

VILNIUS UNIVERSITY

ILONA SAVLAN

VALUE OF COMPUTERIZED
INHIBITORY CONTROL TEST AND
BLOOD TESTS IN MINIMAL
HEPATIC ENCEPHALOPATHY
DIAGNOSIS

Summary of doctoral dissertation

Biomedical Sciences, medicine (06 B)

Vilnius, 2014

The dissertation was prepared during the period of 2006–2013 at Vilnius university

Scientific head:

prof. habil. dr. Jonas Valantinas (Vilnius university, biomedical sciences, medicine – 06 B).

Consultant:

prof. habil. dr. Kestutis Strupas (Vilnius university; biomedical sciences; medicine – 06 B).

The thesis for a degree will be defended at Vilnius University council of Medical sciences:

Chairman – prof. habil. dr. Algimantas Irnius (Vilnius university, biomedical sciences, medicine – 06 B).

Members:

prof. habil. dr. Limas Kupcinskas (Lithuanian university of health sciences, biomedical sciences, medicine – 06 B);

prof. dr. Dalius Jatuzis (Vilnius university, biomedical sciences, medicine – 06 B);

prof. dr. Laimas Virginijus Jonaitis (Lithuanian university of health sciences, biomedical sciences, medicine – 06 B);

doc. dr. Danute Marija Speiciene (Vilnius university; biomedical sciences, medicine – 06 B).

Opponents:

prof. habil. dr. Arydydas Ambrozaitis (Vilnius university, biomedical sciences, medicine – 06 B);

prof. dr. Jurate Kondrackiene (Lithuanian university of health sciences, biomedical sciences, medicine – 06 B).

The thesis for a degree will be defended in the public meeting of the Medical sciences council on 25th February, 2014 at 14:00 in Vilnius university hospital Santariskiu klinikos, Red auditorium

Venue: Santariskiu str. 2, Vilnius, Lithuania.

Summary of the thesis was distributed on 24th January 2014.

Thesis will be presented in the Library of Vilnius University.

VILNIAUS UNIVERSITETAS

ILONA SAVLAN

KOMPIUTERIZUOTO INHIBICINIO
KONTROLĖS IR LABORATORINIŲ TESTŲ
VERTĖ NUSTATANT MINIMALIĄ
HEPATINĘ ENCEFALOPATIJĄ

Daktaro disertacijos santrauka

Biomedicinos mokslai, medicina (06 B)

Vilnius, 2014

Disertacija rengta 2006–2013 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).

Disertacija ginama Vilniaus universiteto Medicinos mokslo krypties taryboje:

Pirmininkas – prof. habil. dr. Algimantas Irnius (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06 B).

Nariai:

prof. habil. dr. Limas Kupčinskas (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06 B);

prof. dr. Dalius Jatužis (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06 B)

prof. dr. Laimas Virginijus Jonaitis (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06 B);

doc. dr. Danutė Marija Speičienė (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06 B).

Oponentai:

prof. habil. dr. Arvydas Ambrozaitis (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06 B);

prof. dr. Jūratė Kondrackienė (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06 B).

Disertacija bus ginama viešame Medicinos mokslo krypties tarybos posėdyje 2014 m. vasario 25 d. 14 val. VŠĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Raudonojoje auditorijoje.

Adresas: Santariškių g. 2, Vilnius, Lietuva.

Disertacijos santrauka išsiuntinėta 2014 m. sausio 24 d.

Disertaciją galima peržiūrėti Vilniaus universiteto bibliotekoje.

ABBREVIATIONS

Abbreviation	Explanation
ALP	alkaline phosphatase
ALT	alanine aminotransferase
AST	aspartate aminotransferase
AUC	area under the curve
CD	cognitive disturbances
F	fibrosis
GGT	γ -glutamyl transpeptidase
HBV	hepatitis B virus infection
HCV	hepatitis C virus infection
HE	hepatic encephalopathy
Hgb	hemoglobin
ICT	computerized inhibitory control test
IL	interleukin
INR	international normalized ratio
LC	liver cirrhosis
L	lures
MHE	minimal hepatic encephalopathy
PHES	psychometric hepatic encephalopathy score
Plt	platelet count
ROC	receiver operating characteristic
SD	standard deviation
SPA	Stago prothrombin assay
TA	target accuracy
WBC	white blood cell count
WL	weighted lures

1. INTRODUCTION

Minimal hepatic encephalopathy (MHE) – is a non symptomatic form of hepatic encephalopathy (HE) and is characterized by cognitive and psychomotor disorders that interfere with patients' attention, motor skills, and ability to quickly process information and perform coordinated movements. The incidence of the disease is not fully known. Data varies from 22 to 74 %, because different diagnostic methods and their criteria are being used.

MHE is diagnosed using neuropsychological (PHES set), neurophysiological (electroencephalography, P300 evoked potentials test) and computerized tests (critical flicker frequency test, computerized inhibitory control test (ICT)). The majority of these tests take time, instructed personnel and additional equipment; moreover they depend on the age, education and motivation of the patient.

We decided to assess the diagnostic value of computerized inhibitory control test in MHE, since the data about usefulness of this method is still contradictory (Bajaj, 2007, 2008; Sharma, 2013; Taneja, 2012; Amodio, 2010). In addition to this, we planned to find the diagnostic value of interleukin 6 (IL – 6), ammonia and routine laboratory blood tests in the diagnosis of MHE. We took into account Montoliu (2009) study results, showing 100 percent of sensitivity and specificity of IL – 6 in MHE diagnosis. Opposite to authors mentioned, our research included not only patients diagnosed with different etiology liver cirrhosis (LC) and 0° hepatic encephalopathy, but patients with different etiology chronic hepatitis as well. We followed other researchers, claiming cognitive disturbances (CD) can be observed before liver cirrhosis is present (Felipo, 2012; Hilsabeck, 2002). We determined to detect existing differences or similarities between patients diagnosed with liver cirrhosis or chronic hepatitis when performing computerized inhibitory control test or blood tests. Since normative ranges of psychometric tests depend on cultural peculiarities between different countries, we chose a twofold value of PHES test, where total score is less than -4 and less than -8.

Aim of the study

To assess the value of computerized inhibitory control test and IL – 6, ammonia and routine blood tests in cognitive disturbances diagnosis for patients with chronic liver diseases.

Purposes of the study

1. To evaluate the frequency of cognitive disturbances in chronic hepatitis and liver cirrhosis groups, and find potential risk factors.
2. To identify the diagnostic value of computerized inhibitory control test in minimal hepatic encephalopathy diagnosis for patients with liver cirrhosis.
3. To evaluate the concentration of IL – 6, ammonia, hemoglobin (Hgb), bilirubin, albumin, Stago prothrombin assay (SPA), international normalized ratio (INR) and glucose; level of alanine aminotransferase (ALT), asparagine aminotransferase (AST), alkaline phosphatase (ALP) and γ -glutamyl transpeptidase (GGT); white blood cell (WBC) and platelet (Plt) count and assess their diagnostic value for minimal hepatic encephalopathy.
4. To compare the results of computerized inhibitory control and blood tests in cognitive disturbances diagnosis for patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis.

Scientific novelty and significance of the study

1. We examined whether computerized inhibitory control test, IL – 6 and ammonia concentration and routine blood tests are valuable in minimal hepatic encephalopathy diagnosis.
2. Heretofore no research has been made to evaluate if there are analogical ICT parameters changes and increase in interleukins concentration between patients with chronic hepatitis and cognitive disturbances and patients with liver cirrhosis and MHE.
3. We aimed to find which parameters of computerized inhibitory control and blood tests are the most valuable in prognosticating cognitive disturbances in chronic hepatitis group.
4. In order to eliminate incidental participants grouping inaccuracies, we calculated the change in correlation of computerized inhibitory

control and blood tests parameters after tightening diagnostic criteria of MHE (not only when total score of PHES is less than -4, but also less than -8).

Thesis to defend

1. Computerized inhibitory control test is not valuable for routine diagnosis of MHE.
2. Normative results of IL – 6 are inapplicable for MHE diagnosis for patients with liver cirrhosis.

