



WWW.RNMOT.RU

WWW.THERAPY-JOURNAL.RU

ТЕРАПИЯ

THERAPY

В НОМЕРЕ:

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

«СОВРЕМЕННОМУ ВРАЧУ-ТЕРАПЕВТУ ДЛЯ УВЕРЕННОГО И КОМПЕТЕНТНОГО ВЫПОЛНЕНИЯ СВОИХ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ И ДОЛЖНОСТНЫХ ОБЯЗАННОСТЕЙ НЕОБХОДИМО ОБЛАДАТЬ БОЛЬШИМ БАГАЖОМ ТЕОРЕТИЧЕСКИХ И ПРАКТИЧЕСКИХ ЗНАНИЙ И ПОСТОЯННО СОВЕРШЕНСТВОВАТЬ ИХ ПУТЕМ РЕАЛИЗАЦИИ ВОЗМОЖНОСТЕЙ НЕПРЕРЫВНОГО МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ».

Л.В. ТАРАСОВА,

*д.м.н., зав. кафедрой факультетской
и госпитальной терапии
ЧГУ им. И.Н. Ульянова,
руководитель Республиканского
гастроэнтерологического центра РКБ,
главный внештатный терапевт,
гастроэнтеролог МЗ Чувашской республики,
член Президиума РНМОТ*

- ИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ
- ГЕПАТОЛОГИЯ
- НЕФРОЛОГИЯ
- КАРДИОЛОГИЯ
- НЕВРОЛОГИЯ
- РЕВМАТОЛОГИЯ
- ЭНДОКРИНОЛОГИЯ
- ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

MAIN ISSUE:

GASTROENTEROLOGY

«MODERN GENERAL PRACTITIONER, IN ORDER TO CARRY OUT HIS PROFESSIONAL AND OFFICIAL DUTIES WITH CONFIDENCE AND COMPETENCE, NEEDS TO POSSESS A GOOD WEALTH OF THEORETICAL AND PRACTICAL KNOWLEDGE AND CONSTANTLY IMPROVE THIS KNOWLEDGE THROUGH REALIZATION OF CONTINUING MEDICAL EDUCATION OPPORTUNITIES».

TARASOVA L.V.,

*MD, head of the Department of faculty and hospital
therapy of I.N. Ulyanov Chelyabinsk State University,
head of the Republican Gastroenterological Center
of the Republican Clinical Hospital,
chief visiting physician,
gastroenterologist of the MOH of Chuvashia,
member of the Presidium of RSMSIM*

- INFECTION DISEASES
- HEPATOLOGY
- NEPHROLOGY
- CARDIOLOGY
- NEUROLOGY
- RHEUMATOLOGY
- ENDOCRINOLOGY
- PULMONOLOGY

№ 7 (59) / том 8 / 2022 / стр. 1–172

2022

©В.А. Приходько, С.В. Оковитый, 2022

ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

В.А. ПРИХОДЬКО^{1,2}, С.В. ОКОВИТЫЙ^{1,2}¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России²ФГБУН «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой» Российской академии наук, г. Санкт-Петербург

Аннотация. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) характеризуется неуклонно растущей распространенностью, склонностью к прогрессированию и наличием широкого спектра осложнений и сопутствующих патологий. Несмотря на частую встречаемость и существенное влияние на качество жизни пациентов, психоневрологические расстройства, ассоциированные с НАЖБП, в частности, на прецирротических стадиях, остаются сравнительно мало изученными. В настоящем обзоре рассмотрены особенности патогенеза и основные виды расстройств центральной и периферической нервной системы, сопровождающих различные стадии НАЖБП.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, печеночная энцефалопатия, гипераммониемия, когнитивные расстройства, психические расстройства, периферическая нейропатия, нейродегенерация.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: В.А. Приходько, С.В. Оковитый. Психоневрологические нарушения при неалкогольной жировой болезни печени.

Терапия. 2022; 8(7): 64–77.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2022.7.64-77>

64

NEUROPSYCHIATRIC DISORDERS OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

PRIKHODKO V.A.^{1,2}, OKOVITY S.V.^{1,2}¹Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Healthcare of Russia²N.P. Bekhtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences

Abstract. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is characterized by an ever-growing prevalence, high progression rates, and a wide spectrum of complications and comorbidities. Despite their high incidence and significant impact on the patients' quality of life, mental and neurological disorders associated with NAFLD, especially its precirrhotic stages, remain relatively poorly explored. This work provides a review of pathogenetic features and main types of central and peripheral nervous system disorders accompanying different stages of NAFLD.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, hepatic encephalopathy, hyperammonemia, cognitive disorders, mental disorders, peripheral neuropathy, neurodegeneration.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Prikhodko V.A., Okovity S.V. Neuropsychiatric disorders of non-alcoholic fatty liver disease.

Therapy. 2022; 8(7): 64–77.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2022.7.64-77>

ВВЕДЕНИЕ

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – хроническое заболевание, характеризующееся избыточным накоплением нейтральных липидов в $\geq 5\%$ гепатоцитов в отсутствие повреждающего действия алкоголя и других внешних причин [1]. По современным оценкам, различными формами НАЖБП страдают 25–30% мирового населения, что делает ее основной причиной хронической патологии печени [2]. Вследствие тесной связи метаболических изменений в организме с развитием НАЖБП в 2020 г. международным экспертным консенсусом был предложен новый термин, более точно учитывающий патогенез заболевания: метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП) [3].

В последние годы, помимо широкого спектра метаболических и сердечно-сосудистых осложнений, все большее внимание специалистов привлекают неврологические нарушения, поведенческие, психические и когнитивные расстройства, ассоциированные с НАЖБП или неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ). Особенный интерес ввиду сравнительно меньшей изученности представляют осложнения, сопровождающие прецирротические стадии заболевания, а также возможные поражения периферической нервной системы [4].

Хроническая болезнь печени и поражения центральной нервной системы (ЦНС) имеют широкий спектр общих метаболических факторов риска, включая малоподвижный образ жизни, ожирение, артериальную гипертензию, инсулинорезистентность, нарушения липидного обмена и альтерации состава кишечной микробиоты. Все перечисленные состояния не только ведут к возникновению и прогрессированию НАЖБП, но и способствуют развитию микро- и макроструктурных патологических изменений в нервной системе. Кроме этого, НАЖБП/НАСГ является самостоятельным фактором риска возникновения ряда цереброваскулярных, нейродегенеративных, когнитивных и психических расстройств [5, 6].

Согласно результатам систематического обзора данных доклинических исследований, все стадии НАЖБП/НАСГ ассоциированы с широким спектром органических и функциональных нарушений структур нервной системы. В их число входят нейровоспалительные реакции, нейродегенеративные процессы, эндотелиальная дисфункция, оксидативный стресс, микроангиопатия, ишемия и гипоксия ткани мозга, дисрегуляция основных систем нейротрансмиссии, геномные и рецепторные нарушения клеточного сигналинга, ослабление синаптической пластичности [4].

ПАТОГЕНЕЗ ПОРАЖЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Нарушение обмена аммиака и гипераммониемия

Основным фактором развития центральных неврологических нарушений при НАЖБП принято считать токсическое воздействие эндогенного аммиака, обусловленное снижением эффективности его детоксификации в печени [7]. Основным путем нейтрализации аммиака у млекопитающих служит образование мочевины в орнитинном цикле (цикле мочевины, ОЦ), протекающем в митохондриях и цитоплазме перипортальных гепатоцитов. Альтернативные механизмы детоксификации, имеющие значительно меньшее физиологическое значение, представлены амидированием глутамата и аспартата с последующим образованием глутамина и аспарагина соответственно, амидированием белков и восстановительным аминированием α -кетокислот с превращением пирувата в аланин, оксалоацетата – в аспарагин либо α -кетоглутарата (α -КГ) – в глутамат [8].

При поражении печени вследствие репрессии ферментов ОЦ и угнетения синтеза орнитина *de novo* его внутренний пул уменьшается, что вызывает развитие гипераммониемии. Аммиак (в том числе в форме катиона аммония) поступает из системного кровотока в головной мозг путем пассивной диффузии через различные виды K^+ -каналов посредством Na^+/K^+ -, Na^+/H^+ -, $Na^+/K^+/2Cl^-$ - и K^+/Cl^- -котранспортеров, аквапоринов и Rh-гликопротеинов [9].

В поперечнополосатых миоцитах, перивенозных гепатоцитах и астроцитах происходит компенсаторная активация пути включения азота аммиака последовательно в глутамат и глутамин. ОЦ обеспечивает конверсию аммиака в мочевины в соотношении 2:1 с затратой 1,5 молекул аденозинтрифосфата (АТФ) с учетом дальнейшего включения fumarата в реакции окислительного фосфорилирования. В то же время синтез глутамина для утилизации одной молекулы аммиака требует гидролиза одной, а синтез аспарагина – двух макроэргических связей [8], что делает их существенно более энергозатратными. Чрезмерная активация этих путей сопряжена с развитием энергодефицита, приводящего к угнетению биосинтетических процессов в астроцитах, ослаблению антиоксидантной защиты и нарушению функциональной активности нейронов [10].

Нарушение энергетического обмена

Сдвиг метаболизма α -КГ в сторону восстановительного аминирования избытком аммиака происходит в ущерб образованию интермедиатов цикла трикарбоновых кислот (ЦТК); следствием этого становится снижение аэробной энергопродукции и

ингибирование многих синтетических процессов. Кроме этого, установлено, что α -КГ принимает участие в активации сигналинга комплекса-1 механистической мишени рапамицина (mTORC1) – важнейшего медиатора инсулин-опосредуемых анаболических процессов, ингибитора аутофагии и положительного регулятора транскрипции, трансляции и клеточной пролиферации [11]. При ингибировании сигнальных путей mTORC1 нарушение протеостаза гепатоцитов влечет за собой истощение их белковых резервов и снижение синтетической функции печени, угнетение продукции фосфатидилхолина [12], активации кетогенеза [13], а также уменьшение клиренса липидов адипоцитами с развитием гипертриглицеридемии [14].

Дополнительным механизмом компенсации дефицита α -КГ, а также гиперпродукции глутамин является трансминирование последнего с пируватом под действием аланинаминотрансферазы (АЛТ). Несмотря на компенсаторную активацию гликолиза вследствие конверсии пирувата в лактат возможность его утилизации для аэробной энергопродукции значительно снижается. Часть образующегося при этом аланина в астроцитах снова превращается в лактат, используемый нейронами для генерации АТФ, а другая часть покидает ЦНС и выходит в системный кровоток [10, 15]. У пациентов с печеночной энцефалопатией (ПЭ) часто определяются повышенные концентрации лактата не только в сыворотке крови, но и в микродиализате, ликворе и головном мозге [10]. По данным доклинических исследований, возрастание уровня лактата способствует повышению внутричерепного давления вследствие отека мозга, а также нарушению энергетического баланса и гибели нейронов и глиальных клеток [16]. Тем не менее в связи с ценностью лактата как энергетического субстрата его дефицит может играть и негативную роль в течении ПЭ [17].

В соответствии с альтернативной точкой зрения ингибирование энергетического обмена в нейронах и глиальных клетках при ПЭ выступает следствием угнетения их функциональной активности, которая, в свою очередь, обусловлена повышением тонуса ГАМК-ергической системы на фоне гиперпродукции глутамин [18]. Накопление лактата в тканях ЦНС при этом объясняется не только активацией его продукции, но и снижением скорости расходования нейронами [19].

Нарушение обмена глутамин

Гиперпродукция глутамин и дисрегуляция цикла глутамата/глутамин/гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) – не менее важный фактор поражения ЦНС при различной патологии печени, чем собственно гипераммониемия [9, 20, 21]. Значительная часть глутамин может транспортироваться в митохондриальный матрикс и подвер-

гаться глутаминолизу с обратным высвобождением аммиака. Увеличение pH среды при этом приводит к переходу проницаемости внутренней митохондриальной мембраны, исчезновению мембранного электрического градиента, осмотическому набуханию митохондрий, развитию митохондриальной дисфункции и генерации активных форм кислорода (АФК). Глутамин обладает собственной осмотической активностью и дополнительно усугубляет набухание и дистрофическую трансформацию астроцитов, тем самым способствуя развитию цитотоксического отека головного мозга и повышению внутричерепного давления [20, 21].

Избыток глутамин также подвергается метаболизму почечной и кишечной глутаминазами с высвобождением уже двух молекул аммиака, что формирует порочный круг [22]. Часть образуемого при этом глутамата может дезаминироваться под действием глутаматдегидрогеназы (ГДГ) с образованием α -КГ и еще одной молекулы аммиака, причем из-за низкой аффинности ГДГ к последнему протекание обратной реакции затруднено [23].

Токсические концентрации аммиака нарушают эффекторные пути различных подтипов рецепторов глутамата (NMDAR-I, AMPAR, mGluR) и опосредуемые глутаматом нейрон-астроцитарные взаимодействия. Гипераммониемия вызывает избыточную активацию NMDAR, кальциневрина и Na^+/H^+ -АТФазы, а также угнетение продукции кинуреновой кислоты, что сопровождается нарушением цитоплазматического и митохондриального гомеостаза кальция, развитием энергетического дефицита, митохондриальной дисфункции и оксидативного стресса [24, 25].

Нейростероидогенез и дисрегуляция цикла глутамин/глутамат/ГАМК

Помимо аммиака, центральной нейротоксичностью обладают меркаптаны, фенолы, короткоцепочечные жирные кислоты, марганец, ложные нейротрансмиттеры (тирамин, октопамин, β -фенилэтаноламин) и эндогенные модуляторы активности рецепторов ГАМК (нейростероиды, диазепам, нордиазепам, эндозепины). Интенсивная конверсия глутамата в глутамин существенно ограничивает скорость продукции ГАМК, что наряду с блокадой астроцитарных транспортеров этого соединения приводит к сенсилизации ГАМК_A-рецепторов и ассоциированных сайтов связывания к воздействию всех эндогенных агонистов и положительных аллостерических модуляторов [24, 26, 27].

Установлено, что гипераммониемия способствует увеличению числа глиальных белков-транслокаторов (18 kDa) (TSPO), ранее известных как периферические бензодиазепиновые рецепторы, а также повышает аффинность некоторых лигандов к сайтам связывания, сопряженным с TSPO.

По данным исследований *in vitro* и *in vivo*, как гипераммониемии, так и введению экзогенных агонистов TSPO сопутствует развитие оксидативного и нитрозативного стресса, что, в свою очередь, нарушает функциональную активность глиальных клеток и вызывает гиперэкспрессию NMDAR [28]. В сочетании с прямым увеличением мембранного потенциала, сенситизацией NMDAR и нарушением сигналинга циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) под влиянием аммиака активация TSPO способствует эксайтотоксическому поражению нейронов и утрате нейрональной пластичности [25].

Поскольку TSPO опосредует захват холестерина, используемого для биосинтеза нейростероидов, аммиак, наряду с ионами марганца и провоспалительными цитокинами, косвенно индуцирует продукцию основных представителей этой группы соединений – прегненолона, аллопрегнанола (ALLO) и тетрагидродезоксикортикостерона (THDOC). ALLO и другие нейростероиды, повышающие тонус ГАМК-ергической нейротрансмиссии, угнетают процессы синаптической передачи и долговременной потенциации, что вносит значительный вклад в развитие когнитивного и мнестического дефицита, а также нарушения цикла сна/бодрствования [29].

Кроме этого, при хронической ПЭ наблюдается угнетение биосинтеза еще одного нейростероида – дегидроэпиандростерона сульфата (DHEAS), обладающего отрицательным модулирующим эффектом в отношении ГАМК_A-рецепторов [29]. Предположительно, дисрегуляция нейростероидогенеза на фоне гипераммониемии может также оказывать отрицательное воздействие на серотонин-, холин-, глицин- и опиоидергическую системы на геномном и рецепторном уровнях [29, 30].

Центральная инсулинорезистентность

Снижение чувствительности паренхимы головного мозга к инсулину, тесно взаимосвязанное с НАЖБП, в наибольшей степени обусловлено накоплением липидов в клетках печени, развитием хронического воспалительного ответа и стресса эндоплазматического ретикулума (ЭПР). Избыточные количества диацилглицеридов и церамидов в гепатоцитах блокируют сигнальные пути инсулина на уровне его рецептора, в то время как провоспалительные цитокины и медиаторы стресса ЭПР активируют с-Jun N-терминальные киназы (JNK), опосредующие отрицательную обратную связь с инсулиновым рецептором [31]. Наибольшая чувствительность к действию инсулина свойственна нейронам и глиальным клеткам коры, гиппокампа, гипоталамуса и мозжечка [32].

Хроническое повышение уровней глюкозы и свободных жирных кислот (СЖК) в крови приво-

дит к дисфункции эндотелиальных клеток гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), нарушению его целостности и проницаемости для различных веществ, включая эндогенные токсические соединения, инсулин, провоспалительные цитокины и сами СЖК. Возрастание концентраций СЖК в ЦНС, в том числе вследствие высвобождения их астроцитами, способствует активации микроглии, развитию инсулинорезистентности, местной воспалительной реакции и оксидативного стресса, формируя тем самым порочный круг [32].

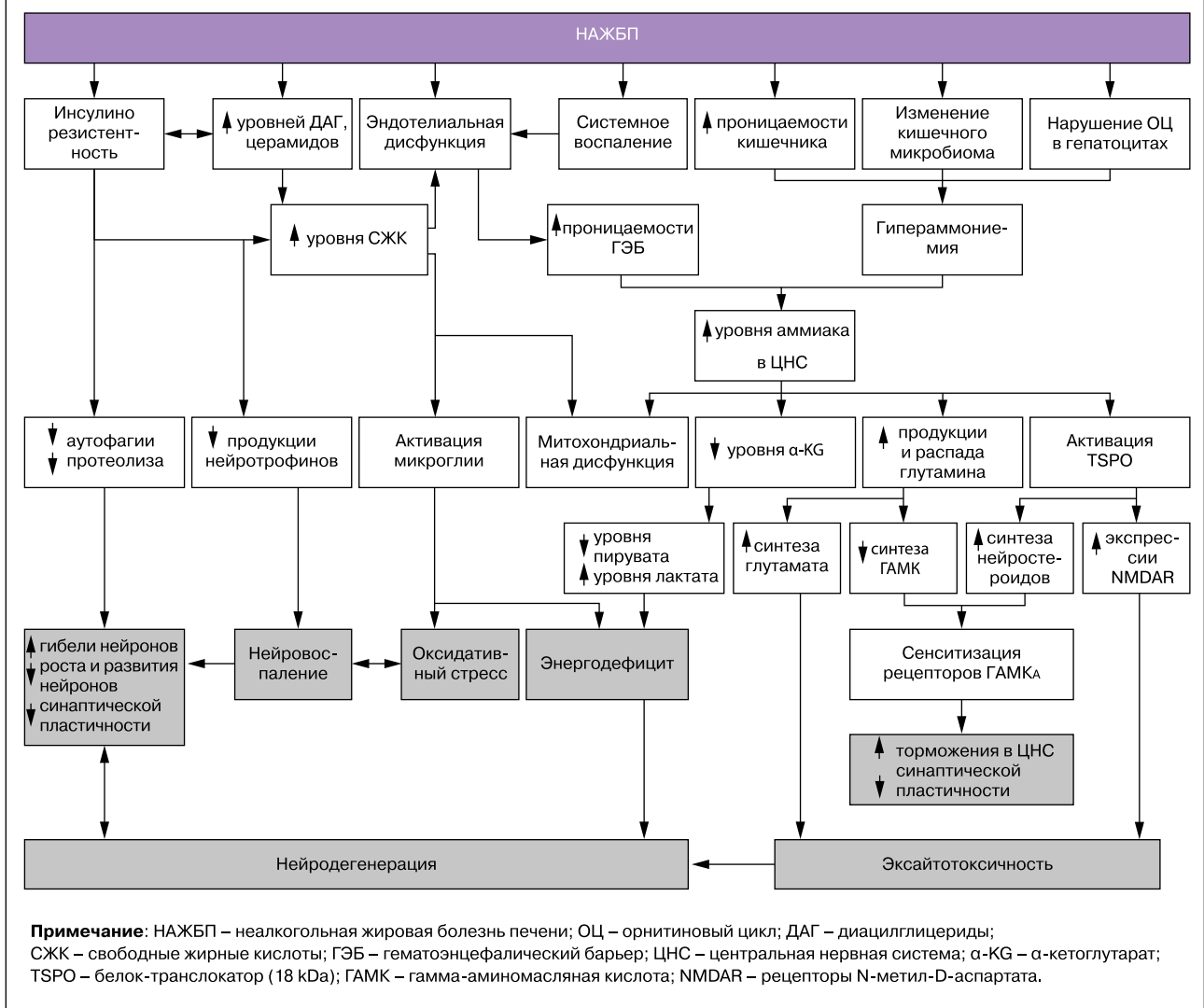
Центральная инсулинорезистентность, наблюдаемая у животных с экспериментальной минимальной печеночной энцефалопатией (МПЭ), вызывает снижение продукции нейротрофических факторов, дисрегуляцию сигнальных путей рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDAR) [33], mTORC1, киназы гликогенсинтазы-3 β и митоген-активируемых протеинкиназ (МАРК). Перечисленные изменения приводят к нарушению аутофагии и нормальной деградации белков с аномальной структурой, пролиферации нейрональных клеток-предшественников, нейрональной поляризации и пластичности, организации цитоскелета и энергетического метаболизма нейронов [32]. Наряду с этим развитие инсулинорезистентности паренхимы головного мозга сопровождается нарушением функции митохондрий, интенсификацией перекисного окисления липидов и белков в областях стриатума и *n. accumbens*, а также экспрессией aberrантных форм моноаминоксидазы. Резкое угнетение обмена дофамина в мезолимбическом и нигростриарном трактах становится причиной развития у грызунов поведенческих нарушений, которые коррелируют с тревожными и депрессивными расстройствами у пациентов с ПЭ [34].

Нарушение кишечного микробиома

Нарушение кишечного микробиома при НАЖБП главным образом характеризуется изменением количественного соотношения между филами *Firmicutes* (в частности, семейства *Lactobacillaceae*), *Bacteroidetes* и *Proteobacteria*. Увеличение численности грамотрицательных бактерий в сочетании с патологическим повышением проницаемости кишечного барьера сопровождается избыточной продукцией нейротоксичных соединений (аммиака, этанола, фенола), липополисахаридов и других эндотоксинов. Перечисленные продукты микробного синтеза стимулируют развитие системного и локального воспалительного ответа, оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции и нейродегенеративного поражения ЦНС [35, 36].

Основные звенья патогенеза центральных психоневрологических осложнений НАЖБП представлены на *рисунке*.

Рис. Основные звенья патогенеза центральных психоневрологических осложнений неалкогольной жировой болезни печени



68

ПЕЧЕНОЧНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ

Нейропсихиатрические нарушения, сопутствующие острым и хроническим поражениям печени различной этиологии, принято объединять в синдром печеночной (портосистемной) энцефалопатии (ПЭ) – потенциально обратимое нарушение психомоторной, интеллектуальной, эмоциональной и поведенческой функций ЦНС [7, 37].

Согласно критериям West–Haven (WHC), в течении ПЭ выделяют минимальную стадию (МПЭ) и 4 последовательные стадии явной ПЭ (ЯПЭ) [37]. Классификация Международного общества по изучению ПЭ и метаболизма азота объединяет МПЭ и I стадию в латентную ПЭ (ЛПЭ), а II–IV стадии – в ЯПЭ. Тип А соответствует МПЭ или ПЭ I стадии (ЛПЭ), вызванной острой печеночной недостаточностью. Тип В обусловлен главным образом портосистемным шунтированием и включает II и III стадии ЯПЭ; тип С соответствует ЯПЭ IV стадии на фоне цирроза печени любой этиологии [37].

Психометрическое тестирование больных с МПЭ позволяет выявить ранние, субклинические нарушения зрительно-пространственных функций и абстрактного мышления, замедление психомоторных реакций, ухудшение мелкой моторики и конструктивную апраксию. По мере прогрессирования ПЭ возникают апатия, депрессия, расстройства личности и поведения, дезориентация во времени и пространстве, нарушения цикла сон/бодрствование [38].

Риск перехода ПЭ в манифестную форму значительно увеличивается из-за дальнейшего снижения эффективности детоксикации венозной крови как при спонтанной коллатерализации кровотока на фоне портальной гипертензии, так и после формирования искусственных портосистемных анастомозов хирургическим путем. После проведения трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунтирования (TIPS) ЯПЭ впервые развивается у 20–70% больных, при этом у 8% из них она является рефрактерной к лечению [39, 40].

При выполнении дистального спленоренального шунтирования частота манифестации ПЭ составляет 55–67% [41].

Для поздних стадий ЯПЭ характерно развитие психотических состояний, делирия, прогрессирующей дезориентации во времени и пространстве, острого угнетения сознания от сонливости до сопора и комы. Двигательные нарушения включают расстройства речи и мимики, атаксию, диспраксию, астериксис («порхающий тремор»), пирамидные (гиперрефлексия, положительный рефлекс Бабинского) и экстрапирамидные симптомы (мышечная ригидность, брадикинезия, постуральная недостаточность) [37]. Помимо вышеперечисленных симптомов, для ПЭ характерны расстройства сна, пищевого поведения и сексуальной активности [7, 42].

ПРИОБРЕТЕННАЯ (НЕВИЛЬСОНОВСКАЯ) ГЕПАТОЦЕРЕБРАЛЬНАЯ ДЕГЕНЕРАЦИЯ

У небольшой части больных неалкогольным циррозом печени развивается приобретенная (невильсоновская) гепатоцеребральная дегенерация (ПНГД), патогенетически связанная с наличием портальной гипертензии и характеризующаяся необратимым поражением головного мозга вследствие нарушений метаболизма аммиака, ароматических аминокислот и тяжелых металлов, главным образом марганца. Накопление марганца вследствие недостаточной элиминации с желчью приводит к нарушению энергетического метаболизма глиальных клеток и их апоптозу, что обуславливает развитие токсической нейродегенерации преимущественно в областях бледного шара, стриатума и ретикулярной части черной субстанции [43, 44].

Симптоматика ПНГД представлена сочетанием когнитивных, эмоциональных и экстрапирамидных расстройств. Чаще всего отмечаются акинезия, мышечная ригидность, тремор, миоклонус, апатия, летаргия, депрессивные состояния, снижение внимания, памяти и интеллекта, иногда с развитием вторичной деменции. К поздним осложнениям ПНГД относятся миелопатия с симптомами медленно прогрессирующего нижнего спастического парапареза, нарушениями чувствительности и расстройствами функции тазовых органов, а также полинейропатия по демиелинизирующему типу [43, 44].

НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ПРОЦЕССЫ

Системное воспаление и активация CD4⁺-Т-лимфоцитов при НАСГ сопровождаются инфильтрацией ими мозговых оболочек и межболоочечных пространств, что вызывает рекрутирование, миграцию и поляризацию по M1-фенотипу микроглиальных клеток, продуцирующих про-

воспалительные цитокины и хемокины [45, 46]. Нарушения липидного обмена, дисфункция антиоксидантных систем и стресс ЭПР сопровождаются накоплением в паренхиме головного мозга липидных капель, а это дополнительно стимулирует активацию микроглии и развитие нейровоспалительных реакций. Избыточное накопление липидных капель ассоциировано с рядом нейродегенеративных заболеваний, таких как боковой амиотрофический склероз, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, хорея Гентингтона и наследственная спастическая параплегия [47].

У пациентов с ранними стадиями НАСГ при исследовании *post mortem* обнаруживались множественные признаки дегенерации мозжечка, включая гиперактивацию микроглии и астроцитов молекулярного слоя коры, лимфоцитарную инфильтрацию, гибель клеток Пуркиньи и гранулярных клеток, нарушение микроциркуляции и образование микротромбов [45, 46]. По мере прогрессирования основного заболевания нейровоспалительные и нейродегенеративные процессы затрагивают подлежащие слои коры и белое вещество мозжечка как одно из наиболее уязвимых структур [48] и впоследствии распространяются на другие регионы головного мозга (45).

Гипераммониемия и повышение проницаемости ГЭБ для аммиака на фоне НАЖБП связаны со многими факторами патогенеза болезни Альцгеймера, в том числе с накоплением β-амилоида, дистрофией и гибелью глиальных клеток и нейронов, ишемией головного мозга, митохондриальной дисфункцией, оксидативным стрессом, хроническим нейровоспалением, инсулинорезистентностью, утратой синаптической пластичности и гиперактивацией ГАМК-опосредуемых процессов торможения [49]. Отмечается, что характер астроцитоза при ПЭ схож с таковым при болезни Альцгеймера и других нейродегенеративных процессах. Так называемые астроциты Альцгеймера II типа выявляются у многих или даже у всех пациентов с ПЭ и характеризуются резким увеличением ядра со смещением к периферии хроматина, накоплением включений гликогена, увеличением эндоплазматического ретикулума и митохондрий [50].

Прогрессирование НАЖБП ассоциировано с усугублением течения такого наследственного заболевания, как атаксия-телеангиэктазия, и его неврологических проявлений. Это связывают с ускорением процесса нейродегенерации вследствие хронического системного воспаления, оксидативного стресса и атеросклеротического поражения сосудов [51]. В качестве важнейшего общего звена патогенеза как НАЖБП, так и атаксии-телеангиэктазии и болезни Альцгеймера рассматривается нарушение активности киназы АТМ (*ataxia-telangiectasia mutated*) и ассоциированных процессов повреждения ДНК и апоптоза нейронов [52, 53], однако характер вза-

имосвязи патологий печени и дисрегуляции АТМ остается малоизученным [54].

Установлено, что наличие НАЖБП и/или НАСГ способствует накоплению и отложению β -амилоида в тканях головного мозга, что обусловлено ухудшением связывания этого вещества с альбуминами крови и его печеночного клиренса, а также повышением проницаемости ГЭБ [55]. В исследовании на мышах было показано, что алиментарная НАЖБП способствует развитию не только различных форм болезни Альцгеймера, но и церебральной амилоидной микроангиопатии, характеризующейся отложением β -амилоида в стенке (меди и адвентиции) артерий среднего и малого диаметра [55].

С использованием нейросетевых методов кластеризации и анализа белковых взаимодействий было выделено 189 генов, предположительно общих для НАЖБП и нейродегенерации, регулирующих сигналинг интерлейкина 17 (ИЛ-17), а также обмен углеводов и длинноцепочечных жирных кислот [57]. Обнаружено, что тяжесть неалкогольного фиброза печени прямо коррелирует с наличием и распространенностью поражения белого вещества головного мозга [58], расцениваемого как одно из морфологических проявлений болезни Альцгеймера [59].

Тем не менее данные клинических исследований о взаимосвязи НАЖБП/НАСГ и собственно болезни Альцгеймера несколько противоречивы. В когортном исследовании с участием 656 пациентов наличие НАЖБП само по себе не было значительно ассоциировано с заболеваемостью болезнью Альцгеймера (3,3 против 4,9% в контрольной группе), однако тяжесть гистологического повреждения, в частности наличие фиброза печени, имела существенную предиктивную ценность для оценки риска развития болезни Альцгеймера в дальнейшем [60]. По данным ретроспективного анализа данных Биобанка Великобритании ($n \approx 455\ 226$), НАЖБП на стадии фиброза печени выступает независимым фактором риска развития сосудистой деменции и деменции в целом (отношение рисков (ОР) 3,45), однако корреляция между заболеваемостью болезнью Альцгеймера и наличием фиброза печени (ОР 1,24) имела пограничную статистическую значимость [61].

Взаимосвязь между НАЖБП и болезнью Паркинсона имеет гендерные различия: риск этого тяжелого неврологического заболевания снижен у мужчин (ОР 0,86), но повышен у женщин с патологией печени (ОР 1,09). Кроме этого, статистически значимая корреляция прослеживается у пациентов 40–65 лет, но практически отсутствует в более пожилом (≥ 65 лет) возрасте [62].

Распространенность стеатоза печени среди больных боковым амиотрофическим склерозом значительно превышает таковую в общей популяции

(76 против $\approx 25\%$), что может указывать на наличие общих факторов нарушения липидного обмена при обоих заболеваниях [63]. По некоторым предположениям, гипераммониемия при НАЖБП в сочетании с наблюдаемым при боковом амиотрофическом склерозе дефицитом защитных кальций-связывающих белков (кальбиндина, кальретикулина, парвальбумина) может опосредовать повреждение и гибель двигательных нейронов [64].

ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫЕ НАРУШЕНИЯ

Гиперпродукция провоспалительных цитокинов и ростовых транскрипционных факторов, а также дисрегуляция секреции адипокинов способствуют развитию эндотелиальной дисфункции и дополнительно усугубляют атеросклеротическое поражение сосудов при дислипидемии [6, 65]. Хроническое воспаление и нарушение синтетической функции печени также влекут за собой повышение активности тромбоцитов и нарушение реологических параметров крови с формированием гиперкоагуляционного состояния. Установлено, что у пациентов с различными стадиями НАСГ наблюдается индукция ингибитора активации плазминогена-1, С-реактивного белка, фибриногена, факторов свертывания крови III, VII, VIII, IX, XII, уменьшение клиренса и накопление фактора фон Виллебранда, а также снижение продукции антитромбина [66, 67]. ИЛ-1, ИЛ-6, фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α) и другие провоспалительные цитокины стимулируют синтез тромбопоэтина гепатоцитами, дифференцировку тромбоцитов и увеличение их в размерах с соответственным повышением продукции прокоагуляционных факторов [67].

С прогрессированием НАЖБП до стадии цирроза, ухудшением протеинсинтетической функции печени и тромбоцитопенией вследствие вторичной спленомегалии происходит обратный сдвиг равновесия систем свертывания крови в сторону гипокоагуляции с развитием хронического геморрагического синдрома. Тем не менее ввиду истощения резерва как про-, так и антикоагуляционных факторов баланс системы гемостаза становится крайне неустойчив, при тяжелых поражениях печени вне зависимости от этиологии могут возникать не только кровотечения, но и тромбозы [68].

Церебральная микроангиопатия на фоне НАСГ сопряжена с повышенной частотой возникновения как микротромбов, так и бессимптомных церебральных микрогеморрагий, что приводит к образованию очагов глиоза в белом веществе [46, 69]. Наличие НАЖБП служит независимым фактором риска возникновения геморрагического [70], а также лакунарного [71] и иных видов ишемического инсульта, предиктором его тяжести, степени инвалидизации, краткосрочной и отсроченной

смертности [72, 73]. Кроме этого, тяжесть неалкогольного фиброза печени положительно коррелирует с вероятностью геморрагической трансформации инфаркта головного мозга [74].

ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА

В Диагностическом и статистическом руководстве по психическим расстройствам 5-го издания (Diagnostic and statistical manual of mental disorders; DSM-5) отмечаются психотические расстройства, делирий, кататонический синдром, большие и малые нейрокогнитивные расстройства как возможные варианты вторичных нарушений, вызванных соматической патологией, в том числе наблюдаемых на фоне патологии печени [75].

Согласно имеющимся данным, наиболее распространенным видом нарушений психики у больных НАЖБП на прецирротических стадиях являются аффективные расстройства. Так, у 53% пациентов обнаруживаются признаки субклинической депрессии, а у 14% – клинической [76]. Заболеваемость депрессией находится в прямой корреляции с выраженностью стеатоза печени и значением индекса FLI (Fatty Liver Index) [77, 78]. Женщины, имеющие стеатоз печени, более подвержены депрессии в сравнении с мужчинами [78]; кроме пола, достоверно известными факторами риска депрессивных расстройств при НАЖБП служат ожирение, сахарный диабет 2-го типа, курение и/или наличие заболеваний легких [78].

Пациенты с НАСГ характеризуются значительно более высоким риском развития хотя бы одного эпизода большого депрессивного расстройства (ОР 3,8) и/или генерализованного тревожного расстройства (ОР 5,0) в течение жизни [80] по сравнению как со здоровыми людьми, так и имеющими стеатоз печени без воспалительной реакции [79]. Предположительно взаимосвязь между НАЖБП/НАСГ и депрессивными расстройствами носит двусторонний характер: наличие депрессии может усугублять течение патологии печени, в том числе из-за необходимости проведения длительной терапии гепатотоксичными психотропными лекарственными средствами, а также возможного изменения образа жизни и снижения приверженности к терапии. Вероятность адекватного ответа на проводимое лечение среди коморбидных пациентов оценивается также ниже, чем у лиц, не страдающих аффективными расстройствами [81, 82].

Тревожное расстройство в субклинической и клинической формах выявляется у 45 и 25% больных НАЖБП/НАСГ соответственно [76]. При этом вероятность формирования как реактивной, так и личностной тревожности достоверно повышена у женщин (ОР 1,84 и 2,45 соответственно), тогда как среди мужчин эта зависимость остается на уровне тенденции [78].

НАЖБП достоверно ассоциирована с большей частотой выявления расстройств личности в сравнении как с общей популяцией, так и с больными другими хроническими заболеваниями печени. Кроме этого, некоторые расстройства пищевого поведения (компульсивное переедание) значительно более тесно связаны с НАЖБП, нежели с другими поражениями органа [83]. Согласно предположениям, в число психических осложнений НАЖБП может также входить хроническое стрессовое расстройство, обусловленное психосоциальным стрессом [84].

КОГНИТИВНЫЕ И МНЕСТИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ

Есть основания полагать, что те или иные когнитивные нарушения осложняют течение НАЖБП практически у всех больных, половина из которых испытывает их в легкой форме, а другая половина – в среднетяжелой или тяжелой [85]. К ранним признакам когнитивного дефицита, чаще всего выявляемым при НАЖБП/НАСГ, относятся ослабление гиппокамп-зависимых видов памяти, нарушение визуального восприятия, исполнительных функций и способности к абстрактному мышлению [86, 87]. По данным доклинических исследований, ослабление краткосрочной и долгосрочной зрительно-пространственной памяти, ее консолидации и ретенции может быть обусловлено снижением метаболической активности нейронов гиппокампа, таламуса, энторинальной коры, миндалин и мамиллярных тел, а также снижением уровней норадреналина в стриатуме и дофамина в префронтальной коре и мозжечке [35].

В двух кросс-секционных популяционных исследованиях (44 и 213 человек) были получены данные о развитии у пациентов с НАЖБП дефицита зрительно-пространственной памяти согласно шкалам МоСА (Montreal cognitive assessment – Монреальская когнитивная шкала) и RBANS (repeatable battery for the assessment of neuropsychological status – повторяемая батарея оценки нейропсихологического статуса) [88, 89]. В исследовании типа «случай–контроль» (n=208) результаты теста повторения линий (line tracing test, ЛТТ), используемого для оценки зрительно-пространственных функций при МПЭ, были нормальными у пациентов со стеатозом печени, но значительно сниженными в подгруппах, имевших НАЖБП на стадиях стеатогепатита, фиброза или цирроза печени [90]. Отмечается, что нарушения данного вида памяти могут выявляться при неалкогольном циррозе печени и в отсутствие симптомов ЯПЭ [91].

АСТЕНИЯ И РАССТРОЙСТВА СНА

До 70% больных различными стадиями НАЖБП страдают от повышенной утомляемости и хронической усталости, что отрицательно сказывается на уровне физической активности, снижает качество жизни, а также способствует формированию аффективных и когнитивных расстройств [92–94]. Когнитивно-мнестические нарушения, включая снижение внимания и усвоения новой информации, в сочетании с вегетативными симптомами могут рассматриваться как признаки неспецифического астенического синдрома. При этом отсутствие корреляций между когнитивной дисфункцией, биохимическими и гистологическими маркерами повреждения печени подтверждает, что проявления астении на ранних стадиях НАЖБП не связаны с наличием ПЭ [95, 96].

Астения, развивающаяся при НАЖБП, ухудшает качество жизни, профессиональную и повседневную деятельность пациентов [97]. Нередко она сочетается с когнитивно-мнестическими нарушениями, аффективными расстройствами (чаще всего тревожно-депрессивного спектра), вегетативными нарушениями и дневной сонливостью [96, 98].

Аномальная дневная сонливость может возникать как вследствие хронической усталости [96], так и являться самостоятельным осложнением прецирротической НАЖБП с распространенностью около 25% [99]. В число нарушений сна, ассоциированных с этим заболеванием, входят также бессонница (ОР 2,17), обструктивное апноэ во сне (ОР 1,15–1,39) и синдром беспокойных ног (ОР 1,16) [100, 101]. Согласно результатам прохождения Питтсбургского опросника на определение индекса качества сна (PSQI) и оценкам по Шкале сонливости Эпворта (ESS), доля пациентов с НАЖБП, страдающих существенными нарушениями сна, составляет 30,2% при отсутствии МПЭ и 74,2% при ее наличии. МПЭ достоверно ассоциирована с увеличением латентного времени сна, времени пробуждения и числа ночных пробуждений, а также ухудшением общего качества сна. В свою очередь, определение качества сна по опросникам PSQI и ESS, оценка времени пробуждения, относительной эффективности сна, латентного времени сна и частоты ночных пробуждений позволяют с высокой вероятностью (86,8%) предсказывать наличие МПЭ [102].

ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ И АВТОНОМНАЯ НЕЙРОПАТИЯ

Периферическим неврологическим осложнениям НАЖБП на сегодняшний день уделяется сравнительно меньшее внимание, нежели центральным. Считается, что поражение периферических нервов

при НАСГ может быть связано с наличием инсулинорезистентности, дислипидемии и явлений липотоксичности, хронического системного воспаления и эндотелиальной дисфункции [103, 104].

Оксидативный стресс приводит к разобщению эндотелиальной NO-синтазы, развитию эндотелиальной дисфункции и расстройству эндоневрального кровотока, нарушению проводимости нервного волокна, аксональной атрофии и поражению волокон наименьшего диаметра типа А- δ и С (нейропатии малых волокон) [105]. ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α , интерферон-гамма, простагландин E₂, СС- и СХС-хемокины опосредуют воспалительную нейродегенерацию и уменьшение скорости проведения электрического импульса, а также играют центральную роль в переходе безболевой нейропатии в болевую форму. Нарушение толерантности к глюкозе, гиперинсулинемия и инсулинорезистентность связаны с гиперпролиферацией клеток эндотелия, утолщением базальной мембраны и сужением просвета эндоневральных сосудов, что в сочетании с вазоконстрикцией и нарушением реологических параметров крови вызывает хроническую ишемию нервного волокна [105, 106].

Матриксные металлопротеиназы-2 и -9, экспрессия которых положительно коррелирует с активностью НАСГ и тяжестью фиброза [107, 108], могут нарушать баланс антероградной (Валлеровой) дегенерации аксонов и миелиновых оболочек дистальнее места повреждения нерва и их последующей регенерации. Предположительно ингибирование роста и регенерации аксонов может также быть ассоциировано с индукцией сигналинга mTOR и патологическим увеличением активности белков семейства семафоринов [105].

SARM1 (стерильный белок-1, содержащий мотивы α - и Toll/интерлейкинового рецептора), один из эффекторов ФНО- α , индуцирует гидролиз NAD⁺ и антероградную кальпаин-опосредованную дегенерацию аксонов центральных и периферических нейронов. Установлено, что активация сигнальных путей SARM1 лежит в основе печеночной симпатической нейропатии [109], а также поражения нервных волокон при травматических поражениях головного мозга, токсическом действии химиотерапевтических средств и нейродегенеративных заболеваниях, в том числе при болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона и хорее Гентингтона [110].

В соответствии с данными клинических исследований минимальные признаки поражения периферических нервов выявляются электрофизиологическими методами у 53–73% пациентов с циррозом печени различной этиологии; у 29–52% отмечаются симптомы нейропатии [111–113]. Наиболее частым вариантом при циррозе печени является симметричная диффузная сенсомоторная полинейропа-

тия с преобладанием поражения по аксональному типу, приблизительно в 2/3 случаев сочетающаяся с автономной нейропатией [111, 112].

В исследовании, включившем 4974 пациента с НАЖБП, часть из которых имела также сахарный диабет 2-го типа, признаки дисфункции автономной нервной системы, косвенно указывающие на наличие автономной нейропатии, были обнаружены в 40,8% случаях (ОР 1,38 по сравнению с контролем) [114]. Точная распространенность периферической и автономной нейропатии среди больных изолированной НАЖБП на прецирротических стадиях неизвестна.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты последних клинических исследований свидетельствуют о чрезвычайно высокой распространенности среди больных различными стадиями НАЖБП органических и функциональных расстройств ЦНС, которые негативно влияют на прогрессирование и прогноз в отношении основного заболевания, риск возникновения иных

осложнений, качество жизни пациентов и эффективность проводимой терапии. Патогенез указанных расстройств достаточно сложен и включает нарушения детоксификации эндогенного аммиака, энергетического обмена, обмена глутамата и ГАМК, баланса возбуждения и торможения в ЦНС, оксидативный и нитрозативный стресс, центральную инсулинорезистентность и множество других факторов.

Наиболее часто в клинической практике у больных прецирротической НАЖБП выявляются тревожно-депрессивные расстройства, признаки когнитивной и мнестической дисфункции, хроническая усталость, астения и расстройства сна. Неалкогольный цирроз печени в большей степени ассоциирован с комплексными токсическими и дегенеративными поражениями ЦНС, объединяемыми в синдром ПЭ. Несмотря на существенно возросшее в последние годы внимание специалистов к проблеме, распространенность, патогенетические и клинические аспекты, а также потенциальные подходы к фармакотерапии перечисленных состояний требуют дальнейшего детального изучения.



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Туркина С.В. с соавт. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021; 1: 4–52. [Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Turkina S.V. et al. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnostics, treatment. Guidelines for therapists, third version. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021; 1: 4–52 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52>. EDN: KJLOJV.
2. Younossi Z.M., Henry L. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma. *JHEP Rep*. 2021;3(4): 100305. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jhepr.2021.100305>.
3. Eslam M., Sanyal A.J., George J. et al. MAFLD: A consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2020; 158(7): 1999–2014.e1. <https://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2019.11.312>.
4. Mikkelsen A.C.D., Kjergaard K., Mookerjee R.P. et al. Non-alcoholic fatty liver disease: Also a disease of the brain? A systematic review of the preclinical evidence. *Neurochem Res*. 2022. <https://dx.doi.org/10.1007/s11064-022-03551-x>. Online ahead of print.
5. Moretti R., Caruso P., Gazzin S. Non-alcoholic fatty liver disease and neurological defects. *Ann Hepatol*. 2019; 18(4): 563–70. <https://dx.doi.org/10.1016/j.aohep.2019.04.007>.
6. Lombardi R., Fargion S., Fracanzani A.L. Brain involvement in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A systematic review. *Dig Liver Dis*. 2019; 51(9): 1214–22. <https://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2019.05.015>.
7. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Алексеенко С.А. с соавт. Российский консенсус «Гипераммониемии у взрослых». Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019; 12: 4–23. [Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Alekseenko S.A. et al. Russian consensus «Hyperammonemia in adults». *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019; 12: 4–23 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-172-12-4-23>. EDN: CBRGXX.
8. Berg J.M., Tymoczko J.L., Stryer L. *Biochemistry*. 5th edition. NY: W.H. Freeman. 2002; 1100 pp. ISBN-10: 0716746840; ISBN-13: 978-0716746843.
9. Sepehrinezhad A., Zarifkar A., Namvar G. et al. Astrocyte swelling in hepatic encephalopathy: Molecular perspective of cytotoxic edema. *Metab Brain Dis*. 2020; 35(4): 559–78. <https://dx.doi.org/10.1007/s11011-020-00549-8>.
10. Rose J., Brian C., Pappa A. et al. Mitochondrial metabolism in astrocytes regulates brain bioenergetics, neurotransmission and redox balance. *Front Neurosci*. 2020; 14: 536682. <https://dx.doi.org/10.3389/fnins.2020.536682>.
11. Soria L.R., Brunetti-Pierri N. Targeting autophagy for therapy of hyperammonemia. *Autophagy*. 2018; 14(7): 1273–75. <https://dx.doi.org/10.1080/15548627.2018.1444312>.
12. Quinn W.J.III, Wan M., Shewale S.V. et al. mTORC1 stimulates phosphatidylcholine synthesis to promote triglyceride secretion. *J Clin Invest*. 2017; 127(11): 4207–15. <https://dx.doi.org/10.1172/JCI96036>.
13. Selen E.S., Wolfgang M.J. mTORC1 activation is not sufficient to suppress hepatic PPAR α signaling or ketogenesis. *J Biol Chem*. 2021; 297(1): 100884. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jbc.2021.100884>.
14. Blanchard P.-G., Festuccia W.T., Houde V.P. et al. Major involvement of mTOR in the PPAR γ -induced stimulation of adipose tissue lipid uptake and fat accretion. 2012;53:1117–25. <https://dx.doi.org/10.1194/jlr.M021485>.
15. Dadsetan S., Kukolj E., Bak L.K. et al. Brain alanine formation as an ammonia-scavenging pathway during hyperammonemia: Effects of glutamine synthetase inhibition in rats and astrocyte-neuron co-cultures. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2013; 33(8): 1235–41. <https://dx.doi.org/10.1038/jcbfm.2013.73>.
16. Bosoi C.R., Rose C.F. Elevated cerebral lactate : Implications in the pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis*. 2014; 29(4): 919–25. <https://dx.doi.org/10.1007/s11011-014-9573-9>.

17. Oria M., Jalan R. Brain lactate in hepatic encephalopathy: Friend or foe? *J Hepatol.* 2014; 60(3): 476–77. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2013.11.029>.
18. Sorensen M., Walls A.B., Dam G. et al. Low cerebral energy metabolism in hepatic encephalopathy reflects low neuronal energy demand. Role of ammonia-induced increased GABAergic tone. *Anal Biochem.* 2022; 114766. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ab.2022.114766>. Online ahead of print.
19. Rama Rao K.V., Norenberg M.D. Brain energy metabolism and mitochondrial dysfunction in acute and chronic hepatic encephalopathy. *Neurochem Int.* 2012; 60(7): 697–706. <https://dx.doi.org/10.1016/j.neuint.2011.09.007>.
20. Albrecht J., Zielinska M., Norenberg M.D. Glutamine as a mediator of ammonia neurotoxicity: A critical appraisal. *Biochem Pharmacol.* 2010; 80(9): 1303–8. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bcp.2010.07.024>.
21. Zielinska M., Popek M., Albrecht A. Roles of changes in active glutamine transport in brain edema development during hepatic encephalopathy: An emerging concept. *Neurochem Res.* 2014; 39(3): 599–604. <https://dx.doi.org/10.1007/s11064-013-1141-x>.
22. Holecek M. Evidence of a vicious cycle in glutamine synthesis and breakdown in pathogenesis of hepatic encephalopathy—therapeutic perspectives. *Metab Brain Dis.* 2014; 29(1): 9–17. <https://dx.doi.org/10.1007/s11011-013-9428-9>.
23. Traube F.R., Ozdemir D., Sahin H. et al. Redirected nuclear glutamate dehydrogenase supplies Tet3 with α -ketoglutarate in neurons. *Nat Commun.* 2021; 12(1): 4100. <https://dx.doi.org/10.1038/s41467-021-24353-9>.
24. Oja S.S., Saransaari P., Korpi E.R. Neurotoxicity of ammonia. *Neurochem Res.* 2017; 42(3): 713–20. <https://dx.doi.org/10.1007/s11064-016-2014-x>.
25. Limon I.D., Angelo-Cruz I.A., Sanchez-Abdon L., Patricio-Martinez A. Disturbance of the glutamate-glutamine cycle, secondary to hepatic damage, compromises memory function. *Front Neurosci.* 2021; 15: 578922. <https://dx.doi.org/10.3389/fnins.2021.578922>.
26. Baraldi M., Avallone R., Corsi L. et al. Natural endogenous ligands for benzodiazepine receptors in hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis.* 2009; 24(1): 81–93. <https://dx.doi.org/10.1007/s11011-008-9111-8>.
27. Подымова С.Д., Винницкая Е.В., Хайменова Т.Ю. Печеночная энцефалопатия : современные аспекты диагностики и лечения. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021; 7: 90–98. [Podymova S.D., Vinnitskaya E.V., Khaimenova T.Yu. Hepatic encephalopathy: modern aspects of diagnosis and treatment. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2021; 7: 90–98 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-191-7-90-98>. EDN: KBRHKR.
28. Gorg B., Foster N., Reinehr R. et al. Benzodiazepine-induced protein tyrosine nitration in rat astrocytes. *Hepatology.* 2003; 37(2): 334–42. <https://dx.doi.org/10.1053/jhep.2003.50061>.
29. Mladenovic D., Stanojlovic O., Radosavljevic T. The role of neurosteroids in the pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Medicinski Podmladak.* 2016; 67(1): 35–40. <https://dx.doi.org/10.5937/medpodm1601035M>.
30. Izumi Y., Svrakic N., O'Dell K., Zorumski C.F. Ammonia inhibits long-term potentiation via neurosteroid synthesis in hippocampal pyramidal neurons. *Neuroscience.* 2013; 233: 166–73. <https://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.12.035>.
31. Kumashiro N., Erion D.M., Zhang D. et al. Cellular mechanism of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011; 108(39): 16381–5. <https://dx.doi.org/10.1073/pnas.1113359108>.
32. Doust Y.V., Ziebell J.M. Insulin resistance in the brain: Evidence supporting a role for inflammation, reactive microglia, and the impact of biological sex. *Neuroendocrinology.* 2022. <https://dx.doi.org/10.1159/000524059>. Online ahead of print.
33. Ding S., Zhuge W., Yang J. et al. Insulin resistance disrupts the interaction between AKT and the NMDA receptor and the inactivation of the CaMK/CREB pathway in minimal hepatic encephalopathy. *Toxicol Sci.* 2017; 159(2): 290–306. <https://dx.doi.org/10.1093/toxsci/kfx093>.
34. Kleinridders A., Cai W., Cappellucci L. et al. Insulin resistance in brain alters dopamine turnover and causes behavioral disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015; 112(11): 3463–68. <https://dx.doi.org/10.1073/pnas.1500877112>.
35. Higarza S.G., Arboleya S., Gueimonde M. et al. Neurobehavioral dysfunction in nonalcoholic steatohepatitis is associated with hyperammonemia, gut dysbiosis, and metabolic and functional brain regional deficits. *PLOS One.* 2019; 14(9): e0223019. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0223019>.
36. Ferro D., Baratta F., Pastori D. et al. New Insights into the pathogenesis of non-alcoholic and oxidative stress. *Nutrients.* 2020; 12(9): 2762. <https://dx.doi.org/10.3390/nu12092762>.
37. Vilstrup H., Amodio P., Bajaj J. et al. 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(2): 715–35. <https://dx.doi.org/10.1002/hep.27210>.
38. Лопаткина Т.Н., Байкова Т.А. Минимальная печеночная энцефалопатия при циррозе печени и раннее назначение Дюфалака. Фарматека. 2012; 2: 66–70. [Lopatkina T.N., Baikova T.A. Minimal hepatic encephalopathy in liver cirrhosis and early use of Duphalac. *Farmateka.* 2012; 2: 66–70 [In Russ.]]. EDN: OVXTTD.
39. Casadaban L.C., Parvinian A., Minocha J. et al. Clearing the confusion over hepatic encephalopathy after TIPS creation: Incidence, Prognostic factors, and clinical outcomes. *Dig Dis Sci.* 2015; 60(4): 1059–66. <https://dx.doi.org/10.1007/s10620-014-3391-0>.
40. Schindler P., Heinow H., Trebicka J., Wildgruber M. Shunt-induced hepatic encephalopathy in TIPS: Current approaches and clinical challenges. *J Clin Med.* 2020; 9(11): 3784. <https://dx.doi.org/10.3390/jcm9113784>.
41. Назыров Ф.Г., Девятов А.В., Бабаджанов А.Х., Раимов С.А. Дистальный спленоренальный анастомоз у больных разных возрастных групп. Анналы хирургической гепатологии. 2015; 20(1): 24–28. [Nazyrov F.G., Devyatov A.V., Babadzhonov A.Kh., Raimov S.A. Distal splenorenal anastomosis in patients of different age groups. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery.* 2015; 20(1): 24–28 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.16931/1995-5464.2015124-28>. EDN: TQKMWf.
42. Павлов Ч.С., Дамулин И.В., Ивашкин В.Т. Печеночная энцефалопатия: патогенез, клиника, диагностика, терапия. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016; 26(1): 44–53. [Pavlov Ch.S., Damulin I.V., Ivashkin V.T. Hepatic encephalopathy: pathogenesis, clinical presentation, diagnostics, treatment. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2016; 26(1): 44–53 [In Russ.]]. EDN: YIYGcz.
43. Burgos A., Bermejo P.E., Calleja J.L. et al. Acquired chronic hepatocerebral degeneration due to cirrhosis from non-alcoholic steatohepatitis. *Rev Esp Enferm Dig.* 2009; 101(11): 806–11. <https://dx.doi.org/10.4321/s1130-01082009001100009>.
44. Полещук В.В., Яковенко Е.В., Федотова Е.Ю., Иллариошкин С.Н. Приобретенная невилльоновская гепатоцеребральная дегенерация. Нервные болезни. 2019; 1: 34–39. [Poleshchuk V.V., Iakovenko E.V., Fedotova E.Yu., Illarioshkin S.N. Acquired non-Wilsonian hepatocerebral degeneration. *Nervnye bolezni = Nervous Diseases.* 2019; 1: 34–39 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.24411/2071-5315-2018-12077>. EDN: UEUPYC.

45. Balzano T., Forteza J., Borreda I. et al. Histological features of cerebellar neuropathology in patients with alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2018; 77(9): 837–45. <https://dx.doi.org/10.1093/jnen/nly061>.
46. Balzano T., Forteza J., Molina P. et al. The cerebellum of patients with steatohepatitis shows lymphocyte infiltration, microglial activation and loss of purkinje and granular neurons. *Sci Rep.* 2018; 8(1): 3004. <https://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-21399-6>.
47. Farmer B.C., Walsh A.E., Kluemper J.C. et al. Lipid droplets in neurodegenerative disorders. *Front Neurosci.* 2020; 14: 742. <https://dx.doi.org/10.3389/fnins.2020.00742>.
48. Felipe V., Urios A., Gimenez-Garzo C. et al. Non invasive blood flow measurement in cerebellum detects minimal hepatic encephalopathy earlier than psychometric tests. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(33): 11815–25. <https://dx.doi.org/10.3748/wjg.v20.i33.11815>.
49. Cheon S.Y., Song J. Novel insights into non-alcoholic fatty liver disease and dementia : insulin resistance, hyperammonemia, gut dysbiosis, vascular impairment, and inflammation. *Cell Biosci.* 2022; 12(1): 99. <https://dx.doi.org/10.1186/s13578-022-00836-0>.
50. Agarwal A.N., Mais D.D. Sensitivity and specificity of Alzheimer type ii astrocytes in hepatic encephalopathy. *Arch Pathol Lab Med.* 2019; 143(10): 1256–58. <https://dx.doi.org/10.5858/arpa.2018-0455-OA>.
51. Donath H., Woelke S., Theis M. et al. Progressive liver disease in patients with ataxia telangiectasia. *Front Pediatr.* 2019; 7: 458. <https://dx.doi.org/10.3389/fped.2019.00458>.
52. Viswanathan P., Sharma Y., Maisuradze L. et al. Ataxia telangiectasia mutated pathway disruption affects hepatic DNA and tissue damage in nonalcoholic fatty liver disease. *Exp Mol Pathol.* 2021; 113: 104369. <https://dx.doi.org/10.1016/j.yexmp.2020.104369>.
53. Pizzamiglio L., Focchi E., Antonucci F. ATM protein kinase: Old and new implications in neuronal pathways and brain circuitry. *Cells.* 2020; 9(9): 1969. <https://dx.doi.org/10.3390/cells9091969>.
54. Daugherty E.K., Balmus G., Al Saei A. et al. The DNA damage checkpoint protein ATM promotes hepatocellular apoptosis and fibrosis in a mouse model of non-alcoholic fatty liver disease. *Cell Cycle.* 2012; 11(10): 1918–28. <https://dx.doi.org/10.4161/cc.20259>.
55. Estrada L.D., Ahumada P., Cabrera D., Arab J.P. Liver dysfunction as a novel player in Alzheimer's progression: Looking outside the brain. *Front Aging Neurosci.* 2019; 11: 174. <https://dx.doi.org/10.3389/fnagi.2019.00174>.
56. Kim D.-G., Krenz A., Toussaint L.E. et al. Non-alcoholic fatty liver disease induces signs of Alzheimer's disease (AD) in wildtype mice and accelerates pathological signs of AD in an AD model. *J Neuroinflammation.* 2016; 13: 1. <https://dx.doi.org/10.1186/s12974-015-0467-5>.
57. Karbalaee R., Allahyari M., Rezaei-Tavirani M. et al. Protein-protein interaction analysis of Alzheimer`s disease and NAFLD based on systems biology methods unhide common ancestor pathways. *Gastroenter Hepatol Bed Bench.* 2018; 11(1): 27–33.
58. Petta S., Tuttolomondo A., Gagliardo C. et al. The presence of white matter lesions is associated with the fibrosis severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95(16): e3446. <https://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000003446>.
59. Moghekar A., Kraut M., Elkins W. et al. Cerebral white matter disease is associated with Alzheimer pathology in a prospective cohort. *Alzheimers Dement.* 2012; 8(5 Suppl): S71–77. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2012.04.006>.
60. Shang Y., Nasr P., Ekstedt M. et al. Non-alcoholic fatty liver disease does not increase dementia risk although histology data might improve risk prediction. *JHEP Rep.* 2020; 3(2): 100218. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100218>.
61. Parikh N., Kamel H., Zhang C. et al. Association between liver fibrosis and incident dementia in the UK Biobank study. *European Journal of Neurology.* Eur J Neurol. 2022; 29(9): 2622–30. <https://dx.doi.org/10.1111/ene.15437>.
62. Jeong S.M., Rim H.R., Jang W. et al. Sex differences in the association between nonalcoholic fatty liver disease and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2021; 93: 19–26. <https://dx.doi.org/10.1016/j.parkrel.2021.10.030>.
63. Nodera H., Takamatsu N., Muguruma N. et al. Frequent hepatic steatosis in amyotrophic lateral sclerosis: Implication for systemic involvement. *Neurol Clin Neurosci.* 2015; 3: 58–62. <https://dx.doi.org/10.1111/ncn3.143>.
64. Parekh B. A(a)LS: Ammonia-induced amyotrophic lateral sclerosis. *F1000Research.* 2015; 4: 119. <https://dx.doi.org/10.12688/f1000research.6364.1>.
65. Al-hamoudi W., Alsadoon A., Hassanian M. et al. Endothelial dysfunction in nonalcoholic steatohepatitis with low cardiac disease risk. *Sci Rep.* 2020; 10(1): 8825. <https://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-65835-y>.
66. Минов А.Ф., Дзядзько А.М., Руммо О.О. Нарушения гемостаза при заболеваниях печени. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2010; 12(2): 82–91. [Minov A.F., Dzydzko A.M., Rummo O.O. Hemostatic disorders in liver diseases. Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov = Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs. 2010; 12(2): 82–91 (In Russ.). EDN: LGTOTB.
67. Virovic-Jukic L., Stojisavljevic-Shapeski S., Forgac J. et al. Non-alcoholic fatty liver disease – a procoagulant condition? *Croat Med J.* 2021; 62(1): 25–33. <https://dx.doi.org/10.3325/cmj.2021.62.25>.
68. Mucino-Bermejo J., Carrillo-Esper R., Uribe M., Mendez-Sanchez N. Coagulation abnormalities in the cirrhotic patient. *Annals of Hepatology.* 2013; 12(5): 713–24.
69. Kim Y.D., Song D., Heo J.H. et al. Relationship between cerebral microbleeds and liver stiffness determined by transient elastography. *PLOS One.* 2015; 10(9): e0139227. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0139227>.
70. Hu J., Xu Y., He Z. et al. Increased risk of cerebrovascular accident related to non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Oncotarget.* 2018; 9(2): 2752–60. <https://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.22755>.
71. Kwak M.S., Kim K.W., Seo H. et al. Non-obese fatty liver disease is associated with lacunar infarct. *Liver Int.* 2018; 38(7): 1292–99. <https://dx.doi.org/10.1111/liv.13663>.
72. Alkagiet S., Papagiannis A., Tziomalos K. Associations between nonalcoholic fatty liver disease and ischemic stroke. *World J Hepatol.* 2018; 10(7): 474–78. <https://dx.doi.org/10.4254/wjh.v10.i7.474>.
73. Xu J., Dai L., Zhang Y. et al. Severity of nonalcoholic fatty liver disease and risk of future ischemic stroke events. *Stroke.* 2021; 52(1): 103–10. <https://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.030433>.
74. Yuan C.X., Ruan Y.T., Zeng Y.Y. et al. Liver fibrosis is associated with hemorrhagic transformation in patients with acute ischemic stroke. *Front Neurol.* 2020; 11: 867. <https://dx.doi.org/10.3389/fneur.2020.00867>.
75. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th edition. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing. 2013; 991 pp. <https://dx.doi.org/10.1176/appi.books.9780890425787>. ISBN-10: 0890425558; ISBN-13: 978-0890425558.
76. Youssef N.A., Abdelmalek M.F., Binks M. et al. Associations of depression, anxiety and antidepressants with histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2013; 33(7): 1062–70. <https://dx.doi.org/10.1111/liv.12165>.

