

Minimalna encefalopatia wątrobowa – niedoceniane powikłanie przewlekłej choroby wątroby

Minimal hepatic encephalopathy – underestimated complication of chronic liver disease

Dagmara Bogdanowska-Charkiewicz, Paweł Rogalski, Andrzej Dąbrowski, Jarosław Daniluk

Klinika Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Neuropsychiatria i Neuropsychologia 2021; 16, 1–2: 32–40

Adres do korespondencji:

lek., mgr psych. Dagmara Bogdanowska-Charkiewicz
Klinika Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
ul. M. Skłodowskiej-Curie 24 A, 15-276 Białystok
e-mail: dagmara.bch@gmail.com, dagmara.charkiewicz@umb.edu.pl

Streszczenie

Encefalopatia wątrobowa, będąca zespołem objawów neurologiczno-psychiatrycznych, obejmuje spektrum zaburzeń od zmian subklinicznych do jawnych. Należą do nich potencjalnie odwracalne zaburzenia neuropsychiatryczne stanowiące częste powikłanie zarówno u pacjentów z ostrymi, jak i przewlekłymi chorobami wątroby. Do dysfunkcji poznawczych związanych z encefalopatią wątrobową zalicza się zaburzenia procesów pamięci, uwagi, funkcji wykonawczych, werbalnych oraz wzrokowo-przestrzennych. Wystąpienie objawów ciężkiej postaci encefalopatii u pacjentów z marskością wątroby wiąże się z bardzo wysoką, przekraczającą 50% śmiertelnością w ciągu najbliższego roku. Minimalna encefalopatia wątrobowa (MEW) jest istotnym i często występującym, choć rzadko rozpoznawanym powikłaniem marskości wątroby. Stwierdza się ją u 30–80% chorych z marskością wątroby, a jej obecność zwiększa ryzyko wystąpienia jawnej encefalopatii, wiąże się z krótszym czasem przeżycia i większą śmiertelnością w porównaniu z pacjentami z marskością wątroby bez MEW. Trudności w jej rozpoznawaniu wynikają z braku ewidentnych objawów klinicznych, przy współistniejących zaburzeniach funkcji poznawczych i psychomotorycznych. W diagnostyce MEW są wykorzystywane testy neuropsychologiczne badające sprawność psychomotoryczną, procesy uwagi i pamięć, a także testy neurofizjologiczne oceniające funkcję ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego. Obecnie nie ma badań laboratoryjnych lub obrazowych, które pozwoliłyby na jednoznaczne rozpoznanie MEW. W terapii, oprócz leczenia zasadniczej choroby wątroby, najczęściej stosuje się laktulozę oraz rifaksyminę. Celem pracy jest przedstawienie aktualnej wiedzy na temat objawów i diagnozowania MEW oraz dalszych kierunków badań nad jej rozpoznawaniem i leczeniem.

Słowa kluczowe: minimalna encefalopatia wątrobowa, marskość wątroby.

Abstract

Hepatic encephalopathy is a group of neurological and psychiatric symptoms ranging from subclinical to overt changes. It includes potentially reversible neuropsychiatric disorders, which are common complications of acute and chronic liver disease. The cognitive dysfunctions associated with hepatic encephalopathy include disorders of memory, attention, executive, verbal and visual-spatial functions. The occurrence of symptoms of severe encephalopathy in patients with cirrhosis is associated with a very high mortality rate, exceeding 50% within a year. Minimal hepatic encephalopathy (MHE) is a significant and common, but rarely recognized, complication of liver cirrhosis. It affects 30–80% of patients with liver cirrhosis, its occurrence increases the risk of overt encephalopathy, and it is associated with shorter survival time and higher mortality compared to patients with cirrhosis but without MHE. Difficulties in the diagnosis of MHE are caused by the lack of overt clinical symptoms, with simultaneous impairment of cognitive and psychomotor function. Currently MHE diagnosis is based on neuropsychological tests examining psychomotor performance, attention processes and memory, as well as neurophysiological tests assessing the function of the central and peripheral nervous system. There are no laboratory or imaging tests that allow a clear diagnosis of MHE. In therapy, in addition to the treatment of the underlying liver disease, lactulose and rifaximin are the most commonly used drugs. The aim of the study is to present the current knowledge about the symptoms and diagnosis of MHE, as well as further research directions for its diagnosis and treatment.

Key words: minimal hepatic encephalopathy, liver cirrhosis.

Wstęp

Encefalopatia wątrobowa (EW) jest zespołem objawów spowodowanych dysfunkcją ośrodkowego układu nerwowego (OUN), występujących w przebiegu ostrych i przewlekłych chorób wątroby. Minimalna encefalopatia wątrobowa (MEW) jest subkliniczną postacią EW. O ile jawna EW jest względnie łatwa do rozpoznania i obejmuje objawy neurologiczne oraz psychiatryczne od łagodnych zaburzeń świadomości do śpiączki włącznie, o tyle diagnozowanie MEW stanowi wyzwanie dla lekarzy i psychologów. Wynika to z braku jawnych objawów klinicznych przy jednoczesnym upośledzeniu funkcji poznawczych i psychomotorycznych (zaburzenia pamięci, koncentracji, koordynacji wzrokowo-przestrzennej oraz spowolnienie psychoruchowe) oraz z niedoskonałości dostępnych testów diagnostycznych. MEW rozpoznaje się u 30–80% chorych z marskością wątroby. MEW zwiększa ryzyko wypadków komunikacyjnych, upadków, wypadków podczas obsługi maszyn, co przy wysokim odsetku jej występowania stanowi istotny problem społeczny.

Klasyfikacja encefalopatii wątrobowej i minimalnej encefalopatii wątrobowej

Encefalopatię wątrobową można klasyfikować ze względu na przyczynę, stopień nasilenia objawów lub czas ich trwania (Vilstrup i wsp. 2014).