2. METHODS

2.1. Participants of the study

The study was conducted between October 2011 and May 2013 in the Centre of Hepatology, gastroenterology and dietetics in Vilnius university hospital Santariskiu klinikos. 62 cirrhotic patients without clinical signs of overt hepatic encephalopathy, 73 patients with chronic hepatitis and 53 healthy participants (control group) were enrolled in the study. The research included patients observed and treated in out-patient (n=3) and in-patient (n=102) departments for liver disease.

The degree of liver fibrosis (F) in case of chronic hepatitis was assessed after liver biopsy (F I – III° according to METAVIR classification). Diagnosis of liver cirrhosis was confirmed by clinical, laboratory and instrumental tests, transient liver elastography and/ or liver biopsy (F IV° according to METAVIR).

Inclusion criteria: 18 – 65 years old patients, diagnosed with different etiology chronic liver disease and different degree of liver fibrosis (F I – IV° according to METAVIR), without clinically overt cognitive dysfunction and conditionally healthy volunteers; participants capable to understand and perform tasks, who have signed the Informed patient consent form; patients free of visual impairment or having corrected visual disorder; literate participants.

Exclusion criteria: concomitant diseases, that may interfere with study results – e. g. oncologic, decompensated cardiovascular, pulmonary, renal,

autoimmune, mental, neurologic and infectious diseases; pregnant women; participants taking medicine, that can influence test results; alcohol abuse during last 3 months, drug abuse; patients after transjugular intrahepatic portosystemic shunt, surgical portosystemic shunt formation surgeries.

All participants read and signed Informed patient consent form and Patient consent form. Permission of *Vilnius Regional Biomedical Research Ethics Committee* was received before the study (2011- 06- 07, No 158200-07- 372- 99).

2.2. Process of the study

Venous blood test and finger stick capillary blood for ammonia concentration were taken for participants, after overnight fasting. The same day participants performed psychometric tests – digit symbol test, number connection tests A and B, line tracing test, serial dotting test. The computerized psychometric inhibitory control test was performed soon after. Process of the study and participant groups is presented in Figure 1.

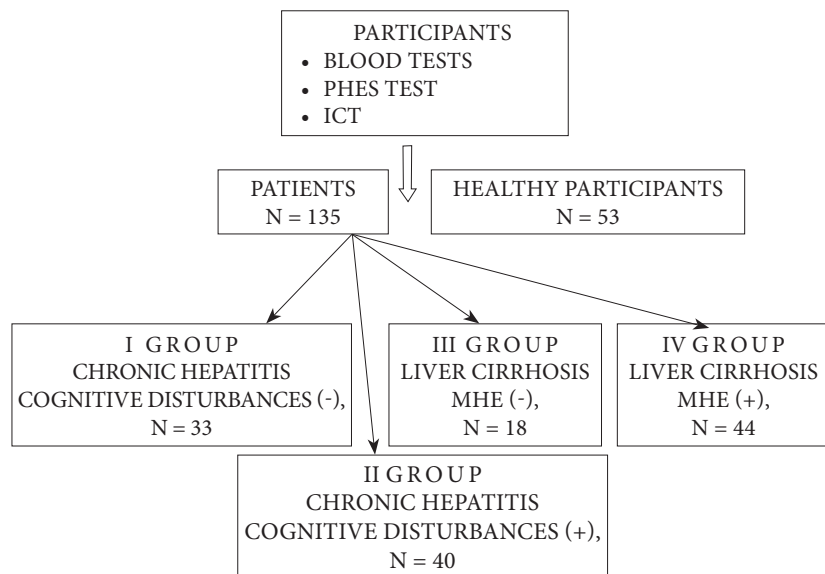


Figure 1. Process of the study, groups of participants

2.3. Laboratory blood tests

Concentration of ammonia in capillary blood was measured indirectly by micro-diffusion method using a blood ammonia meter (*PocketChem BA*, Arkray, Japan) and ammonia reagent kit (*Ammonia Test Kit II*, Arkray, Kyoto, Japan). Other blood tests were taken in laboratories of clinical chemistry and immunology in Centre of laboratory medicine in Vilnius university hospital Santariskiu klinikos. Measurements were made using these analyzers: WBC, Hgb and Plt were measured by hematologic analyzer *Sysmex XE- 5000*, *Coulter LH- 780*; SPA/ INR by *STA Compact*, Germany; albumins, total bilirubin, fasting glucose, AST, ALT, ALP and GGT by *Architect c8200*, *Abbott*, USA; IL- 6 concentration in the serum was measured using the solid phase chemiluminescence immunometer analysis (*Immulinite 1000 Immunoassay System*, *Siemens*, Japan). The centrifugated serum was frozen to -80°C until the analysis was performed later.

2.4. Psychometric tests

All participants performed the PHES battery (Swets & Zeitlinger B.V., Swets Test Services Press, 1999, Germany). The battery is compound of those parts: digit symbol test, number connection test A, number connection test B, serial dotting test and line tracing test. All participants were tested under the same conditions. Every task was explained according to the publisher's instructions and everyone performed trial tests, even though they understood instructions properly.

- **Digit symbol test** – participant was asked to fill empty symbol window while watching the sample table in the top of the page, where every number from 1 to 9 was attached to the symbol.
- **Number connection test A** – participants had to connect numbers from 1 to 25 that are scattered along the page in the increasing order.
- **Number connection test B** – participants were given the page with scattered numbers from 1 to 13 and letters from A to L, and were asked to connect them in such order: 1-A, A-2, 2-B and etc finishing with the number 13.
- **Serial dotting test** – participants were told to mark a dot in the centre of the empty circles, not missing single of them.

- **Line tracing test** – participant was asked to draw a line in the “labyrinth”, without touching it, raising a hand or turning the page.

All tests were examined according to publisher instructions.

PHES test battery is not validated in Lithuania; therefore all results were compared between patients and control group. Just after collecting results of psychometric tests of control group, standard deviation (SD) (+1, 0, -1, -2, -3) and total PHES score of every patient with chronic liver disease was calculated. Cognitive disturbances were diagnosed with the score less than -4.

2.5. Computerized inhibitory control test

Computerized inhibitory control test program was freely accessible in the internet: <http://www.hecme.tv/featured_topics/topics/ict_admin/index.cfm?cme_proj_id=2>. It's use was permitted under these rules – use for only non commercial purposes, no possibility to make program changes, authors and program source must be referred (Bajaj et al., 2008). All participants were instructed to perform the test: they had to watch rapidly changing letters in the computer screen and concentrate on the X and Y (targets). They were instructed to press “space” when Y follows X or conversely. When X is followed by another X or Y by another Y “space” needed not to be pressed (lures (L)).

At the end of the test correct and incorrect, incidental button press (parameters of correct and incorrect reaction to lures, correct estimation and incorrect omission of targets, incidental reaction) were calculated automatically. In addition to this derivative parameters were counted: total ICT error score (amount of incorrect reaction to lures and incorrect omission of targets), target accuracy (TA, proportion between number of correctly found letter combinations and total number of correct letter combinations) and weighted lures (WL, $WL = L/TA^2$).

2.6. Statistical analysis

Statistical analysis was performed using Microsoft Excel and SPSS 17.0 version statistical programs. Data are presented in means with standard deviation. Covariant analysis ANCOVA, Student criteria, chi square (χ^2) and Fisher exact test were used to compare the groups. Sensitivity and

specificity of discrete laboratory and computerized test results for diagnosis of cognitive disorders were evaluated according to AUROC system. Correlation between analyzed variables was calculated using Pearson coefficient. Data were considered to be significant, when $p < 0.05$.

3. RESULTS

All of the participants underwent blood test, psychometric tests, and computerized inhibitory control test. Depending on the stage of the liver disease and cognitive condition, participants were divided into four groups:

- I group – chronic hepatitis without cognitive disturbances (chronic hepatitis CD (-)),
- II group – chronic hepatitis with cognitive disturbances (chronic hepatitis CD (+)),
- III group – liver cirrhosis without minimal hepatic encephalopathy (LC MHE (-)),
- IV group – liver cirrhosis with minimal hepatic encephalopathy (LC MHE (+)).

