

И.К. Волошин-Гапонов

Государственное учреждение «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины», Харьков

# Состояние печени у пациентов с церебральными формами болезни Вильсона — Коновалова

Изучены клинико-параклинические и лабораторные данные 75 пациентов с неврологической стадией болезни Вильсона — Коновалова (БВК). С помощью магнитно-резонансной томографии, магнитно-резонансной спектроскопии выявлены структурные и функциональные изменения различных отделов головного мозга. Структурные изменения печени определены с помощью спиральной компьютерной томографии органов брюшной полости, а функциональное состояние печени — с помощью индикаторов цитолиза (аминотрансферазы, гамма-глутамилтрансфераза) и холестатического маркера (билирубин). Показано, что при БВК в неврологической стадии имеются как структурные, так и функциональные нарушения печени. Дегенеративные изменения структур головного мозга при БВК могут быть обусловлены не только токсическим влиянием меди, но и действием эндогенного аммиака. Полиморфизм структурно-функциональных нарушений при БВК затрудняет раннюю диагностику, а следовательно, и эффективное лечение.

**Ключевые слова:** болезнь Вильсона — Коновалова, головной мозг, печень, аммиак.

## Введение

Болезнь Вильсона — Коновалова (БВК) — тяжелое хроническое прогрессирующее заболевание с генетически обусловленным аутосомно-рецессивным наследованием нарушения метаболизма меди. В среднем в популяции частота гомозиготного носительства (клинически проявляющегося) составляет 1:200 000 населения. Распространенность гетерозиготного носительства в тысячу раз больше (1:200). При гетерозиготном носительстве отсутствуют выраженные клинические проявления болезни, отмечают лишь изменения биохимических показателей (Баранов А.А. и соавт., 2004; Benhamla T. et al., 2007).

Развитие заболевания определяет ген *ATP7B*, который расположен на длинном плече 13-й хромосомы и кодирует трансмембранный белок АТФазу Р-типа. В настоящее время зарегистрировано >400 мутаций этого гена. Кодируемый им белок участвует во встраивании меди в апоцерулоплазмин и выделении меди в желчь (Крайнова Т.А., Ефремова Л.М., 2000; Tsivkovskii R. et al., 2002).

Печень является центральным регулятором гомеостаза меди, здесь осуществляется ее хранение и экскреция. Первичным рубежом приема и накопления меди в печени считают гепатоциты. Лизис перегруженных медью гепатоцитов приводит к повышению уровня свободной токсической меди в сыворотке крови и, следовательно, суточной экскреции ее с мочой, а также к накоплению меди в структурах головного мозга и других органах-мишениях. В связи с этим преневрологическая стадия БВК переходит в неврологическую (Sternlieb I., 1990; Розина Т.П., 2005; Гончарик И.И., 2006).

Для БВК характерны как патоморфологический, так и клинический полиморфизм,

а следовательно — неспецифичность как структурных изменений, так и клинических симптомов и синдромов заболевания. При БВК патоморфологические изменения печени могут проявляться циррозом печени, хроническим гепатитом, гепатозом или фиброзом печени. Отмечается довольно низкая, а иногда и минимальная гистопатологическая активность процесса в печени при этом заболевании. (Назаренко Т.И., Кишун А.А., 2000; Sternlieb I., 2000; Ребров В.Г., Громова О.А., 2003; Багаев М.Э. и соавт., 2004; Сухарева Г.В., 2005).

Основополагающее описание патоморфологических изменений головного мозга при БВК принадлежит Н.В. Коновалову (1960). Он убедительно продемонстрировал распространенный характер патоморфологического процесса в сером веществе головного мозга, в том числе и коре больших полушарий.

Нейровизуализационные исследования последних лет показывают, что структурные изменения в головном мозге при БВК имеют диффузный характер с преимущественным двусторонним поражением серого вещества подкорковых узлов и ствола мозга. В меньшей степени поражается белое вещество. У всех больных в фазе неврологических проявлений БВК отмечают различной степени выраженной атрофические процессы головного мозга (Rodrigo Agudo J.L. et al., 2008; Пономарев В.В., 2010; Труфанов Е.А. и соавт., 2012).

БВК может проявиться клиническими признаками поражения многих систем и органов. Существует несколько классификаций БВК, построенных на клинических признаках заболевания, последовательности их манифестиации и сочетания поражения печени, мозга и других органов.

Согласно классификации A.G. Beam (1960), выделяют две формы заболевания:

вариант Вильсона (прогрессирующая лентикулярная дегенерация) и вариант Вестфала — Штюремпеля (псевдоэкллероз).

Н.В. Коновалов (1960) выделяет 5 форм заболевания БВК: абдоминальную, ригидно-аритмогиперкинетическую (раннюю), дрожательно-риgidную, дрожательную (позднюю), экстрапирамидно-корковую.

J.M. Walshe и M. Yealland (1992) выделяют 4 формы: бессимптомную, абдоминальную, церебральную и смешанную.

Г.В. Сухарева (2005) сообщает о 6 вариантах развития заболевания с различной степенью поражения печени: печеночный (45%), эндокринный (22%), неврологический (16%), психоэмоциональный (7%), гемолитический (6%) и почечный (3%).

Частота выявления той или иной формы БВК зависит от специфики обследований. М.Э. Багаева и соавторы (2004), обследовав 40 детей с БВК, отмечают, что первыми клиническими симптомами заболевания были: гепатомегалия (42,5%), спленомегалия (20%), иктеричность кожи и склер (25%), боль в животе (17,7%), носовые кровотечения (17,7%) и гемолитические кризы (10%). Неврологические симптомы проявились только у 7,5% больных. Кольца Кайзера — Флейшера как первый признак БВК отмечены у 37,5% больных.

Т.П. Розина (2005), обследовав 71 больного абдоминальной формой, отметила гепатомегалию (73,2%), спленомегалию (76,1%), желтуху (63,4%), отечно-асцитический синдром (67,6%). Признаки портальной гипертензии выявлены у 76,1% больных, у всех из них отмечена спленомегалия. Признаки печеночно-клеточной недостаточности отмечали чаще, чем портальную гипертензию, в 78,9% случаев. Более частый дебют заболевания с признаками тяжелого поражения печени, чем у авторов, обследовавших детский контин-

гент, Т.П. Розина объясняет более поздним установлением диагноза, а следовательно, и задержкой начала медъэлиминирующего лечения. Этим же объясняется и значительное преобладание больных с циррозом печени (88,7%) по сравнению с хроническим гепатитом (11,3%).

## Об'єкт и методи обслідування

На обследовании и лечении в клинике Института неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины находились 75 пациентов с БВК. Из них 15 человек наблюдалось в динамике в течение 2–3 лет.

Диагноз БВК устанавливали или подтверждали на основании наличия колец Кайзера — Флейшера, снижения содержания в сыворотке крови церулоплазмина <20 мг/дл и повышения экскреции меди смочкой >100 мкг/сут. У отдельных больных учитывались и такие относительно специфические для БВК неврологические симптомы, как трепет вытянутых вдоль туловища рук по типу биения крыльев и мимическая гримаса по типу псевдоулыбки (*risus sardonicus*).

В родственных отношениях по линии брат — сестра, сестра — сестра, брат — брат состояли 8% госпитализированных нами больных. Из всех 75 пациентов 35 были женщинами, 40 — мужчинами. На период госпитализации в клинику возраст больных находился в пределах 5–55 лет, в среднем — 26,9±5,4 года. Возраст больных на момент дебюта заболевания составил 1 год–40 лет, в среднем — 21,8±3,2 года.

Время от появления первых симптомов заболевания до установления окончательного диагноза БВК, а следовательно, до начала этиопатогенетической терапии составило в среднем 2,6 года и колебалось в пределах 0–7 лет. В зависимости от клинических проявлений пациенты наблюдались в различного профиля медицинских учреждениях с диагнозами: болезнь Боткина — 6 (8%) человек; хронический гепатит — 6 (8%); цирроз печени — 5 (6,7%); болезнь Паркинсона — 4 (5,3%); энцефалит — 11 (14,7%); рассеянный склероз — 2 (2,7%); торсионная дистония — 1 (1,3%) больной; шизофрения — 1 (1,3%); детский церебральный паралич — 6 (8%). 9 (12%) пациентов начало заболевания связывают с различными психотравмирующими факторами, 10 (13,3%) — с черепно-мозговыми травмами. Первично диагноз БВК был определен у менее чем половины больных (33 человека). Из них  $\frac{1}{3}$  составляют семейные случаи заболевания. У некоторых пациентов до установления окончательного диагноза БВК на протяжении нескольких лет предположительный диагноз менялся 3–4 раза.