Podział ze względu na przyczynę:

- typ A – w przebiegu ostrej niewydolności wątroby,
 - typ B – jako konsekwencja wytworzenia przetok wrotno-systemowych u pacjentów bez choroby wątroby,
 - typ C – u chorych z marskością wątroby.
- Podział ze względu na czas trwania objawów:
- postać epizodyczna – najczęstsza, z przejściowym występowaniem objawów w odpowiedzi na czynnik wyzwalający,
 - postać nawrotowa – ≥ 2 epizody encefalopatii rocznie,
 - postać przetrwała – stałe objawy.

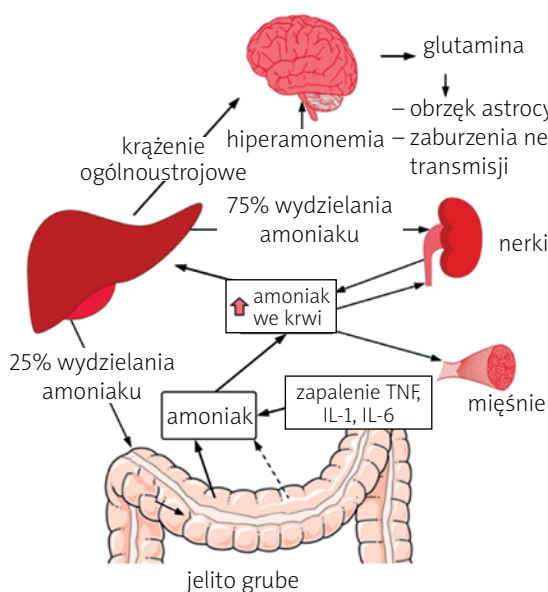
Podział ze względu na stopień nasilenia objawów klinicznych: stopnie ciężkości jawnej EW z uwzględnieniem zaburzeń stanu świadomości, funkcji intelektualnych, zachowania i osobowości oraz zaburzeń nerwowo-mięśniowych przedstawia skala West Haven (tab. 1). Nie uwzględnia ona MEW, która wg klasyfikacji ISHEN (*International Society for Hepatic Encephalopathies and Nitrogen Metabolism*) (tab. 1) należy do utajonej encefalopatii wątrobowej (Bale i wsp. 2018).

Patofizjologia

Dokładne patomechanizmy rozwoju MEW nie zostały do końca wyjaśnione. Uważa się, że MEW jest konsekwencją metaboliczno-neurofizjologicznych zaburzeń czynności mózgu, a nie jego organicznego uszkodzenia. Do hipotetycznych przyczyn encefalopatii należy działanie endogen-

Tabela 1. Ocena nasilenia encefalopatii wątrobowej w skali West Haven oraz klasyfikacji ISHEN

Stopień wg WHC	Stopień wg ISHEN	Stan świadomości	Funkcje intelektualne	Zachowanie/osobowość	Zaburzenia nerwowo-mięśniowe
0	utajona	prawidłowy	zachowane	prawidłowe	brak
1	utajona	senność, bezsenność lub odwrócenie dobowego rytmu snu i czuwania	subtelne zaburzenia w wykonywaniu działań arytmetycznych, zaburzenia uwagi i koncentracji, zapominanie	dyskretnie zaznaczona euforia lub drażliwość, stowotok	ataksja, zaburzenia pisma, pojedyncze drżenia mięśniowe typu <i>asterixis</i>
2	jawna	przymglenie, apatia, zaczynająca się dezorientacja	nasilające się objawy I stopnia, wyraźne zaburzenia pamięci, utrata orientacji w czasie	obniżony próg kontroli zachowania, jawne zaburzenia osobowości, zachowania nieadekwatne	wyraźne drżenia mięśniowe, dyzartria, osłabione odruchy ścięgniste, wyraźna ataksja, patologia pisma
3	jawna	senność, splątanie, stupor	zaawansowane ośpienie	reakcje lękowe, urojenia, niepoahamowany gniew	wygórowane odruchy ścięgniste, odruchy patologiczne (Babińskiego), kloniczne skurcze mięśni, oczopląs, objawy pozapiramidowe
4	jawna	śpiączka	brak	nie do oceny	szttywność odmóżdzeniowa, szerokie źrenice bez reakcji



Ryc. 1. Patogeneza encefalopatii wątrobowej (modyfikacja własna na podstawie Shih i wsp.)

nych neurotoksyn (m.in. amoniak, merkaptany, krótko- i średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe i fenole), powstawanie fałszywych neuroprzekazników (β -fenyloalanina, oktopamina hamująca syntezę dopaminy i noradrenaliny), zwiększenie stężenia receptorów dla kwasu γ -aminomasłowego (γ -aminobutyric acid – GABA) (Butterworth 2019). Istotny wpływ ma również skład mikrobioty jelitowej pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby (Schnabl i Brenner 2014). U ponad połowy chorych z marskością wątroby występuje zespół rozrostu bakteryjnego jelita cienkiego (*small intestinal bacterial overgrowth* – SIBO), co przyczynia się do translokacji bakteryjnej i endotoksemii (Atluri i wsp. 2011; Pande i wsp. 2009). Zwiększenie liczby bakterii wykazujących aktywność ureazy sprzyja hiperamonemii i nasileniu toksycznego działania amoniaku na OUN (ryc. 1). Warto podkreślić, że występowanie MEW nie koreluje ze stężeniem amoniaku, co sugeruje rolę innych czynników (Shawcross i wsp. 2004).

Znaczenie kliniczne i społeczne

Jawna EW występuje u 30–40% pacjentów z marskością wątroby, a jej obecność wiąże się z 50-procentowym ryzykiem zgonu w ciągu roku (Vilstrup i wsp. 2014). Z tego względu encefalopatia jest parametrem uwzględnianym w skali Childa-Pugha służącej do oceny rokowania w chorobach prowadzących do niewydolności wątroby i konieczności jej przeszczepienia (Child i Turcotte 1964).

