

ПРИБРЕТЕННАЯ НЕВИЛЬСОНОВСКАЯ ГЕПАТОЦЕРЕБРАЛЬНАЯ ДЕГЕНЕРАЦИЯ

Литвиненко И.В., Дынин П.С., Рубан А.В., Емелин А.Ю., Красаков И.В., Лобзин В.Ю., Шерматюк Е.И., Котова Ю.А., Цыган Н.В., Одинак М.М.

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Цель: проанализировать клинические особенности невилсоновской гепатоцеребральной дегенерации.

Материал и методы. Проведены систематизация и анализ данных отечественной и зарубежной литературы по патогенезу, клинике, диагностике и лечению редкого варианта хронической энцефалопатии на фоне нарушения обмена веществ — невилсоновской гепатоцеребральной дегенерации.

Результаты. Представлено собственное клиническое наблюдение. Перечислены основные аспекты патогенеза и факторы риска. Систематизированы состояния и заболевания, с которыми необходимо проводить дифференциальную диагностику при подозрении на гепатоцеребральную дегенерацию: болезнь Вильсона-Коновалова, невилсоновская гепатоцеребральная дегенерация, ассоциированная с нарушением обмена азотистых оснований, хронической интоксикацией марганцем.

Заключение. В силу редкой встречаемости и неспецифических клинических проявлений, доступность сведений о патогенезе, клинике, дифференциальной диагностике и лечении гепатоцеребральной дегенерации различной этиологии остается невысокой. Совершенствование дифференцированного выбора специалистом методов диагностики, в частности магнитно-резонансной томографии, лабораторных способов оценки метаболических нарушений, а также вариантов генодиагностики способствуют улучшению выявления и дифференцирования данных состояний.

Ключевые слова: невилсоновская гепатоцеребральная дегенерация, экстрапирамидная система, марганец, аммиак, когнитивные нарушения, болезни накопления

Для цитирования: Литвиненко И.В., Дынин П.С., Рубан А.В., Емелин А.Ю., Красаков И.В., Лобзин В.Ю., Шерматюк Е.И., Котова Ю.А., Цыган Н.В., Одинак М.М. Приобретенная невилсоновская гепатоцеребральная дегенерация. *Российский неврологический журнал*. 2025;30(1):34–39. DOI 10.30629/2658-7947-2025-30-1-34-39

Для корреспонденции: Дынин П.С., e-mail: pavdynin@yandex.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено без финансовой поддержки.

Информация об авторах

Литвиненко И.В., <https://orcid.org/0000-0001-8988-3011>

Дынин П.С., <https://orcid.org/0000-0001-5006-8394>

Рубан А.В., <https://orcid.org/0009-0007-6806-8115>

Емелин А.Ю., <https://orcid.org/0000-0002-4723-802X>

Красаков И.В., <https://orcid.org/0000-0001-6092-0659>

Лобзин В.Ю., <https://orcid.org/0000-0003-3109-8795>

Шерматюк Е.И., <https://orcid.org/0000-0002-4163-1701>

Котова Ю.А., <https://orcid.org/0009-0008-9069-0960>

Цыган Н.В., <https://orcid.org/0000-0002-5881-2242>

Одинак М.М., <https://orcid.org/0000-0002-7314-7711>

ACQUIRED NON-WILSONIAN HEPATOCEREBRAL DEGENERATION

Litvinenko I.V., Dynin P.S., Ruban A.V., Emelin A.Yu., Krasakov I.V., Lobzin V.Yu., Shermatyuk E.I., Kotova Yu.A., Tsygan N.V., Odina M.M.

Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

Abstract

Objective: analysis of clinical features of non-Wilsonian hepatocerebral degeneration.

Material and methods: a systematization and analysis of data from domestic and foreign literature on the pathogenesis, clinical picture, diagnosis and treatment of a rare variant of chronic encephalopathy against the background of metabolic disorders — non-Wilsonian hepatocerebral degeneration were carried out.

Results. Our own clinical observation is presented. The main aspects of pathogenesis and risk factors are listed. The conditions and diseases that require differential diagnostics in case of suspected hepatocerebral degeneration are systematized: Wilson-Konovalov disease, non-Wilsonian hepatocerebral degeneration associated with nitrogenous base metabolism disorder, chronic manganese intoxication.

