

Минимальная печеночная энцефалопатия: современные клинические и патогенетические аспекты

И.В. ДАМУЛИН^{1,2}

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения Москвы», Москва, Россия

Аннотация

В обзорной статье рассматриваются современные представления о клинической картине и патогенезе минимальной печеночной энцефалопатии (МПЭ). Приводится описание имеющихся у данной категории больных когнитивных нарушений. Анализируются результаты функциональной магнитно-резонансной томографии, результаты которой позволили по-новому взглянуть на происхождение клинических нарушений при этом состоянии. Подчеркивается значение нарушения церебральных связей. Акцентируется внимание на том, что в функционировании ЦНС ведущее значение имеет присущая головному мозгу особенность, связанная с его спонтанной активностью. Отдельно анализируется «состояние покоя». Делается вывод, что МПЭ, несмотря на свои минимальные проявления, является клинически значимым состоянием, требующим внимания специалистов. При этом в практической деятельности оно нередко вовремя не диагностируется, приводя в своем развитии к более грубым нарушениям церебральных функций. В основе когнитивного дефекта, как свидетельствуют полученные в настоящее время данные, лежат довольно обширные изменения нейрональной активности.

Ключевые слова: минимальная печеночная энцефалопатия, клиническая картина, патогенез, активность головного мозга в состоянии покоя, методы функциональной нейровизуализации.

Minimal hepatic encephalopathy: current clinical and pathogenetic aspects

I.V. DAMULIN^{1,2}

¹I.M. First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;

²A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

Abstract

The review considers modern ideas about the clinic and pathogenesis of minimal hepatic encephalopathy (MHE). It is discussed the present of cognitive impairment in this category of patients. The data of functional MRI are analyzed, and these results allow taking a fresh look at the origin of clinical disorders in this condition. The importance of cerebral connections disruption is emphasized. It is focused on the fact that in the functioning of the central nervous system the spontaneous activity of the brain has a significant importance. Separately is analyzed “the resting state”. It is concluded that MHE, despite its minimal manifestations, is a clinically significant condition requiring attention of a specialists. With that, it is often not diagnosed on time in clinical practice, which could lead to more severe damage of the cerebral functions. As evidenced by the data obtained at the present time, quite extensive changes in the neuronal activity are underlined of the cognitive deficit.

Keywords: minimal hepatic encephalopathy, clinical features, pathogenesis, resting state activity of the brain, functional brain imaging.

МПЭ – минимальная печеночная энцефалопатия
МРТ – магнитно-резонансная томография
ПЭ – печеночная энцефалопатия

ЦНС – центральная нервная система
ЭЭГ – электроэнцефалография

Печеночная энцефалопатия (ПЭ) является нейропсихиатрическим синдромом, возникающим у больных с поражениями печени. По сути, ПЭ – это целая группа состояний, объединяют которые два общих момента: наличие поражения печени, приводящего или предрасполагающего к развитию энцефалопатии, и сама по себе энцефалопатия.

ПЭ может проявляться широким спектром нарушений – от субклинических расстройств, определяемых лишь при нейропсихологическом исследовании, до выраженных нарушений, включая сопор и кому [1–3]. Следует подчеркнуть, что выраженность симптомов при ПЭ может меняться в зависимости от течения основного заболевания, особенностей диеты и употребления больным алкоголя.

Минимальная печеночная энцефалопатия (МПЭ) рассматривается как наиболее ранняя стадия ПЭ, особое внимание к этой форме ПЭ отмечается в последнее десятилетие, однако патогенетические механизмы МПЭ остаются малоизученными [4–6]. Ключевым синдромом МПЭ, отличающим это состояние от собственно ПЭ, является отсутствие сколь-либо значимой неврологической симптоматики [3, 7].

В то же время МПЭ клинически характеризуется легкими нарушениями внимания, зрительно-моторными и мнестическими нарушениями, замедлением психомоторных функций и бимануальной координации, а также расстройствами регулирующих функций – без какой-либо очаговой симптоматики, тем более спутанности и нарушений сознания [1, 3, 6–14]. У больных в силу этого снижается способность к усвоению новой информации (к обучению) [11]. Иногда наличие когнитивного дефекта маскируется за счет сохранных речевых функций больного. Разрабатываются специальные локализованные батареи нейропсихологических тестов для диагностики данного состояния [3, 15].

Кроме того, у пациентов могут возникать поведенческие нарушения, которые замечают лишь их близкие и родственники [3]. У больных возможны раздражительность,

эмоциональная лабильность и депрессия, а их поведение становится агрессивным. Нередко эти нарушения принимаются за проявления психических заболеваний или объясняются действием алкоголя.

Примерно у 40% больных отмечаются падения, обусловленные нарушениями внимания, замедлением психомоторных реакций, снижением зрительно-моторной координации [1]. Также для этой категории больных характерны нарушения обоняния, что, впрочем, выявляется лишь при специальном исследовании [16]. У значительной части больных нарушается сон [1, 3]. Имеющиеся при МПЭ нейропсихологические нарушения подтверждаются и результатами электрофизиологических исследований [3, 11].

В клинической практике из-за этих особенностей МПЭ нередко вовремя не диагностируется [8, 9]. В основе данного состояния в 20–80% случаев лежит цирроз печени [13], а среди больных циррозом печени МПЭ выявляется в 30–60% случаев [3, 6, 9, 12], а по некоторым данным – в 67,5% [17] и даже в 80% случаев [8]. В силу этих, даже негрубых, расстройств качество жизни больных снижается, пациенты нередко теряются в сложных ситуациях, попадают в аварии, испытывают сложности при планировании путешествий [1, 3, 6–8, 11, 12, 18]. В то же время такие «базовые» функции, как способность к совершению покупок, гигиенические навыки, одевание, остаются интактными [1].

МПЭ рассматривается как потенциально обратимое состояние, поскольку, как считается, повреждения нейронов при этом не происходит. Отмечено улучшение в состоянии больных на фоне терапии лактулозой и рифаксиминем [1, 3]. Теоретически существует несколько механизмов, объясняющих повреждение головного мозга при печеночной недостаточности: недостаток выработки поврежденной тканью печени веществ, необходимых для нормального функционирования головного мозга, и синтезирование веществ, обладающих нейротоксическим действием, а также снижение способности печени метаболизировать нейротоксичные вещества или их предшественники.

В патогенезе ПЭ в настоящее время особое значение придается синергичному действию трех факторов: аммиака, магния и провоспалительных цитокинов, – в результате приводящему к нарушению функционирования глутаматергических NMDA-рецепторов и оксидантному стрессу [8, 19]. Последнему придается особое значение в развитии МПЭ [20].

Показано, что при ПЭ отмечается уменьшение числа функциональных связей в правой средней лобной доле и левой задней зубчатой коре [21], а морфологические изменения характеризуются негрубо выраженным церебральным отеком, изменениями в области базальных ганглиев и негрубой церебральной атрофией [7, 22]. Характерным для ПЭ микроскопическим феноменом является наличие измененных астроцитов (печеночная глия, альцгеймеровская глия II типа, астроцитоз альцгеймеровского типа II) с образованием гликогенсодержащих гранул в цитоплазме клеток (в норме гликоген в клетках головного мозга содержится в небольшом количестве). Астроциты альцгеймеровского типа II характеризуются крупным бледным ядром с краевым отложением хроматина.

Проведенные исследования с использованием современных методов нейровизуализации свидетельствуют о нали-

чии при МПЭ сморщивания нейронов, интерстициального отека и нарушений метаболизма в ряде церебральных зон [6, 13]. По данным структурной магнитно-резонансной томографии (МРТ) отмечается гиперинтенсивность сигнала в T1-режиме при отсутствии изменений в T2-режиме в области бледного шара и черного вещества, а также снижение плотности вещества головного мозга [23, 24]. Подобные изменения характерны для ситуаций, связанных с повышенным уровнем магния. Уменьшается толщина коркового вещества в области предклинья (*precuneus*) и височной доли. Также у больных циррозом и МПЭ визуализируется диффузное уменьшение белого вещества полушарий головного мозга [12]. При МПЭ нарушается нейропластичность, по меньшей мере, в сенсомоторной сфере [10]. При этом методы структурной визуализации при ПЭ (включая МПЭ) рассматриваются скорее не как подтверждающие, а как исключающие другую патологию [11]. Кроме того, у пациентов с ПЭ нередко визуализируются признаки сопутствующих заболеваний (цереброваскулярные нарушения, последствия перенесенных черепно-мозговых травм), что затрудняет трактовку получаемых данных [24].

Применение BOLD-режима (сокр. англ. *Blood Oxygen Level-Dependent* – зависимый от оксигенации крови) МРТ при МПЭ позволило получить совершенно новую информацию о патогенетических механизмах этого состояния, оценить те процессы, которые происходят в головном мозге у данной категории больных [2, 4–6, 25]. В основе этого режима лежит отношение уровня оксигемоглобина к деоксигемоглобину при активации головного мозга. Считается, что спонтанные BOLD-флуктуации отражают колебания нейрональной активности [2].

В настоящее время при рассмотрении принципов функционирования головного мозга все большее значение придается церебральным связям различного характера и различной протяженности [26]. При этом, как показывают методы функциональной нейровизуализации, даже при отсутствии непосредственных анатомических связей (аксонов, проводящих путей в белом веществе головного мозга) функциональные связи могут обеспечить осуществление тех или иных функций центральной нервной системы (ЦНС). Функциональные связи характеризуются крайней динамичностью, они могут изменяться в течение нескольких секунд или часов, влияя, в частности, на уровень сознания или когнитивные функции. Более длительные временные периоды требуются для изменения анатомических и функциональных связей при обучении [26].

При ПЭ с помощью BOLD-режима МРТ удалось выявить гораздо более значительные изменения церебрального регионарного кровотока и метаболизма при выполнении различных заданий [13]. Еще более интригующие изменения выявлены при изучении «состояния покоя» в BOLD-режиме МРТ, свидетельствующие о нарушении ряда структур и их связей, которые в норме обеспечивают осуществление когнитивных функций [9, 23, 27]. Показано, что прогрессирование ПЭ сопровождается нарушением связей между различными церебральными регионами [25]. При этом выраженность связей между некоторыми областями (в частности, между медиальной префронтальной корой и нижнетеменной корой левого полушария) находилась в обратной зависимости от уровня аммиака крови [5].

Изучение «состояния покоя» с помощью функциональной МРТ позволяет с высокой степенью чувствительности и специфичности дифференцировать пациентов с МПЭ от пациентов с циррозом, не имеющих МПЭ [23, 28, 29]. Кроме того, нарушение церебральных связей, выявленное с помощью BOLD-режима МРТ, рассматривается как неблаго-

Сведения об авторе/контактная информация:

Дамулин Игорь Владимирович – д.м.н., проф. каф. нервных болезней и нейрохирургии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, вед. науч. сотр. МНКЦ им. А.С. Логинова; e-mail: damulin@mmascience.ru

приятный прогностический признак последующего прогностирования ПЭ [22].

Спонтанная церебральная активность при МПЭ, как свидетельствуют результаты функциональной МРТ, снижается в целом ряде церебральных зон, что является отражением довольно существенной церебральной дисфункции, приводящей к нарушению связей [2, 4, 5, 9, 13, 18, 23, 30, 31]. Однако наиболее значительно это снижение выражено в лобных отделах, особенно в области левой префронтальной медиальной коры, и правом предклинье (*precuneus*; последнее, как известно, участвует в интеграции зрительной информации). При этом снижение настолько значительно, что авторы даже предлагают использовать данные показатели в качестве диагностических при МПЭ. Есть данные о неблагоприятной прогностической значимости изменения спонтанной церебральной активности в области дополнительной моторной коры и клина (*cuneus*) [18]. Именно у этой категории больных в последующем развивается МПЭ [18]. Однако в некоторых других зонах коры (в частности, в височных отделах) отмечается повышение активности, что расценивается авторами как компенсаторные изменения [13]. У пациентов с МПЭ, развившейся на фоне вирусного гепатита В, выявлены изменения в зрительной ассоциативной коре, двигательных ассоциативных областях и в области предклинья (*precuneus*) с обеих сторон [2, 4].

Высказывается предположение, что с целью экономии энергозатрат в «состоянии покоя» головной мозг с циклической частотой несколько раз в секунду меняет собственный энергетический потенциал – от максимального до минимального [32]. При этом в состоянии максимальных энергозатрат он становится крайне чувствительным к приходящим извне стимулам, а в целом экономия энергии достигается за счет циклически же возникающих периодов выраженного снижения метаболизма. В результате в периоды максимальной чувствительности/максимальных энергозатрат нейроны могут воспринимать даже слабые воздействия (например, действие нескольких фотонов), не используя приемы, аналогичные резонансу. К слову, подобным механизмом циклической активности авторы объясняют благоприятный эффект медитации, характерный, разумеется, для владеющих специальным приемом людей [32]. Срыв этого циклического механизма приводит к резкому повышению затрат энергии в единицу времени, что клинически может проявляться, например, эпилептическими припадками или психотическими расстройствами.

При этом сознание рассматривается как процесс и рассеянный/диссеминированный в структурах головного мозга, и интегрированный одновременно. В зависимости от поставленной на данный момент цели и происходит активация тех или иных структур, для выполнения этой цели предназначенных. В связи с этим весьма интересными выглядят данные о «смешанных осцилляциях» (англ. *mixed-mode oscillations*) [33]. Подчеркивается, что этот тип хаотичных осцилляций в различных отделах головного мозга весьма сложен для изучения, поскольку требует, в частности, нелинейных методов регистрации, а отражает он, возможно, более тонкие, чем обычно регистрируемые при помощи электроэнцефалографии (ЭЭГ), нейрональные процессы, клиническое значение которых требует изучения [33]. Таким образом, предположение о дискретном характере активации/функционирования головного мозга в контексте «смешанных осцилляций» представляется не таким уж невозможным.

Происхождение когнитивных нарушений при МПЭ связывают с нарушением синхронизации между различ-

ными областями головного мозга [12]. При этом большое значение в возникновении нарушений в различных когнитивных сферах придается снижению спонтанной осцилляторной активности в различных диапазонах в покое [34], причем в основе снижения этой активности, как предполагается, лежит негрубый церебральный отек, приводящий к нарушению взаимодействия глиальных элементов и нейронов [22]. В основе отека головного мозга, как считается, лежит повышение уровня аммиака в артериальной крови, что приводит к повышению содержания глутамата и аланина в астроцитах [3].

Возможно, в основе возникновения падений больных с МПЭ лежит нарушение феномена «предугадывания», тем более что имеющиеся к настоящему времени полученные с помощью BOLD-режима МРТ данные дают основания для подобного предположения.

Способность предугадывать (предусматривать) события будущего, присущая человеку, довольно редко обсуждается в специальной литературе [35], хотя и рассматривается как один из базовых принципов функционирования ЦНС [36]. Процесс этот носит сложный характер и включает как планирование, так и постоянный мониторинг происходящих вокруг событий [37]. Для этого необходимо отслеживать поступающую сенсорную информацию, тормозить неверные планируемые двигательные процессы, выделять ключевые моменты ситуации и возможные ошибки при выполнении движений, а также анализировать еще целый ряд факторов [38]. При этом наличие даже неполной (частичной) информации о предполагаемом событии усиливает/облегчает ответ на это событие [39], а механизмы предварительной подготовки к реальному (совершаемому) движению отличаются от механизмов движения, которое носит ложный характер (в конечном итоге испытываемые не получают команду совершить движение, к которому они предварительно готовились) [40].

Результаты исследований с использованием функциональной МРТ свидетельствуют об участии в этом процессе различных анатомических структур головного мозга (не только лобных отделов), причем в процессах, связанных с последующими движениями, участвуют премоторная кора и кора предклинья (*precuneus*) левого полушария, а также задние отделы мозжечка справа [35]. Особое значение в процессах подготовки к движению придается премоторной коре левого полушария головного мозга [38], причем даже наличие у испытуемого мысли об определенном задании (в данном исследовании использовался тест с движениями пальцев руки) сопровождается активацией тех корковых зон (лобные отделы, мозжечок), которые ответственны за реальное выполнение этих движений [41].

Таким образом, МПЭ, несмотря на свои минимальные проявления, – клинически значимое состояние, требующее внимания специалистов [1]. Наличие этого состояния весьма негативно сказывается на повседневной жизни больных, нарушает способность к вождению автотранспорта, сопровождается нарушениями в когнитивной сфере. При этом в практической деятельности оно нередко вовремя не диагностируется, приводя в своем развитии к более грубым нарушениям церебральных функций. В основе когнитивного дефекта, как свидетельствуют полученные в настоящее время данные, лежат довольно обширные изменения нейрональной активности.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Dhiman RK. Impact of minimal/covert hepatic encephalopathy on patients with cirrhosis. *Clin Liver Dis.* 2015;5(3):75-8. doi: 10.1002/cld.452
- Lv X-F, Qiu Y-W, Tian J-Z, Xie C-M, Han L-J, Su H-H, Liu Z-Y, Peng J-P, Lin C-L, Wu M-S, Jiang G-H, Zhang X-L. Abnormal regional homogeneity of resting-state brain activity in patients with HBV-related cirrhosis without overt hepatic encephalopathy. *Liver International.* 2013;33(3):375-83. doi: 10.1111/liv.12096
- Weissenborn K. Hepatic Encephalopathy. In: McCandless DW (editor). *Metabolic Encephalopathy.* Ch.10. New York: Springer; 2009. P. 181-99.
- Lv X-F, YeM, Han L-J, Zhang X-L, Cai P-Q, Jiang G-H, Qiu Y-W, Qiu S-J, Wu Y-P, Liu K, Liu Z-Y, Wu P-H, Xie C-M. Abnormal baseline brain activity in patients with HBV-related cirrhosis without overt hepatic encephalopathy revealed by resting-state functional MRI. *Metab Brain Dis.* 2013;28(3):485-92. doi: 10.1007/s11011-013-9420-4
- Qi R, Zhang LJ, Xu Q, Liang X, Luo S, Zhang Z, Huang W, Zheng L, Lu GM. Abnormal functional connectivity within the default mode network in patients with HBV-related cirrhosis without hepatic encephalopathy revealed by resting-state functional MRI. *Brain Res.* 2014;1576:73-80. doi: 10.1016/j.brainres.2014.05.044
- Zhang LJ, Wu S, Ren J, Lu GM. Resting-state functional magnetic resonance imaging in hepatic encephalopathy: current status and perspectives. *Metab Brain Dis.* 2014;29(3):569-82. doi: 10.1007/s11011-014-9504-9
- Amodio P, Montagnese S, Gatta A, Morgan MY. Characteristics of minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis.* 2004;19(3/4):253-67. doi: 10.1023/b:mebr.0000043975.01841.de
- Basu PP, Shah NJ. Clinical and neurologic manifestation of minimal hepatic encephalopathy and overt hepatic encephalopathy. *Clin Liver Dis.* 2015;19(3):461-72. doi: 10.1016/j.cld.2015.05.003
- Chen Q-F, Chen H-J, Liu J, Sun T, Shen Q-T. Machine learning classification of cirrhotic patients with and without minimal hepatic encephalopathy based on regional homogeneity of intrinsic brain activity. *PLoS ONE.* 2016;11(3):e0151263. doi: 10.1371/journal.pone.0151263
- Golaszewski S, Langthaler PB, Schwenker K, Florea C, Christova M, Brigo F, Trinka E, Nardone R. Abnormal cortical synaptic plasticity in minimal hepatic encephalopathy. *Brain Res Bull.* 2016;125: 200-4. doi: 10.1016/j.brainresbull.2016.07.011
- Montgomery JY, Bajaj JS. Diagnosis of Minimal Hepatic Encephalopathy. In: Mullen KD, Prakash RK, editors. *Hepatic Encephalopathy.* Ch.8. New York etc.: Springer, 2012. P.103-112.
- Montoliu C, Felipo V. Current state of knowledge of hepatic encephalopathy (part II): changes in brain white matter tracts integrity are associated with cognitive deficits in minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis.* 2016;31(6):1359-60. doi: 10.1007/s11011-016-9909-8
- Zhong W-J, Zhou Z-M, Zhao J-N, Wu W, Guo D-J. Abnormal spontaneous brain activity in minimal hepatic encephalopathy: resting-state fMRI study. *Diagn Intervent Radiol.* 2016;22(2):196-200. doi: 10.5152/dir.2015.15208
- Yadav SK, Goel A, Saraswat VA, Thomas MA, Wang E, Marincola FM, Haris M, Gupta RK. Evaluation of cognitively, proinflammatory cytokines, and brain magnetic resonance imaging in minimal hepatic encephalopathy induced by cirrhosis and extrahepatic portal vein obstruction. *J of Gastroenterol Hepatol.* 2016;31(12): 1986-94. doi: 10.1111/jgh.13427
- Li S-W, Wang K, Yu Y-Q, Wang H-B, Li Y-H, Xu J-M. Psychometric hepatic encephalopathy score for diagnosis of minimal hepatic encephalopathy in China. *World J Gastroenterol.* 2013; 19(46):8745-51. doi: 10.3748/wjg.v19.i46.8745
- Zucco GM, Amodio P, Gatta A. Olfactory deficits in patients affected by minimal hepatic encephalopathy: a pilot study. *Chem Senses.* 2006;31(3):273-8. doi: 1093/chemse/bjj029
- Gupta DV, Shah K, Solanke D, Ingle M, Sawant P. Predictors of minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis and predictors of overt hepatic encephalopathy in patients with minimal hepatic encephalopathy. *J Hepatol.* 2016;64(2):S256-S257. doi: 10.1016/s0168-8278(16)00282-8
- Ni L, Qi R, Zhang LJ, Zhong J, Zheng G, Zhang Z, Zhong Y, Xu Q, Liao W, Jiao Q, Wu X, Fan X, Lu GM. Altered regional homogeneity in the development of minimal hepatic encephalopathy: a resting-state functional MRI study. *PLoS ONE.* 2012;7(7):e42016. doi: 10.1371/journal.pone.0042016
- Butterworth RF. Pathogenesis of hepatic encephalopathy in cirrhosis: the concept of synergism revisited. *Metab Brain Dis.* 2015;31(6):1211-1215. doi: 10.1007/s11011-015-9746-1
- Sangeetha K, Krishnasamy N, Padma K, Rajendran K. Evaluation of oxidative stress in liver cirrhosis patients to early diagnosis of minimal hepatic encephalopathy. *Int Neuropsychiat Dis J.* 2016;5(3):1-9. doi: 10.9734/indj/2016/19004
- Zhang L, Qi R, Wu S, Zhong J, Zhong Y, Zhang Z, Zhang Z, Lu G. Brain default-mode network abnormalities in hepatic encephalopathy: A resting-state functional MRI study. *Human Brain Mapping.* 2011;33(6):1384-92. doi: 10.1002/hbm.21295
- Zhang LJ, Zhong J, Lu GM. Multimodality MR imaging findings of low-grade brain edema in hepatic encephalopathy. *Am J Neuroradiol.* 2012;34(4):707-15. doi: 10.3174/ajnr.a2968
- Chen H-J, Zhu X-Q, Yang M, Liu B, Zhang Y, Wang Y, Teng G-J. Changes in the regional homogeneity of resting-state brain activity in minimal hepatic encephalopathy. *Neurosci Lett.* 2012; 507(1):5-9. doi: 10.1016/j.neulet.2011.11.033
- Garcia-Martinez R, Cordoba J. Brain Imaging in Hepatic Encephalopathy. In: Mullen KD, Prakash RK, editors. *Hepatic Encephalopathy.* Ch.10. New York etc.: Springer, 2012. P.123-137.
- Zhang LJ, Zheng G, Zhang L, Zhong J, Li Q, Zhao TZ, Lu GM. Disrupted small world networks in patients without overt hepatic encephalopathy: A resting state fMRI study. *Eur J Radiol.* 2014;83(10):1890-9. doi: 10.1016/j.ejrad.2014.06.019
- Guo JN, Blumenfeld H. Network imaging. In: Faingold CL, H.Blumenfeld H, editors. *Neuronal Networks in Brain Function, CNS Disorders, and Therapeutics.* Ch.6. Amsterdam etc.: Elsevier Inc., 2014. P.77-89.
- Chen H-J, Zhu X-Q, Jiao Y, Li P-C, Wang Y, Teng G-J. Abnormal baseline brain activity in low-grade hepatic encephalopathy: A resting-state fMRI study. *J Neurol Sci.* 2012;318(1-2):140-5. doi: 10.1016/j.jns.2012.02.019
- Patel A, Kern M, Babaei A, Samuel EA, Siwiec RM, Chen G, Saeian K, Li S-J, Shaker R. Objective diagnosis of minimal hepatic encephalopathy (MHE) by analysis of brain resting state functional connectivity. *Gastroenterology.* 2013;144(5):S-557-S-558. doi: 10.1016/s0016-5085(13) 62063-6
- Patel A, Babaei A, Kern M, Samuel EA, Siwiec RM, Mankad J, Xie C, Li S-J, Saeian K, Shaker R. Minimal hepatic encephalopathy (MHE) is associated with alterations in brain default-mode network (DMN). *Gastroenterology.* 2013;144(5):S-558-S-559. doi: 10.1016/s0016-5085(13)62066-1
- Chen H-J, Jiao Y, Zhu X-Q, Zhang H-Y, Liu J-C, Wen S, Teng G-J. Brain dysfunction primarily related to previous overt hepatic encephalopathy compared with minimal hepatic encephalopathy: resting-state functional MR imaging demonstration. *Radiology.* 2013;266(1):261-70. doi: 10.1148/radiol.12120026
- Chen H-J, Zhang L, Jiang L-F, Chen Q-F, Li J, Shi H-B. Identifying minimal hepatic encephalopathy in cirrhotic patients by measuring spontaneous brain activity. *Metab Brain Dis.* 2016;31(4):761-9. doi: 10.1007/s11011-016-9799-9
- Nuallain SO, Doris T. Consciousness is cheap, even if symbols are expensive; metabolism and the brain's dark energy. *Biosemiotics.* 2011;5(2):193-210. doi: 10.1007/s12304-011-9136-y
- Erchova I, McGonigle DJ. Rhythms of the brain: An examination of mixed mode oscillation approaches to the analysis of neurophysiological data. *Chaos: Interdiscipl J Nonlinear Sci.* 2008;18(1):015115-1-015115-14. doi: 10.1063/1.2900015
- Butz M, May ES, Haussinger D, Schnitzler A. The slowed brain: Cortical oscillatory activity in hepatic encephalopathy. *Arch Biochem Biophys.* 2013;536(2):197-203. doi: 10.1016/j.abb. 2013.04.004
- Szpunar KK, Watson JM, McDermott KB. Neural substrates of envisioning the future. *Proc Nat Acad Sci.* 2007;104(2):642-7. doi: 10.1073/pnas.0610082104

