

Приобретенная невилсоновская гепатоцеребральная дегенерация

В.В. Полещук, Е.В. Яковенко, Е.Ю. Федотова, С.Н. Иллариошкин

Приобретенная невилсоновская гепатоцеребральная дегенерация – хроническая энцефалопатия, развивающаяся у пациентов с циррозом печени и характеризующаяся сочетанием экстрапирамидных и когнитивных симптомов. В возникновении патологии играют роль интоксикация аммиаком и накопление марганца в головном мозге. В статье описаны патогенез заболевания, клиническая картина и дифференциальная диагностика. Представлена эффективная методика коррекции метаболических расстройств и интоксикации марганцем. Приведено собственное клиническое наблюдение пациента с многолетним течением шунтовой энцефалопатии с характерным анамнезом и клиническими проявлениями заболевания.

Ключевые слова: приобретенная невилсоновская гепатоцеребральная дегенерация, печеночная энцефалопатия, шунтовая энцефалопатия, марганец, аммиак.

Печеночная энцефалопатия – комплекс потенциально обратимых нарушений функций центральной нервной системы, неврологических и психических, которые возникают на фоне острых или хронических заболеваний печени и/или портокавального шунтирования.

Приобретенная невилсоновская гепатоцеребральная дегенерация (ПНГД) – это специфическая хроническая энцефалопатия, развивающаяся у пациентов с циррозом печени, патогенетически связанным с портокавальным шунтированием и накоплением марганца в подкорковых ядрах, и характеризующаяся сочетанием устойчивых нейropsychологических симптомов в виде экстрапирамидных, когнитивных и эмоциональных нарушений [1].

Приобретенная невилсоновская гепатоцеребральная дегенерация впервые была описана W. van Woerkem в 1914 г. [2], но активное ее изучение началось с 1960-х годов. В первом исследовании, проведенном в 1965 г., M. Victor et al. описали 27 пациентов с ПНГД и портокавальными шунтами, у которых клиническая картина характеризовалась когнитивными нарушениями и двигательными расстройствами, а тяжесть неврологических проявлений не коррелировала с повышением уровня аммиака [3].

По разным данным, распространенность ПНГД при циррозе печени составляет от 0,8 до 26,0%. Включая пациен-

тов с менее тяжелым циррозом, средняя распространенность ПНГД равна примерно 2% [1, 4].

Приобретенная невилсоновская гепатоцеребральная дегенерация может развиваться при хронических заболеваниях печени, но основной причиной ее возникновения является *портокавальное шунтирование* [5, 6]. Портосистемные (портокавальные) шунты – это неправильные сосудистые соединения между портальной веной (кровеносным сосудом, соединяющим желудочно-кишечный тракт с печенью) и системным кровообращением. Эти аномальные анастомозы, минуя печень, направляют кровь от желудочно-кишечного тракта сразу в системный кровоток, что не позволяет печени осуществить ее метаболическую функцию и детоксикацию продуктов обмена, вызывая симптомы печеночной недостаточности. Портосистемные шунты могут быть как врожденными, так и приобретенными. Врожденные шунты являются более распространенными и составляют приблизительно 75% всех случаев. Операции портокавального шунтирования широко проводят при портальной гипертензии для предупреждения кровотечений. Хронические заболевания печени, такие как вирусные, алкогольные и сочетанные алкогольно-вирусные гепатиты с исходом в цирроз, аутоиммунный гепатит, недостаточность α_1 -антитрипсина, первичный и вторичный билиарный цирроз печени, цирроз в исходе неалкогольного стеатогепатита, криптогенный цирроз печени, также могут приводить к возникновению ПНГД [7].

В развитии клинических проявлений “шунтовой” энцефалопатии основная роль до конца XX столетия отводилась интоксикации *аммиаком*, поступающим в общий кровоток по созданному искусственному анастомозу, без метаболизации в печени. Аммиак через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) проникает в центральную нервную систему, где наиболее важной мишенью являются астроциты – единственные клетки, нейтрализующие основные токсические эффекты аммиака. Поражение астроцитов и повышенная

ФГБНУ “Научный центр неврологии”, Москва.

Всеволод Владимирович Полещук – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. 5-го неврологического отделения.

Елена Владимировна Яковенко – врач-невролог научно-консультативного отделения с лабораторией невроурологии.

Екатерина Юрьевна Федотова – докт. мед. наук, зав. 5-м неврологическим отделением.