Conclusion. Due to the rare occurrence and non-specific clinical manifestations, the availability of information on the pathogenesis, clinical picture, differential diagnostics and treatment of hepatocerebral degeneration of various etiologies remains low. Improvement of the differentiated choice of diagnostic methods by a specialist, in particular magnetic resonance imaging, laboratory methods for assessing metabolic disorders, as well as gene diagnostics options contribute to the improvement of detection and differentiation of these conditions.

К е y w o r d s : non-Wilsonian hepatocerebral degeneration, extrapyramidal system, manganese, ammonia, cognitive impairment, storage diseases

For citation: Litvinenko I.V., Dynin P.S., Ruban A.V., Emelin A.Yu., Krasakov I.V., Lobzin V.Yu., Shermatyuk E.I., Kotova Yu.A., Tsygan N.V., Odinak M.M. Acquired non-Wilsonian hepatocerebral degeneration. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2025;30(1):34–39. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2025-30-1-34-39

For correspondence: Dynin P.S., e-mail: pavdynin@yandex.ru

Conflict of interest. The authors declare there is no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Information about authors

Litvinenko I.V., <https://orcid.org/0000-0001-8988-3011>

Dynin P.S., <https://orcid.org/0000-0001-5006-8394>

Ruban A.V., <https://orcid.org/0009-0007-6806-8115>

Emelin A.Yu., <https://orcid.org/0000-0002-4723-802X>

Krasakov I.V., <https://orcid.org/0000-0001-6092-0659>

Lobzin V.Yu., <https://orcid.org/0000-0003-3109-8795>

Shermatyuk E.I., <https://orcid.org/0000-0002-4163-1701>

Kotova Yu.A., <https://orcid.org/0009-0008-9069-0960>

Tsygan N.V., <https://orcid.org/0000-0002-5881-2242>

Odinak M.M., <https://orcid.org/0000-0002-7314-7711>

Received 29.10.2024

Accepted 08.12.2024

Сокращения: АТФаза — аденозинтрифосфатаза; ГАМК — гамма-аминомасляная кислота; ГЦД — гепатоцеребральная дегенерация; МРТ — магнитно-резонансная томография; ПГЦД — приобретенная гепатоцеребральная дегенерация; T1-ВИ — T1-взвешенное изображение; FLAIR — Fluid-attenuated inversion recovery (последовательность МРТ «инверсия-восстановление» с подавлением сигнала от свободной жидкости); SLC30A10 — Solute carrier family 30 member 10 (10-й член семейства транспортеров растворенных веществ 30); SLC39A14 — Solute carrier family 39 member 14 (14-й член семейства транспортеров растворенных веществ 39); SLC39A8 — Solute carrier family 39 member 8 (8-й член семейства транспортеров растворенных веществ 39).

Введение. Приобретенная гепатоцеребральная дегенерация (ПГЦД) — редкая форма прогрессирующего и необратимого неврологического заболевания, являющегося осложнением тяжело протекающего поражения гепатобилиарной системы с вовлечением в процесс базальных ганглиев и развитием когнитивных нарушений, пирамидной, экстрапирамидной и мозжечковой симптоматики [1]. Ее распространенность находится в пределах 2% среди всех пациентов с хроническими заболеваниями печени и желчных путей; при этом мужчины европеоидной расы наиболее подвержены возникновению данной нозологии.

