

УДК: 616.36-008.811:616.8

## ИЗМЕНЕНИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ХОЛЕСТАЗЕ

С.В. Емельянчик, доцент, к.м.н.; С.М. Зиматкин\*, профессор, д.б.н.

УО «Гродненский государственный университет имени Янки Купалы»,

\*УО «Гродненский государственный медицинский университет»,

Межуниверситетская лаборатория «Биомед»

*В обзоре обобщены данные мировой литературы об изменениях в нервной системе при подпеченочном холестазае в экспериментальных и клинических условиях.*

**Ключевые слова:** холестаз, нервная система.

*In the review the world literature data on the changes in the nervous system following subhepatic cholestasis in experimental and clinical conditions are summarized.*

**Key words:** cholestasis, nervous system.

Первым, кто обратил внимание на взаимосвязь патологии печени и головного мозга, был ирландский доктор Griffin. Он в 1834 году впервые описал гепатоцеребральную недостаточность как следствие механической желтухи у четырех больных Дублинской больницы; два случая закончились летально [3]. В 1883 году один из основоположников немецкой неврологии врач-исследователь К. Westphal описал два случая болезни с поражением печени и головного мозга [30]. Новая нозологическая единица получила название «псевдо-склероз Вестфала». В России первая работа по этому заболеванию принадлежит В.В. Люстрицкому [10]. Детальное патологоанатомическое описание так называемой к тому времени «прогрессивной лентикулярной дегенерации» появилась только через четыре года и принадлежит Альцгеймеру и Хесслину. В это же время появляются обстоятельные работы [31, 32, 33], и в дальнейшем это заболевание получает другое название – гепато-лентикулярная дегенерация, гепато-церебральная дистрофия [9] или болезнь Вильсона, или Вильсона-Коновалова.

Дальнейшее исследование данной болезни связано с именем советского ученого Н.В. Коновалова, который с 1926 по 1959 год, кропотливо собирал все случаи описания в мире и сравнивал их с собственными наблюдениями. Он пришел к выводу, что при некоторых заболеваниях печени, таких как гепатохолецистит, затянувшиеся токсические дистрофии, цирроз печени, рак печени, тромбоз воротной вены приводят к клинической картине нервных расстройств, причем они по симптоматике отличаются от той, которая имеет место при гепато-лентикулярной дегенерации [9, с.519].

Еще в 1959 г. Я.В. Ганиткевич [4] в своей работе указал, что кратковременная задержка желчи в организме у экспериментальных животных (собак) сказывается на сложных процессах анализа и синтеза в коре головного мозга. Несколько слабее страдают элементарные процессы условно-рефлекторной деятельности. При длительном холестазае аналитико-синтетическая деятельность коры головного мозга значительно нарушается. При потере желчи организмом анализ и синтез комплексных раздражителей ослабевает, а простые элементарные раздражители не вызывают условных рефлексов. В своих последующих работах [6, 7] он указывает на повышение при холестазае возбудимости коры больших полушарий с явлениями раз-

дражительной слабости. При этом наблюдается краткосрочное усиление электрической активности симпатических и блуждающих нервов. При более длительном холестазае происходит ослабление процессов коркового возбуждения и торможения, снижения электрической активности вегетативной нервной системы. Возбудимость нервно-мышечного аппарата (скорость аккомодации) также снижается. Это сказывается на деятельности желчного пузыря: происходит ослабление поступления интерацептивных импульсов с его стенок [5, 12].

Был исследован обмен микроэлементов в ткани головного мозга у собак на 3, 8, 16-е сутки после перевязки желчного протока [16]. Показано, что на третьи сутки имеет место некоторое снижение содержания марганца, кремния, алюминия, титана и меди. Затем происходит их увеличение, и к 16-ым суткам эта разница составляет от 1,5 до 3 раз по сравнению с контрольными животными. При этом алюминий, марганец и медь выводятся из организма преимущественно с желчью, а кремний и титан – с мочой. На нарушение морфофункциональных показателей интрамурального нервного аппарата желчного пузыря при механической желтухе у собак на 3, 7 и 14-е сутки указывают [17]. При этом имеют место нарушения дистрофического и реактивного характера на фоне усиления активности АТФ-азы во всех нервных структурах. На вовлечение в патологический процесс головного мозга при механической желтухе в эксперименте на животных указывают и другие авторы [8].