77. Jung J.Y., Park S.K., Oh C.M. et al. Non-alcoholic fatty liver disease and its association with depression in Korean general population. *J Korean Med Sci.* 2019; 34(30): e199. <https://dx.doi.org/10.3346/jkms.2019.34.e199>.
78. Choi J.M., Chung G.E., Kang S.J. et al. Association between anxiety and depression and nonalcoholic fatty liver disease. *Front Med (Lausanne).* 2021; 7: 585618. <https://dx.doi.org/10.3389/fmed.2020.585618>.
79. Xiao J., Lim L.K.E., Ng C.H. et al. Is fatty liver associated with depression? A meta-analysis and systematic review on the prevalence, risk factors, and outcomes of depression and non-alcoholic fatty liver disease. *Front Med (Lausanne).* 2021; 8: 691696. <https://dx.doi.org/10.3389/fmed.2021.691696>.
80. Elwing J.E., Lustman P.J., Wang H.L., Clouse R.E. Depression, anxiety, and nonalcoholic steatohepatitis. *Psychosom Med.* 2006; 68(4): 563–69. <https://dx.doi.org/10.1097/01.psy.0000221276.17823.df>.
81. Tomeno W., Kawashima K., Yoneda M. et al. Non-alcoholic fatty liver disease comorbid with major depressive disorder: The pathological features and poor therapeutic efficacy. *J Gastroenterol Hepatol.* 2015; 30(6): 1009–14. <https://dx.doi.org/10.1111/jgh.12897>.
82. Radfor-Smith D.E., Patel P.J., Irvine K.M. et al. Depressive symptoms in non-alcoholic fatty liver disease are identified by perturbed lipid and lipoprotein metabolism. *PLOS One.* 2022; 17(1): e0261555. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0261555>.
83. Asquith E., Bould K., Catling J., Day E. Behaviour regulation, locus of control and the role of mental health in non-alcoholic fatty liver disease. *Res Sq.* 2022; <https://dx.doi.org/10.21203/rs.3.rs-1365493/v1>. Preprint.
84. Shea S., Lionis C., Kite C. et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and potential links to depression, anxiety, and chronic stress. *Biomedicines.* 2021; 9(11): 1697. <https://dx.doi.org/10.3390/biomedicines9111697>.
85. Newton J.L. Systemic symptoms in non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Dis.* 2010; 28(1): 214–19. <https://dx.doi.org/10.1159/000282089>.
86. Colognesi M., Gabbia D., De Martin S. Depression and cognitive impairment-Extrahepatic manifestations of NAFLD and NASH. *Biomedicines.* 2020; 8(7): 229. <https://dx.doi.org/10.3390/biomedicines8070229>.
87. Prikhodko V.A., Sysoev Y.I., Poveryaeva M.A. et al. Effects of empagliflozin and L-ornithine L-aspartate on behavior, cognitive functions, and physical performance in mice with experimentally induced steatohepatitis. *Bulletin of Russian State Medical University.* 2020; 3: 49–57. <https://dx.doi.org/10.24075/brsmu.2020.034>. EDN: FLGJWF.
88. An K., Starkweather A., Sturgill J. et al. Association of CTRP13 with liver enzymes and cognitive symptoms in nonalcoholic fatty liver disease. *Nurs Res.* 2019; 68(1): 29–38. <https://dx.doi.org/10.1097/NNR.0000000000000319>.
89. Celikbilek A., Celikbilek M., Bozkurt G. Cognitive assessment of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2018; 30(8): 944–50. <https://dx.doi.org/10.1097/MEG.0000000000001131>.
90. Felipe V., Urios A., Montesinos E. et al. Contribution of hyperammonemia and inflammatory factors to cognitive impairment in minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis.* 2012; 27(1): 51–58. <https://dx.doi.org/10.1007/s11011-011-9269-3>.
91. Tarter R.E., Hegedus A.M., van Thiel D.H. et al. Nonalcoholic cirrhosis associated with neuropsychological dysfunction in the absence of overt evidence of hepatic encephalopathy. *Gastroenterology.* 1984; 86(6): 1421–27. [https://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085\(84\)80154-7](https://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085(84)80154-7).
92. Elliott C., Frith J., Day C.P. et al. Functional impairment in alcoholic liver disease and non-alcoholic fatty liver disease is significant and persists over 3 years of follow-up. *Dig Dis Sci.* 2013; 58(8): 2383–91. <https://dx.doi.org/10.1007/s10620-013-2657-2>.
93. Swain M.G., Jones D.E.J. Fatigue in chronic liver disease: New insights and therapeutic approaches. *Liver Int.* 2019; 39(1): 6–19. <https://dx.doi.org/10.1111/liv.13919>.
94. Райхельсон К.Л., Кондрашина Э.А. Адеметионин в лечении повышенной утомляемости/слабости при заболеваниях печени: систематический обзор. *Терапевтический архив.* 2019; 91(2): 134–142. [Raikhelson K.L., Kondrashina E.A. Ademetionine in the treatment of fatigue in liver diseases: a systematic review. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive.* 2019; 91(2): 134–142 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.26442/00403660.2019.02.000130>. EDN: PPZPEZ.
95. Оганезова И.А. Астения как системное проявление хронических заболеваний печени: основы патофизиологии и возможности терапии. *Фарматека.* 2018; 9: 73–79. [Oganезova I.A. Asthenia as a systemic manifestation of chronic liver diseases: the basics of pathophysiology and the possibilities of therapy. *Farmateka.* 2018; 9: 73–79 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2018.9.73-78>. EDN: WGNBTE.
96. Newton J.L., Jones D.E.J., Henderson E. et al. Fatigue in non-alcoholic fatty liver disease is severe and associates with inactivity and excessive daytime sleepiness but not with liver disease severity or insulin resistance. *Gut.* 2008; 57(6): 807–13. <https://dx.doi.org/10.1136/gut.2007.139303>.
97. Hickman I.J., Jonsson J.R., Prins J.B. et al. Modest weight loss and physical activity in over-weight patients with chronic liver disease results in sustained improvements in alanine aminotransferase, fasting insulin, and quality of life. *Gut.* 2004; 53(3): 413–19. <https://dx.doi.org/10.1136/gut.2003.027581>.
98. D’Mello C., Swain M.G. Liver-brain interactions in inflammatory liver diseases: Implications for fatigue and mood disorders. *Brain Behav Immun.* 2014; 35: 9–20. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2013.10.009>.
99. Li W., Kadler B.K., Brindley J.H. et al. The contribution of daytime sleepiness to impaired quality of life in NAFLD in an ethnically diverse population. *Sci Rep.* 2022; 12(1): 5123. <https://dx.doi.org/10.1038/s41598-022-08358-y>.
100. Mir H.M., Stepanova M., Afendy H. et al. Association of sleep disorders with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): A population-based study. *J Clin Exp Hepatol.* 2013; 3(3): 181–85. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jceh.2013.06.004>.
101. Chung G.E., Cho E.J., Yoo J.J. et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with the development of obstructive sleep apnea. *Sci Rep.* 2021; 11(1): 13743. <https://dx.doi.org/10.1038/s41598-021-92703-0>.
102. Plotogea O.-M., Diaconu C.C., Gheorghe G. et al. The prevalence and association of cognitive impairment with sleep disturbances in patients with chronic liver disease. *Brain Sci.* 2022; 12(4): 444. <https://dx.doi.org/10.3390/brainsci12040444>.
103. Williams K.H., Burns K., Constantino M. et al. An association of large-fibre peripheral nerve dysfunction with non-invasive measures of liver fibrosis secondary to non-alcoholic fatty liver disease in diabetes. *J Diabetes Complications.* 2015; 29(8): 1240–47. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2015.06.015>.
104. Gonzalez A., Huerta-Salgado C., Orozco-Aguilar J. et al. Role of oxidative stress in hepatic and extrahepatic dysfunctions during nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Oxid Med Cell Longev.* 2020; 2020: 1617805. <https://dx.doi.org/10.1155/2020/1617805>.
105. Bonhof G.J., Herder C., Strom A. et al. Emerging biomarkers, tools, and treatments for diabetic polyneuropathy. *Endocr Rev.* 2019; 40(1): 153–92. <https://dx.doi.org/10.1210/er.2018-00107>.

106. Thrainsdottir S., Malik R.A., Dahlin L.B. et al. Endoneurial capillary abnormalities presage deterioration of glucose tolerance and accompany peripheral neuropathy in man. *Diabetes*. 2003; 52(10): 2615–22. <https://dx.doi.org/10.2337/diabetes.52.10.2615>.
107. Toyoda H., Kumada T., Kiriya S. et al. Higher hepatic gene expression and serum levels of matrix metalloproteinase-2 are associated with steatohepatitis in non-alcoholic fatty liver diseases. *Biomarkers*. 2013; 18(1): 82–87. <https://dx.doi.org/10.3109/1354750X.2012.738249>.
108. Trojanek J.B., Michalkiewicz J., Grzywa-Czuba R. et al. Expression of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in peripheral blood leukocytes and plasma of children with nonalcoholic fatty liver disease. *Mediators Inflamm*. 2020; 2020: 8327945. <https://dx.doi.org/10.1155/2020/8327945>.
109. Liu K., Yang L., Wang G. et al. Metabolic stress drives sympathetic neuropathy within the liver. *Cell Metab*. 2021; 33(3): 666–75.e4. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2021.01.012>.
110. Loring H.S., Thompson P.R. Emergence of SARM1 as a potential therapeutic target for Wallerian-type diseases. *Cell Chem Biol*. 2020; 27(1): 1–13. <https://dx.doi.org/10.1016/j.chembiol.2019.11.002>.
111. Chaudhry V., Corse A.M., O'Brien R. et al. Autonomic and peripheral (sensorimotor) neuropathy in chronic liver disease: A clinical and electrophysiologic study. *Hepatology*. 1999; 29(6): 1698–703. <https://dx.doi.org/10.1002/hep.510290630>.
112. Jain J., Singh R., Banait S. et al. Magnitude of peripheral neuropathy in cirrhosis of liver patients from central rural India. *Ann Indian Acad Neurol*. 2014; 17(4): 409–15. <https://dx.doi.org/10.4103/0972-2327.144012>.
113. Kharbanda P.S., Prabhakar S., Chawla Y.K. et al. Peripheral neuropathy in liver cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2003; 18(8): 922–26. <https://dx.doi.org/10.1046/j.1440-1746.2003.03023.x>.
114. Sun W., Zhang D., Sun J. et al. Association between non-alcoholic fatty liver disease and autonomic dysfunction in a Chinese population. *QJM*. 2015; 108(8): 617–24. <https://dx.doi.org/10.1093/qjmed/hcv006>.

Поступила/Received: 10.03.2022

Принята в печать/Accepted: 19.09.2022



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Вероника Александровна Приходько, ассистент кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, младший научный сотрудник лаборатории направленной внутримозговой доставки препаратов ФГБУН «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой» Российской академии наук. Адрес: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 4. E-mail: veronika.prihodko@pharminnotech.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4690-1811>

Сергей Владимирович Оковитый, д.м.н., профессор, зав. кафедрой фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, зав. лабораторией направленной внутримозговой доставки препаратов ФГБУН «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой» Российской академии наук. Адрес: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 4. E-mail: sergey.okovity@pharminnotech.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4294-5531>

ABOUT THE AUTHORS:

Veronika A. Prihodko, assistant at the Department of pharmacology and clinical pharmacology, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Healthcare of Russia, junior researcher at the Laboratory of targeted intracerebral drug delivery, N.P. Bekhtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences. Address: 197022, Saint Petersburg, 4 Professora Popova Str. E-mail: veronika.prihodko@pharminnotech.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4690-1811>

Sergei V. Okovity, Dr. med. habil., professor, head of the Department of pharmacology and clinical pharmacology, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Healthcare of Russia, head of the Laboratory of targeted intracerebral drug delivery, N.P. Bekhtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences. Address: 197022, Saint Petersburg, 4 Professora Popova Str. E-mail: sergey.okovity@pharminnotech.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4294-5531>