

# Патоморфология головного мозга при гепатолентикулярной дегенерации (болезни Вильсона–Коновалова)

Т.С. Гулевская, Р.П. Чайковская, П.Л. Ануфриев

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

**Введение.** Гепатолентикулярная дегенерация (ГЛД), или болезнь Вильсона–Коновалова, — одно из наиболее тяжелых прогрессирующих наследственных заболеваний нервной системы, ряд вопросов патогенеза и патоморфологии которого являются предметом углубленных исследований.

**Цель исследования** — изучение патоморфологических изменений головного мозга и определение ведущих факторов их патогенеза в секционных случаях ГЛД.

**Материалы и методы.** Проведено патологоанатомическое исследование 15 умерших больных (14–35 лет) с ГЛД. Клинический диагноз во всех случаях был поставлен на основании характерных признаков поражения ЦНС и печени, наличия роговичного кольца Кайзер–Флейшера и типичных биохимических нарушений обмена белков и меди. Использован комплекс гистологических, нейрогистологических и гистохимических методов окраски, включая гистохимическое исследование меди после фиксации срезов мозга в рубеоноводородной кислоте.

**Результаты.** Во всех случаях выявлены тяжелые изменения сосудов микроциркуляторного русла мозга, характерные для ангиотоксического компонента ГЛД, с нарушением проницаемости сосудов и развитием персистирующего отека и спонгиозных изменений ткани мозга. Изменения чаще обнаруживались в области базальных ядер, а также в белом веществе полушарий большого мозга, мозжечке и мосту мозга. В этих же отделах мозга был ярко выражен цитотоксический компонент ГЛД, представленный дегенеративными изменениями астроцитарной глии и нейронов, часто заканчивающимися их гибелью. Наиболее частой формой патологии было появление глии Альцгеймера II типа, представленной «голыми» ядрами, значительно реже — глии Альцгеймера I типа. При гистохимическом исследовании выявлены отложения гранул меди в эндотелиоцитах микрососудов, глии Альцгеймера II типа и нейронах, преимущественно бледного шара и хвостатого ядра.

**Заключение.** В патогенезе поражения мозга при ГЛД большое значение имеет комплекс патогенных факторов: токсическое влияние меди на мозг, повреждение и нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера, тяжелые метаболические нарушения, обусловленные печеночной недостаточностью, гипоксия мозга.

**Ключевые слова:** гепатолентикулярная дегенерация; патоморфология головного мозга; глиа Альцгеймера.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Адрес для корреспонденции:** 125367, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. ФГБНУ НЦН. E-mail: anufriev@neurology.ru. Ануфриев П.Л.

**Для цитирования:** Гулевская Т.С., Чайковская Р.П., Ануфриев П.Л. Патоморфология головного мозга при гепатолентикулярной дегенерации (болезни Вильсона–Коновалова). *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2020; 14(2): 50–61.

DOI: 10.25692/ACEN.2020.2.7

Поступила 30.06.2019 / Принята в печать 17.02.2020

## Cerebral Pathology in Hepatolenticular Degeneration (Wilson Disease)

Tat'yana S. Gulevskaya, Roxana P. Chaykovskaya, Pavel L. Anufriev

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

**Introduction.** Hepatolenticular degeneration (HLD), or Wilson disease, is one of the severe progressive hereditary disorders of the nervous system. A number of questions regarding its pathogenesis and pathology are the subject of in-depth research.

**The aim of the study** was to examine cerebral pathology and determine the leading factors in its pathogenesis in the autopsy cases of HLD.

**Materials and methods.** A postmortem study was carried out in 15 deceased patients (14–35 years old) with HLD. In all cases, clinical diagnosis was based on the characteristic signs of CNS and liver damage, presence of the Kayser–Fleischer corneal ring, and specific biochemical abnormalities in copper and protein metabolism. A set of histological, neurohistological, and histochemical staining methods was used, including the histochemical study of copper after the fixation of brain slices in rubeanic acid.

**Results.** In all cases, severe microcirculatory changes were found in the brain, characteristic of the angiotoxic component of HLD, with impaired vessel permeability and the development of persistent edema and spongiform changes in brain tissue. Changes were more often found in the basal nuclei area, as well as in the white matter of the cerebral hemispheres, cerebellum, and pons. The cytotoxic component of HLD was evident in the same regions of the brain, represented by degenerative changes in astrocytes and neurons, often ending in their death. The most frequent form of pathology was the appearance of Alzheimer type II glia with 'naked' nuclei, and much less frequently, Alzheimer type I glia. The histochemical study showed deposits of copper granules in the endothelial cells of microvessels, Alzheimer type II glia, and neurons – predominantly in the globus pallidus and the caudate nucleus.

**Conclusion.** A set of pathogenic factors plays an essential role in the pathogenesis of the brain damage in HLD: the toxic effect of copper on the brain, the damage to and impaired permeability of the blood-brain barrier, severe metabolic disturbances caused by liver failure, and brain hypoxia.

**Keywords:** hepatolenticular degeneration; cerebral pathology; Alzheimer glia.

**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.

**Conflict of interest.** The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**For correspondence:** 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoye shosse, 80. Research Center of Neurology. E-mail: anufriev@neurology.ru. Anufriev P.L.

**For citation:** Gulevskaya T.S., Chaykovskaya R.P., Anufriev P.L. [Cerebral pathology in hepatolenticular degeneration (Wilson disease)]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2020; 14(2): 50–61. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2020.2.7

Received 30.06.2019 / Accepted 17.02.2020

## Введение

Гепатолентикулярная дегенерация (ГЛД) — тяжелое прогрессирующее наследственное заболевание, передающееся по аутосомно-рецессивному типу, в основе которого лежит нарушение экскреции меди из организма с избыточным накоплением этого микроэлемента в тканях и мультиорганным поражением, прежде всего печени и базальных ядер мозга [1–7]. История развития представлений о ГЛД, включая вопросы клиники и патоморфологии, тесно связана с именами выдающихся неврологов К. Wilson и Н.В. Коновалова.

К. Wilson в 1912 г. опубликовал работу, в которой впервые представил описание клинической и патологоанатомической картины нового заболевания, характеризовавшегося сочетанным поражением печени и головного мозга, с манифестацией симптомов в молодом возрасте и дальнейшим прогрессированием неврологической симптоматики (ригидности, дисфагии, дизартрии, гиперкинезов) и психических расстройств при отсутствии признаков поражения пирамидных путей. Морфологически в головном мозге определялись двусторонние изменения чечевицеобразных ядер, а в печени во всех случаях — цирроз. Скрупулезное многолетнее изучение клиники и патоморфологии этого заболевания дали возможность Н.В. Коновалову создать подробную оригинальную классификацию болезни, а также показать, что патологические изменения в мозге не ограничиваются чечевицеобразными ядрами, а носят диффузный характер [1, 2]. В связи с этим Н.В. Коновалов считал, что более точно характер процесса отразило бы новое название болезни — гепатоцеребральная дистрофия.

Благодаря успехам современной генетики и биохимии в последние десятилетия XX в. были достигнуты значительные успехи в понимании природы ГЛД. Установлено, что причиной возникновения этого заболевания являются мутации гена АТР7В, который локализован на 13-й хромосоме в локусе 13q14.3 и кодирует медьтранспортирующую АТФазу Р-типа — АТР7В. мРНК АТФазы 7В обнаружена в гепатоцитах и капиллярах мозга. Этот фермент участвует в выведении меди из крови в желчь и из головного мозга в кровь. Именно его недостаток вызывает болезнь Вильсона–Коновалова [4–6]. Ведущим звеном патогенеза

является хроническая эндогенная интоксикация медью с избыточным отложением ее в органах-мишенях, среди которых главными являются печень и головной мозг. Именно в них обнаруживаются наиболее выраженные морфологические изменения при ГЛД, определяющие клиническую картину и исход заболевания [2–4, 8, 9]. Накопление меди в печени приводит к некрозу гепатоцитов, воспалению, фиброзу, пролиферации желчных протоков и циррозу [3, 7, 8].

Все изменения в головном мозге при ГЛД разделены Н.В. Коноваловым на ангиотоксические и цитотоксические. Первые выражаются в атонии мелких сосудов и капилляров мозга, изменениях их стенок. В результате возникают стазы, нередко распространяющиеся на большие участки мозга, часты геморрагии из мелких сосудов и периваскулярные отеки с пропитыванием ткани мозга богатой белком жидкостью. Эти нарушения ведут к аноксии и ишемии нервной ткани с последующей ее гибелью, образованием мелких кист на месте организованных очагов некроза и формированием так называемого спонгиозного статуса — одной из характерных морфологических особенностей ГЛД. Цитотоксический компонент заключается в распространенных дистрофических изменениях макроглии и нейронов, часто заканчивающихся их гибелью. Особенно характерно появление патологической глии Альцгеймера (ГА) I и II типов, включая многочисленные переходные к клеткам Альцгеймера формы астроцитов, эволюция которых от нормальных клеток до патологических форм является реакцией на экзотенные вредности. Таким образом, Н.В. Коновалов доказал, что «уродливая» ГА развивается в течение болезни из нормальных астроцитов под влиянием токсических воздействий на ткань мозга, в противовес существовавшим неверным представлениям ряда исследователей о врожденном уродстве в строении глии.

Несмотря на почти 60-летний период, прошедший с момента опубликования Н.В. Коноваловым монографии «Гепато-церебральная дистрофия» [2], в которой им блестяще представлена патоморфологическая картина и патогенез изменений головного мозга при этом заболевании, многие нерешенные и спорные вопросы, касающиеся характера и локализации очаговых и диффузных изменений ткани мозга, остаются предметом углубленных исследований.

Это полностью относится к изучению на новом методическом уровне с использованием современных морфологических и нейровизуализационных методов цитотоксического и ангиотоксического компонентов ГЛД. В литературе опубликовано небольшое число работ, посвященных изучению патоморфологии мозга в секционных случаях ГЛД [3, 9–13], с использованием электронной микроскопии и иммуногистохимии [14–16].