По результатам анализа клинической картины выявили полиморфную неврологическую симптоматику с преобладанием поражения экстрапирамидной системы. В зависимости от ведущих неврологических симптомов, согласно классификации Н.В. Коновалова, участники исследования были распределены следующим образом: дрожательно-риgidная форма — 26 (34,7%) пациентов, дрожательная — 24 (32,0%),

экстрапирамидно-корковая — 14 (18,7%), аритмогиперкинетическая — 7 (9,3%), абдоминальная — 4 (5,3%) пациента.

## Результаты и их обсуждение

Больные предъявляли жалобы преимущественно неврологического характера. Их беспокоили трепет и насильтственные непроизвольные движения в конечностях, в том числе и астериксис; скованность движений; нарушение походки; тонические судороги; нарушение речи; нарушение координации. Многие пациенты жаловались на частую головную боль, ощущение тревоги, раздражительность, общую слабость, быструю утомляемость, плохой сон.

У 7 (9,3%) больных отмечали трепет рук по типу биения крыльев, а у 5 (6,7%) — гримасы по типу *risus sardonicus*.

Жалоб на нарушения со стороны других органов, в том числе печени, пациенты активно не предъявляли. Однако при целенаправленном опросе почти у всех из них выявлены симптомы, обусловленные нарушением функции печени. Многие больные отмечали плохой аппетит, изжогу, отрыжку, горечь во рту. Часть жаловалась на кровотечение из носа, кровоточивость десен. Многие отмечали периодически возникающую боль в правом подреберье и увеличение печени. Часть больных сообщали о повышенном слюноотделении. У 4 женщин в анамнезе были спонтанные abortionы. При осмотре у 8 (10,7%) больных отмечена желтушность кожи и склер, а у 5 (6,7%) — отечность лица и ног.

Для объективизации клинической картины 32 пациентам проведена визуализация структурных изменений головного мозга и печени.

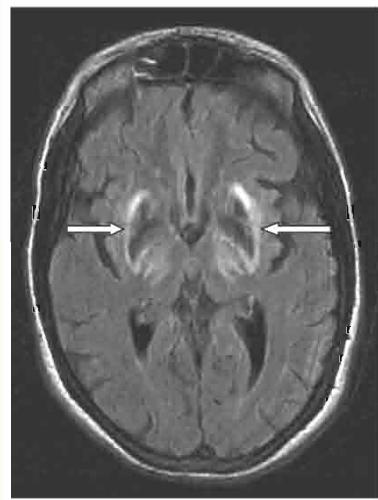
Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга проведена на томографе с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл, в режимах T1, T2-ВИ (взвешенность изображений) и T2 FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery) в сагittalной, аксиальной и фронтальной плоскостях. Для определения метаболических изменений в структурах головного мозга проведена одновоксельная магнитно-резонансная (МР)-спектроскопия по водороду.

Визуализация структурных изменений печени осуществлена с помощью спиральной компьютерной томографии (КТ) органов брюшной полости шагом спирали 3–5 мм.

Результаты МРТ подтвердили клинические данные о том, что структурные изменения в головном мозгу при БВК имеют диффузный характер с преимущественным двусторонним поражением серого вещества подкорковых узлов и ствола мозга (рис. 1). Из 32 обследованных пациентов патологические изменения в области подкорковых узлов на МРТ выявлены у 28 (87,5%) больных.

У 4 (12,5%) из 32 обследованных не выявлено патологических изменений МРТ-сигнала от базальных ядер больших полушарий головного мозга. Во всех этих случаях заболевание начиналось с абдоминальной формы БВК, где доминирующими были субъективные и объективные признаки по-

Рис. 1



МРТ головного мозга больной М. с БВК. Снижение интенсивности сигнала от чечевицеобразных ядер с двух сторон и повышение — по контуру этих очагов (показано стрелками)

ражения печени. У одной больной в 17-летнем возрасте был диагностирован цирроз печени с отечно-асцитическим синдромом. Через 3 года, после неэффективного консервативного лечения, ей проведена ортоптическая трансплантация трупной печени. У всех 4 пациентов не выявлено колец Кайзера — Флейшера. В психоневрологическом статусе у них отмечали трепет конечностей, повышенный тонус мышц по пластическому типу, нарушение речи подизартрическому типу.

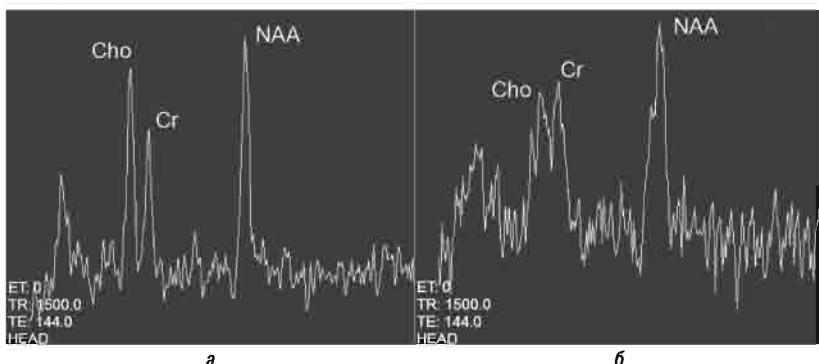
У всех них выражена астенизация, нарушение когнитивных функций по органическому типу, а также тревожно-депрессивные расстройства. Выявленное при МР-спектроскопии по водороду снижение соотношения N-ацетиласпартата и креатина — NAA/Cr (N-acetylaspartate/creatinine ratio) и расширение площади пика указывает на уменьшение концентрации N-ацетиласпартата как нейронального маркера, что подтверждает наличие нейродегенеративного процесса в базальных ганглиях мозга при БВК (рис. 2 а, б).

Анализ результатов спиральной КТ органов брюшной полости показал, что 30 (93,8%) больных имели различной степени выраженности патологические изменения со стороны печени (рис. 3).

Цирроз печени выявлен у 14 (43,8%) больных, гепатомегалия — у 20 (62,5%), портальная гипертензия — у 14 (43,7%), спленомегалия — у 21 (65,6%) пациента. У 4 (12,5%) больных одновременно отмечали признаки цирроза печени, портальной гипертензии и спленомегалии. Также у 4 (12,5%) участников одновременно выявлены признаки цирроза печени, портальной гипертензии и гепатомегалии. У 5 (15,6%) больных одновременно присутствовали признаки гепатомегалии и спленомегалии.

При КТ-исследовании брюшной полости у 2 (6,3%) пациентов не выявлено признаков поражения печени. Отметим,

Рис. 2



Одновоксельная протонная МР-спектроскопия по водороду вещества головного мозга больного с БВК, 40 лет. Пики основных метаболитов обозначены на рисунке:

*a* – контроль. Спектроскопия белого вещества правой лобной области. Соотношение NAA/Cr и Cho/Cr составляют соответственно 1,8 и 1,5; *b* – спектроскопия в области базальных ядер правой гемисфери. Отмечено значительное снижение содержания как N-ацетиласпартата (NAA/Cr = 1,4), так и холина (Cho/Cr = 1,0), а также расширение в 1,5 раза пиков этих метаболитов

Несмотря на то что пациенты предъявляли преимущественно жалобы неврологического характера, практически у всех участников исследования выявлены также различной степени выраженности патологические изменения печени (97,3% согласно данным спиральной КТ).

Лишь у 2 больных таких изменений не выявлено. Однако одна из них перенесла трансплантацию печени с последующей нормализацией ее функции и обмена меди (уровень церулоплазмина восстановился до 25 мг/дл). У другого больного отсутствие видимых на КТ изменений со стороны печени, очевидно, связано с тем, что первые проявления БВК отмечены со стороны нервной системы, что дало возможность раннего установления диагноза и раннего начала лечения хелатными препаратами. Однако и у этого больного контрольное ультразвуковое обследование показало повышенную жесткость паренхимы печени, что можно рассматривать как проявление хронического гепатита.

Говоря о возможных патогенетических механизмах развития клинических проявлений болезни, необходимо отметить, что в патогенезе столь длительного бессимптомного течения БВК, как и других нейродегенеративных заболеваний, очевидно, определенную роль играет фактор гормезиса (позитивное влияние длительного применения малых доз токсических веществ, в том числе и меди) (Mattison M.P., 2008; Божков А.И. и соавт., 2010; Ковалев М.К. и соавт., 2011).

Дрожательные и гиперкинетические проявления со стороны верхних конечностей (в том числе и по типу астериаксиса) довольно часто отмечают не только при БВК, но и при других заболеваниях, в частности у пациентов с печеночной энцефалопатией, которая развивается у почти 60% больных циррозом печени (Герберт Т., Шомеруз Г., 2002; Корсунська Л.Л., Клопотій О.В., 2009).

Поскольку считается, что энцефалопатия и гиперкинетический синдром при циррозе печени обусловлены метаболическими нарушениями, в частности нарушением метаболизма аммиака, то очевидно, что поражение подкорковых структур головного мозга в отдельных случаях БВК может быть обусловлено токсическим влиянием не только свободной меди, но и других веществ, в том числе аммиака. Это подтверждают также и данные L. Kramer и соавторов (2000) и R.F. Butterworth (2008) о том, что с повышением степени тяжести печеночной энцефалопатии повышается и уровень аммиака в крови.

Возможно, что и у тех 4 участников данного исследования, у которых не выявлено патологии базальных ядер на МРТ, церебральные нарушения были вызваны не столько отложением токсической меди в структурах мозга, сколько развитием печеночной энцефалопатии, обусловленной БВК. Данное предположение подтверждает и тот факт, что ни у одного из этих больных не отмечено отложений меди в виде колец Кайзера — Флейшера.

После анализа биохимических показателей функциональной активности печени

Рис. 3



КТ брюшной полости больной А., 23 года (БВК). Печень увеличена, структура диффузно неоднородная, контур фестончатый за счет многочисленных регенеративных узлов до 2,0 см. Селезенка увеличена. Имеются КТ-признаки цирроза печени, портальной гипертензии и спленомегалии

Рис. 4



КТ брюшной полости больной П., 20 лет (БВК). Состояние после трансплантации печени. Структура печени однородная. Несколько повышенена плотность паренхимы. В области портальной вены определяются металлические скобки. Селезенка значительно увеличена

что у одной из этих больных в анамнезе трансплантация печени (рис. 4).

Как известно, индикаторами печеночного цитолиза являются аланинамино-трансфераза (АлАТ) и аспарагинамино-трансфераза (АсАТ), а также гамма-глютамилтранспептидаза (ГГТ). Эти данные принято использовать как относительно специфические показатели функционального состояния печени (Надинская М.Ю., 2004; Багаева М.Э. и соавт., 2004; Сухарева Г.В., 2005).

В своей работе мы также использовали эти лабораторные тесты. В качестве маркера холестаза применяли уровень билирубина в сыворотке крови.

У обследованных пациентов средний уровень АлАТ и АсАТ в сыворотке крови находился близко к верхней границе нормы (38,5 и 35,3 ед./л при норме 10–40 и 10–42 ед./л соответственно). Коэффициент де Ритиса (соотношение АсАТ/АлАТ) составил <1 у 44,0% больных; >1 — у 56,0% больных. Уровни АлАТ и АсАТ превышали норму лишь у 28,0% пациентов.

Показатель активности ГГТ в среднем составил 48,9 ед./л при норме 15–55 ед./л. Однако у 25,3% больных этот показатель превышал норму в >2 раза.

Уровень общего билирубина в сыворотке крови в среднем составил 23,0 мкмоль/л и несколько превышал норму (5–21 мкмоль/л). У 65,3% пациентов этот показатель был значительно ниже верхней границы нормы.

Полученные данные подтверждают и уточняют приведенные в литературе положения о патоморфологическом и клиническом полиморфизме БВК. О выраженности полиморфизма свидетельствует и тот факт, что более половины (58,7%) больных ранее лечились на протяжении нескольких лет в различных терапевтических, неврологических и психиатрических стационарах, имея другие диагнозы.

Как показали наши исследования, пропорцирующими факторами клинического неврологического дебюта БВК или утяжеления течения заболевания могут быть различные стрессовые ситуации, травмы, болевой синдром и инфекционные заболевания. В пользу этого положения свидетельствуют и данные литературы о том, что путем нейрогуморальных влияний болевые раздражения и стресс могут вызывать повышение уровня свободной токсической меди в плазме крови (Авцын А.П. и соавт., 1991).

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

у участников исследования определены нерезко выраженные цитолитический и холестатический синдромы. Уровень амино-трансфераз был в среднем на верхней границе нормы, а общего билирубина в сыворотке крови — несколько превышал норму.

Таким образом, несмотря на то что у более чем половины пациентов отмечали гепато- и спленомегалию, активность патологического процесса в печени была низкой или умеренной, что может быть связано с противовоспалительным действием меди (Назаренко Т.И., Кишун А.А., 2000; Sternlieb I., 2000; Ребров В.Г., Громова О.А., 2003).

Полученные данные могут быть обусловлены и так называемым выгоревшим циррозом, когда воспалительный процесс уже позади и признаки активности патологического процесса в печени снижены или отсутствуют (Шипулин В.П., 2006).

### Выводы

При БВК в неврологической стадии заболевания у всех пациентов имеются той или иной степени выраженности структурные и функциональные нарушения со стороны печени.

Дегенеративные изменения структур головного мозга при БВК могут быть обусловлены не только токсическим влиянием свободной меди, но и токсическим влиянием аммиака, уровень которого повышается вследствие метаболических нарушений печени, вызванных БВК.

Провоцирующими факторами клинического неврологического дебюта БВК или утяжеления течения заболевания могут быть различные стрессовые ситуации, травмы, болевые синдромы и инфекционные заболевания.

При БВК, как и при любом другом нейродегенеративном заболевании, стратегически важным является максимально ранняя диагностика на латентной доклинической стадии. Однако полиморфизм структурно-функциональных нарушений при БВК, а следовательно, и многообразие клинических проявлений, затрудняют раннюю диагностику и эффективное лечение этого заболевания. Поэтому требуется повышенная настороженность в отношении БВК как среди неврологов и психиатров, так и среди терапевтов и педиатров.

Необходимо особо отметить недопустимость применения для установления или уточнения диагноза метода *ex juvantibus*, основанного на оценке результатов проведенного лечения, а также бесконтрольного длительного применения в высоких дозах такого медикамента, как купренил, который сам по себе может стимулировать нейродегенеративные процессы.

### Список использованной литературы

Ашын А.П., Жаворонкова А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С. (1991) Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология. Медицина, Москва, с. 35.

Багаева М.Э., Каганов Б.С., Готье С.В. и др. (2004) Клиническая картина и течение болезни Вильсона у детей. Вопр. соврем. педиатрии, 5(3): 13–18.

Баранов А.А., Каганов Б., Багаева М. (2004) Болезнь Вильсона. Медицинская газета, 88: 8–9.

Божков А.И., Сидоров В.И., Дубовская В.Л. и др. (2010) Проявление эффекта импринтинга в паттерне внутриклеточного распределения ионов меди в печени после многократных введенний сернокислой меди. Биомед. химия, 2(56): 195–208.

Герберт Т., Шомеруз Г. (2002) Латентная печеночная энцефалопатия при хронической печено-нейральной недостаточности: влияние на трудоспособность пациента и возможности терапии. Междунар. бюллетень. Гастроэнтерология, 8: 132–133.

Гончарий И.И. (2006) Болезнь Вильсона. Мед. журн., 7: 7–9.

Ковалев М.К., Мензянова Н.Г., Jain A. и др. (2011) Эффект гормезиса у *Dunaliella Viridis* Teodor (Chlorophyta) под действием сернокислой меди. Альгология, 3(21): 277–294.

Коновалов Н.В. (1960) Гепатоцеребральная дистрофия. Медицина, Москва, 555 с.

Корсунська Л.Л., Клопотій О.В. (2009) Астериксис у хворих на цироз печінки з клінічними виявами печінкової енцефалопатії. Український неврологичний журнал, 4(13): 74–77.

Крайнова Т.А., Ефремова Л.М. (2000) Церулоплазмін. Біологіческі властивості та клініческе застосування. НГМА, Нижній Новгород, НГМА, 32 с.

Надинська М.Ю. (2004) Метаболіческі захворювання печінки. Consilium Medicum, 6(6): 393–400.

Назаренко Т.И., Кишун А.А. (2000) Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. Медицина, Москва, с. 227–242.

Пономарев В.В. (2010) Болезнь Вильсона — Коновалова: «великий хамелеон». Международный журнал. неврол. журн., 3(33): 161–165.

Ребров В.Г., Громова О.А. (2003) Витамины и микроэлементы. Алев-В, Москва, с. 444–465.

Розина Т.П. (2005) Клиническая характеристика, течение и прогноз абдоминальной формы болезни Вильсона — Коновалова. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 116 с.

Сухарева Г.В. (2005) Гепатолентикулярная дегенерация. В кн.: Лазебник Л.Б. (ред.) Избранные главы клинической гастроэнтерологии. Анахарис, Москва, с. 199–209.

Труфанов Е.А., Пеннер В.А., Мищенко М.В., Ломова И.В. (2012) Клинический случай болезни Коновалова — Вильсона: трудности диагностики. Український медичний вісник, 5(15): 460–462.

Шипулин В.П. (2006) Цирроз печени. Therapia. Український медичний вісник, 6: 44–48.

Beam A.G. (1960) A genetic analysis of thirty families with Wilson's disease (Hepatolenticular degeneration). Ann. Hum. Genet., 24: 33–43.

Benhamia T., Tirouche Y.D., Abaoub-Germain A., Theodore F. (2007) The onset of psychiatric disorders and Wilson's disease. Encephale, 33(6): 924–932.

Butterworth R.F. (2002) Pathophysiology of hepatic encephalopathy: a new look at ammonia. Metab. Brain Dis., 17(4): 221–227.

Kramer L., Tribi B., Gendo A. et al. (2000) Partial pressure of ammonia versus ammonia in hepatic encephalopathy. Hepatology, 31(1): 30–34.

Mattson M.P. (2008) Hormesis and disease resistance: activation of cellular stress response pathways. Hum. Exp. Toxicol., 27(2): 155–162.

Rodrigo Agudo J.L., Valdés Mas M., Vargas Acosta A.M. et al. (2008) Clinical presentation, diagnosis, and long-term outcome of 29 patients with Wilson's disease. Rev Esp. Enferm. Dig., 100(8): 456–461.

Sternlieb I. (1990) Perspectives on Wilson's disease. Hepatology, 12(5): 1234–1239.

Sternlieb I. (2000) Wilson's disease. Clin. Liver Dis., 4(1): 229–239.

Tsvikovskii R., Eisses J.F., Kaplan J.H., Lutsenko S. (2002) Functional properties of the copper-transporting ATPase ATP7B (the Wilson's disease protein) expressed in insect cells. J. Biol. Chem., 277(2): 976–983.

Walshe J.M., Yealland M. (1992) Wilson's disease: the problem of delayed diagnosis. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 55(8): 692–696.

### Стан печінки у пацієнтів із церебральними формами хвороби Вільсона — Коновалова

I.K. Волошин-Гапонов

**Резюме.** Вивчені клініко-параклінічні та лабораторні дані 75 пацієнтів із неврологічною стадією хвороби Вільсона — Коновалова (БВК). За допомогою магнітно-резонансної спектроскопії виявлено структурні та функціональні зміни різних відділів головного мозку. Структурні зміни печінки визначені за допомогою спіральної комп'ютерної томографії органів черевної порожнини, а функціональний стан печінки — за допомогою індикаторів цитолізу (амінотрансфераз, гамма-глутамілтрансферази) і холестатичного маркера (блірубін). Показано, що при БВК у неврологічній стадії наявні як структурні, так і функціональні порушення печінки. Дегенеративні зміни структур головного мозку при БВК можуть бути зумовлені не лише токсичним впливом міді, а й дією ендогенного аміаку. Поліморфізм структурно-функціональних порушень при БВК ускладнює ранню діагностику, а отже, і ефективне лікування.

**Ключові слова:** хвороба Вільсона — Коновалова, головний мозок, печінка, аміак.

### Condition of the liver in patients with cerebral forms of Wilson's disease

I. K. Voloshyn-Gaponov

**Summary.** The clinical-paрадиагностичні та лабораторні дані 75 пацієнтів з неврологічною стадією хвороби Вільсона (WD) досліджені. Використано магнітно-резонансну спектроскопію для виявлення структурних та функціональних змін в різних відділах головного мозку. Структурні зміни печінки встановлені за допомогою спіральної комп'ютерної томографії органів черевної порожнини, а функціональний стан печінки — за допомогою індикаторів цитолізу (амінотрансфераз, гамма-глутамілтрансферази) і холестатичного маркера (блірубін). Показано, що в неврологічній стадії WD наявні як структурні, так і функціональні порушення печінки. Дегенеративні зміни структур головного мозку при WD можуть бути зумовлені не лише токсичним впливом міді, а й дією ендогенного аміаку. Поліморфізм структурно-функціональних порушень при WD ускладнює ранню діагностику, а отже, і ефективне лікування.

**Key words:** Wilson's disease, brain, liver, ammonia.

### Адрес для переписки:

Волошин-Гапонов Іван Константинович  
61068, Харків,  
ул. Академіка Павлова, 46  
ГУ «Інститут неврології, психіатрії  
і наркології НАН України»

Получено 18.06.2013