Częstość występowania MEW u chorych z marskością wątroby wynosi w zależności od

badanej populacji 30–80% (Rathi i wsp. 2019; Vilstrup i wsp. 2014). MEW występuje częściej u pacjentów z zaawansowaną marskością wątroby (w skali Childa-Pugha > 6 pkt) (Das i wsp. 2001). Obecność MEW zwiększa ryzyko rozwoju jawnej EW. Wykazano, że prawdopodobieństwo wystąpienia jawnej EW w ciągu 3 lat wynosi aż 56% u pacjentów z MEW i zaledwie 8% u pacjentów bez MEW (Hartmann i wsp. 2000). Ponadto obecność MEW jest związana z krótszym czasem przeżycia i większą śmiertelnością w porównaniu z pacjentami z marskością wątroby bez MEW (Amodio i wsp. 1999; Patidar i wsp. 2014).

Występowanie MEW powoduje istotne obniżenie jakości życia (Agrawal i wsp. 2015) oraz upośledza funkcje motoryczne, m.in. obsługę maszyn i prowadzenie pojazdów, zwiększając liczbę kolizji i urazów (Bajaj 2008; Wein i wsp. 2004; Román i wsp. 2011). Wśród pacjentów ze zdiagnozowaną MEW 33% przyznało, że spowodowało wypadek samochodowy lub wykroczenie w ruchu drogowym w ciągu ostatniego roku. Przy częstym występowaniu oraz rzadkim rozpoznawaniu tego schorzenia rośnie ryzyko wysokich kosztów społecznych. Z tego powodu prawidłowa diagnoza oraz przekazanie informacji o niej pacjentowi ma istotne znaczenie dla jego dalszego funkcjonowania.

Diagnostyka

Jawną EW można rozpoznać na podstawie objawów, do których należą zaburzenia nastroju, pamięci, koncentracji, spowolnienie psychomotoryczne oraz zaburzenia świadomości. Nasilenie objawów ocenia się wg skali West Haven lub CHESS (*Clinical Hepatic Encephalopathy Staging Scale*), a zaburzenia świadomości wg skali Glasgow. W badaniu przedmiotowym u pacjentów z jawną EW stwierdza się cechy marskości wątroby oraz grubofaliste drżenia rąk. Przed ustaleniem rozpoznania EW w diagnostyce różnicowej należy uwzględnić zatrucia lekami, inne uszkodzenia toksyczne OUN, zaburzenia metaboliczne (m.in. cukrzycę), neuroinfekcje, zaburzenia psychiczne, zespół otępienny (z zastosowaniem krótkiej skali oceny stanu umysłowego, *Mini-Mental State Examination* – MMSE).

Należy podkreślić, że postawienie diagnozy MEW jest obecnie możliwe jedynie przy użyciu testów neuropsychologicznych lub neurofizjologicznych, które nie są powszechnie dostępne i wymagają obecności przeszkolonego personelu. Z tego powodu ustalenie właściwego rozpoznania stanowi niejednokrotnie wyzwanie dla

klinicyści. ISHEN sugeruje użycie w diagnostyce co najmniej dwóch różnych testów, w zależności od ich dostępności oraz obecności norm dla danej populacji. W dotychczasowych badaniach dotyczących chorych z MEW najczęściej stosowano 2 lub 3 różne testy psychometryczne (Agrawal i wsp. 2015). W przypadku wyniku negatywnego zaleca się powtórzenie diagnostyki po 6 miesiącach (Vilstrup i wsp. 2014; Thomsen i wsp. 2016).

Testy neuropsychologiczne oraz neurofizjologiczne

Testy neuropsychologiczne

Diagnostyka neuropsychologiczna obejmuje zaburzenia procesów poznawczych, takich jak uwaga, pamięć, percepcja, kontrola poznawcza i funkcje wykonawcze. Najczęściej stosowanym narzędziem psychometrycznym służącym do rozpoznawania MEW jest zestaw testów neuropsychologicznych PHES (*Psychometric Hepatic Encephalopathy Score*), składający się z 5 testów typu „papier i ołówek”, badających sprawność psychomotoryczną oraz procesy uwagi i pamięć:

- NCT-A (*number connection test A*) – test łączenia cyfr,
- NCT-B (*number connection test B*) – test łączenia cyfr naprzemiennie z kolejnymi literami w alfabecie,
- DST (*digit symbols test*) – test kodowania cyfr,
- SDT (*serial dotting test*) – test seryjnego kropkowania,
- LTT (*line tracing test*) – test labiryntu.

Wykazano korzystną wartość prognostyczną PHES dla wystąpienia epizodu jawnej encefalopatii oraz zwiększenia śmiertelności u pacjentów z marskością wątroby (Dhiman i wsp. 2010; Romero-Gómez i wsp. 2001).

Wykonanie powyższych testów przez osobę bez MEW zajmuje ok. 15–20 min. Muszą być one przeprowadzone w izolowanym pokoju, bez czynników zakłócających, w obecności psychologa lub przeszkolonego lekarza i wykonane na oryginalnych arkuszach objętych prawami autorskimi. W każdym z testów jest oceniany czas reakcji, a w teście labiryntu dodatkowo liczba błędów. Wyniki muszą zostać przeliczone zgodnie z wiekiem pacjenta, dla różnych populacji stworzone są oddzielne normy (punkcja końcowa z wszystkich testów ≤ -4 wskazuje na MEW) (Weissenborn 2019). Ponieważ na wynik powyższych testów wpływają choroby towarzyszące, m.in. cukrzyca, zaburzenia widzenia, choroby tarczycy, oraz przyjmowane leki, ważne jest, aby przed rozpoczęciem badania zebrać od chorego dokładny wywiad.

Kolejnym testem neuropsychologicznym wykorzystywanym w diagnostyce MEW jest test Stroopa, w którym badany określa kolory, którymi zapisano słowa będące nazwami innych kolorów. Test ten trwa 15 min i ocenia zdolność koncentracji uwagi oraz stopień funkcjonowania pamięci operacyjnej (Suresh i wsp. 2018).

Test ciągłego czasu reakcji (*continuous reaction time* – CRT) polega na jak najszybszym rozpoznaniu sygnału dźwiękowego o częstotliwości 500 Hz i natężeniu 90 dB. Ocenie podlega 100 prób w ciągu ok. 10 min. W przypadku tego testu nie występuje efekt uczenia się (Lauridsen i wsp. 2017).