При детальном морфологическом исследовании изменений в структурах головного мозга у собак при экспериментальном холестазае в нервных клетках (перикарионах) обнаружены простая атрофия, пикноз ядер, нейронофагия и ячеистая структура нейроплазмы (цитоплазмы) [21]. Через 7 дней после холестаза эти изменения наблюдали в базальных ганглиях, скорлупе (putamen) и красном ядре (red nucleus), а уже через 13 дней они распространялись на таламус, мозговую кору и черную субстанцию (substantia nigra). При создании условий декомпрессии после 7 дней стаза желчи эти морфологические изменения были меньше, чем у недекомпрессированных животных. Автором был сделан вывод, что при механическом препятствии оттоку желчи необходимо как можно раньше производить декомпрессию, только тогда можно свести к минимуму изменения в нервных клетках мозга [21].

В клинической практике отмечено, что холемическая и печеночная интоксикация оказывают сильное угнетающее действие на центральную нервную систему. Происходит истощение нервных элементов и нарушение подвижности основных процессов возбуждения и торможения, что приводит к нарушению нормального функционирования высших вегетативных центров. При продолжении токсикоза могут развиваться морфологические изменения в ткани головного и спинного мозга [11]. У больных с механической желтухой в 90% случаев наблюдаются неврологические симптомы, а в 80% – симптомы диффузного поражения головного мозга, проявляющиеся в виде рефлексов орального автоматизма. Электроэнцефалографическое исследование подтверждает диффузный характер изменений при отсутствии очаговых нарушений головного мозга. Значительное место у таких больных занимают поражения периферических нервов – полинейропатии [14].

При холестазах у людей имеет место выпадение нормальных рефлексов с рецепторов органов гепатобилиарной зоны и сильная патологическая импульсация с тех же рецепторов, причиной которых является желчная гипертензия и прекращение поступления желчи в кишечник. При этом происходит изменение нормальных кортико-висцеральных и висцеро-кортикальных рефлекторных взаимосвязей [11].

Механическая желтуха у людей от 1 до 2,5 месяцев может сопровождаться не только поражением головного, но и спинного мозга и периферических нервов [18]. Неврологические расстройства при этом проявляются в виде: 1) неврастенического синдрома (гипостения, общая слабость, апатия, адинамия, сильная утомляемость, заторможенность, пассивность). У таких больных людей, как правило, отмечаются жалобы на головные боли, тяжесть в голове, головокружение, бессонницу ночью и сонливость днем. Имеет место психическая истощаемость, т.е. неспособность к длительному сосредоточению внимания; 2) синдрома энцефалопатии: нарушение черепно-мозговой иннервации – недостаточность конвергенции, анизокория, нистагм, центральный парез лицевого нерва, а также анизорефлексия, стопные и кистевые патологические рефлексы; 3) синдрома энцефаломиелопатии – помимо церебральных расстройств имеют место симптомы поражения спинного мозга: нижние парализованные центрального или периферического генеза с изменением мышечного тонуса и сухожильных рефлексов, нарушения чувствительности проводникового типа; 4) синдрома полинейропатии в виде сенсорной или сенсомоторной формы: нарушение чувствительности в дистальных отделах конечностей по типу «перчаток» и «носов», акроцианоз, похолодание кистей и стоп [13].

При гистологическом исследовании центральной нервной системы у людей, погибших от механической желтухи, установлено несколько патоморфологических комплексов: 1) токсико-гипоксические изменения нервных клеток и нейроглии; 2) органические изменения сосудистой стенки; 3) функциональное нарушение кровотока; 4) ликвородинамические расстройства. Эти процессы носят диффузный характер. Наиболее сильные из-

менения отмечены в хвостатом и чечевицеобразном ядрах, зрительном бугре, продолговатом мозге, мозжечке и коре больших полушарий – особенно в II и III слоях. В нервных клетках отмечено набухание, локальный и тотальный хроматолит в сочетании с гиперхромией, перинуклеарная гидропическая дистрофия. В клетках коры имели место очаги выпадения нервных клеток с нарушением цитоархитектоники. В клетках подкорковых структур выявлена гиперимпрегнация и фрагментация внутриклеточных нейрофибрилл, перегрузка липофусцином. Отмечен сателлитоз и в отдельных случаях – явления нейронофагии. Имели место изменения астроцитарной глии. Здесь обнаружены увеличение размеров, набухание, изменение формы ядер, гнездное их расположение, когда выявляются только одни ядра астроцитов [11].

Депрессивное влияние на ЦНС холестаза, а также и другие проявления холемии (гипотония, брадикардия, кожный зуд), связывают с действием на структуры головного мозга в основном повышенного содержания желчных кислот [1].

Было установлено, что уменьшение двигательной активности типа недомогания и летаргии у крыс с холестазом, связано с увеличенным содержанием интерлейкина-1b в головном мозге. Так, введение интерлейкина-1b у контрольных крыс приводило к незначительному снижению двигательной активности, в то время как у холестатических животных этот эффект был очень сильный. Авторы делают вывод, что усиленная центральная реактивность к интерлейкину-1b при холестазах может хотя бы частично объяснить проявление неврастенических симптомов и за данные эффекты ответственна активация нейронов в составе гипоталамического паравентрикулярного ядра [28, 29].

Установлено, что у холестатических крыс нарушается продукция кортикотропин-релизинг фактора в гипоталамусе, что является одной из причин уменьшения двигательной активности у данного рода экспериментальных животных. Результаты проверены и подтверждены применением антагонистов к рецепторам кортикотропин-релизинг фактора и рецепторам кортикотропин-релизинг фактора I типа (астрессин и NBI-27941 соответственно) [20].

У холестатических крыс отмечено снижение потребления пищи через 2 дня после операции на 20% по сравнению с контрольной группой. Через 4 дня этого эффекта уже не наблюдали. При введении после операции перевязки общего желчного протока на 2, 4 и 7-е сутки нейропептида U в мозговые желудочки установлено, по наличию Fos-белка как маркера генной нейронной активности, что снижение аппетита связано не с повреждением рецепторов к нейропептиду U в гипоталамусе или активацией нейронов в паравентрикулярных ядрах, а снижением количества самого нейропептида U [26].

Патология печени может сопровождаться нарушением структуры нервных стволов, в том числе их ветвей, идущих к внутренним органам с развитием патологических висцеро-висцеральных связей [2]. Так, патология желчевыделительной системы сопровождается плече-лопаточным периартрозом. Данная связь установлена на основе па-



тобиомеханических изменений в опорно-двигательной системе и закономерностей формирования миофасциального триггерного пункта [15]. Установлено, что холестаза у крыс предотвращает развитие иммуноиндуцированного артрита. Введение антагониста рецепторов глюкокортикоидных гормонов приводило у таких животных к артриту тяжелой формы. Сделан вывод, что у крыс с холестазом повышение содержания в крови глюкокортикоидов приводит к относительному состоянию иммуносупрессии [27].

Гипотеза, что именно задержка в организме, а именно в тканевой жидкости кожи, желчных кислот у больных с хроническими холестатическими заболеваниями печени, приводящая к возникновению кожного зуда, в последние годы подвержена сомнению. Имеются данные об участии опиоидной системы головного мозга в данном процессе. Установлено, что у такой категории больных происходит накопление эндогенных лигандов опиоидных агонистов (в частности – энкефалинов), приводящее к возникновению синдрома хронической стимуляции опиоидных рецепторов. Применяя антагонисты опиоидных рецепторов, авторы добивались уменьшения кожного зуда у такой категории больных [22]. Улучшение состояния таких больных было отмечено и при введении ондастерона. Было предположено, что в эти процессы вовлекается серотонинергическая нейротрансмиссерная система мозга [24, 25]. Хотя те же авторы делают вывод, что значение серотонинергической нейротрансмиссерной системы велико, но значение опиоидной системы головного мозга в процессах (симптомах), возникающих при холестазе, всё же больше [23]. При этом происходит увеличение в среднем мозге у крыс соматодендритических серотониновых (5-НТ1А) рецепторов, играющих центральную ингибирующую роль в регуляции серотонинергической нейротрансмиссерной системы [19].

Таким образом, холестатические состояния отрицательно сказываются на структуре и функции всех отделов нервной системы, причем, чем длительнее холестаза, тем сильнее повреждение в структурах (нейронах и нейроглии) и более выражена неврологическая симптоматика. В патогенезе этих нарушений важную роль играют центральные нейротрансмиссерные механизмы. Своевременная декомпрессия желчевыводящих путей значительно уменьшает выраженность этих морфо-функциональных изменений нервной системы.

### Литература

1. Андрейман Л.А., Померанц О.Г., Квицинская Е.А. и др. Уровень желчных кислот в сыворотке крови при лечении механической желтухи методом гемосорбции // – Клиническая медицина – 1983 – Т. 61, № 7 – С. 74–77.
2. Байманов В.Н. Структурно-функциональные изменения в периферических нервах овцы при патологии печени // Ветеринария – 1995 – № 3 – С. 40–44.
3. Гальперин Э. И., Семендяева М.И., Неклюдова Е.А. Недостаточность печени – М.: Медицина. 1978. – 328с.
4. Ганиткевич Я.В. Влияние задержки и потерь желчи на аналитико-синтетическую деятельность коры головного мозга // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова – 1959 – Т. 9, № 5 – С. 690–700.
5. Ганиткевич Я.В. Особливості інтерцептивних впливів з жовчного міхура на діяльність кори головного мозку в умовах затримки і втраги жовчі // Фізіологічний журнал (Київ) – 1963 – Т. 9, № 2 – С. 197–201.
6. Ганиткевич Я.В. Поверхностно-активные вещества организма и их изменения при нарушении желчевыделения // Физиология и патология пищеварения (Краткие сообщения) Львов, 1965. С. 41–44.
7. Ганиткевич Я.В. Значение желчи для деятельности нервной системы // Физиология пищеварения: тез. докл. 9 конф., посвящ. 50-летию ВОСР. Часть 1. 29 сентября–5 октября 1967 – Одесса, 1967 – С. 58–59.
8. Калаченко И.И., Васильчук Ю.М. Экскреция катехоламинов при механической желтухе в эксперименте // Клиническая хирургия – 1973 – № 2 – С. 12–16.
9. Коновалов Н.В. Генато-церебральная дистрофия – М.: Медгиз, 1960. – 556 с.
10. Люстрицкий В.В. О псевдосклерозе // Обзор психиатрии – 1908 – № 6 – С. 344–353.
11. Мартынов Ю.С., Малкова Е.В., Проскурин В.В. Холестатическая токсико-сосудистая энцефалопатия и энцефаломиелопатия // Журнал невропатологии и психиатрии – 1987 – Т. 87, № 11 – С. 1640–1646.
12. Питык Н.И., Ганиткевич Я.В. К характеристике функционального состояния нервно-мышечного аппарата при механической желтухе // Пат. физиол. и экпер. терапия. – 1968 – Т. 12, № 1 – С. 81–83.
13. Проскурин В.В. Неврологические расстройства при механической желтухе // Советская медицина. – 1988 – № 4 – С. 115–118.
14. Сазонов А.М., Эндер Л.А., Субматов Л.А. и др. Гемосорбция в комплексном лечении обтурационных поражений желчевыводящих путей // Хирургия – 1983 – № 8 – С. 22–27.
15. Скоробогач М.И., Лиев А.А., Переврзев В.Н. Роль патологии желчевыводящих путей в развитии плече-лопаточного периартроза // Соврем. пробл. неврол., нейрохирургии и пограничной психиатрии: (нейроангиол., нейротравматол. и некоторые вопр. нейровертебрал. и нейроонкологии): сб. науч. тр. I Конгр. неврологов, нейрохирургов, психотерапевтов и клин. нейропсихологов Юга России, Ставрополь, (1998). – Ставрополь, 1998. – Т. 1 – С. 326–328.
16. Сорока В.Р. Действие перевязки желчного протока на обмен микроэлементов в организме // Архив патологии – 1965 – № 9 – С. 58–60.
17. Шевченко В.С., Дубинин С.И. Функционально-морфологическая оценка интрамурального нервного аппарата желчного пузыря при механической желтухе в эксперименте // Эксперим. морфология: матер. науч. конф., посвящ. 90-летию со дня рождения чл.-корр. АМН СССР проф. Б.В. Огнева. Москва, 1991 (центр. ин-т усовершенствования врачей). – Москва, 1991. – С. 110–113.
18. Эдер Л.А., Гинзбург Д.А., Лагутина Г.С., Морозова Н.Р. Нейрофизиологическая оценка эффективности гемосорбции при механической желтухе // Хирургия – 1984 – № 11 – С. 31–35.
19. Burak K.W., Le T., Swain M.G. Increased midbrain 5-HT1A receptor number and responsiveness in cholestatic rats // Brain Res. – 2001 – Vol. 892, № 2 – P. 376–379.
20. Burak K.W., Le T., Swain M.G. Increased sensitivity to the locomotor-activating effects of corticotropin-releasing hormone in cholestatic rats. // Gastroenterology – 2002 – Vol. 122, № 3 – P. 681–688.
21. Furukawa Y. Histological changes in the brain due to experimental obstructive jaundice // Nippon-Geka-Gakkai-Zasshi – 1991 – Vol. 92, № 1 – P. 37–45.
22. Jones E.A., Bergasa N.V. Hypothesis. The pruritus of cholestasis: from bile acids to opiate agonists // Hepatology – 1990 – Vol. 11, № 5 – С. 884–887.
23. Jones E.A., Bergasa N.V. The pathogenesis and treatment of pruritus and fatigue in patients with PBC. // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 1999 – Vol. 11, № 6 – P. 623–631.
24. Jones E.A., Bergasa N.V. Evolving concepts of the pathogenesis and treatment of the pruritus of cholestasis // Can J Gastroenterol. – 2000. – Vol. 14, № 1 – P. 33–40.
25. Jones E.A., Dekker L.R. Florid opioid withdrawal-like reaction precipitated by naltrexone in a patient with chronic cholestasis // Gastroenterology – 2000. – Vol. 118, № 2 – P. 431–432.
26. Rioux K.P., Le T., Swain M.G. Decreased orexigenic response to neuropeptide Y in rats with obstructive cholestasis // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. – 2001 – Vol. 280, № 3 – P. G449–456.
27. Swain M.G., Maric M. Prevention of immune-mediated arthritis in cholestatic rats: involvement of endogenous glucocorticoids // Gastroenterology – 1994 – Vol. 107, № 5 – P. 1469–1474.
28. Swain M.G., Maric M. Impaired stress and interleukin-1-beta-induced hypothalamic expression of the neuronal activation marker FOS in cholestatic rats // Hepatology – 1996. – Vol. 24, № 4 – P. 914–918.
29. Swain M.G., Beck P., Rioux K., Le T. Augmented interleukin-1beta-induced depression of locomotor activity in cholestatic rats // Hepatology – 1998. – Vol. 28, № 6 – P. 1561–1565.
30. Westphal C. Veber eine dem Bilde der cerebrosinalen grauen Degeneration ähnliche Erkrankung // Arch. Psych. – 1883 – Vol. 14 – P. 87–134.
31. Wilson A. Progressive lenticular degeneration // Brain – 1912 – Vol. 34 – P. 295.
32. Wilson A. Progressive lenticular degeneration. A familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver // Lancet – 1912 – № 17. – P. 1115.
33. Wilson A. Progressive Linsekerr degeneration // Handb. d. Neurologie von Levandowsky – 1914 – Bd. 5 – P. 950–990.