

Патогенетические аспекты повреждений головного мозга при болезни Вильсона—Коновалова

В.Н. Сальков, Р.М. Худоевков, В.С. Сухоруков

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Pathogenetic Aspects of Brain Lesions in Wilson—Konovalov Disease

V.N. Salkov, R.M. