

Приобретенная (невильсоновская) гепатоцеребральная дегенерация: два клинических случая редкого заболевания

А.А.Таппахов^{1✉}, Т.Г.Говорова¹, Ю.И.Хабарова², А.Е.Адамова², Т.Е.Попова²

¹ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К.Аммосова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Якутск, Российская Федерация

²ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем», Якутск, Российская Федерация

✉ул. Ойунского, 27, Северо-Восточный федеральный университет им. М.К.Аммосова, г. Якутск, Российская Федерация, 677013. tappakhov@gmail.com

Резюме

Приобретенная (невильсоновская) гепатоцеребральная дистрофия (пГЦД) представляет особую форму хронической печеночной энцефалопатии и связана, в первую очередь, с накоплением марганца в базальных ганглиях вследствие образования порто-системных шунтов. Несмотря на всеобщее признание пГЦД является довольно редким заболеванием. В настоящей статье мы приводим два собственных клинических наблюдения за пациентами с данным диагнозом. Обсуждаются трудности установления диагноза пГЦД, а также роль МРТ головного мозга и определения концентрации марганца в сыворотке крови в своевременной диагностике заболевания.

Ключевые слова: приобретенная (невильсоновская) гепатоцеребральная дистрофия; цирроз-ассоциированный паркинсонизм; вторичный паркинсонизм; двигательные расстройства; марганец; печеночная энцефалопатия.

Для цитирования: Таппахов А.А., Говорова Т.Г., Хабарова Ю.И., Адамова А.Е., Попова Т.Е. Приобретенная (невильсоновская) гепатоцеребральная дегенерация: два клинических случая редкого заболевания. Трудный пациент. 2021; 19 (5): 48–53. doi: 10.224412/2074-1005-2021-5-48-53

Acquired (non-Wilsonian) Hepatocerebral Degeneration: Two Clinical Cases of a Rare Disease

Aleksey A. Tappakhov^{1✉}, Tatyana G. Govorova¹, Yulia I. Khabarova², Alina E. Adamova², Tatyana E. Popova²

¹M.K.Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russian Federation

²Yakutsk Scientific Center for Complex Medical Problems, Yakutsk, Russian Federation

✉27 Oyunsky st., M.K.Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, 677013 Russian Federation. tappakhov@gmail.com

Abstract

Acquired (non-Wilsonian) hepatocerebral dystrophy (aHCD) is a special form of chronic hepatic encephalopathy. aHCD is associated primarily with the accumulation of manganese in the basal ganglia due to the formation of portosystemic shunts. Despite its widespread acceptance, aHCD is a relatively rare disease. This article presents two clinical observations of patients with this diagnosis. The diagnostic difficulties, as well as the role of MRI of the brain and determination of manganese concentration of manganese in the blood serum in the timely diagnosis of aHCD are discussed.

Keywords: acquired hepatocerebral dystrophy; cirrhosis-associated parkinsonism; secondary parkinsonism; movement disorders; manganese; hepatic encephalopathy.

For citation: Tappakhov A.A., Govorova T.G., Khabarova Yu.I., Adamova A.E., Popova T.E. Acquired (non-Wilsonian) hepatocerebral degeneration: two clinical cases of a rare disease. Trudnyj Patient = Difficult Patient. 2021; 19 (5): 48–53. doi: 10.224412/2074-1005-2021-5-48-53

Введение

Печеночная энцефалопатия включает широкий спектр двигательных и когнитивных расстройств, которые развиваются в результате острых и хронических заболеваний печени. Печеночная энцефалопатия ассоциируется, как правило, с худшим прогнозом по выживаемости пациентов и приоритетом на трансплантацию печени [1].

В 1965 г. Maurice Victor, Raymond Adams и Monroe Cole впервые предложили термин «приобретенная (невильсоновская) хроническая гепатоцеребральная дегенерация» (пГЦД), тем самым отграничив это заболевание от болезни Вильсона–Коновалова [2]. На сегодняшний день пГЦД представляет собой особую форму хронической печеночной энцефалопатии,

ключевая роль в развитии которой принадлежит накоплению марганца в базальных ганглиях вследствие образования порто-системных шунтов, в то время как при болезни Вильсона–Коновалова имеет место накопление меди [2, 3].

Несмотря на всеобщее признание, пГЦД является довольно редким заболеванием. В результате поиска данных в базе РИНЦ (elibrary.ru) мы обнаружили только одно описание клинического случая данного заболевания в отечественной литературе [4].

В связи с этим представляется интересным описание двух собственных случаев приобретенной (невильсоновской) гепатоцеребральной дегенерации – первых пациентов с данным диагнозом в Республике Саха (Якутия).

Клиническое наблюдение №1. Пациентка А., 52 лет, саха, врач, впервые обратилась к нам в возрасте 49 лет (октябрь 2018 г.) с жалобами на постоянное дрожание в левых конечностях, периодическое дрожание в правых конечностях, легкое дрожание голоса, замедленность и скованность движений. Данные симптомы пациентка отмечала в течение последних 6 мес. Была консультирована неврологом, выставлен предварительный диагноз «Дрожательный синдром», назначен пирибедил с положительным эффектом в виде снижения тремора. Однако прием препарата сопровождался выраженной артериальной гипотонией, из-за чего пациентка самостоятельно прервала лечение.

Наследственный анамнез отягощен: у отца в возрасте 80 лет начался тремор рук, не обследован, верифицированного диагноза нет.

Хронические заболевания: микст-вирусный гепатит В + Д (с 20 лет).

В неврологическом статусе обращали внимание: наличие умеренной гипокинезии, больше слева, повышение мышечного тонуса в конечностях по типу «зубчатого колеса», больше слева; постурально-кинестический тремор обеих рук, больше слева; периодический тремор правой ноги; дрожание голоса; пирамидная недостаточность в виде гиперрефлексии, экстензорных (симптом Шеффера) и флексорных (симптом Россолимо) патологических рефлексов, с акцентом справа; шарканье при ходьбе на левую ногу; ахейрокинез слева. Общий балл по 3 части шкалы UPDRS составил 14.

Когнитивные тесты (MMSE, MoCA) были в пределах нормы.

Учитывая атипичную картину паркинсонизма, которая не укладывалась в клинику болезни Паркинсона, пациентке назначены дополнительные исследования. Уровень гормонов щитовидной железы был в пределах нормы. В связи с ранним дебютом назначены анализы для поиска болезни Вильсона-Коновалова. Уровень церулоплазмينا – 25,5 мг/дл (в норме), концентрация меди в сыворотке крови – 0,99 мкг/мл (в норме).

На магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга был выявлен симметричный T1-гиперинтенсивный сигнал от бледных шаров; умеренная атрофия лобных долей с двух сторон (рис. 1А, 1Б). На компьютерной томографии (КТ) головного мозга патологии не выявлено (рис. 1В).

К сожалению, тогда мы не смогли сопоставить клиническую картину и МРТ головного мозга, в связи с чем пациентке был выставлен диагноз неуточненного нейродегенеративного заболевания с синдромом паркинсонизма и пирамидной недостаточностью. Назначен агонист дофаминовых рецепторов ропинирол с титрованием до 4 мг 1 раз в день и холинолитик бипериден с титрованием до 2 мг 2 раза в день с положительным эффектом в виде снижения гипокинезии и тремора.

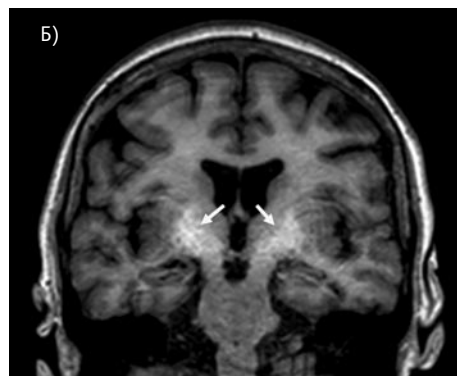
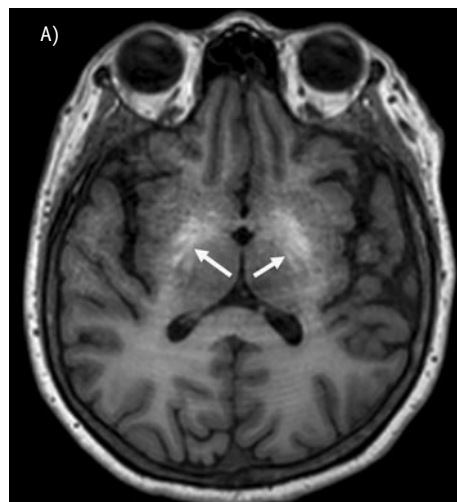
Спустя 3 мес. (в январе 2019 г.) стала отмечать усиление дрожания. К тому же в феврале 2019 г. в течение одной недели была резкая отмена ропинирола в связи с отсутствием препарата, на фоне чего возобновились мышечная ригидность и гипокинезия. После возобновления терапии (ропинирол 6 мг) симптоматика значительно уменьшилась. В том же году пациентка проконсультирована в другом городе, рекомендовано дозу ропинирола увеличить до 8 мг и добавить к терапии амантадина сульфат с титрованием дозы до 200 мг/сут. Назначенную терапию пациентка придерживалась с хорошим ответом.