Сергей Николаевич Иллариошкин – член-корр. РАН, зам. директора по научной работе.

Контактная информация: Федотова Екатерина Юрьевна, ekfedotova@gmail.com

проницаемость ГЭБ приводят к снижению энергетического обеспечения нейронов и нарушению синтеза и высвобождения сигнальных молекул, главным образом глутамата и аспартата [8].

В патогенезе ПНГД изучается роль патологического депонирования тяжелых металлов в тканях, в частности марганца (Mn). Связь между заболеваниями печени и Mn стала очевидной, когда в 1989 г. две независимые исследовательские группы опубликовали данные о том, что у пациентов с циррозом печени при магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга отмечается специфичная двусторонняя гиперинтенсивность в области бледного шара на T1-взвешенных изображениях при нормальной картине в режиме T2 [9, 10]. Этот измененный МР-сигнал, указывающий на отложения парамагнитного вещества в мозговой ткани, оказался идентичен изменениям на МРТ у приматов с марганцевой интоксикацией, у людей с профессиональным марганцевым нейротоксикозом, у пациентов на полностью парентеральном питании или у людей, принимавших внутривенные наркотические средства, содержащие Mn. В последующих исследованиях подтвердилось, что у пациентов с заболеваниями печени имеет место повышенный уровень Mn в крови и ликворе, и было установлено, что уровень Mn коррелирует с величиной патологического сигнала на МРТ [11].

Портосистемное шунтирование играет важнейшую роль в накоплении Mn. У здоровых людей гастроинтестинальный тракт участвует в поглощении и элиминации Mn. Обычно Mn, поступающий с пищей, превышает необходимый организму уровень более чем на 95%, и большая часть Mn, поступающая в портальный кровоток, незамедлительно экскретируется с желчью. У пациентов с патологией печени экскреция Mn нарушена и металл проникает в системный кровоток и в мозг. Перенос Mn из портального кровотока в системный оказался важнейшим патогенетическим звеном в развитии ПНГД. Далее из системного кровотока Mn, так же как железо и медь, проходит ГЭБ с помощью белков-металлотронеинов, отвечающих за специфический перенос бивалентных металлов (DMT1) [12].

Исследований, в которых доказывается связь накопления Mn в головном мозге с развитием неврологической симптоматики, до сих пор не так много. Более того, уровень Mn в крови коррелирует только с объемом патологического сигнала на МРТ, но не является предиктором неврологической симптоматики.

При патолого-анатомических исследованиях пациентов с профессиональным марганцевым нейротоксикозом было подтверждено, что нейродегенерация имеет место в основном в бледном шаре, особенно в медиальном сегменте, за ним следуют стриатум и ретикулярная часть черной субстанции. При микроскопических исследованиях было выявлено наличие у всех пациентов астроцитов альцгеймеровского типа II, с увеличенными гиперхромными ядрами

и внутриядерными включениями гликогена. Эти астроциты наиболее заметны в зонах, прилегающих к спонгиозной дегенерации. До сих пор остается загадкой, почему Mn аккумулируется преимущественно в зоне базальных ганглиев. В некоторых исследованиях было обнаружено, что металл в высоких концентрациях аккумулируется внутри митохондриальной глиальной клетки и что симптомы могут быть результатом нарушения энергетического метаболизма.

В последние годы произошел заметный прогресс в раскрытии механизмов клеточной гибели, вызванной повышенным содержанием Mn. Существуют доказательства того, что марганцевая токсичность способствует апоптозу клеток, нарушая функции дыхательной цепи митохондрий и таким образом реализуя цитотоксический эффект Mn [13].

Без сомнения, оба патогенетических механизма – как интоксикация аммиаком, так и накопление Mn в головном мозге – составляют неразрывный патобиохимический каскад, приводящий к развитию клинических проявлений ПНГД. *Клиническая картина* при ПНГД складывается из двигательных, когнитивных и эмоциональных расстройств. Средний возраст начала заболевания – 5–6-е десятилетие жизни, однако иногда симптомы могут возникать уже в детском возрасте. На первый план у таких пациентов выходит экстрапирамидная симптоматика, характеризующаяся появлением акинезии, ригидности, тремора покоя или постурального тремора, хореоатетоза, миоклоний, дистонии в различных сочетаниях [5]. Также могут возникать атаксия, пирамидные знаки, глазодвигательные нарушения. Когнитивные нарушения представлены симптомами поражения лобных долей или связей лобных долей с базальными ганглиями, проявляющимися расстройством внимания, способности к концентрации, снижением скорости психомоторных реакций, снижением интеллекта, нарушением памяти, зрительно-пространственными нарушениями. В тяжелых случаях развивается печеночная деменция. Эмоциональные нарушения характеризуются сначала появлением апатии, повышенной сонливости, а в дальнейшем присоединяются депрессия и обсессивно-компульсивные расстройства. Приобретенная невилльсоновская гепатоцеребральная дегенерация может приводить к развитию миелопатии с симптомами медленно прогрессирующего нижнего спастического пареза, нарушениями чувствительности и расстройствами функции тазовых органов. Миелопатия обычно проявляется значительно позже, чем энцефалопатия. Известны случаи демиелинизирующей полиневропатии, возникающей при болезни печени на фоне аммиачной интоксикации [14].

Дифференциальная диагностика ПНГД проводится в зависимости от преобладания определенных клинических симптомов с различными заболеваниями нервной системы, в основном с болезнью Вильсона–Коновалова [15], марганцевым нейротоксикозом, связанным с профессиональным отравлением, болезнями с накоплением железа в базальных ганглиях (наследственный гемохроматоз), а

также с энцефалопатией, возникающей на фоне приема эфедрона, в состав которого входит перманганат калия. В последние годы выявлены мутации в генах *SLC30A10*, *SLC39A14* и *SLC39A8*, приводящие к нарушению транспорта Mn и клинически проявляющиеся в виде поражения экстрапирамидной системы в детском возрасте [16].

Болезнь Вильсона–Коновалова ассоциирована с мутацией медьсвязывающей аденозинтрифосфатазы Р-типа с аутосомно-рецессивным типом наследования, которая приводит к патологическому накоплению меди в головном мозге и печени, вызывая сходные с ПНГД клинические симптомы. Это заболевание можно исключить, проведя исследование специфического медного лиганда церулоплазмينا и меди в сыворотке крови, уровни которых будут снижены, а экскреция меди в суточной моче будет повышенной.

Для подтверждения диагноза используется широкий комплекс лабораторных и инструментальных методов исследования. На МРТ заметна гиперинтенсивность подкорковых ядер и черной субстанции на T1-взвешенных изображениях. Обычно первым вовлекается бледный шар, в некоторых случаях также скорлупа и хвостатое ядро, кроме того, встречается повышение сигнала от зубчатых ядер мозжечка на T2-взвешенных изображениях [4]. У пациентов с выраженными когнитивными расстройствами на T1-взвешенных изображениях отмечались более выраженная гиперинтенсивность подкоркового белого вещества, а также значительная кортико-субкортикальная атрофия [4]. При протонной МР-спектроскопии были выявлены множественные изменения в метаболизме головного мозга, с повышением отношения глутамин/креатин и уменьшением отношений мио-инозитол/креатин и холин/креатин в бледном шаре и белом веществе. Эти изменения коррелировали с гиперинтенсивностью бледного шара на T1-взвешенных изображениях. Также у больных с ПНГД обнаруживалось повышение уровня Mn в крови, однако этот показатель не отражает в точности степень тяжести заболевания [5].

Выбор препаратов для лечения ПНГД зависит от преобладающих симптомов заболевания.

Хорея и оробукколингвальная дискинезия часто хорошо отвечают на антагонисты дофаминовых рецепторов – нейролептики, однако эти препараты увеличивают риск развития необратимого позднего нейролептического синдрома. Тетрабеназин – препарат, обратимо ингибирующий доставку дофамина, – в настоящее время рекомендуется многими клиницистами при лечении гиперкинетических синдромов различной этиологии [17].

При преобладании в клинической картине синдрома паркинсонизма используются препараты леводопы. В большинстве исследований противопаркинсонические препараты оказались неэффективными, однако есть наблюдения успешного применения леводопы [18].

Этилендиаминтетрауксусная кислота – хелатное соединение, доказавшее свою эффективность в лечении не-

которых заболеваний с накоплением тяжелых металлов, но ее эффективность при ПНГД не доказана. В недавно проведенном исследовании было отмечено, что триентин, пероральный хелатный комплекс, используемый при болезни Вильсона–Коновалова, уменьшал неврологический дефицит, изменения на МРТ и снижал уровень Mn в крови у пациентов с ПНГД [19].

Также проводились исследования эффективности аминокислот с разветвленными боковыми цепями, таких как лейцин, изолейцин и валин [20].

В клиническом наблюдении 2-месячный курс лечения лактулозой в комплексе со строгой вегетарианской диетой привел к некоторому уменьшению выраженности хореических гиперкинезов у пациента [21].

Основным методом лечения является трансплантация печени [22]. В исследованиях продемонстрировано, что даже при длительно протекающей ПНГД после успешной операции возможно улучшение, включая уменьшение выраженности гиперкинезов, паркинсонизма, атаксии, миелопатии и когнитивной дисфункции. Уровень Mn в крови и изменения на МРТ также уменьшаются при восстановлении функции печени, но нормализация этих параметров не всегда является полной. Восстановление после трансплантации печени обычно занимает несколько месяцев, хотя в некоторых случаях улучшение наступает уже в течение нескольких часов после хирургического вмешательства [22].

Клиническое наблюдение

Пациент С.А., 32 года, поступил в 5-е неврологическое отделение Научного центра неврологии в июне 2017 г. с жалобами на изменение походки, слабость в левой ноге, периодические синкопальные приступы, тремор рук, периодическое поперхивание твердой пищей. Из анамнеза известно, что на 3-й день жизни у пациента была обнаружена желтуха. На 4-м году жизни выявлены портальная гипертензия, тромбоз воротной вены, варикозное расширение вен пищевода. На 6-м году жизни проведена операция кавомезентериального шунтирования. Дальнейшее развитие пациента протекало согласно возрасту. В возрасте 12 лет впервые был отмечен приступ рассеянности, сонливости, уровень аммиака в сыворотке крови составил 160 мкмоль/л (норма до 45 мкмоль/л). В 20 лет внезапно возникла кратковременная мышечная слабость в ногах, при проведении электронейромиографии (ЭНМГ) были обнаружены признаки полиневропатии. Проведен курс лечения витаминами группы В, после чего наблюдалось улучшение ЭНМГ-показателей. В 30 лет возник приступ медлительности, дезориентации, состояние было расценено как проявление печеночной энцефалопатии, проводилась гепатометаболическая терапия с положительным эффектом. В 31 год (2016 г.) имели место два аналогичных приступа, появился тремор рук, слабость в ногах, изменение походки.

По данным предоставленной медицинской документации, в общем и биохимическом анализах крови, общем

анализе мочи патологии не выявлено. Анализы крови: церулоплазмин, медь, витамины В₁, В₂, В₆, гомоцистеин, лактат – в норме; марганец (01.06.2017 г.) 39,9 мкг/л (норма 6–11 мкг/л), аммиак (21.04.2017 г.) 214 мкг/дл (норма 11–45 мкг/дл), железо (21.04.2017 г.) 4,4 мкмоль/л (норма 11–28 мкмоль/л). На МРТ головного мозга в режиме T1 (март 2017 г.) выявляются симметричные гиперинтенсивные очаги в нижней части бледного шара с двух сторон (расценены как отложения марганца). Атрофические изменения коры мозга в височных и теменных областях с двух сторон (рис. 1). При ЭНМГ (май 2017 г.): признаки сенсомоторной полиневропатии, более выраженной в нижних конечностях. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) брюшной полости (май 2017 г.): печень не увеличена, паренхима не изменена, гемангиома печени, кавернозная трансформация воротной вены.

Семейный анамнез не отягощен по основному заболеванию.

Общее состояние при поступлении относительно удовлетворительное. Нормостенического телосложения. Кожные покровы, слизистые чистые, влажные, физиологической окраски. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Границы сердца не расширены. Сердечные тоны ясные, ритмичные, частота сердечных сокращений 62 в 1 мин. Артериальное давление 120/80 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не увеличена, безболезненна при пальпации. Симптом поколачивания по поясничной области отрицательный с обеих сторон. Дизурических явлений нет.

Неврологический статус. Сознание ясное, ориентирован в пространстве, времени и собственной личности. Глазные щели и зрачки равные. Движения глазных яблок в полном объеме. Содружественная и прямая реакция зрачков на свет живая, симметричная, снижена амплитуда сужения зрачка. Аккомодация и конвергенция сохранены. Лицо симметрично в покое и при выполнении мимических проб. Дисфония, легкая дисфагия. Дизартрии нет. Глоточный рефлекс живой. Сила мышц шеи сохранена. Язык в полости рта, при выведении – по средней линии. Парезов и мышечных атрофий нет. Мышечный тонус в руках не изменен, в нижних конечностях повышен по пластическому типу. Среднеамплитудный тремор левой руки, усиливающийся при статокинетических нагрузках. Легкая брадикинезия, больше в правой ноге. Сухожильные и периостальные рефлекс в руках снижены, симметричные, в ногах оживлены, с расширением рефлексогенных зон, симметричные. Патологических стопных, кистевых знаков нет. Клонус стоп (2–3 толчка), клонусы коленной чашечки (1 толчок). Корешковых симптомов нет. В пробе Ромберга пошатывается. Нарушение болевой чувствительности в дистальных отделах ног. Умеренные когнитивные нарушения (22 балла по шкале MoCA (Montreal Cognitive Assessment – Монреальская шкала оценки когнитивных функций)), снижение памяти на текущие события, зрительно-пространственные нарушения.

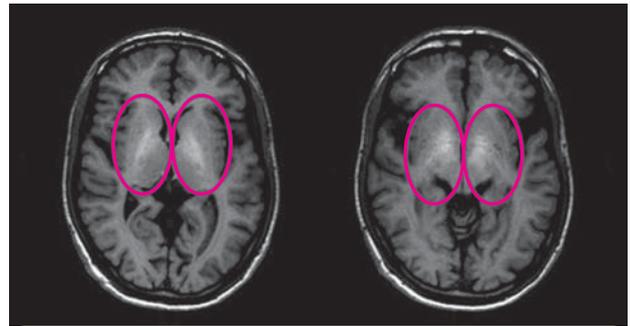


Рис. 1. МРТ головного мозга пациента С.А. (март 2017 г.): в режиме T1 – симметричные гиперинтенсивные очаги (обведены овалами) в нижней части бледного шара с двух сторон (отложения марганца). Атрофические изменения коры мозга в височных и теменных областях с двух сторон.

Таким образом, у больного выявлены экстрапирамидный синдром, представленный статокинетическим тремором, олигобрадикинезией и ригидностью, статическая и динамическая атаксия, пирамидный синдром с оживлением сухожильных рефлексов, клонусом стоп, сенсорная полиневропатия и умеренные когнитивные нарушения. В детском возрасте пациент подвергся операции кавомезентериального шунтирования. Заболевание манифестировало в возрасте 12 лет; по данным лабораторного обследования выявлено повышение уровня аммиака в крови. Симптоматика имела прогрессирующее течение с некоторым улучшением на фоне проведения нейрометаболической терапии. По данным лабораторных методов исследования отмечалось значительное повышение уровня аммиака и марганца, снижение уровня железа. При МРТ головного мозга в режиме T1 обнаружены симметричные гиперинтенсивные очаги в нижней части паллидума с двух сторон (расценены как отложения марганца). Кавернозная трансформация воротной вены по данным УЗИ является врожденной мальформацией, приведшей к развитию синдрома портальной гипертензии и послужившей показанием к шунтирующей операции.

Сочетание клинической картины, данных анамнеза по поводу перенесенной операции кавомезентериального шунтирования, результатов нейровизуализации и лабораторных исследований позволило предположить у больного диагноз ПНГД.

В период нахождения в стационаре пациенту проводилась гепатопротекторная и нейрометаболическая терапия (орнитина аспартат 15 г/сут внутрь, тиоктовая кислота 600 мг внутривенно капельно, азоксимера бромид 6 мг внутримышечно, цитиколин 1000 мг/4 мл внутримышечно).

Пациенту был рекомендован прием препаратов, улучшающих функцию печени, таких как урсодезоксихолевая кислота, корректоры гипераммониемии (орнитина аспартат, лактулоза), назначены препараты, способствующие элиминации марганца из организма и предотвращающие его избыточное поступление, – комплексоны (азоксимера бромид, полиметилсилоксана полигидрат), цинка сульфат,