- В центре внимания исследователей остается ряд проблем:
- механизм нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и его роль в развитии персистирующего отека, спонгиозного состояния и гибели ткани мозга при ГЛД;
  - происхождение и значение ГА I и II типов с позиций современных знаний о функциях астроцитарной глии;
  - локализация меди в различных структурах мозга и ее роль в изменениях и гибели нейронов и макроглии при ГЛД;
  - соотношение патологии печени и головного мозга при ГЛД.

В литературе последних лет появились отдельные сообщения о случаях этого заболевания со «скрытой» патологией печени, в которых диагноз ГЛД подтвержден молекулярно-генетическим методом и выявлением при МРТ характерных изменений мозга при отсутствии клинических, лабораторных или ультразвуковых признаков поражения печени [7]. Все это свидетельствует о необходимости и актуальности дальнейших патоморфологических исследований при ГЛД с особым акцентом на анализ морфологических изменений головного мозга и печени.

**Цель исследования:** изучение патоморфологии и определение ведущих факторов патогенеза поражения головного мозга при ГЛД.

## Материалы и методы

Патологоанатомическое исследование было произведено у 15 умерших больных ГЛД, которые обследовались в клинике Научного центра неврологии. Возраст больных (8 мужчин и 7 женщин) был от 14 до 35 лет; продолжительность болезни 2–14 лет. Клинический диагноз во всех случаях был поставлен на основании развернутой неврологической картины болезни и характерных для нее признаков поражения ЦНС, печени, наличия роговничного кольца Кайзер–Флейшера и типичных нарушений обмена белков и меди, определяемых биохимически (гиперкупурия, гипераминоацидурия, гипокупремия, снижение уровня церулоплазмина в сыворотке крови).

- Клинические формы ГЛД устанавливались согласно классификации Н.В. Коновалова [2]:
- дрожательно-ригидная ( $n = 7$ );
  - экстрапирамидно-корковая, или пирамидно-гемиплегическая ( $n = 4$ );
  - ригидно-аритмогиперкинетическая, или ранняя ( $n = 2$ );
  - дрожательная ( $n = 1$ ).

Кроме того, у 1 больного 14 лет диагностирована доневрологическая стадия ГЛД с активной фазой течения цирроза печени и развитием острой печеночной недостаточности. В большинстве случаев цирроз печени на протяжении длительного времени протекал клинически латентно, и при обследовании больных отмечалось лишь уменьшение раз-

меров печени на фоне четко выраженной неврологической картины заболевания. Симптомы печеночной недостаточности появлялись в разные сроки от начала заболевания (в том числе на 6–13-м году болезни), нередко сочетались с признаками портальной гипертензии. В 2 случаях клинические признаки недостаточности печени развились остро после нарушения диеты и протекали в виде печеночной комы.

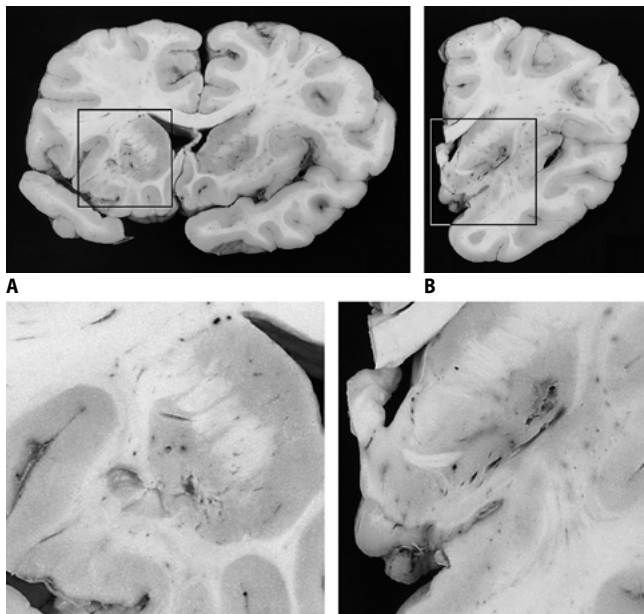
При патологоанатомическом исследовании установлено, что непосредственной причиной смерти у 8 больных явилась хроническая печеночная недостаточность с отчетливыми симптомами портальной гипертензии (асцит, гиперплазия селезенки и расширение вен пищевода и желудка с массивным кровотоком из них), в 1 случае — печеночная недостаточность вследствие острого массивного некроза печени. Непосредственной причиной смерти остальных 6 больных послужили различные состояния, возникшие на фоне хронической печеночной недостаточности: тяжелая пневмония и сердечная недостаточность ( $n = 2$ ), тромбоэмболия ветвей легочной артерии ( $n = 1$ ), резкая хакезия ( $n = 1$ ), кровоизлияние в ствол мозга после операции криосубталамэктомии ( $n = 1$ ). Одна больная погибла от сепсиса, обусловленного гнойным перитонитом, связанным с лапароцентезом, проведенным по поводу асцита.

Во всех случаях производилось макро- и микроскопическое исследование органов, при этом особое внимание уделялось изучению морфологических изменений головного мозга и печени. Применялись окраски гематоксилином и эозином, по ван Гизону, Нисслию, фукселином на эластик по Вейгерту, импрегнация серебром по Снесареву, окраска по Гольдману для выявления жира, по Перльсу на железо, ШИК-реакция на гликоген. Проводилось гистохимическое исследование меди после фиксации срезов в рубеоноводородной кислоте.

На вскрытии во всех случаях выявлен характерный для ГЛД макро-микронодулярный цирроз печени, характеризующийся уменьшением ее размеров и массы до 900 г (в норме 1400–1600 г), грубым изменением структуры и уплотнением ткани. Цирроз сочетался со спленомегалией — от умеренной до резко выраженной, когда вес селезенки достигал 1200 г и более, превышая в этих случаях вес резко атрофичной печени с циррозом. Микроскопическое исследование печени позволило установить в большинстве случаев резко выраженный цирроз печени с вовлечением в процесс всей ткани органа. При этом обнаруживались признаки, характерные для активно прогрессирующего процесса, который выражался в появлении множественных различной величины свежих очагов некроза печеночной паренхимы. Установлено, что наиболее постоянными и распространенными изменениями клеток печени при ГЛД являются их жировая дистрофия и внутриядерные включения гликогена. На основании гистохимического исследования меди после фиксации срезов в рубеоноводородной кислоте установлено, что гранулы этого металла, выявляемые в гепатоцитах, как правило, находятся в комплексе с липофусцином [8].

## Результаты

При макроскопическом исследовании головного мозга наиболее тяжелые изменения выявлены в базальных ядрах в виде спонгиозного состояния, четко выраженного в скорлупе и оgrade, в меньшей степени — в бледном шаре и хвостом ядра. При этом отмечалось уменьшение их размеров



**Рис. 1. Очаги деструкции ткани мозга с формированием полостей в скорлупе обоих полушарий головного мозга при ГЛД.**

A — кистозные полости в скорлупе левого полушария; B — кистозные полости в скорлупе правого полушария. Макрофото головного мозга на уровне объединения базальных ядер

**Fig. 1. Foci of brain tissue destruction with the formation of cavities in the putamen of both cerebral hemispheres in HLD.**

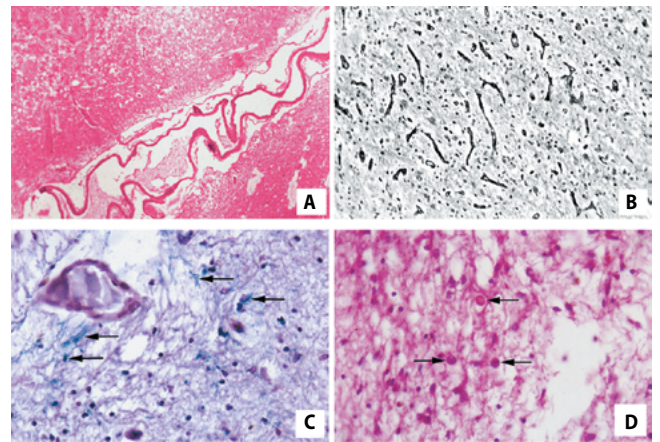
A — cystic cavities in the putamen of the left hemisphere; B — cystic cavities in the putamen of the right hemisphere. Image of the brain at the level of the basal nuclei joining together

с обеих сторон, буроватая окраска и наличие в этих образованиях губчатой структуры ткани мозга. В некоторых наблюдениях в латеральных отделах скорлупы обоих полушарий мозга обнаружены крупные сформированные очаги распада ткани с образованием полостей (рис. 1, A, B).

Наряду с поражением базальных ядер иногда выявлялись очаги микрокистозных изменений в белом веществе полушарий большого мозга. При отсутствии макроскопически видимых очаговых изменений имелись полнокровные сосуды мозга и отек мягких мозговых оболочек в сочетании со значительной степенью внутренней гидроцефалии, что является отражением уменьшения массы мозга при ГЛД.

При микроскопическом исследовании выявлено поражение различных областей мозга, заключающееся в определенных изменениях сосудов, нейронов и макроглии, свойственных ГЛД. Они носили наиболее тяжелый, прогрессирующий и распространенный характер в наружных отделах скорлупы чечевицеобразного ядра, хвостом ядра, наружном членике бледного шара, а также зубчатом ядре мозжечка, глубоких слоях коры и подкоркового белого вещества полушарий большого мозга. При этом в таламусе, ядрах гипоталамической области и базальной части моста мозга также были выявлены диффузные изменения нейронов и макроглии, периваскулярный и перицеллюлярный отек.