Механизмы, лежащие в основе развития клинических проявлений, заключаются в печеночно-клеточной недостаточности, предшествующей нейродегенеративному процессу с развитием эндогенной интоксикации с избыточным накоплением аммиака и марганца в организме. Специалистами все больше

внимания уделяется последнему из них. Нарастание концентрации марганца в организме сопровождается увеличением активности процесса окислительного стресса ввиду поражения митохондрий и эндоплазматического ретикулума, что сопряжено с дефицитом клеточных макроэргов и нарастанием уровня протеолитических цистеиновых ферментов — каспаз, а следовательно преобладанием проапоптотического состояния [2]. Важно отметить роль альфа-синуклеина в обмене марганца. Предполагается, что при кратковременном увеличении концентрации металла, данный белок выполняет защитную функцию, однако при длительном воздействии, происходит деформация белковой структуры с образованием олигомеров, ускоряющих нейродегенерацию. Помимо этого отмечается и роль двухвалентных ионов в нейровоспалении посредством стимуляции нейтроглии с активацией семейства инфламмасом — многобелковых олигомерных комплексов, непосредственно участвующих в активации воспалительного ответа, содержащих пириновый домен-3, увеличения 1-ингибитора киназы-2 богатой лейциновыми повторами и высвобождения провоспалительных цитокинов, а также нарушения цикла ГАМК/глутамат/глутамин, что сопровождается снижением ГАМК-ергической передачи с увеличением иксайтотоксичности [2]. Все перечисленные механизмы, однако, являются вторичными к прогрессированию уже имеющейся высокой концентрации металла. Попытки найти первопричины данного явления привели к изучению транспортеров металлов. Основное внимание здесь направлено на следующие транспортеры: ферропортин, 10-й член семейства транспортеров растворенных веществ 30 — SLC30A10 (Solute carrier family 30 member 10), Ca-АТФаза 1 аппарата Гольджи, Ca/Mn ионный насос в лизосомах [3]. Марганец

в основном выводится с желчью, а SLC30A10 локализуется как в желудочно-кишечном тракте и печени, так и в мозге, что делает его важным регулятором детоксикации [4]. Другие белки данного семейства также играют важную роль в обмене металла, SLC39A14 (Solute carrier family 39 member 14) выполняет функцию сходную с SLC30A10, в то время как SLC39A8 (Solute carrier family 39 member 8) является импортером и восстановителем марганца выделяемого с желчью [5]. Крайне редко производится патоморфологическая оценка данного состояния. Однако в исследованиях, посвященных данной проблематике, отмечено особенное вовлечение в патологический процесс, сопровождающийся гибелью клеток, атрофией и полимикрокавитацией III–V слоев лобной, теменной и затылочной областей коры, с сохраненной височной зоной [6]. Подобные изменения наблюдаются в глубоком сером веществе, в лобной и теменной областях, а также мозжечке [6].

Следует учитывать и роль аммиака в развитии ПГЦД. Его нейротоксичность ассоциирована с нарастанием уровня глутамина, накапливающегося в астроцитах с развитием осмотической глиопатии. Помимо этого, гипераммониемия сопровождается повышением уровня лактата в головном мозге, а следовательно, и ацидозом [7]. Как известно, состояние повышенной кислотности в тканях сопряжено с развитием гиперкалиемии, и в данном случае аммиак дестабилизирует мембранный потенциал опосредованно. Однако для него характерно и прямое действие на ионные каналы, связанное с конкуренцией ионов аммония за Na/K-АТФазу и другие котранспортеры ионов Na, K, Cl [8]. Важно отметить, что резкое нарастание в межклеточном веществе и плазме ионов аммония и калия, сопровождается выраженным сдвигом мембранного потенциала и уменьшением процессов торможения. Предполагается, что таким образом интоксикация аммиаком способствует появлению судорожных эпилептических приступов, а также острых психических нарушений [8]. Отмечается сходное действие аммиака на нейроны, перicyты, клетки микроглии и эндотелия [9].

Клинические признаки данного заболевания крайне разнообразны и включают когнитивные, двигательные экстрапирамидные, пирамидные, мозжечковые нарушения, а также симптомы гепатобилиарных заболеваний в разных комбинациях. Синдром паркинсонизма, связанный с гепатocereбральной дегенерацией (ГЦД), характеризуется симметричным дебютом, ранним развитием нарушений походки (укорочение длины шага, увеличение площади опоры, увеличение длительности опоры), а позднее и поздними нарушениями, сочетается с выраженным кинетико-постуральным и интенционным тремором, легкими когнитивными нарушениями [10]. Когнитивное снижение может быть представлено наличием нарушений ориентировки с психомоторным возбуждением, однако данные симптомы не являются специфичными для этого заболевания [11]. Могут развиваться нарушения по лобному типу (абулия, персеверации, дисбазия), зрительно-пространственные

нарушения, снижение кратковременной памяти. Важно отметить, что проявления невилсоновской ГЦД могут сочетаться с острым развитием делирия в связи с декомпенсацией печеночной энцефалопатии [1]. При этом выраженность симптомов нарушений гепатобилиарной системы может быть прямо не связана с развитием ГЦД в случае портосистемного шунтирования с сохраненной функцией печени. Немаловажным является и тот факт, что повышенный уровень марганца в крови не является маркером развития самого заболевания и не коррелирует с выраженностью неврологических нарушений [1]. В таком случае значимой может быть оценка уровня аммиака в плазме, который зачастую повышается в случае печеночно-клеточной недостаточности. Он косвенно связан с накоплением марганца в головном мозге при ПГЦД из-за сниженной экскреции элемента с желчью [12]. Марганец является парамагнитным металлом и вызывает гиперинтенсивность на T1-ВИ изображениях при выполнении магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга во внутреннем сегменте паллидума, скорлупе, хвостом ядра, внутренней капсуле, среднем мозге и мозжечке [13]. Поражения мозжечка проявляются как гиперинтенсивные на T2-ВИ изображениях и гипоинтенсивные или изоинтенсивные на T1-ВИ изображениях, в связи с чем существует предположение о существовании иной причины, приводящей к данным изменениям [1].

Дифференциальная диагностика, главным образом, состоит в исключении болезни Вильсона-Коновалова, а также манганизма [14]. Неврологические проявления данных заболеваний крайне сходны, и, следовательно, требуется более тщательный сбор анамнеза, оценка результатов и применения лабораторных, инструментальных, а также генодиагностических методов.

Для болезни Вильсона-Коновалова характерно: наличие колец Кайзера-Флейшера; снижение уровня церулоплазмينا плазмы; повышение базальной суточной экскреции меди с мочой; МРТ — симптомы в виде «мордочки гигантской панды», гиперинтенсивности в тектальной пластинке, центральном отделе моста, базальных ганглиях, таламусе и стволе мозга; выявление при генодиагностике мутаций в гене АТР7В [10].

Дифференциальная диагностика ПГЦД и хронического манганизма основывается на особенностях анамнеза пациента, оценке уровня марганца, аммиака и ферментов печени в плазме крови, визуализации изменений печени, а также данных нейровизуализации. Подтверждением хронической интоксикации марганцем может стать накопление двувалентного металла в базальных ганглиях, в частности в бледном шаре, что видно на T1-ВИ-изображениях при выполнении МРТ. Возможно нарастание концентраций аммиака и марганца в плазме, однако уровень последнего не коррелирует с клинической картиной.

Методы терапии невилсоновской ГЦД достаточно ограничены и в большей степени носят симптоматический характер. Единственным методом

лечения, который приводит к значительному регрессу клинических, лабораторных и нейровизуализационных проявлений данного состояния является трансплантация печени [15]. Неврологическое улучшение после трансплантации печени происходит постепенно в течение периода от месяца до года [16]. Исследование, сравнившее результаты оперативного и консервативного лечения у пациентов с ПГЦД, показало, что трансплантация печени приводит к улучшению в виде регресса неврологического дефицита, положительной динамики нейровизуализационной картины, в то время как медикаментозные способы коррекции (терапия с использованием рифаксимина) не улучшают исход, но приводят к частичному уменьшению симптоматики [15, 17].

Приводим клиническое наблюдение. Пациент, К., 50 лет, поступил в лечебное учреждение с жалобами на снижение памяти на ближайшие события, снижение концентрации внимания; затруднение при принятии решений, сложность пространственной ориентации; «дрожание» в руках, преимущественно в правой, нарушение координации движений, изменение речи (стала замедленной), нарушение походки, проявляющиеся неустойчивостью и снижением ее скорости.

Анамнез болезни. Со слов пациента и его супруги ночью в начале ноября 2023 г. отмечался эпизод спутанности сознания, в тот же день пациент был госпитализирован в лечебное учреждение по месту жительства с диагнозом «ишемический инсульт (неуточненный подтип) в бассейне левой задней мозговой артерии в виде правосторонней пирамидной недостаточности, частичного пареза третьей пары черепных нервов, общемозговой симптоматики, дисциркуляторная энцефалопатия II стадии». Переведен через 5 дней в многопрофильный стационар для дальнейшего обследования и лечения.

Анамнез жизни. В 2015 г. пациенту был установлен диагноз «цирроз печени». В этом же году он отметил появление тремора в правой руке. В марте 2019 г. был уточнен диагноз — «Цирроз печени алкогольной этиологии, прогностический класс А по Чайлд-Пью. Синдром портальной гипертензии. Синдром паренхиматозной недостаточности. Печеночная энцефалопатия латентная». В период с 2012 по 2014 г. пациент отмечал увеличение массы тела до 165 кг с последующим ее снижением до 115–120 кг в течение двух лет. В 2020 г. близкие отметили изменение речи — стала замедленной. Весной 2023 г. родственники отметили появление тремора головы по типу «нет-нет». Сам пациент его не замечал. В ноябре 2023 г. он отметил появление тремора в левой руке.

В неврологическом статусе определяется снижение обоняния, речь замедленная, дизартрия с элементами скандированной речи. Яркий симптом Маринеску-Радовичи с двух сторон. Постурально-кинетический тремор в руках, преимущественно справа. Мышечный тонус в правой ноге повышен по спастическому типу, в остальных конечностях не изменен. Мышечная сила в руках и ногах

удовлетворительная. Глубокие рефлексы с верхних конечностей живые, с нижних конечностей повышены, клonus стоп, нестойкие патологические пирамидные кистевые знаки (Якобсона-Ласка, Тремнера); патологические стопные рефлексы отсутствуют. Проявляется нарушение поверхностной чувствительности в виде гиперестезии с элементами гиперпатии по полиневропатическому типу в нижних конечностях с уровня нижней трети голени. Симптомы натяжения отсутствуют. При оценке координаторных проб с верхних конечностей (пальце-носовая, пальце-молоточковая) выраженный постуральный тремор с интенционным дрожанием; пяточно-коленную пробу выполняет удовлетворительно. В пробе Ромберга пошатывается без отчетливой латерализации. Элементы лобной дисбазии. Проба Тевенара отрицательная. Функции тазовых органов контролирует.

Результаты дополнительных исследований: в биохимическом анализе крови определяется повышение уровня общего билирубина — 30,5 мкмоль/л (норма 5,1–19,0 мкмоль/л) и прямого билирубина — 10,51 мкмоль/л (норма 1,7–6,8 мкмоль/л), а также понижение креатинина — 57,5 (норма 74,0–110,0 мкмоль/л). Анализы крови на определение уровней церулоплазмينا и марганца не показали отклонений от нормы, в то время как уровень аммиака в крови был увеличен: 117,0 мкмоль/л (норма 0,0–72,0 мкмоль/л). Концентрация меди в моче оказалась повышенной: 1,6 мкмоль/л (норма 0,1–1,3 мкмоль/л). Генодиагностика болезни Вильсона-Коновалова: мутаций H1069Q и E1064K в гене ATR7B не выявлено. Результаты МРТ головного мозга представлены на рис. 1.

По данным электроэнцефалографии выявлено легкое аксональное поражение сенсорных волокон нервов нижних конечностей по полиневропатическому типу. Нейропсихологическое тестирование показало следующие результаты: по краткой шкале оценки психического статуса — 21 балл (норма 28–30 баллов), тест «Батарея лобной дисфункции» — 13 баллов (норма 16–18), тест прокладывания пути (часть А) — 206 с, (часть Б) — задание не выполнено, тест пяти слов — 10/10: непосредственное воспроизведение 5 = 4 + 1(с подсказкой), отсроченное воспроизведение 5 = 4 + 1(с подсказкой), тест рисования часов — 4 балла (норма 10 баллов). По результатам нативной компьютерной томографии (КТ) и компьютерной томографической ангиографии живота отмечались признаки цирроза печени.

