AUC = 0,735$ (95 % $CI=0,632-0,830$). Studijoje dalyvavo 102 ligoniai, sergantys kepenų ciroze, ir 95 sveiki asmenys. MHE buvo diagnozuojama, kai PHES balų skaičius buvo ≤ -5 (naudoti 5 testai), taip pat jei tiriamasis IKT atlikdavo padaręs > 14 klaidų. S. Taneja taip pat nerado koreliacijos tarp IKT ir kepenų sintetinės funkcijos sutrikimo laipsnio (CTP, MELD), išgyvenamumo. Pastarąjį geriau prognozavo PHES testų rinkinys ($p=0,013$) [29].

P. Amodio (2010) dviejuose Italijos centruose bandė atkartoti J. S. Bajaj atliktą tyrimą. Iš viso dalyvavo 75 sergantys kepenų ciroze ir 55 sveiki asmenys. Šios grupės buvo ne visai tapačios pagal amžių ir išsilavinimą. MHE buvo diagnozuojama naudojant PHES rinkinį (patologinis PHES rezultatas ≤ 4). Inhibicinio kontrolės testo vertinimui naudotas išvestinis užduoties atlikimo tikslumo rodiklis TA (angl. *target accuracy* – santykis tarp teisingai rastų raidžių derinių skaičiaus ir iš viso buvusių teisingų derinių skaičiaus) kuris padeda atskirti pacientus, kuriems yra minimali hepatinė encefalopatija ($AUC=0,81$, $ES=0,06$, CI 95 % $=0,66 - 0,90$), ir koreliuoja su kitais diagnostiniais metodais (spektrine EEG, kritinio mirgėjimo dažnio testu). Tačiau nustatyta, kad jeigu jis nesiekia 0,85 – 0,90, negalima vertinti tiriamojo sugebėjimo neatsakyti į klaidinančius raidžių derinius, nes pacientas tiesiog gali nespėti reaguoti, nesukoncentruoti dėmesio ir todėl galutinis rezultatas gali būti geresnis, nei yra iš tikrųjų. Tuo autoriai paaiškino, kodėl jų tyrime neteisingo reagavimo į klaidinančias sekas rodiklis nekoreliavo su psichometriniais testais, spektrine EEG, kritinio mirgėjimo dažnio testu ($AUC=0,58$, $ES=0,08$, CI 95 % $=0,35 - 0,61$). Pasiūlytas kitas tikslesnis išvestinis rodiklis WL (angl. *weighted lures*). Jis apskaičiuojamas pagal formulę $WL=L/TA^2$ ir yra didesnio jautrumo ir specifiškumo ($AUC=0,71$, $ES=0,07$, CI 95 % $=0,54 - 0,82$) nei neteisingo reagavimo į klaidinančias sekas rodiklis. Tačiau galutiniais autorių tyrimo duomenimis, IKT nėra pakankamai jautrus ir specifiškas tyrimas MHE patvirtinti [25].

Kitas kompiuterizuotas testas CDR (angl. *cognitive drug research test*) yra populiarus Didžiojoje Britanijoje. Juo įvertinamas gebėjimas išlaikyti dėmesį, trumpalaikės ir ilgalaikės atminties kokybiškumas ir greitis. CDR gerai koreliuoja su psichometriniais tyrimais, bet užima nemažai laiko. Metodas yra tinkamas MHE diagnozuoti.

Įmanomi ir neurofiziologiniai hepatinės encefalopatijos tyrimo būdai – kritinio mirgėjimo dažnio testas, kuris pasižymi dideliu jautrumu, specifiškumu, be to, gerai

koreliuoja su psichometriniais testais, plačiai naudojamas klinikiniais tyrimams. Šis tyrimas pagrįstas tuo, kad smegenų ir tinklainės glijos ląstelėse vykstantys pakitimai esant HE yra monomorfiški. Tiriamieji stebi kintančio (mažėjančio) dažnio šviesos impulsus ir fiksuoja, kada juos pradeda skirti kaip atskirus. MHE nustatoma, jei dažnis siekia < 39 Hz. Šio tyrimo pranašumas tas, kad rezultatams neturi įtakos pacientų lytis, išsilavinimas, darbiniai įgūdžiai. Iš dalies įtakos gali turėti tik amžius. Kritinio mirgėjimo dažnio testas greitas ir pigus bei pakankamai jautrus ir specifiskas MHE diagnostikai [3;4;110].

2.5.7. Kiti minimalios hepatinės encefalopatijos diagnostikos būdai

Elektroencefalograma ir sukeltųjų potencialų tyrimas nėra labai specifiški diagnozuojant HE, bet ekspertų grupės juos rekomenduoja naudoti MHE diagnostikai [14]. Iš visų EEG jautriausia yra EEG su kompiuterizuota duomenų analize. Nustatyta, kad kiekybinė EEG (angl. *quantified-EEG*) prognozuoja kliniškai pasireiškiančios HE išsivystymą ir mirtingumą [111]. Iš visų P300 sukeltųjų potencialų tyrimų, klausos sužadintų potencialų tyrimas, yra vertingiausias MHE nustatyti ir kliniškai pasireiškiančios HE epizodams prognozuoti [112-114]. Šiems tyrimams atlikti reikalingas specialiai pamokytas personalas ir aparatūra, todėl ambulatoriškai negali būti taikomi plačiai [14].

Neurovizualizaciniai tyrimai – magnetinis branduolių rezonansas (MBR) ir magnetinio rezonanso spektroskopija (MRS) – nėra naudingi MHE diagnostikai. Jie yra tinkamesni gydymo (pvz. medikamentinio gydymo ar kepenų transplantacijos) efektyvumui įvertinti.

MRT T1 sekos režimu hiperintensyvūs signalai dėl mangano sankaupų pamatinuose ganglijuose matomi ne tik ligoniams, sergantiems kepenų ciroze, bet ir esant necirozinės kilmės portinei hipertenzijai [115]. Šis intensyvumas koreliuoja su portosisteminų nuosrūvių buvimu, bet ne su HE sunkumo laipsniu [116;117].

Esant minimaliai hepatinei encefalopatijai, MRS stebimas glutamino ir glutamato signalų suintensyvėjimas bei mioinozitolio ir cholino signalų sumažėjimas (dėl homeostazinių kompensacinių mechanizmų) [118]. Tačiau MRS nenaudingas siekiant diferencijuoti kepenų ciroze sergančius ligonius, kuriems yra nustatyti kognityviniai sutrikimai ir kurie jų neturi [14].

Kiti MBR metodai (*magnetization transfer imaging*, *diffusion tensor imaging* ir difuzinis magnetinio rezonanso tomografijos tyrimas (angl. *diffusion – weighted imaging*) pagerino smegenų edemos, susijusios su HE, diferencinę diagnostiką [119;120], bet jie netinkami MHE nustatyti [14].

Kognityviniai sutrikimai būdingi asmenims sergantiems tiek lėtiniu hepatitu, tiek kepenų ciroze. Nustatyta, kad ir pirmos grupės pacientams gali būti sutrikęs dėmesys, mokymasis, atmintis, vykdomosios funkcijos, tačiau nėra jokių rekomendacijų, kokiais psichometriniais testais reikėtų juos patvirtinti. Tyrimų rezultatus gali iškreipti pacientų psichinės ligos (depresija, nerimas, priklausomybė nuo alkoholio, narkotinių medžiagų), vartojami vaistai, kintančios nuotaikos, bloga gyvenimo kokybė [44]. Iki šiol yra daugiausia duomenų apie pacientų, sergančių lėtiniu hepatitu C, pažinimo funkcijų sutrikimus, kurie nustatyti taikant įvairius psichometrinius „popieriaus ir pieštuko“ testus, EEG, MRT, MRS [41-44;121]. Apie ligonių, sergančių lėtiniu hepatitu B, pirminių sklerozuojančių cholangitu, pirmine biliarine ciroze, neuropsichinę būklę žinoma nedaug [122]. Neradome duomenų, kad kompiuterizuotas inhibicinis kontrolės ar įprastiniai laboratoriniai kraujo testai, amoniako, IL-6 tyrimai būtų naudojami kognityvinių sutrikimų diagnostikai sergant lėtiniu hepatitu. Nors būtent kraujo tyrimai šiai pacientų grupei galėtų būti diagnostškai vertingi dėl patogumo bei didesnio objektyvumo.

Sprendžiant iš mokslinių straipsnių gausos, jaučiamas ypač didelis susidomėjimas, kaip pagerinti MHE diagnostiką ir gydymą. Sužinojus apie naujus MHE patogenezės kelius, intensyviai tiriami įvairūs kraujo rodikliai, kurie padėtų greitai ir patikimai nustatyti, kurie kepenų ciroze sergantys ligoniai, turi MHE ir kurie jos neturi. Įvertinus įvairius tirtus rodiklius (IL-6, IL-18, cGMP plazmoje ar limfocituose, tirpiosios guanilato ciklazės aktyvacija azoto oksidu limfocituose, nitritai ar nitratai, natriurezinis peptidas, 3-nitrotirozinas), reikia pasakyti, kad geriausius rezultatus nustatant minimalią hepatinę encefalopatiją gavo C. Montoliu (2009, 2011), tirdama IL-6 ir IL-18, 3-nitrotiroziną. Iš esmės tokių rezultatų niekam nepavyko pakartoti.

Mūsų biomedicininiam tyrimui nusprendėme nustatyti IL-6 MHE diagnostinę vertę, palyginti jo koreliaciją su PHES testais ir, skirtingai nei C. Montoliu darbe [26], su kompiuterizuotu inhibiciniu kontrolės testu, o ne su kritinio mirgėjimo dažnio testu. Ši autorė paskelbė, jog IL-6 turi 100 % jautrumą ir specifiškumą nustatant minimalią hepatinę encefalopatiją, kai IL-6 11 ng/ml. C. Montoliu tyrimas (2009) turėjo tokių trūkumų jame dalyvavo tik 55 ligoniai, sergantys kepenų ciroze (jie dar suskirstyti į tris mažas grupes :7 ligoniai turintys kliniškai ryškią HE, 17 ligonių – MHE (+), 31 – MHE (-)), ir 26 sveiki asmenys; kontrolinės grupės ir pacientų amžius skyrėsi net 10 – 17 metų; tyrimas atliktas viename centre [26].

M. Luo (2012) tyrė sergančiuosius kepenų ciroze ir įvairaus laipsnio HE. Nustatyta, jog kai IL-6 >36,8 pg/ml, didėja MHE tikimybė, taip pat didėjant IL-6 reikšmėms

nustatomas didesnis ir kliniškai pasireiškiančios HE laipsnis. Šis autorius MHE diagnozavo naudodamas tik du testus – skaičių ir simbolių bei skaičių sujungimo testą A [27;28].

Kadangi dėl amoniako ir MHE yra daug prieštaringų rezultatų nusprendėme surinkti savo duomenis ir ištirti amoniaką kapiliariniame kraujyje netiesiogiai, mikrodifuzijos metodu, naudodami nešiojamąjį amoniako matuoklį (PocketChem BA, Arkray, Japonija) ir amoniako reagentų rinkinį (Ammonia Test Kit II, Arkray, Kyoto, Japonija). Šis būdas mažai invazyvus ir paprastas, neužima daug laiko.

Minimalios hepatinės encefalopatijos diagnostikai pasirinkome IKT, nes kitų autorių duomenys priešaringi: jautrumas svyruoja nuo 78 % iki 88 %, o specifiskumas – nuo 56 % iki 77 % [2;29;109]. Skirtingai nei J. S. Bajaj (2007, 2008), MHE diagnostikai naudojome pilną PHES rinkinį, o ne tris psichometrinius testus (skaičių sujungimo testas A, skaičių ir simbolių testas bei blokų testas), Pagal S. Taneja (2012) patologiją nustatė, kai bendras PHES balų skaičius buvo ≤ -5 (pagal autorius, sukūrusius PHES rinkinį, < -4 [46]).

Mūsų tyrimo išskirtinumas yra tas, kad MHE diagnostikai naudojome pilną PHES testų rinkinį, tyrėme IL-6 koncentraciją kraujyje, atlikome IKT ne tik sergantiems kepenų ciroze, sveikiems asmenims, bet ir pacientams, sergantiems lėtiniu hepatitu. Norėjome išsiaiškinti, ar pastarosios grupės tiriamieji, kuriems nustatomi kognityviniai sutrikimai, turi IL-6 ir IKT rodiklių nukrypimų, ar jie analogiškai kepenų cirozės grupės rezultatams. Neradome duomenų, kad anksčiau tai būtų tirta.

Kitas mūsų tyrimo skirtumas, jog tiriamųjų kognityvinius sutrikimus vertinome ne tik įprastai, kai psichometrinių testų rezultatų bendras balų skaičius siekė < -4 , bet dar labiau sugriežtinę kognityvinių sutrikimų atrankos kriterijus, kai PHES < -8 .

Atsižvelgėme į tai, kad esama kognityvinės veiklos skirtumų priklausomų nuo kultūros, kurioje vykdomas tyrimas [123], ir darėme prielaidą, kad ir taikant PHES testus galimi rezultatų svyravimai. Tai, kaip šį testą sprendžia lietuviai ir vokiečiai ar anglai gali skirtis dėl sudėtingesnės gaunamos žodinės informacijos. Pavyzdžiui, trumpalaikėje atmintyje išlaikyti skaičių „4“ anglams vienaskiemenis žodis – *four*, vokiškai – *vier* yra paprasčiau nei lietuviams (triskiemenis žodis – ke-tu-ri). Taigi ilgiau gali užtrukti pati skaičių paieška ar kitų užduočių atlikimas.

3. TYRIMO METODIKA

3.1. Tiriamieji asmenys

Tyrimas atliktas nuo 2011 m. spalio iki 2013 m. gegužės VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Hepatologijos, gastroenterologijos ir dietologijos centre. Įtraukti 62 ligoniai, sergantys kepenų ciroze ir neturintys kliniškai ryškių hepatinės encefalopatijos požymių, ir 73 ligoniai, sergantys lėtiniu hepatitu, bei 53 sveiki asmenys (kontrolinė grupė). Tyrime dalyvavo ambulatoriškai (n=33) ir stacionare (n=102) besigydantys pacientai dėl įvairios etiologijos kepenų pažeidimo (3 lentelė).

3 lentelė. Pacientų pasiskirstymas pagal etiologinius veiksnius

Etiologinis veiksnys, sukėlęs lėtinę kepenų ligą	Kepenų cirozė (n=62) n (%)	Lėtinis hepatitas (n=73) n (%)
HCV	30 (48,39)	53 (72,6)
HBV	7 (11,29)	7 (9,59)
Alkoholis	8 (12,90)	0 (0)
Mišri (HCV/alkoholis)	7 (11,29)	0 (0)
Kita	10* (16,13)	13** (17,81)

* pirminė biliarinė cirozė n=6, autoimuninė KC n=1, kriptogeninė KC n=2, steatocirozė n=1

** steatohepatitas n=7, autoimuninis hepatitas n=1, pirminė biliarinė cirozė n=5

Sergančiųjų lėtiniu hepatitu kepenų fibrozės laipsnis patikslintas atlikus kepenų biopsiją (F I – III° pagal METAVIR), o kepenų cirozės diagnozė patvirtinta klinikiniais, laboratoriniais, instrumentiniais tyrimais, kepenų sąlygine elastografija ir (ar) atlikus kepenų biopsiją (F IV° pagal METAVIR) (4 lentelė).

4 lentelė. METAVIR klasifikacija [124]

METAVIR klasifikacija	
Laipsniai	Aprašymas
F0°	Nėra fibrozės
F1°	Išsiplėtę fibrozuoti portiniai laukai, pertvarų nėra
F2°	Išsiplėtę portiniai laukai su pavienėmis pertvaromis
F3°	Daug pertvarų
F4°	Cirozė

Įtraukimo į tyrimą kriterijai:

1. 18 – 65 metų amžiaus pacientai, sergantys įvairios etiologijos skirtingo fibrozės laipsnio (F I – IV^o pagal METAVIR) lėtine kepenų liga ir neturintys kliniškai ryškių kognityvinių sutrikimų, ir sąlygiškai sveiki savanoriai.
2. Tiriamieji, galintys suprasti ir atlikti užduotis, pasirašę Informuoto asmens sutikimo formą.
3. Pacientai, neturintys regos patologijos arba turintys koreguotų regos sutrikimų.
4. Raštingi dalyviai.

Neįtraukimo į tyrimą kriterijai:

1. Ligoniai, sergantys gretutinėmis ligomis, kurios gali atsiliepti tyrimo rezultatams. Tai gali būti onkologinės ligos (iš jų ir hepatoceliulinė karcinoma), dekompensuotos širdies ir kraujagyslių, plaučių, inkstų, autoimuninės ligos (išskyrus autoimuninį hepatitą, pirminę biliarinę cirozę), psichinės, neurologinės ir infekcinės ligos (išskyrus lėtinį hepatitą B ir C).
2. Nėščios moterys.
3. Ligoniai, vartojantys vaistų, kurie gali iškreipti tyrimo rezultatus (L-ornitino L-aspartatas, diuretikai, antidepresantai, migdomieji, antibiotikai, laktuliozė, lėtinio C virusinio hepatito gydymas schemomis, į kurias įeina pegiliuotasis interferonas).
4. Asmenys, piktnaudžiaujantys alkoholiu per paskutinius 3 mėnesius, aktyvūs narkotikų vartotojai.
5. Pacientai, kuriems atliktos TIPS, chirurginės portosisteminio nuosrūvio suformavimo operacijos.

Visiems dalyviams pateikta Informuoto asmens sutikimo forma (10.1 priedas) ir Asmens informavimo forma (10.2 priedas), kurias jie privalėjo perskaityti ir pasirašyti. Šis tyrimas buvo atliktas gavus Vilniaus regiono biomedicininų tyrimų etikos komiteto leidimą (2011-06-07, nr. 158200-07-372-99) (10.3 priedas).

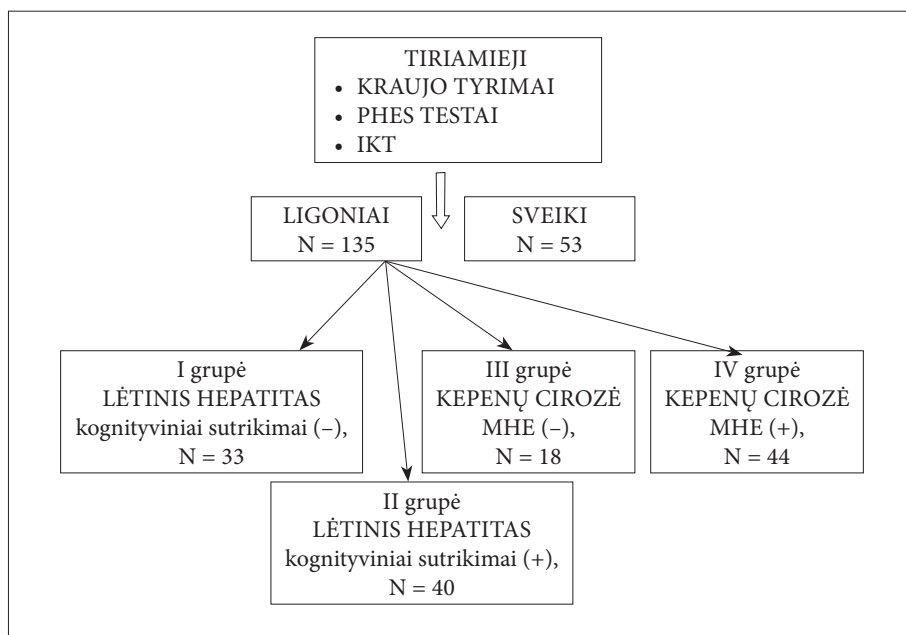
3.2. Tyrimo eiga

1. Per naktį nevalgiusiems tiriamiesiems buvo paimama veninio kraujo laboratoriniams leukocitų (WBC), hemoglobino (Hgb), trombocitų (Plt), asparaginoaminotransferazės (AST), alaninoaminotransferazės (ALT), šarminės fosfa-

tazės (ŠF), γ -gliutamiltanspeptidazės (GGT), bendrojo bilirubino, albuminų, SPA, INR, gliukozės, IL-6 tyrimams ir kapiliarinio kraujo iš piršto amoniako koncentracijai nustatyti.

2. Tą pačią dieną tyrimo dalyviai atlikdavo psichometrinius testus – skaičių ir simbolių testą, skaičių sujungimo testus A ir B, linijų brėžimo testą bei taškų serijų žymėjimo testą.
3. Iš karto po to tiriamieji atlikdavo kompiuterizuotą psichometrinį inhibicinį kontrolės testą.

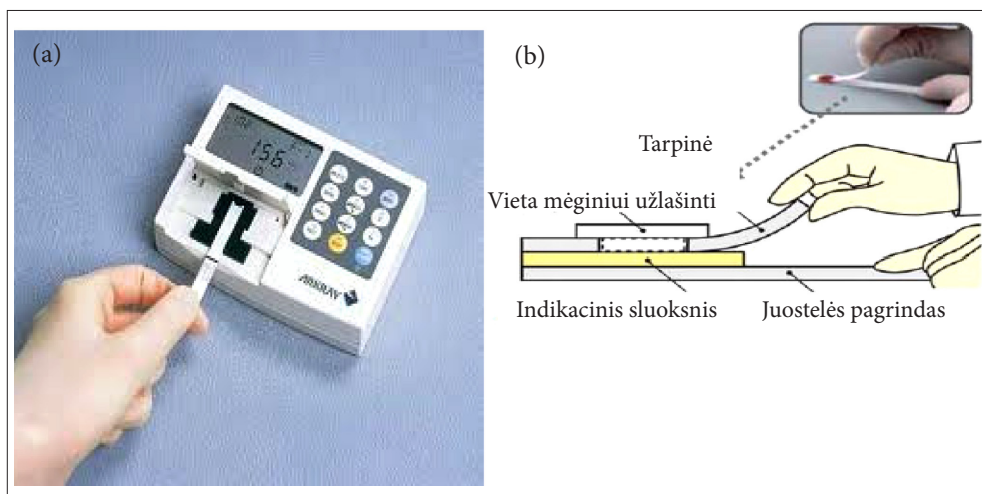
Tyrimo eiga ir tiriamųjų grupės nurodyti 1 pav.



1 pav. Tyrimo eiga, tiriamųjų grupės

3.3. Laboratoriniai kraujo tyrimai

Amoniako koncentracija tirta kapiliariniame kraujyje netiesiogiai, mikrodifuzijos metodu, naudojant amoniako matuoklį (PocketChem BA, Arkray, Japonija) ir amoniako reagentų rinkinį (Ammonia Test Kit II, Arkray, Kyoto, Japonija) (2 pav., a). Šis būdas mažai invazyvus ir paprastas, neužima daug laiko. Nešiojamo aparato patikimumas ir tikslumas patvirtintas tyrimais su gyvūnais [125]. Taip pat atlikta nema-



2 pav. Amoniako matuoklis (a) ir amoniako juostelės skerspjūvis, amoniako matavimo principas (b)

žai HE klinikinių studijų, kuriose ligoniams, sergantiems kepenų ciroze bei ūminiu kepenų funkcijos nepakankamumu, amoniako kiekis matuotas būtent šiuo rinkiniu [97;100;126-128].

Kambario temperatūroje 20 μ l kraujo imta iš piršto kapiliariniu vamzdeliu su pipete. Lašas gauto kraujo buvo užlašinamas ant reagento juostelės lauko, skirto mėginiui sugerti. Paspaudus matuoklyje mygtuką „Start“, 180 sekundžių laikas pradeda skaičiuoti automatiškai. Tuo metu amoniako jonai tampa dujine amoniako forma (dėl vykstančios šarminimo reakcijos), kuri mikrodifuzijos būdu perėjusi tarpinę reaguoja su indikaciniu sluoksniu ir keičia jo spalvą. Pašalinus viršutinį sluoksnį (tarpinę), reagento juostelė įdedama į matuoklį, vėl spaudžiamas mygtukas „Start“. Išmatuojamas spalvos pasikeitimas matuojant atspindėtą šviesą (vieno ilgio šviesos bangos atspindžio matavimo metodas, 635 nm ilgio banga). Rezultatas gaunamas per 20 sekundžių. Pagal gamintojų pateiktus normatyvus normali amoniako koncentracija kapiliariniame kraujyje neviršija 54 μ mol/l (2 pav., b).

Kiti kraujo tyrimai buvo atlikti VšĮ VUL Santariškių klinikų Laboratorinės medicinos centro Klinikinėje, biochemijos ir imunologijos laboratorijose.