Изменения в сосудистой системе мозга захватывали преимущественно мелкие артерии и вены, сосуды микроциркуляторного русла (артериолы, венылы и капилляры). Они были представлены в виде плазматического пропитывания, гиалиноза и фиброза стенок артерий и вен, стазами в капиллярах и венолах, дистоническим состоянием со-



**Рис. 2. Изменения сосудов, периваскулярный энцефалолизис и спонгиозные изменения в скорлупе при ГЛД.**

A — дистоническое состояние артерии, имеющей резко истонченную стенку с развитием перегибов и септального стеноза; окраска по ван Гизону,  $\times 40$ ;

B — пролиферация капилляров вблизи очага гибели ткани мозга; импрегнация по Снесареву,  $\times 200$ ;

C — очаг периваскулярного энцефалолизиса на фоне спонгиозных изменений ткани мозга и отложения железа (стрелки) среди миелиновых волокон и в астроцитах; окраска по Перльсу,  $\times 400$ ;

D — спонгиозная структура ткани мозга со сформированной микрополостью и аксональными сфероидами (стрелки); окраска гематоксилином и эозином,  $\times 400$

**Fig. 2. Vascular changes, perivascular encephalolysis, and spongiform changes in the putamen in HLD.**

A — dystonic condition of an artery with a severely thinned wall, flexures, and septal stenosis, Van Gieson's stain,  $\times 40$ ;

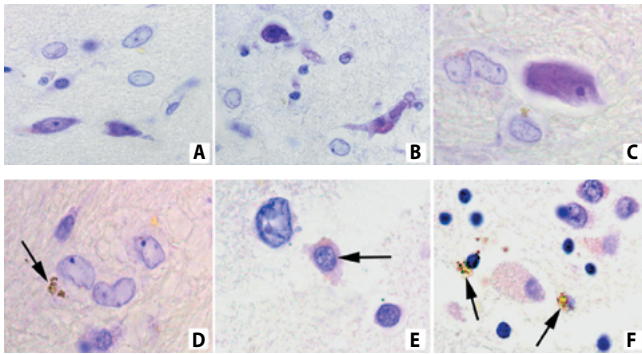
B — capillary proliferation near the foci of brain tissue death, Snesarev staining,  $\times 200$ ;

C — focus of perivascular encephalolysis on the background of spongiform brain tissue changes and iron deposits (arrows) among myelin fibers and in astrocytes, Perls staining,  $\times 400$ ;

D — the spongiform structure of brain tissue with a formed microcavity and axonal spheroids (arrows), hematoxylin and eosin stain,  $\times 400$

судов (рис. 2, A). Наблюдалась атония капиллярной сети и мелких вен, а также набухание эндотелия капилляров и прекапилляров, которое может механически затруднять кровоток. Отражением прогрессирующей гипоксии мозга являлось образование конволутов, пролиферация капилляров вблизи очагов гибели ткани мозга и на отдалении (рис. 2, B). Были найдены признаки перенесенных эпизодов тяжелого нарушения проницаемости сосудов с развитием периваскулярного отека и формированием очагов периваскулярного энцефалолизиса (рис. 2, B). Слияние мелких очажков гибели ткани мозга в различных стадиях развития приводило к формированию более крупных очагов, нередко с полостями, видимыми уже макроскопически, как в наружных отделах скорлупы. В базальных ядрах часто обнаруживались периваскулярно расположенные макрофаги с белковым субстратом в цитоплазме, а также гемосидерофаги, глиоциты и миелиновые оболочки с железосодержащим продуктом, что свидетельствует о перенесенных микрогеморрагиях (см. рис. 2, C). Особое внимание обратили на себя спонгиозные изменения ткани мозга, наиболее выраженные в бледном шаре и скорлупе (рис. 2, D), но обнаруженные также в белом веществе полушарий большого мозга и моста мозга.

Спонгиозные изменения характеризовались перестроющим отеком ткани мозга с формированием его вакуолизированной и микрокистозной структуры, очаговой



**Рис. 3. Изменения ГА I и II типа и нейронов базальных ядер при ГЛД.**  
 А — ГА II типа («голые» ядра) в хвостатом ядре, хроматолиз и сморщивание нейронов;  
 В — ГА II типа (2 «голых» ядра) в скорлупе, тяжелые изменения нейронов — хроматолиз и вакуолизация цитоплазмы, гиперхроматоз и сморщивание ядра;  
 С — ГА II типа (3 крупных «голых» ядра овальной формы) вблизи крупного нейрона с изменениями, характерными для аксональной реакции (первичное раздражение Ниссля, ретроградное изменение нейрона);  
 D — 3 «голых» крупных ядра неправильной (причудливой) формы; около одного из них — скопления зерен меди (стрелка);  
 E — ГА I типа с отчетливыми контурами цитоплазмы и крупным ядром, богатым хроматином (стрелка);  
 F — клетка Опальского (форма ГА I типа) — крупная клетка с маленьким сморщенным ядром, смещенным на периферию клетки; рядом астроциты с зернами меди в цитоплазме (стрелки).  
 А–С — окраска по Нисслию,  $\times 1000$ ; D–F — окраска по Нисслию после фиксации в рубановодородной кислоте,  $\times 1000$

**Fig. 3. Alzheimer types I and II glial changes and the basal nuclei neurons in HLD.**

A — Alzheimer type II glia ('naked' nuclei) in the caudate nucleus, chromatolysis, and neuronal shrinkage;  
 B — Alzheimer type II glia ('naked' nuclei) in the putamen, severe neuronal changes with chromatolysis and cytoplasmic vacuolation, hyperchromatosis and nuclear shrinkage;  
 C — Alzheimer type II glia (3 large 'naked' oval nuclei) near a large neuron with changes typical of an axonal reaction (primary irritation according to Nissl, retrograde neuronal changes);  
 D — 3 large, irregularly shaped 'naked' nuclei; copper granule clusters (arrow) near one of them;  
 E — Alzheimer type I glia with distinct cytoplasmic contours and a large nucleus rich in chromatin (arrow);  
 F — Opalski cell (an Alzheimer type I glial cell) — a large cell with a small, shriveled nucleus displaced to the periphery; astrocytes with copper granules in the cytoplasm (arrows) are located nearby.  
 A–C — Nissl stain,  $\times 1000$ ; D–F — Nissl stain after fixation in rubanovodородной кислоте,  $\times 1000$

деструкцией миелина с поглощением продуктов его распада липофагами, набуханием и фрагментацией отдельных аксонов с формированием аксональных сфероидов (см. рис. 2, D). Наиболее тяжелые спонгиозные изменения обнаруживаются вблизи очагов периваскулярного энцефалозиса, что указывает на ведущую роль нарушений сосудистой проницаемости в развитии этого феномена.

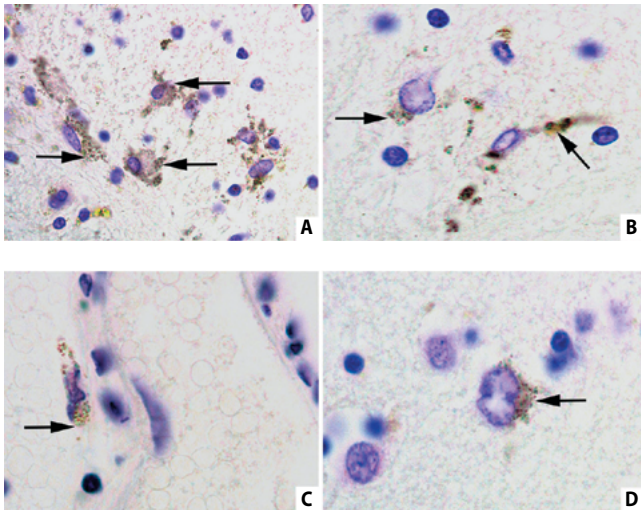
Наряду с сосудистыми изменениями обнаружены распространенные дегенеративные изменения астроцитарной глии и нейронов. Наиболее постоянной формой патологии было появление ГА II типа. В таких глиоцитах практически полностью отсутствовала цитоплазма, и они определялись в виде так называемых голых ядер — крупных округлых ядер с подчеркнутой ядерной мембраной и низким содержанием хроматина или расположением его в виде 1–2 крупных глыбок (рис. 3, А–С). Кроме того, встречались «голые» ядра неправильной (причудливой) формы (см. рис. 3, D). Как правило, «голые» ядра располагались вблизи крупных нейронов с тяжелыми дистрофическими изменениями

(см. рис. 3, А–С). Около них иногда выявлялись зерна меди (см. рис. 3, D). В отличие от ГА II типа в виде «голых» ядер, ГА I типа встречалась значительно реже. Такая глия была представлена крупными астроцитами с отчетливыми контурами цитоплазмы и большими ядрами, богатыми хроматином, или формой Опальского, которая отличается от классического I типа малой величиной или сморщиванием ядра (рис. 3, E, F).

Наиболее характерная локализация ГА II типа — отделы мозга, в которых имелись выраженные нарушения сосудистой проницаемости и разрежения ткани мозга с развитием спонгиозных изменений (наружные отделы скорлупы чечевицеобразного ядра, хвостатое ядро, наружный членик бледного шара, кора и белое вещество полушарий большого мозга. С меньшей частотой она выявлялась и в других серых образованиях мозга: зубчатых ядрах мозжечка, таламусе, базальной части моста мозга. Следует также отметить, что ГА II типа не выявлялась в участках глубокого распада ткани, где она, по-видимому, тоже погибала. Процесс ее гибели сопровождался клазматодендрозом с распадом отростков астроцитов. Что касается клеток Опальского и ГА I типа, то они в небольшом количестве выявлялись в базальных ядрах, где было много «голых» ядер. Это полностью соответствует результатам исследований других авторов, которые показали более редкую частоту выявления ГА I типа по сравнению с ГА II типа [2, 13].

Наиболее тяжелые дистрофические (дегенеративные) изменения крупных и мелких нейронов, приводящие к их гибели, были обнаружены в скорлупе и оgrade, в меньшей степени — в бледном шаре и хвостатом ядре, зубчатом ядре мозжечка, в ряде участков коры полушарий большого мозга и зрительных буграх. Это согласуется с данными других авторов, выявивших максимально выраженные изменения и гибель нейронов скорлупы при патологоанатомическом исследовании случаев с ГЛД [2, 3, 13, 17]. Изменения нейронов носили, как правило, диффузный характер и заключались в хроматолизе различной степени выраженности, «хроническом заболевании» Ниссля, сопровождавшемся уменьшением объема, гиперхроматозом и сморщиванием ядра и цитоплазмы клетки, приобретающей угловатые контуры (см. рис. 3, А, В). Реже наблюдалось «тяжелое заболевание» Ниссля и отчетливые изменения нейронов. Первое характеризовалось расплавлением цитоплазмы нейрона, что приводило к размытости его контуров и образованию неокрашенных участков, нередко в виде вакуолей, а также изменениями его ядра, которое уменьшалось в размерах и становилось несколько угловатым и резко гиперхромным, с неразличимым ядрышком (см. рис. 3, В). Отечные (гидропические) изменения нейронов выражались в увеличении объема и округлении клеточного тела, хроматолизе с появлением вокруг ядра небольших участков расплавления цитоплазмы и отдельных вакуолей, которые, сливаясь, образовывали светлый ободок. При этом ядро обычно выглядело несколько набухшим.