Рис. 1. Данные нейровизуализационного исследования пациентки А.

На представленных T₁-взвешенных изображениях МРТ головного мозга обращает внимание патологический гиперинтенсивный сигнал от бледных шаров (1А, 1Б); на КТ головного мозга патологических изменений не выявлено, в т.ч. за накопление кальция (1В).

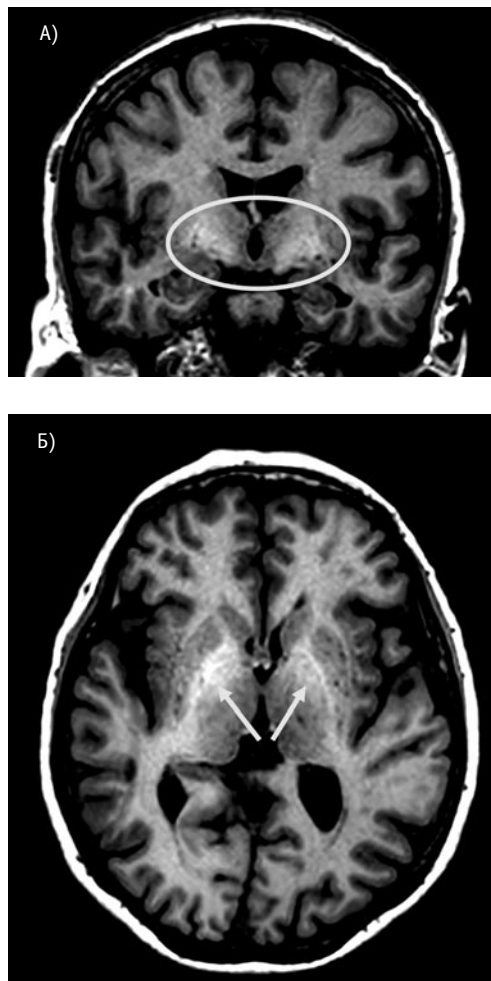
Fig. 1. Data from a neuroimaging study of patient A.

The presented T₁-weighted images of MRI of the brain draw attention to the pathological hyperintense signal from globus pallidus (1A, 1B); no pathological changes were revealed on CT scan of the brain, incl. calcium accumulation (1B).



В следующем году (июнь 2020 г.) стала отмечать усиление тремора и замедленности движений, неустойчивость при ходьбе, частые спотыкания, а так-

Рис. 2. МРТ головного мозга пациентки Т.: на T1-взвешенных изображениях обращает внимание гиперинтенсивность области бледных шаров
 Fig. 2. MRI of the brain of patient T: on T1-weighted images, the attention is drawn to the hyperintensity of the pallidus region



же тазовые расстройства (со слов, плохо удерживает мочу, еле доходит до туалета), выраженные отеки ног, повышенную дневную сонливость. В связи с этим было решено постепенно отменить ропинирол и начать параллельно титрацию леводопы/карбидопы до 125,5 мг/12,5 мг 3 раза в день. На фоне смены препарата гипокинезия значительно снизилась, стала более активной, улучшилось общее самочувствие, уменьшилась выраженность тазовых расстройств.

После повторного изучения МРТ-снимков и дополнительной литературы, принимая во внимание длительный стаж миост-вирусным гепатитом, выявленные T1-гиперинтенсивные изменения связали с накоплением марганца и пациентке выставлен диагноз приобретенной (невильсоновской) гепатоцеребральной дегенерации. По КТ брюшной полости подтвержден цирроз печени. По анализам крови выявлено умеренное повышение уровня трансаминаз печени (АЛТ – 82 ЕД/л, АСТ – 98 ЕД/л), легкое повышение общего билирубина до 30,1 мкмоль/л и прямого билирубина до 14,2 мкмоль/л, тромбоцитопения до 104 тыс.

Пациентка несколько раз сдавала анализ на определение концентрации марганца в плазме крови. В первом случае уровень марганца был на верхней границе нормы (14 мкг/л), при повтор-

ном анализе через полгода – несколько превышал референсные значения (19 мкг/л). Дополнительно с целью элиминации марганца назначены полиметилсилоксана полигидрат по 22,5 мг 2 раза в день в течение 10 дней ежемесячно и азоксимера бромид по 12 мг 2 раза в день в течение 10 дней ежесезонно.

Клиническое наблюдение №2. Пациентка Т., 66 лет, саха, пенсионер, ранее работавшая ветеринарным фельдшером, поступила в неврологическое отделение в марте 2021 г. с жалобами на замедленность движений, невнятность речи, быструю утомляемость, шаткость при ходьбе, повышенное выделение слюны.

Пациентка считает себя больной с 2016 г., когда стала отмечать замедленность движений и периодический тремор в правой руке. Однако за медицинской помощью обратилась в 2018 г., выставлен диагноз «болезнь Паркинсона», назначен ропинирол с титрованием до 8 мг/сут с положительным эффектом. В 2020 г. в связи с отсутствием ропинирола переведена на прамипексол 3 мг/сут. Дальнейшее прогрессирование болезни в начале 2021 г. в виде усиления замедленности движений, шаткости походки, ухудшения речи и присоединения гиперсаливации. Также пациентка отмечает выраженные отеки нижних конечностей.

Наследственная отягощенность по основному заболеванию: отсутствует.

Хронические заболевания: хронический вирусный гепатит В (выявлен в 2019 г. в ходе медицинского осмотра, после выхода на пенсию медицинские обследования не проходила).

В неврологическом статусе: гипомимия; антероколлиз; элементы псевдобульбарного синдрома в виде положительных рефлексов орального автоматизма и дизартрии; умеренная гипокинезия, больше справа; повышение мышечного тонуса по типу «зубчатого колеса», больше справа; тремор покоя правой ноги; пирамидная недостаточность в виде гиперрефлексии с положительными патологическими симптомами Бабинского и Россоломо; ахейрокинез слева; микробазия.

Тяжесть двигательных симптомов по 3 части шкалы UPDRS составила 69 баллов. MoCA – 27/30 (снижение за счет запоминания 5 слов: запомнила 3 слова, 2 слова смогла вспомнить с помощью подсказок; и за счет снижения фонетической речевой активности).

В анализах крови определялось легкое повышение трансаминаз печени (АЛТ – 61 ЕД/мл, АСТ – 64 ЕД/мл) и общего билирубина (до 24,7 мкмоль/л).

На МРТ головного мозга выявлен патологический T1-гиперинтенсивный сигнал от базальных ганглиев (рис. 2).

Концентрация марганца в крови была несколько выше верхней границы нормы (17,0 мкг/л). Ультразвуковое исследование брюшной полости выявила диффузные изменения паренхимы печени по типу цирроза.

Таким образом, учитывая атипичный характер паркинсонизма, наличие дистонии (антероколлиз), пирамидной недостаточности, элементов псевдобульбарного синдрома, характерные изменения на МРТ головного мозга, сопутствующий хронический вирусный гепатит В с исходом в цирроз печени, пациентке выставлен диагноз приобретенной (невильсоновской) гепатоцеребральной дегенерации.

Пациентке в условиях стационара был назначен амантадин сульфат в дозе 400 мг/сут с положитель-

Дифференциальная диагностика приобретенной (невильсоновской) гепатоцеребральной дегенерации Table. Differential diagnosis of acquired (non-Wilsonian) hepatocerebral degeneration			
Признак	Приобретенная (невильсоновская) гепатоцеребральная дегенерация	Болезнь Вильсона–Коновалова	Болезнь Паркинсона
Этиология	Хроническая печеночная недостаточность	Мутация в гене АТР7В	Мультифакторное заболевание
Наследственная предрасположенность	Отсутствует	Аутосомно-рецессивный тип наследования	Только у 5–15% пациентов
Возможный механизм	Накопление марганца вследствие порто-системных шунтов	Накопление меди вследствие недостаточности транспортера АТР7В	Нейродегенерация
Клинические особенности	Вариабельный возраст дебюта	Возраст дебюта до 30 лет	Дебют чаще после 50 лет
	Атипичный паркинсонизм (возможны атаксия, хорей, дистония, миоклонус)	Двигательные расстройства: паркинсонизм, хорей, тремор, дистония, миоклонус	Унилатеральное начало паркинсонизма, тремор покоя, лекарственные дискинезии
	Запущенные заболевания печени и желчевыводящих путей	Офтальмические проявления: кольца Кайзера-Флешнера Вильсоновский гепатит	Немоторные проявления: гипосмия, нарушение REM-фазы сна, депрессия
Результаты лабораторных исследований	Повышение концентрации марганца в крови и СМЖ (не всегда)	Повышение концентрации меди в крови	Нет патогномичных изменений
	Нормальный или слегка повышенный уровень аммиака в крови	Повышение суточной экскреции меди с мочой	
		Снижение церулоплазмينا в крови Мутации в гене АТР7В	
МРТ-картина	T1-ГИПЕРинтенсивность бледных шаров, скорлупы, черного вещества	T1-ГИПОинтенсивность бледных шаров T2-гиперинтенсивность таламуса, чечевицеобразных и хвостатых ядер, среднего мозга (симптом «морда панды»)	Нет патогномичных признаков. Обсуждается роль размытости области нигросомы-1 в режиме SWI на МРТ 3 Tc (отсутствие симптома «хвоста ласточки»)

Примечание. МРТ – магнитно-резонансная томография; СМЖ – спинномозговая жидкость; REM-фаза сна – фаза сна с быстрыми движениями глаз (rapid eye movement); SWI – изображения, взвешенные по магнитной восприимчивости (susceptibility weighted imaging).
Note. MPT – magnetic resonance imaging; СМЖ – cerebrospinal fluid; REM-фаза сна – rapid eye movement sleep phase; SWI – susceptibility weighted imaging.

ным эффектом в виде купирования тремора и значительного снижения гипокинезии. При выписке тяжесть двигательных симптомов по 3 части шкалы UPDRS составила 49 баллов.

Обсуждение

Марганцевая интоксикация классически описана у работников по добыче руды, ферросплавных заводов, аккумуляторной промышленности, производстве инсектицидов и сварочных стержней. Однако до сих пор неясно, какова минимальная продолжительность воздействия марганца для развития паркинсонизма, есть ли корреляция между уровнем марганца в крови и неврологическими симптомами, играет ли роль наследственная предрасположенность [5]. Наряду с патологически повышенным поступлением марганца в организм, данный микроэлемент может поражать головной мозг и при печеночной недостаточности (в частности, при циррозе печени), являясь одним из ключевых звеньев патогенеза пГЦД [6]. Средняя суточная доза марганца составляет 2,5–3 мг, и только 1–3% попадает в системный кровоток, остальная часть выводится вместе с желчью. При циррозе печени и образовании порто-системных шунтов повышается биодоступность марганца, что приводит к его накоплению, прежде всего, в головном мозге [7].

Патоморфология и патофизиология печеночной энцефалопатии в течение многих лет изучается канадским ученым Roger Butterworth [1, 8, 9]. Так, морфологической основой печеночной энцефалопатии служит, прежде всего, повреждение аммиа-

ком глиальных клеток – астроцитов (астроцитоз альцгеймеровского типа 2). Аммиак в физиологических условиях в гепатоцитах метаболизируется в мочевины и выводится почками (орнитинный цикл), вместе с тем часть аммиака с участием фермента глутаминсинтетазы в гепатоцитах и миоцитах превращается в глутамин. У пациентов с циррозом печени вследствие образования порто-системных шунтов метаболизм аммиака нарушается с повышением его концентрации в крови (гипераммониемия) и в головном мозге. Аммиак подавляет энергетический обмен, нарушая работу цикла трикарбоновых кислот (цикл Кребса) путем ингибирования α -кетоглутаратдегидрогеназы и повышения тем самым синтеза лактата, а также индуцирует ГАМКергическую нейротрансмиссию, увеличивая тормозные влияния. Кроме того, при печеночной энцефалопатии происходит и гибель нейронов глубоких корковых зон, базальных ганглиев и мозжечка вследствие накопления марганца.

По данным E.Maffeo и соавт [10], марганец играет ключевую роль в возникновении T1-гиперинтенсивности бледных шаров на МРТ головного мозга. Однако данный МРТ-признак может быть и в отсутствие симптомов паркинсонизма, в то время как симптомы паркинсонизма у пациентов без изменений на МРТ не встречаются. После трансплантации печени в среднем в течение 24 мес. патологический T1-сигнал регрессирует. Определение уровня марганца в крови с клинической точки зрения подвергается авторами сомнению, поскольку не отражает реальной нагрузки марганцем на организм, не кор-

релирует с тяжестью неврологических проявлений и интенсивностью патологического Т1-сигнал.

В 2003 г. Pierre Bukhard и соавт. [11] опубликовали сведения об 11 пациентах с паркинсонизмом, ассоциированным с циррозом печени, что составило 21,6% от количества всех обследованных пациентов. Заболевание проявлялось симметричным акинетико-ригидным синдромом, постуральным тремором, ранним нарушением осанки и походки. У всех пациентов на МРТ головного мозга выявлялся гиперинтенсивный Т1-сигнал от черного вещества и бледных шаров с двух сторон. Концентрация марганца в плазме крови и спинномозговой жидкости была повышена. Примечательно, что два пациента положительно ответили на леводопа-терапию, что свидетельствует о разных «уровнях» поражения дофаминергического пути.

Крупное исследование ассоциированного с циррозом печени паркинсонизма было проведено германскими учеными под руководством Anita Trus и Annemarie Goldbecker (2013) [12]. Из 214 обследованных пациентов с циррозом печени паркинсонизм был выявлен у 9 человек (в 4,2% случаев). Авторы не выявили различий по гендерному признаку, причине цирроза печени, наличию сахарного диабета и спленомегалии, в то же время пациенты с паркинсонизмом были старше пациентов без данного двигательного расстройства, имели признаки порто-системных шунтов, а пациенты без паркинсонизма чаще имели варикозное расширение вен пищевода. Ученые впервые шестерым пациентам с пГЦД провели однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (ОФЭКТ). В результате исследования, у пятерых пациентов обнаружено снижение активности D₂-дофаминовых рецепторов в стриатуме, у троих пациентов – снижение активности дофаминового транспортера. Этим авторы объясняют отсутствие ответа на дофаминергическую терапию у большинства пациентов: леводопа-терапия может быть успешной только в случае сохранения активности D₂-дофаминовых рецепторов стриатума, а трансплантация печени может уменьшить симптомы паркинсонизма только в том случае, если отложение марганца в базальных ганглиях и в черном веществе не привело к необратимому повреждению клеток.

В диагностике заболевания ключевую роль играет наличие атипичного паркинсонизма, хронического заболевания печени с исходом в цирроз печени и обнаружение патологического Т1-гиперинтенсивного сигнала от базальных ганглиев [4, 13]. В таблице представлена дифференциальная диагностика болезни Паркинсона, болезни Вильсона–Коновалова и приобретенной (невильсоновской) гепатоцеребральной дегенерации.

пГЦД является потенциально курабельным заболеванием. Наиболее эффективным методом лечения признана трансплантация печени [3, 12, 13]. Выше было упомянуто о возможности обратного развития клинических проявлений и регресса Т1-гиперинтенсивного сигнала у пациентов после пересадки печени. Из консервативных методов лечения рассматриваются препараты леводопы, которые у части пациентов приводят к снижению выраженности паркинсонизма; триентин для хелатирования марганца; есть сообщение об успешном применении аминокислот с разветвленными боковыми цепями (branched-chain amino acids – BCAA) [12–14].

Описанные клинические случаи являются первыми случаями пГЦД в Республике Саха (Якутия).

К сожалению, отсутствие должной осведомленности с нашей стороны затянуло своевременную диагностику заболевания первой пациентке, и диагноз был установлен только на 3-м году заболевания. Ключом к «разгадке загадки» стало тщательное изучение феномена Т1-гиперинтенсивности на МРТ головного мозга, а также сопоставление с клинической картиной и имеющимся заболеванием печени. В то же время наличие настороженности и прошлого опыта позволили диагностировать заболевание у второй пациентки при первом же обращении. Обращает внимание, что гепатит В выявлен у второй пациентки относительно недавно. Однако с учетом исхода в цирроз печени можно предположить, что заболевание имеет достаточно длительный стаж, учитывая, что после выхода на пенсию пациентка медицинские осмотры не проходила.

В обоих случаях клиническая картина паркинсонизма отличалась от таковой при болезни Паркинсона: отсутствует явное унилатеральное начало, тремор имеет преимущественно постурально-кинестический характер, сопутствует пирамидная недостаточность. Примечательно, что в двух случаях у пациентов отмечалась положительная динамика на фоне дофаминергической терапии, что свидетельствует о пресинаптическом уровне поражения и сохранении функционирования дофаминергических рецепторов. К сожалению, мы не рассмотрели возможность трансплантации печени как наиболее перспективного метода лечения пГЦД. Пациенты в настоящее время параллельно продолжают наблюдаться у врачей-инфекционистов и получают гепатопротективную терапию, согласно их рекомендациям.

Мы искренне надеемся, что представленные клинические случаи помогут врачам быть настороженными в плане развития пГЦД у пациентов с заболеваниями печени. Дальнейшее улучшение качества жизни таких пациентов невозможно без совместного усилия врачей-неврологов и инфекционистов. Во время подготовки статьи мы не нашли клинические критерии диагностики пГЦД, а также утвержденные клинические рекомендации по лечению пациентов с данным заболеванием. Это, несомненно, семя для будущих работ и более крупных исследований.

Дополнительная информация

Финансовая поддержка. Работа выполнена при поддержке Гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых – кандидатов наук и докторов наук и ведущих научных школ Российской Федерации (№МК-2254.2020.7).

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Литература / References

1. Butterworth R.F. Hepatic Encephalopathy in Cirrhosis: Pathology and Pathophysiology. *Drugs*. 2019; 79 (s1): 17–21. doi:10.1007/s40265-018-1017-0.
2. Victor M., Adams R.D., Cole M. The acquired [non-Wilsonian] type of chronic hepatocerebral degeneration. *Medicine (Baltimore)*. 1965; 44 (5): 345–396. doi:10.1097/00005792-196509000-00001
3. Шульпекова Ю.О., Павлов Ч.С., Дамулин И.В. Приобретенная невилсоновская гепатоцеребральная дегенерация как особая форма персистирующей печеночной энцефалопатии. *Неврологический журнал*. 2017; 22 (1): 10–18. doi:10.18821/1560-9545-2017-22-1-10-18.
[Shul'pekova Ju.O., Pavlov Ch.S., Damulin I.V. Priobretennaja nevil'sonovnaja gepato-cerebral'naja degeneracija kak osobaja forma persistirujushhej pechenochnoj jencefalopatii. *The Neurological Journal*. 2017; 22(1): 10–18 (in Russian)]

4. Полещук В.В., Яковенко Е.В., Федотова Е.Ю., Иллариошкин С.Н. Приобретенная невилльсоновская гепатоцеребральная дегенерация. Нервные болезни. 2019; 1: 34–39. doi:10.24411/2071-5315-2018-12077. [Poleshuk V.V., Jakovenko E.V., Fedotova E.Yu., Illarioshkin S.N. Priobretennaja nevil'sonovskaja gepatocerebral'naja degeneracija. Nervnye bolezni. 2019; 1: 34–39 [in Russian]]
5. Cersosimo M.G., Koller W.C. The diagnosis of manganese-induced parkinsonism. Neurotoxicology. 2006; 27 (3): 340–346. doi:10.1016/j.neuro.2005.10.006.
6. Bouabid S., Tinakoua A., Lakhdar-Ghazal N., Benazzou A. Manganese neurotoxicity: behavioral disorders associated with dysfunctions in the basal ganglia and neurochemical transmission. J Neurochem. 2016; 136 (4): 677–691. doi:10.1111/jnc.13442.
7. Layrargues G.P., Rose C., Spahr L., Zayed J., Normandin L., Butterworth R.F. Role of manganese in the pathogenesis of portal-systemic encephalopathy. Metab Brain Dis. 1998; 13 (4): 311–317. doi:10.1023/a:1020636809063.
8. Felipo V., Butterworth R.F. Neurobiology of ammonia. Prog Neurobiol. 2002; 67 (4): 259–279. doi:10.1016/S0301-0082(02)00019-9.
9. Butterworth R.F. Hepatic encephalopathy: a central neuroinflammatory disorder? Hepatology. 2011; 53 (4): 1372–1376. doi:10.1002/hep.24228.
10. Maffeo E., Montuschi A., Stura G., Giordana M.T. Chronic acquired hepatocerebral degeneration, pallidal T1 MRI hyperintensity and manganese in a series of cirrhotic patients. Neurol Sci. 2014; 35 (4): 523–530. doi:10.1007/s10072-013-1458-x.
11. Burkhard P.R., Delavelle J., Du Pasquier R., Spahr L. Chronic parkinsonism associated with cirrhosis: A distinct subset of acquired hepatocerebral degeneration. Arch Neurol. 2003; 60 (4): 521–528. doi:10.1001/archneur.60.4.521.
12. Tryc A.B., Goldbecker A., Berding G., Rümke S., Afshar K., Shahrezaei G.H., Pflugrad H., Barg-Hock H., Strassburg C.P., Hecker H., Weissenborn K. Cirrhosis-related Parkinsonism: prevalence, mechanisms and response to treatments. J Hepatol. 2013; 58 (4): 698–705. doi:10.1016/j.jhep.2012.11.043.
13. Shin H.W., Park H.K. Recent updates on acquired hepatocerebral degeneration. Tremor and Other Hyperkinetic Movements. 2017; 7: 1–12. doi:10.7916/D8TB1K44.
14. Park H.K., Kim S.M., Choi C.G., Lee M.C., Chung S.J. Effect of trientine on manganese intoxication in a patient with acquired hepatocerebral degeneration. Mov Disord. 2008; 23 (5): 768–770. doi:10.1002/mds.21957.

Информация об авторах / About the authors

Таппахов Алексей Алексеевич – к.м.н., доцент кафедры неврологии и психиатрии Медицинского института, ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова» Минобрнауки России, Якутск, Российская Федерация. ORCID 0000-0002-4159-500X

Говорова Татьяна Гаврильевна – к.м.н., заведующий лабораторией нейропсихологических исследований Клиники, ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова» Минобрнауки России, Якутск, Российская Федерация. ORCID 0000-0003-0610-3660

Хабарова Юлия Ильинична – заведующая неврологическим отделением Клиники, младший научный сотрудник, ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем», Якутск, Российская Федерация. ORCID 0000-0002-5674-4426

Адамова Алина Евгеньевна – врач-невролог неврологического отделения Клиники, младший научный сотрудник, ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем», Якутск, Российская Федерация. ORCID 0000-0002-6518-0079

Попова Татьяна Егоровна – д.м.н., доцент, заместитель директора по научной работе, ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем», Якутск, Российская Федерация. ORCID 0000-0003-1062-1540

Aleksey A. Tappakhov – Ph.D. in medicine, M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russian Federation. ORCID 0000-0002-4159-500X

Tatyana G. Govorova – Ph.D. in medicine, M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russian Federation. ORCID 0000-0003-0610-3660

Yulia I. Khabarova – Head of the Neurological Department, Junior Researcher, Yakutsk Scientific Center for Complex Medical Problems, Yakutsk, Russian Federation. ORCID 0000-0002-5674-4426

Alina E. Adamova – neurologist, Junior Researcher, Yakutsk Scientific Center for Complex Medical Problems, Yakutsk, Russian Federation. ORCID 0000-0002-6518-0079

Tatyana E. Popova – D.Sc. in medicine, Yakutsk Scientific Center for Complex Medical Problems, Yakutsk, Russian Federation. ORCID 0000-0003-1062-1540

Статья поступила / The article received: 16.06.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.09.2021