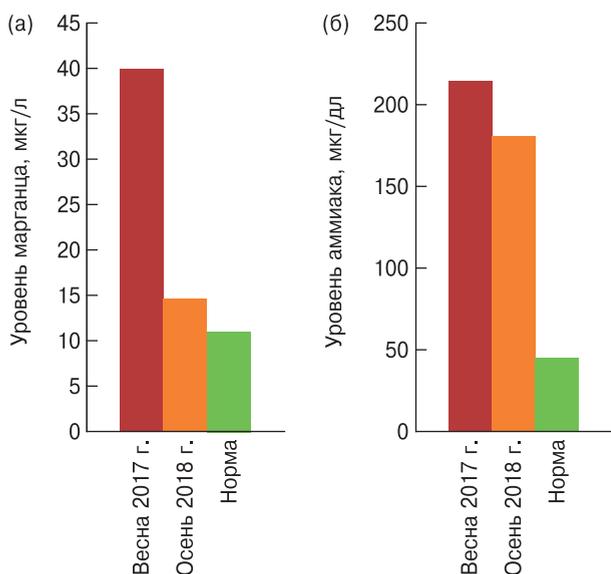


Рис. 2. Динамика показателей марганца (а) и аммиака (б) у того же пациента до (весна 2017 г.) и после (осень 2018 г.) лечения в сравнении с верхней границей нормальных значений.

а также нейрометаболическая терапия (тиоктовая кислота) для лечения полиневропатии. С целью снижения гиперамониемии также была назначена низкобелковая диета.

Спустя 6 мес после начала курса лечения была отмечена выраженная положительная динамика в состоянии пациента: улучшились походка, координация, пациент стал менее агрессивным, улучшились когнитивные способности, пациент возобновил общение с друзьями, нормализовался сон. По данным ЭНМГ от января 2018 г. отрицательной динамики по сравнению с предыдущим исследованием не выявлено. Уровни марганца и аммиака снизились до 14,7 мкг/л и 181 мкг/дл (06.09.2018 г.) соответственно (рис. 2).

Таким образом, в представленном клиническом наблюдении описан случай ПНГД, возникшей в отсроченный период после проведенного кавомезентериального шунтирования. Характерное сочетание экстрапирамидной, мозжечковой и пирамидной симптоматики с когнитивными нарушениями, а также обнаружение повышенных уровней аммиака и марганца в крови свидетельствуют о необходимости контроля маркеров печеночной энцефалопатии и гомеостаза металлов. Системное использование комплексов различных классов для парентерального введения (азоксимера бромид) и приема внутрь (полиметилсилоксана полигидрат) позволило восстановить эффективную элиминацию марганца из тканей до достижения нормальных его значений. Связывание металлотioneинов кишечника ионами цинка также способствовало значительному замедлению усвоения марганца. Данное наблюдение подтверждает важность марганцевой интоксикации в развитии ПНГД, без эффективной коррекции которой невозможно добиться стойкой ремиссии заболевания.

Список литературы

1. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT. Hepatic encephalopathy-definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 2002 Mar;35(3):716-21.
2. van Woerkem W. La cirrhose hepaticque avec alterations dans les centres nerveux evoluant chez des sujets d'age moyen. *Nouvel- le iconographie de la Salpêtrière. Clinique Maladies du Système Nerveux* 1914;7:41-51.
3. Victor M, Adams RD, Cole M. The acquired (non-Wilsonian) type of chronic hepatocerebral degeneration. *Medicine (Baltimore)* 1965 Sep;44(5):345-96.
4. Maffeo E, Montuschi A, Stura G, Giordana MT. Chronic acquired hepatocerebral degeneration, pallidal T1 MRI hyperintensity and manganese in a series of cirrhotic patients. *Neurological Sciences* 2014 Apr;35(4):523-30.
5. Ferrara J, Jankovic J. Acquired hepatocerebral degeneration. *Journal of Neurology* 2009 Mar;256(3):320-32.
6. Meissner W, Tison F. Acquired hepatocerebral degeneration. In: Weiner WJ, Tolosa E, editors. *Handbook of clinical neurology*. V. 100. Hyperkinetic movement disorders. Amsterdam: Elsevier; 2011: 193-7.
7. Шульпекова Ю.О., Павлов Ч.С., Дамулин И.В. Приобретенная невилсоновская гепатоцеребральная дегенерация как особая форма персистирующей печеночной энцефалопатии. *Неврологический журнал* 2017;22(1):10-8.
8. Подымова С.Д. *Болезни печени*. М.: МИА; 2018. 984 с.
9. Drayer BP, Fram EK, Bird CR, Williams KD, Keller PJ. Systemic metabolic disease and the globus pallidus: an MRI approach [abstract]. *American Journal of Neuroradiology* 1989;10:902.
10. Levy LM, Yang A, Kumar AJ, Hennigar R, Rothstein J, Bryan RN. The brain and hepatic encephalopathy MR abnormalities [abstract]. *American Journal of Neuroradiology* 1989;10:904.
11. Krieger D, Krieger S, Jansen O, Gass P, Theilmann L, Lichtnecker H. Manganese and chronic hepatic encephalopathy. *Lancet* 1995 Jul;346(8970):270-4.
12. Fitsanakis VA, Piccola G, Marreilha dos Santos AP, Aschner JL, Aschner M. Putative proteins involved in manganese transport across the blood-brain barrier. *Human & Experimental Toxicology* 2007 Apr;26(4):295-302.
13. Gavin CE, Gunter KK, Gunter TE. Manganese and calcium transport in mitochondria: implications for manganese toxicity. *Neurotoxicology* 1999 Apr-Jun;20(2-3):445-53.
14. Ferro JM, Viana P, Santos P. Management of neurologic manifestations in patients with liver disease. *Current Treatment Options in Neurology* 2016 Aug;18(8):37.
15. Полещук В.В., Федотова Е.Ю., Иванова-Смоленская И.А. Случай гепатолентикулярной дегенерации с дебютом неврологической формы после 45 лет. *Нервные болезни* 2012;2:40-4.
16. Zogzas CE, Mukhopadhyay S. Inherited disorders of manganese metabolism. *Advances in Neurobiology* 2017;18:35-49.
17. Papapetropoulos S, Singer C. Management of the extrapyramidal syndrome in chronic acquired hepatocerebral degeneration (CAHD). *Movement Disorders* 2005 Aug;20(8):1088-9.
18. Guilarte TR. Manganese and Parkinson's disease: a critical review and new findings. *Environmental Health Perspectives* 2010 Aug;118(8):1071-80.
19. Stamelou M, Bhatia KP. A new treatable genetic disorder of manganese metabolism causing dystonia-parkinsonism and cirrhosis: the "new" Wilson's disease? *Movement Disorders* 2012 Jul;27(8):962.
20. Crossgrove J, Zheng W. Manganese toxicity upon overexposure. *NMR in Biomedicine* 2004 Dec;17(8):544-53.
21. Jog MS, Lang AE. Chronic acquired hepatocerebral degeneration: case reports and new insights. *Movement Disorders* 1995 Nov;10(6):714-22.
22. Stracciari A, Guarino M, Pazzaglia P, Marchesini G, Pisi P. Acquired hepatocerebral degeneration: full recovery after liver transplantation. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2001 Jan;70(1):136-7.

Acquired Non-Wilsonian Hepatocerebral Degeneration

V.V. Poleshchuk, E.V. Iakovenko, E. Yu. Fedotova, and S.N. Illarioshkin

Acquired non-Wilsonian hepatocerebral degeneration (AHCD) is a chronic encephalopathy, which develops in patients with liver cirrhosis and is characterized by a combination of extrapyramidal and cognitive symptoms. Ammonia intoxication and the accumulation of manganese in the brain play the leading role in the development of the AHCD. The paper describes the pathogenesis of the disease, its clinical features and differential diagnosis. An effective method for correction of metabolic disorders and manganese intoxication is presented. Own clinical observation of a patient with a long-term course of shunt encephalopathy with a characteristic history and clinical manifestations of the disease is discussed.

Key words: acquired non-Wilsonian hepatocerebral degeneration, hepatic encephalopathy, shunt encephalopathy, manganese, ammonia.



Продолжается подписка на научно-практический журнал

“НЕРВНЫЕ БОЛЕЗНИ”

Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 840 руб., на один номер – 420 руб.

Подписной индекс 81610.



Продолжается подписка на журнал непрерывного медицинского образования

“ПРАКТИЧЕСКАЯ ПУЛЬМОНОЛОГИЯ”

Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 960 руб., на один номер – 480 руб.

Подписной индекс 81166.



Продолжается подписка на научно-практический журнал

“Лечебное дело” —

ПЕРИОДИЧЕСКОЕ УЧЕБНОЕ ИЗДАНИЕ РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 480 руб., на один номер – 240 руб.

Подписной индекс 20832.

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.
Редакционную подписку на любой журнал издательства “Атмосфера”
можно оформить на сайте <http://atm-press.ru> или по телефону: (495) 730-63-51