Одной из форм патологии нейронов, характерных для ГЛД и обнаруженных нами, является накопление в их цитоплазме липофусцина, что приводит к липоигментной дистрофии и гибели клеток. Накопление липофусцина в клетках, в частности при нейродегенеративных заболеваниях и при старении, связывают со снижением уровня окислительно-восстановительных процессов [18, 19], которое, по-видимому, является значимым фактором в патогенезе поражения нейронов и при ГЛД. Еще одной формой патологии



**Рис. 4. Медь в сосудах базальных ядер и ГА II типа при ГЛД.**

А — медь в цитоплазме эндотелиальных клеток капилляра и в отростках астроцитов (стрелки);  
В — гранулы меди в цитоплазме и отростках ГА II типа и в стенке рядом расположенного капилляра (стрелки);  
С — гранулы меди в цитоплазме перicyта адвентиции венулы (стрелка);  
D — гранулы меди в цитоплазме и отростках ГА II типа, представленной крупным «голым» ядром причудливой формы (стрелка).  
Окраска по Нисслию после фиксации в рубановодородной кислоте,  $\times 1000$

**Fig. 4. Copper in the basal nuclei vessels and Alzheimer type II glia in HLD.**

A — copper in the cytoplasm of endothelial capillary cells and in astrocytic processes (arrows);  
B — copper granules in the cytoplasm and processes of an Alzheimer type II glial cell and in the wall of a nearby capillary (arrows);  
C — copper granules in the cytoplasm of an adventitial pericyte of a venule (arrow);  
D — copper granules in the cytoplasm and processes of an Alzheimer type II glial cell, represented by a large, oddly shaped 'naked' nucleus (arrow).  
Nissl stain after fixation in rubeanic acid,  $\times 1000$

нейрона при ГЦД, выявленной в базальных ядрах и ядрах ствола мозга, явилась аксональная реакция (первичное раздражение Ниссля, ретроградное изменение нейрона). Для нее характерны центральный хроматолиз, смещение к краю цитоплазмы ядра, которое становится подчеркнуто округлым, светлым (см. рис. 3, С). Известно, что аксональная реакция нейронов наблюдается при патологических состояниях, которые сопровождаются повреждениями аксонов, включая их перерыв. В проведенном исследовании первичное раздражение Ниссля обнаруживалось именно в тех участках мозга, где имелись изменения аксонов нервных волокон с их перерывом и формированием аксональных сфероидов.

Поскольку в основе патогенеза ГЛД лежат нарушения обмена меди, одной из важных задач морфологического исследования мозга умерших больных с ГЛД явилось установление локализации меди в различных элементах нервной системы. С помощью реакции с рубановодородной кислотой выявлено, что при ГЛД медь откладывается в эндотелиоцитах сосудов различных областей мозга, в основном мелких, часто перикапиллярно, а также в астроцитах Альцгеймера II типа и нейронах. Больше всего меди выявлялось в хвостатом ядре и скорлупе, значительно меньше — в бледном шаре и зрительном бугре, что подтверждает ранее полученные данные [9].

Медь выявлялась в виде множественных или единичных скоплений черно-зеленых или черно-синих гранул размером 2–5 мкм. Она определялась в цитоплазме эндотелиальных клеток капилляров, эндотелии и адвентициальных элементах мелких артерий и вен, в большом количестве в глиоцитах Альцгеймера II типа (рис. 4). Гранулы меди занимали иногда целиком тело клетки или как бы инкрустировали отростки, которые становились отчетливо видимыми (см. рис. 4, А, D). В большинстве случаев эти глиоциты или непосредственно прилежали к капиллярам, или располагались недалеко от сосуда (см. рис. 4, А, В).

Полученные данные позволяют предположить, что медь проникает из тока крови сначала в эндотелиальные клетки, а затем в астроциты. С другой стороны, присутствие меди в измененных астроцитах и отсутствие ее в нормальных макроглиальных элементах дают основание предполагать, что наличие меди является одной из причин трансформации нормальных астроцитов в ГА II типа. Это подтверждает положение Н.В. Коновалова, что «альцгеймеровская» глия развивается из макроглии, а не является врожденной дегенеративной формой.

## Обсуждение

В работах последних лет, основанных на клинко-морфологических сопоставлениях, как и в исследованных нами секционных случаях ГЛД, полностью подтверждены морфологические феномены, характерные для этого заболевания и отражающие проявления как ангиотоксического, так и цитотоксического его компонентов [3, 10, 11, 13]. Во всех случаях были обнаружены изменения сосудов мозга с нарушением их проницаемости, проникновением в ткань мозга богатой белком жидкости и развитием очагов периваскулярного энцефалолизиса, а также характерного для ГЛД спонгиозного состояния и очагов некроза ткани мозга с формированием кист. Эти изменения, обусловленные гипоксией ткани мозга, обнаруживались в базальных ядрах, зубчатых ядрах мозжечка, коре и белом веществе полушарий большого мозга, таламусе и гипоталамической области, а также в мосту мозга. Таким образом, патологический процесс является весьма распространенным, на что неоднократно указывал Н.В. Коновалов.

Проведенное исследование показало, что наиболее характерным и ярким проявлением цитотоксических изменений в мозге при ГЛД, наряду с дистрофическими изменениями и гибелью нейронов, является появление патологических форм макроглии в виде ГА I и II типа. Появление, а затем гибель этих патологических форм глии обусловлены интоксикационным процессом различной этиологии. Еще классиками нейроморфологии (Шпильмейером, Крейтцфельдом, Якобом, Леви, Норманом и др.) альцгеймеровские изменения глии были описаны при тяжелых острых и подострых инфекциях и интоксикациях ЦНС. В настоящее время твердо установлено, что ГА, характерная для ГЛД, встречается при ряде энцефалопатий, возникающих вследствие печеночной недостаточности (печеночные энцефалопатии), патогенез которых, в отличие от болезни Вильсона–Коновалова, не связан с нарушением обмена меди [20]. Этот синдром может развиваться при широком круге заболеваний печени, но наиболее часто при алкогольном циррозе. А. Arendt [18] для обозначения наблюдающихся при различных заболеваниях печени патологических форм астроцитов предложил термин «печеночная глия».

В настоящее время основная роль в патогенезе печеночной энцефалопатии отводится токсическому влиянию аммония, в метаболизме которого принимает участие астроцит. При этом начальная гипертрофия астроглии отражает ее высокую метаболическую активность, возможно, связанную с детоксикацией аммония. Это связано с наличием преимущественно в астроцитах глутаминсинтетазы — основного фермента, участвующего в детоксикации отмеченного вещества. Однако, возможно из-за энергетической недостаточности, развиваются дегенеративные изменения глиальных элементов, что может приводить к развитию энцефалопатии. Вместе с тем R. Waggoner и соавт. [21], Victor M. и соавт. [22] отметили сходство изменений при приобретенной гепатоцеребральной дегенерации, в том числе наличие ГА I и II типа, с болезнью Вильсона–Коновалова. Это позволило им предположить, что морфологические изменения в мозге при ГЛД в значительной степени являются вторичными по отношению к патологии печени, а не служат результатом прямого токсического влияния меди на ЦНС. Следует отметить, что в настоящее время именно астроцитам отводится основная роль в поддержании всех аспектов гомеостаза нервной системы. Более того, подчеркивается, что нейроглия представляет собой защитную систему мозга, и в результате недостаточности глиальной функции возникают многие (если не все) неврологические заболевания [23–25]. Это привело к введению в фундаментальную и клиническую неврологию термина «глио-патология» [25].

Вопрос о происхождении ГА является одним из ключевых в патоморфологии ГЛД. Н.В. Коновалов неоднократно подчеркивал, что «уродливая» ГА развивается в течение болезни из нормальных астроцитов под влиянием токсических воздействий крови на мозговую ткань» [2]. При этом наиболее распространенный характер носит ГА II типа, тогда как ГА I типа, или клетки Опальского, встречаются значительно реже, и только тщательное исследование серийных гистологических срезов может дать ответ на вопрос о существовании патологических форм глии. В одном из таких исследований довольно многочисленные клетки Опальского были обнаружены в 2 случаях болезни Вильсона–Коновалова с обширным корково-подкорковым поражением. Эти клетки, наряду с ГА I и II типов, выявлялись на фоне массивного разрушения белого вещества верхних лобных извилин, распространяющегося на глубокие отделы коры с потерей нейронов, макрофагальной реакцией и пролиферацией капилляров [12]. На основании клинико-морфологических сопоставлений некоторые авторы считают, что клетки Опальского характерны для неврологической формы болезни Вильсона–Коновалова, тогда как при чисто печеночной форме они отсутствуют [13]. Существуют различные мнения относительно происхождения клеток Опальского. Полагают, что они могут быть дегенерировавшими нейронами, производными астроцитов или фагоцитами [17].

