

УДК: 616.36:616.8:616-07-08:615:616-006

Изучение корреляции нового метода диагностики печеночной энцефалопатии (критической частоты мельканий) с клинико-лабораторными методами у онкобольных на химиотерапии

И.Л. Кляритская, Е.В. Максимова

Крымский государственный медицинский университет им.С.И. Георгиевского, Симферополь

Ключевые слова: печеночная энцефалопатия, критическая частота мельканий, психометрическое тестирование, корреляция

Вступление

Печеночная энцефалопатия (ПЭ) – спектр потенциально обратимых нервно-психических расстройств, развивающихся при печеночной недостаточности и/или порто-системном шунтировании крови [1].

Расстройства психики проявляются в изменении сознания, поведения, снижении интеллекта, нарушении речи, а неврологические – в патологических нервно-мышечных и нейрофизиологических сдвигах [2].

ПЭ может осложнять течение почти всех заболеваний печени, как острых, так и хронических. Так, к основным заболеваниям, при которых может развиться печеночная энцефалопатия, относятся [3]:

- Цирроз печени
- Вирусные гепатиты
- Опухоли печени
- Жировой гепатоз беременных
- Лекарственный гепатит

- Передозировка некоторых препаратов
- Острый холангит и т. д.

По предложению некоторых авторов, была опубликована классификация ПЭ, предложенная в 1998 г. на съезде специалистов в этой области [4]. Согласно ей, печеночная энцефалопатия делится на типы: А (Acute) – связана с острой печеночной недостаточностью; В (By-pass) – связана с порто-системным шунтированием крови, заболевание печени отсутствует; С (Cirrhosis) – связана с циррозом печени, портальной гипертензией и порто-системным шунтированием.

Диагностика ПЭ осуществляется на основании клинико-anamnestических данных и лабораторных признаков поражения печени. При этом диагностика четырех клинических стадий манифестной ПЭ (стадии I-IV) является простой и надежной. Однако важно в первую очередь распознать латентную ПЭ (ЛПЭ) (стадии 0, 0-I), которая также называется субклинической печеночной энцефалопатией, или минимальной ПЭ [5].

Табл. 1

Оценка уровня аммиака артериальной крови (West Haven)

Степень 0	В норме
Степень 1	Увеличен до 1,33 раза от верхней границы нормы
Степень 2	Увеличен в 1,33–1,67 раза от верхней границы нормы
Степень 3	Увеличен в 1,67–2 раза от верхней границы нормы
Степень 4	Увеличен более чем в 2 раза от верхней границы нормы

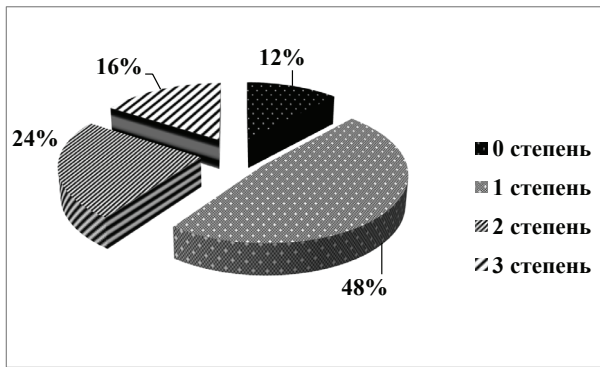


Рис. 1
Распространенность степеней ЛПЭ до лечения

На данной стадии нельзя обнаружить клинически никакие психические или неврологические дефекты, и ни один из лабораторных параметров не может предоставить любые достоверные данные. Тем не менее, некоторые (по-прежнему обратимые) нейрофизиологические и нейропсихологические отклонения от нормы могут быть количественно определены. Распознавание этой формы крайне важно, т.к. частота латентной ЛПЭ у больных циррозом достигает 50–70%, то есть представляет собой наиболее частое осложнение заболеваний печени вне зависимости от этиологии; кроме того, латентная ЛПЭ сопровождается неадекватной реакцией пациента в экстремальных условиях, в том числе при вождении автомобиля, что сопряжено с повышенным риском создания аварийных ситуаций [7].

Определение уровня аммиака

У большинства пациентов с ЛПЭ (более 90%) уровень аммиака в крови значительно повышен (Табл. 1). Вместе с тем нормальная концентрация не должна являться основанием для исключения диагноза ЛПЭ.