3.1. Distribution of participants according to age, gender and duration of education

This research enrolled 135 patients (62 diagnosed with liver cirrhosis and 73 with chronic hepatitis) and 53 healthy subjects.

The mean age of the participants was 44.44 years. 85 of them were males (62.96%) and 50 – females (37.04%). Males compounded 60.27% ($n=44$), female – 39.73% ($n=29$) of all participants in the chronic hepatitis groups. Liver cirrhosis group was comprised of 66.13% ($n=41$) of men and 33.87% ($n=21$) women.

The mean age in the control group was 39.5 years, distribution of male and female – respectively $n=27$ (50.94%) and $n=26$ (49.06%).

Comparing patient groups under the age statistically significant difference was found between I and III, IV groups; II and III groups ($F=10.809$; $p < 0.001$; more detailed information is presented in 1st table). Therefore patients included into chronic hepatitis group were younger than those from liver cirrhosis group.

Table 1. Comparison of patients groups by demographic and laboratory parameters

	Chronic hepatitis CD (-)		LC MHE (-)		Chronic hepatitis CD (+)		LC MHE (+)		F	P	Post hoc*
	I group		III group		II group		IV group				
	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD			
Duration of education, yrs	14.64	2.51	14.06	2.63	13.20	2.65	12.61	2.97	3.865	0.011	I>II,IV
Age, yrs	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
Ammonia, 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
ALP, 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	167.00	144.67	293.49	152.81	221.80	0.932	0.428	
Total bilirubin, 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 I>III,IV II>III,IV
Albumin, g/l	42.53	2.27	34.57	4.98	42.74	3.73	34.40	5.53	12.541	0.000	
Glucose, 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	118.781	0.000	I>III,IV II>III,IV
Hgb, g/l	142.58	13.87	136.33	20.22	413.36	16.15	128.26	21.17	5.758	0.001	I,II>IV
WBC	6.61	2.13	5.10	2.02	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 indicates statistically significant difference between group results

Irrespective of cognitive condition, patients diagnosed with chronic hepatitis were similar in age (I group 39.45 ± 11.4 vs. II group 40.28 ± 11.74 ; $p=0.764$). Analogous results were observed in liver cirrhosis groups (III group 50.67 ± 7.99 vs. IV group 49.43 ± 7.99 ; $p=0.584$).

Not only the age, but duration of overall education can influence the results of psychometric tests, therefore we had to take into account.

The mean duration of education was 13.47 years in patient groups ($n=135$) and 16.35 years – in control group. Patients were more educated in group of chronic hepatitis without cognitive disorders compared to groups of chronic hepatitis or liver cirrhosis with cognitive dysfunction (I group 14.64 ± 2.51 yrs vs. II group 13.2 ± 2.65 yrs; IV group 12.61 ± 2.97 yrs; $F=3.865$; $p=0.011$; Table 1). No obvious difference according to the duration of education was noticed in liver cirrhosis groups (III group 14.05 ± 2.62 vs. IV group 12.61 ± 2.97 ; $p=0.067$).

3.2. Comparison between chronic hepatitis and liver cirrhosis groups

Differences between chronic hepatitis and liver cirrhosis groups by laboratory parameters

No significant difference was found according to ammonia concentration in capillary blood and starving glucose concentration in venous blood ($p > 0.05$).

Furthermore, no significant correlation was found comparing all four groups by AST, ALP and GGT ($p > 0.05$). Higher ALT activity was noticed in chronic hepatitis with cognitive disorders group comparing to chronic hepatitis with normal cognitive function and liver cirrhosis with minimal hepatic encephalopathy groups (157.40 ± 187.04 U/l vs. 90.36 ± 96.14 U/l and 85.51 ± 73.62 U/l; $F=2.724$; $p=0.047$).

Synthetic liver function is characterized by total bilirubin and albumins. These parameters differed significantly between groups. Concentration of total bilirubin is higher in LC MHE (+) group comparing to chronic hepatitis CD (-) and CD (+) groups (respectively 30.66 ± 25.41 $\mu\text{mol/l}$ vs. 13.44 ± 4.67 $\mu\text{mol/l}$ and 13.41 ± 8.31 $\mu\text{mol/l}$; $F=6.509$; $p < 0.001$). Albumin levels were higher in chronic hepatitis CD (-) and CD (+) groups (respectively

42.53±2.27 and 42.74± 3.73) comparing to liver cirrhosis MHE (-) and MHE (+) groups (respectively 34.57±4.98 µmol/l and 34.40±5.53 µmol/l; F=12.541; p<0.001).

SPA and INR are further parameters representing synthetic function of the liver. As INR is a parameter derived from SPA and as differences between groups were similar, we chose only SPA to analyze by.

Though coagulation parameters were worse in liver cirrhosis groups irrespectively from cognitive function (F=15.977; p<0.001), however SPA in LC MHE (-) group was within normal range (71.85±27.96). Therefore chronic hepatitis groups differed only from LC MHE (+) group (I group 100.66±25.57; II group 93.85±27.22 vs. IV group 66.41±20.86).

All three parameters in complete blood count – white blood cell count, hemoglobin and platelet count – were assessed.

White blood cell count was significantly greater (F=4.285; p=0.007) in chronic hepatitis groups comparing to those of liver cirrhosis; yet white blood cell count was within normal range in all groups, therefore this result is not clinically significant.

The concentration of hemoglobin was higher in chronic hepatitis group (I and II groups) comparing to liver cirrhosis MHE (+) (IV group) (respectively 142.58±13.87 and 143.36±16.15 vs 128.26±21.17; F=5.758; p=0.001). The normal value of hemoglobin is 120 – 140 g/l for females and 140 – 160 g/l for males. That is why such difference between the groups by hemoglobin concentration is significant only in male population.

One of the initial signs of hypersplenism and portal hypertension is thrombocytopenia. Statistically significant decrease in platelet count was noticed in liver cirrhosis groups comparing to patients with chronic hepatitis: Plt in the IIIrd group – 133.48±104.33 and in the IVth group – 101.82±55.85 vs. in the Ist group – 212.25± 49.21, in the IInd group – 208.03±67.28 (F=24.428, p<0.001).

IL – 6 serum concentration was significantly higher in LC MHE (+) group (9.35±15.25 ng/l) than in LC MHE (-), chronic hepatitis CD (+) and chronic hepatitis CD (-) groups (respectively 3.36±2.48; 2.9± 2.5; 2.22± 0.48; F=4.418; p=0.006).

The comparison of all laboratory parameters is shown in Table 1.

Relation between ICT parameters (target accuracy and incorrect reaction to lures) and duration of education, degree of liver condition (“healthy”; “hepatitis”; “cirrhosis”).

The duration of education differed by 2.88 years on average between patient and control groups. Statistical analysis was invoked to find whether it could not influence results of ICT- target accuracy, incorrect reaction to lures.

According to the duration of study years, education was subdivided into 3 groups (by means± standard deviations): under 11 years, 11–16.9 years, 17 years and more. We compared the results (both patients and control group) of target accuracy, incorrect reaction to lures **depending on years of education** (Table 2). Participants with over 17 years of education had the best target accuracy (F=6.357; p=0.002). Incorrect reaction to lures did not depend on education (F=2.721; p=0.069).

Table 2. Correlation between ICT parameters and duration of education of all participants (n=180)

ICT parameters	Duration of education	N	Mean	SD	F	p	Post hoc*
Target accuracy	<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			
Incorrect reaction to lures	<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 indicates statistically significant difference between group results (according to years of education: 1st group under 11 years; 2nd group 11 – 16.9 years; 3rd group 17 years and more).

The same parameters compared between chronic hepatitis, liver cirrhosis and control groups (**dependence of ICT parameters on diagnosis** “healthy”, “hepatitis”, “cirrhosis”. (Table 3). Statistically significant differences between patients and healthy patients were found according to tar-

get accuracy ($F=7.428$; $p=0.001$), ICT incorrect reaction to lures ($F=4.667$; $p=0.011$). Patients found less correct sequences of letters, reacted to lures more frequently comparing to healthy subjects.

Table 3. Correlation of ICT parameters between chronic hepatitis, liver cirrhosis and control groups

ICT parameters	Groups	N	Mean	SD	F	p	Post hoc*
Target accuracy	Hepatitis	71	0.9383	0.06790	7.428	0.001	3>1,2
	Cirrhosis	56	0.9258	0.09313			
	Control	53	0.9750	0.03179			
Incorrect reaction to lures	Hepatitis	71	8.8310	6.15510	4.667	0.011	3<1,2
	Cirrhosis	56	9.0893	6.56790			
	Control	53	6.0377	4.40253			

* Post hoc indicates statistically significant difference between group results (1st group – chronic hepatitis; 2nd – liver cirrhosis; 3rd – control group).

Covariant analysis ANCOVA was invoked to obtain correlations after consideration to patient groups **according to the diagnosis (chronic hepatitis, cirrhosis, healthy) and duration of education**. Results demonstrate, that differences between groups by incorrect reaction to lures disappears ($p=0.634$). The same is observed for target accuracy parameter- differences disappear too ($p=0.638$).

Pearson correlation coefficient was used to calculate correlations between variables (Table 4). There is a negative inverse correlation between incorrect reaction to lures and target accuracy ($r=-0.159$; $p=0.033$) – the bigger the second parameter is, the lesser is the first. Target accuracy and incorrect reaction to lures depend on duration of education (respectively $r=0.325$; $p<0.001$ and $r=-0.214$; $p=0.004$) and does not correlate with the age (respectively $r=0.006$ and $r=0.09$; $p>0.05$).

No correlation was found between analyzed variables and age in hepatitis (I vs. II) or only in cirrhosis (III vs. IV) groups. Incorrect reaction to lures in these groups did not depend on duration on education, in contrast

Table 4. Correlation between duration of education, age, incorrect reaction to lures and target accuracy in general chronic hepatitis and liver cirrhosis groups

		Incorrect reaction to lures	Target accuracy	Duration of education	Age
Incorrect reaction to lures	Pearson correlation coefficient	1	-0.159*	-0.214**	0.09
	Mutual p value		0.033	0.004	0.228
Target accuracy	Pearson correlation coefficient		1	0.325**	0.006
	Mutual p value			0.000	0.937

p* < 0.05, **p < 0.01.

to target accuracy (Pearson correlation coefficient for this variable was as follows: in hepatitis groups $r=0.297$, $p=0.012$; in cirrhosis groups $r=0.300$, $p=0.025$). Same as in general group, ICT negative inverse correlation was seen between ICT parameters in chronic hepatitis patients ($r=-0.301$; $p=0.011$). This correlation was not observed only in liver cirrhosis group ($r=0.085$; $p=0.532$).

Comparison of ICT parameters between chronic hepatitis and liver cirrhosis groups

When comparing ICT parameters together between all four patient groups (I- IV groups), no statistically significant differences according to correct or incorrect reaction to lures were noticed ($F=0.775$; $p=0.510$).

Results of correct targets estimation and target accuracy in chronic hepatitis without cognitive disturbances group (I group) were significantly better, and total error score – lesser, comparing to chronic hepatitis and liver cirrhosis patients with cognitive dysfunction (II and IV groups) ($p < 0.05$).

It was expected that weighted lures (L/TA^2), suggested by Amodio (2010), and would be more specific than incorrect reaction to lures. However, this parameter (WL) did not differ significantly between groups either ($p=0.230$). What is more, count of incidental reactions did not differ significantly too ($p=0.953$). Table 5 represents comparison of ICT parameters of all patients.

Table 5. Comparison between groups under computerized inhibitory control test parameters

	Chronic hepatitis CD (-); I group		LC MHE (-); III group		Chronic hepatitis CD (+); II group		LC MHE (+), IV group		F	p	Post hoc*
	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD			
Incorrect reaction to lures	7.97	5.53	7.60	6.00	9.59	6.64	9.63	6.75	0.775	0.510	
Correct reaction to lures	32.03	5.53	32.40	6.00	30.42	6.64	30.37	6.75	0.775	0.510	
Correct estimation of targets	203.70	10.58	201.87	8.39	194.76	16.03	194.22	22.25	2.748	0.046	I > II, IV
Incorrect omission of targets	8.30	10.58	10.13	8.39	17.24	16.03	17.78	22.25	2.748	0.046	I < II, IV
Total score of ICT errors	16.09	14.10	19.53	14.06	26.50	18.63	27.17	22.34	2.864	0.039	I < II, IV
Incidental reaction	5.70	4.16	6.27	4.56	6.13	4.63	5.73	4.43	0.111	0.953	
Weighted lures	9.02	6.75	8.47	6.63	11.81	8.60	11.69	7.72	1.454	0.230	
Target accuracy	0.96	0.05	0.95	0.04	0.920	0.08	0.92	0.10	2.748	0.046	I > II, IV

*Post hoc indicates statistically significant difference between group results

3.3. Comparison between chronic hepatitis groups

Psychometric test revealed that 40 (54.79%) of 73 patients with chronic hepatitis had cognitive disturbances (I group – patients with chronic hepatitis with normal cognitive function; II- patients with chronic hepatitis and cognitive disturbances).

The age did not differ between both chronic hepatitis groups ($p=0.764$; Table 6). Patients from Ist group studied significantly more years of time comparing to IInd group: respectively 14.64 ± 2.51 and 13.20 ± 2.65 ; $F=5.552$; $p=0.021$. Chronic hepatitis was diagnosed for 44 male and 29 female participants. Cognitive disorders were diagnosed for 24 male (54.55%) and 16 female (55.17%) patients.

According to etiologic factors, chronic hepatitis group consisted chronic hepatitis C ($n=53$; 72.6%), chronic hepatitis B ($n=7$; 9.59%), alcoholic hepatitis ($n=0$), mixed etiology hepatitis ($n=0$), steatohepatitis ($n=7$; 9.59%), autoimmune hepatitis ($n=1$; 1.37%), primary biliary cirrhosis ($n=5$; 6.85%). However no relation was found between cognitive disturbances and etiologic factor in chronic hepatitis groups ($F=1.579$; $p=0.454$).

Liver biopsy was made for 69 patients from 73 (94.52%) in order to specify liver fibrosis and inflammatory activity. Stage of fibrosis for remainders was specified by method of transient elastography.

Distribution of fibrosis level according to METAVIR between those patients is as follows: F I° – 4,54% ($n=3$), F II° – 57.97% ($n=40$), F III° – 37,67% ($n=26$); according to inflammatory changes by ISHAK: minimal activity (1- 3 points) – 31,73% ($n=15$), low activity (4- 8 points) – 68,11 % ($n=47$), moderate activity (9- 12 points) – 10,14 % ($n=7$). No significant difference was found between both chronic hepatitis groups according to ISHAK liver inflammatory activity, stages of fibrosis by METAVIR ($p > 0.05$, Table 6). However, correlation between stage of fibrosis and cognitive disorders in general group (not only chronic hepatitis, but cirrhosis as well) revealed that when degree of fibrosis increases, the incidence of cognitive disturbances increases too ($F=9.292$; $p=0.026$).

Table 6. Comparison of different cognitive condition in patients with chronic hepatitis according to age, duration of education, activity of the inflammation and level of fibrosis

	Chronic hepatitis CD (-)			Chronic hepatitis CD (+)			F	p
	N	M	SD	N	M	SD		
Age, years	33	39.45	11.40	40	40.28	11.47	0.091	0.764
Duration of education, years	33	14.64	2.51	40	13.20	2.65	5.552	0.021
Fibrosis according to METAVIR	31	2.29	0.46	39	2.41	0.68	0.709	0.403
Activity according to ISHAK	31	4.71	1.51	37	4.97	2.42	0.276	0.601

No significant differences was found between chronic hepatitis CD (-) and CD (+) groups by either of laboratory parameters (ammonia, ALT, AST, ALP, GGT, total bilirubin, albumins, glucose, SPA/INR, white blood cell count, platelet count, hemoglobin, IL - 6) ($p > 0.05$).

Parameters of correct and incorrect reaction to lures, WL and incidental reactions of computerized inhibitory control test did not differ significantly between chronic hepatitis groups ($p > 0.05$). Yet significant difference between patients with chronic hepatitis having cognitive disturbances and without them was found according to correct estimation and omission of targets, target accuracy ($F = 7.428$; $p = 0.008$) and total ICT errors score ($F = 6.876$; $p = 0.011$) (Table 7).

When comparing correlation between parameters of computerized inhibitory control test and laboratory findings in chronic hepatitis CD (-) group, no significant correlation was noticed.

Incorrect and correct reaction to lures and weighted lures had correlation with ammonia concentration in capillary blood in chronic hepatitis CD (+) group (Table 8).

Table 7. Comparison of different cognitive condition in patients with chronic hepatitis according to the parameters of computerized inhibitory control test

ICT parameters	Chronic hepatitis CD (-)			Chronic hepatitis CD (+)			F	p
	N	M	SD	N	M	SD		
Incorrect reaction to lures	33	7.97	5.53	38	9.58	6.64	1.211	0.275
Correct reaction to lures	33	32.03	5.53	38	30.42	6.64	1.211	0.275
Correct estimation of targets	33	203.70	10.58	38	194.76	16.03	7.428	0.008
Incorrect omission of targets	33	8.30	10.58	38	17.24	16.03	7.428	0.008
Total ICT errors score	33	16.09	14.10	38	26.50	18.63	6.876	0.011
Incidental reaction	33	5.70	4.16	38	6.13	4.63	0.171	0.681
Weighted lures	33	9.02	6.75	38	11.81	8.60	2.267	0.137
Target accuracy	33	0.96	0.05	38	0.92	0.08	7.428	0.008

We analyzed the specificity and sensitivity of all laboratory parameters when prognosticating cognitive disturbances in chronic hepatitis group. The best AUC (“area under the curve”) results were only satisfactory (ALT AUC=0.691; AST AUC=0.649; ALP AUC=0.622; GGT AUC=0.604); what is more results of IL – 6 (AUC=0.537), ammonia (AUC=0.347) and others – insufficient (AUC in interval from 0.5 to 0.6). Critical points: ALT – 72 U/l, AST – 46.5 U/l, ALP – 63.5 U/l, GGT – 39 U/l.

Tightening of cognitive disturbances diagnosis in chronic hepatitis group (if PHES <-8) revealed positive tendency of GGT (AUC=0.706; critical point 48 U/l – nearly normal).

The specificity and sensitivity of ICT parameters was counted for assessing cognitive disturbances. The best results were for incorrect omission of targets (AUC=0.699), total ICT error count (AUC=0.679), while results of remainders were insufficient.

When analyzing ROC curves in chronic hepatitis groups with PHES <-8, all values of AUC of other ICT parameters were <0.6.

Table 8. Correlation between computerized inhibitory control test and laboratory parameters in chronic hepatitis with cognitive disturbances group

ICT parameter	Ammonia	ALT	AST	ALP	GGT	Total bilirubin	Albumins	Glucose	SPA	INR	Hgb	WBC	Plt	IL- 6
Incorrect reaction to lures	0.442*	-0.166	-0.117	-0.141	-0.192	0.103	0.244	-0.085	0.079	-0.105	0.013	-0.298	0.012	-0.165
Correct reaction to lures	-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
Correct estimation of targets	-0.122	0.272	0.315	0.060	0.235	-0.215	-0.74	0.309	-0.041	0.081	0.117	-0.196	-0.244	0.144
Incorrect omission of targets	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
Total ICT errors score	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
Weighted lures	0.478*	-0.158	-0.160	-0.158	-0.218	0.033	0.250	-0.161	0.086	-0.120	-0.026	-0.210	0.058	-0.137
Target accuracy	-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
Incidental reaction	-0.269	-0.245	-0.245	-0.092	-0.114	-0.220	-0.169	0.420	-0.235	0.185	-0.172	-0.233	-0.144	-0.145

*p<0.05, **p<0.01.

3.4. Comparison between patients with liver cirrhosis groups

In conformity with PHES test results 44 patients (70.97%) from 62 were diagnosed with minimal hepatic encephalopathy. No significant differences was observed between III group LC MHE (-) and IV group LC MHE (+) according to age and duration of education. Minimal hepatic encephalopathy was diagnosed for 75.6% of male and 61.9% of female patients. Demographic statistics is represented in Table 9.

After grouping cirrhotic patients according to etiologic factors, significant statistical difference was found between groups – all patients with mixed etiology LC (C virus and alcoholic) performed PHES test the worst, and the least number of patients with C virus related liver cirrhosis were diagnosed with MHE (Table 9). Significant correlation between etiologic factor and cognitive disorders was also found in general patient group (patients with cognitive disorders compounded 53.01% in case of HCV infection; 64.29% in case of HBV infection; 87.5% in case of alcoholic liver disease; 100% in case of mixed etiology and 73.9% in case of remaining etiology; $F=10.783$; $p=0.029$).

Table 9. Demographic data and distribution under etiologic factors between cirrhotic patients with different cognitive function

	Liver cirrhosis MHE (-) (n=18)	Liver cirrhosis MHE (+) (n=44)	t/F	p
Age, years	50.67 (± 7.99)	49,43 (± 7.99)	0.553	0.584
Duration of education, years	14.05 (± 2.62)	12,61 (± 2.97)	1.886	0.067
Male	10 (24.4%)	34 (75.6%)	1.266	0.202
Female	8 (38.1%)	13 (61.9%)		
Etiologic factor of LC			9.588	0.048
Virus C related LC	14 (46.7%)	16 (53.3%)		
Alcoholic LC	1 (12.5%)	7 (87.5%)		
Other LC	2 (20.0%)	8 (80.0%)		
Virus B related LC	1 (14.3%)	6 (85.7%)		
Mixed LC	0 (0.0%)	7 (100.0%)		

No significant difference between groups III and IV was found comparing by laboratory parameters (white blood cell count, platelet count, hemoglobin, total bilirubin, albumins, SPA, INR, ALT, AST, ALP, GGT, glucose, IL – 6, ammonia) ($p > 0.05$; Table 10).

Table 10. Comparison of laboratory parameters in cirrhotic patients with different cognitive condition

Laboratory parameter	Liver cirrhosis MHE (-)		Liver cirrhosis MHE (+)		F	p
	Mean	SD	Mean	SD		
Ammonia, $\mu\text{mol/l}$	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
ALP 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
Total bilirubin, $\mu\text{mol/l}$	25.49	17.29	30.66	25.41	0.427	0.517
Albumins, g/l	34.57	4.98	34.40	5.53	0.007	0.932
Glucose, 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	3.36	2.48	9.35	15.25	2.567	0.155

No significant differences were observed between cirrhotic patients with and without minimal hepatic encephalopathy according the ICT parameters ($p > 0.05$; Table 11).

When comparing ICT parameters and laboratory findings, correlation between INR and parameter incorrect omission of targets in computerized inhibitory control test was found in LC MHE (-) group.

These correlations between ICT parameters and blood test results were found in liver cirrhosis MHE (+) group: between incorrect and correct reaction to lures and glycemia; between cholestatic enzymes (ALP and GGT) and correct estimation of targets, incorrect omission of targets, total ICT error count, target accuracy. Correlation between incidental press with Hgb, ALT and AST was estimated as clinically insignificant.

Table 11. Comparison of ICT parameters between liver cirrhosis groups with different cognitive condition

ICT parameter	Liver cirrhosis MHE (-)		Liver cirrhosis MHE (+)		F	p
	Mean	SD	Mean	SD		
Incorrect reaction to lures	7.60	6.00	9.63	6.75	1.054	0.309
Correct reaction to lures	32.40	6.00	30.37	6.75	1.054	0.309
Correct estimation of targets	201.87	8.39	194.22	22.25	1.668	0.202
Incorrect omission of targets	10.13	8.39	17.78	22.25	1.668	0.202
Total ICT error count	19.53	14.06	27.17	22.34	1.522	0.223
Incidental reactions	6.27	4.56	5.73	4.43	0.158	0.693
Target accuracy	0.95	0.04	0.92	0.10	1.668	0.202
Weighted lures	8.47	6.63	11.69	7.72	2.058	0.157

Out of all laboratory findings, only alkaline phosphatase activity and IL – 6 concentration under AUROC system fall into interval from 0.6 – 0.7; thereby these parameters could give satisfactory prognostic value for minimal hepatic encephalopathy in case of liver cirrhosis (IL – 6 AUC=0.646, ALP AUC=0.621). However critical points are within normal values: IL – 6 – 2.375 ng/ml; ALP – 94 U/l. After adjusting PHES to <-8 in liver cirrhosis group, the AUC values of IL-6 and ALP don't improve.

When estimating specificity and sensitivity of computerized inhibitory control test parameters – the best results might be considered just as satisfactory. The AUC value of incorrect reaction to lures was 0.601, total ICT error count – 0.611, weighted lures 0.635. AUC values of remaining ICT parameters were <0.6. After adjusting PHES to <-8 in liver cirrhosis group, the AUC value of incorrect reaction to lures decreases to 0.575 (vs. 0.601 when PHES <-4); AUC value of total ICT errors count remains similar (0.644 vs. 0.611 when PHES <-4), AUC value of weighted lures decreased to 0.597 (vs. 0.635). AUC values for remaining ICT parameters in liver cirrhosis group was <0.6 (when PHES<-8).

3.5. Comparison of groups with different cognitive conditions, when PHES score is <-4

We compared two groups of patients. Patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis and PHES score bigger than -4 referred to the first group; patients with PHES score lesser than -4 – to the second group.

No significant differences were found by the age, gender and type of disease (hepatitis or cirrhosis).

Patients, diagnosed with cognitive disorders, noted shorter duration of education comparing to those without cognitive dysfunction (respectively 12.89 ± 2.8 and 14.43 ± 2.54 ; $p=0.02$).

All the participants performed number connection test B, which was aggravated by inaptitude of alphabet; therefore we made additional remarks of whether Lithuanian language was native and knowledge of alphabet were good. Out of 135 patients, Lithuanian language was not native for 37 (27.4%); 48 (35.55%) did not understand Lithuanian alphabet. Lithuanian language was not a native language for 11 (20.75%) participants from control group and 5 (9.43%) of them did not know the alphabet.

No significant difference was found between groups comparing by most of the laboratory parameters (AST, ALT, ALP, GGT, total bilirubin, albumins, ammonia, glucose, white blood cell count, and hemoglobin). However significantly lesser quantity of platelets was found for patients with cognitive disorders ($\chi^2=6.648$; $p=0.010$; 154.92 ± 81.42 vs. 187.11 ± 79.51 ; $F=4.664$; $p=0.033$), but the concentration of IL - 6 was higher ($\chi^2=5.929$; $p=0.015$; 6.71 ± 12.20 vs. 2.66 ± 1.66 ; $F=4.773$; $p=0.031$). Some differences were found according to SPA and INR ($p<0.05$), notwithstanding both of these parameters were within normal values, consequently the results is of no clinical significance.

Participants, diagnosed with cognitive disturbances performed worse when finding correct sequences in computerized inhibitory control test (194.48 ± 19.39 vs. 203.13 ± 9.89 ; $p=0.005$), they also missed more of correct sequences (17.52 ± 19.39 vs. 8.88 ± 9.89 ; $p=0.005$), had worse target accuracy (0.92 ± 0.09 vs. 0.96 ± 0.05 ; $p=0.005$), more total ICT errors (26.85 ± 20.51 vs. 17.17 ± 14.03 ; $p=0.005$) and weighted lures (11.75 ± 8.10 vs. 8.85 ± 6.64 ; $F=4.372$; $p=0.039$).

The specificity and sensitivity of laboratory parameters for prognosticating cognitive disorders were assessed. The best results by AUROC can be estimated only as satisfactory: AST AUC=0.619; ALP AUC=0.643; GGT AUC=0.604; INR AUC=0.633; IL – 6 AUC=0.628. However critical points of ROC curves fall into the normal range or not far from it (critical points of AST – 55 U/l, ALP – 75 U/l, GGT – 42 U/l, INR – 1.07; IL – 6 – 2.02), therefore the parameters are clinically insignificant.

Parallel calculation was made to evaluate the specificity and sensitivity of ICT parameters: incorrect omission of targets AUC=0.650; total ICT error score AUC=0.658; weighted lures AUC=0.605.

3.6. Comparison of groups with different cognitive conditions, when PHES score is <-8

Since we found no weighty sensitivity and specificity of computerized inhibitory control test parameters and IL – 6 for prognosticating cognitive dysfunctions, we tightened the diagnostic criteria for cognitive disturbances contrariwise to Bajaj (2008) and Montoliu (2009). Our aim was to eliminate potential inaccuracies of grouping that could have influenced the negative end results.

Weissenborn and Shomerus (2002) reported total PHES score of less than -4 to be pathological in MHE diagnosis. Depending on the fact that differences of cognitive function depend on the culture in which the research is done, we assumed that variations of PHES test results might be possible too. The way of performance of this test by Lithuanians, Englishmen or Germans can differ because of complicated verbal information. For example, it is easier for German or Englishmen to keep in short- term memory number “4” (monosyllabic words: “four” in English; “vier” in German) comparing to those who speak Lithuanian (three- syllable word “ke- tu- ri”). Therefore the search of these numbers can linger as well as performance of other tasks.

We also made calculations with total PHES score being less than -8. The difference between groups was statistically significant ($p < 0.05$) according to the GGT activity (CD (-) group 103.49 ± 170.13 vs. CD (+) 207.83 ± 322.62), albumin concentration (CD (-) group $38.20 \pm 6,18$ vs. CD (+) 33.69 ± 4.55),

platelet count (CD (-) 175.74 ± 84.14 vs. CD (+) 139.43 ± 68.53), IL - 6 concentration (CD (-) 3.6 ± 7.01 vs. 9.89 ± 14.69) (there was a difference between groups by the ALP concentration, but both results were within normal values).

Comparing to χ^2 values differences were found according to diagnosis (hepatitis - cirrhosis), GGT, SPA, albumins, hemoglobin and IL - 6.

ROC curves of IL- 6 (AUC=0.673), ALP (AUC=0.637) and value of incorrect targets omission parameter (AUC=0.624) were estimated as satisfactory; ROC curves of GGT (AUC=0.718) - as good.

ICT parameters were comparable in both groups irrespective of cognitive condition - statistically significant differences were not observed.

AUC of value of targets omission parameter was 0.624 in general cognitive disorder group (PHES<-8), however AUROC of all other parameters was less than 0.6.

4. CONCLUSION

1. Cognitive disturbances were diagnosed for 54.79% of patients in chronic hepatitis group, minimal hepatic encephalopathy - for 70.97% of patients in liver cirrhosis group. The most significant factors predisposing cognitive disturbances in case of chronic liver disease are: shorter duration of education, degree of fibrosis and two etiological factors. The age and the gender have no influence on predisposing cognitive disturbances.
2. The prognostic value of computerized inhibitory control test parameters (incorrect reaction to lures, weighted lures, total ICT error score) for minimal hepatic encephalopathy in case of liver cirrhosis is barely satisfactory, therefore computerized inhibitory control test is not suitable for diagnosing MHE.
3. From all laboratory blood tests that were analyzed in liver cirrhosis group, concentration of IL - 6 prognosticates minimal hepatic encephalopathy best, however it can be estimated only as satisfactory according to AUROC, therefore it is impracticable for diagnostics.
4. Cognitive disturbances correlate with ICT parameters, which reflect ability to concentrate and retain attention, and increase of liver en-

zymes in chronic hepatitis group. In liver cirrhosis group, cognitive disturbances correlate to the IL – 6 concentration and ICT parameters, which indicate suppression of brain activity.

5. PRACTICAL RECOMMENDATIONS

1. Cognitive disturbances are frequent in case of chronic hepatitis and liver cirrhosis, therefore it is essential to eliminate etiologic factors and hepatic or systemic inflammation activity.
2. Laboratory blood tests and computerized inhibitory control test are not valuable for minimal hepatic encephalopathy diagnosis.
3. PHES test battery should be the “gold” standard when diagnosing minimal hepatic encephalopathy.

6. SCIENTIFIC ACTIVITY UNDER THE DISSERTATION TOPIC

ARTICLES

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.

PRESENTATIONS

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. Oral presentation, thesis.
2. Savlan I, Valantinas J, Audronyte E, Aksionova D, Liakina V. Minimal neuropsychomotor disorders in patients with chronic hepatitis C. EASL 2013, Amsterdam. Poster, thesis.

SANTRAUKA

Įvadas

Minimali hepatinė encefalopatija (MHE) – asimptominė hepatinės encefalopatijos (HE) forma, kuriai būdingi kognityviniai ir psichomotorikos sutrikimai, sutrikdantys pacientų dėmesį, motoriką, gebėjimą greitai apdoroti gautą informaciją, atlikti koordinacijos reikalaujančius darbus. Jos paplitimas tiksliai nežinomas. Duomenys labai įvairuoja nuo 22 % iki 74 %, nes taikomi skirtingi diagnostikos metodai ir jų vertinimo kriterijai.

Dėl MHE nukenčia pacientų gyvenimo kokybė, jiems sunkiau išlaikyti darbo vietą, padažnėja eismo įvykių, kelių eismo taisyklių pažeidimų, blogėja orientacija keliuose, didėja kliniškai ryškios hepatinės encefalopatijos išsivystymo rizika.

Jos diagnostikai naudojami neuropsichologiniai (PHES rinkinys), neurofiziologiniai testai (elektroencefalografija, P300 sukeltųjų potencialų tyrimas), kompiuterizuoti testai (kritinio mirgėjimo dažnio testas, kompiuterizuotas inhibicijos kontrolės testas (IKT)) arba jų deriniai. Dauguma šių metodų užima daug laiko, reikalauja papildomos aparatūros ir apmokyto personalo, priklauso nuo paciento amžiaus, išsilavinimo, motyvacijos atlikti tyrimą.

Mūsų tyrime nusprendėme nustatyti kompiuterizuoto inhibicinio kontrolės testo diagnostinę vertę MHE, nes pateikiama prieštaringų duomenų dėl šio metodo naudingumo (Bajaj, 2007, 2008; Sharma, 2013; Taneja; 2012; Amodio, 2010). Taip pat tyrėme interleukino – 6 (IL-6), amoniako ir įprastinių laboratorinių kraujo tyrimų vertę MHE diagnostikai. Atsižvelgėme į C. Montoliu (2009) duomenis; ši autorė gavo IL-6 100 % jautrumą ir specifiškumą diagnozuojant MHE. Skirtingai nei visi šie autoriai, į tyrimą įtraukėme net tik pacientus, sergančius įvairios etiologijos kepenų ciroze (KC) ir 0^o hepatine encefalopatija, bet ir tuos, kurie serga įvairios etiologijos lėtiniu hepatitu. Rėmėmės kitų autorių darbais, kuriuose teigiama, kad kognityviniai sutrikimai nustatomi ir dar nesant kepenų cirozės stadijos (Felipo, 2012; Hilsabeck, 2002). Siekėme išsiaiškinti sergančiųjų lėtiniu hepatitu ir kepenų ciroze skirtumus ar panašumus, atlikdami kom-

piuterizuotą inhibicinį kontrolės ar kraujo testus. Kadangi psichometrinių testų normatyvai priklauso nuo kultūrinių kiekvienos šalies ypatumų, tai pasirinkime dvejopą PHES testų rinkinio vertinimą, kai PHES bendras balų skaičius <-4 ir <-8 .

Darbo tikslas

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

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 minimalią hepatinę encefalopatiją pacientams, sergantiems kepenų ciroze.
3. Ištirti IL-6, amoniako koncentraciją kraujyje, leukocitų (WBC), trombocitų (Plt) skaičių, asparaginoaminotransferazės (AST), alaninoaminotransferazės (ALT), šarminės fosfatazės (ŠF), γ -gliutamiltranspeptidazės (GGT) aktyvumą, hemoglobino (Hgb), bendrojo bilirubino, albuminų, gliukozės koncentraciją, protrombino komplekso aktyvumą Stago metodu (SPA, angl. *Stago protrombin assay*), tarptautinį normalizuotą santykį (INR, angl. *international normalized ratio*) ir nustatyti jų vertę diagnozuojant minimalią hepatinę encefalopatiją asmenims, sergantiems kepenų ciroze.
4. Palyginti kompiuterizuoto inhibicinio kontrolės ir kraujo testų rezultatus nustatant kognityvinius sutrikimus asmenims, sergantiems lėtiniu hepatitu ir kepenų ciroze.

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 lyginami su sveikų asmenų grupe. Skirtingai

nei kituose atliktuose tyrimuose, įtraukėme pacientus, kuriems yra ankstyvesnės stadijos lėtinė kepenų liga (kepenų fibrozė pagal METAVIR F I – F III°). 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).

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.

Tyrimo metodika

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). 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).

Įtraukimo į tyrimą kriterijai: 18 – 65 metų amžiaus pacientai, sergantys įvairios etiologijos skirtingo fibrozės laipsnio (F I – IV° pagal METAVIR) lėtine kepenų liga ir neturintys kliniškai ryškių kognityvinių sutrikimų, ir sąlygiškai sveiki savanoriai; tiriamieji, galintys suprasti ir atlikti užduotis,

pasirašę Informuoto asmens sutikimo formą, pacientai, neturintys regos patologijos arba turintys koreguotų regos sutrikimų; raštingi dalyviai.

Neįtraukimo į tyrimą kriterijai: ligoniai, sergantys gretutinėmis ligomis, kurios gali atsiliepti tyrimo rezultatams (onkologinės ligos, dekompenсуotos širdies ir kraujagyslių sistemos, plaučių, inkstų, autoimuninės ligos, psichinės, neurologinės ir infekcinės ligos; nėščios moterys; ligoniai, vartojantys vaistų, kurie gali iškreipti tyrimo rezultatus; asmenys, piktnaudžiaujantys alkoholiu, aktyvūs narkotikų vartotojai; pacientai, kuriems atliktos portosisteminio nuosrūvio suformavimo operacijos.

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

Tyrimo eiga

Per naktį nevalgiusiems tiriamiesiems buvo paimama veninio kraujo laboratoriniams tyrimams ir kapiliarinio kraujo iš piršto amoniako koncentracijai nustatyti. Tą pačią dieną tyrimo dalyviai atlikdavo kompiuterizuotą inhibicinį kontrolės testą ir PHES rinkinio testus.

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).

Kiti kraujo tyrimai buvo atlikti VŠĮ VUL Santariškių klinikų Laboratorinės medicinos centro Klinikinėje, biochemijos ir imunologijos laboratorijose. 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 (Immuline 1000 Immunoassay System, Siemens, Japonija). IL-6 tirtas ne iš karto, todėl centrifuguojant serumas buvo atskirtas ir atšaldytas -80°C temperatūroje bei laikomas iki tyrimo.

Psichometriniai testai (PHES testų rinkinys)

Visi tiriamieji turėjo atlikti PHES rinkinio testus (Swets & Zeitlinger B.V., Swets Test Services leidykla, 1999 m., Vokietija). 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. Testavimas atliktas visiems tiriamiesiems vienodomis sąlygomis. Kiekvienos užduoties atlikimas paaiškintas pagal leidyklos išleisto vadovo instrukcijas. Visi turėjo atlikti bandomuosius testus, nors ir gerai suprato užduotį.

- Skaičių ir simbolių testas – tiriamojo buvo prašoma žiūrint į pavyzdinę lentelę puslapio viršuje, kurioje kiekvienam skaičiui nuo 1 iki 9 priskirtas simbolis, per 90 sekundžių užpildyti apačioje tuščius simbolių langelius.
- Skaičių sujungimo testas A – dalyviai turėdavo sujungti skaičius nuo 1 iki 25 išmėtytus po visą popieriaus lapą didėjimo tvarka, trumpiausiu keliu ir taip greitai kaip tik jie sugeba. • Skaičių sujungimo testas B. Šiame teste tiriamieji matė atsitiktine tvarka išmėtytus skaičius nuo 1 iki 13 ir raides nuo A iki L ir buvo prašomi juos jungti tokia tvarka: 1-A, A-2, 2-B ir t. t.
- Taškų serijų žymėjimo testas. Visi dalyviai turėjo pažymėti po tašką tuščių apskritimų centruose nepraleisdami nė vieno apskritimo, išlaikydami nuoseklumą, maksimalų greitį ir kiekvieną kartą naują eilutę pradėdami iš kairės pusės.
- Linijų brėžimo testas. Šiame teste reikėjo brėžti liniją „labirintu“ jo neprieliečiant, neatkeliant rankos ir nepasukant popieriaus lapo.