Важный вклад в изучение происхождения ГА внесли иммуноцитохимические методы исследования [11, 16, 26]. E. Bertrand и соавт. [11] с целью изучения гистогенеза 3 патологических типов глии (ГА I и II типов и формы Опальского) в 9 секционных случаях ГЛД провели реакции с антителами к глиальному фибриллярному кислому белку и металлотониону. На основании анализа морфологических и иммуноцитохимических данных авторы сделали важный вывод о том, что все 3 типа патологической глии — астроцитарного происхождения. В то же время раз-

личия иммуногистохимического профиля каждого вида клеток указывают на их принадлежность к разным формам астроцитарной глии. Так, положительная реакция на глиальный фибриллярный кислый белок, выявленная в глиоцитах Альцгеймера I типа и клетках Опальского, сходна с таковой в фибриллярных астроцитах, что указывает на их происхождение из астроглии фибриллярного типа. Отсутствие реакции на глиальный фибриллярный кислый белок и положительная иммунореактивность на металлотонион в ГА II типа, характерная для паттерна, наблюдаемого в протоплазматических астроцитах, свидетельствует о происхождении ГА II типа из протоплазматической астроглии, а также указывает на индуцируемое медью повреждение этих клеток.

Доказана патогенетическая связь цитотоксических изменений мозговых структур при ГЛД с избыточным накоплением в них меди. Так, содержание меди в белом веществе полушарий большого мозга превышает норму в 3–10 раз, в сером веществе — в 4–10 раз, в базальных ядрах, особенно в скорлупе, — в 2–10 раз. На стадии манифестации неврологической симптоматики накопление меди в веществе мозга в 10–15 раз превышает норму [3]. Следует подчеркнуть, что при ГЛД максимально повреждаются те образования головного мозга, которые и в физиологических условиях содержат много меди. Высокое ее содержание в отмеченных структурных образованиях связано с активностью в них медьсодержащих ферментов (тирозиназа, супероксиддисмутаза), участвующих в обмене катехоламинов. Такой морфологический тропизм определяет и основной клинический синдромокомплекс церебральных нарушений.

Установлено, что медь откладывается в цитоплазме эндотелиальных клеток в основном мелких сосудов, а также в астроцитах Альцгеймера II типа и нейронах, преимущественно бледного шара и хвостатого ядра [9]. Подобное распределение гранул меди было выявлено и в нашем исследовании ткани мозга умерших больных с ГЛД. Считается, что ионы меди диффундируют через плазматические мембраны эндотелия, накапливаясь в его клетках, нарушая проницаемость сосуда. Тем самым уже на этом этапе создается дефицит кровоснабжения окружающей мозговой ткани. По мере накопления металла медь откладывается в нейроглиальном комплексе. По принципу «эффекта сателлита» вначале страдают астроциты (эквивалентом этого является ГА II типа), а затем и сам «хозяин» — нейрон, что приводит к гипоксии, дистрофическим изменениям и гибели нейронов. Установлено, что комплексы меди со свободными аминокислотами активно проникают через мембраны клеток, в том числе через структурные единицы ГЭБ, повреждая их, накапливаясь вначале в перикапиллярной глии, а затем проникая в нейроны. Ультроструктурные исследования показывают при этом органические изменения стенок капилляров в виде фрагментации базальной пластинки и некроза эндотелиальных клеток, перикапиллярное отложение меди, включая астроциты и нейроны. Блокирование медью сульфгидрильных групп белков с нарушением окислительно-восстановительных процессов и тканевого дыхания в сочетании с нарастающими ангиотоксическими изменениями приводит, в конечном итоге, к гипоксии нервной ткани.

Механизм повреждающего действия меди на нейроны сложен. Наряду с описанным выше ангиотоксическим и гипоксическим эффектами отмечена способность меди в токсических концентрациях проникать в ядра клеток и об-

разовывать комплексы с РНК, что является триггерным механизмом гибели клеток. Подтверждение этому получено в некоторых экспериментальных работах [27]. Выраженный цитотоксический эффект выявлен в культуре ткани мозжечка крысы после инкубации с сыворотками больных ГЛД. Влияние сывороток проявилось в образовании ГА II типа, клеток Опальского, а также некоторых неспецифических изменений глиальных клеток. Наиболее токсичными оказались сыворотки больных с длительностью болезни 1–1,5 года, получавших медьэлиминирующие препараты от 0,5 до 1 года. Некоторые исследователи отмечают, что избыточное отложение меди в головном мозге и низкий уровень церулоплазмينا приводят к развитию дисфункции нейротрансмиттеров и нейродегенерации [13, 28].

Полагают, что нейтрализация меди в нейронах и глии осуществляется с помощью лизосом образованием нетоксического комплекса липофусцин + медь [3, 9]. Этот комплекс, вероятно, не вызывает тяжелых изменений и гибель клеток. Избыточные накопления липофусцина в нейронах и глии отмечены как нами, так и в одном из ультраструктурных исследований случаяев ГЛД [15].

Наряду с токсическим действием меди заслуживают внимания и другие обменные нарушения с нейроцитотоксическим эффектом, развивающиеся при тяжелом поражении печени у больных с ГЛД. Установлено, что в крови больных с ГЛД накапливается целый спектр токсических метаболитов: билирубин, аммиак, мочевины, антитела к Д-пеницилламину, снижаются антиоксидантные свойства крови на фоне дефицита церулоплазмينا и повышения нецерулоплазминовой (свободной) меди сыворотки [29–31]. Вместе с тем вовлечение в патологический процесс таких важных органов ретикулоэндотелиальной системы, как селезенка и печень, повреждение ГЭБ накладывают отпечаток на иммунологический статус пациентов. Угнетается клеточный иммунитет; со стороны гуморального иммунитета имеются признаки активации с повышением уровня сывороточных циркулирующих иммунных комплексов и появлением противомозговых антител. При этом установлена преимущественная направленность противомозговых антител к антигенным компонентам подкорковых структур мозга [32].

Если патология глии и нейронов при ГЛД носят явно интоксикационный характер, то вопрос о формировании спонгиозного статуса и очагов распада ткани всегда являлся дискуссионным. Н.В. Коновалов привел ряд убедительных доказательств роли сосудистого компонента в их возникновении [2]. Он показал, что гибель нервной ткани прежде всего связана с периваскулярным отеком, а отечная жидкость, содержащая белок, пропитывает окружающую ткань, приводя к кислородному голоданию и энцефализису. Большое значение в развитии кислородного голодания придавалось атонии капиллярной сети и мелких вен, а также набуханию эндотелия капилляров и прекапилляров, которое может механически затруднять кровоток. Как на признак локальной гипоксии Н.В. Коновалов указывал на пролиферацию капилляров в области очага и на отдалении. Он отмечал также изменения стенок сосудов: отечное состояние мышечного слоя и адвентиции в венах, гиалиноз стенок мелких артерий и вен. В наших наблюдениях имели место все перечисленные сосудистые изменения: острые (стазы, свежие кровоизлияния) и хронические (патология сосудистых стенок, следы перенесенных кровоизлияний и плазморрагий, пролиферация капилляров и формирование

сосудистых конволютов) — все это подтверждает роль гипоксического сосудистого фактора в развитии поражения мозга у больных.

Что касается спонгиозного состояния, то оно, по мнению Н.В. Коновалова, является выражением неравномерной гибели мозгового вещества под влиянием аноксии, наступающей вследствие периваскулярного отека с пропитыванием ткани мозга жидкостью, более или менее богатой белком [2]. При этом «дегенеративные и альцгеймеровские изменения астроцитов приводят к гибели «опорной ткани» мозга, т.е. речь идет о развитии глиогенного спонгиозного состояния ткани ЦНС в результате неполного замещения глией некротизированных структурных элементов мозга.

Глиогенное спонгиозное состояние, или «глиовазальная дистрофия» [18], наблюдается и при некоторых других дисметаболических состояниях, в частности нарушениях баланса электролитов. Как показано в наших исследованиях, аналогичные ГЛД спонгиозные изменения белого вещества полушарий большого мозга с деструкцией миелиновых волокон на фоне его персистирующего отека характерны и для патологии мозга, развивающейся при артериальной гипертонии и обозначенной нами как «гипертоническая лейкоэнцефалопатия» [33]. В значительной степени согласуются и данные о патогенезе спонгиозных изменений при гипертонической лейкоэнцефалопатии и ГЛД. В возникновении и прогрессировании этих изменений белого вещества при артериальной гипертонии основная роль принадлежит циркуляторной гипоксии и ишемии в связи с тяжелыми структурными изменениями сосудов микроциркуляторного русла и повышению проницаемости ГЭБ с развитием его персистирующего отека. В условиях циркуляторной гипоксии пролиферирующая астроциты явно недостаточна для замещения дефектов белого вещества, образовавшихся в результате деструкции миелина и олигодендроглии, что и приводит к формированию, как и при ГЛД, спонгиозного статуса.

В последние годы в связи с внедрением методов нейровизуализации (компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии) появилась возможность прижизненной диагностики структурных изменений мозга у больных ГЛД, отражающих ангиотоксический и цитотоксический компоненты заболевания. Так, признаками патологии мозга при ГЛД, выявляемыми при компьютерной томографии, являются очаги снижения плотности ткани мозга, локализующиеся в первую очередь в базальных ядрах. Снижение плотности в базальных ядрах определяется некрозом ткани с формированием полостей и отеком [34]. Комплекс этих изменений нередко приводит к уменьшению объема базальных ядер, прежде всего скорлупы, и расширению близко расположенных борозд полушарий большого мозга. МРТ, особенно ее новейшие модификации, являются более информативным методом ранней диагностики структурных изменений мозга при ГЛД, позволяющим выявлять патологию не только базальных ядер, но и других отделов мозга.

Большой интерес представляют данные об особых клинико-морфологических вариантах болезни Вильсона–Коновалова. В первую очередь речь идет о сочетании в одних случаях основных патоморфологических феноменов ГЛД с тяжелой патологией мозга, а в других — с поражением белого вещества и коры полушарий большого мозга. Так, К. Jellinger одним из первых отметил у погибших больных



диффузную понтинную дистрофию и центральный понтинный миелолиз. В последующем подобные наблюдения были описаны другими авторами [13, 35]. Понтинная дистрофия характеризовалась редификацией и спонгиозом вещества мозга в основании моста, пролиферацией астроцитарной глии, появлением ГА II типа, набуханием эндотелия капилляров при интактных нейронах и их аксонах. При центральном понтинном миелолизе в центре моста выявлялся очаг демиелинизации бабочкообразной формы. Микроскопическая картина демиелинизации складывалась из деструкции миелина, наличия липофагов, аксональных сфероидов и аксофагов, утраты олигодендроцитов, гипертрофии и пролиферации астроцитов, появлении ГА I и II типа, лимфоцитарных периваскулярных инфильтратов, а также увеличения ядер эндотелия капилляров в ранней стадии заболевания, некроза и гибели нейронов в развернутой стадии [36]. Подчеркивается, что патогенез этого своеобразного повреждения моста мозга неспецифичен, а вышеописанные изменения могут обнаруживаться не только при ГЛД, но и при циррозах и дистрофии печени другой этиологии, а также при других состояниях, обусловленных токсико-метаболическими нарушениями [37]. Эта патология обычно наблюдается вследствие быстрой коррекции гипонатриемии, при энцефалопатии Вернике и трансплантации печени [13].

В последние годы активно развивается теория, подчеркивающая роль нарушений электролитного баланса в развитии центрального понтинного миелолиза, особенно в случаях чрезвычайно быстрой коррекции гипонатриемии. Данная патология может развиваться при относительной или абсолютной гиперосмолярности и в случаях гипернатриемии в сочетании с гипергликемией и азотемией. В результате этих наблюдений высказано предположение, что заболевание является результатом отека ткани головного мозга вследствие изменения сосудистой проницаемости, вызванного нарушением и несостоятельностью ГЭБ, а не прямого воздействия ионов натрия.

Вопросы о преимущественной демиелинизации в базиллярной части моста мозга и ее патогенезе остаются нерешенными. Некоторые авторы объясняют локализацию процесса в мосту повреждающим воздействием отека в той области моста, в которой нейроны располагаются между пучками продольно и поперечно ориентированных миелиновых волокон. В этих областях большое количество олигодендроцитов локализуется перифасцикулярно, в отличие от интерфасцикулярной локализации. Эти олигодендроциты, возможно, особенно чувствительны к «осмотическому стрессу», обусловленному отеком [36]. Подчеркивая роль осмотических нарушений в возникновении центрального понтинного миелолиза, отдельные авторы в качестве синонима применяют термин «осмотический демиелинизирующий синдром», для которого характерны выраженная демиелинизация и макрофагальная инфильтрация с вакуолизацией миелиновых волокон в мосту [37]. Подобные изменения в виде резкой вакуолизации миелина собственных волокон моста были обнаружены нами в ряде наблюдений ГЛД.

В последние годы в литературе увеличилось количество клинико-морфологических наблюдений болезни Вильсона–Коновалова с резко выраженным корково-подкорковым поражением [12, 13, 38]. В этих случаях имелось массивное разрушение некротизированных участков белого вещества преимущественно верхних лобных извилин, при

микроскопии которых выявляли сливающиеся фокусы спонгиозоформных изменений белого вещества и глубоких слоев коры с формированием очагов кистозного некроза, распространяющихся преимущественно к U-образным волокнам на вершине извилин. В пораженных областях наряду с гибелью миелина определялись утрата аксонов, аксональные сфероиды, уменьшение количества олигодендроцитов и нейронов с лучшей сохранностью их в поверхностных слоях коры. Имелась отчетливая неоваскуляризация глубоких отделов коры и прилежащего белого вещества, характерный для ГЛД астроцитоз с большим количеством ГА I и II типов и клеток Опальского.

Некоторые авторы подчеркивают, что ранее болезнь Вильсона–Коновалова с обширным корково-подкорковым поражением представляла собой редкую форму болезни, при этом большинство сообщений касалось пациентов, не получавших специфической терапии [39–41]. Во всех случаях обнаружены крайне тяжелые и распространенные спонгиозоформные и некротические изменения белого вещества, иногда с массивной утратой нейронов в глубоких слоях коры. Топографически наиболее пораженными являлись верхняя и средняя лобные извилины, височные извилины, верхняя теменная доля и затылочная доля вокруг шпорной борозды. Выявленные на аутопсии случаи ГЛД с преимущественным поражением белого вещества были обозначены как «демиелинизирующий тип болезни Вильсона» [42]. В литературе имеются указания на то, что степень поражения белого вещества зависит от длительности течения заболевания [13, 39].

Нейровизуализация, в первую очередь МРТ, внесла большой вклад в изучение этого типа заболевания [43–47]. Среди сообщений о нарушениях МР-сигнала от белого вещества у больных с ГЛД следует отметить работу S. Starosta-Rubinstein с соавт. [45], которые наблюдали эти нарушения со следующей частотой: лобная доля — 50%; височная доля — 21%; затылочная доля — 14%; теменная доля — 7%; лучистый венец — 7% и мультифокально — 67%. Эта работа подтвердила, что резкие и распространенные изменения белого вещества могут встречаться весьма часто. Патогенез преимущественного поражения белого вещества при ГЛД поддерживает нейротоксическую гипотезу, т.к. при «демиелинизирующем типе» этого заболевания имеется отчетливая корреляция между тяжестью неврологических проявлений и содержанием меди в мозге, причем концентрация меди в белом веществе лобных долей выше, чем в скорлупе [12]. В качестве дополнительного каузального фактора может выступать печеночная энцефалопатия при циррозе печени, сопровождающаяся повышением уровня аммония в крови, приводящим к нарушению баланса нейротрансмиттеров и аксональной дегенерации.

## Заключение

За более чем полувековой период, прошедший после опубликования Н.В. Коноваловым его выдающегося труда «Гепато-церебральная дистрофия», произошел значительный прогресс в раскрытии этиологии, патогенеза и морфологии этого одного из тяжелейших заболеваний ЦНС. Неоспоримо доказано, что в отсутствие специфической терапии интоксикация эндогенной медью приводит к глубоким морфологическим изменениям во внутренних органах и нервной системе, прогрессированию болезни и летальному исходу, чаще всего в результате развития печеночной комы. Своевременная медегонная терапия значительно улучшает

состояние больных, а применение ее в доклинической стадии полностью предотвращает развитие клинических симптомов. Таким образом, ГЛД — одна из немногих тяжелых наследственных болезней нервной системы, при которых разработана эффективная патогенетическая терапия. При этом ряд исследователей подчеркивает, что на фоне терапии наблюдается значительный патоморфоз болезни, вплоть до полного исчезновения симптоматики при своевременном назначении медьэлиминирующих препаратов, а также хирургическом лечении, включая трансплантацию печени и использование системы изолированных живых ксеногепатоцитов (аппарат «вспомогательная печень») [6, 31].

В этих условиях нельзя переоценить значимость дальнейших патоморфологических и клинико-морфологических исследований головного мозга больных с разными клиническими формами ГЛД с использованием современных морфологических методов, в первую очередь иммуногистохимии и электронной микроскопии. Наиболее перспективными направлениями таких исследований остаются аспекты двух основных компонентов патоморфологии

ГЛД, выделенных Н.В. Коноваловым, — цитотоксического и ангиотоксического. Среди этих аспектов можно выделить следующие:

- происхождение и иммуноморфология патологических форм астроцитарной глии;
- патологические изменения нейронов и их преимущественная локализация;
- морфология и патогенез спонгиозоформных изменений, демиелинизации подкоркового белого вещества и центрального понтинного миелолиза;
- изучение изменений сосудов микроциркуляторного русла, на уровне которого осуществляются метаболические процессы в ткани мозга, а также нарушений проницаемости ГЭБ, что приводит к развитию персистирующего отека ткани мозга при ГЛД.

Указанные проблемы еще более актуализировались в последние годы в связи с развитием методов нейровизуализации, позволяющих обнаруживать мельчайшие структурные изменения мозга при различных заболеваниях ЦНС, включая ГЛД, в том числе на доклинической стадии заболевания.

## Список литературы

1. Коновалов Н.В. Гепато-лентикюлярная дегенерация (псевдосклероз, болезнь Вильсона). Печень и мозг. М., 1948. 483 с.
2. Коновалов Н.В. Гепато-церебральная дистрофия. М., 1960. 556 с.
3. Лекарь П.Г., Макарова В.А. Гепатоцеребральная дистрофия. Л., 1984. 206 с.
4. Иванова-Смоленская И.А. Гепатолентикюлярная дегенерация (болезнь Вильсона-Коновалова). В кн.: Шток В.Н., Иванова-Смоленская И.А., Левин О.С. (ред.). *Экстрапирамидные расстройства. Руководство по диагностике и лечению*. М., 2002: 495–502.
5. Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А. Гепатолентикюлярная дегенерация (болезнь Вильсона). В кн.: *Дрожательные гиперкинезы. Руководство для врачей*. М., 2011: 129–135.
6. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Вильсона-Коновалова (гепатолентикюлярная дегенерация). М., 2015. 61 с.
7. Вялова Н.В., Долока Д.С., Проскокова Т.С., Хелимский А.М. Случай гепатолентикюлярной дегенерации со «скрытой» патологией печени. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2017; 2: 68–71. DOI: 0.18454/ACEN.2017.2.10.
8. Левина Г.Я. О некоторых морфологических особенностях цирроза печени при гепатоцеребральной дистрофии (гистохимическое и электронно-микроскопическое исследование). *Архив патологический* 1967; 29(7): 46–52. PMID: 5603379.
9. Левина Г.Я. О локализации меди в головном мозгу при гепато-церебральной дегенерации. *Журнал невропатологии и психиатрии* 1967; 67(7): 990–993. PMID: 4175278.
10. Стариков А.С., Образцова Р.Г. Патогистологическая характеристика гепатоцеребральной дистрофии (болезни Вильсона–Коновалова). *Журнал невропатологии и психиатрии* 1981; 81(11): 1612–1616. PMID: 7324660.
11. Bertrand E., Lewandowska E., Szpak G. et al. Neuropathological analysis of pathological forms of astroglia in Wilson's disease. *Folia Neuropathol* 2001; 39(2): 73–79. PMID: 11680638.
12. Mikol J., Vital C., Wassef M. et al. Extensive cortico-subcortical lesions in Wilson's disease: clinico-pathological study of two cases. *Acta Neuropathol* 2005; 110(5): 451–458. DOI: 10.1007/s00401-005-1061-1. PMID: 16195917.
13. Meenakshi-Sundaram S., Mahadevan A., Taly A. et al. Wilson's disease: a clinico-neuropathological autopsy study. *J Clin Neurosci* 2008; 15(4): 409–417. DOI: 10.1016/j.jocn.2006.07.017. PMID: 18242093.
14. Anzil A., Herrlinger H., Blinzinger K., Heldrich A. Ultrastructure of brain and nerve biopsy tissue in Wilson disease. *Arch Neurol (Chic)* 1974; 31(2): 94–100. PMID: 4834970.
15. Ohta K., Okamoto J., Honda O. Electron microscopic observations on the cerebrum of a case of Wilson's disease. *Psychiat Neurol Jap* 1969; 71(4): 385–406.
16. Ma K., Ye Z., Fang J., Wu J. Glial Fibrillary Acidic protein immunohistochemical study of Alzheimer I and II astrogliosis in Wilson's disease. *Acta Neuropathol (Berl)* 1986; 70: 17–21.
17. Becker L., Prior T., Yates A. Wilson's Disease. In: Davis R., Robertson D. (ed.). *Textbook of Neuropathology*. 3rd ed. Baltimore, 1997: 490–491.
18. Arendt A. Taschenbuch der klinischen Neuropathologie. Jena, 1980. 294 p.