Test zaburzenia hamowania odpowiedzi neuronalnej (*inhibitor control test* – ICT) to skomputeryzowany test badający hamowanie pamięci oraz sprawność pamięci roboczej w reakcji na bodźce wzrokowe. Pacjentowi przedstawia się litery w odstępach 500 ms i ma on reagować na określoną sekwencję liter. Test trwa ok. 15 min (Bajaj i wsp. 2007; Luo i wsp. 2019).

SCAN test jest komputerowym testem mierzącym szybkość rozpoznawania i przypominania sobie cyfr. Polega na sekwencyjnej prezentacji cyfr, a następnie prezentacji cyfry-celu. Badany musi określić, czy prezentowana cyfra była pokazywana wcześniej. Test ten bada funkcjonowanie pamięci krótkotrwałej oraz szybkość odpowiedzi psychomotorycznej (Bajaj i wsp. 2007).

Testy neurofizjologiczne

Neurofizjologia jest dziedziną nauki, która bada funkcjonowanie składowych ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego, głównie przy użyciu technik elektrofizjologicznych. Do najczęściej stosowanych badań neurofizjologicznych należą badanie elektroencefalograficzne (EEG), elektromiografia (EMG), polisomnografia, badanie potencjałów wywołanych wzrokowych lub słuchowych. W diagnostyce MEW są stosowane test krytycznej częstotliwości migotania oraz EEG.

Test krytycznej częstotliwości migotania (*critical flicker frequency* – CFF) ocenia umiejętność rozpoznania światła migoczącego oraz odróżnienia go od światła o stałej częstotliwości. Aby pacjent uzyskał wiarygodny wynik, konieczne jest prawidłowe widzenie obuoczne oraz brak zaburzeń widzenia światła czerwonego (Esmat i wsp. 2017).

Badanie elektroencefalograficzne jest szeroko rozpowszechnione, jednak trudne w interpretacji w przypadku pacjentów z MEW. Może różnicować organiczne i metaboliczne upośledzenie pracy mózgu. Test ten nie jest jednak specyficzny

Tabela 2. Zmiany w mikrobiocie jelitowej u pacjentów z minimalną encefalopatią wątrobową (MEW)

Autor, rok	Skład mikrobioty jelitowej u pacjentów z MEW
Liu i wsp., 2004	↑ <i>E. coli</i> ↑ <i>Staphylococcus sp.</i>
Bajaj i wsp., 2012	↑ <i>Alcaligenaceae</i> ↑ <i>Porphyromonadaceae</i>
Bajaj i wsp., 2015	↑ <i>Streptococcus salivarius</i> w ślinie
Zhang i wsp., 2016	↑ <i>Streptococcae</i> ↑ <i>Veillonellaceae</i>
Bajaj i wsp., 2019	↑ <i>Lactobacillaceae</i>

i na jego wynik może wpływać m.in. hiponatremia oraz stosowane leki (Amodio i Gatta 2005).

Testy laboratoryjne

Obecnie w diagnostyce MEW nie stosuje się testów laboratoryjnych, jednak od lat trwają prace nad znalezieniem markerów ułatwiających rozpoznanie MEW. Zwiększone stężenie amoniaku często jest stwierdzane w jawnej EW, natomiast nie wykazano przydatności określania stężenia tego związku w diagnostyce MEW (Cai i wsp. 2018; Qureshi i wsp. 2014; Ong i wsp. 2003). W jednym z badań wykazano, że stężenie 3-nitrotyrozyny we krwi żyłnej jest zgodne z pozytywnym wynikiem testów psychometrycznych u pacjentów z MEW, a wskaźnik ten ma wysoką czułość (94%) i swoistość (83%), jednak ocena jego przydatności w praktyce klinicznej wymaga dalszych badań (Montoliu i wsp. 2011).

Mikrobiota jelitowa

Kolejnym kierunkiem w diagnostyce MEW jest ocena składu mikrobioty jelitowej. W dotychczasowych badaniach obserwowano, że zmiany w składzie mikrobioty jelitowej towarzyszą zmianom funkcji poznawczych, narastaniu toksemii i produkcji czynników prozapalnych. U pacjentów z jawną EW wraz z postępem choroby stwierdzano dysbiozę (zmniejszenie różnorodności mikrobioty) z niekorzystną zmianą proporcji w składzie drobnoustrojów – wzrost szczepów rodzin *Fusobacteria*, *Proteobacteria* i *Bacteroides* oraz zmniejszenie *Firmicutes* (tab. 2). Drobnoustroje jelitowe w trakcie trawienia składników pokarmowych wytwarzają amoniak, co u osób z chorobami wątroby może mieć istotne konsekwencje kliniczne (ryc. 1).

Diagnostyka obrazowa

W dotychczasowych zaleceniach dotyczących diagnozowania MEW nie rekomenduje się wy-

konywania badań obrazowych mózgu (Vilstrup i wsp. 2014). Są one wykorzystywane w diagnostyce uzupełniającej jawnej EW oraz diagnostyce różnicowej (wykrycie obrzęku mózgu lub ewentualnych zmian zapalnych, krwotocznych, niedokrwiennych). Należą do nich tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny, spektroskopia protonowa rezonansu magnetycznego (*proton magnetic resonance spectroscopy* – HMRS) oraz badania scyntygraficzne.

Jain i wsp. (2013) przy użyciu HMRS mózgu wykazali niewielkiego stopnia obrzęk mózgu u pacjentów z MEW w przebiegu marskości wątroby, który ustępował po zastosowaniu laktulozy i rifaksyminy. Ponadto stwierdzili zależność między wynikiem PHES, stężeniem amoniaku oraz markerów zapalenia i obrazem obrzęku w rezonansie magnetycznym mózgu u pacjentów z MEW. Również Córdoba i wsp. (2001) uzyskali w HMRS obraz niewielkiego obrzęku mózgu u pacjentów z MEW oraz wykazali związek pomiędzy stężeniem glutaminy w mózgu a występowaniem MEW, co potwierdzałoby rolę przemian amoniaku w patogenezie MEW.

Sato i wsp. (2019) w badaniu przeprowadzonym przy pomocy DKI (*diffusion kurtosis imaging*) i DTI (*diffusion tensor imaging*) wykazali różnice pomiędzy pacjentami z MEW a osobami bez cech encefalopatii. Dotyczyły one obrazu istoty białej, przysadki oraz w części prążkowiej (w skorupie), a zmiany były bardziej widoczne w obrazowaniu DKI niż DTI. Li i wsp. (2019) również odnotowali różnice w wynikach DKI u pacjentów z MEW w porównaniu z grupą kontrolną, nie tylko w obrębie istoty białej, lecz także ciała modzelowatego i wzgórza. W badaniu Chen i wsp. (2013) wykonano neuroobrazowanie funkcjonalne czynnościowe mózgu przy użyciu rezonansu magnetycznego u pacjentów z marskością wątroby z lub bez MEW w porównaniu z grupą kontrolną. Uwidoczniono zmiany sygnału w obrębie przedlinka w płacie ciemieniowym u pacjentów z marskością wątroby w porównaniu z osobami zdrowymi, nie zaobserwowano natomiast różnic u pacjentów z MEW oraz bez MEW.

W scyntygrafii mózgu stwierdzono wybiórcze upośledzenie metabolizmu glukozy w mózdzku, podwzgórzu i w płatach ciemieniowych oraz nasilony przepływ mózgowy w obrębie jąder podstawy u pacjentów z jawną EW (Zhang i wsp. 2014), natomiast w dotychczasowych badaniach nie wykazano takiej zależności u pacjentów z MEW.

W badaniach nad MEW znajdują zastosowanie również inne metody obrazowe. W badaniu

za pomocą przezczaszkowego USG Doppler stwierdzono wyższy opór w naczyniach mózgu u pacjentów z MEW niż u pozostałych pacjentów oraz w grupie kontrolnej (Ponziani i wsp. 2019).

Dotychczasowe badania dotyczące zależności pomiędzy występowaniem MEW a wynikami dynamicznej elastografii są niejednoznaczne. Jedna z prób potwierdza istnienie związku pomiędzy wynikami pomiaru sztywności wątroby a występowaniem MEW u pacjentów z marskością wątroby w stadium kompensacji (Galvin i O'Neill 2013). Z kolei w badaniu oceniającym użyteczność elastografii oraz pomiaru gradientu ciśnień żylnych w wątrobie (*hepatic venous pressure gradient* – HVPG) w przewidywaniu wystąpienia encefalopatii u pacjentów z marskością wątroby uzyskano wyniki negujące wartość predykcyjną elastografii.

Leczenie minimalnej encefalopatii wątrobowej

Jak wspomniano, w związku z brakiem dostępności narzędzi diagnostycznych służących do rozpoznawania MEW obecne wskazania do diagnostyki w tym kierunku, a następnie leczenia dotyczą pacjentów będących zawodowymi kierowcami lub obsługujących maszyny precyzyjne, z wywiadem wypadków samochodowych i upadków, ze zmniejszoną sprawnością psychomotoryczną oraz obniżoną jakością życia ocenianą z użyciem kwestionariuszy (Vilstrup i wsp. 2014; Waghray i wsp. 2015). Obecnie nie ma rekomendacji dotyczących stosowania konkretnych dawek leków, natomiast najczęściej stosowane są leki o udokumentowanym działaniu w jawnej EW, czyli laktuloza i rifaksymina (tab. 3).

Laktuloza, niewchłanialny dwucukier, jest lekiem pierwszego rzutu zarówno w ostrym epizodzie encefalopatii, jak i w leczeniu przewlekłym jawnej encefalopatii. Mechanizm jej działania obejmuje przyspieszenie pasażu treści jelitowej i jej zakwaszenie, co ogranicza wchłanianie toksyn, zwiększa wydalanie amoniaku ze stolcem, a ponadto działając jak prebiotyk, ogranicza dysbiozę i ułatwia wzrost flory fizjologicznej jelita. W badaniu Singh i wsp. (2017) zastosowano laktulozę w dawce 30–120 ml/dzień (umożliwiającej oddawanie 2–3 luźnych stolców na dobę) i uzyskano po 3 miesiącach poprawę jakości snu i jakości życia u pacjentów z MEW. Analiza 25 badań klinicznych z zastosowaniem laktulozy wykazała, że jest ona efektywnym lekiem w uzyskiwaniu remisji MEW i zapobieganiu wystąpieniu jawnej EW (Dhiman i wsp. 2020).

Rifaksymina jest antybiotykiem słabo wchłanianym z przewodu pokarmowego, skutecznie działającym m.in. na bakterie *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Clostridium difficile* i *Bacteroides*. Jest stosowana w biegunce podróźnych, zespole jelita drażliwego, chorobie uchyłkowej jelita grubego oraz w jawnej EW (tab. 3) (Bajaj i wsp. 2013). W encefalopatii rekomendowana jest dawka 400 mg co 8 godzin, natomiast w badaniach Bajaj i wsp. (2011) w leczeniu MEW wykazano skuteczność rifaksyminy w dawce 550 mg 2 razy dziennie (tab. 4).

Do leków zapobiegających hiperamonemii i modulujących skład mikrobioty jelitowej należą również probiotyki lub synbiotyki. W jednym z badań leczenie synbiotykami, czyli preparatami stanowiącymi połączenie probiotyku z prebiotykiem, zwiększało stężenie *Lactobacillus* spp. niepro-

Tabela 3. Leki stosowane w encefalopatii wątrobowej

Lek	Zastosowanie/wskazanie	Dawka	Oczekiwany efekt
Laktuloza	jawna encefalopatia wątrobowa oraz minimalna encefalopatia wątrobowa w wybranych przypadkach	15–30 ml doustnie lub we wlewie doodbytniczym 3–4 razy na dobę (adekwatnie do uzyskania 2–3 luźnych stolców na dobę)	zwiększenie wydalania amoniaku ze stolcem
Rifaksymina	w ostrym epizodzie encefalopatii oraz w leczeniu długotrwałym	– w ostrym epizodzie jawnej encefalopatii wątrobowej 400 mg doustnie 3 razy na dobę – w leczeniu podtrzymującym 550 mg doustnie 2 razy na dobę	– zmniejszenie ryzyka SBZO – zapobieganie nawrotom encefalopatii – poprawa przeżycia chorych
Neomycyna	w ostrym epizodzie encefalopatii (nie stosowana przewlekle ze względu na działanie oto- i nefrotoksyczne)	w ostrym epizodzie jawnej encefalopatii wątrobowej 1 g doustnie na dobę przez 5–7 dni	zmniejszenie stężenia amoniaku we krwi
L-asparaginian ornityny	jawna encefalopatia wątrobowa	3–6 g doustnie 1–3 razy na dobę w ostrym ciężkim epizodzie encefalopatii dożylnie do 40 g/dobę	

SBZO – samoistne bakteryjne zapalenie otrzewnej

Tabela 4. Badania dotyczące leczenia minimalnej encefalopatii wątrobowej (MEW)

Autor, rok	Interwencja	Rodzaj badania	Czas trwania leczenia	Liczba zbadanych pacjentów z MEW	Rezultat
Singh i wsp., 2017	laktuloza 30–120 ml/dzień	RCT	3 miesiące	50	poprawa jakości snu i jakości życia w teście HRQOL u pacjentów z MEW w porównaniu z grupą kontrolną
Sidhu i wsp., 2016	laktuloza 30–120 ml/dzień vs rifaksymina 400 mg 3 razy dziennie	RCT	3 miesiące	112	– poprawa wyników w skali jakości życia HRQOL u wszystkich leczonych – poprawa wyników MEW u 69% pacjentów leczonych laktulozą i 73,7% pacjentów leczonych rifaksymina
Maharshi i wsp., 2016	postaż 30–35 kcal/kg/dzień 1,0–1,5 g białka roślinnego/dzień	RCT	6 miesięcy	120	remisja MEW u 71,1% pacjentów stosujących wskazaną dietę w porównaniu z 22,8% w grupie kontrolnej
Bajaj i wsp., 2014	probiotyk (<i>Lactobacillus rhamnosus</i>) vs placebo	double-blind RCT	30 dni	30	obniżenie endotoksemii, dysbiozy, ↓ <i>Porphyromonadaceae</i> i <i>Enterobacteriaceae</i> ↑ <i>Lachnospiraceae</i> i <i>Clostridiales</i> u pacjentów leczonych probiotykiem
Ziada i wsp., 2013	probiotyk (<i>Lactobacillus open acidophilus</i>) vs laktuloza vs brak leczenia	RCT	30 dni	60	ustąpienie MEW i obniżenie stężenia amoniaku większe w grupie leczonej probiotykiem niż laktulozą
Sharma i wsp., 2013	laktuloza 30–60 ml/dzień vs brak leczenia	double-blind RCT	3 miesiące	60	zmniejszenie stężenia amoniaku, cytokin prozapalnych oraz obniżenie MTR w spektroskopii MR mózgu u pacjentów leczonych laktulozą w porównaniu z nieleczonymi (mniejsze ryzyko obrzęku mózgu)
Sidhu i wsp., 2011	rifaksymina vs placebo	RCT	8 tygodni	94	– poprawa wyników MEW u 75,5% pacjentów leczonych rifaksymina vs 20% pacjentów otrzymujących placebo – poprawa wyników w skali jakości życia HRQOL u leczonych rifaksymina
Mittal i wsp., 2011	laktuloza 30–60 ml/dzień vs probiotyki vs LOLA 3 × 6 g p.o. vs brak leczenia	RCT	3 miesiące	322	ustąpienie MEW u: – 47% leczonych laktulozą – 35% leczonych probiotykami – 35% leczonych LOLA – 10% nieleczonych wystąpienie jawnej encefalopatii wątrobowej u: – 2,5% leczonych laktulozą – 5% leczonych probiotykami – 5% nieleczonych
Bajaj i wsp., 2011	rifaksymina 550 mg 2 razy dziennie vs placebo	open RCT	8 tygodni	42	poprawa zdolności psychomotorycznych i wyników w symulacji prowadzenia pojazdu u pacjentów leczonych rifaksymina w porównaniu z placebo
Sharma i wsp., 2008	laktuloza 30–60 ml/dzień vs probiotyki* 3 × 1 kapsułka vs laktuloza + probiotyki	open-label RCT	1 miesiąc	105	ustąpienie MEW u 51,6–56,6% (podobne wyniki leczenia w każdej z 3 grup)
Prasad i wsp., 2007	laktuloza 30–60 ml/dzień vs placebo	RCT	3 miesiące	61	poprawa jakości życia w HRQOL u pacjentów leczonych laktulozą w porównaniu z placebo
Dhiman i wsp., 2000	laktuloza 30–60 ml/dzień vs placebo	RCT	3 miesiące	26	– poprawa funkcji psychomotorycznych w testach u pacjentów leczonych laktulozą – brak poprawy u pacjentów przyjmujących placebo, u 2 wystąpiła jawna encefalopatia

MEW – minimalna encefalopatia wątrobowa, RCT – randomizowane kontrolowane badanie kliniczne, HRQOL (health related quality of life) – skala jakości życia, LOLA (L-ornithine L-aspartate) – asparaginian ornityny, MTR (magnetization transfer ratio) – współczynnik transferu magnetyzacji, **Streptococcus faecalis*, *Clostridium butyricum*, *Bacillus mesentericus*

dukującego ureazy, co wpływało na zmniejszenie stężenia amoniaku we krwi i ustąpienie objawów MEW u 50% pacjentów (Liu i wsp. 2004).

Formą terapii u pacjentów z MEW może się okazać także leczenie żywieniowe. W badaniach Maharshi i wsp. (2016) oraz Kato i wsp. (2013) wykazano skuteczność podaży 30–35 kcal/kg/dobę, w tym 1,0–1,5 g białka roślinnego na kg/dobę, w uzyskaniu remisji MEW w porównaniu z brakiem interwencji żywieniowej w grupach kontrolnych.

Dotychczasowe badania dotyczące leczenia MEW przedstawiono w tabeli 4.

Przewlekła i nawrotowa EW stanowi wskazanie do przeszczepienia wątroby, rozpoznanie MEW nie jest wystarczające do kwalifikacji do transplantacji.

Podsumowanie

Rozpoznanie MEW u osób z marskością wątroby jest istotne nie tylko ze względu na jej rozpowszechnienie, lecz przede wszystkim z uwagi na dalsze funkcjonowanie pacjentów. Nierozpoznana MEW obniża jakość życia, a także zwiększa liczbę kolizji komunikacyjnych, urazów oraz ryzyko wystąpienia jawnej EW. Z tego powodu istotne jest upowszechnianie wiedzy na temat konieczności wczesnego rozpoznania MEW oraz poszukiwanie nowych sposobów diagnostyki pacjentów z przewlekłymi chorobami wątroby i skutecznych form leczenia.

Oświadczenie

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Agrawal S, Umapathy S, Dhiman RK. Minimal hepatic encephalopathy impairs quality of life. *J Clin Exp Hepatol* 2015; 5 (Suppl 1): S42-48.
2. Amodio P, Del Piccolo F, Marchetti P i wsp. Clinical features and survival of cirrhotic patients with subclinical cognitive alterations detected by the number connection test and computerized psychometric tests. *Hepatology* 1999; 29: 1662-1667.
3. Amodio P, Gatta A. Neurophysiological investigation of hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2005; 20: 369-379.
4. Atluri DK, Prakash R, Mullen KD. Pathogenesis, diagnosis, and treatment of hepatic encephalopathy. *J Clin Exp Hepatol* 2011; 1: 77-86.
5. Bajaj JS. Minimal hepatic encephalopathy matters in daily life. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 3609-3615.
6. Bajaj JS, Betrapally NS, Hylemon PB i wsp. Salivary microbiota reflects changes in gut microbiota in cirrhosis with hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2015; 62: 1260-1271.
7. Bajaj JS, Fagan A, White MB i wsp. Specific gut and salivary microbiota patterns are linked with different cognitive testing strategies in minimal hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2019; 114: 1080-1090.
8. Bajaj JS, Heuman DM, Hylemon PB i wsp. Randomised clinical trial: Lactobacillus GG modulates gut microbiome, metabolome and endotoxemia in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 1113-1125.
9. Bajaj JS, Heuman DM, Sanyal AJ i wsp. Modulation of the metabiome by rifaximin in patients with cirrhosis and minimal hepatic encephalopathy. *PLoS One* 2013; 8: e60042.
10. Bajaj JS, Heuman DM, Wade JB i wsp. Rifaximin improves driving simulator performance in a randomized trial of patients with minimal hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 2011; 140: 478-487.e1.
11. Bajaj JS, Hylemon PB, Ridlon JM i wsp. Colonic mucosal microbiome differs from stool microbiome in cirrhosis and hepatic encephalopathy and is linked to cognition and inflammation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 303: G675-G685.
12. Bajaj JS, Saeian K, Verber MD i wsp. Inhibitory control test is a simple method to diagnose minimal hepatic encephalopathy and predict development of overt hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 754-760.
13. Bale A, Pai CG, Shetty S i wsp. Prevalence of and factors associated with minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis of liver. *J Clin Exp Hepatol* 2018; 8: 156-161.
14. Butterworth RF. Hepatic encephalopathy in cirrhosis: pathology and pathophysiology. *Drugs* 2019; 79 (Suppl 1): 17-21.
15. Cai XJ, Wang L, Hu CM. Efficacy of different drugs in the treatment of minimal hepatic encephalopathy: A network meta-analysis involving 826 patients based on 10 randomized controlled trials. *J Cell Biochem* 2018; 119: 8336-8345.
16. Chen HJ, Jiao Y, Zhu XQ i wsp. Brain dysfunction primarily related to previous overt hepatic encephalopathy compared with minimal hepatic encephalopathy: resting-state functional MR imaging demonstration. *Radiology* 2013; 266: 261-270.
17. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg* 1964; 1: 1-85.
18. Córdoba J, Alonso J, Rovira A i wsp. The development of low-grade cerebral edema in cirrhosis is supported by the evolution of (1)H-magnetic resonance abnormalities after liver transplantation. *J Hepatol* 2001; 35: 598-604.
19. Das A, Dhiman RK, Saraswat VA i wsp. Prevalence and natural history of subclinical hepatic encephalopathy in cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 531-535.
20. Dhiman RK, Kurmi R, Thumberu KK i wsp. Diagnosis and prognostic significance of minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis of liver. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 2381-2390.
21. Dhiman RK, Kurmi R, Thumberu KK i wsp. Comparative efficacy of treatment options for minimal hepatic encephalopathy: a systematic review and network meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18: 800-812.
22. Esmat S, Gareem NE, Raslan H i wsp. Critical flicker frequency is diagnostic of minimal hepatic encephalopathy. *J Investig Med* 2017; 65: 1131-1135.
23. Galvin Z, O'Neill MT. Transient elastography is a useful clinical tool to detect minimal hepatic encephalopathy in a cohort of compensated cirrhotic patients. *J Hepatol* 2013; 57: 587.
24. Hartmann IJ, Groeneweg M, Quero JC i wsp. The prognostic significance of subclinical hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2029-2034.
25. Jain L, Sharma BC, Srivastava S i wsp. Serum endotoxin, inflammatory mediators, and magnetic resonance spectroscopy before and after treatment in patients with minimal hepatic encephalopathy. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 1187-1193.

26. Kato A, Tanaka H, Kawaguchi T i wsp. Nutritional management contributes to improvement in minimal hepatic encephalopathy and quality of life in patients with liver cirrhosis: A preliminary, prospective, open-label study. *Hepatol Res* 2013; 43: 452-458.
27. Lauridsen MM, Mikkelsen S, Svensson T i wsp. The continuous reaction time test for minimal hepatic encephalopathy validated by a randomized controlled multi-modal intervention – a pilot study. *PLoS One* 2017; 12: e0185412.
28. Li JL, Jiang H, Zhang XD i wsp. 2019. Microstructural brain abnormalities correlate with neurocognitive dysfunction in minimal hepatic encephalopathy: a diffusion kurtosis imaging study. *Neuroradiology* 2019; 61: 685-694.
29. Liu Q, Duan ZP, Ha DK i wsp. Synbiotic modulation of gut flora: effect on minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2004; 39: 1441-1449.
30. Luo M, Ma P, Li L i wsp. Advances in psychometric tests for screening minimal hepatic encephalopathy: from paper-and-pencil to computer-aided assessment. *Turk J Gastroenterol* 2019; 30: 398-407.
31. Maharshi S, Sharma BC, Sachdeva S i wsp. Efficacy of nutritional therapy for patients with cirrhosis and minimal hepatic encephalopathy in a randomized trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 454-460.
32. Mittal VV, Sharma BC, Sharma P i wsp. A randomized controlled trial comparing lactulose, probiotics, and L-ornithine L-aspartate in treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; 23: 725-732.
33. Montoliu C, Cauli O, Urios A i wsp. 3-nitro-tyrosine as a peripheral biomarker of minimal hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1629-1637.
34. Ong JP, Aggarwal A, Krieger D i wsp. Correlation between ammonia levels and the severity of hepatic encephalopathy. *Am J Med* 2003; 114: 188-193.
35. Pande C, Kumar A, Sarin SK. Small-intestinal bacterial overgrowth in cirrhosis is related to the severity of liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 1273-1281.
36. Patidar KR, Thacker LR, Wade JB i wsp. Covert hepatic encephalopathy is independently associated with poor survival and increased risk of hospitalization. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 1757-1763.
37. Ponziani FR, Funaro B, Lupascu A i wsp. Minimal hepatic encephalopathy is associated with increased cerebral vascular resistance. a transcranial Doppler ultrasound study. *Sci Rep* 2019; 9: 15373.
38. Prasad S, Dhiman RK, Duseja A i wsp. Lactulose improves cognitive functions and health-related quality of life in patients with cirrhosis who have minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2007; 45: 549-559.
39. Qureshi MQ, Khokhar N, Shafiqat F. Ammonia levels and the severity of hepatic encephalopathy. *J Coll Physicians Surg Pak* 2014; 24: 160-163.
40. Rathi S, Chopra M, Choudhuri G i wsp. Prevalence of minimal hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis: a cross-sectional, clinicoepidemiological, multicenter, nationwide study in India: the PREDICT study. *J Clin Exp Hepatol* 2019; 9: 476-483.
41. Romero-Gómez M, Boza F, García-Valdecasas MS. Sub-clinical hepatic encephalopathy predicts the development of overt hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2718-2723.
42. Román E, Córdoba J, Torrens M i wsp. Minimal hepatic encephalopathy is associated with falls. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 476-482.
43. Sato T, Endo K, Kakisaka K i wsp. Decreased mean kurtosis in the putamen is a diagnostic feature of minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Intern Med* 2019; 58: 1217-1224.
44. Schnabl B, Brenner DA. Interactions between the intestinal microbiome and liver diseases. *Gastroenterology* 2014; 146: 1513-1524.
45. Sharma BC, Sharma P, Lunia MK i wsp. A randomized, double-blind, controlled trial comparing rifaximin plus lactulose with lactulose alone in treatment of overt hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1458-1463.
46. Sharma P, Sharma BC, Puri V i wsp. An open-label randomized controlled trial of lactulose and probiotics in the treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20: 506-511.
47. Shawcross DL, Davies NA, Williams R i wsp. Systemic inflammatory response exacerbates the neuropsychological effects of induced hyperammonemia in cirrhosis. *J Hepatol* 2004; 40: 247-254.
48. Shih V. Encephalopathy and pyruvate metabolism. *N Engl J Med* 1968; 279: 324.
49. Sidhu SS, Goyal O, Mishra BP i wsp. Rifaximin improves psychometric performance and health-related quality of life in patients with minimal hepatic encephalopathy (the RIME Trial). *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 307-316.
50. Sidhu SS, Goyal O, Parker RA i wsp. Rifaximin vs. lactulose in treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Liver Int* 2016; 36: 378-385.
51. Singh J, Sharma BC, Puri V i wsp. Sleep disturbances in patients of liver cirrhosis with minimal hepatic encephalopathy before and after lactulose therapy. *Metab Brain Dis* 2017; 32: 595-605.
52. Suresh MV, Jagadisan B, Kandasamy P i wsp. Stroop test validation to screen for minimal hepatic encephalopathy in pediatric extrahepatic portal venous obstruction. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018; 66: 802-807.
53. Thomsen KL, Macnaughtan J, Tritto G i wsp. Clinical and pathophysiological characteristics of cirrhotic patients with grade 1 and minimal hepatic encephalopathy. *PLoS One* 2016; 11: e0146076.
54. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J i wsp. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology* 2014; 60: 715-735.
55. Waghray A, Waghray N, Mullen K. Management of covert hepatic encephalopathy. *J Clin Exp Hepatol* 2015; 5 (Suppl 1): S75-81.
56. Wein C, Koch H, Popp B i wsp. Minimal hepatic encephalopathy impairs fitness to drive. *Hepatology* 2004; 39: 739-745.
57. Weissenborn K. Hepatic encephalopathy: definition, clinical grading and diagnostic principles. *Drugs* 2019; 79 (Suppl 1): 5-9.
58. Zhang Y, Feng Y, Cao B i wsp. The effect of small intestinal bacterial overgrowth on minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Arch Med Sci* 2016; 12: 592-596.
59. Zhang XD, Zhang LJ, Wu SY i wsp. Multimodality magnetic resonance imaging in hepatic encephalopathy: an update. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 11262-11272.
60. Ziada DH, Soliman HH, El Yamany SA i wsp. Can *Lactobacillus acidophilus* improve minimal hepatic encephalopathy? A neurometabolite study using magnetic resonance spectroscopy. *Arab J Gastroenterol* 2013; 14: 116-122.