Tirti laboratoriniai kraujo tyrimai, kurie atspindi kepenų sintetinę funkciją (SPA, INR, albuminai, bendrasis bilirubinas), uždegiminius pakitimus kraujyje ir kepenyse (WBC, IL-6, AST, ALT, ŠF, GGT), vieną iš portinės hipertenzijos išraiškų – hipersplenizmą (leukocitai, trombocitai), kitus rodiklius, galinčius turėti įtakos kognityviniams sutrikimams (hemoglobinas, gliukozė). Tyrimai atlikti naudojant šiuos analizatorius:

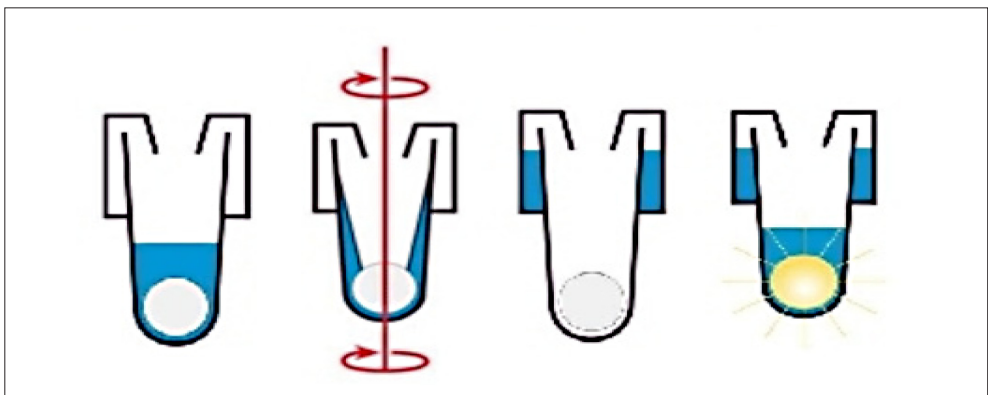
- WBC, Hgb, Plt tirti hematologiniu analizatoriumi *Sysmex XE-5000, Coulter LH-780*;
- SPA/INR *STA Compact*, Vokietija;
- Albuminai, bendrasis bilirubinas, gliukozė, AST, ALT, ŠF, GGT *Architect c8200, Abbott, JAV*;
- IL-6 koncentracija tirta kietosios fazės chemiliuminescencinės imunometrijos būdu (*Immulite 1000 Immunoassay System, Siemens, Japonija*). Gamintojo nurodomi normatyvai yra $<5,9$ ng/l. IL-6 tirtas ne iš karto, todėl centrifuguojant serumas buvo atskirtas ir atšaldytas -80°C temperatūroje bei laikomas iki tyrimo.

IMMULITE/IMMULITE 1000 IL-6 kietosios fazės, fermentu žymėtas, chemiliuminescencinis, nuoseklus, imunometrinis tyrimas atliekamas visiškai automatizuotoje kompiuterizuotoje sistemoje. IL-6 koncentracija tiriama serume.

Pagrindiniai tyrimo etapai:

- 100 μl serumo įpilama į indelį su rutuliuku dengtu monokloniniais pelės antikūnais, veikiančiais prieš IL-6 (kietoji fazė, pirmieji antikūnai). Inkubuojama 30 min. 37°C temperatūroje.
- Vykdomas centrifugavimas ir plovimas.
- Įpilama šarminės fosfatazės, konjuguotos su avies polikloniniais antikūnais, veikiančiais prieš IL-6 (antrieji antikūnai)
- Po to pašalinami (centrifugavimas, plovimas) nesureagavę šarminė fosfataze žymėti antikūnai.

Įpilamas ir inkubuojamas chemiliuminescencinis substratas (AMPPD), kuris dėl šarminės fosfatazės poveikio hidrolizuojamas, virsta nestabiliu anijonu (AMPD) ir sukelia ilgalaikę šviesos emisiją, matuojamą luminometru [129;130] (3 pav.).



3 pav. Kietosios fazės, fermentu žymėtas, chemiliuminescencinis imunometrinis tyrimas

3.4. Psichometriniai testai

Visi tiriamieji turėjo atlikti PHES rinkinio testus (Swets & Zeitlinger B.V., Swets Test Services leidykla, 1999 m., Vokietija). Jie buvo informuoti, kad užduotys trumpos ir paprastos, užima apie 15 minučių. Visas rinkinys sudarytas iš šių dalių: skaičių ir simbolių testo, skaičių sujungimo testo A bandomosios dalies, skaičių sujungimo testo A, skaičių sujungimo testo B, taškų serijų žymėjimo testo, linijų brėžimo bandomojo testo, linijų brėžimo testo. Iš viso buvo keturi skirtingi testų variantai, jeigu juos reikėtų kartoti. Mūsų tyrime dalyviams buvo pateikta pirmoji forma, nes tyrimas vienmomentis. Testavimas atliktas visiems tiriamiesiems vienodomis sąlygomis – ramioje aplinkoje su geru apšvietimu, patogiu stalu ir kėde. Naudoti tie patys rašikliai, aplankas testams susegti ir fiksuoti, chronometras. Kiekvienos užduoties atlikimas paaiškintas pagal leidyklos išleisto vadovo instrukcijas, jei reikėjo, kartotinai, kol dalyvis suprasedavo. Prieš tyrimą įsitikindavome, kad tiriamasis mato gerai, nėra pamiršęs akinių. Visi turėjo atlikti bandomuosius testus, nors ir gerai suprato užduotį.

- **Skaičių ir simbolių testas** (4 pav.) – tiriamojo buvo prašoma žiūrint į pavyzdinę lentelę puslapio viršuje, kurioje kiekvienam skaičiui nuo 1 iki 9 priskirtas simbolis, užpildyti apačioje tuščius simbolių langelius. Vienu metu negalima buvo pildyti vien 1 ar 2 ar praleisti langelį jo neužpildžius. Jei tiriamasis darė klaidų, jos buvo išsiaiškinamos ir tik po to duodama užduotis – tuo pačiu principu pildomi žemiau brūkšnio esantys tušti simbolių langeliai. Kiekviena nauja eilutė pradedama iš kairės pusės. Dalyviai po 90 sekundžių buvo sustabdomi (vėliau suskaičiuojama kiek tuščių langelių sugebėdavo užpildyti) ir pereidavo prie kitos užduoties.
- **Skaičių sujungimo testas A** (5 pav.) – dalyviai turėdavo sujungti skaičius nuo 1 iki 25 išmėtytus po visą popieriaus lapą didėjimo tvarka, trumpiausiu keliu ir taip greitai kaip tik jie sugeba. Jei tiriamasis suklysdavo reikėdavo jį sustabdyti siekiant ištaisyti klaidą, po to užduotis buvo tęsiama toliau. Testas vertintas sekundėmis. Prieš tai visi tiriamieji turėjo atlikti bandomąją dalį.
- **Skaičių sujungimo testas B** (6 pav.). Šiame teste tiriamieji matė atsitiktine tvarka išmėtytus skaičius nuo 1 iki 13 ir raides nuo A iki L ir turėjo juos jungti tokia tvarka: 1-A, A-2, 2-B ir t. t. pabaigiant skaičiumi 13. Užduotis vertinta sekundėmis, todėl buvo svarbu ją atlikti kuo greičiau. Jei dalyviai suklysdavo jungimo eiliškume – turėdavo sustoti ir klaidą pataisyti. Klaidų taisymas į bendrą laiką buvo įskaičiuojamas.

1	2	3	4	5	6	7	8	9
V	□	÷	Λ	X	7	□	÷	Γ

2	1	3	1	4	2	1	3	5	3	2	1	4	2	1	3	1	2	4	1
□	V	÷	V	Λ															

1	2	3	4	5	6	7	8	9
V	□	÷	Λ	X	7	□	÷	Γ

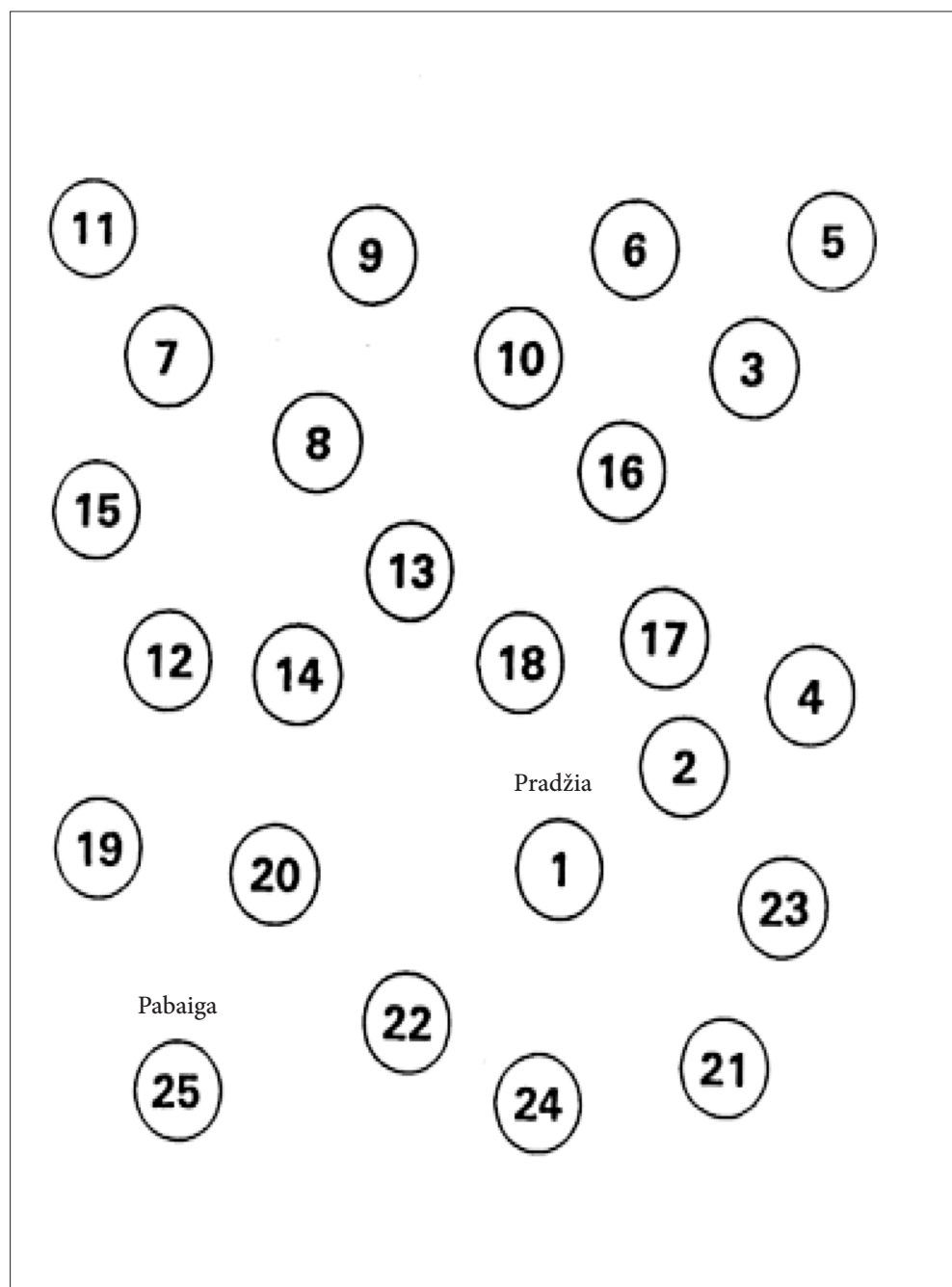
2	1	3	1	2	1	3	1	4	2	4	2	5	1	4	3	5	3	6	2

1	6	5	2	4	7	3	5	1	7	6	3	8	5	3	6	4	2	1	8

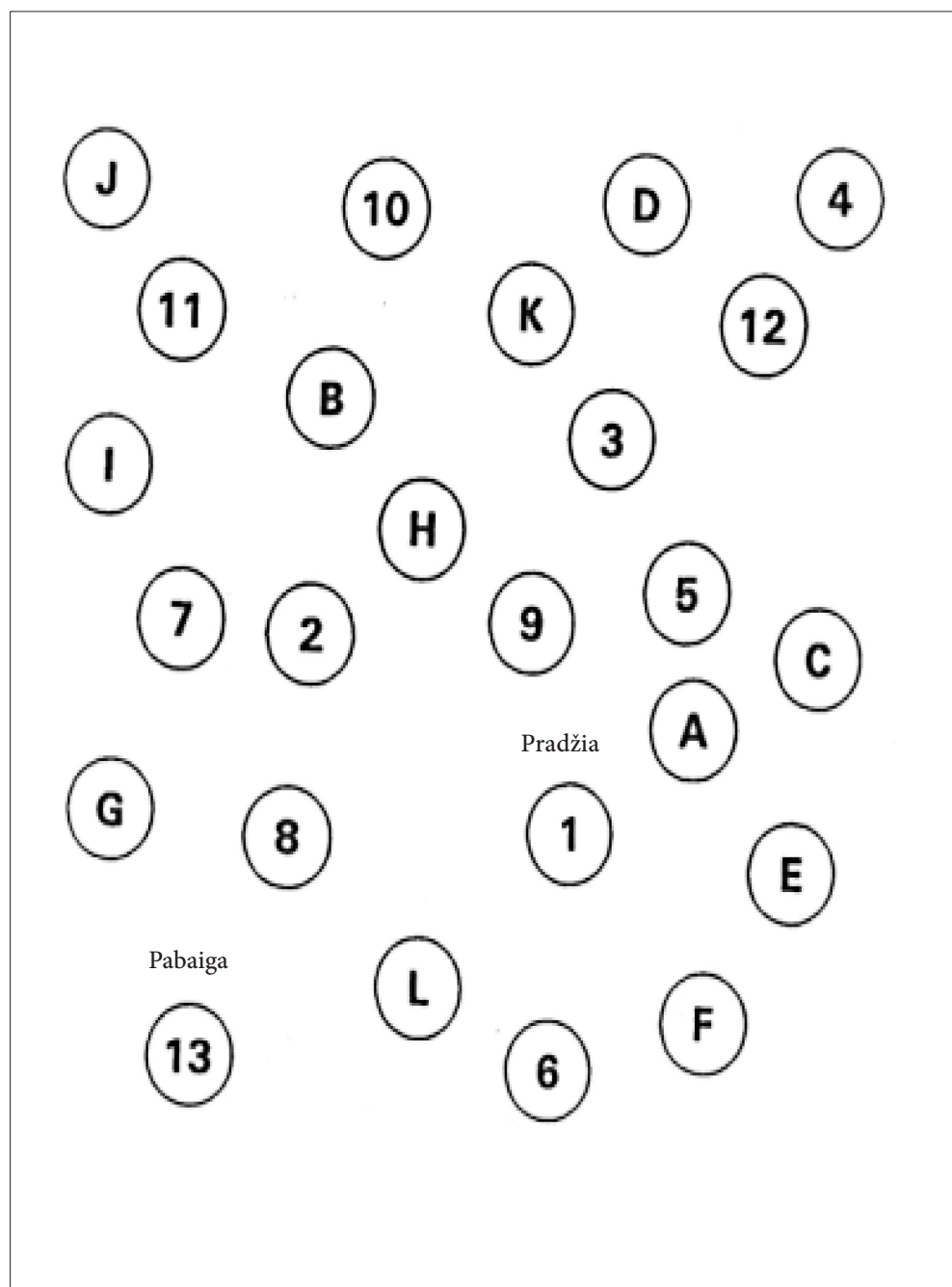
9	2	7	6	3	5	8	3	6	5	4	9	7	1	8	5	3	6	8	2

7	1	9	3	8	2	5	7	4	1	6	7	4	5	8	2	9	6	4	3

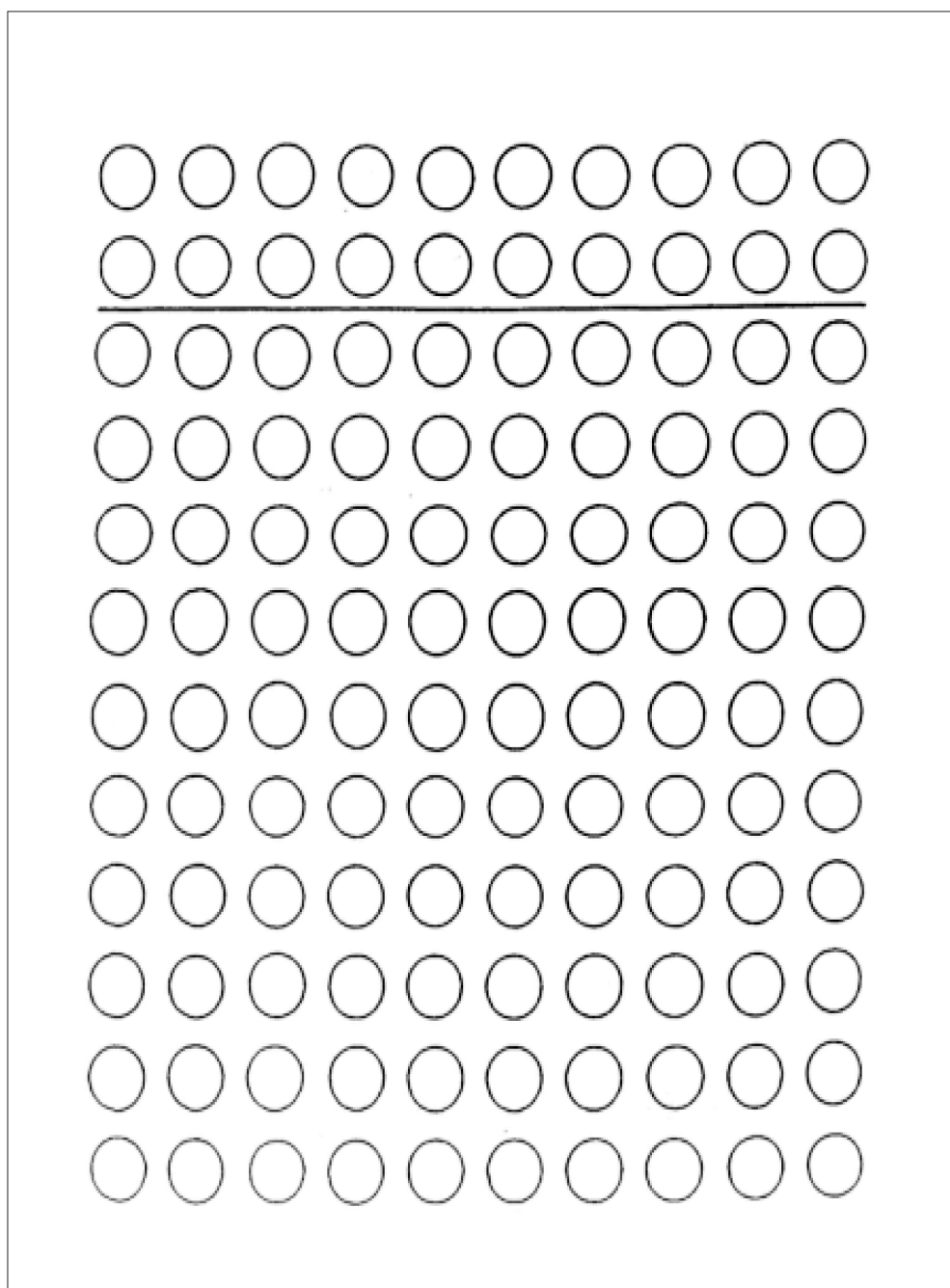
4 pav. Skaičių ir simbolių testas (Swets & Zeitlinger B.V., Swets Test Services leidykla, 1999m., Vokietija)



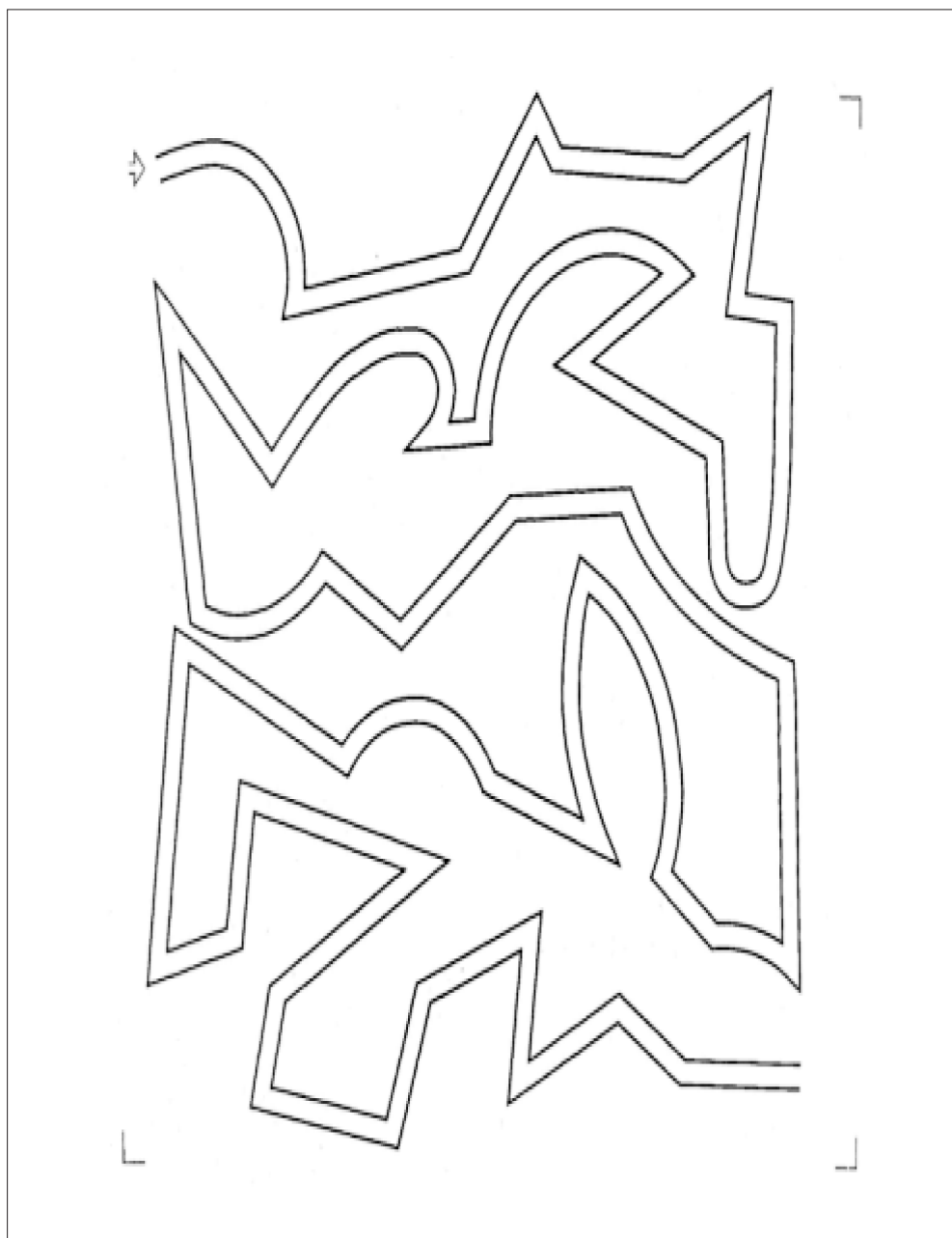
5 pav. Skaičių sujungimo testas A (Swets & Zeitlinger B. V., Swets Test Services leidykla, 1999 m., Vokietija)



6 pav. Skaičių sujungimo testas B (Swets & Zeitlinger B. V., Swets Test Services leidykla, 1999 m., Vokietija)



7 pav. Taškų serijų žymėjimo testas (Swets & Zeitlinger B. V., Swets Test Services leidykla, 1999 m., Vokietija)



8 pav. Linijų brėžimo testas (Swets & Zeitlinger B. V., Swets Test Services leidykla, 1999 m., Vokietija)

- **Taškų serijų žymėjimo testas** (7 pav.). Visi dalyviai turėjo pažymėti po tašką tuščių apskritimų centruose (10 eilučių) nepraleisdami nė vieno apskritimo, išlaikydami nuoseklumą, maksimalų greitį ir kiekvieną kartą naują eilutę pradėdami iš kairės pusės. Iš pradžių buvo privaloma pažymėti taškus dviejose bandomosiose eilutėse. Vertinamas testo atlikimo greitis (sekundėmis).
- **Linijų brėžimo testas** (8 pav.). Šiame teste reikėjo brėžti liniją „labirintu“ jo nepriliečiant, neatkeliant rankos ir nepasukant popieriaus lapo. Užduotyje buvo svarbus ne tik kruopštumas (vėliau specialiu trafaretu vertintas brėžtos linijos kontakto plotis su „labirinto sienomis“ priklausomai pagal tai skaičiuojamos klaidos), bet ir greitis (vertintas sekundėmis, įskaitant ir laiką, sugaištą klaidoms taisyti). Prieš testą visi dalyviai turėjo atlikti bandomąją užduotį.

Atlikti testai buvo tikrinami pagal leidyklos vadove nurodytas instrukcijas.

Skaičių simbolių teste reikėjo išbraukti simbolius, kurie klaidingi, pasukti ar iškraipyti (9 pav.) ir galutiniame rezultate turėjo atsispindėti tik per 90 sekundžių teisingai parašytų simbolių skaičius.

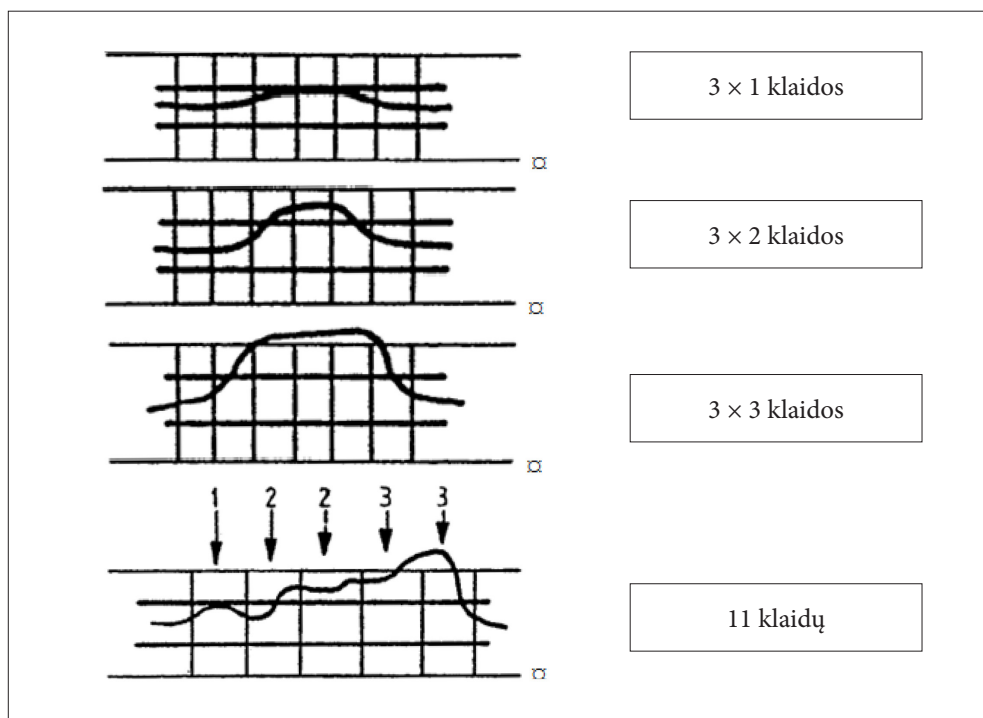
simbolis	⌋	Teisingi	⌋	⌋	⌋
		Neteisingi	⌋	⌋	⌋
simbolis	⌋	Teisingi	⌋	⌋	⌋
		Neteisingi	⌋	⌋	⌋

9 pav. Skaičių ir simbolių testo vertinimo pavyzdys

Skaičių sujungimo testai A, B, taškų serijų žymėjimo testai vertinti laiku, sekundėmis (suapvalintomis iki sveikojo skaičiaus), o linijų brėžimo testas – sekundėmis ir klaidų skaičiumi. Pastarasis skaičiuotas naudojant leidyklos pateiktą trafaretą, kurį tiksliai uždėjus ant testo lapo buvo galima nustatyti, ar nėra priliestos, kirstos ribojančios linijos, ir jei taip, tai kiek padarytų klaidų. Klaidų skaičiavimo principai:

Nėra klaidų	Brėžiama linija yra tarp ribojančių linijų ir jų nepriliečia.
1 lygio klaida	Kontaktuojama su ribojančiomis linijomis jų neperžengiant (1 klaida).
2 lygio klaida	Peržengiama ribojanti linija, bet nepasiekiamas trafarete esančios ribojančios linijos (2 klaidos).
3 lygio klaida	Brėžiama linija peržengia ir testo, ir trafarete esančias linijas (3 klaidos).

Klaidų skaičiavimo pavyzdys pateikiamas 10 pav.



10 pav. Linijų brėžimo testo klaidų skaičiavimo pavyzdys

Vokietijoje ir kai kuriose kitose šalyse šis testas yra validuotas ir yra nustatyti normatyvai kiekvienai amžiaus kategorijai. Todėl gavus kiekvieno testo rezultatą jis yra lyginamas su tapačios amžiaus grupės normatyvais ir priklausomai, kiek SD nuo jų nukrypsta, atitinkamai gauna balus -3, -2, -1, 0, +1. Visų penkių testų rezultatai ir sudaro PHES balų skaičių. Galimos variacijos tarp +6 ir -18. Surinkus <-4 rezultatai laikomi patologiniais.

Lietuvoje PHES testų rinkinys nėra validuotas, todėl tiriamųjų rezultatus lygino su kontroline grupe. Tyrėjas testų atlikimo metu negalėjo įvertinti, ar ligoniai turi kognityvinių sutrikimų. Tik surinkus kontrolinę grupę ir palyginus pacientų, sergančiųjų lėtine kepenų liga, PHES testų rinkinio rezultatus suskaičiuotas bendras PHES balų skaičius. Jam esant <-4 buvo diagnozuoti kognityviniai sutrikimai.

3.5. Kompiuterizuotas inhibicinis kontrolės testas

Kompiuterizuoto inhibicinio kontrolės testo programa laisvai prieinama internete: http://www.hecme.tv/featured_topics/topics/ict_admin/index.cfm?cme_proj_id=2. Naudotis ja leista laikantis šių taisyklių: naudoti tik nekomerciniais tikslais, nekeisti programos, nurodyti autorius ir gautos programos šaltinį [2].

Dalyviai informuoti, kad šiuo kompiuterizuotu testu bus vertinami jų sugebėjimai susikonscentruoti ir reaguoti į tam tikrus signalus. Visi jie gavo vienodas instrukcijas, kaip šį testą atlikti:

- Stebėti kompiuterio ekrane greitai besikeičiančias raides ir susikonscentruoti ties X ir Y.
- Spausti tarpo klavišą, kai po X seka Y arba po Y – X. Tarp jų visada bus įsiterpusios kitos raidės.
- Kai po X atsiras X arba po Y – Y, reikės atitinkamo mygtuko nespaušti.
- Jei padaroma klaida – nekreipti dėmesio ir apie tai negalvoti, vėl spausti tarpo mygtuką, kai X eis po Y arba atvirkščiai.
- Tarpo mygtuką galima spausti pavėluotai, jei po X sekė Y arba po Y – X, jei praėjo ne daugiau kaip 3 raidės.
- Prieš pradėdant testą reikės atlikti bandomąją užduotį (2 dalių). Po bandomosios užduoties seks 6 testai. Tyrimas užtruks apie 15 min. Tarp testų galimos ne ilgesnės nei 1 min. pertraukos.
- Paprašoma tiriamojo atsipalaiduoti ir neskubėti.
- Pateikiamas pavyzdys (žr. žemiau), kuriame reikia parodyti kada reaguoti ir kada ne, kurios sekos yra teisingos ir apgaulingos.

a b c x a b c y a b c x a b c y a b c x a b c y a b
c x a b c x a b c y a b c x a b c y a b c y a b c x

Tyrimo pabaigoje automatiškai apskaičiuojami teisingi ir klaidingi, atsitiktiniai klavišo paspaudimai.

IKT metu buvo nustatomi šie rodikliai – teisingo ir neteisingo reagavimo į klaidinančias sekas, teisingų sekų nustatymo ir praleidimo bei atsitiktinio sureagavimo rodikliai. Taip pat paskaičiuoti išvestiniai rodikliai: bendro IKT klaidų skaičiaus (suma neteisingų reagavimų į klaidinančias sekas ir teisingų sekų praleidimo), užduoties atlikimo tikslumo bei WL rodikliai (žr. 3.5.6 skyrių).

3.6. Statistinės analizės metodai

Statistinei analizei naudota *Microsoft Excel* ir SPSS 17.0 statistinės programos. Rezultatai pateikti vidurkiais su standartiniais nuokrypiais. Lyginant grupes naudota kovariantinė analizė ANCOVA, Studento kriterijus, chi kvadrato ir Fisherio tikslusis testai. Atskirų laboratorinių ar kompiuterinio testo rezultatų jautrumas ir specifiskumas diagnozuojant kognityvinius sutrikimus vertintas pagal AUROC sistemą. Analizuojamų kintamųjų tarpusavio koreliacijos skaičiuotos naudojant Pearsono koeficientą. Duomenis laikėme patikimais, kai $p < 0,05$.

4. DARBO REZULTATAI

Tiriamiesiems atlikti kraujo tyrimai, psichometriniai testai, kompiuterizuotas inhibicinis kontrolės testas. Pagal kepenų ligos stadiją ir neurokognityvinę būklę ligoniai suskirstyti į keturias grupes:

- I grupė – ligoniai, sergantys lėtiniu hepatitu ir neturintys kognityvinių sutrikimų (lėtinis hepatitas KS(-)),
- II grupė – ligoniai, sergantys lėtiniu hepatitu ir turintys kognityvinių sutrikimų (lėtinis hepatitas KS (+)),
- III grupė – ligoniai, sergantys kepenų ciroze be minimalios hepatinės encefalopatijos (KC MHE (-)),
- IV grupė – ligoniai, sergantys kepenų ciroze su minimalia hepatine encefalopatija (KC MHE (+)).

4.1. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal amžių, lytį, mokymosi trukmę

Iš viso tyrime dalyvavo 135 ligoniai (62 sergantys kepenų ciroze, 73 – lėtiniu hepatitu) ir 53 sveiki asmenys.

Vidutinis tirtų ligonių amžius 44,44 metai. Iš tiriamųjų 85 buvo vyrai (62,96 %), 50 moterų (37,04 %). Lėtinio hepatito grupėse vyrai sudarė 60,27 % (n=44), o moterys – 39,73 % (n=29). Kepenų cirozės grupėse vyrų buvo 66,13 % (n=41), moterų – 33,87 % (n=21).

Kontrolinės grupės vidutinis amžiaus vidurkis – 39,5 metų, vyrų ir moterų pasiskirstymas – atitinkamai n=27 (50,94 %) ir n=26 (49,06 %).

Palyginus pagal amžių visas tiriamųjų grupes – statistškai reikšmingas skirtumas gautas tarp I grupės bei III ir IV grupių ($F=10,809$, $p<0,001$; detalesni duomenys pateikiami 5 lentelėje). Taigi, lėtinio hepatito grupių pacientai buvo jaunesni nei sergantys kepenų ciroze.

Sergantys lėtiniu hepatitu ligoniai nepriklausomai nuo kognityvinės būklės buvo panašaus amžiaus (I gr. $39,45\pm 11,4$ vs. II gr. $40,28\pm 11,74$, $p=0,764$). Analogiškai rezultatai ir sergančiųjų kepenų ciroze grupėse (III gr. $50,67\pm 7,99$ vs. IV gr. $49,43\pm 7,99$, $p=0,584$).

5 lentelė. Tiriamųjų grupių palyginimas pagal demografinius, laboratorinius duomenis

	Lėtinis hepatitas KS (-), I grupė	Kepenų cirozė MHE (-), III grupė	Lėtinis hepatitas KS (+), II grupė	Kepenų cirozė MHE (+),IV grupė	F	p	Post hoc*
Mokymosi trukmė, metai	14,64±2,51	14,06±2,63	13,20±2,65	12,61±2,97	3,865	0,011	I>II,IV
Amžius, metai	39,45±11,40	50,67±7,99	40,28±11,74	49,43±7,99	10,809	0,000	I<III,IV III>II
Amoniakas, μmol/l	100,48±55,19	95,06±44,15	85,46±61,54	104,71±55,46	0,683	0,564	
ALT, U/l	90,36±96,14	104,31±77,08	157,40±187,04	85,51±73,62	2,724	0,047	II>I,IV
AST, U/l	52,67±38,76	94,81±78,37	85,60±93,99	88,89±57,53	2,184	0,093	I<II,IV
ŠF, U/l	85,76±82,52	117,00±81,46	97,29±73,48	128,56±69,91	1,958	0,124	I<IV
GGT, U/l	70,80±90,44	145,20±167,11	144,67±293,49	152,81±221,8	0,932	0,428	
Bendrasis bilirubinas, μmol/l	13,44±4,67	25,49±17,29	13,41±8,31	30,66±25,41	6,509	0,000	IV>I,II
Albuminai, g/l	42,53±2,27	34,57±4,98	42,74±3,73	34,40±5,53	12,541	0,000	I>III,IV; II>III,IV
Gliukozė, mmol/l	5,20±0,98	6,35±1,71	5,93±1,48	5,69±1,73	0,394	0,759	
SPA	100,66±25,57	71,85±27,96	93,85±23,72	66,41±20,86	15,977	0,000	I>III,IV; II>III,IV
INR	1,02±0,09	1,24±0,25	1,06±0,13	1,26±0,20	18,781	0,000	I>III,IV; II>III,IV
Hgb, g/l	142,58±13,87	136,33±20,22	143,36±16,15	128,26±21,17	5,758	0,001	I,II>IV
WBC	6,61±2,13	5,10±2,03	6,78±2,09	5,20±2,89	4,285	0,007	I>III,IV; II>III,IV
Plt	212,25±49,21	133,48±104,33	208,03±67,28	101,82±55,85	24,428	0,000	I>III,IV; II>III,IV
IL-6, ng/l	2,22±0,48	3,36±2,48	2,90±2,50	9,35±15,25	4,418	0,006	IV>I,II,III

* Post hoc – nurodo, kurių tiriamųjų grupių rezultatai statistiškai patikimai tarpusavyje skiriasi

Ne tik amžius bet ir mokymosi trukmė turi įtakos psichometrinių testų rezultatams, todėl šiame tyrime turėjome į tai atsižvelgti.

Vidutinė ligonių ($n=135$) mokymosi trukmė – 13,47 metų, kontrolinės grupės – 16,35 metų. Lėtinio hepatito be kognityvinių sutrikimų grupės pacientai buvo labiau išsilavinę nei hepatito ir cirozės grupių pacientai, kuriems šie pakitimai nustatyti (I gr. $14,64 \pm 2,51$ vs. II gr. $13,2 \pm 2,65$, IV gr. $12,61 \pm 2,97$; $F=3,865$, $p=0,011$; 5 lentelė). Kepenų cirozės grupių tiriamųjų išsilavinimas ženkliau nesiskyrė (III gr. $14,05 \pm 2,62$ vs. IV gr. $12,61 \pm 2,97$, $p=0,067$).

4.2. Lėtinio hepatito ir kepenų cirozės grupių palyginimas

Lėtinio hepatito ir kepenų cirozės grupių palyginimas pagal laboratorinius rodiklius

Išmatavus amoniako koncentraciją kapiliariniame kraujyje, gliukozę veniniame kraujyje, statistiškai patikimo skirtumo tarp keturių grupių nerasta ($p>0,05$).

Palyginus visų keturių grupių AST, ŠF, GGT rodiklius, reikšmingų korelacijų taip pat negauta ($p>0,05$). Sergančių lėtiniu hepatitu ir turinčių kognityvinių sutrikimų pacientų ALT aktyvumas nustatytas didesnis nei tų, kurie serga lėtiniu hepatitu ir turi normalią kognityvinę būklę, bei tų, kurie serga kepenų ciroze ir turi minimalią hepatinę encefalopatiją ($157,40 \pm 187,04$ vs. $90,36 \pm 96,14$ ir $85,51 \pm 73,62$, $F=2,724$, $p=0,047$).

Kepenų sintetinei funkcijai įvertinti svarbus bendrasis bilirubinas ir albuminai. Šie abu rodikliai statistiškai patikimai skyrėsi lyginant grupes tarpusavyje. Bendrojo bilirubino koncentracija didesnė KC MHE (+) nei lėtinio hepatito KS (-) ir KS (+) grupėse (atitinkamai $30,66 \pm 25,41$ vs. $13,44 \pm 4,67$ ir $13,41 \pm 8,31$, $F=6,509$, $p<0,001$). Albuminų koncentracija didesnė lėtinio hepatito KS (-) ir KS (+) grupėse (pagal eiliškumą $42,53 \pm 2,27$ ir $42,74 \pm 3,73$) nei abiejose kepenų cirozės grupėse MHE (-), MHE (+) (atitinkamai $34,57 \pm 4,98$ ir $34,40 \pm 5,53$, $F=12,541$, $p<0,001$).

Kiti kepenų sintetinio pajėgumo rodikliai yra SPA ir INR. Kadangi INR yra išvestinis dydis, skaičiuojamas iš SPA, gavę tuos pačius skirtumus tarp grupių, analizavome tik SPA.

Nors sergantys kepenų ciroze pacientai, nepriklausomai nuo kognityvinių sutrikimų turėjo blogesnius krešėjimo rodiklius ($F=15,977$, $p<0,001$), tačiau KC MHE (-) grupėje SPA buvo normos ribose $71,85 \pm 27,96$. Todėl lėtinio hepatito abi grupės reikšmingai skyrėsi tik lyginant su KC MHE (+) (I gr. $100,66 \pm 25,57$, II gr. $93,85 \pm 27,72$ vs. IV gr. $66,41 \pm 20,86$).

Atlikus bendrą klinikinį kraujo tyrimą, buvo vertinami trys rodmenys – leukocitų, hemoglobino ir trombocitų skaičius.

Leukocitų kiekis statistiškai reikšmingai ($F=4,285$, $p=0,007$) didesnis lėtinio hepatito nei kepenų cirozės grupėse, tačiau visose grupėse leukocitų skaičius yra normos ribose, todėl šis rezultatas kliniškai nereikšmingas.

Hemoglobino koncentracija sergančiųjų lėtiniu hepatitu (I ir II grupės) buvo didesnė nei kepenų ciroze MHE (+) (IV gr.) (atitinkamai $142,58 \pm 13,87$ ir $143,36 \pm 16,15$ vs. $128,26 \pm 21,17$, $F=5,758$, $p=0,001$). Moterų normali hemoglobino koncentracija 120 – 140 g/l, o vyrų 140 – 160 g/l. Todėl skirtumas tarp grupių pagal hemoglobino koncentraciją buvo reikšmingas tik vyriškosios lyties tiriamiesiems.

Viena iš pradinių hipersplenizmo, portinės hipertenzijos išraiškų yra trombocitopenija. Buvo nustatytas statistiškai patikimas trombocitų skaičiaus sumažėjimas kepenų cirozės grupių pacientams, palyginti su lėtinio hepatito grupių pacientais: III grupėje $133,48 \pm 104,33$ ir IV grupėje $101,82 \pm 55,85$ vs. I grupėje $212,25 \pm 49,21$, II grupėje $208,03 \pm 67,28$ ($F=24,428$, $p<0,001$).

IL-6 koncentracija kraujo serume buvo statistiškai patikimai didesnė KC MHE (+) ($9,35 \pm 15,25$), nei KC MHE (-), lėtinio hepatito KS (+) ir lėtinio hepatito KS (-) grupėse (atitinkamai $3,36 \pm 2,48$; $2,9 \pm 2,5$; $2,22 \pm 0,48$, $F=4,418$, $p=0,006$).

Visų ištirtų grupių laboratorinių rodiklių palyginimas pateikiamas 5 lentelėje.

IKT rodiklių (užduoties atlikimo tikslumo ir neteisingo reagavimo į klaidinančias sekas) ryšys su mokymosi trukme, kepenų pažeidimo laipsniu (sveikas – hepatitas – cirozė)

Ne visi tyrimo dalyviai sugebėjo atlikti IKT: iš sergančių kepenų ciroze 6 pacientai, o iš sergančių lėtiniu hepatitu 2 pacientai šio tyrimo nesugebėjo atlikti.

Iš 4.1 skyriuje pateiktų duomenų matyti, jog pacientų ir kontrolinės grupės išsilavinimas skyrėsi vidutiniškai 2,88 metų. Taikant statistinius metodus analizuota, ar tai negalėjo paveikti IKT rezultatų – užduoties atlikimo tikslumo, neteisingo reagavimo į klaidinančias sekas.

Pagal studijų metų skaičių išsilavinimas suskirstytas į 3 grupes (pagal paskaičiuotus vidurkius $\pm$ standartinius nuokrypius): iki 11 metų, 11 – 16,9 metų, 17 metų ir daugiau. Palyginta, kaip skiriasi visos imties rezultatai (ir sergančiųjų, ir kontrolinės grupės) pagal užduoties atlikimo tikslumą, neteisingą reagavimą į klaidinančias sekas **priklausomai nuo mokymosi metų skaičiaus** (6 lentelė). Geriausias užduoties atlikimo tikslumas buvo tarp tiriamųjų, kurie mokėsi ilgiau, 17 metų ir daugiau ($F=6,357$,

p=0,002). IKT neteisingo reagavimo į klaidinančias sekas rodiklis nuo išsilavinimo nepriklausė (F=2,721, p=0,069).

6 lentelė. Tyrimo dalyvių (n=180) IKT rodiklių ir mokymosi trukmės koreliacija

IKT rodiklis	Mokymosi trukmė	N	Vidurkis	SD	F	p	Post hoc*
Užduoties atlikimo tikslumas	<11	35	0,9185	0,08951	6,357	0,002	3>1,2
	11–16,9	106	0,9420	0,07292			
	>16,9	39	0,9758	0,03288			
IKT neteisingas reagavimas į klaidinančias sekas	<11	35	10,0286	7,15577	2,721	0,069	
	11–16,9	106	7,8774	5,94691			
	>16,9	39	6,9231	4,31268			

* Post hoc – nurodo, kurių tiriamųjų grupių rezultatai tarpusavyje skiriasi statistiškai patikimai (pagal studijų mokymosi metų skaičių: 1 grupė – iki 11 metų, 2 grupė – 11 – 16,9 metų, 3 grupė – 17 metų ir daugiau)

Šie rodikliai palyginti lėtinio hepatito, kepenų cirozės ir kontrolinės grupių pacientų (IKT rodikliai **priklausomai nuo diagnozės** sveikas – hepatitas – cirozė) (7 lentelė). Tarp pacientų ir sveikų asmenų gauti statistiškai patikimi skirtumai: pagal užduoties atlikimo tikslumą F=7,428, p=0,001, pagal IKT neteisingą reagavimą į klaidinančias sekas F=4,667, p=0,011. Atlikdami IKT pacientai teisingų raidžių sekų rasdavo mažiau, į klaidinančias reaguodavo dažniau nei sveiki asmenys.

7 lentelė. Lėtinio hepatito, kepenų cirozės, kontrolinės grupių ir IKT rodiklių koreliacija

IKT rodiklis	Tiriamųjų grupės	N	Vidurkis	SD	F	p	Post hoc*
Užduoties atlikimo tikslumas	Hepatitis	71	0,9383	0,06790	7,428	0,001	3>1,2
	Cirozė	56	0,9258	0,09313			
	Kontrolinė	53	0,9750	0,03179			
Neteisingas reagavimas į klaidinančias sekas	Hepatitis	71	8,8310	6,15510	4,667	0,011	3<1,2
	Cirozė	56	9,0893	6,56790			
	Kontrolinė	53	6,0377	4,40263			

* Post hoc – nurodo, kurių tiriamųjų grupių rezultatai tarpusavyje skiriasi statistiškai patikimai (tiriamųjų grupės: 1 grupė – sergantys lėtiniu hepatitu, 2 grupė – sergantys kepenų ciroze, 3 grupė – kontrolinė).

Taikant kovariantinę analizę ANCOVA palyginta, kokios koreliacijos gaunamos, kai atsižvelgiama į pacientų grupes **pagal diagnozes (lėtinis hepatitas, cirozė, sveiki) ir mokymosi trukmę**. Rezultatai rodo, kad skirtumai tarp grupių pagal neteisingą reagavimą į klaidinančias sekas išnyksta ($p = 0,634$). Tą patį atlikus su užduoties atlikimo tikslumo rodikliu – skirtumų taip pat nelieka ($p = 0,638$).

Naudojant Pearsono koreliacijos koeficientą apskaičiuota, kaip koreliuoja analizuojami kintamieji (8 lentelė). Neteisingas reagavimas į klaidinančias sekas ir užduoties atlikimo tikslumas turi neigiamą atvirkštinę tarpusavio koreliaciją ($r = -0,159$, $p = 0,033$) – kuo antrasis rodiklis didesnis, tuo pirmasis mažesnis. Užduoties atlikimo tikslumas ir neteisingas reagavimas į klaidinančias sekas priklauso nuo mokymosi trukmės (atitinkamai $r = 0,325$, $p < 0,001$ ir $r = -0,214$, $p = 0,004$) ir nepriklauso nuo amžiaus (atitinkamai $r = 0,006$ ir $r = 0,090$, $p > 0,05$).

8 lentelė. Mokymosi trukmės, amžiaus, neteisingo reagavimo į klaidinančias sekas, užduoties atlikimo tikslumo tarpusavio koreliacija bendroje lėtinio hepatito ir kepenų cirozės grupėje

		Klaidingo reagavimo į neteisingas sekas rodiklis	Užduoties atlikimo tikslumo rodiklis	Mokymosi trukmė	Amžius
Klaidingo reagavimo į neteisingas sekas rodiklis	Pearsono koreliacijos koeficientas	1	-0,159*	-0,214**	0,090
	Abipusė p reikšmė		0,033	0,004	0,228
Užduoties atlikimo tikslumo rodiklis	Pearsono koreliacijos koeficientas		1	0,325**	0,006
	Abipusė p reikšmė			0,000	0,937

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

Apskaičiavus koreliacijas tik hepatito (I vs. II) ar tik cirozės grupėse (III vs. IV) – analizuojami kintamieji taip pat neturėjo ryšio su amžiumi. Šiose grupėse neteisingas reagavimas į klaidinančias sekas nebuvo susijęs su mokymosi trukme, skirtingai nei užduoties atlikimo tikslumas (pastarojo rodiklio Pearsono koreliacijos koeficientas hepatito grupėse $r = 0,297$, $p = 0,012$, o cirozės grupėse $r = 0,300$, $p = 0,025$). Kaip ir visų tiriamųjų tarpe, taip ir hepatitų grupėje, IKT rodikliai turėjo atvirkštinę neigiamą tarpusavio koreliaciją ($r = -0,301$, $p = 0,011$). Tik tarp kepenų cirozės grupės pacientų šio ryšio nerasta ($r = 0,085$, $p = 0,532$) (9 ir 10 lentelės).

9 lentelė. Lėtinio hepatito grupių pacientų IKT rodiklių koreliacija su amžiumi ir mokymosi trukme

		Neteisingas reagavimas į klaidinančias sekas	Užduoties atlikimo tikslumas	Mokymosi trukmė	Amžius
Neteisingas reagavimas į klaidinančias sekas	Pearsono koreliacijos koeficientas	1	-0,301*	-0,211	-0,020
	Abipusė p reikšmė		0,011	0,077	0,870
Užduoties atlikimo tikslumas	Pearsono koreliacijos koeficientas		1	0,297*	0,184
	Abipusė p reikšmė			0,012	0,124

*p<0,05, **p<0,01.

10 lentelė. Kepenų cirozės grupių pacientų IKT rodiklių koreliacija su amžiumi ir mokymosi trukme

		Neteisingas reagavimas į klaidinančias sekas	Užduoties atlikimo tikslumas	Mokymosi trukmė	Amžius
Neteisingas reagavimas į klaidinančias sekas	Pearsono koreliacijos koeficientas	1	0,085	-0,173	0,214
	Abipusė p reikšmė		0,532	0,204	0,114
Užduoties atlikimo tikslumas	Pearsono koreliacijos koeficientas		1	0,300*	0,094
	Abipusė p reikšmė			0,025	0,489

*p<0,05, **p<0,01.

Lėtinio hepatito ir kepenų cirozės grupių pacientų IKT rodiklių palyginimas

Lyginant tarpusavyje keturių pacientų grupių (I – IV gr.) IKT rodiklius nustatyta, kad statistiškai reikšmingų skirtumų pagal teisingą ar neteisingą reagavimą į klaidinančias sekas negauta ($F=0,775$ $p=0,510$).

Teisingų sekų nustatymas, užduoties atlikimo tikslumas lėtinio hepatito be ko-
gnityvinių sutrikimų (I gr.) pacientų buvo statistiškai patikimai didesnis, o bendras

klaidų skaičius mažesnis, lyginant su lėtinio hepatito ir kepenų cirozės grupių (II ir IV gr.) pacientais, kuriems šie sutrikimai nustatyti ($p<0,05$).

Tikėtasi, kad išvestinis rodiklis WL (L/TA^2), pateiktas P. Amodio [25], bus tikslesnis už neteisingo reagavimo į klaidinančias sekas rodiklį. Deja, išvestinis rodiklis WL neturėjo reikšmingo skirtumo tarp tiriamųjų grupių ($p=0,230$). Atsitiktiniai paspaudimai tarp grupių nebuvo reikšmingi ($p=0,953$) Visų tiriamųjų pacientų grupių IKT rodiklių palyginimo rezultatai pateikiami 11 lentelėje.

11 lentelė. Tiriamųjų grupių palyginimas pagal kompiuterizuoto inhibicinio kontrolės testo rezultatus

	Lėtinis hepatitas KS (-), I grupė	Kepenų cirozė MHE (-), III grupė	Lėtinis hepatitas, KS (+), II grupė	Kepenų cirozė MHE (+), IV grupė	F	P	Post hoc*
Neteisingas reagavimas į klaidinan- čias sekas	7,97±5,53	7,60±6,00	9,58±6,64	9,63±6,75	0,775	0,510	
Teisingas reagavimas į klaidinan- čias sekas	32,03±5,53	32,40±6,00	30,42±6,64	30,37±6,75	0,775	0,510	
Teisingų sekų nusta- tymas	203,70±10,58	201,87±8,39	194,76±16,03	194,22±22,25	2,748	0,046	I>II,IV
Teisingų sekų pralei- dimas	8,30±10,58	10,13±8,39	17,24±16,03	17,78±22,25	2,748	0,046	I<II,IV
Bendras IKT klaidų skaičius	16,09±14,10	19,53±14,06	26,50±18,63	27,17±22,34	2,864	0,039	I<II,IV
Atsitiktinis reagavimas	5,70±4,16	6,27±4,56	6,13±4,63	5,73±4,43	0,111	0,953	
Išvestinis rodiklis WL	9,02±6,75	8,47±6,63	11,81±8,60	11,69±7,72	1,454	0,230	
Užduoties atlikimo tikslumas	0,96±0,05	0,95±0,04	0,92±0,08	0,92±0,10	2,748	0,046	I>II,IV

* Post hoc – nurodo, kurių tiriamųjų grupių rezultatai tarpusavyje statistiškai patikimai skiriasi.

4.3. Lėtinio hepatito grupių palyginimas

Atlikus psichometrinius testus, iš 73 lėtinio hepatito grupių pacientų net 40 (54,79 %) nustatyta kognityvinių sutrikimų (I grupei priklauso pacientai, sergantys lėtiniu hepatitu ir neturintys kognityvinių sutrikimų, II grupei – sergantys lėtiniu hepatitu ir turintys kognityvinių sutrikimų).

Abiejų lėtinio hepatito grupių pacientai buvo panašaus amžiaus (I-oje gr. $39,45 \pm 11,4$, II-oje gr. $40,28 \pm 11,74$). Pagal mokymosi trukmę I grupės pacientai mokėsi statistiškai patikimai daugiau metų $14,64 \pm 2,51$, negu II grupės pacientai – $13,20 \pm 2,65$, $F=5,552$, $p=0,021$. Lėtinio hepatito grupės sudarė 44 vyrai ir 29 moterys. Kognityviniai sutrikimai nustatyti 24 vyrams (54,55 %) ir 16 moterų (55,17 %).

Lėtinio hepatito grupių sudėtis pagal etiologinius veiksnius: lėtinis hepatitas C – $n=53$ (72,6 %), lėtinis hepatitas B – $n=7$ (9,59 %), alkoholinis ir mišrios etiologijos hepatitas – 0, steatohepatitas – $n=7$ (9,59 %), autoimuninis hepatitas – $n=1$ (1,37 %), pirminė biliarinė cirozė – $n=5$ (6,85 %). Analizuojant nenustatyta ryšio tarp kognityvinių sutrikimų ir etiologinio lėtinio hepatito grupių veiksnio ($F=1,579$, $p=0,454$).

Iš 73 pacientų 69 (94,52 %) buvo atlikta kepenų biopsija kepenų fibrozei, uždegiminiam aktyvumui kepenyse patikslinti, o kitiems fibrozės stadija patikslinta sąlyginės elastografijos metodu.

Tiriamųjų, kuriems atlikta biopsija, pasiskirstymas pagal METAVIR: F I° – 4,54 % ($n=3$), F II° – 57,97 % ($n=40$), F III° – 37,68 % ($n=26$). Kepenų uždegiminiai pokyčiai pagal ISHAK: minimalaus aktyvumo hepatitas (1 – 3 balai) – 21,73 % ($n=15$), mažo aktyvumo (4 – 8 balai) – 68,11 % ($n=47$), vidutinio aktyvumo (9 – 12 balų) – 10,14 % ($n=7$). Pagal kepenų uždegiminį aktyvumą ISHAK, fibrozės laipsnius pagal METAVIR ir ISHAK statistinio skirtumo tarp dviejų hepatito grupių negauta ($p>0,05$, 12 lentelė). Tačiau paanalizavus, kaip fibrozės laipsnis koreliuoja su kognityviniais sutrikimais bendroje grupėje (ne tik hepatitų, bet ir cirozių), nustatyta, kad didėjant fibrozei, daugėja kognityvinių sutrikimų ($F=9,292$, $p=0,026$).

Nenustatyta statistiškai patikimų skirtumų tarp lėtinio hepatito KS (-) ir KS (+) grupių pagal jokių laboratorinius tyrimus (amoniakas, ALT, AST, ŠF, GGT, bendrasis bilirubinas, albuminai, gliukozė, SPA/INR, leukocitai, trombocitai, hemoglobinas, IL-6) ($p>0,05$, 13 lentelė).

12 lentelė. Skirtingos kognityvinės būklės pacientų, sergančių lėtiniu hepatitu palyginimas pagal amžių, mokymosi trukmę, uždegiminį aktyvumą ir fibrozės laipsnį.

	Lėtinis hepatitas KS (-)			Lėtinis hepatitas KS (+)			F	p
	N	M	SD	N	M	SD		
Amžius, metai	33	39,45	11,40	40	40,28	11,74	0,091	0,764
Mokymosi trukmė, metai	33	14,64	2,51	40	13,20	2,65	5,552	0,021
Fibrozė pagal METAVIR	31	2,29	0,46	39	2,41	0,68	0,709	0,403
Fibrozė pagal ISHAK	29	3,00	1,00	35	2,91	1,42	0,075	0,786
Uždegimas pagal ISHAK	31	4,71	1,51	37	4,97	2,42	0,276	0,601

13 lentelė. Skirtingos kognityvinės būklės pacientų, sergančių lėtiniu hepatitu, laboratorinių rodiklių palyginimas

Laboratoriniai kraujo tyrimai	Lėtinis hepatitas KS (-)			Lėtinis hepatitas KS (+)			F	p
	N	M	SD	N	M	SD		
Amoniakas	23	100,48	55,19	26	85,46	61,54	0,800	0,376
ALT	33	90,36	96,14	40	157,40	187,04	3,475	0,066
AST	33	52,67	38,76	40	85,60	93,99	3,547	0,064
ŠF	29	85,76	82,52	38	97,29	73,48	0,364	0,548
GGT	30	70,80	90,44	39	144,67	293,49	1,766	0,188
Bendrasis bilirubinas	19	13,44	4,67	26	13,41	8,31	0,000	0,991
Albuminai	9	42,53	2,27	10	42,74	3,73	0,021	0,888
Gliukozė	4	5,20	0,98	9	5,93	1,48	0,783	0,395
SPA	33	100,66	25,57	39	93,85	23,72	1,375	0,245
INR	33	1,02	0,09	39	1,06	0,13	1,929	0,169
Hgb	32	142,58	13,87	39	143,36	16,15	0,047	0,830
WBC	32	6,61	2,13	39	6,78	2,09	0,117	0,733
Plt	32	212,25	49,21	39	208,03	67,28	0,088	0,768
IL-6	27	2,22	0,48	29	2,90	2,50	1,881	0,176

Lėtinio hepatito grupių pacientų kompiuterizuoto inhibicinio kontrolės testo neteisingo ir teisingo reagavimo į klaidinančias sekas rodikliai, WL, atsitiktinis reagavimas statistiškai reikšmingai nesiskyrė ($p>0,05$). Tačiau pagal teisingų sekų nustatymą ir praleidimą, užduoties atlikimo tikslumą ($F=7,428$, $p=0,008$), bendrą IKT klaidų skaičių ($F=6,876$, $p=0,011$) gauti statistiškai reikšmingi skirtumai lyginant lėtinio hepatito grupės pacientus, kurie turi kognityvinių sutrikimų ir kurie jų neturi (14 lentelė).

14 lentelė. Skirtingos kognityvinės būklės pacientų, sergančių lėtiniu hepatitu, palyginimas pagal kompiuterizuoto inhibicinio kontrolės testo rodiklius

IKT rodiklis	Lėtinis hepatitas KS (-)			Lėtinis hepatitas KS (+)			F	p
	N	M	SD	N	M	SD		
Neteisingas reagavimas į klaidinančias sekas	33	7,97	5,53	38	9,58	6,64	1,211	0,275
Teisingas reagavimas į klaidinančias sekas	33	32,03	5,53	39	30,42	6,64	1,211	0,275
Teisingų sekų nustatymas	33	203,70	10,58	38	194,76	16,03	7,428	0,008
Teisingų sekų praleidimas	33	8,30	10,58	38	17,24	16,03	7,428	0,008
Bendras IKT klaidų skaičius	33	16,09	14,10	38	26,50	18,63	6,876	0,011
Atsitiktinis reagavimas	33	5,70	4,16	38	6,13	4,63	0,171	0,681
Išvestinis rodiklis WL	33	9,02	6,75	38	11,81	8,60	2,267	0,137
Užduoties atlikimo tikslumas	33	0,96	0,05	38	0,92	0,08	7,428	0,008

Palyginus, kaip koreliuoja lėtinio hepatito be kognityvinių sutrikimų grupės kompiuterizuoto inhibicinio kontrolės testo rodikliai su laboratoriniais, statistiškai reikšmingų korelacijų negauta (15 lentelė). Atsitiktinių klaviatūros paspaudimų koreliacija su AST, ALT, INR neturi klinikinės reikšmės.

Lėtinio hepatito su kognityviniais sutrikimais grupės pacientų neteisingas ir teisingas reagavimas į klaidinančias sekas, išvestinis rodiklis WL tiesiogiai koreliavo su amoniako koncentracija kapiliariniame kraujyje (16 lentelė).

15 lentelė. Lėtinio hepatito be kognityvinių sutrikimų kompiuterizuoto inhibicinio kontrolės testo ir laboratorinių rodiklių tarpusavio koreliacija

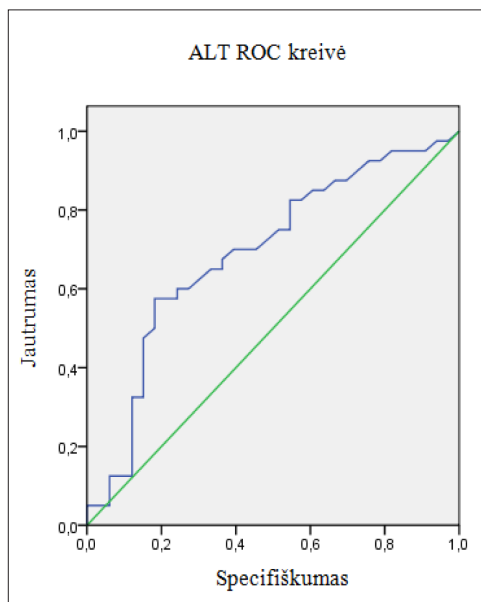
IKT rodiklis	Amoni- akas	ALT	AST	ŠF	GGT	Bendrasis bilirubinas	Albu- minai	Gliu- kozė	SPA	INR	Hgb	WBC	Plt	IL-6
Neteisingas rea- gavimas į klaidi- nancias sekas	0,131	-0,252	-0,242	-0,222	-0,192	-0,099	-0,075	-0,306	0,099	-0,135	0,116	-0,105	-0,182	-0,356
Teisingas rea- gavimas į klai- dinancias sekas	-0,131	0,252	0,242	0,222	0,192	0,099	0,075	0,306	-0,099	0,135	-0,116	0,105	0,182	0,356
Teisingų sekų nustatymas	0,176	0,162	0,154	0,127	0,206	-0,041	-0,254	0,873	-0,106	0,176	-0,176	-0,073	0,111	0,236
Teisingų sekų praleidimas	-0,176	-0,162	-0,154	-0,127	-0,206	0,041	0,254	-0,873	0,106	-0,176	0,176	0,073	-0,111	-0,236
Bendras IKT klaidų skaičius	-0,070	-0,218	-0,206	-0,177	-0,219	-0,154	0,153	-0,638	0,131	-0,199	0,167	0,029	-0,148	-0,303
Išvestinis rodiklis WL	0,055	-0,253	-0,245	-0,219	-0,212	-0,087	0,062	-0,331	0,104	-0,150	0,152	-0,077	-0,223	-0,346
Užduoties atlikimo tikslumas	0,176	0,162	0,154	0,127	0,206	-0,041	-0,254	0,873	-0,106	0,176	-0,176	-0,073	0,111	0,236
Atsitiktiniai sureagavimai	0,163	0,370*	0,478**	-0,059	0,014	0,067	-0,008	0,236	-0,329	0,442*	-0,068	-0,075	-0,019	-0,166

*p<0,05, **p<0,01.

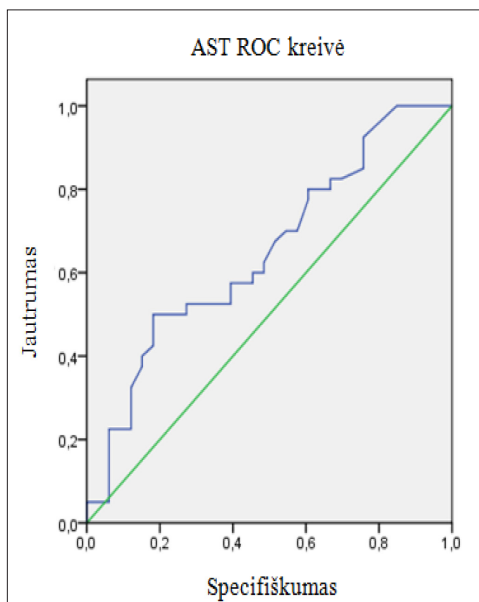
16 lentelė. Lėtinio hepatito su kognityviniais sutrikimais kompiuterizuoto inhibicinio kontrolės testo ir laboratorinių rodiklių tarpusavio koreliacija

IKT rodiklis	Amoni- akas	ALT	AST	ŠF	GGT	Bendrasis bilirubinas	Albu- minai	Glu- kozė	SPA	INR	Hgb	WBC	Plt	IL-6
Neteisingas reagavimas į klaidinančias sekas	0,442*	-0,116	-0,117	-0,141	-0,192	0,103	0,244	-0,085	0,079	-0,105	0,013	-0,298	0,012	-0,165
Teisingas reagavimas į klaidinančias sekas	-0,442*	0,116	0,117	0,141	0,192	-0,103	-0,244	0,085	-0,079	0,105	-0,013	0,298	-0,012	0,165
Teisingų sekų nustatymas	-0,122	0,272	0,315	0,060	0,235	-0,215	-0,074	0,309	-0,041	0,081	0,117	-0,196	-0,244	0,144
Teisingų sekų praleidimas	0,122	-0,272	-0,315	-0,060	-0,235	0,215	0,074	-0,309	0,041	-0,081	-0,117	0,196	0,244	-0,144
Bendras IKT klaidų skaičius	0,258	-0,258	-0,295	-0,258	-0,258	-0,142	0,091	-0,278	0,062	-0,100	-0,069	0,095	0,217	-0,184
Išvestinis rodiklis WL	0,478*	-0,158	-0,160	-0,158	-0,218	0,033	0,250	-0,161	0,086	-0,120	-0,026	-0,210	0058	-0,137
Užduoties atlikimo tikslumas	-0,122	0,272	0,315	0,060	0,235	0,215	-0,074	0,309	-0,041	0,081	0,117	-0,196	-0,244	0,144
Atsitiktiniai sureagavimai	-0,269	-0,245	-0,245	-0,092	-0,114	-0,220	-0,169	0,420	-0,235	0,185	-0,182	-0,233	-0,144	-0,145

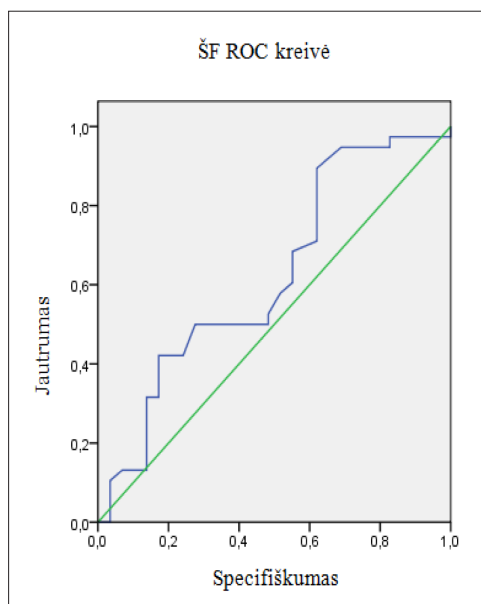
p* < 0,05, **p < 0,01.



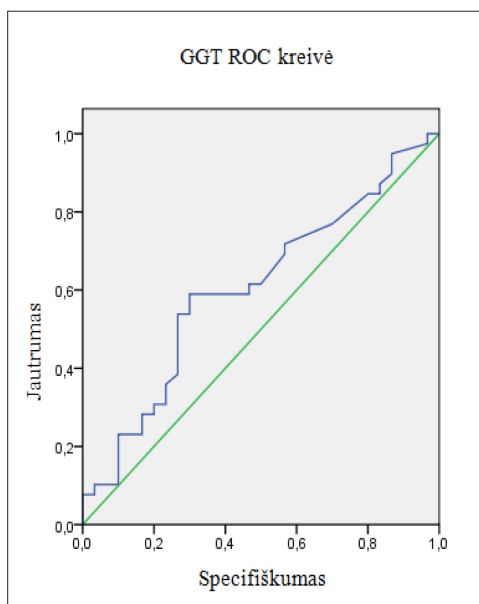
11 pav. ALT AUC=0,691



12 pav. AST AUC=0,649



13 pav. ŠF AUC=0,622



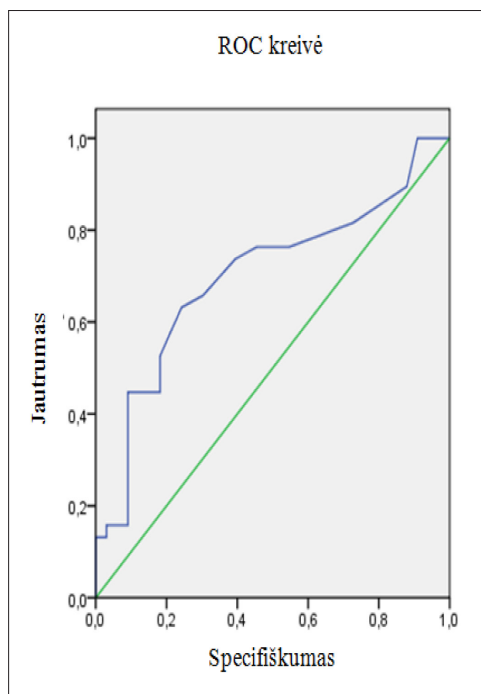
14 pav. GGT AUC=0,604

Lėtinio hepatito grupėje išanalizuotas visų laboratorinių rodiklių jautrumas ir specifiškumas prognozuojant kognityvinius sutrikimus. Gauti geriausi rezultatai pagal AUROC vertinami tik patenkinamai (ALT AUC=0,691, AST AUC=0,649, ŠF AUC=0,622, GGT AUC=0,604; 11–14 pav.), o IL-6 (AUC=0,537), amoniako (AUC=0,347) net nepatenkinamai (AUC 0,5 – 0,6 intervale). Kritiniai taškai ALT – 72 U/l, AST – 46,5 U/l, ŠF – 63,5, GGT – 39 U/l.

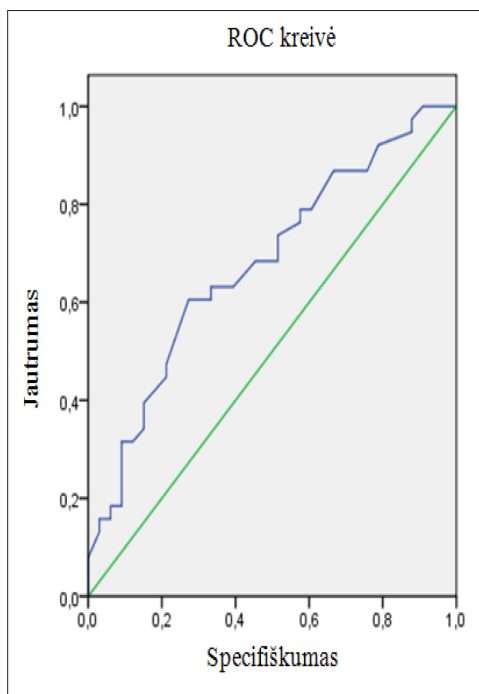
Sugriežtinus lėtinio hepatito grupių pacientų kognityvinių sutrikimų diagnostiką (kai PHES<-8), gauta teigiama tendencija tik GGT, kurio AUC=0,706, kritinis taškas 48 U/l (beveik norma).

Apskaičiuotas IKT rodiklių jautrumas ir specifiškumas nustatant kognityvinius sutrikimus. Geriausi rodikliai buvo teisingų sekų praleidimo (AUC=0,699, 15 pav.), bendro IKT klaidų skaičiaus (AUC=0,679, 16 pav.), o kitų rodiklių – rezultatai nepatenkinami.

Išanalizavus ROC kreives lėtinio hepatito grupėse, kai PHES<-8, visos IKT rodiklių AUC reikšmės buvo <0,6.



15 pav. Teisingų sekų praleidimo rodiklis, AUC=0,699



16 pav. Bendro IKT klaidų skaičiaus rodiklis, AUC=0,679

4.4. Kepenų cirozės grupių palyginimas

Pagal PHES testų rezultatus 44 pacientams (70,97 %) iš 62 pacientų nustatyta minimali hepatinė encefalopatija. Pagal amžių ir mokymosi trukmę statistiškai patikimo skirtumo tarp III grupės, KC MHE (-), ir IV grupės, KC MHE (+), nebuvo. Minimali hepatinė encefalopatija diagnozuota 75,6 % vyrų ir 61,9 % moterų. Demografiniai duomenys pateikiami 17 lentelėje.

Susiskirstius kepenų ciroze sergančius pacientus pagal etiologinius veiksnius, gautas reikšmingas statistinis skirtumas tarp grupių – visi pacientai, sergantys mišria KC (C ir alkoholine), atliko PHES testus blogai, o sergantys C virusine kepenų ciroze turėjo mažiausią MHE atvejų skaičių (17 lentelė). Bendroje pacientų grupėje taip pat gauta statistiškai patikima koreliacija tarp etiologinio veiksnio ir kognityvinių sutrikimų (kognityviniai sutrikimai esant HCV infekcijai – 53,01 %, HBV infekcijai – 64,29 %, alkoholinei kepenų ligai – 87,5 %, mišriai etiologijai – 100 %, kitai etiologijai – 73,91 %; $F_{10,783}$, $p=0,029$).

17 lentelė. Skirtingos kognityvinės būklės pacientų, sergančių kepenų ciroze, demografiniai duomenys ir pasiskirstymas pagal etiologinius veiksnius

	Kepenų cirozė MHE (-) (N = 18)	Kepenų cirozė MHE (+) (N = 44)	t / F	p
Amžius	50,67 (7,99)	49,43 (7,99)	0,553	0,584
Mokymosi trukmė, metai	14,05 (2,62)	12,61 (2,97)	1,886	0,067
Vyrai	10 (24,4 %)	31 (75,6%)	1,266	0,202
Moterys	8 (38,1%)	13 (61,9%)		
KC etiologinis veiksnys				
Virusinė C KC	14(46,7%)	16(53,3%)	9,588	0,048
Alkoholinė KC	1(12,5%)	7(87,5%)		
Kita KC	2(20,0%)	8(80,0%)		
Virusinė B KC	1(14,3%)	6(85,7%)		
Mišri KC	0(0,0%)	7(100,0%)		

Pagal laboratorinius rodiklius (leukocitai, trombocitai, hemoglobinas, bendrasis bilirubinas, albuminai, SPA, INR, ALT, AST, ŠF, GGT, gliukozė, IL-6, amoniakas) reikšmingo skirtumo tarp III ir IV grupių nenustatyta ($p>0,05$; 18 lentelė).

18 lentelė. Skirtingos kognityvinės būklės sergančiųjų kepenų ciroze laboratorinių rodiklių palyginimas

Laboratorinis kraujo rodiklis	Kepenų cirozė MHE (-)		Kepenų cirozė MHE (+)		F	p
	Vidurkis	SD	Vidurkis	SD		
Amoniakas, $\mu\text{mol/l}$	95,06	44,15	104,71	55,46	0,428	0,515
ALT, U/l	104,31	77,08	85,51	73,62	0,731	0,396
AST, U/l	94,81	78,37	88,89	57,53	0,096	0,758
ŠF, U/l	117,00	81,46	128,56	69,91	0,246	0,622
GGT, U/l	145,20	167,11	152,81	221,80	0,014	0,906
Bendras bilirubinas, $\mu\text{mol/l}$	25,49	17,29	30,66	25,41	0,427	0,517
Albuminai, g/l	34,57	4,98	34,40	5,53	0,007	0,932
Glukozė, mmol/l	6,35	1,71	5,69	1,73	0,438	0,519
SPA, %	71,85	27,96	66,41	20,86	0,561	0,457
INR	1,24	0,25	1,26	0,20	0,070	0,793
Hgb, g/l	136,33	20,22	128,26	21,17	1,615	0,209
WBC	5,10	2,03	5,20	2,89	0,017	0,897
Plt	133,48	104,33	101,82	55,85	2,084	0,155
IL-6, ng/l	3,36	2,48	9,35	15,25	2,567	0,115

Palyginus kepenų cirozės grupių pacientus, kuriems yra ir nėra diagnozuota minimali hepatinė encefalopatija, jokių reikšmingų skirtumų nėra pagal vieną IKT rodiklį nenustatyta ($p>0,05$; 19 lentelė).

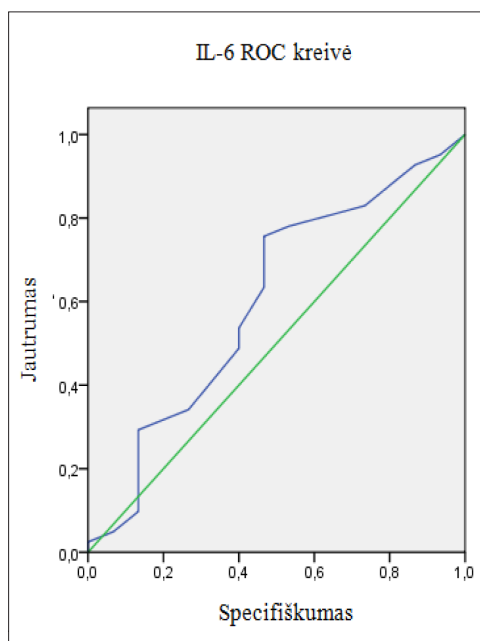
Palyginus IKT rodiklių koreliaciją su laboratoriniais tyrimais, nustatyta KC MHE (-) grupės pacientams nustatyta INR koreliacija su teisingų sekų praleidimu atliekant kompiuterizuotą inhibicinį kontrolės testą (20 lentelė).

Ištyrus kepenų cirozės MHE (+) grupės pacientų IKT ir kraujo rodiklių koreliacijas, nustatytos šios: neteisingo ir teisingo reagavimo į klaidinančias sekas su glikemija, o cholestazinių fermentų (ŠF ir GGT) su teisingų sekų nustatymu ir praleidimu, bendru IKT klaidų skaičiumi, užduoties atlikimo tikslumu. Atsitiktinių paspaudimų koreliacija su Hgb, ALT, AST vertinta kaip kliniškai nereikšminga (21 lentelė).

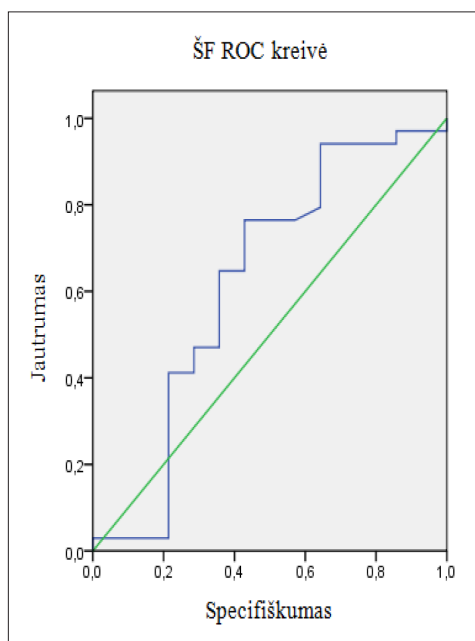
Iš visų laboratorinių rodiklių tik šarminės fosfatazės aktyvumas ir interleukino-6 koncentracija pagal AUROC sistemą patenka į intervalą 0,6 – 0,7 ir gali patenkinti prognozuoti kepenų ciroze sergančių pacientų minimalią hepatinę encefalopatiją (IL-6 AUC=0,646, ŠF AUC=0,621; 17 ir 18 pav.). Jų kritiniai taškai patenka į normos ribas: IL-6 – 2,375 ng/l, ŠF – 94 U/l.

19 lentelė. IKT rodiklių palyginimas skirtingos kognityvinės būklės kepenų cirozių grupėse

IKT rodiklis	Kepenų cirozė MHE (-)		Kepenų cirozė MHE (+)		F	p
	Vidurkis	SD	Vidurkis	SD		
Neteisingas reagavimas į klaidinančias sekas	7,60	6,00	9,63	6,75	1,054	0,309
Teisingas reagavimas į klaidinančias sekas	32,40	6,00	30,37	6,75	1,054	0,309
Teisingų sekų nustatymas	201,87	8,39	194,22	22,25	1,668	0,202
Teisingų sekų praleidimas	10,13	8,39	17,78	22,25	1,668	0,202
Bendras IKT klaidų skaičius	19,53	14,06	27,17	22,34	1,522	0,223
Atsitiktinis reagavimas	6,27	4,56	5,73	4,43	0,158	0,693
Užduoties atlikimo tikslumas	0,95	0,04	0,92	0,10	1,668	0,202
Išvestinis rodiklis WL	8,47	6,63	11,69	7,72	2,058	0,157



17 pav. IL-6 AUC=0,646



18 pav. ŠF AUC=0,621

20 lentelė. Sergančiųjų kepenų ciroze pacientų, kuriems nėra minimalios hepatinės encefalopatijos, kompiuterizuoto inhibicinio kontrolės testo rodiklių koreliacija su laboratoriniais kraujo rodikliais

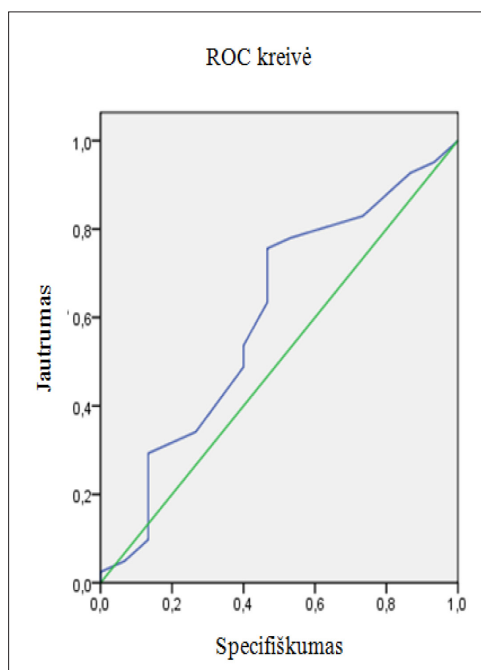
IKT rodiklis	Amo- niakas	ALT	AST	ŠF	GGT	Bendras bilirubinas	Albu- minai	Gliu- kozė	SPA	INR	Hgb	WBC	Plt	IL-6
Neteisingas reagavimas į klaidinančias sekas	0,061	-0,290	-0,338	-0,371	-0,399	-0,239	0,236	-0,026	0,017	0,014	-0,012	-0,029	-0,006	0,300
Teisingas reagavimas į klaidinančias sekas	-0,061	0,290	0,338	0,371	0,399	0,239	-0,236	0,026	-0,017	-0,014	0,012	0,029	0,006	-0,300
Teisingų sekų nustatymas	0,020	0,250	0,373	0,288	0,575	0,285	0,309	0,456	0,283	-0,459	0,067	0,019	0,136	-0,106
Teisingų sekų praleidimas	0,031	-0,262	-0,328	-0,195	-0,486	-0,155	-0,343	-0,456	-0,403	0,617*	-0,363	-0,231	-0,197	0,106
Išvestinis rodiklis WL	0,041	-0,313	-0,368	-0,370	-0,432	-0,236	0,190	-0,041	-0,018	0,059	0,000	-0,036	-0,031	0,342
Užduoties atlikimo tikslumas	0,020	0,250	0,373	0,288	0,575	0,285	0,309	0,456	0,283	-0,459	0,067	0,019	0,136	-0,106
Bendras IKT klaidų skaičius	0,055	-0,337	-0,414	-0,303	-0,575	-0,257	-0,217	-0,213	-0,367	0,582	-0,345	-0,229	-0,187	0,250
Atsitiktiniai sureagavimai	0,429	0,251	0,199	-0,400	-0,301	-0,139	0,275	0,994	0,282	-0,276	0,340	0,302	0,467	-0,293

p* < 0,05, ** p < 0,01.

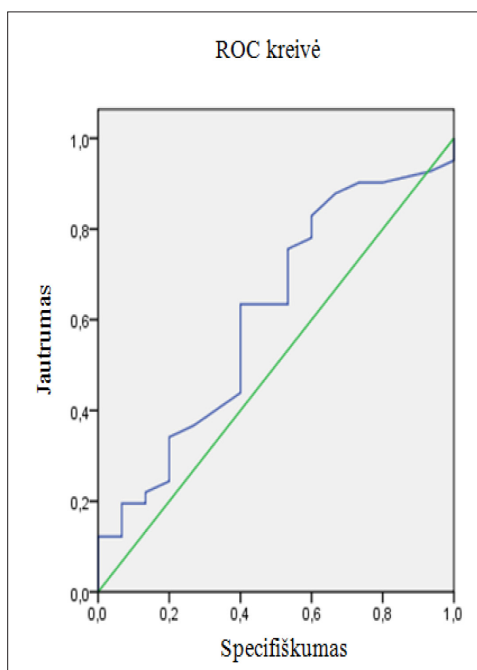
21 lentelė. Sergančiųjų kepenų ciroze, kuriems yra minimali hepatinė encefalopatija, kompiuterizuoto inhibicinio kontrolės testo rodiklių koreliacija su laboratoriniais kraujo rodikliais

IKT rodiklis	Amo- niakas	ALT	AST	ŠF	GGT	Bendras bilirubinas	Albumi- nai	Gliu- kozė	SPA	INR	Hgb	WBC	Plt	IL-6
Neteisingas reagavimas į klaidinančias sekas	-0,007	-0,212	-0,230	-0,092	0,015	-0,018	0,125	0,608*	0,121	-0,141	0,025	0,182	0,101	0,157
Teisingas reagavimas į klaidinančias sekas	0,007	0,212	0,230	0,092	-0,015	0,018	-0,125	-0,608*	-0,121	0,141	-0,025	-0,182	-0,101	-0,157
Teisingų sekų nustatymas	-0,127	-0,085	-0,123	-0,460**	-0,640**	-0,294	-0,059	0,256	-0,207	0,127	-0,119	-0,011	-0,222	-0,080
Teisingų sekų praleidimas	0,127	0,085	0,123	0,460**	0,640**	0,294	0,059	-0,256	0,207	-0,127	0,119	0,011	0,222	0,080
Bendras IKT klaidų skaičius	0,124	0,016	0,058	0,427*	0,637**	0,296	0,095	-0,014	0,231	-0,157	0,115	0,058	0,230	0,135
Išvestinis rodiklis WL	0,031	-0,198	-0,200	0,064	0,229	0,094	0,161	0,571	0,180	-0,165	0,068	0,188	0,175	0,206
Užduoties atlikimo tikslumas	-0,127	-0,085	-0,123	-0,460**	-0,640**	-0,294	-0,059	0,256	-0,207	0,127	-0,119	-0,011	-0,222	-0,080
Atsitiktiniai sureagavimai	-0,023	-0,428**	-0,349*	-0,113	0,019	-0,121	-0,042	0,450	0,010	-0,037	-0,393*	0,140	-0,058	0,245

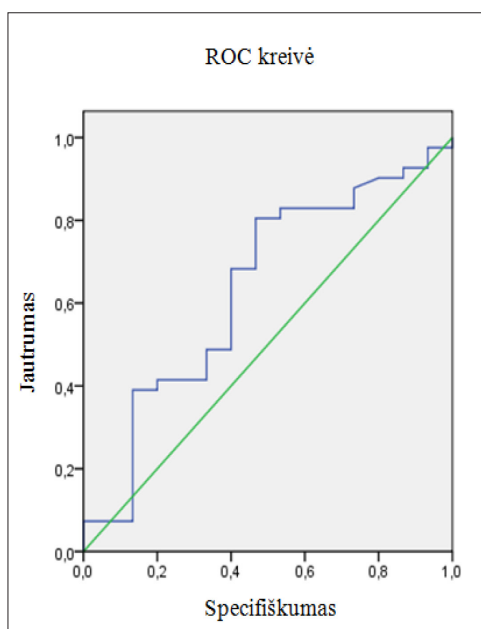
p* < 0,05, **p < 0,01.



19 pav. Neteisingo reagavimo į klaidinančias sekas rodiklis, AUC=0,601



20 pav. Bendro IKT klaidų skaičiaus rodiklis, AUC=0,611



21 pav. Išvestinis rodiklis WL, AUC=0,635

Kai patologinis PHES balų skaičius <-8, sergantiems kepenų ciroze, IL-6 ir ŠF AUC reikšmės nepadidėja.

Apskaičiavus kompiuterizuoto inhibicinio kontrolės testo rodiklių jautrumą ir specifiškumą – geriausi rezultatai tėra vertinami tik patenkinami. Neteisingo reagavimo į klaidinančias sekas rodiklio AUC=0,601 (19 pav.), bendro IKT klaidų skaičiaus AUC=0,611 (20 pav.), išvestinio rodiklio WL AUC=0,635 (21 pav.). Kitų AUC reikšmės <0,6.

Kepenų cirozės grupėje, kai PHES <-8, lyginant su analogiška grupe, kai PHES <-4, klaidingo reagavimo į klaidinančias sekas rodiklio AUC reikšmė sumažėja 0,575 (vs. 0,601), bendro IKT

klaidų skaičiaus rodiklis išlieka panašus 0,644 (vs. 0,611), išvestinio rodiklio WL AUC sumažėja 0,597 (vs. 0,635). Kitų IKT rodiklių AUC reikšmės sergantiems kepenų ciroze, kai PHES <-8, neviršija 0,6.

4.5. Skirtingos kognityvinės būklės pacientų grupių palyginimas, kai PHES balų skaičius <-4

Šiame tyrime palyginome dvi pacientų grupes. Pirmajai grupei priskyrėme lėtinį hepatitą ir kepenų cirozę sergančius pacientus, kurių PHES bendras balų skaičius >-4, o antrajai grupei – kurių PHES <-4.

Pagal amžių, lytį, ligos pobūdį (cirozė ar hepatitas) statistinių skirtumų negauta (22 ir 23 lentelės).

Pacientai, turintys kognityvinių sutrikimų, buvo mokęsi trumpiau negu tiriamieji, kuriems šių sutrikimų nerasta ($12,89 \pm 2,8$ vs. $14,43 \pm 2,54$, $p=0,02$; 23 lentelė).

Visi tyrimo dalyviai turėjo atlikti skaičių sujungimo testą B, kurį daugeliui daryti buvo sunku, nes nemokėjo abėcėlės, todėl papildomai žymėjomės, ar lietuvių kalba gimtoji, ar moka abėcėlę. Iš 135 pacientų 37 (27,4 %) asmenims lietuvių kalba buvo negimtoji, 48 (35,55 %) nemokėjo lietuviško raidyno, o iš 53 kontrolinės grupės pacientų 11 (20,75 %) lietuvių kalba negimtoji, o 5 (9,43 %) nemokėjo abėcėlės. Kognityvinių sutrikimų grupėje daugiau buvo kitakalbių (17,65 % vs. 33,33 %), bet abėcėlės mokėjimo skirtumų nebuvo (nes dalis lietuvių irgi jos nemokėjo).

Statistiškai reikšmingo skirtumo tarp grupių pagal daugumą laboratorinių rodiklių (AST, ALT, ŠF, GGT, bendrasis bilirubinas, albuminai, amoniakas, gliukozė, leukocitai, hemoglobinas) nenustatyta. Tačiau kognityvinių sutrikimų turinčių pacientų kraujyje rastas reikšmingai mažesnis trombocitų skaičius ($\chi^2=6,648$, $p=0,010$; $154,92 \pm 81,42$ vs. $187,11 \pm 79,51$, $F=4,664$, $p=0,033$), didesnė IL-6 koncentracija ($\chi^2=5,929$, $p=0,015$; $6,71 \pm 12,20$ vs. $2,66 \pm 1,66$, $F=4,773$, $p=0,031$). Pagal SPA, INR rodiklius grupės skyrėsi ($p<0,05$), tačiau abu rodikliai buvo normos ribose, todėl kliniškai rezultatas nevertingas.

Detalesnis skirtingos kognityvinės būklės pacientų grupių demografinių ir laboratorinių rodiklių palyginimas pateikiamas 22 ir 23 lentelėse.

22 lentelė. Skirtingos kognityvinės būklės pacientų palyginimas pagal demografinius, laboratorinius rodiklius, kai PHES bendras balų skaičius <-4

		Kognityviniai sutrikimai (-), N	Kognityviniai sutrikimai (+), N	χ^2	p
Liga	Hepatitis	33	40	3,731	0,053
	Cirozė	18	44		
Lytis	Vyrai	30	55	0,602	0,438
	Moterys	21	29		
Amžiaus grupės	18-34	14	15	2,548	0,280
	35-49	18	40		
	50 ir>	19	29		
Kalba	Gimtoji	42	56	3,925	0,048
	Negimtoji	9	28		
Abėcėlės mokėjimas	Nemoka	13	35	3,624	0,057
	Moka	38	49		
Amoniakas	N<54 mol/l	5	17	2,603	0,107
	Nenorma	36	51		
ALT	N<40 U/l	12	18	0,088	0,766
	Nenorma	37	63		
AST	N<40 U/l	21	21	3,452	0,063
	Nenorma	28	57		
ŠF	N<150 U/l	36	56	0,594	0,441
	Nenorma	7	16		
GGT	N<36 U/l	19	20	3,102	0,078
	Nenorma	26	55		
Bendrasis bilirubinas	N<21 μmol/l	24	39	1,993	0,158
	Nenorma	7	23		
Albuminai	N>36 g/l	14	23	2,510	0,113
	Nenorma	5	21		
Gliukozė	N<6,1 mmol/l	5	13	0,001	0,659
	Nenorma	3	8		
SPA	N>70 %	35	48	3,061	0,080
	Nenorma	11	31		
Hgb	Nmot>120, vyr>135 g/l	33	44	2,362	0,124
	Nenorma	14	34		
WBC	N 4-9	34	52	0,440	0,507
	Nenorma	13	26		
Plt	N 180-320	28	28	6,648	0,010
	Nenorma	19	50		
IL-6	N<5,9 ng/l	42	56	5,929	0,015
	Nenorma	2	15		

23 lentelė. Skirtingos kognityvinės būklės tiriamųjų grupių demografinių, laboratorinių rodiklių palyginimas, kai PHES bendras balų skaičius <-4

	Kognityviniai sutrikimai (-)		Kognityviniai sutrikimai (+)		F	p
	Vidurkis	SD	Vidurkis	SD		
Mokymosi trukmė	14,43	2,54	12,89	2,82	10,137	0,002
Amžius	43,41	11,58	45,07	10,91	0,701	0,404
Amoniakas	98,10	50,11	97,35	58,17	0,005	0,946
ALT	94,92	89,79	121,01	145,17	1,284	0,259
AST	66,43	57,62	87,21	77,89	2,592	0,110
ŠF	95,93	82,54	112,06	73,02	1,190	0,278
GGT	95,60	124,64	148,57	259,84	1,640	0,203
Bendrasis bilirubinas	18,10	12,58	23,43	21,74	1,587	0,211
Albuminai	38,34	5,60	36,30	6,24	1,512	0,224
Gliukozę	5,78	1,43	5,79	1,59	0,001	0,979
SPA	92,52	29,08	79,95	26,12	6,186	0,014
INR	1,08	0,18	1,16	0,19	4,832	0,030
Hgb	140,59	16,21	135,81	20,19	1,894	0,171
WBC	6,12	2,20	5,99	2,63	0,087	0,769
Plt	187,11	79,51	154,92	81,42	4,664	0,033
IL-6	2,66	1,66	6,71	12,20	4,773	0,031

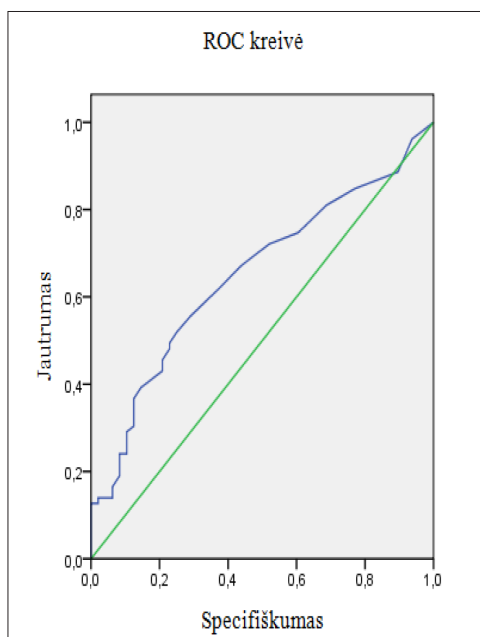
Tiriamieji asmenys, turintys kognityvinių sutrikimų, atlikdami kompiuterizuotą inhibicinę kontrolės testą statistiškai reikšmingai blogiau rasdavo teisingas sekas ($194,48 \pm 19,39$ vs. $203,13 \pm 9,89$), daugiau jų praleisdavo ($17,52 \pm 19,39$ vs. $8,88 \pm 9,89$), mažesnis užduoties atlikimo tikslumas ($0,92 \pm 0,09$ vs. $0,96 \pm 0,05$), didesnis bendras IKT klaidų skaičius ($26,85 \pm 20,51$ vs. $17,17 \pm 14,03$, $p=0,005$) bei išvestinis rodiklis WL ($11,75 \pm 8,10$ vs. $8,85 \pm 6,64$, $F=4,372$, $p=0,039$) (24 lentelė).

Apskaičiuotas laboratorinių rodiklių jautrumas ir specifiškumas prognozuojant kognityvinius sutrikimus. Geriausi rezultatai vertinami tik kaip patenkinami: AST AUC=0,619; ŠF AUC=0,643; GGT AUC=0,604, INR AUC=0,633; IL-6 AUC=0,628. Tačiau įvertinus ROC kreivių kritinius taškus gaunami skaičiai patenka į normatyvus arba nedaug nuo jų tenukrypsta (kritiniai taškai – AST 55 U/l, ŠF 75 U/l, GGT 42 U/l, INR 1,07; IL-6 2,02), todėl kliniškai nereikšmingi.

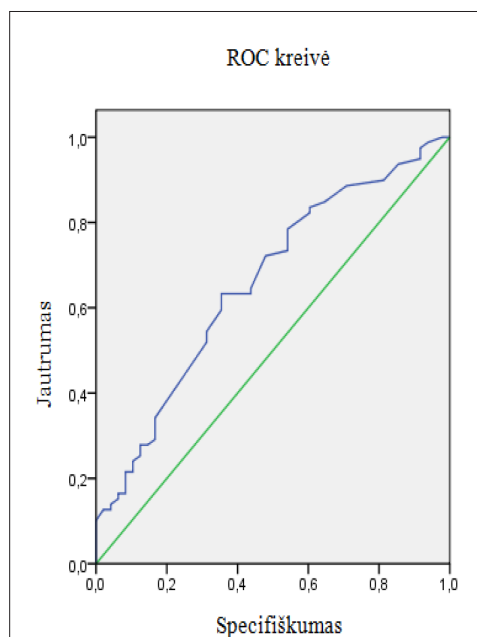
24 lentelė. Skirtingos kognityvinės būklės tiriamųjų grupių kompiuterizuoto inhibicinio kontrolės testo rodiklių palyginimas, kai PHES bendras balų skaičius <-4

IKT rodiklis	Kognityviniai sutrikimai (-)		Kognityviniai sutrikimai (+)		F	p
	Vidurkis	SD	Vidurkis	SD		
Neteisingas reagavimas į klaidinančias sekas	7,85	5,62	9,61	6,65	2,325	0,130
Teisingas reagavimas į klaidinančias sekas	32,15	5,62	30,39	6,65	2,325	0,130
Teisingų sekų nustatymas	203,13	9,89	194,48	19,39	8,219	0,005
Teisingų sekų praleidimas	8,88	9,89	17,52	19,39	8,219	0,005
Išvestinis rodiklis WL	8,85	6,64	11,75	8,10	4,372	0,039
Užduoties atlikimo tikslumas	0,96	0,05	0,92	0,09	8,219	0,005
Atsiktiktinis reagavimas	5,88	4,25	5,92	4,51	0,004	0,952
Bendras IKT klaidų skaičius	17,17	14,03	26,85	20,51	8,316	0,005

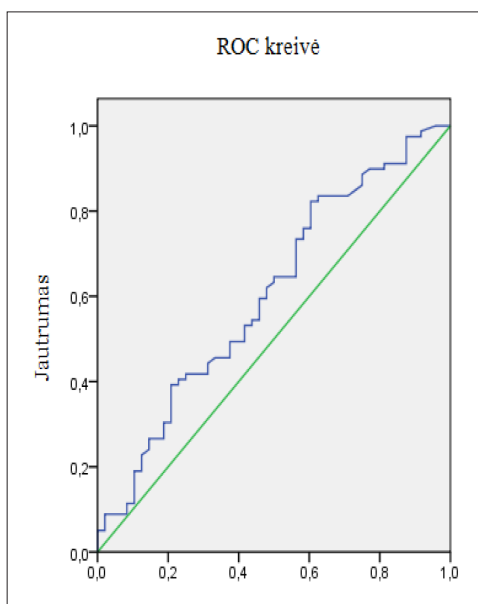
Analogiški skaičiavimai atlikti vertinant IKT rodiklių jautrumą ir specifiškumą: teisingų sekų praleidimo AUC=0,650, bendro IKT klaidų skaičiaus AUC=0,658, išvestinio rodiklio WL AUC=0,605 (22–24 pav.).



22 pav. Teisingų sekų praleidimo rodiklis, AUC=0,650



23 pav. Bendro IKT klaidų skaičiaus rodiklis, AUC=0,658



24 pav. Išvestinis rodiklis WL, AUC=0,605

4.6. Skirtingos kognityvinės būklės pacientų grupių palyginimas, kai PHES balų skaičius <-8

Kadangi, skirtingai nei J. S. Bajaj ir C. Montoliu [2;26], mūsų gauti kompiuterizuoto inhibicinio kontrolės testo rodikliai ir IL-6 nepasižymėjo dideliu jautrumu ir specifiškumu diagnozuojant kognityvinius sutrikimus, sugriežtinome kognityvinių sutrikimų diagnostikos kriterijus, siekdami atmesti galimus grupavimo netikslumus, nulėmusius neigiamus galutinius rezultatus. K. Weissenborn, H. Shomerus patologiniu diagnozuojant MHE bendru PHES balų skaičiumi diagnozuojant MHE laikė <-4. Šiame tyrime atlikome skaičiavimus, kai PHES bendras balų skaičius siekė <-8.

Palyginę grupes nustatėme, kad jos skyrėsi statistiškai patikimai ($p < 0,05$) pagal GGT aktyvumą (KS (-) gr. $103,49 \pm 170,13$ vs. KS (+) $207,83 \pm 322,62$), albuminų koncentraciją (KS (-) gr. $38,20 \pm 6,18$ vs. KS (+) $33,69 \pm 4,55$), trombocitų skaičių (KS (-) $175,74 \pm 84,14$ vs. KS (+) $139,43 \pm 68,53$), IL-6 koncentraciją (KS (-) $3,6 \pm 7,01$ vs. $9,89 \pm 14,69$) pagal ŠF skyrėsi, bet abu rezultatai buvo normos ribose (25 lentelė).

Lyginant pagal χ^2 reikšmes gauti diagnozės (hepatitas – cirozė), GGT, SPA, albuminų, hemoglobino, IL-6 skirtumai (26 lentelė).

IKT rodikliai nepriklausomai nuo pacientų kognityvinės būklės buvo panašūs abiejose grupėse – statistiškai reikšmingo skirtumo negauta (27 lentelė).

25 lentelė. Pacientų turinčių ir neturinčių kognityvinius sutrikimus palyginimas pagal demografinius, laboratorinius rodiklius, kai PHES bendras balų skaičius <-8

	Kognityviniai sutrikimai (-)		Kognityviniai sutrikimai (+)		F	p
	Vidurkis	SD	Vidurkis	SD		
Mokymosi trukmė	13,56	2,83	13,20	2,80	0,387	0,535
Amžius	43,40	11,20	47,81	10,46	3,907	0,050
Amoniakas	102,15	57,55	83,93	44,81	2,252	0,136
ALT	114,66	138,89	99,57	78,51	0,322	0,571
AST	77,44	75,60	84,83	55,56	0,245	0,621
ŠF	98,35	71,37	132,31	89,49	4,043	0,047
GGT	103,49	170,13	207,83	322,62	5,118	0,026
Bendrasis bilirubinas	20,13	17,21	25,36	23,52	1,418	0,237
Albuminai	38,20	6,18	33,69	4,55	7,872	0,007
Gliukozė	5,90	1,57	5,35	1,39	0,622	0,437
SPA	87,05	27,42	76,77	28,02	3,170	0,077
INR	1,11	0,19	1,19	0,21	3,725	0,056
Hgb	139,03	18,01	133,10	21,07	2,272	0,134
WBC	6,05	2,33	6,01	2,91	0,006	0,940
Plt	175,74	84,14	139,43	68,53	4,611	0,034
IL-6	3,60	7,01	9,89	14,69	9,343	0,003

Patenkinamai vertinamos ROC kreivės: IL-6 (AUC=0,673), ŠF (AUC=0,637), teisingų sekų praleidimo rodiklio (AUC=0,624), gerai – GGT (AUC=0,718).

Bendroje kognityvinių sutrikimų (PHES<-8) grupėje neteisingo reagavimo į klaidinančias sekas AUC=0,548, teisingo reagavimo į klaidinančias sekas AUC=0,452, teisingų sekų nustatymo AUC=0,376, teisingų sekų praleidimo AUC=0,624, bendro IKT klaidų skaičiaus AUC=0,596, užduoties atlikimo tikslumo AUC=0,376, išvestinio rodiklio WL AUC=0,559.

26 lentelė. Skirtingos kognityvinės būklės pacientų demografinių, laboratorinių rodiklių palyginimas, kai PHES bendras balų skaičius <-8

		Kognityviniai sutrikimai (-)	Kognityviniai sutrikimai (+)	χ^2	p
Liga	Hepatitis	64	9	11,372	0,001
	Cirozė	39	23		
Lytis	Vyrai	64	21	0,127	0,445
	Moterys	39	11		
Amžiaus gr.	18 – 34	26	3	3,648	0,161
	35 – 49	42	16		
	50 ir daugiau	76	22		
Kalba	Gimtoji	27	10	0,311	0,364
	negimtoji	33	15		
Abėcėlė	Nemoka	70	17	2,345	0,094
	Moka	15	7		
Amoniakas	N<54 μ mol/l	67	20	0,735	0,275
	Nenorma	22	8		
ALT	N<40 U/l	78	22	0,283	0,380
	Nenorma	34	8		
AST	N<40 U/l	63	22	0,728	0,267
	Nenorma	74	18		
ŠF	N<150 U/l	15	8	2,435	0,102
	Nenorma	37	2		
GGT	N<36 U/l	54	27	11,427	0,000
	Nenorma	46	17		
Bendrasis bilirubinas	N<21 μ mol/l	20	10	0,398	0,346
	Nenorma	31	6		
Albuminai	N>36 g/l	14	12	6,706	0,011
	Nenorma	14	4		
Gliukozė	N <6,1 mmol/l	9	2	0,068	0,592
	Nenorma	68	15		
SPA	N>70%	27	15	4,759	0,026
	Nenorma	63	14		
Hgb	N Mot.>120 g/l, vyr.>135 g/l	32	16	3,721	0,044
	Nenorma	69	17		
WBC	N 4-9	26	13	2,707	0,080
	Nenorma	46	10		
Plt	N 180-320	49	20	2,099	0,107
	Nenorma	77	19		
IL-6	N<5,9 ng/l	7	10	11,533	0,002
	Nenorma	64	9		

27 lentelė. Skirtingos kognityvinės būklės pacientų IKT rodiklių palyginimas, kai kognityviniai sutrikimai nustatomi esant PHES<-8

IKT rodiklis	Kognityviniai sutrikimai (-)		Kognityviniai sutrikimai (+)		F	p
	Vidurkis	SD	Vidurkis	SD		
Neteisingas reagavimas į klaidinančias sekas	8,71	6,16	9,72	6,87	0,570	0,452
Teisingas reagavimas į klaidinančias sekas	31,29	6,16	30,28	6,87	0,570	0,452
Teisingų sekų nustatymas	199,00	16,25	193,52	18,77	2,369	0,126
Teisingų sekų praleidimas	13,00	16,25	18,48	18,77	2,369	0,126
Bendras IKT klaidų skaičius	21,98	18,59	27,28	19,56	1,774	0,185
Užduoties atlikimo tikslumas	0,94	0,08	0,91	0,09	2,369	0,126
Išvestinis rodiklis WL	10,31	7,63	11,80	7,90	0,834	0,363

5. REZULTATŲ APTARIMAS

Mūsų tyrime kognityvinių sutrikimų diagnostikai naudojome penkis PHES rinkinio testus, tyrėme jų koreliaciją su kompiuterizuotu inhibiciniu kontrolės testu ir kraujo rodikliais. Patologiniu PHES bendru balų skaičiumi laikėme <-4 , tačiau dėl egzistuojančių kognityvinių skirtumų įvairiose kultūrose, siekdami išvengti galimo mūsų rezultatų svyravimo, atlikome skaičiavimus ir PHES esant <-8 [123].

J. S. Bajaj (2007, 2008) MHE diagnozavo naudodamas tik tris testus (skaičių sujungimo testą A, skaičių ir simbolių ir blokų testus), M. Luo (2012) – du testus (skaičių sujungimo testą A, skaičių ir simbolių testą), S. Taneja naudojo penkis PHES testus, bet patologiniu PHES bendru balų skaičiumi laikė ≤ -5 . Kaip minėta 2.3. skyriuje, kuo daugiau naudojama „popieriaus ir pieštuko“, kompiuterizuotų testų, tuo didesnis nustatomas MHE atvejų skaičius.

Skirtingai nei kitose studijose, tyrėme ne tik ligonius, sergančius kepenų ciroze ir 0° hepatine encefalopatija, bet įtraukėme ir tuos, kurie serga lėtiniu hepatitu, nes norėjome įsitikinti, ar jiems nėra panašių kompiuterizuoto inhibicinio kontrolės ir kraujo testų pakitimų, kaip ir sergantiems kepenų ciroze ir turintiems MHE.

5.1. Amžiaus, lyties, mokymosi trukmės, etiologinių veiksnių, fibrozės koreliacija su kognityviniais sutrikimais sergant lėtiniu hepatitu

Šiame tyrime visi tiriamieji asmenys turėjo atlikti psichometrinius testus, kurių rezultatai priklausė nuo amžiaus ir išsilavinimo.

Vidutinis pacientų amžius buvo 44,44 metų, o kontrolinės grupės – 39,50 metų. Palyginus **pagal amžių** visas tiriamųjų grupes – statistškai reikšmingas skirtumas gautas tarp lėtinio hepatito KS (-) grupės bei KC MHE (-), KC MHE (+) grupių; lėtinio hepatito KS (+) ir KC MHE(-). Šie duomenys atitinka natūralią lėtinių kepenų ligų eigą nepašalinus etiologinio veiksnio, esant keliems rizikos kofaktoriams, persistuoja lėtinis uždegimas, fibrozė ir po 15 – 40 metų vystosi cirozė [131-133]. Lėtinio hepatito (I gr. vs. II gr.) ir kepenų cirozės (III gr. vs. IV gr.) grupės nepriklausomai nuo kognityvinių sutrikimų tarpusavyje labiau nesisiskyrė.

Palyginus **pagal išsilavinimą** visas keturias pacientų grupes paaiškėjo, kad statistškai patikimai daugiau išsilavinę buvo lėtinio hepatito grupės KS (-) tiriamieji nei lė-

tinio hepatito ir cirozės grupių pacientai, turintys kognityvinių sutrikimų ($p=0,011$).

Nustatyti statistiškai patikimi skirtumai lyginant tarpusavyje įvairios etiologijos lėtinius hepatitus: pacientai be kognityvinių sutrikimų buvo mokęsi ilgiau, nei tiriamieji, turintys kognityvinių sutrikimų ($p=0,021$). Kiti autoriai taip pat gavo neigiamą koreliaciją tarp kognityvinių sutrikimų sergant lėtiniu hepatitu C ir išsilavinimo [134].

Kepenų cirozės grupėse, nepriklausomai nuo MHE, išsilavinimo trukmė patikimai nesiskyrė ($p=0,067$). S. Taneja (2012), J. S. Bajaj (2008), M. Luo (2012) MHE ir išsilavinimo trukmės koreliacijų taip pat nenustatė.

Palyginus bendras pacientų grupes, į kurias tiriamieji suskirstyti pagal kognityvinę būklę ir neatsižvelgiant į lėtinės kepenų ligos stadiją (hepatitas ar cirozė), nustatyta, kad pacientai, neturintys kognityvinių sutrikimų, yra mokęsi ilgiau nei tie, kurie turi kognityvinių sutrikimų ($p=0,002$).

Alzhaimerio liga taip pat dažniau serga žemesnio išsilavinimo pacientai [135]. Gali būti, jog panašios paralelės būdingos ir sergantiems hepatine encefalopatija, nes esant abiem šių būklių šviesos mikroskopijos metu randami panašūs morfologiniai pakitimai (II tipo Alzhaimerio astrocitai) [136], HE ir Alzhaimerio ligos patogenezėje svarbus uždegiminis procesas [137]. Tačiau negalime atmesti ir kitos galimybės, kad daugiau išsilavinę sugeba geriau susikonscentruoti, išlaikyti dėmesį ir kartu geriau atlikti užduotis. Lėtinio hepatito grupės (joje ir patvirtinta neigiama kognityvinių sutrikimų ir mokymosi trukmės koreliacija) tiriamųjų kognityviniams sutrikimams nustatyti iš visų IKT rodiklių tinkamiausi yra teisingų sekų praleidimo ir bendro IKT klaidų skaičiaus rodikliai, kurie būtent ir atspindi sugebėjimą susitelkti, išlaikyti dėmesį.

Tiriamųjų pasiskirstymas pagal lytį. Iš viso studijoje ištirti 135 pacientai, sergantys įvairios etiologijos ir fibrozės laipsnio lėtinėmis kepenų ligomis (bendroje pacientų grupėje vyrai sudarė 62,96 %, moterys 37,04 %; lėtinio hepatito grupėje vyrai sudarė 60,27 %, o moterys 39,73 %; kepenų cirozės grupėje – atitinkamai 66,13 % ir 33,87 %).

Visų pacientų, ypač sergančių kepenų ciroze, grupėse buvo daugiau vyrų. Kitų autorių duomenimis, tarp tiriamųjų taip pat dominavo vyriškoji lytis 53-70 % atvejų [2;28], S. Taneja (2012) tyrime vyrai sudarė net 87,3 % [29]. Atlikti tyrimai rodo, kad vyriškoji lytis yra fibrozės greitesnio vystymosi rizikos veiksnys sergant lėtiniu hepatitu C ar B, hemochromatoze, pirmine biliarinė ciroze. T. Poynard (2003) nustatė, kad tik alkoholiniam kepenų pažeidimui moterys jautresnės ir KC joms progresuoja greičiau (vyrams per 35 metus, o moterims per 20 metų) [138].

Kontrolinės grupės tiriamieji pagal lytį buvo suskirstyti vienodai (vyrai sudarė 50,94 % ir 49,06 %), nes pagal juos skaičiavome PHES testų bendrą balų skaičių.

Nepaisant pacientų ir sveikų asmenų grupių netapatumų pagal lytį, statistiškai reikšmingo skirtumo įvairios kognityvinės būklės grupių pacientams negauta ($p > 0,05$). Rezultatai patvirtina kitų autorių surinktus duomenis [2;28;29].

Lėtinio hepatito grupių pacientų kognityvinių sutrikimų dažnis, jų koreliacija su fibrozės laipsniu. Kognityvinių sutrikimų nustatyta net 54,79 % tiriamųjų, sergančių lėtiniu hepatitu. R. C. Hilsabeck, ištyręs 66 pacientus, sergančius lėtiniu C virusiniu hepatitu, ir dar 14 pacientų, sergančių kitokios etiologijos lėtine kepenų liga, pateikė tokius rezultatus – įvairių neuropsichometrinių testų atlikimo tikslumas svyravo nuo 0 % iki 82 %, sunkiausiai sekėsi užduotys, reikalaujančios išlaikyti dėmesį ir koncentraciją, lengviausiai – vizualinių konstrukcinių sugebėjimų užduotys [32]. Kitame šio autoriaus tyrime dalyvavo tik sergantieji C virusiniu hepatitu. Nuo 9 % iki 38 % tiriamųjų, priklausomai nuo testų, atliko juos blogai, rezultatai nekoreliavo su depresijos, nerimo ar nuovargio simptomais [40]. Dar viename tyrime, kuriame tirti tik C virusinio hepatito ligoniai, iš dvylikos bent keturis psichometrinius testus klaidingai atliko 39 % [134].

Lyginant su literatūros duomenimis mūsų tyrime nustatytas didesnis kognityvinių sutrikimų skaičius, nes naudotas pilnas PHES rinkinys. Kaip ir C. Back-Madruga (2003), mes taip pat gavome, kad lėtinio hepatito grupių pacientų kognityviniai sutrikimai nekoreliavo su fibrozės laipsniu, kai nebuvo įtraukę pacientų, turinčių 4^o fibrozę. Tačiau bendroje pacientų grupėje (sergančiųjų hepatitu ir ciroze) ištyrus, kaip fibrozė koreliuoja su kognityviniais sutrikimais, nustatyta statistiškai patikima teigiama koreliacija – fibrozės laipsniui didėjant, kognityvinių sutrikimų irgi daugėja. Tai sutampa su kitų autorių tyrimų rezultatais, kurie į tyrimą buvo įtraukę ir pacientus, sergančius kepenų ciroze [32].

Kepenų cirozės grupių pacientų minimalios hepatinės encefalopatijos dažnis, koreliacija su etiologiniais veiksniais. Minimali hepatinė encefalopatija nustatyta 70,97 % kepenų cirozės grupių pacientų. Šie duomenys neprieštarauja literatūroje pateikiamiems rezultatams – 22 – 74 % [2;4-14]. Didesnis skaičius nustatomas naudojant kuo daugiau psichometrinių testų, kelių rūšių metodus (pvz., „popieriaus ir pieštuko“ ir kompiuterizuotą inhibicinį kontrolės testus). Panašios metodikos tyrimuose minimalios hepatinės encefalopatijos dažnis buvo mažesnis (60 – 64 %) nei mūsų tyrime [2;25;28]. Tai galėjo lemti kultūriniai skirtumai [123].

Palyginus sergančiuosius kepenų ciroze, kuriems yra minimali hepatinė encefalopatija ar jos nėra, nustatyti statistiškai reikšmingi skirtumai priklausomai nuo etiologinio veiksnio ($p=0,048$). Mažiausiai minimalios hepatinės encefalopatijos atvejų (54,79 %) pasitaikė C virusinės cirozės grupėje, maždaug vienodai – B virusinės cirozės (85,7 %), alkoholinės cirozės (87,5 %), kitos etiologijos cirozės (80,0 %) grupėse. R. C. Hilsabeck su kolegomis (2002) paskelbė, kad kognityviniai sutrikimai esant vienam etiologiniam veiksniai nepriklauso nuo lėtinės kepenų ligos etiologijos [32]. Mūsų tyrime gautas kitoks rezultatas – tarp sergančiųjų C virusine kepenų ciroze buvo mažiausiai minimalios hepatinės encefalopatijos atvejų.

Sergančiųjų alkoholine kepenų ciroze MHE dažnis panašus kaip ir sergančiųjų kitos kilmės ciroze (išskyrus C virusinės cirozės atvejus). Šie duomenys sutampa su kitų autorių duomenimis [139;140]. Mūsų tyrimo rezultatai patvirtino, kad esant keliams etiologiniams veiksniams kognityviniai sutrikimai diagnozuojami dažniau – mišrios etiologijos cirozių grupėje MHE patvirtinta 100 % tiriamųjų [40]. Bendroje pacientų grupėje taip pat nustatyta statistiškai patikima koreliacija tarp dvejojo etiologinio veiksnio ir kognityvinių sutrikimų ($F\ 10,783$, $p=0,029$). Tendencija išlieka tokia pati, kaip ir kepenų cirozės grupėje.

5.2. Kompiuterizuoto inhibicinio kontrolės testo rodiklių vertė nustatant lėtinėmis kepenų ligomis sergančių ligonių kognityvinius sutrikimus

Palyginus tarpusavyje skirtingos kognityvinės būklės lėtinio hepatito grupes (kai PHES <-4), nustatyti statistiškai patikimi skirtumai pagal šiuos kompiuterizuoto inhibicinio kontrolės testo rodiklius: teisingų sekų praleidimo ir nustatymo, užduoties atlikimo tikslumo, bendro IKT klaidų skaičiaus ($p<0,05$). Diagnostiškai patikimiausi AUC - teisingų sekų praleidimo AUC=0,699, bendro IKT klaidų skaičiaus AUC=0,679.

Įvertinę šiuos rezultatus darome išvadą, kad pastarieji rodikliai iš esmės rodo esamus dėmesio sutrikimus sergant lėtiniu hepatitu.

Suskaičiavus ROC kreives lėtinio hepatito grupės, kai PHES <-8 , visos IKT rodiklių AUC reikšmės buvo $<0,6$. Taigi, pastebėtos lėtinio hepatito grupėse tendencijos (teisingų sekų praleidimo ir bendro IKT klaidų skaičiaus rodiklių), kai PHES <-4 , kognityvinių sutrikimų atranką sugriežtinus, ne tik nesustiprėja, bet visai išnyksta.

Lėtinio hepatito su kognityviniais sutrikimais grupėje neteisingas reagavimas į klaidinančias sekas, išvestinis rodiklis WL tiesiogiai, o teisingas reagavimas į klaidinančias sekas atvirkščiai koreliavo su amoniako koncentracija kapiliariniame kraujyje ($p < 0,05$). Šis rezultatas netikėtas, nes duomenų kognityvinių sutrikimų išsivystymo sergant lėtiniu hepatitu ir amoniako koncentracijos priklausomybę nebuvo radę. Todėl darome prielaidą, jog lėtinio hepatito ligonių kognityviniams sutrikimams atsirasti patogeneziskai gali būti būti svarbus ir amoniakas.

Kepenų cirozės grupių pacientams, nepriklausomai nuo MHE buvimo, nenustatėme skirtumų pagal jokių kompiuterizuoto inhibicinio kontrolės testo rodiklį. Todėl remdamiesi šio tyrimo rezultatais galime teigti, kad kompiuterizuotas inhibicinis kontrolės testas nėra tinkamas MHE diagnostikai. Šis teiginys iš esmės prieštarauja J. S. Bajaj (2008), P. Sharma (2013) pateiktiems duomenims ir palaiko P. Amodio (2010), S. Taneja (2012) gautus rezultatus [2;25;29;109]. Visuose šiuose tyrimuose sergantieji kepenų ciroze buvo lyginami lyginti su sveikaisiais ir juose, skirtingai nei mūsų tyrime, nebuvo lėtinio hepatito grupės.

Pasak J. S. Bajaj (2008), kai klaidingo reagavimo į klaidinančias sekas rodiklis > 5 , MHE diagnostinis jautrumas 88 %, o specifiškumas 77 %, $AUC = 0,902$. J. S. Bajaj nustatė, kad KC MHE (+) grupėje neteisingo reagavimo į klaidinančias sekas rodiklis 11 ± 7 , KC MHE (-) – 4 ± 3 , $p < 0,0001$ [2], o mes gavome atitinkamai tokius duomenis: $9,63 \pm 6,75$ ir $7,6 \pm 6$, $p = 0,309$.

P. Sharma (2013) nustatė, kai neteisingas reagavimas į klaidinančias sekas $> 16,5$, kompiuterizuoto inhibicinio kontrolės testo jautrumas yra 88,5 %, specifiškumas – 56 %, $AUC = 0,695$ [109]. Šis autorius kompiuterizuotą inhibicinį kontrolės testą rekomenduoja kaip patikimą nustatant MHE, nors S. Taneja, gavęs panašius rezultatus, teigia priešingai. S. Taneja (2012) duomenimis, kompiuterizuoto inhibicinio kontrolės testo jautrumas yra 78 %, specifiškumas – 65,6 %, $AUC = 0,735$, todėl kompiuterizuoto inhibicinio kontrolės testo šis tyrėjas nerekomenduoja MHE diagnostikai [29].

P. Amodio (2010) ir mūsų duomenų palyginimas: neteisingo reagavimo į klaidinančias sekas rodiklio $AUC = 0,58$ vs. $AUC = 0,601$, o išvestinio rodiklio WL $AUC = 0,71$ vs. $AUC = 0,635$, užduoties atlikimo tikslumo rodiklio $AUC = 0,81$ vs. $AUC = 0,440$ [25]. Bendro IKT klaidų skaičiaus $AUC = 0,611$.

Remdamiesi mūsų atlikto tyrimo duomenimis galime daryti išvadas, kad sergant kepenų ciroze yra sutrikę inhibicijos, slopinimo, procesai smegenyse, tačiau kompiuterizuotas inhibicinis kontrolės testas nėra tinkamas MHE nustatyti.

Pasitelkę kompiuterizuotą inhibicinę kontrolės testą nustatėme, kad pacientų, sergančių lėtiniu hepatitu ir kepenų ciroze, kognityviniai sutrikimai yra skirtingo pobūdžio. Pirmiesiems daugiau būdingi dėmesio, o antriesiems – slopinimo procesų sutrikimai.

KC MHE (+) grupėje gauta koreliacija tarp ŠF ir GGT bei teisingų sekų nustatymo ar praleidimo, užduoties atlikimo tikslumo, bendro klaidų skaičiaus. Kuo ŠF ir GGT mažesni, tuo didesnis užduoties atlikimo tikslumas, teisingų sekų nustatymas, ir atvirkščiai. Sergant kepenų ciroze susidaro mazgai regeneratai, deformuojantys kepenų citoarchitektoniką, portinius laukus, sutrikdantys kraujotaką, didinantys spaudimą vartų venoje ir kartu portinę hipertenziją.

Nustatyta tiesioginė koreliacija tarp gliukozės koncentracijos nevalgius ir neteisingo bei teisingo reagavimo į klaidinančias sekas rodiklių. Kuo glikemija didesnė, tuo blogiau sekasi ignoruoti klaidinančias sekas. Mūsų tiriamiems asmenims, glikemija nebuvo didelė, svyravo tarp 4,22 – 10 mmol/l, tačiau diabeto ligonių tyrimai parodė, kad didelio laipsnio hiperglikemija (15 mmol/l) turi neigiamos įtakos psichomotoriniam aktyvumui [141].

Apibendrinant kepenų cirozės grupių rezultatus, kai PHES <-4 ir <-8, išlieka tendencija tik pagal bendrą IKT klaidų skaičių. Šį rodiklį naudojome tik mūsų studijoje, kitose jis netaikytas. Tačiau jo AUC gali būti laikomas tik patenkinamu.

Lyginant skirtingos kognityvinės būklės bendras lėtinio hepatito ir kepenų cirozės grupes, kai PHES <-4, gauti statistiškai patikimi skirtumai pagal teisingų sekų nustatymo ir praleidimo, išvestinį WL, užduoties atlikimo tikslumo bei bendro IKT klaidų skaičiaus rodiklius. Teisingų sekų praleidimo rodiklio AUC= 0,65, išvestinio rodiklio WL AUC=0,605, bendro IKT klaidų skaičiaus AUC=0,658. Sugriežtinus kognityvinių sutrikimų įtraukimo kriterijų (PHES <-8), jokių statistiškai reikšmingų IKT rodiklių skirtumų nenustatyta. Tendencijos, kuri turėjo sustiprėti, rezultatas buvo atvirkštinis. Vienintelio rodiklio – teisingų sekų praleidimo AUC viršijo 0,6 (AUC=0,624), kiti buvo mažesni.

5.3. Laboratorinių rodiklių diagnostinė vertė nustatant lėtinėmis kepenų ligomis sergančių ligonių kognityvinius sutrikimus

Įvertinus laboratorinius tyrimus visose keturiose pacientų grupėse teigtina, kad iš esmės jie daugiau atskiria kepenų ligos stadijas (hepatitas – cirozė), t. y. sergantiems kepenų ciroze asmenims yra didesnė bilirubino, o mažesnė – albuminų ir hemoglobino koncentracijos, trombocitų skaičius, SPA/INR. Pagal *post hoc* LSD kriterijų palyginus lėtinio hepatito KS (-) grupę su KS (+) grupe bei kepenų cirozės MHE (-) grupę su MHE (+) grupe, gauti skirtumai tarp pirmųjų tik pagal ALT, antrųjų – pagal IL-6.

Kai lyginamos tik skirtingos kognityvinės būklės lėtinio hepatito ar kepenų cirozės grupės, nė pagal vieną laboratorinį rodiklį skirtumo nenustatyta.

Lėtinio hepatito grupėse iš visų laboratorinių tyrimų didžiausią jautrumą ir specifiškumą prognozuojant kognityvinius sutrikimus turėjo ne IL-6, amoniakas, bet kepenų fermentai – ALT AUC=0,691, AST AUC=0,649, ŠF AUC=0,622, GGT AUC=0,604. Jų kritiniai taškai ALT 72 U/l, AST 48,5 U/l, ŠF 63,5 U/l (norma), GGT 39 U/l (beveik norma).

Kepenų cirozės grupėse iš visų laboratorinių tyrimų jautriausias ir specifiškiausias rodiklis buvo IL-6, kurio AUC=0,646. IL-6 kritinis taškas patenka į normos intervalą (2,37 ng/l). Mūsų duomenys prieštarauja C. Montoliu (2009) duomenimis. Ši autorė paskelbė, jog IL-6 turi 100 % jautrumą ir specifiškumą nustatant minimalią hepatinę encefalopatiją, kai IL-6 11 ng/ml. Galima paminėti šiuos tyrimo trūkumus: dalyvavo tik 55 pacientai, sergantys kepenų ciroze (jie suskirstyti į tris mažas grupes), ir 26 sveiki asmenys; net 10 – 17 metų skyresni kontrolinės grupės ir pacientų amžius. Studija atlikta viename centre [26].

M. Luo (2012), kuris MHE diagnostikai naudojo tik du psichometrinius testus (skaičių sujungimo testą A bei skaičių ir simbolių testą), nustatė daug mažesnę MHE dažnį – tik 37,6 %, IL-6 AUC=0,74 [28].

Todėl remdamiesi savo gautais rezultatais galime teigti, jog uždegiminis kepenų aktyvumas turi įtakos pacientų kognityvinei būklei, tačiau laboratoriniai uždegimo rodikliai nėra pakankamai jautrūs ir specifiški kognityviniams sutrikimams diagnozuoti.

Lėtinio hepatito ir kepenų cirozės grupių pacientų skirtingi kraujo rodikliai koreliavo su kognityviniais sutrikimais – pirmiesiems nustatyta teigiama koreliacija su AST, ALT, o antriesiems – su IL-6.

Apskaičiavus, kurie laboratoriniai rodikliai statistiškai reikšmingai skiriasi pacientams turintiems kognityvinių sutrikimų ir jų neturintiems, kai PHES <-4, pirmiesiems nustatyta trombocitopenija ($154,92 \pm 81,42$), padidėjęs IL-6 ($6,71 \pm 12,20$), o antriesiems normalus trombocitų skaičius ($187,11 \pm 79,51$ $p=0,033$) ir IL-6 ($2,66 \pm 1,66$, $p=0,031$). Bendroje hepatito ir kepenų cirozės grupėje, kai PHES <-4, laboratorinių rodiklių jautrumas ir specifiškumas prognozuojant kognityvinius sutrikimus vertinami tik kaip patenkinami: AST, ŠF, GGT, INR, IL-6 AUC=0,6 – 0,7. Tačiau įvertinus ROC kreivių kritinius taškus gaunami skaičiai patenka į normatyvus arba nedaug nuo jų tenukrypsta (kritiniai taškai: AST – 55 U/l, ŠF – 75 U/l, GGT – 42 U/l, INR – 1,07, IL-6 – 2,02), todėl kliniškai nereikšmingi.

Kai taikyta griežtesnė kognityvinių sutrikimų atranka (PHES bendras balų skaičius <-8), taip pat išryškėjo skirtumai: kognityvinių sutrikimų grupėje mažesnis trombocitų skaičius ($p=0,034$) ir albuminų koncentracija ($p=0,007$), didesnė IL-6 koncentracija ($p=0,003$), didesnis GGT aktyvumas ($p=0,026$) (25 lentelė). Patenkinamai vertinamos ROC kreivės IL-6 (AUC=0,673), ŠF (AUC=0,637), gerai – GGT (AUC=0,718). Tačiau IL-6 (2,04 ng/l) ir ŠF (86 U/l) kritinės reikšmės yra normos ribose, GGT – 67 U/l.

Mažas trombocitų skaičius atspindi splenomegaliją, hipersplenizmą – portinės hipertenzijos laipsnį, portosisteminis šuntus, kurie svarbūs kognityviniams sutrikimams atsirasti tiek sergant kepenų ciroze (C tipo HE) ar esant B tipo hepatinei encefalopatijai, kai tėra portosisteminiai natūralūs ar chirurgiškai suformuoti nuosrūviai be kepenų ligos.

Albuminai yra hepatocitų sintetinio pajėgumo rodiklis. Hepatocituose vyksta šlapalo sintezė iš amoniako. Mažėjant albumino sintezei, mažėja ir amoniako detoksikacija – progresuoja kognityviniai sutrikimai. Įdomus radinys, jog GGT yra susijusi su kognityviniais sutrikimais – pasitelkiant eksperimentinius modelius nustatyta, kad cholestazė mažina neuronų sintetinį aktyvumą ir paveikia branduolių citoarchitektoniką hipokampo ir apatinėje smilkininėje žievės dalyse [142].

IL-6 didesnė koncentracija kognityvinių sutrikimų grupėje dar kartą patvirtina, kad prouždegiminių interleukinų kiekio padidėjimas svarbus kognityvinių sutrikimų patogenezėje. Deja, negalėjome patvirtinti kitų autorių duomenų, jog IL-6 galėtų būti naudojamas kepenų ciroze sergančių ligonių MHE diagnostikai [26;28].

6. IŠVADOS

1. Lėtinio hepatito grupėje kognityvinių sutrikimų rasta 54,79 %, o kepenų cirozės grupėje MHE diagnozuota 70,97 % tiriamųjų asmenų. Svarbiausi lėtinėmis kepenų ligomis sergančių ligonių kognityvinių sutrikimų predispoziciniai veiksniai yra trumpesnė mokymosi trukmė, fibrozės laipsnis, dvejopas etiologinis veiksnys, o amžius ir lytis įtakos neturi.
2. Kompiuterizuoto inhibicinio kontrolės testo rodikliai (neteisingo reagavimo į klaidinančias sekas, išvestinis WL, bendro IKT klaidų skaičiaus rodikliai) minimalią hepatinę encefalopatiją sergant kepenų ciroze prognozuoja tik patenkinamai, todėl kompiuterizuotas inhibicinis kontrolės testas nėra tinkamas minimalios hepatinės encefalopatijos diagnostikai.
3. Iš visų ištirtų laboratorinių kraujo testų IL-6 koncentracija kraujyje geriausiai prognozuoja minimalią hepatinę encefalopatiją sergant kepenų ciroze, bet pagal AUROC vertinamas tik patenkinamai, todėl netinkamas jos diagnostikai.
4. Lėtinio hepatito grupės ligonių kognityviniai sutrikimai koreliuoja su IKT rodikliais, atspindinčiais gebėjimą susikonsoliduoti ir išlaikyti dėmesį, ir kepenų fermentų koncentracijos padidėjimu, o kepenų cirozės grupės ligonių – su IKT rodikliais, kurie rodo slopinimo procesų sutrikimus smegenyse, ir IL-6 koncentracija kraujyje.

7. PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS

1. Kognityvinių sutrikimų dažnai pasitaiko ligoniams, sergantiems lėtiniu hepatitu ar kepenų ciroze, todėl svarbu šalinti etiologinius veiksnius, kepenų ir sisteminio uždegimo aktyvumą.
2. Laboratoriniai kraujo rodikliai ir kompiuterizuotas inhibicinis kontrolės testas nėra vertingi nustatant minimalią hepatinę encefalopatiją sergantiems kepenų ciroze.
3. MHE diagnostikoje aukso standartu turėtų būti PHES testų rinkinys.

8. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Dhiman RK, Kurmi R, Thumburu KK, Venkataramarao SH, Agarwal R, Duseja A et al. Diagnosis and prognostic significance of minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis of liver. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 2381-2390.
2. Bajaj JS, Hafeezullah M, Franco J, Varma RR, Hoffmann RG, Knox JF et al. Inhibitory control test for the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 2008; 135: 1591-1600.
3. Sharma P, Sharma BC, Puri V, Sarin SK. Critical flicker frequency: diagnostic tool for minimal hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2007; 47: 67-73.
4. 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.
5. Prasad S, Dhiman RK, Duseja A, Chawla YK, Sharma A, Agarwal R. Lactulose improves cognitive functions and health-related quality of life in patients with cirrhosis who have minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2007; 45: 549-559.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Groeneweg M, Moerland W, Quero JC, Hop WC, Krabbe PF, Schalm SW. Screening of subclinical hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2000; 32: 748-753.
10. 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.

11. Saxena N, Bhatia M, Joshi YK, Garg PK, Dwivedi SN, Tandon RK. Electrophysiological and neuropsychological tests for the diagnosis of subclinical hepatic encephalopathy and prediction of overt encephalopathy. *Liver* 2002; 22: 190-197.
12. 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.
13. Romero-Gomez M, Boza F, Garcia-Valdecasas MS, Garcia E, Guilar-Reina J. Subclinical hepatic encephalopathy predicts the development of overt hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2718-2723.
14. Dhiman RK, Saraswat VA, Sharma BK, Sarin SK, Chawla YK, Butterworth R et al. Minimal hepatic encephalopathy: consensus statement of a working party of the Indian National Association for Study of the Liver. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 1029-1041.
15. Schomerus, H, Hamster W. Quality of life in cirrotics with minimal hepatic encephalopathy. *Metab.Brain.Dis.* 2001; 16: 37-41.
16. 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.
17. Bajaj JS, Saeian K, Hafeezullah M, Hoffmann RG, Hammeke TA. Patients with minimal hepatic encephalopathy have poor insight into their driving skills. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 1135-1139.
18. Bajaj JS, Hafeezullah M, Hoffmann RG, Varma RR, Franco J, Binion DG et al. Navigation skill impairment: Another dimension of the driving difficulties in minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2008; 47: 596-604.
19. Bajaj JS, Hafeezullah M, Hoffmann RG, Saeian K. Minimal hepatic encephalopathy: a vehicle for accidents and traffic violations. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1903-1909.
20. Wein C, Koch H, Popp B, Oehler G, Schauder P. Minimal hepatic encephalopathy impairs fitness to drive. *Hepatology* 2004; 39: 739-745.
21. Shomerus H, Hamster W, Blunck H, Reinhard U, Mayer K, Doelle W. Latent portosystemic encephalopathy: nature of cerebral functional defects and their effect on fitness to drive. *Dig.Dis.Sci* 1982; 26: 622-630.

22. Groeneweg M, Quero JC, Hartmann IJ, Essink-bot ML, Hop WC et al. Subclinical hepatic encephalopathy impairs daily functioning. *Hepatology* 1998; 28: 45-49.
23. Bao ZJ, Qiu DK, Ma X, Fan ZP, Zhang GS, Huang YQ et al. Assessment of health-related quality of life in Chinese patients with minimal hepatic encephalopathy. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 3003-3008.
24. 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.
25. Amodio P, Ridola L, Schiff S, Montagnese S, Pasquale C, Nardelli S et al. Improving Detection of Minimal Hepatic Encephalopathy Using the Inhibitory Control Task. *Gastroenterology* 2010; 139 (2):510-518.
26. Montoliu C, Piedrafita B, Serra MA, del Olmo JA, Urios A, Rodrigo JM et al. IL-6 and IL-18 in blood may discriminate cirrhotic patients with and without minimal hepatic encephalopathy. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43: 272-279.
27. Luo M, Li L, Yang EN, Dai CY, Liang SR, Cao WK. Correlation between interleukin-6 and ammonia in patients with overt hepatic encephalopathy due to cirrhosis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013; 37(4):384-390.
28. Luo M, Li L, Yang EN, Cao WK. Relationship between interleukin-6 and ammonia in patients with minimal hepatic encephalopathy due to liver cirrhosis. *Hepatol Res* 2012; 42: 1202-1210.
29. Taneja S, Dhiman RK, Khatri A, Goyal S, Thumbru KK, Agarwal R, et al. Inhibitory control test for the detection of minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis of liver. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology* 2012; 2: 306-314.
30. Forton DM, Allsop JM, Cox IJ, Hamilton G, Wesnes K, Thomas HC et al. A review of cognitive impairment and cerebral metabolite abnormalities in patients with hepatitis C infection. *AIDS* 2005; 19 Suppl 3: S53-S63.
31. Forton DM, Allsop JM, Main J, Foster GR, Thomas HC, Taylor-Robinson SD. Evidence for a cerebral effect of the hepatitis C virus. *Lancet* 2001; 358: 38-39.
32. Hilsabeck RC, Perry W, Hassanein TI. Neuropsychological impairment in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002; 35: 440-446.

33. Weissenborn K, Tryc AB, Heeren M, Worthmann H, Pflugrad H, Berding G et al. Hepatitis C virus infection and the brain. *Metab Brain Dis* 2009; 24: 197-210.
34. Senzolo M, Schiff S, D'Aloiso CM, Crivellin C, Cholongitas E, Burra P et al. Neuropsychological alterations in hepatitis C infection: the role of inflammation. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 3369-3374.
35. Amodio P, Salari L, Montagnese S, Schiff S, Neri D, Bianco T et al. Hepatitis C virus infection and health-related quality of life. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 2295-2299.
36. Foster GR, Goldin RD, Thomas HC. Chronic hepatitis C virus infection causes a significant reduction in quality of life in the absence of cirrhosis. *Hepatology* 1998; 27: 209-212.
37. Rodger AJ, Jolley D, Thompson SC, Lanigan A, Crofts N. The impact of diagnosis of hepatitis C virus on quality of life. *Hepatology* 1999; 30: 1299-1301.
38. Forton DM, Thomas HC, Murphy CA, Allsop JM, Foster GR, Main J et al. Hepatitis C and cognitive impairment in a cohort of patients with mild liver disease. *Hepatology* 2002; 35: 433-439.
39. Felipo V, Urios A, Montesinos E, Molina I, Garcia-Torres ML, Civera M et al. Contribution of hyperammonemia and inflammatory factors to cognitive impairment in minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2012; 27: 51-58.
40. Hilsabeck RC, Hassanein TI, Carlson MD, Ziegler EA, Perry W. Cognitive functioning and psychiatric symptomatology in patients with chronic hepatitis C. *J Int Neuropsychol Soc* 2003; 9: 847-854.
41. Weissenborn K, Krause J, Bokemeyer M, Hecker H, Schuler A, Ennen JC et al. Hepatitis C virus infection affects the brain-evidence from psychometric studies and magnetic resonance spectroscopy. *J Hepatol* 2004; 41: 845-851.
42. McAndrews MP, Farcnik K, Carlen P, Damyanovich A, Mrkonjic M, Jones S et al. Prevalence and significance of neurocognitive dysfunction in hepatitis C in the absence of correlated risk factors. *Hepatology* 2005; 41: 801-808.
43. Fontana RJ, Bieliauskas LA, Back-Madruga C, Lindsay KL, Kronfol Z, Lok AS et al. Cognitive function in hepatitis C patients with advanced fibrosis enrolled in the HALT-C trial. *J Hepatol* 2005; 43: 614-622.

44. Montagnese S, Schiff S, De RM, Crossey MM, Amodio P, Taylor-Robinson SD. Neuropsychological tools in hepatology: a survival guide for the clinician. *J Viral Hepat* 2012; 19: 307-315.
45. Lockwood AH. Hepatic encephalopathy. *Neurology and General Medicine* 2008; 265-280.
46. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei TA. Hepatic encephalopathy – definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congress of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 2002; 35: 716-721.
47. Bustamente J, Rimola A, Ventura P-J. Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1999; 30: 890-895.
48. Valantinas J, Kupčinskas L. Hepatinė encefalopatija. In: Klinikinė gastroenterologija. Vilnius, 2010, p. 539-548.
49. Mullen KD. Review of the final report of the 1998 Working Party on definition, nomenclature and diagnosis of hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25 Suppl 1: 11-16.
50. Bajaj JS, Ananthakrishnan AN, McGinley EL, Hoffmann RG, Brasel KJ. Deleterious effect of cirrhosis on outcomes after motor vehicle crashes using the nationwide inpatient sample. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1674-1681.
51. Watanabe A, Tuchida T, Yata Y, Kuwabara Y. Evaluation of neuropsychological function in patients with liver cirrhosis with special reference to their driving ability. *Metab Brain Dis* 1995; 10(3): 239-248.
52. Valantinas J. Portinės hipertenzijos komplikacijų šiuolaikiška diferencinė diagnostika ir gydymas. Vilnius: VU leidykla, 2000, p. 301-336.
53. Valantinas J. Portinės hipertenzijos komplikacijų diagnostikos ir gydymo algoritmai. Vilnius: VU leidykla, 2003; p. 24-30.
54. Wolf, D C. Encephalopathy, hepatic. 2010; 1-14.
55. Cooper AJ, Plum F. Biochemistry and physiology of brain ammonia. *Physiol Rev* 1987; 67: 440-519.
56. Olde Damink SW, Jalan R, Dejong CH. Interorgan ammonia trafficking in liver disease. *Metab Brain Dis* 2009; 24: 169-181.
57. Cordoba J, Sanpedro F, Alonso J, Rovira A. 1H magnetic resonance in the study of hepatic encephalopathy in humans. *Metab Brain Dis* 2002; 17: 415-429.

58. Butterworth RF. Pathophysiology of hepatic encephalopathy: The concept of synergism. *Hepatol Res* 2008; 38: S116-S121.
59. Zieve FJ, Zieve L, Doizaki WM, Gilsdorf RB. Synergism between ammonia and fatty acids in the production of coma: implications for hepatic coma. *J Pharmacol Exp Ther* 1974; 191: 10-16.
60. Sergeeva OA. GABAergic transmission in hepatic encephalopathy. *Arch Biochem Biophys* 2013; 536: 122-130.
61. Ahboucha S, Butterworth RF. Pathophysiology of hepatic encephalopathy: a new look at GABA from the molecular standpoint. *Metab Brain Dis* 2004; 19: 331-343.
62. Belanger M, Desjardins P, Chatauret N, Rose C, Butterworth RF. Mild hypothermia prevents brain edema and attenuates up-regulation of the astrocytic benzodiazepine receptor in experimental acute liver failure. *JHepatol* 2005; 42: 694-699.
63. Desjardins P, Butterworth RF. The „peripheral-type“ benzodiazepine (omega 3) receptor in hyperammonemic disorders. *Neurochem Int* 2002; 41: 109-114.
64. Cagnin A, Taylor-Robinson SD, Forton DM, Banati RB. In vivo imaging of cerebral „peripheral benzodiazepine binding sites“ in patients with hepatic encephalopathy. *Gut* 2006; 55: 547-553.
65. Haussinger D, Schliess F. Astrocyte swelling and protein tyrosine nitration in hepatic encephalopathy. *Neurochem Int* 2005; 47: 64-70.
66. de Vries HE, Blom-Roosemalen MC, van OM, de Boer AG, van Berkel TJ, Breimer DD et al. The influence of cytokines on the integrity of the blood-brain barrier in vitro. *J Neuroimmunol* 1996; 64: 37-43.
67. Didier N, Romero IA, Creminon C, Wijkhuisen A, Grassi J, Mabondzo A. Secretion of interleukin-1beta by astrocytes mediates endothelin-1 and tumour necrosis factor-alpha effects on human brain microvascular endothelial cell permeability. *J Neurochem* 2003; 86: 246-254.
68. Duchini A, Govindarajan S, Santucci M, Zampi G, Hofman FM. Effects of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 on fluid-phase permeability and ammonia diffusion in CNS-derived endothelial cells. *J Investig Med* 1996; 44: 474-482.
69. McAfoose J, Baune BT. Evidence for a cytokine model of cognitive function. *Neurosci Biobehav Rev* 2009; 33: 355-366.

70. Shawcross DL, Davies NA, Williams R, Jalan R. Systemic inflammatory response exacerbates the neuropsychological effects of induced hyperammonemia in cirrhosis. *J Hepatol* 2004; 40: 247-254.
71. Shawcross DL, Wright G, Olde Damink SW, Jalan R. Role of ammonia and inflammation in minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2007; 22: 125-138.
72. Murthy CR, Rama Rao KV, Bai G, Norenberg MD. Ammonia-induced production of free radicals in primary cultures of rat astrocytes. *J Neurosci Res* 2001; 66: 282-288.
73. Schliess F, Gorg B, Haussinger D. Pathogenetic interplay between osmotic and oxidative stress: the hepatic encephalopathy paradigm. *Biol Chem* 2006; 387: 1363-1370.
74. Lachmann V, Gorg B, Bidmon HJ, Keitel V, Haussinger D. Precipitants of hepatic encephalopathy induce rapid astrocyte swelling in an oxidative stress dependent manner. *Arch Biochem Biophys* 2013; 536: 143-151.
75. Kosenko E, Kaminski Y, Lopata O, Muravyov N, Felipo V. Blocking NMDA receptors prevents the oxidative stress induced by acute ammonia intoxication. *Free Radic Biol Med* 1999; 26: 1369-1374.
76. Kosenko E, Kaminsky Y, Kaminsky A, Valencia M, Lee L, Hermenegildo C et al. Superoxide production and antioxidant enzymes in ammonia intoxication in rats. *Free Radic Res* 1997; 27: 637-644.
77. Reinehr R, Gorg B, Becker S, Qvartskhava N, Bidmon HJ, Selbach O et al. Hypo-osmotic swelling and ammonia increase oxidative stress by NADPH oxidase in cultured astrocytes and vital brain slices. *Glia* 2007; 55: 758-771.
78. Haussinger D, Schliess F. Pathogenetic mechanisms of hepatic encephalopathy. *Gut* 2008; 57: 1156-1165.
79. Haussinger D, Gorg B. Interaction of oxidative stress, astrocyte swelling and cerebral ammonia toxicity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010; 13: 87-92.
80. Gorg B, Qvartskhava N, Keitel V, Bidmon HJ, Selbach O, Schliess F et al. Ammonia induces RNA oxidation in cultured astrocytes and brain in vivo. *Hepatology* 2008; 48: 567-579.
81. Montoliu C, Rodrigo R, Monfort P, Llansola M, Cauli O, Boix J et al. Cyclic GMP pathways in hepatic encephalopathy. Neurological and therapeutic implications. *Metab Brain Dis* 2010; 25: 39-48.