## References

1. Kononov N.V. *Gepato-lentikuljarnaya degeneratsiya (pseudoskleroz, bolezni' Vil'sona). Pechen' i mozg* [Hepato-lenticular degeneration (pseudosclerosis, Wilson's disease). Liver and brain]. Moscow, 1948. 483 p. (In Russ.)
2. Kononov N.V. *Gepato-tserebral'naya distrofiya* [Hepato-cerebral dystrophy]. Moscow, 1960. 556 p. (In Russ.)
3. Lekar' P.G., Makarova V.A. *Gepatotserebral'naya distrofiya* [Hepatocerebral dystrophy]. Leningrad, 1984. 206 p. (In Russ.)
4. Ivanova-Smolenskaya I.A. [Hepatolenticular degeneration (Wilson–Kononov disease)]. In: Shtok V.N., Ivanova-Smolenskaya I.A., Levin O.S. (eds.). *Ekstrapiramidnyye rasstroystva. Rukovodstvo po diagnostike i lecheniyu* [Extrapyramidal disorders. Guidelines for diagnosis and treatment]. Moscow, 2002: 495–502. (In Russ.)
5. Illarioshkin S.N., Ivanova-Smolenskaya I.A. [Hepatolenticular degeneration (Wilson's disease)]. In: *Drozhatel'nyye giperkinezy. Rukovodstvo dlya vrachej* [Shivering hyperkineses. A guide for doctors]. Moscow, 2011: 129–135. (In Russ.)
6. Federal'nyye klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu bolezni Vil'sona–Kononovaya (gepatolentikuljarnaya degeneratsiya) [Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of Wilson–Kononov disease (hepatolenticular degeneration)]. Moscow, 2015. 61 p. (In Russ.)
7. Vyalova N.V., Doloka D.S., Proskokova T.S., Khelimskiy A.M. [The case of hepatolenticular degeneration with “hidden” liver pathology]. *Annals of Clinical and Experimental Neurology* 2017; 11(2): 68–71. DOI: 0.18454/ACEN.2017.2.10. (In Russ.)
8. Levina G.Ia. [On some morphological features of cirrhosis in hepatocerebral dystrophy (histochemical and electron microscopic studies)]. *Arkh Patol* 1967; 29(7): 46–52. PMID: 5603379. (In Russ.)
9. Levina G.Ia. [On the localization of copper in the brain in hepato-cerebral degeneration]. *Zh Nevropatol Psikhiatr Im S S Korsakova* 1967; 67: 990–993. PMID: 4175278. (In Russ.)
10. Starikov A.S., Obratsova R.G. [Pathohistological characteristics of hepatocerebral dystrophy (Wilson-Kononov disease)]. *Zh Nevropatol Psikhiatr Im S S Korsakova* 1981; 81: 1612–1616. PMID: 7324660. (In Russ.)
11. Bertrand E., Lewandowska E., Szpak G. et al. Neuropathological analysis of pathological forms of astroglia in Wilson's disease. *Folia Neuropathol* 2001; 39(2): 73–79. PMID: 11680638.
12. Mikol J., Vital C., Wassef M. et al. Extensive cortico-subcortical lesions in Wilson's disease: clinico-pathological study of two cases. *Acta Neuropathol* 2005; 110(5): 451–458. DOI: 10.1007/s00401-005-1061-1. PMID: 16195917.
13. Meenakshi-Sundaram S., Mahadevan A., Taly A. et al. Wilson's disease: a clinico-neuropathological autopsy study. *J Clin Neurosci* 2008; 15(4): 409–417. DOI: 10.1016/j.jocn.2006.07.017. PMID: 18242093.
14. Anzil A., Herrlinger H., Blinzinger K., Heldrich A. Ultrastructure of brain and nerve biopsy tissue in Wilson disease. *Arch Neurol (Chic)* 1974; 31(2): 94–100. PMID: 4834970.
15. Ohta K., Okamoto J., Honda O. Electron microscopic observations on the cerebrum of a case of Wilson's disease. *Psychiat Neurol Jap* 1969; 71(4): 385–406.
16. Ma K., Ye Z., Fang J., Wu J. Glial Fibrillary Acidic protein immunohistochemical study of Alzheimer I and II astrogliosis in Wilson's disease. *Acta Neuropathol (Berl)* 1986; 70: 17–21.
17. Becker L., Prior T., Yates A. Wilson's Disease. In: Davis R., Robertson D. (ed.). *Textbook of Neuropathology*. 3rd ed. Baltimore, 1997: 490–491.
18. Arendt A. Taschenbuch der klinischen Neuropathologie. Jena, 1980. 294 p.