Пациенту был установлен диагноз «дисметаболическая (печеночная, ассоциированная с развитием цирроза печени и вероятным нарушением метаболизма марганца и аммиака) энцефалопатия с развитием когнитивных нарушений (преимущественно управляющих функций), экстрапирамидного, пирамидного, псевдобульбарного синдромов, элементов лобной дисбазии (приобретенная невилльсоновская гепатоцеребральная дегенерация). Дисметаболическая сенсорная полиневропатия нижних конечностей». Пациент получал рифаксимин, было

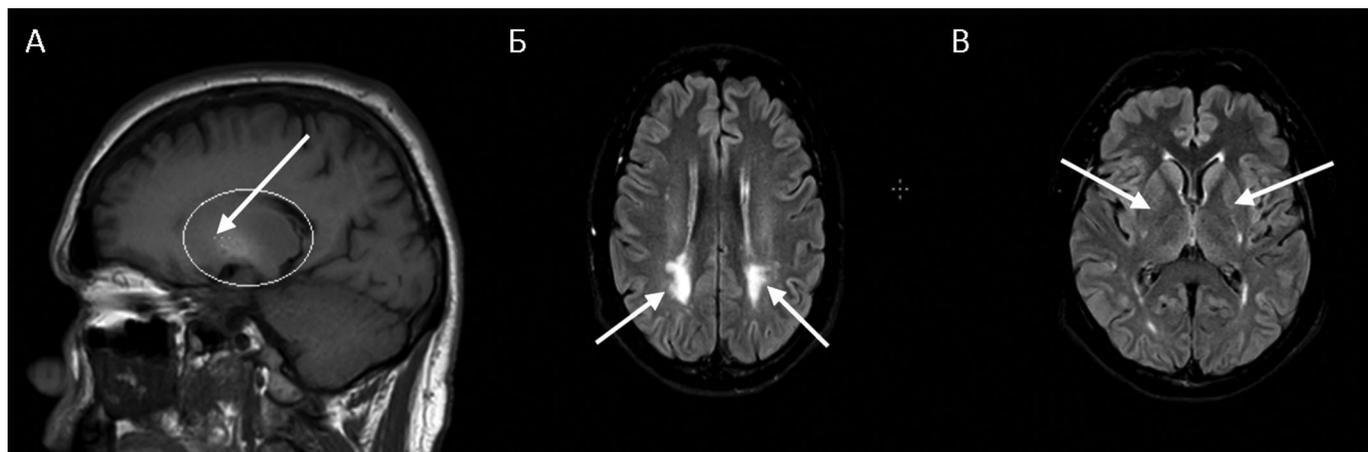


Рис. 1. Результаты магнитно-резонансной томографии головного мозга. А — сагиттальный срез, T1-ВИ (T1-взвешенное изображение), структурные изменения в области бледных шаров, вероятно, дисметаболического характера (за счет отложения марганца); Б — аксиальный срез, FLAIR (Fluid attenuation inversion recovery — последовательность МРТ «инверсия-восстановление» с подавлением сигнала от свободной жидкости), участки глиоза в белом веществе больших полушарий; В — аксиальный срез, FLAIR (Fluid attenuation inversion recovery — последовательность МРТ «инверсия-восстановление» с подавлением сигнала от свободной жидкости), картина симметричных участков структурных изменений в области бледных шаров, вероятно, дисметаболического характера (за счет отложения марганца)

Fig. 1. Brain magnetic resonance imaging results. А — sagittal section, T1-WI (T1-weighted image), structural changes in the globus pallidus area, probably of dysmetabolic nature (due to manganese deposition); Б — axial section, FLAIR (Fluid attenuation inversion recovery — MRI sequence with suppression of free fluid signal), areas of gliosis in the white matter of the cerebral hemispheres; В — axial section, FLAIR (Fluid attenuation inversion recovery — MRI sequence with suppression of free fluid signal), pattern of symmetrical areas of structural changes in the globus pallidus region, probably of dysmetabolic nature (due to manganese deposition)

рекомендовано провести дополнительно обследование с целью определения сопутствующих заболеваний и проведения их коррекции для стабилизации метаболического профиля пациента.

Обсуждение. Данный случай демонстрирует редкую, ассоциированную с циррозом печени форму ПГЦД. Его особенностями являются длительное субклиническое течение печеночной энцефалопатии, постепенное нарастание проявлений экстрапирамидного синдрома, а также обострение течения заболевания с эпизодом спутанности сознания.

Обсуждая патогенез данного заболевания важно иметь в виду комбинированное воздействие как марганца, так и аммиака, при этом роль последнего в данном случае, по-видимому, более высока. Необходимо учитывать и относительную показательность определения концентрации марганца в плазме ввиду отсутствия достоверных корреляций между содержанием элемента и клинической симптоматикой. В нашем случае значения содержания марганца не превышали пороговых значений. В то же время увеличенный уровень аммиака в плазме был явно с ними ассоциирован.

МРТ-картина подтверждает этиологическую роль метаболических изменений в развитии энцефалопатии, а также указывает на вероятную связь марганца с результатами нейровизуализации и формированием клинической картины заболевания.

Ограничения в применении консервативной терапии связаны со снижением ее дальнейшей эффективности по мере установления более высокого класса цирроза печени, а также стадии печеночной энцефалопатии. В то же время применение рифаксимина ассоциировано со снижением клинической

симптоматики, но не с улучшением исхода заболевания.

Заключение. Современное патофизиологическое понимание ГЦД требует дальнейшего тщательного поиска причинно-следственных связей. Выдвинутые гипотезы о ключевой роли накопления марганца и токсическом воздействии ионов аммония в развитии и прогрессировании данной нозологии являются важной опорной точкой для последующей оценки патогенеза и разработки методов диагностики. Прогресс в данных направлениях поспособствует улучшению дифференциальной диагностики расстройств, обладающих значительным клиническим сходством. Отсутствие на сегодняшний день эффективных средств терапии ПГЦД, также способствует дальнейшим исследованиям в этом направлении.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено без финансовой поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Shin H.W., Park H.K. Recent Updates on Acquired Hepatocerebral Degeneration. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2017 Sep 5;7:463. doi: 10.7916/D8TB1K44. PMID: 28975044. PMCID: PMC5623760.
2. Mehkari Z., Mohammed L., Javed M., Althwanay A., Ahsan F., Oliveri F., Goud H.K., Rutkofsky I.H. Manganese, a Likely Cause of 'Parkinson's in Cirrhosis', a Unique Clinical Entity of Acquired Hepatocerebral Degeneration. *Cureus*. 2020 Sep 14;12(9):e10448. doi: 10.7759/cureus.10448. PMID: 33072457; PMCID: PMC7557798.
3. Farina M., Avila D.S., da Rocha J.B., Aschner M. Metals, oxidative stress and neurodegeneration: a focus on iron, manganese and mercury. *Neurochem Int*. 2013 Apr;62(5):575–94. doi: 10.1016/j.

- neuint.2012.12.006. Epub 2012 Dec 21. PMID: 23266600; PMCID: PMC3615063.
4. Taylor C.A., Hutchens S., Liu C., Jursa T., Shawlot W., Aschner M., Smith D.R., Mukhopadhyay S. SLC30A10 transporter in the digestive system regulates brain manganese under basal conditions while brain SLC30A10 protects against neurotoxicity. *J Biol Chem.* 2019 Feb 8;294(6):1860–1876. doi: 10.1074/jbc.RA118.005628. Epub 2018 Dec 17. PMID: 30559290; PMCID: PMC6369308.
 5. Lin W., Vann D.R., Doulias P.T., Wang T., Landesberg G., Li X., Ricciotti E., Scalia R., He M., Hand N.J., Rader D.J. Hepatic metal ion transporter ZIP8 regulates manganese homeostasis and manganese-dependent enzyme activity. *J Clin Invest.* 2017 Jun 1;127(6):2407–2417. doi: 10.1172/JCI90896. Epub 2017 May 8. PMID: 28481222; PMCID: PMC5451243.
 6. Finlayson M.H., Superville B. Distribution of cerebral lesions in acquired hepatocerebral degeneration. *Brain.* 1981 Mar;104(Pt 1):79–95. doi: 10.1093/brain/104.1.79. PMID: 7470846.
 7. Bosoi C.R., Zwingmann C., Marin H., Parent-Robitaille C., Huynh J., Tremblay M., Rose C.F. Increased brain lactate is central to the development of brain edema in rats with chronic liver disease. *J Hepatol.* 2014 Mar;60(3):554–60. doi: 10.1016/j.jhep.2013.10.011. Epub 2013 Oct 26. PMID: 24512824.
 8. Rangroo Thrane V., Thrane A.S., Wang F., Cotrina M.L., Smith N.A., Chen M., Xu Q., Kang N., Fujita T., Nagelhus E.A., Nedergaard M. Ammonia triggers neuronal disinhibition and seizures by impairing astrocyte potassium buffering. *Nat Med.* 2013 Dec;19(12):1643–1648. doi: 10.1038/nm.3400. Epub 2013 Nov 17. PMID: 24240184; PMCID: PMC3899396.
 9. Shaik I.H., Miah M.K., Bickel U., Mehvar R. Effects of short-term portacaval anastomosis on the peripheral and brain disposition of the blood-brain barrier permeability marker sodium fluorescein in rats. *Brain Res.* 2013 Sep 19;1531:84–93. doi: 10.1016/j.brainres.2013.07.040. Epub 2013 Jul 31. PMID: 23916670.
 10. Jog M.S., Lang A.E. Chronic acquired hepatocerebral degeneration: case reports and new insights. *Mov Disord.* 1995 Nov;10(6):714–22. doi: 10.1002/mds.870100604. PMID: 8749990.
 11. Mendez M.F. Hepatic dementia or acquired hepatocerebral degeneration. *J Am Geriatr Soc.* 1989 Mar;37(3):259–260. doi: 10.1111/j.1532-5415.1989.tb06817.x. PMID: 2918197.
 12. Dasarathy S., Mookerjee R.P., Rackayova V., Rangroo Thrane V., Vairappan B., Ott P, Rose CF. Ammonia toxicity: from head to toe? *Metab Brain Dis.* 2017 Apr;32(2):529–538. doi: 10.1007/s11011-016-9938-3. Epub 2016 Dec 24. PMID: 28012068; PMCID: PMC8839071.
 13. Meissner W., Tison F. Acquired hepatocerebral degeneration. *Handb Clin Neurol.* 2011;100:193–197. doi: 10.1016/B978-0-444-52014-2.00011-2. PMID: 21496578.
 14. 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. [Tarpakhov A.A., Govorova T.G., Khabarova Yu.I., Adamova A.E., Popova T.E. Acquired (non-Wilson's) hepatocerebral degeneration: two clinical cases of a rare disease. *Trudnyj pacient = Difficult Patient.* 2021;19(5):48–53. (In Russ.)]. doi: 10.224412/2074-1005-2021-5-48-53.
 15. Salehi S.D., Shawcross D.L. Reversal of acquired hepatocerebral degeneration with living donor liver transplantation. *Liver Transpl.* 2016 May;22(5):693. doi: 10.1002/lt.24423. PMID: 26919380.
 16. Pinarbasi B., Kaymakoglu S., Matur Z., Akyuz F., Demir K., Besisik F., Ozdil S., Boztas G., Cakaloglu Y., Mungan Z., Okten A. Are acquired hepatocerebral degeneration and hepatic myelopathy reversible? *J Clin Gastroenterol.* 2009 Feb;43(2):176–81. doi: 10.1097/MCG.0b013e318150d399. PMID: 18698265.
 17. Полещук В.В., Яковенко Е.В., Федотова Е.Ю., Иллариошкин С.Н. Приобретенная невилсоновская гепатоцеребральная дегенерация. *Нервные болезни.* 2019;1:34–39. [Poleshchuk V.V., Yakovenko E.V., Fedotova E.Yu., Illarionshkin S.N. Acquired non-Wilson's hepatocerebral degeneration. *Nervnye bolezni = Nervous Diseases.* 2019;1:34–39. (In Russ.)]. doi: 10.24411/2071-5315-2018-12077.