82. Montoliu C, Kosenko E, Del Olmo JA, Serra MA, Rodrigo JM, Felipo V. Correlation of nitric oxide and atrial natriuretic peptide changes with altered cGMP homeostasis in liver cirrhosis. *Liver Int* 2005; 25: 787-795.
83. Corbalan R, Chatauret N, Behrends S, Butterworth RF, Felipo V. Region selective alterations of soluble guanylate cyclase content and modulation in brain of cirrhotic patients. *Hepatology* 2002; 36: 1155-1162.
84. Corbalan R, Minana MD, Del Olmo JA, Serra MA, Rodrigo JM, Felipo V. Altered modulation of soluble guanylate cyclase in lymphocytes from patients with liver disease. *J Mol Med (Berl)* 2002; 80: 117-123.
85. Erceg S, Monfort P, Hernandez-Viadel M, Rodrigo R, Montoliu C, Felipo V. Oral administration of sildenafil restores learning ability in rats with hyperammonemia and with portacaval shunts. *Hepatology* 2005; 41: 299-306.
86. Erceg S, Monfort P, Hernandez-Viadel M, Llansola M, Montoliu C, Felipo V. Restoration of learning ability in hyperammonemic rats by increasing extracellular cGMP in brain. *Brain Res* 2005; 1036: 115-121.
87. Cauli O, Mansouri MT, Agusti A, Felipo V. Hyperammonemia increases GABAergic tone in the cerebellum but decreases it in the rat cortex. *Gastroenterology* 2009; 136: 1359-1362.
88. Naegele T, Grodd W, Viebahn R, Seeger U, Klose U, Seitz D et al. MR imaging and (1)H spectroscopy of brain metabolites in hepatic encephalopathy: time-course of renormalization after liver transplantation. *Radiology* 2000; 216: 683-691.
89. Aggarwal A, Vaidya S, Shah S, Singh J, Desai S, Bhatt M. Reversible Parkinsonism and T1W pallidal hyperintensities in acute liver failure. *Mov Disord* 2006; 21: 1986-1990.
90. Talwalkar JA, Kamath PS. Influence of recent advances in medical management on clinical outcomes of cirrhosis. *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 1501-1508.
91. Gupta A, Dhiman RK, Kumari S, Rana S, Agarwal R, Duseja A et al. Role of small intestinal bacterial overgrowth and delayed gastrointestinal transit time in cirrhotic patients with minimal hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2010; 53: 849-855.
92. Arora, S. Myth: interpretation of a single ammonia level in patients with chronic liver disease can confirm or rule out hepatic encephalopathy. *Can J Emerg Med* 2006;8(6): 433-435.

93. Ong JP, Aggarwal A, Krieger D, Easley KA, Karafa MT, Van LF et al. Correlation between ammonia levels and the severity of hepatic encephalopathy. *Am J Med* 2003; 114: 188-193.
94. Nicolao F, Efrati C, Masini A, Merli M, Attili AF, Riggio O. Role of determination of partial pressure of ammonia in cirrhotic patients with and without hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2003; 38: 441-446.
95. Kundra A, Jain A, Banga A, Bajaj G, Kar P. Evaluation of plasma ammonia levels in patients with acute liver failure and chronic liver disease and its correlation with the severity of hepatic encephalopathy and clinical features of raised intracranial tension. *Clin Biochem* 2005; 38: 696-699.
96. Mehmood, M. A. Measuring partial pressure of ammonia in arterial or venous blood vs total ammonia levels in hepatic encephalopathy. *J Gastroenterol Hepatol* 2013;2(5), abstract.
97. Ditisheim SA. Capillary blood ammonia bedside test following glutamine load to improve the diagnosis of hepatic encephalopathy in cirrhosis. *BMC Gastroenterology* 2011; 11:134.
98. DuBois S, Eng S, Bhattacharya R, Rulyak S, Hubbard T, Putnam D et al. Breath ammonia testing for diagnosis of hepatic encephalopathy. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 1780-1784.
99. Adrover R. Breath-ammonia testing for healthy subjects and patients with cirrhosis. *Dig.Dis.Sci* 2012; 57(1): 189-195.
100. Bernal, W, Hall C, Karvellas CJ, Auzinger G, Sizer E, Wendon J. Arterial ammonia and clinical risk factors for encephalopathy and intracranial hypertension in acute liver failure. *Hepatology* 2007;46(6): 1844-1852.
101. Bajaj JS, Saeian K, Christensen KM, Hafeezullah M, Varma RR, Franco J et al. Probiotic yogurt for the treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1707-1715.
102. Jain L, Sharma BC, Srivastava S, Puri SK, Sharma P, Sarin S. Serum endotoxin, inflammatory mediators, and magnetic resonance spectroscopy before and after treatment in patients with minimal hepatic encephalopathy. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 1187-1193.
103. Montoliu C, Piedrafita B, Serra MA, del Olmo JA, Ferrandez A, Rodrigo JM et al. Activation of soluble guanylate cyclase by nitric oxide in lymphocytes cor-

- relates with minimal hepatic encephalopathy in cirrhotic patients. *J Mol Med* 2007; 85: 237-245.
104. Montoliu C, Cauli O, Urios A, ElMlili N, Serra MA, Giner-Duran R et al. 3-nitro-tyrosine as a peripheral biomarker of minimal hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1629-1637.
 105. Felipo V, Urios A, Valero P, Sanchez M, Serra MA, Pareja I et al. Serum nitrotyrosine and psychometric tests as indicators of impaired fitness to drive in cirrhotic patients with minimal hepatic encephalopathy. *Liver Int* 2013; 33(10): 1478-1489.
 106. Speiciene D, Irnius A, Gaveliene E. Hepatines encefalopatijos klasifikacija ir diagnostika. 1997; 5-37.
 107. Shomerus H, Weissenborn K, Hamster W, Ruckert N, Hecker H. PSE-syndrome test. *PSE manual* 1999; 5-34.
 108. Bajaj JS, Saeian K, Verber MD, Hirschke 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.
 109. Sharma P, Kumar A, Singh S, Tyagi P, Kumar A. Inhibitory control test, critical flicker frequency, and psychometric tests in the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy in cirrhosis. *Saudi J Gastroenterol* 2013; 19: 40-44.
 110. Sharma P, Sharma BC, Sarin SK. Critical flicker frequency for diagnosis and assessment of recovery from minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2010; 9: 27-32.
 111. Amodio P, Del PF, Pettenu 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.
 112. Amodio P, Valenti P, Del PF, Pellegrini A, Schiff S, Angeli P et al. P300 latency for the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy: evidence that spectral EEG analysis and psychometric tests are enough. *Dig Liver Dis* 2005; 37: 861-868.
 113. Senzolo M, Amodio P, D'Aloiso MC, Fagiuoli S, Del PF, Canova D et al. Neuropsychological and neurophysiological evaluation in cirrhotic patients with minimal hepatic encephalopathy undergoing liver transplantation. *Transplant Proc* 2005; 37: 1104-1107.

114. 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.
115. Yadav SK, Srivastava A, Thomas MA, Agarwal J, Pandey CM. Encephalopathy assessment in children with extra-hepatic portal vein obstruction with MR, psychometry and critical flicker frequency. *J Hepatol* 2010; 52: 348-354.
116. Weissenborn K, Ehrenheim C, Hori A, Kubicka S, Manns MP. Pallidal lesions in patients with liver cirrhosis: clinical and MRI evaluation. *Metab Brain Dis* 1995; 10: 219-231.
117. Rose C, Butterworth RF, Zayed J, Normandin L, Todd K, Michalak A et al. Manganese deposition in basal ganglia structures results from both portal-systemic shunting and liver dysfunction. *Gastroenterology* 1999; 117: 640-644.
118. Prakash R, Mullen KD. Mechanisms, diagnosis and management of hepatic encephalopathy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 515-525.
119. Lodi R, Tonon C, Stracciari A, Weiger M, Camaggi V, Iotti S et al. Diffusion MRI shows increased water apparent diffusion coefficient in the brains of cirrhotics. *Neurology* 2004; 62: 762-766.
120. Schaefer PW, Grant PE, Gonzalez RG. Diffusion-weighted MR imaging of the brain. *Radiology* 2000; 217: 331-345.
121. Lowry DJ, Ryan JD, Ullah N, Kelleher TB, Crowe J. Hepatitis C management: the challenge of dropout associated with male sex and injection drug use. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; 23: 32-40.
122. Collie A. Cognition in liver disease. *Liver Int* 2005; 25: 1-8.
123. Georgas J, Weiss LG, van de Vijver FJR., Saklofoske DH, Gintiliene G, Girdziuskiene S et al. Culture and children's intelligence: cross-cultural analysis of the WISC-III. 2003; 176.
124. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 1996; 24: 289-293.
125. Goggs R, Serrano S, Szladovits B, Keir I, Ong R, Hughes D. Clinical investigation of a point-of-care blood ammonia analyzer. *Vet Clin Pathol* 2008; 37: 198-206.

126. Jain L, Sharma BC, Sharma P, Srivastava S, Agrawal A, Sarin SK. Serum endotoxin and inflammatory mediators in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy. *Dig Liver Dis* 2012; 44: 1027-1031.
127. Sharma P, Sharma BC, Sarin SK. Prevalence of abnormal psychometric tests and critical flicker frequency after clinical recovery of overt hepatic encephalopathy. *Neurol India* 2010; 58: 220-224.
128. Shawcross, D. L. Infection and systemic inflammation, not ammonia, are associated with 3/4 Grade hepatic encephalopathy, but not mortality in cirrhosis. *Journal of Hepatology* 2011;54(4): 640-649.
129. Reimers TJ, Salerno VJ, Lamb SV. Validation and application of solid-phase chemiluminescent immunoassays for diagnosis of endocrine diseases in animals. *Comperative hematology international* 1996; 6: 170-175.
130. Oda S, Hirasawa H, Shiga H, Nakanishi K, Matsuda K, Nakamua M. Sequential measurement of IL-6 blood levels in patients with systemic inflammatory response syndrome (SIRS)/sepsis. *Cytokine* 2005; 29: 169-175.
131. Sim M. Signs and symptoms of chronic viral hepatitis. HIV, viral hepatitis and STI's: a guide of primary care. 2008; Chapter 7, 71-79.
132. Irnius A. Nealkoholinė suriebjusių kepenų liga. Kaunas: VDU leidykla, 2004; p. 5-34.
133. Petrenkienė V, Kupčinskas L. Nealkoholinė suriebejusių kepenų liga ir kepenų cirozė: ar tarp jų yra ryšys? *Lietuvos bendrosios praktikos gydytojas* 2008; 12(2): 127-129.
134. Back-Madruga C, Fontana R, Bieliauskas L. Predictors of cognitive impairment in chronic hepatitis C patients entering the HALT-C trial. *J Int Neuropsychol Soc* 2003; 9(2): 245-246.
135. Lindsay J, Laurin D, Verreault R, Hebert R, Helliwell B, Hill GB et al. Risk factors for Alzheimer's disease: a prospective analysis from the Canadian Study of Health and Aging. *Am J Epidemiol* 2002; 156: 445-453.
136. Norenberg MD. The role of astrocytes in hepatic encephalopathy. *Neurochem Pathol* 1987; 6: 13-33.
137. Zotova E, Nicoll JA, Kalaria R, Holmes C, Boche D. Inflammation in Alzheimer's disease: relevance to pathogenesis and therapy. *Alzheimers Res Ther* 2010; 2: 1.

138. Poynard T, Mathurin P, Lai CL, Guyader D, Poupon R, Tainturier MH et al. A comparison of fibrosis progression in chronic liver diseases. *J Hepatol* 2003; 38: 257-265.
139. Tarter RE, Panzak G, Switala J, Lu S, Simkevitz H, Van TD. Isokinetic muscle strength and its association with neuropsychological capacity in cirrhotic alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 1997; 21: 191-196.
140. Edwin D, Flynn L, Klein A, Thuluvath PJ. Cognitive impairment in alcoholic and nonalcoholic cirrhotic patients. *Hepatology* 1999; 30: 1363-1367.
141. Cox DJ, Kovatchev BP, Gonger-Frederick LA, Summers KJ, McCall A, Grimm KJ et al. Relationships between hyperglycemia and cognitive performance among adults with type 1 and type 2 diabete. *Diabetes care* 2005; 28(1): 71-77.
142. Garcia-Moreno LM, Angeles AM, Conejo NM, Gomez MA, Martin FR. Brain Ag-NOR activity in cholestatic rats with hepatic encephalopathy. *Hepatol Res* 2002; 24: 275.

9. MOKSLINIAI DARBAI DISERTACIJOS TEMA

STRAIPSNIAI

1. Savlan I, Liakina V, Valantinas J. Diagnosis and treatment of hepatic encephalopathy. *Acta Medica Lituanica* 2013; 20 (1): 1–11.
2. Savlan I, Liakina V, Valantinas J. Value of computerized inhibitory control test and blood tests in minimal hepatic encephalopathy diagnosis. *Acta Medica Lituanica* 2013; 20 (3): 109–116.

PRANEŠIMAI

1. Savlan I, Liakina V, Valantinas J. Chronic hepatitis C impairs psychomotor functions of the infected subjects. The 10th Annual Conference of New Vysby Network on hepatitis C, Riga, Latvia. Žodinis pranešimas, tezės.
2. Savlan I, Valantinas J, Audronyte E, Aksionova D, Liakina V. Minimal neuropsychomotor disorders in patients with chronic hepatitis C. EASL 2013, Amsterdam. Stendinis pranešimas, tezės.

10. PRIEDAI

10.1 priedas

**VILNIAUS UNIVERSITETAS, MEDICINOS FAKULTETAS
HEPATOLOGIJOS, GASTROENTEROLOGIJOS IR DIETOLOGIJOS
CENTRAS**

Atviras mokslinis tyrimas skirtas minimalios hepatinės encefalopatijos
diagnostikai pagerinti

**Psichometrinio inhibicinio kontrolės testo ir laboratorinių
rodiklių vertė diagnozuojant minimalią hepatinę
encefalopatiją**

Informuoto asmens sutikimo forma

Dalyvio IK_____

_____ gydytojas supažindino mane su mokslinio tyrimo esme, reikšme, trukme bei mano vaidmeniu tyrime. Viena „Asmens informavimo formos“ kopija duota man, kurią aš perskaičiau, supratau ir radau atsakymus į visus man iškilusius klausimus. Visi iš šio patvirtinimo išplaukiantys įsipareigojimai man yra žinomi.

Aš sutinku dalyvauti šiame moksliniame tyrime. Sutinku atlikti psichometrinius testus. Pasižadu laikytis gydančio gydytojo nurodymų tam tikrą laiko tarpą iki mokslinio tyrimo, tyrimo metu ir po tyrimo.

Šio mokslinio tyrimo metu surinkti asmeniniai duomenys apie mano gydymo eigą turi būti anonimiškai perduoti moksliniam įvertinimui ir saugomi, laikantis įstatymų.

Be to, pareiškiu, kad sutinku su mokslinio tyrimo metu vykstančiu ligos duomenų užrašymu, jų perdavimu Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Hepatologijos, gastroenterologijos ir dietologijos centrui.

Tikslus šio mokslinio tyrimo duomenų užrašymas yra svarbus medicinos mokslui. Bus laikomasi duomenų apsaugos principų.

Aš savo noru dalyvauju šiame moksliniame tyrime ir žinau, kad bet kuriuo metu galiu pasitraukti iš tyrimo, nepatirdamas jokių neigiamų pasekmių.

.....

Vieta, data

Paciento parašas

.....

Paciento inicialai

Atrankos Nr./Paciento Nr./ Vidinis identifikacijos kodas

.....

**VILNIAUS UNIVERSITETAS, MEDICINOS FAKULTETAS
HEPATOLOGIJOS, GASTROENTEROLOGIJOS
IR DIETOLOGIJOS CENTRAS**

**Kompiuterizuoto inhibicinio kontrolės ir laboratorinių testų vertė
diagnozuojant minimalią hepatinę encefalopatiją**

Miela Paciente, mielas Paciente,

Jūsų gydantis gydytojas paklaus, ar sutiktumėte dalyvauti funkcijų moksliniame tyrime. Norėtume paprašyti Jūsų sutikimo šiame tyrime dalyvauti. Prašome pirmiausia atidžiai perskaityti žemiau pateiktą informaciją ir kreiptis, jei kiltų kokių nors abejonių ar papildomų klausimų, į gydantį ar tyrimą atliekantį gydytoją. Vieną „Asmens informavimo formos“ kopiją gydytojas duos Jums, taigi Jūs turėsite galimybę atskirus skirsnius bet kurio metu perskaityti dar kartą.

BENDRA INFORMACIJA

Paskutiniaisiais metais atrandama daug naujos informacijos apie atminties ir mokymosi procesus, tiriami jų sutrikimai serganti lėtinėmis kepenų ligomis. Viena iš toli pažengusių kepenų ligų komplikacijų yra hepatinė encefalopatija, kuri gali sutrikdyti dėmesį, miegą, atmintį, skatinti nuotaikų kaitą, o sunkiais atvejais sukelti ir sąmonės sutrikimų. Pradinio laipsnio sutrikimą (minimalią hepatinę encefalopatiją) diagnozuoti sunkiausia, nes ji nepastebima bendraujant su ligoniu ar jį apžiūrint. Jai diagnozuoti reikalingi psichologiniai testai. Minimalios hepatinės encefalopatijos diagnostika būtina pradėti jos gydymą, kuris apsaugo nuo tolesnio encefalopatijos progresavimo, gerina paciento gyvenimo kokybę. Iki šol nustatyta, kad esant net pradinio laipsnio sutrikimui, blogesni vairavimo įgūdžiai, sunkiau išlaikyti savo darbo vietą.

Moksliniai tyrimai (įskaitant ir šį tyrimą kuriame kviečiame dalyvauti) vykdomi ieškant naujesnių ir efektyvesnių hepatinės encefalopatijos diagnostikos ir gydymo būdų.

Šis mokslinis tyrimas apsvaistytas Lietuvos bioetikos komitete ir atitinka minėtos priežiūros tarnybos reikalavimus.

Tyrimą atliekantis gydytojas išsamaus pokalbio metu paaiškins Jums šio mokslinio tyrimo esmę, reikšmę ir trukmę bei informuos Jus apie galimą gydymo naudą.

TYRIMO TIKSLAS IR PASKIRTIS

Šio biomedicininio tyrimo tikslas – nustatyti, ar kompiuterizuotas psichologinis testas (psichometrinis inhibicinis kontrolės testas), laboratoriniai kraujo rodikliai pakankamai patikimi nustatyti minimalią hepatinę encefalopatiją.

Tyrimo paskirtis – pagerinti pradinio laipsnio encefalopatijos diagnostiką ir gydymą.

MOKSLINIO TYRIMO EIGA

Šiame prospektyviame biomediciniame tyrime dalyvaus apie 120 žmonių, sergančių įvairaus sunkumo kepenų ligomis, bei 20 sveikų asmenų, kurie tirsis ir gydysis VUL“Santariškių Klinikose“.

Jei sutiksite dalyvauti šiame tyrime ir pasirašysite asmens informavimo ir informuoto asmens sutikimo formą jums reikės vienkartinai atlikti 5 psichologinių testų užduotis (iš viso apie 15 – 20 min. trukmės) ir vieną kompiuterizuotą psichologinį testą (apie 10 min. trukmės). Bus naudojami jūsų kraujo likučiai papildomiems rodikliams nustatyti. Jokios įtakos standartiniam gydymo skyrimui šis tyrimas neturės.

PACIENTŲ ĮTRAUKIMO KRITERIJAI

- Tiriamųjų amžius 18 – 65 metai.
- 3 mėn. nepiktnaudžiaujantys alkoholiu.
- Sergantys lėtinėmis kepenų ligomis.
- Nesergantys psichiatrinėmis, neurologinėmis ligomis.
- Neturintys infekcinių, onkologinių, autoimuninių ligų, dekompensuotų pulmonologinių, kardiovaskulinių ligų.
- Nevartojantys raminamųjų vaistų, antibiotikų, laktuliozės, LOLA, šlapimą varančių medikamentų.
- Nėščiosios į tyrimą neįtraukiamos.

NUMATOMA NAUDA TIRIAMIESIEMS

Kontrolinei grupei tyrimas naudingas, nes galės papildomai patikrinti, ar nserga lėtine kepenų liga ir lėtiniu hepatitu B ir C, o sergantys kepenų ciroze išsiaiškinti, ar neturi MHE. Ją nustačius bus informuotas gydantis gydytojas.

GALIMA RIZIKA PACIENTUI IR NEPAGEIDAUJAMAS POVEIKIS

Šiame tyrime planuojama naudoti pacientų kraujo likučius paimtus rutininiam ištyrimui. Pacientai atliks „popieriaus ir pieštuko“ bei kompiuterizuotą psichometrinius testus. Galimas nepatogumas – sugaištas laikas, žala negalima. Duomenys konfidencialūs.

NĖŠTUMAS

Besilaukiančios arba planuojančios nėštumą moterys į šį mokslinį tyrimą nebus įtrauktos.

SAVANORIŠKAS DALYVAVIMAS

Pacientas tyrime dalyvauja laisva valia. Jūs galite nutraukti savo dalyvavimą tyrime, nenurodę tokio sprendimo priežasčių. Anksčiau laiko pasitraukęs iš tyrimo, nepatirsite jokių neigiamų pasekmių. Esant būtinybei, gydantis gydytojas gali bet kurio metu pašalinti Jus iš tyrimo.

Papildomo užmokesčio tiriamajam už dalyvavimą projekte nebus.

PAŠALINIMO IŠ TYRIMO APLINKYBĖS IR KRITERIJAI

Tiriamasis atsisako dalyvauti tyrime arba nesugeba atlikti psichologinių testų.

DUOMENŲ APSAUGA IR KONFIDENCIALUMAS

Visi šio tyrimo metu surinkti asmeniniai duomenys bus apdoroti, remiantis gydytojų pareiga tylėti bei paciento asmeninių duomenų slaptumą reglamentuojančiais įstatymais. Duomenų mokslinis vertinimas vyksta anonimiškai, tai yra neminint pavardžių, naudojant tik pacientui skirtą kodą.

DRAUDIMAS

Gydytojo civilinės atsakomybės draudimas.

KONTAKTAI

Jeigu Jūs turite bet kurių kitų klausimų su tyrimu susijusių klausimų, tyrimo dalyvio teisėmis dėl informacijos galite paskambinti tel: (85)2686998 Daivai Šniukaitei (VRBTEK tyrimų koordinavimo vadovė) ar rašyti el. paštu: rbtek@mf.vu.lt

Jei turėsite papildomų klausimų, prašome kreiptis į:

Prof. Jonas Valantinas

Adresas: Hepatologijos, gastroenterologijos ir dietologijos centras

VŠĮ Vilniaus universiteto ligoninė Santariškių klinikos

Santariškių g. 2, 08661, Vilnius

Tel. (85)2365231, 2365232.


VILNIAUS UNIVERSITETO MEDICINOS FAKULTETAS

Kodas 211950810, M.K.Čiurlionio 21/27, 03101, Vilnius Tel.(85)2398701, 2398700, faks.2398705, El.p. mf@mf.vu.lt

VILNIAUS REGIONINIS BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ ETIKOS KOMITETAS

M.K.Čiurlionio 21/27, LT-03101, Vilnius Tel.(85) 2686998, el.p.: rbtek@mf.vu.lt

LEIDIMAS ATLIKTI BIOMEDICININĮ TYRIMĄ

2011-07-07 Nr.158200-07-372-99

Biomedicininio tyrimo pavadinimas:

Psichometrinio inhibicinio kontrolės testo ir laboratorinių rodiklių vertė diagnozuojant minimalią hepatinę encefalopatiją

Protokolo Nr.: IKT-1

Versija: 1

Data: 2011.06.14

Asmens informavimo forma ir Informuoto asmens sutikimo forma (lietuvių kalba):

Versija: 1

Data: 2011.06.14

Pagrindiniai tyrėjai: J.Valantinas (I.Savlan)

Biomedicininio tyrimo vieta:

[staigos pavadinimas: Vilniaus Universiteto ligoninė „Santariškių klinikos“
[staigos adresas: Santariškių g. 2, Vilnius, LT-08661

Leidimas išduotas Vilniaus regioninio biomedicininių tyrimų etikos komiteto posėdžio (protokolas Nr. 158200-2011/07), vykusio 2011 m. liepos 07 d., sprendimu.

Vilniaus regioninio biomedicininių tyrimų etikos komiteto ekspertų grupės nariai			
Nr.	Vardas, pavardė	veiklos sritis	dalyvavo posėdyje
1	doc. Dr.Laimutė Jakavonytė	filosofija	taip
2	doc. Dr. Kęstutis Žagminas	epidemiologija	taip
3	dr. Indrė Isokaitė	teisė	ne
4	dr. Marija Veniūtė	visuomenės sveikata	ne
5	doc.dr. Jolanta Gulbinovič	medicina	ne
6	prof.dr. Vytautė Pečiulienė	medicina, odontologija	taip
7	Laura Malinauskienė	medicina	taip
8	dr. Gražina Pastavkaitė	klinikinė psichologija	ne
9	Ugnė Šakūnienė	pacientų teisės	taip

Pirmininkė



Vytautė Pečiulienė