19. Spielmeier W. Die histopathologische Zusammengehörigkeit der Wilsonschen Krankheit und der Pseudosklerose. *Zschr Neur* 1920; 57: 312–351.
20. Norenberg M., Bruce-Gregorios J. Hepatic Encephalopathy. In: Davis R., Robertson D. (ed.). *Textbook of Neuropathology*. 3rd ed. Baltimore, 1997: 579–584.
21. Waggoner R., Malamud N. Wilson's disease in the light of cerebral changes following ordinary acquired liver disorders. *J Nerv Ment Dis* 1942; 96: 410–435.
22. Victor M., Adams R., Cole M. The acquired (non-Wilsonian) type of chronic hepatocerebral degeneration. *Medicine (Baltimore)* 1965; 44(5): 345–396. DOI: 10.1097/00005792-196509000-00001. PMID: 5318075.
23. Завалишин И.А., Захарова М.Н. Астроглия в клинической неврологии. *Врач* 1994; 2: 28–30.
24. Горяйнов С.А., Протский С.В., Охотин В.Е. и др. О роли астроглии в головном мозге в норме и патологии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2013; 7(1): 45–51.
25. Verkhratsky A., Parpura V. Recent advances in (patho)physiology of astroglia. *Acta Pharmacol Sin* 2010; 31(9): 1044–1054. DOI: 10.1038/aps.2010.108. PMID: 20694024.
26. Kimura T., Budka H. Glial fibrillary acidic protein and S-100 protein in human hepatic encephalopathy: immunocytochemical demonstration of dissociation of two glia-associated proteins. *Acta Neuropathol (Berl)* 1986; 70(1): 17–21. DOI: 10.1007/BF00689509. PMID: 3727931.
27. Ганнушкина И.В., Сухорукова Л.И., Моссаковский М.Я., Вайнраудер Х. Особенности влияния сывороток больных гепатоцеребральной дистрофией на нервную ткань *in vivo* и *in vitro*. *Журнал невропатологии и психиатрии* 1986; 86(12): 1767–1769. PMID: 3825361.
28. Floris G., Medda R., Padiglia A., Musci G. The pathophysiological significance of ceruloplasmin. A possible therapeutic approach. *Biochem Pharmacol* 2000; 60(12): 1735–1741. DOI: 10.1016/S0006-2952(00)00399-3. PMID: 11108788.
29. Бархатова В.П. Нейротрансмиттеры и экстрапирамидная патология. М., 1988. 176 с.
30. Иванова-Смоленская И.А., Мжельская Т.И. Изменения внутренних органов в преневрологической стадии гепатоцеребральной дистрофии. *Терапевтический архив* 1990; 10: 79–84.
31. Полещук В.В. Комплексное лечение гепатоцеребральной дистрофии с использованием аппарата «вспомогательная печень»: дис. ... канд. мед. наук. М., 1992.
32. Ганнушкина И.В., Жирнова И.Г., Члонковская А. и др. Клинико-иммунологические сопоставления и некоторые особенности рецепторов лимфоцитов при гепатоцеребральной дистрофии. *Журнал невропатологии и психиатрии* 1990; 3: 49–52.
33. Гулевская Т.С., Моргуню В.А. Патологическая анатомия нарушений мозгового кровообращения при атеросклерозе и артериальной гипертензии. М., 2009. 295 с.
34. Вавилов С.Б., Левина Г.Я. Гепато-церебральная дистрофия (болезнь Вильсона-Коноvalова). В кн.: Верещагин Н.В., Брагина Л.К., Вавилов С.Б., Левина Г.Я. *Компьютерная томография мозга*. М., 1986: 166–173.
35. Kizkin S., Sarac K., Ozisik H., Ozcan C. Central pontine myelinolysis: MR spectroscopy findings. *Magn Reson Imaging* 2004; 22: 117–121. DOI: 10.1016/j.mri.2003.08.004. PMID: 14994719.
36. Schochet S., Nelson J. Central pontine myelinolysis. In: Davis R., Robertson D. (ed.). *Textbook of Neuropathology*. 3rd ed. Baltimore, 1997: 518–519.
37. Kleinschmidt-DeMasters B., Filley C., Rojiani A. Overlapping features of extrapontine myelinolysis and acquired chronic (non-Wilsonian) hepatocerebral degeneration. *Acta Neuropathol* 2006; 112: 605–616. DOI: 10.1007/s00401-006-0112-6. PMID: 16871403.
38. Shetty A., Kashikar R., Nagral A., Wadia M. Cortical cystic necrosis in Wilson disease. *JAMA Neurol* 2016; 73: 350–351. DOI: 10.1001/jamaneurol.2015.3595. PMID: 26810374.
39. Schulman S., Barbeau A. Wilson's disease: a case with almost total loss of white matter. *J Neuropathol Exp Neurol* 1963; 22: 105–119. PMID: 13987179.
40. Ishino H., Mii T., Hayashi Y. et al. A case of Wilson's disease with enormous cavity formation of cerebral white matter. *Neurology* 1972; 22: 905–909. DOI: 10.1212/wnl.22.9.905. PMID: 4673375.
41. Shimoji A., Miyakawa T., Watanabe K. et al. Wilson's disease with extensive degeneration of cerebral white matter and cortex. *Jpn J Psychiatry Neurol* 1987; 41: 709–717. PMID: 3453418.
42. Miyakawa T., Murayama E. An autopsy case of demyelinating type of Wilson's disease. *Acta Neuropath (Berl)* 1976; 35: 235–241. PMID: 941680.
43. Lauler G., Pennock J., Steiner R. et al. Nuclear magnetic resonance (NMR) imaging in Wilson disease. *J Comput Assist Tomogr* 1983; 7: 1–8.
44. Aisen A., Martel W., Gabrielsen T. et al. Wilson's disease of the brain: MR imaging. *Radiology* 1985; 157: 137–141. DOI: 10.1148/radiology.157.1.4034959. PMID: 4034959.
45. Starosta-Rubinstein S., Young A.B., Kluin K. et al. Clinical assessment of 31 patients with Wilson's disease. Correlations with structural changes on magnetic resonance imaging. *Arch Neurol* 1987; 44: 365–370. PMID: 3827691.
46. Chu N.S. Clinical, CT and evoked potential manifestations in Wilson's disease with cerebral white matter involvement. *Clin Neurol Neurosurg* 1989; 91: 45–51. PMID: 2538281.
47. Yoshii F., Takahashi W., Shinohara Y. A Wilson's disease patient with prominent cerebral white matter lesions: five-year follow-up by MRI. *Eur Neurol* 1996; 36: 392–393. DOI: 10.1159/000117300. PMID: 8954310.
19. Spielmeier W. Die histopathologische Zusammengehörigkeit der Wilsonschen Krankheit und der Pseudosklerose. *Zschr Neur* 1920; 57: 312–351.
20. Norenberg M., Bruce-Gregorios J. Hepatic Encephalopathy. In: Davis R., Robertson D. (ed.). *Textbook of Neuropathology*. 3rd ed. Baltimore, 1997: 579–584.
21. Waggoner R., Malamud N. Wilson's disease in the light of cerebral changes following ordinary acquired liver disorders. *J Nerv Ment Dis* 1942; 96: 410–435.
22. Victor M., Adams R., Cole M. The acquired (non-Wilsonian) type of chronic hepatocerebral degeneration. *Medicine (Baltimore)* 1965; 44(5): 345–396. DOI: 10.1097/00005792-196509000-00001. PMID: 5318075.
23. Zavalishin I.A., Zakharova M.N. [Astroglia in clinical neurology]. *Vrach* 1994; (2): 28–30. (In Russ.)
24. Goryaynov S.A., Protitskiy S.V., Okhotin V.E. [On the role of astroglia in the brain in health and disease]. *Annals of Clinical and Experimental Neurology* 2013; 7(1): 45–51. (In Russ.)
25. Verkhratsky A., Parpura V. Recent advances in (patho)physiology of astroglia. *Acta Pharmacol Sin* 2010; 31(9): 1044–1054. DOI: 10.1038/aps.2010.108. PMID: 20694024.
26. Kimura T., Budka H. Glial fibrillary acidic protein and S-100 protein in human hepatic encephalopathy: immunocytochemical demonstration of dissociation of two glia-associated proteins. *Acta Neuropathol (Berl)* 1986; 70(1): 17–21. DOI: 10.1007/BF00689509. PMID: 3727931.
27. Gannushkina I.V., Sukhorukova L.I., Mossakovskiy M.Ya., Vaynrauder Kh. [Features of the influence of sera of patients with hepatocerebral dystrophy on nervous tissue *in vivo* and *in vitro*]. *Zh Nevropatol Psikhiatr Im S S Korsakova* 1986; 86(12): 1767–1769. PMID: 3825361. (In Russ.)
28. Floris G., Medda R., Padiglia A., Musci G. The pathophysiological significance of ceruloplasmin. A possible therapeutic approach. *Biochem Pharmacol* 2000; 60(12): 1735–1741. DOI: 10.1016/S0006-2952(00)00399-3. PMID: 11108788.
29. Barkhatova V.P. [Neurotransmitters and extrapyramidal pathology]. Moscow, 1988. 176 p. (In Russ.)
30. Ivanova-Smolenskaya I.A., Mzhel'skaya T.I. [Changes in the internal organs in the preneurological stage of hepatocerebral dystrophy]. *Terapevicheskii arkhiv* 1990; 10: 79–84. (In Russ.)
31. Poleshchuk V.V. [Comprehensive treatment of hepatocerebral dystrophy using the "auxiliary liver" apparatus: diss. Cand. med. sci.]. Moscow, 1992. (in Russ.)
32. Gannushkina I.V., Zhirnova I.G., Chlonkovska A. [Clinical and immunological comparisons and some features of lymphocyte receptors in hepatocerebral dystrophy]. *Zh Nevropatol Psikhiatr Im S S Korsakova* 1990; 3: 49–52. PMID: 2163169. (In Russ.)
33. Gulevskaia T.S., Morgunov V.A. [Pathological anatomy of cerebral circulatory disorders in atherosclerosis and arterial hypertension]. Moscow, 2009. 295 p. (In Russ.)
34. Vavilov S.B., Levina G.Ia. [Hepato-cerebral dystrophy (Wilson-Kononov disease)]. In: Vereshchagin N.V., Bragina L.K., Vavilov S.B., Levina G.Ia. [Computed tomography of the brain]. Moscow, 1986: 166–173. (In Russ.)
35. Kizkin S., Sarac K., Ozisik H., Ozcan C. Central pontine myelinolysis: MR spectroscopy findings. *Magn Reson Imaging* 2004; 22: 117–121. DOI: 10.1016/j.mri.2003.08.004. PMID: 14994719.
36. Schochet S., Nelson J. Central pontine myelinolysis. In: Davis R., Robertson D. (ed.). *Textbook of Neuropathology*. 3rd ed. Baltimore, 1997: 518–519.
37. Kleinschmidt-DeMasters B., Filley C., Rojiani A. Overlapping features of extrapontine myelinolysis and acquired chronic (non-Wilsonian) hepatocerebral degeneration. *Acta Neuropathol* 2006; 112: 605–616. DOI: 10.1007/s00401-006-0112-6. PMID: 16871403.
38. Shetty A., Kashikar R., Nagral A., Wadia M. Cortical cystic necrosis in Wilson disease. *JAMA Neurol* 2016; 73: 350–351. DOI: 10.1001/jamaneurol.2015.3595. PMID: 26810374.
39. Schulman S., Barbeau A. Wilson's disease: a case with almost total loss of white matter. *J Neuropathol Exp Neurol* 1963; 22: 105–119. PMID: 13987179.
40. Ishino H., Mii T., Hayashi Y. et al. A case of Wilson's disease with enormous cavity formation of cerebral white matter. *Neurology* 1972; 22: 905–909. DOI: 10.1212/wnl.22.9.905. PMID: 4673375.
41. Shimoji A., Miyakawa T., Watanabe K. et al. Wilson's disease with extensive degeneration of cerebral white matter and cortex. *Jpn J Psychiatry Neurol* 1987; 41: 709–717. PMID: 3453418.
42. Miyakawa T., Murayama E. An autopsy case of demyelinating type of Wilson's disease. *Acta Neuropath (Berl)* 1976; 35: 235–241. PMID: 941680.
43. Lauler G., Pennock J., Steiner R. et al. Nuclear magnetic resonance (NMR) imaging in Wilson disease. *J Comput Assist Tomogr* 1983; 7: 1–8.
44. Aisen A., Martel W., Gabrielsen T. et al. Wilson's disease of the brain: MR imaging. *Radiology* 1985; 157: 137–141. DOI: 10.1148/radiology.157.1.4034959. PMID: 4034959.
45. Starosta-Rubinstein S., Young A.B., Kluin K. et al. Clinical assessment of 31 patients with Wilson's disease. Correlations with structural changes on magnetic resonance imaging. *Arch Neurol* 1987; 44: 365–370. PMID: 3827691.
46. Chu N.S. Clinical, CT and evoked potential manifestations in Wilson's disease with cerebral white matter involvement. *Clin Neurol Neurosurg* 1989; 91: 45–51. PMID: 2538281.
47. Yoshii F., Takahashi W., Shinohara Y. A Wilson's disease patient with prominent cerebral white matter lesions: five-year follow-up by MRI. *Eur Neurol* 1996; 36: 392–393. DOI: 10.1159/000117300. PMID: 8954310.

### Информация об авторах

*Гулевская Татьяна Сергеевна* — д.м.н., проф., г.н.с. лаб. патологической анатомии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия

*Чайковская Роксана Петровна* — врач-патологоанатом ФГБНУ НЦН, Москва, Россия

*Ануфриев Павел Лазаревич* — к.м.н., с.н.с. лаб. патологической анатомии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия

### Information about the authors

*Tat'yana S. Gulevskaya*, D. Sci. (Med.), Prof., main researcher, Laboratory of pathology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia

*Roxana P. Chaykovskay*, pathologist, Research Center of Neurology, Moscow, Russia

*Pavel L. Anufriev*, PhD (Med.), senior researcher, Laboratory of pathology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia