

Шульпекова Ю.О.¹, Широкова Е.Н.¹, Русаев В.Ю.², Дамулин И.В.³

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПЕРВИЧНЫХ ХОЛЕСТАТИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ ПЕЧЕНИ

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), кафедра пропедевтики внутренних болезней, 119991, г. Москва;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), лечебный факультет, 119991, г. Москва;

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), кафедра нервных болезней и нейрохирургии, 119991, г. Москва

♦ Характерные и довольно ранние проявления первичных холестатических болезней печени – кожный зуд, отчётливо выраженный астенический синдром и вегетативные нарушения. Эти симптомы значительно снижают качество жизни больных. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что происхождение кожного зуда и астении при холестатических болезнях печени связано с поражением центральной нервной системы (ЦНС). Разработаны шкалы для оценки выраженности астении, кожного зуда и качества жизни при первичном билиарном холангите. Нарушения памяти и способности к концентрации внимания выявляются также довольно часто, ещё до стадии цирроза печени; они не имеют чёткой связи с биохимическими и гистологическими показателями тяжести поражения печени и склонны к прогрессированию. Некоторые исследователи подчёркивают взаимосвязь астении и когнитивных нарушений с расстройствами автономной (вегетативной) регуляции, систолической гипотензией и нарушением перфузии головного мозга. Происхождение зуда при холестатических болезнях печени в значительной степени связывают с центральной ноцицептивной сенситизацией и повышением тонуса эндогенной опиатной системы. Патогенетические механизмы поражения ЦНС ещё на доцирротической стадии холестатических болезней могут включать нейровоспаление, дефицит витаминов D и E, влияние вторичного гиперпаратиреоза и повышенного содержания жёлчных кислот в крови.

Ключевые слова: холестатические болезни печени; астенический синдром; кожный зуд; витамин D.

Для цитирования: Шульпекова Ю.О., Широкова Е.Н., Русаев В.Ю., Дамулин И.В. Неврологические проявления первичных холестатических болезней печени. *Российский медицинский журнал*. 2018; 24(4): 213-219.

DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2018-24-4-213-219>

Для корреспонденции: Шульпекова Юлия Олеговна, канд. мед. наук, доцент каф. пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета «Первый Московский медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)», 119991, г. Москва, E-mail: jshulpekova@gmail.com

Shulpekova Yu.O., Shirokova E.N., Rusyaev V.Yu., Damulin I.V.

NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS OF PRIMARY CHOLESTATIC LIVER DISEASES

«The I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)», 119991, Moscow, Russian Federation

♦ The most typical and early signs of primary cholestatic liver diseases are represented by itching, prominent asthenia and autonomic dysfunction. These abnormalities significantly affect the quality of life. The data obtained relate itching and asthenic syndrome in cholestatic liver diseases to pathological changes of the central nervous system (CNS). The special scales for assessment of severity of asthenic manifestations, itching and quality of life in primary biliary cholangitis were developed. Besides, memory defects and loss of concentration ability are quite often seen even in non-cirrhotic patients. These defects have a tendency to progress without obvious associations with biochemical and histological parameters of liver disease severity. Some investigators underline the association of asthenic and cognitive disorders with autonomic dysfunction, systolic hypotension and impaired brain perfusion. The origin of itching in cholestatic liver diseases is largely attributed to central nociceptive sensitization and an increased tone of endogenous opiate system. Pathogenetic mechanisms of CNS dysfunction in non-cirrhotic patients with cholestatic diseases may involve neuroinflammation, hypovitaminosis D and E, influence of secondary hyperparathyroidism and excessive bile acids concentration in blood.

Keywords: review; cholestatic liver diseases; asthenic syndrome; itching; vitamin D.

For citation: Shulpekova Yu.O., Shirokova E.N., Rusyaev V.Yu., Damulin I.V. Neurological manifestations of primary cholestatic liver diseases. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal (Medical Journal of the Russian Federation, Russian journal)*. 2018; 24(4): 213-219. (In Russ.) DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2018-24-4-213-219>

For correspondence: Julia O. Shulpekova, candidate of medical sciences, associate professor, chair of internal diseases propaedeutics, medical faculty, «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)», 119991, Moscow, Russian Federation, E-mail: jshulpekova@gmail.com

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 31.05.18
Accepted 26.06.18

Первичные холестатические болезни печени характеризуются нарушением секреции компонентов жёлчи и/или обструкцией внутрипечёночных жёлчных протоков [1]. В лабораторной диагностике холестаза опираются на повышение активности щелочной фосфатазы, уровня конъюгированного билирубина, холестерина и концентрации жёлчных кислот натошак в сыворотке крови; степень изменения каждого из этих параметров может быть различной. При гистологическом исследо-

вании печени выявляются признаки внутриклеточно-го или канальцевого холестаза, нередко с вторичным повреждением клеток. К наиболее распространённым первичным холестатическим болезням печени относятся первичный билиарный холангит (ранее обозначался как «первичный билиарный цирроз»), первичный склерозирующий холангит и лекарственно индуцированный холестаз. С холестатическим синдромом могут протекать алкогольная болезнь, вирусные гепатиты, дефицит

альфа-1-антитрипсина и другие заболевания печени. В связи с нарушением эмульгирующих свойств жёлчи при холестазе могут наблюдаться стеаторея, дефицит жирорастворимых витаминов (А, D, Е, К) и эссенциальных жирных кислот, гипокальциемия и вторичный гиперпаратиреоз.

Характерный и довольно ранний клинический признак заболеваний этого типа – кожный зуд. Помимо этого для холестатических болезней печени типично наличие выраженного астенического синдрома и вегетативных нарушений. Эти проявления значительно снижают качество жизни больных [2, 3]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что происхождение кожного зуда и астении при холестатических болезнях печени связано с поражением центральной нервной системы (ЦНС) [4].