Психометрическое тестирование

Применяется для выявления ЛПЭ и для детализации психических нарушений при ЛПЭ первой и второй стадий [11]. В прошлые три десятилетия, было разработано 50 простых психометрических тестов скрининга (в различных комбинациях). Приведем некоторые из них:

1. Тест исключения по алфавиту
2. Спиральный тест Архимеда
3. Тест блочной конструкции
4. Тест точек и кружков
5. Тест цветных слов
6. Тест интервала пальцев
7. Тест с точками
8. Тест на распознавание почерка
9. Тест линейного лабиринта
10. Тест копирования линий
11. Логический индуктивный тест
12. Тест на определения памяти для дизайна
13. Тест чисел и символов
14. Тест лабиринта восприятия
15. Тест матриц Равена

16. Тест последовательного вычитания
17. Тест на сооружение звезды
18. Тест пересказа текста
19. Отслеживание геометрических фигур
20. Тест визуальной конструкции двигателя
21. Тест на зрительную память
22. Тест на запоминание пары слов

Выделяют две группы тестов: тесты на быстроту познавательной реакции (например, тест связи чисел) и тесты на точность тонкой моторики (тест копирования линий или линейный лабиринт) [8,10]. Например, при выполнении теста связи чисел пациент соединяет линией цифры от 1 до 25, напечатанные вразброс на листе бумаги. Оценкой теста является время, затраченное пациентом на его выполнение, включая время необходимое для исправления ошибок (Табл. 2). Чувствительность психометрических тестов в выявлении ЛПЭ составляет 70-80%.

Табл.2

Интерпретация результатов теста связи чисел [12]

Время, с	Баллы	Стадия ЛПЭ
< 40	0	Нет
41-60	1	0-I
61-90	2	I, I-II
91-120	3	II
> 120	4	II-III

Определение критической частоты мельканий (CFF - critical flicker frequency)

Принцип определения критической частоты мельканий был впервые внедрен E. Schafhäütl в 1855 году и позднее разработан для клинического использования Л. Голдбергом в 1943 году [6]. Этот метод с тех пор широко используется в дифференциальной диагностике органических синдромов головного мозга. Он впервые был использован у пациентов с латентной ЛПЭ в 2002 году. Пациент видит то, что ему представляется постоянным красным свечением на экране, но на самом деле является мельканием высокой частоты. Это мелькание, как правило, определяется тестируемыми людьми при значениях более 42 световых импульсов/сек с индивидуальными вариациями. Однако, у пациентов с латентной ЛПЭ, это происходит ниже 39 импульсов/сек (критическая величина), при стадии I ниже 36 импульсов/сек, а в стадии II ниже 32 импульсов/сек. Результаты не зависят от уровня образования пациента; эффект обучения не сказывается на результатах повторного тестирования.

Другие инструментальные методы диагностики ЛПЭ

Электроэнцефалография. Чувствительность ЭЭГ в выявлении ЛПЭ низкая - около 30% [9].

Вызванные потенциалы головного мозга. Это более чувствительный, чем ЭЭГ, метод выявления ЛПЭ

Частота встречаемости побочных эффектов при проведении ХТ у больных РМЖ и РЯ

Гематологические		
	РМЖ (n=157) n (%)	РЯ (n=134) n (%)
Анемия	96 (61,15%)	78 (58,21%)
Лейкопения	105 (66,88%)	89 (66,42%)
Тромбоцитопения	53 (33,76%)	40 (29,85%)
Нейтропения	95 (60,51%)	76 (56,71%)
Гастроэнтерологические		
Тошнота	87 (55,41%)	80 (59,7%)
Рвота	10 (6,37%)	7 (5,22%)
Диарея	23 (14,65%)	20 (14,93%)
Запоры	8 (5,1%)	6 (4,48%)
Стоматит	67 (42,68%)	56 (41,79%)
Со стороны печени		
Диффузные изменения в печени*	89 (56,69%)	77 (57,46%)
Жировой гепатоз	43 (27,39%)	35 (26,12%)
Киста печени	7 (4,46%)	3 (2,25%)
Гемангиома печени	4 (2,55%)	1 (0,75%)
↑ уровня АЛТ, АСТ	97 (61,78%)	87 (64,93%)
↑ уровня ЩФ	65 (41,4%)	54 (40,3%)
↑ уровня билирубина	35 (22,3%)	24 (17,91%)
Печеночная энцефалопатия	15 (9,55%)	10 (7,46%)

*по данным УЗИ ОБП

(чувствительность около 80%).

Магнитно-резонансная спектроскопия. Особенно чувствительный метод в выявлении ЛПЭ и оценке степени тяжести ПЭ (чувствительность в выявлении ЛПЭ приближается к 100%) [13].

Цель исследования:

- изучить частоту встречаемости побочных эффектов (в частности, печеночной энцефалопатии) при проведении химиотерапии;
- провести корреляцию между механическим (CFF) и другими методами диагностики ПЭ.

Материал и методы

Был проведен ретроспективный анализ данных анамнеза, объективного обследования, лабораторных и инструментальных методов исследования 157 пациенток с раком молочной железы (РМЖ) и 134 пациенток с раком яичников (РЯ), которые находились на стационарном лечении в КРУ «Клинический онкологический диспансер» в 2010 г. Возраст больных составил от 39 до 68 лет. Средний возраст – 50,8 ± 2,3 года.

Данные по частоте встречаемости побочных эффектов при проведении химиотерапии у больных раком молочной железы и раком яичников, полученные в ходе проведенного нами ретроспективного исследования, приведены в табл.3.

Печеночная энцефалопатия была выявлена у 25 пациентов в возрасте от 27 до 60 лет: у 15 пациенток в группе рака молочной железы (9,55%) и у 10 пациенток в группе рака яичников (7,46%). Средний

возраст пациенток составил 43,52 ± 4,3 года. Диагноз ПЭ был поставлен на основании психометрических тестов. В 2010 году на базе кафедры терапии и семейной медицины ФПО КГМУ им. С.И. Георгиевского 25 пациентам с печеночной энцефалопатией были проведены следующие обследования для подтверждения диагноза ПЭ:

- ✓ аппаратное исследование (определение критической частоты мельканий CFF) с помощью гепатоанализатора Hepatonormtm
- ✓ серия психометрических тестов (тесты HESA)
- ✓ клинические данные (шкала West-Haven)
- ✓ лабораторное исследование – определение уровня аммиака сыворотки крови.

Тесты HESA включали в себя следующие:

1. Психический контроль:
 - счет в обратном порядке
 - алфавит
 - счет с интервалом в 3
2. Проверка зрения
3. Тест Хопкинса на способность к вербальному обучению
4. Простые и сложные математические вычисления
5. Оценка депрессии
6. Оценка тревожности/нервозности
7. Объем запоминаемых цифр
8. Тест копирования
9. Тест Хопкинса на долгосрочную память и на распознавание

Результаты исследования и их обсуждение

Был проведен анализ частоты встречаемости различных степеней ПЭ до проведения терапии. Распространенность степеней ПЭ до начала исследования была следующей: преобладали пациенты с ПЭ I степени (48%), пациенты с ПЭ II и III степени составили 24 и 16%, соответственно; в наименьшую группу (12%) вошли пациенты с латентной ПЭ (рис.1). Всем пациентам был назначен препарат Гепа-Мерц на 2-4 недели в различных дозировках в зависимости от степени тяжести ПЭ. Дозировки были следующими:

- при латентной ПЭ (0) - Гепа-Мерц назначался по 1

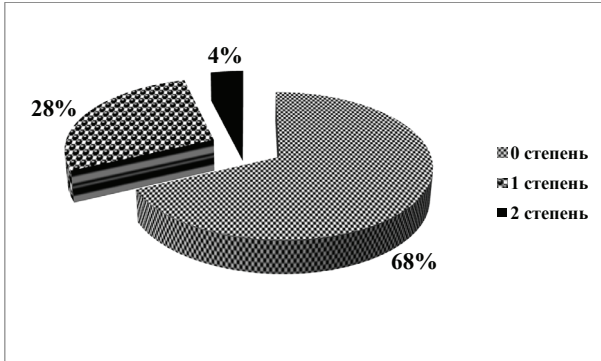


Рис. 2
Распространенность степеней ПЭ после лечения

- 1 степень – Гепа-Мерц по 1 пак. х 3 р/д – 2 недели;
- 2 степень – Гепа-Мерц 20,0 г в/в капельно – 2 недели, а затем по 1 пак. х 2 р/д – еще 2 нед.
- 3 степень – Гепа-Мерц 20,0 г в/в капельно – 2 недели, а затем по 1 пак. х 3 р/д – еще 2 нед.

На фоне лечения отмечалась положительная динамика. В ходе исследования было выявлено, что назначение препарата Гепа-Мерц способствует уменьшению выраженности печеночной энцефалопатии. Так, после терапии препаратом Гепа-Мерц у большинства пациентов (68%) наблюдалась латентная ПЭ, у 28% - ПЭ I степени и только у 4% - ПЭ II степени (рис.2). Ни у одного из исследуемых пациентов после назначения препарата Гепа-Мерц не регистрировалась ПЭ III степени.

Табл. 4

Корреляция между CFF, психометрическими тестами и аммиаком сыворотки крови

Параметр	Корреляция (r)
Клинические данные	- 0,828
Аммиак	- 0,857
Психометрические тесты	- 0,783

Также был проведен корреляционно-статистический анализ между CFF, клиническими (шкала West-Haven), лабораторными данными (аммиак сыворотки крови) и психометрическими тестами (тесты HESA), результаты которого представлены в табл.4,

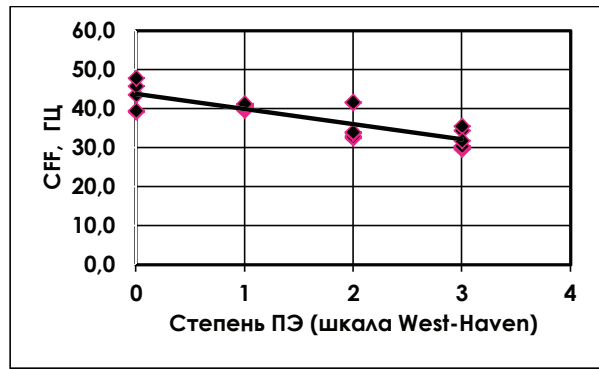


Рис. 3
Корреляция между CFF и клиническими данными (шкала West-Haven)

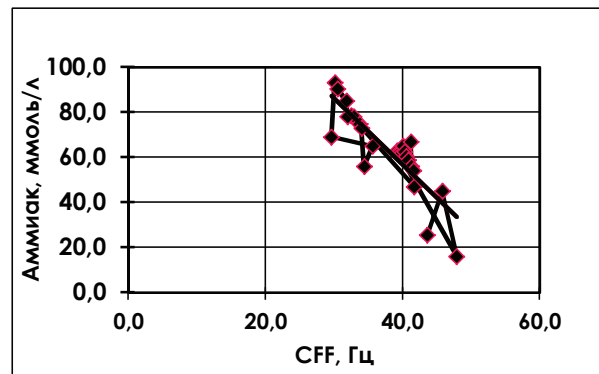


Рис. 4
Корреляция между CFF и лабораторными данными (аммиак сыворотки крови)

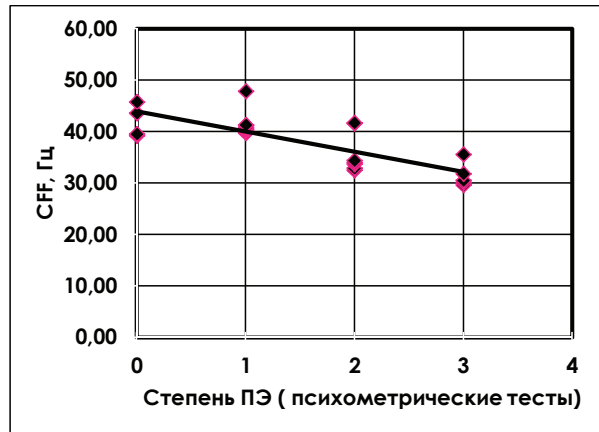


Рис. 5
Корреляция между CFF и психометрическими тестами

на рис. 3,4,5.

При изучении корреляционных связей между новым аппаратным методом диагностики ПЭ (определением критической частоты мельканий – CFF) было выявлено, что CFF имеет тесную отрицательную корреляцию как с психометрическими тестами ($r = -0,783$), клиническими данными ($r = -0,828$), так и с уровнем аммиака сыворотки крови ($r = -0,857$).

Выводы

Печеночная энцефалопатия является одним из нередких побочных эффектов химиотерапии у пациенток с раком молочной железы (9,55%) и раком яичников (7,46%).

Лечение ПЭ препаратом Гепамерц является эффективным и способствует уменьшению степени выраженности ПЭ.

Определение критической частоты мельканий является чувствительным, простым и надежным методом для количественной оценки ПЭ, который тесно коррелирует с другими методами диагностики ПЭ (клиническими данными, психометрическими тестами и лабораторными исследованиями).

Литература

1. Полунина Т.Е., Маев И.В., Полунина Е.В. Гепатология для практического врача / под редакцией Маева И.В.–М.: Авторская Академия 2009.– 350 с.
2. Майер К.П. Гепатит и последствия гепатита: Практическое руководство: Пер. с нем. / Под редакцией А.А. Шентулина. М: Геотар Медицина 2000.– 432с. *Vianchi GP*.
3. Ивашкин В.Т., Надинская М.Ю., Буевров А.О. Печеночная энцефалопатия и методы ее метаболической коррекции // *Болезни органов пищеварения.* – 2001. – №1. – С. 25–27.

4. Blei AT. *Hepatic encephalopathy.* In: Bircher J, Benbamou JP, McIntyre N, et al, editors. *Oxford textbook of clinical hepatology.* 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 1999. p. 765–83.
5. Conn HO, Leevy CM, Vlahcevic ZR, et al. *Comparison of lactulose and neomycin in the treatment of chronic portal–systemic encephalopathy. A double blind controlled trial.* *Gastroenterol* 2001; 94(part 2):573–83.
6. Manuel Romero-Gómez. *Critical flicker frequency: It is time to break down barriers surrounding minimal hepatic encephalopathy.* *Journal of Hepatology* 2007; Vol. 47, Issue 1, Pages 10–11.
7. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K et al. *Hepatic encephalopathy: definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998.* *Hepatology* 2002;35:716–21.
8. Larsen FS, Hansen BA, Blei AT. *Intensive care management of patients with acute liver failure with emphasis on systemic hemodynamic instability and cerebral edema: a critical appraisal of pathophysiology.* *Can J Gastroenterol* 2000;14(Suppl D): 105–11D.
9. Marchesini G, Bianchi G, Merli M, et al. *Nutritional supplementation with branched–chain amino acids in advanced cirrhosis: a double–blind, randomized trial.* *Gastroenterol* 2003;124: 1792–801.
10. Mullen KD, Dasarthy S. *Hepatic encephalopathy.* In: Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC, editors. *Schiff's diseases of the liver.* 2nd ed. Philadelphia: Lippincott–Raven Pubs; 1999, p. 545–74.
11. Munoz S. *Difficult management problems in fulminant hepatic failure.* *Sem Liv Dis* 1993;13:395–413.
12. Munoz S. *Nutritional therapies in liver disease.* *Sem Liv Dis* 1991;11:278–91.
13. Ong JP, Aggarwal A, Krieger D, et al. *Correlation between ammonia levels and the severity of hepatic encephalopathy.* *Am J Med* 2003;114:188–93.

Вивчення кореляції нового методу діагностики печінкової енцефалопатії (критичної частоти миготіння) з клініко-лабораторними методами у онкохворих на хіміотерапії

І.Л.Кляритська, О.В. Максимова

У статті представлені сучасні методи діагностики латентної печінкової енцефалопатії. Були вивчені побічні ефекти хіміотерапії у хворих з раком молочної залози і раком яєчників. Був проведений кореляційно-статистичний аналіз між критичною частотою миготіння та клініко-лабораторними методами діагностики печінкової енцефалопатії у онкохворих на хіміотерапії, результати якого свідчать про тісну негативну кореляцію цих методів дослідження і про можливість використання CFF в клінічній практиці.

The study of the correlation of a new method of diagnostics of hepatic encephalopathy (critical flicker frequency) with clinical and laboratory methods in cancer patients on chemotherapy

I.L. Klyaritskaya, E.V. Maksimova

The article presents the methods of diagnostics of latent hepatic encephalopathy. Were studied side effects of chemotherapy in patients with breast cancer and ovarian cancer. Correlation and statistical analysis between the critical flicker frequency and clinical and laboratory methods of diagnostics of hepatic encephalopathy in cancer patients on chemotherapy was carried out. The results of this analysis show a close negative correlation between these methods and the possibility of using CFF in clinical practice.