Visų penkių testų rezultatai ir sudaro PHES balų skaičių. Surinkus <-4 rezultatai laikomi patologiniais.

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 (Bajaj, 2008). Šio tyrimo metu pacientas turėjo stebėti

ekrane besikeičiančias raides, spausti tarpo mygtuką pastebėjus, kai po X seka Y (arba atvirkščiai). Taip pat sulaukyti, jei po Y seka Y, arba po X – X.

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 $p < 0,05$.

Rezultatatai

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 (+)).

Tiriamųjų pasiskirstymas pagal amžių, lytį, mokymosi trukmę, etiologinius veiksnius, fibrozės laipsnį

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

Vidutinis tirtų ligonių amžius 44.44 metų. Iš tiriamųjų 85 buvo vyrai (62.96 %), 50 moterų (37.04 %).

Lėtinio hepatito grupėse vyrai sudarė 60,27 % (n=44), moterys – 39,73 % (n=29). Kepenų cirozės grupėse vyrų buvo 66,13 % (n=41), moterų – 33,87 % (n=21). Nei lėtinio hepatito, nei kepenų cirozės grupėse nenustatytos statistškai patikimos koreliacijos tarp pacientų lyties ir kognityvinių sutrikimų.

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 – statistiškai reikšmingas skirtumas gautas tarp I grupės bei III ir IV grupių ($F=10,809$, $p<0,001$). Taigi, lėtinio hepatito grupių pacientai buvo jaunesni nei kepenų cirozės grupės.

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

Vidutinė pacientų 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. $12,61\pm 2,97$; $F=3,865$, $p=0,011$). Kepenų cirozės grupių tiriamųjų išsilavinimas ženkliau nesiskyrė ($p=0,067$).

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. 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 pakartojus su užduoties atlikimo tikslumo rodikliu – skirtumų taip pat nelieka ($p=0,638$).

Analizuojant nenustatyta ryšio tarp kognityvinių sutrikimų ir etiologinio lėtinio hepatito grupių veiksnio ($F=1,579$, $p=0,454$). Suskirsčius 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. Bendroje pacientų grupėje (suskirsčius pagal kognityvinę būklę, neatsižvelgiant į fibrozės laipsnį) 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 %; $F=10,783$, $p=0,029$).

Tiriamųjų, kuriems atlikta biopsija, pasiskirstymas pagal METAVIR: F I° – 4,54 % ($n=3$), F II° – 57,97 % ($n=40$), F III° – 37,68 % ($n=26$). Pagal kepenų uždegiminius pokyčius ISHAK: minimalaus aktyvumo (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 ($p>0,05$). Tačiau paanalizavus, kaip fibrozės laipsnis koreliuoja su kognityviniais sutrikimais bendroje grupėje (ne tik hepatitų, bet ir cirozių), nustatyta, kad didėjant fibrozei, daugėja kognityvinių sutrikimų ($F=9,292$, $p=0,026$).

Lėtinio hepatito grupių palyginimas

Atlikus psichometrinius testus, iš 73 lėtinio hepatito grupių pacientų net 40 (54,79 %) nustatyta kognityvinių sutrikimų.

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

Lėtinio hepatito grupėje išanalizuotas visų laboratorinių rodiklių jautrumas ir specifiškumas prognozuojant kognityvinius sutrikimus. Gauti geriausi rezultatai vertinami tik patenkinamai (ALT AUC=0,691, AST AUC=0,649, ŠF AUC=0,622, GGT AUC=0,604). 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).

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.

Apskaičiuotas IKT rodiklių jautrumas ir specifiškumas nustatant kognityvinius sutrikimus. Geriausi rodikliai buvo teisingų sekų praleidimo ($AUC=0,699$), bendro IKT klaidų skaičiaus ($AUC=0,679$), o kitų rodiklių rezultatai nepatenkinami. Išanalizavus ROC kreives lėtinio hepatito grupėje, kai $PHES < -8$, visos IKT rodiklių AUC reikšmės buvo $< 0,6$.

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

Kepenų cirozės grupių palyginimas

Pagal PHES testų rezultatus 44 pacientams (70,97 %) iš 62-iejų nustatyta minimali hepatinė encefalopatija

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 ($p > 0,05$). Iš visų laboratorinių rodiklių tik šarminės fosfatazės aktyvumas ir interleukino-6 koncentracija pagal AUROC sistemą patenka į intervalą 0,6–0,7 ir gali patenkinamai prognozuoti kepenų ciroze sergančių pacientų minimalią hepatinę encefalopatiją (IL-6 $AUC=0,646$, ŠF $AUC=0,621$). Jų kritiniai taškai patenka į normos ribas: IL-6 – 2,375 ng/l, ŠF – 94 U/l. Pritaikius griežtesnius atrankos kriterijus, kai $PHES < -8$, IL-6 ir ŠF AUC reikšmės nepagerėjo.

Palyginus kepenų cirozės grupių pacientus, kuriems yra ir nėra diagnozuota minimali hepatinė encefalopatija, jokių reikšmingų skirtumų nėra pagal vieną IKT rodiklį nenustatyta ($p > 0,05$). Apskaičiavus kompiuterizuoto inhibicinio kontrolės testo rodiklių jautrumą ir specifiškumą – geriausi rezultatai tėra vertinami tik patenkinami. Neteisingo reagavimo į klaidinančias sekas rodiklio $AUC=0,601$, bendro IKT klaidų skaičiaus $AUC=0,611$, išvestinio rodiklio WL $AUC=0,635$. 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.

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

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

Visi tyrimo dalyviai turėjo atlikti skaičių sujungimo testą B, kurį daugeliui daryti buvo sunku, nes nemokėjo abėcėlės, todėl papildomai žymėjomes, ar lietuvių kalba gimtoji, ar tiriamieji 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. Taigi, 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.

Apskaičiuotas laboratorinių rodiklių jautrumas ir specifiskumas 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.

Tiriamieji asmenys, turintys kognityvinių sutrikimų, atlikdami kompiuterizuotą inhibicinį 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 skai-

čius (26,85±20,51 vs. 17,17±14,03, p=0,005) bei išvestinis rodiklis WL (11,75±8,10 vs. 8,85±6,64, F=4,372, p=0,039).

Nustatytos tokios IKT rodiklių vertės: teisingų sekų praleidimo AUC=0,650, bendro IKT klaidų skaičiaus AUC=0,658, išvestinio rodiklio WL AUC=0,605.

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 specifiskumu 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 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, albuminų koncentraciją, trombocitų skaičių, IL-6 koncentraciją.

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.

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 skai-

čiaus 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 susikcentruoti 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.

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 asmenims, sergantiems kepenų ciroze.
3. MHE diagnostikos aukso standartu turėtų būti PHES testų rinkinys.

FACTS ABOUT THE GRADUATE

Name: Ilona

Surname: Savlan

Birth date: 1977 10 10

Current workplace: Vilnius university hospital Santariskiu klinikos, Centre of Hepatology, Gastroenterology and Dietetics, Santariskiu str. 2, LT-08661 Vilnius, Lithuania.

Phone No: +370 52365231

E-mail address: ilona.savlan@santa.lt

Education and qualification:

- 1983 – 1995 Vilnius Tuskulenu secondary school
- 1995 – 2001 Vilnius university Faculty of Medicine
- 2001 – 2002 Vilnius university, primary residency
- 2002 – 2004 Vilnius university, secondary residency
- 2004 – 2006 Vilnius university, tertiary (gastroenterology) residency
- Since 2006 Vilnius university Faculty of Medicine, graduate

Workplaces:

- Since 2006 Vilnius university hospital Santariskiu klinikos, Centre of Hepatology, Gastroenterology and Dietetics
- Since 2007 Vilnius university Faculty of Medicine, Clinic of Gastroenterology, Nephrourology and Surgery, assistant