Астенический синдром и вегетативная дисфункция

Астенический синдром определяется как комплекс субъективных ощущений, включающих повышенную физическую и умственную утомляемость, стойкое снижение общего тонуса, а также апатию, которые нарушают способность пациента к повседневной деятельности [5]. Иными словами, астения характеризуется снижением мотивации, ухудшением переносимости нагрузок, ухудшением настроения и когнитивными нарушениями [5, 6]. Выраженный астенический синдром выявляется примерно у 80% пациентов с первичным билиарным холангитом (ПБХ), подчас принимая тяжёлые формы; сходная картина отмечается при первичном склерозирующем холангите и лекарственно-индуцированном холестазе [6, 7]. Для объективной оценки выраженности астенического синдрома применяется балльная шкала FSS (Fatigue Severity Score) [5, 8], валидизированная у неврологических больных. Влияние астении на качество жизни оценивается по шкале FFSS (Fisk Fatigue Severity Score), включающей 40 вопросов о повседневной физической, психосоциальной активности и когнитивных функциях и валидизированной при ПБХ [9]. При ПБХ средний показатель по шкале FFSS в 2,3 раза превышает таковой при хронических заболеваниях, служащих причиной госпитализации, но не связанных с поражением печени; при этом связи с длительностью анамнеза, гистологическими параметрами и возрастом больных не прослеживается [9]. Применяется также сокращённая версия этой шкалы – MFIS (Modified Fatigue Impact Scale), в которую входит 21 вопрос. Для оценки качества жизни больных с ПБХ разработана специальная шкала PBC-40 (Primary Biliary Cholangitis-40), включающая домены, позволяющие оценивать выраженность астении, зуда, эмоциональное состояние, социальные и когнитивные функции, общее самочувствие [10].

При холестатических болезнях печени в 35–45% случаев выявляются признаки депрессии, ассоциированной с выраженностью когнитивных нарушений и астенического синдрома [11]. При экспериментальном хроническом холестазе у животных развивается апатия [12].

Умеренно выраженные и выраженные нарушения памяти и способности к концентрации внимания выявляют более чем у половины больных ПБХ ещё до стадии цирроза печени. При этом отчётливой связи с биохимическими и гистологическими показателями тяжести поражения печени не отмечается; когнитивные расстройства отчётливо прогрессируют уже в ближайшие 2 года

[13]. При ПБХ выраженность астении связана с когнитивными нарушениями и сонливостью в дневные часы [3, 14].

Происхождение астенического синдрома при холестатических болезнях печени ряд авторов связывают с нарушениями центральной серотонинергической нейротрансмиссии [4, 6].

Некоторые исследователи подчёркивают взаимосвязь астении и когнитивных нарушений у больных ПБХ с расстройствами автономной (вегетативной) регуляции [13, 15]. Последнее выражается в развитии артериальной гипотензии и нарушении перфузии головного мозга [13]. У таких больных при магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга в T₂-режиме определяются изменения преимущественно в белом веществе, наиболее выраженные в лобных долях, и в меньшей степени – в области подкорковых ядер [13].

Нарушение вегетативной регуляции типично для хронических болезней печени на стадии декомпенсации и характеризуется снижением чувствительности барорецепторов к гипотензии, связанной с этим нарушением вариабельности частоты сердечных сокращений и постуральным головокружением. С вегетативной дисфункцией связывают повышенный риск падений, диспепсические явления (тошноту, чувство раннего насыщения, снижение аппетита), недержание мочи [15–17]. Но если на стадии декомпенсированного цирроза печени вегетативную дисфункцию традиционно объясняют влиянием эндотоксинемии и перераспределения кровотока с развитием гипердинамического типа кровообращения, то при холестатических болезнях печени она регистрируется уже на доцирротической стадии и, вероятно, представляет собой раннюю форму поражения ЦНС [18]. Подчёркивается важность изучения этой проблемы и необходимость специальной оценки вегетативных функций у таких больных [7].

Кожный зуд

При холестатических болезнях печени (в частности, ПБХ) кожный зуд выступает как ранний симптом и в значительной степени снижает качество жизни больных. Выраженность зуда оценивают по визуальной аналоговой шкале, специальной шкале 5D (5 Dimensions) и в разделе шкалы PBC-40 [10, 19].

Происхождение зуда при холестатических болезнях печени в значительной степени связывают с центральной ноцицептивной сенситизацией [20]. Определённую роль в этом могут играть субстанция Р и липофосфатидная кислота, однако наиболее убедительно показано значение повышения тонуса эндогенной опиатной системы, по-видимому, связанное с повышенной продукцией энкефалинов на периферии (в частности, в поражённой печени) [21].

При помощи однофотонной эмиссионной компьютерной томографии и функциональной МРТ показано, что зуд не ассоциируется с активацией сенсорной коры; установлена связь между выраженностью зуда с активностью лимбической системы [20].

Отсутствие прямой связи выраженности зуда с показателями активности процесса в печени может объясняться генетическими особенностями строения μ -опиоидных рецепторов [22] и переносчика органических ионов MRP2, который представлен не только на мембране гепатоцитов, но и в гематоэнцефалическом барьере [23].

Патогенетические механизмы поражения ЦНС

Механизмы поражения ЦНС ещё на доцирротической стадии холестатических болезней могут включать нейровоспаление, дефицит витаминов D и E, влияние вторичного гиперпаратиреоза и повышенного содержания жёлчных кислот в крови.

В экспериментальных моделях холестатических болезней печени показано развитие признаков воспаления в головном мозге – активация микроглии и секреция ею фактора некроза опухоли α (TNF α), экспрессия адгезивных молекул и хемотаксических факторов, привлечение активированных моноцитов [24]. В эксперименте инфузия в головной мозг провоспалительного цитокина IL-1 β в дозе, в норме не вызывающей изменений, провоцирует выраженные двигательные нарушения. Возможно, высокая восприимчивость к провоспалительным влияниям при холестазе лежит в основе не только двигательных нарушений, но и выраженного астенического синдрома [24, 25].

В ряде работ подчёркивается, что на состояние ЦНС оказывают содружественное влияние не только универсальные патофизиологические процессы, присущие заболеваниям печени вообще (воспаление и гипергаммониемия), но и особые нарушения гомеостаза, присущие холестазу – нарушение экскреции марганца (Mn), дефицит жирорастворимых витаминов, повышенная концентрация жёлчных кислот в крови, гиперхолестеринемия [13].

Избыточное накопление Mn в подкорковых ядрах в условиях холестаза можно объяснить снижением выведения этого металла с жёлчью – основного пути экскреции, с другой стороны – интенсивным кровоснабжением этого отдела и повышенным захватом металлов микроглией в условиях нейровоспаления [7, 26]. Mn, как и другие металлы, обладает повышенным тропизмом к дофаминергическим нейронам [7]. При повышении его концентрации отмечается поражение таламуса, скорлупы и головки хвостатого ядра; повышение их парамагнитной активности по данным МРТ визуализируется уже на ранних стадиях болезни [26]. Повышенное содержание Mn в крови и его патологическое отложение в базальных ганглиях при холестатических болезнях (в частности ПБХ) ассоциированы с развитием астенического синдрома и вегетативной дисфункции [18, 27, 28].

Гиповитаминоз D. При заболеваниях печени снижается выработка белков, транспортирующих витамин D (витамин D-связывающего белка и альбумина), нарушается его гидроксирование в печени и повышается катаболизм [29]. При холестазе снижается всасывание витамина D в кишечнике. Частота тяжёлого гиповитаминоза D (с содержанием витамина в сыворотке крови менее 10 нг/мл) при ПБХ достигает 33%, что коррелирует с тяжестью течения болезни [30]. Гиповитаминоз D провоцирует развитие вторичного гиперпаратиреоза, и наоборот.

Витамин D играет чрезвычайно важную роль в регуляции деятельности ЦНС; по сути, он представляет собой нейростероид, взаимодействующий с соответствующим рецептором (vitamin D receptor, VDR) [31–33]. VDR и ферменты метаболизма витамина D локализованы в нейронах и глии тех областей головного мозга, которые участвуют в комплексном планировании, обработке информации и обеспечении мнестической деятельности (в особенности в височной доле, поясной извилине, зрительной коре, таламусе, миндалевидном

теле), а также в клетках Пуркинье [32–34]. Витамин D поддерживает гомеостаз Ca^{2+} в клетках нервной системы благодаря стимуляции выработки кальций-связывающих белков парвальбумина и калбиндина и угнетения функции кальциевых каналов в гиппокампе [36]. Витамин D предотвращает эксайтотоксические реакции, увеличивает запасы восстановленного глутатиона, подавляет индуцибельную NO-синтазу, стимулирует синтез нейротрофических факторов нейротрофина-3 и нейротрофического фактора глиальных клеток [34, 37]. Нейротрофин-3 играет важную роль в поддержании синаптической передачи в гиппокампе; нейротрофический фактор глиальных клеток – в дофаминергической системе [34, 36]. Активный витамин D угнетает экспрессию астроцитами провоспалительных цитокинов и стимулирует образование противовоспалительных цитокинов – интерлейкина-4 и трансформирующего фактора роста [34, 37].

Специфические неврологические проявления гиповитаминоза D в литературе не описаны, однако убедительно показано, что он способствует более тяжёлому течению уже имеющихся неврологических заболеваний [38].

Пониженное содержание витамина D в сыворотке крови ассоциировано с более высокими показателями по шкале депрессии Бека [39], а также с когнитивными нарушениями [37, 40, 41]. Заместительная терапия витамином D при ПБХ способствует уменьшению выраженности астенического синдрома [42]. Важным аспектом является также то, что холекальциферол улучшает функциональное состояние и регенерацию гепатоцитов [43].

Вторичный гиперпаратиреоз. Паратгормон поддерживает превращение витамина D в активную форму – 1,25-дигидроксивитамин D. Вторичный (компенсаторный) гиперпаратиреоз диагностируется при выявлении повышенного уровня паратгормона ($> 6,4$ пмоль/л) при содержании кальция в крови 2,5 ммоль/л и менее и часто обусловлен дефицитом витамина D. Содержание витамина D 30 нг/мл и выше рассматривается как достаточное для предотвращения гиперфункции паращитовидной железы и поддержания адекватного всасывания Ca^{2+} в кишечнике [44].

Повышенный уровень паратгормона выявляется примерно у 30% больных ПБХ [45].

В головном мозге паратгормон взаимодействует с рецепторами паратгормона 2-го типа (parathyroid hormone 2 receptor, PTH2R), которые наиболее плотно представлены в гипоталамусе (в особенности в преоптической области, пери- и паравентрикулярных и дугообразных ядрах) и лимбической системе. Родственный паратгормону тубероинфундибулярный пептид активирует нейроны, вырабатывающие кортикотропин-рилизинг-гормон, а также влияет на выделение других гормонов гипофиза – вазопрессина и соматотропина [46]. Нарушение секреции кортикотропин-рилизинг-гормона может сопровождаться развитием астенического синдрома [47].