36. Bar M. Predictions: a universal principle in the operation of the human brain. In: Bar M, editor. Predictions in the Brain. Using Our Past To Generate A Future. Preface. Oxford etc.: Oxford University Press, Inc., 2011. P.v-vii.
37. Szpunar KK, Tulving E. Varieties of future experience. In: Bar M, editor. Predictions in the Brain. Using Our Past To Generate A Future. Oxford etc.: Oxford University Press, Inc., 2011. P.3-12.
38. Fassbender C, Foxxe JJ, Garavan H. Mapping the functional anatomy of task preparation: Priming task-appropriate brain networks. *Hum Brain Mapping*. 2006;27(10):819-27. doi: 10.1002/hbm.20223
39. Cookson SL, Hazeltine E, Schumacher EH. Neural representation of stimulus-response associations during task preparation. *Brain Resh*. 2016;1648:496-505. doi: 10.1016/j.brainres.2016.08.014
40. Sterr A. Preparing not to move: Does no-response priming affect advance movement preparation processes in a response priming task? *Biol Psychol*. 2006;72(2):154-9. doi: 10.1016/j.biopsycho.2005.09.002
41. Gregory MD, Robertson EM, Manoach DS, Stickgold R. Thinking about a task is associated with increased connectivity in regions activated by task performance. *Brain Connect*. 2016;6(2):164-8. doi: 10.1089/brain.2015.0386

Поступила 03.10.17