Рецепторы паратгормона являются сопряжёнными с G-белками, и взаимодействие их с парагормоном ведёт к повышению внутриклеточной концентрации Ca^{2+} , что, в зависимости от действия других факторов, может провоцировать апоптоз и изменять спонтанную возбудимость нейронов. Предположительно, чрезмерное повышение концентрации Ca^{2+} в клетке способствует нарушению деятельности целых «нейронных ансамблей»,

синхронизации активности нейронов в гамма-диапазоне и нарушению когнитивных функций и способности к обучению [48].

Белок, связанный с паратиреоидным гормоном, и его рецептор широко представлены в нейронах в коре головного мозга, гиппокампе и мозжечке. Этот белок по механизму обратной связи уменьшает приток Ca^{2+} и повышает устойчивость нейронов к эксайтотоксическим реакциям, что, в частности, выражается в уменьшении склонности к судорогам в эксперименте [49].

Гиперпаратиреоз (как первичный, так и вторичный) ассоциирован с развитием когнитивных расстройств вплоть до степени деменции при различных состояниях [50–52]. В пожилом возрасте гиповитаминоз D и вторичный гиперпаратиреоз ассоциированы с прогрессированием психопатологических расстройств и когнитивных нарушений в течение ближайших 5 лет; риск прогрессирования когнитивных расстройств не зависит от возраста, пола, исходных показателей шкал, содержания Ca^{2+} , креатинина и аполипопротеина E в сыворотке крови [53]. При первичном гиперпаратиреозе психоневрологические нарушения носят более грубый характер; помимо выраженных когнитивных расстройств описаны атаксия, межъядерная офтальмоплегия, мышечная слабость, мышечные подергивания, пирамидные симптомы (гиперрефлексия, патологический рефлекс Бабинского), дизартрия, дисфагия, психотические состояния [54, 55]. Неврологические проявления вторичной гиперфункции паращитовидных желёз изучены в меньшей степени, однако у таких больных убедительно показано снижение способности к выполнению несложных в интеллектуальном плане заданий, потенциально обратимого характера [39, 51]. На фоне повышения содержания Ca^{2+} в головном мозге и ухудшения выполнения интеллектуальных заданий, по данным электроэнцефалографии, отмечено увеличение ритма с частотой менее 5 и 7 Гц [56]. Гиперпаратиреоз может способствовать возникновению кожного зуда, что показано при почечной недостаточности [57].

Дефицит витамина E. Наиболее распространённой и изученной формой витамина E является α -токоферол, более длительно сохраняющийся в тканях [58, 59]. Витамин E индуцирует выработку антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы, никотинамиддинуклеотидфосфат-хиноноксидоредуктазы, глутатионпероксидазы) и подавляет свободнорадикальное окисление [59]. Высокое содержание полиненасыщенных жирных кислот в составе мембранных липидов и высокий основной обмен в митохондриях делает нервную ткань особенно уязвимой для оксидантного стресса. Дефицит витамина E сопровождается нарушением когнитивных функций и повреждением клеток Пуркинье мозжечка [60]. В условиях повышения содержания окисленного глутатиона, концентрации Ca^{2+} в клетках и нарушения трансмембранного потенциала в митохондриях витамин E проявляет нейропротекторные свойства [61]. Витамин E подавляет экспрессию гена *PP60*, тирозинкиназный и липоксигеназный каскады, приводящие к гибели нейронов [62], поддерживает нейропластические процессы в гиппокампе, фактора роста нервов, дофаминергическую нейротрансмиссию [59].

Классические неврологические проявления гиповитаминоза E – гипорефлексия, атаксия, глазодвигательные расстройства, миопатия, сужение полей зрения; при тяжёлом гиповитаминозе развиваются слепота и демен-

ция. В эксперименте показано положительное влияние витамина E на память, причём оно проявляется именно в условиях повреждающих воздействий [63, 64].

В качестве биохимического критерия дефицита часто опираются на соотношение «витамин E/общий холестерин»; значение 2,35 мкмоль витамина E/ммоль общего холестерина принято в качестве нижней границы нормы. По этому критерию гиповитаминоз E имеется у 50–64% больных ПБХ и 43% больных с другими холестатическими болезнями [65, 66]. При этом ухудшаются показатели выполнения нейропсихологических тестов [66]. При соотношении содержания витамин E/общий холестерин менее 1,0 мкмоль/ммоль примерно у половины пациентов отмечается сенсомоторная полиневропатия. При тяжёлом дефиците уровень витамина E не достигает нормального даже на фоне парентерального введения витамина E в течение 3 мес [65].

Избыточное содержание жёлчных кислот. Жёлчные кислоты имеют стероидную структуру и могут выступать в роли нейростероидов. В норме они не выявляются в нервной ткани и спинномозговой жидкости. При высоком содержании в крови при холестазах они могут проникать через гематоэнцефалический барьер, проницаемость которого возрастает в условиях поражения печени, путём диффузии или с помощью переносчиков, в частности, апикального натрийзависимого транспортера жёлчных кислот (apical sodium dependent bile acid transporter, ASBT) [67, 68]. Жёлчные кислоты оказывают влияние на астроциты и нейроны за счёт взаимодействия с ядерными фарнезоеидными рецепторами X (FXR) и с сопряжёнными с G-белками рецепторами Такеда 5 (TGR5) [68, 69]. Стимуляция TGR5 сопряжена с активацией аденилатциклазы, повышением внутриклеточной концентрации Ca^{2+} и образованием активных форм кислорода [70]. Помимо этого, жёлчные кислоты могут активировать сфингозин-1-фосфатный рецептор, что стимулирует воспалительную реакцию.

Роль жёлчных кислот в развитии неврологических нарушений изучена недостаточно. Одновременная локализация переносчика жёлчных кислот ASBT и их рецептора FXR в лобной коре указывает, что влияние жёлчных кислот преобладает именно в этих отделах [68]. Блокада сигнального каскада FXR задерживала развитие неврологических симптомов при острой печёночной недостаточности в эксперименте [68, 71]. Некоторые виды жёлчных кислот (холевая, дезоксихолевая и хенодезоксихолевая) угнетают потоки через NMDA-глутаматергические рецепторы, наиболее вероятно – посредством лиганд-зависимых ионных каналов. Другие эффекты высокой концентрации жёлчных кислот связаны с влиянием на нейроэндокринные функции [72]. В частности, они угнетают клиренс глюкокортикоидов в степени, достаточной, чтобы вызвать расстройство функции гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси с угнетением выработки адренокортикотропного гормона; следствием этих нарушений могут быть астенический синдром, патологическая задержка натрия и потеря калия [72].

Таким образом, астенический синдром и кожный зуд можно рассматривать как неврологические проявления, весьма характерные для первичных холестатических болезней печени, развитию которых может способствовать дефицит витаминов D и E и высокое содержание жёлчных кислот в крови. Заслуживает изучения вопрос о связи этих проявлений с признаками печёночной эн-

цефалопатии и закономерностях их прогрессирования. Важным также представляется вопрос о причинах развития вегетативной дисфункции ещё на доцирротической стадии и её влиянии на прогноз.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (п.п. 2-32, 34-36, 38-72 см. REFERENCES)

1. Ивашкин В.Т., Широкова Е.Н. Холестаз: Руководство для врачей. – Москва: СИМК, 2012.
33. Шептулина А.Ф., Широкова Е.Н., Ивашкин В.Т. Ядерные рецепторы в регуляции транспорта и метаболизма желчных кислот. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2013; 23(5): 32–45.
37. Калугев А.В., Еремин К.О., Туохима П. Механизмы нейротропного действия витамина D3. *Биохимия*. 2004; 69(7): 907–911. doi:10.1023/B:BIRY.0000040196.65686.2f

REFERENCES

1. Ivashkin V.T., Shirokova E.N. Cholestasis: A guide for doctors. – Moscow: SIMK, 2012. (in Russian)
2. Goldblatt J., Taylor P.J.S., Lipman T., Prince M., Baragiotta M., Bassendine M.F., James O.F., Jones D.E. et al. The true impact of fatigue in primary biliary cirrhosis: a population study. *Gastroenterology*. 2002; 122: 1235–1241. doi: 10.1053/gast.2002.32993.
3. Newton J.L., Bhala N., Burt J., Jones D.E.J. Characterisation of the associations and impact of symptoms in primary biliary cirrhosis using a disease specific quality of life measure. *Journal of Hepatology*. 2006; 44: 776–782. doi: 10.1016/j.jhep.2005.12.012.
4. Jones E.A., Yurdaydin C. Is fatigue associated with cholestasis mediated by altered central neurotransmission? *Hepatology*. 1997; 25(2): 492–4. doi: 10.1002/hep.510250239.
5. Valko P.O., Bassetti C.L., Bloch K.E., Held U., Baumann C.R. Validation of the Fatigue Severity Scale in a Swiss Cohort. *Sleep*. 2008; 31(11): 1601–1607.
6. Kumar D., Tandon R.K. Fatigue in cholestatic liver disease—a perplexing symptom. *Postgraduate Medicine Journal*. 2002; 78(921): 404–407. doi: 10.1136/pmj.78.921.404.
7. Milkiewicz P., Heathcote E.J. Fatigue in chronic cholestasis. *Gut*. 2004; 53(4): 475–477. doi: 10.1136/gut.2003.025155.
8. Schwartz J.E., Krupp L.B. The measurement of fatigue: a new instrument. *Journal of Psychosomatic Research*. 1993; 37: 753–62. doi: 10.1016/0022-3999(93)90104-N.
9. Prince M.I., James O.F., Holland N.P., Jones D.E. Validation of a fatigue impact score in primary biliary cirrhosis: towards a standard for clinical and trial use. *Journal of Hepatology*. 2000; 32(3): 368–373. doi: 10.1016/S0168-8278(00)80385-2.
10. Jacoby A., Rannard A., Buck D., et al. Development, validation, and evaluation of the PBC-40, a disease specific health related quality of life measure for primary biliary cirrhosis. *Gut*. 2005; 54(11): 1622–1629. doi: 10.1136/gut.2005.065862.
11. Jones D.E. Fatigue in cholestatic liver disease: is it all in the mind? *Journal of Hepatology*. 2007; 46(6): 992–4. doi: 10.1016/j.jhep.2007.03.006.
12. Swain M.G., Le T. Chronic cholestasis in rats induces anhedonia and loss of social interest. *Hepatology*. 1998; 28: 6–10. doi: 10.1002/hep.510280102.
13. Newton J.L., Hollingsworth K.G., Taylor R., El-Sharkawy A.M., Khan Z.U., Pearce R., Sutcliffe K., Okonkwo O., Davidson A., Burt J., Blamire A.M., Jones D. Cognitive impairment in primary biliary cirrhosis: symptom impact and potential etiology. *Hepatology*. 2008; 48(2): 541–9. doi: 10.1002/hep.22371.
14. Newton J.L., Hollingsworth K.G., Taylor R., El-Sharkawy A.M., Khan Z.U., Pearce R., Sutcliffe K., Okonkwo O., Davidson A., Burt J., Blamire A.M., Jones D. Cognitive impairment in primary biliary cirrhosis: symptom impact and potential etiology. *Hepatology*. 2008; 48(2): 541–9. doi: 10.1002/hep.22371.
15. Dyson J.K., Elsharkawy A.M., Lamb C.A., Al-Rifai A., Newton J.L., Jones D.E., Hudson M. Fatigue in primary sclerosing cholangitis is associated with sympathetic over-activity and increased cardiac output. *Liver International*. 2015; 35(5): 1633–41. doi: 10.1111/liv.12709.
16. Frith J., Newton J.L. Autonomic dysfunction in chronic liver disease. *Hepatic Medicine: Evidence and Research*. 2011; 3: 81–87. doi: 10.2147/HMER.S16312.
17. Lhuillier F., Dalmas E.D., Gratadour P.M., Cividjian A.A., Boillot O.C., Quintin L., Viale J.P. Spontaneous baroreflex cardiac sensitivity in end-stage liver disease: effect of liver transplantation. *European Journal of Anaesthesiology*. 2006; 23(5): 426–432. doi: 10.1017/S0265021506000184.
18. Di Stefano C., Milazzo V., Milan A., Veglio F., Maule S. The role of autonomic dysfunction in cirrhotic patients before and after liver transplantation. Review of the literature. *Liver International*. 2016; 36: 1081–1089. doi: 10.1111/liv.13126.
19. Elman S., Hynan L.S., Gabriel V., Mayo M.J. The 5-D itch scale: a new measure of pruritus. *The British Journal of Dermatology*. 2010; 162(3): 587–593. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09586.x.
20. Hegade V.S., Bolier R., Oude Elferink R.P., Beuers U., Kendrick S., Jones D.E. A systematic approach to the management of cholestatic pruritus in primary biliary cirrhosis. *Frontline Gastroenterology*. 2016; 7(3): 158–166. doi: 10.1136/flgastro-2015-100618.
21. Carstens E., Akiyama T., editors. Itch: Mechanisms and Treatment. Boca Raton (Florida): CRC Press/Taylor & Francis; 2014.
22. Oslin D. W., Berrettini W., Kranzler H. R., Pettinati H., Gelernter J., Volpicelli J. R., O'Brien C. P. A functional polymorphism of the mu-opioid receptor gene is associated with naltrexone response in alcohol-dependent patients. *Neuropsychopharmacology*. 2003; 28(8): 1546–1552. doi: 10.1038/sj.npp.1300219.
23. Floreani A., Carderi I., Variola A., Rizzotto E. R., Nicol J., Bergasa N. V. A novel multidrug-resistance protein 2 gene mutation identifies a subgroup of patients with primary biliary cirrhosis and pruritus. *Hepatology*. 2006; 43(5): 1152–1154. doi: 10.1002/hep.21165.
24. Kerfoot S/M, D'Mello C., Nguyen H., Ajubor N.N., Kupes P., Lee T., Le T., Swain M.G. TNF-alpha secreting monocytes are recruited into the brain of cholestatic mice. *Hepatology*. 2006; 43: 154–162. doi: 10.1002/hep.21003.
25. Swain M.G., Beck P., Rioux K., Le T. Augmented interleukin-1 beta induced depression of locomotor activity in cholestatic rats. *Hepatology*. 1998; 28: 1561–1565. doi: 10.1002/hep.510280616.
26. Grover V.P.B., Southern L., Dyson J.K., Kim J.U., Crossey M.M., Wylezinska-Arridge M., Patel N., Fitzpatrick J.A., Bak-Bol A., Waldman A.D., Alexander G.J., Mells G.F., Chapman R.W., Jones D.E., Taylor-Robinson S.D. Early primary biliary cholangitis is characterised by brain abnormalities on cerebral magnetic resonance imaging. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2016; 44(9): 936–945. doi: 10.1111/apt.13797.
27. Hajiasgharzadeh K., Baradaran B. Cholinergic Anti-Inflammatory Pathway and the Liver. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*. 2017; 7(4): 507–513. doi: 10.15171/apb.2017.063.
28. Forton D., Patel N., Prince M., Oatridge A., Hamilton G., Goldblatt J., Allsop J.M., Hajnal J.V., Thomas H.C., Bassendine M., Jones D.E., Taylor-Robinson S.D. Fatigue and primary biliary cirrhosis: association of globus pallidus magnetization transfer ratio measurements with fatigue severity and blood manganese levels. *Gut*. 2004; 53: 587–592. doi: 10.1136/gut.2003.016766.
29. Konstantakis C., Tselekouni P., Kalafateli M., Triantos C. Vitamin D deficiency in patients with liver cirrhosis. *Annals of Gastroenterology: Quarterly Publication of the Hellenic Society of Gastroenterology*. 2016; 29(3): 297–306. doi: 10.20524/aog.2016.0037.
30. Agmon-Levin N., Kopilov R., Selmi C., Nussinovitch U., Sánchez-Castañón M., López-Hoyos M., Amital H., Kivity S., Gershwin E.M., Shoenfeld Y. Vitamin D in primary biliary cirrhosis, a plausible marker of advanced disease. *Immunologic Research*. 2015; 61(1–2): 141–6. doi: 10.1007/s12026-014-8594-0.
31. Cui X., Gooch H., Petty A., McGrath J.J., Eyles D. Vitamin D and the brain: Genomic and non-genomic actions. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2017; 453: 131–143. doi: 10.1016/j.mce.2017.05.035.
32. Di Somma C., Scarano E., Barrea L., Zhukouskaya V.V., Savastano S., Mele C., Scacchi M., Aimaretti G., Colao A., Marzullo P. Vitamin D and Neurological Diseases: An Endocrine View. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017; 18(11): 2482. doi:10.3390/ijms18112482.

33. Sheptulina A.F., Shirokova E.N., Ivashkin V.T. Nuclear receptors in the regulation of bile acid transport and metabolism. *Rossiiskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii i koloproktologii*. 2013; 23(5): 32-45. (in Russian)
34. Buell JS, Dawson-Hughes B. Vitamin D and Neurocognitive Dysfunction: Preventing "D"ecline? *Molecular aspects of medicine*. 2008; 29(6): 415-422. doi: 10.1016/j.mam.2008.05.001.
35. Eyles DW, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath JJ. Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain. *Journal of Chemical Neuroanatomy*. 2005; 29(1): 21-30. doi: 10.1016/j.jchemneu.2004.08.006.
36. Garcion E, Wion-Barbot N, Montero-Menei CN, Berger F, Wion D. New clues about vitamin D functions in the nervous system. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2002; 13: 100-105. doi: 10.1016/S1043-2760(01)00547-1.
37. Kaluev A.V., Eremin K.O., Tuohimäki P. Mechanisms of neuroprotective action of vitamin D3. *Biohimiya*. 2004; 69(7): 907-911. doi: 10.1023/B:BIRY.0000040196.65686.2f (in Russian)
38. Mpandzou G., Ait Ben Haddou E., Regragui W., Benomar A., Yahyaoui M. Vitamin D deficiency and its role in neurological conditions: A review. *Revue Neurologique*. 2016; 172(2): 109-22. doi: 10.1016/j.neurol.2015.11.005.
39. Jorde R., Waterloo K., Saleh F., Haug E., Svartberg J. Neuropsychological function in relation to serum parathyroid hormone and serum 25-hydroxyvitamin D levels. The Tromsø study. *Journal of Neurology*. 2006; 253(4): 464-70. doi: 10.1007/s00415-005-0027-5.
40. Balion C., Griffith L. E., Striffler L., Henderson M., Patterson C., Heckman G., Llewellyn D.J., Raina P. Vitamin D, cognition, and dementia: A systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2012; 79(13): 1397-1405. doi: 10.1212/WNL.0b013e31826c197f.
41. Annweiler C. Vitamin D in dementia prevention. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2016; 1367(1): 57-63. doi: 10.1111/nyas.13058.
42. Al-Harthy N., Kumagi T., Coltescu C., Hirschfeld G. M. The specificity of fatigue in primary biliary cirrhosis: evaluation of a large clinic practice. *Hepatology*. 2010; 52(2): 562-70. doi: 10.1002/hep.23683.
43. Wahsh E., Abu-Elsaad N., El-Karef A., Ibrahim T. The vitamin D receptor agonist, calcipotriol, modulates fibrogenic pathways mitigating liver fibrosis in vivo: An experimental study. *European Journal of Pharmacology*. 2016; 789: 362-369. doi: 10.1016/j.ejphar.2016.07.052.
44. Pappa H.M., Bern E., Kamin D., Grand R.J. Vitamin D Status in Gastrointestinal and Liver Disease. *Current opinion in gastroenterology*. 2008; 24(2): 176-183. doi: 10.1097/MOG.0b013e3282f4d2f3.
45. Fonseca V., Epstein O., Gill D.S., Menon R.K., Thomas M., McIntyre N., Dandona P. Hyperparathyroidism and low serum osteocalcin despite vitamin D replacement in primary biliary cirrhosis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1987; 64(5): 873-877. doi: 10.1210/jcem-64-5-873.
46. Dobolyi A., Dimitrov E., Palkovits M., Usdin T.B. The Neuroendocrine Functions of the Parathyroid Hormone 2 Receptor. *Frontiers in Endocrinology*. 2012; 3: 121. doi: 10.3389/fendo.2012.00121.
47. Jones E.A. Fatigue associated with chronic liver disease: a riddle wrapped in a mystery inside an enigma. *Hepatology*. 1995; 22(5): 1606-8. doi: 10.1002/hep.1840220538.
48. Toescu E.C., Vreugdenhil M. Calcium and normal brain ageing. *Cell Calcium*. 2010; 47(2): 158-64. doi: 10.1016/j.ceca.2009.11.013.
49. Chatterjee O., Nakchbandi I.A., Philbrick W.M., Dreyer B.E., Zhang J.P., Kaczmarek L.K., Brines M.L., Broadus A.E. Endogenous parathyroid hormone-related protein functions as a neuroprotective agent. *Brain Research*. 2002; 930(1-2): 58-66. doi: 10.1016/S0006-8993(01)03407-2.
50. Lourida I., Thompson-Coon J., Dickens C.M., Lourida I., Thompson-Coon J., Dickens C.M., Soni M., Kuźma E., Kos K., Llewellyn D.J. Parathyroid Hormone, Cognitive Function and Dementia: A Systematic Review. *PLoS ONE*. 2015; 10(5): e0127574. doi: 10.1371/journal.pone.0127574.
51. Chou F-F., Chen J-B., Hsieh K-C., Liou C-W. Cognitive changes after parathyroidectomy in patients with secondary hyperparathyroidism. *Surgery*. 2008; 143(4): 526-532. doi: 10.1016/j.surg.2007.11.019.
52. Yu N., Donnan P.T., Flynn R.W., Murphy M.J., Smith D., Rudman A., Leese G.P. Increased mortality and morbidity in mild primary hyperparathyroid patients. The Parathyroid Epidemiology and Audit Research Study (PEARS). *Clinical Endocrinology*. 2010; 73(1): 30-34. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03766.x.
53. Björkman M.P., Sorva A.J., Tilvis R.S. Does elevated parathyroid hormone concentration predict cognitive decline in older people? *Aging Clinical and Experience Research*. 2010; 22(2): 164-9. doi: 10.3275/6626.
54. Babinska D., Barczynski M., Stefaniak T., Oseka T., Babinska A., Babinski D., Sworczak K., Lachiński A.J., Nowak W., Sledziński Z. Evaluation of selected cognitive functions before and after surgery for primary hyperparathyroidism. *Langenbeck Archive Surgery*. 2012; 397(5): 825-831. doi: 10.1007/s00423-011-0885-5.
55. Patten B.M., Pages M. Severe neurological disease associated with hyperparathyroidism. *Annals Neurology*. 1984; 15(5): 453-456. doi: 10.1002/ana.410150509.
56. Cogan M.G., Covey C.M., Arief A.I., Wisniewski A., Clark O.H., Lazarowitz V., Leach W. Central nervous system manifestations of hyperparathyroidism. *American Journal of Medicine*. 1978; 65(6): 963-70. doi: 10.1016/0002-9343(78)90748-9.
57. Combs S.A., Teixeira J.P., Germain M.J. Pruritus in Kidney Disease. *Seminars in nephrology*. 2015; 35(4): 383-391. doi: 10.1016/j.semnephrol.2015.06.009.
58. Sheppard A.J., Pennington J.A.T., Weihrauch J.L. Analysis and distribution of vitamin E in vegetable oils and foods. In: Packer L., Fuchs J., editors. *Vitamin E in health and disease*. Marcel Dekker, Inc.; New York: 1993:9-31.
59. Boccardi V., Baroni M., Mangialasche F., Mecocci P. Vitamin E family: Role in the pathogenesis and treatment of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*. 2016; 2(3): 182-191. doi: 10.1016/j.trci.2016.08.002.
60. Ulatowski L., Parker R., Warrier G., Sultana R., Butterfield D.A., Manor D. Vitamin E is essential for Purkinje neuron integrity. *Neuroscience*. 2014; 260: 120-129. doi: 10.1016/j.neuroscience.2013.12.001.
61. Khanna S., Roy S., Parinandi N.L., Maurer M., Sen C.K. Characterization of the potent neuroprotective properties of the natural vitamin E alpha-tocotrienol. *Journal of Neurochemistry*. 2006; 98(5): 1474-86. doi: 10.1111/j.1471-4159.2006.04000.x.
62. Sen C.K., Khanna S., Roy S., Packer L. Molecular basis of vitamin E action. Tocotrienol potentially inhibits glutamate-induced pp60(c-Src) kinase activation and death of HT4 neuronal cells. *Journal of Biological Chemistry*. 2000; 275(17): 13049-55. doi: 10.1074/jbc.275.17.13049.
63. Takatsu H., Owada K., Abe K., Nakano M., Urano S. Effect of vitamin E on learning and memory deficit in aged rats. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*. 2009; 55: 389-93. doi: 10.3177/jnsv.55.389.
64. Alzoubi K.H., Khabour O.F., Rashid B.A., Damaj I.M., Salah H.A. The neuroprotective effect of vitamin E on chronic sleep deprivation-induced memory impairment: the role of oxidative stress. *Behavioural Brain Research*. 2012; 226(1): 205-10. doi: 10.1016/j.bbr.2011.09.017.
65. Jeffrey G.P., Muller D.P., Burroughs A.K., Matthews S., Kemp C., Epstein O., Metcalfe T.A., Southam E., Tazir-Melboucy M., Thomas P.K., McIntyre N. Vitamin E deficiency and its clinical significance in adults with primary biliary cirrhosis and other forms of chronic liver disease. *J Hepatology*. 1987; 4(3): 307-317. doi: 10.1016/S0168-8278(87)80539-1.
66. Arria A.M., Tarter R.E., Warty V., Van Thiel D.H. Vitamin E deficiency and psychomotor dysfunction in adults with primary biliary cirrhosis. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1990; 52(2): 383-90. doi: 10.1093/ajcn/52.2.383.
67. Choudhuri S., Cherrington N.J., Li N., Klaassen C.D. Constitutive expression of various xenobiotic and endobiotic transporter mRNAs in the choroid plexus of rats. *Drug Metabolism and Disposition*. 2003; 31: 1337-1345. doi: 10.1124/dmd.31.11.1337.
68. McMillin M., Frampton G., Quinn M., Ashfaq S., de los Santos M 3rd, Grant S., DeMorrow S. Bile Acid Signaling Is Involved in the Neurological Decline in a Murine Model of Acute Liver Failure. *The American Journal of Pathology*. 2016; 186(2): 312-323. doi: 10.1016/j.ajpath.2015.10.005.
69. Mertens K.L., Kalsbeek A., Soeters M.R., Eggink H.M. Bile Acid Signaling Pathways from the Enterohepatic Circulation to the Cen-

Обзоры

- tral Nervous System. *Frontiers in Neuroscience*. 2017; 11: 617. doi: 10.3389/fnins.2017.00617.
70. Keitel V., Gorg B., Bidmon H.J., Zemtsova I., Spomer L., Zilles K., Haussinger D. The bile acid receptor TGR5 (Gpbar-1) acts as a neurosteroid receptor in brain. *Glia*. 2010; 58: 1794–1805. doi: 10.1002/glia.21049.
71. McMillin M., DeMorrow S. Effects of bile acids on neurological function and disease. *The FASEB Journal*. 2016; 30(11): 3658–3668. doi: 10.1096/fj.201600275R.
72. McNeilly A.D., Macfarlane D.P., O’Flaherty E., et al. Bile acids modulate glucocorticoid metabolism and the hypothalamic–pituitary–adrenal axis in obstructive jaundice. *Journal of Hepatology*. 2010; 52(5): 705–711. doi: 10.1016/j.jhep.2009.10.037.

Поступила 31.05.18
Принята к печати 26.06.18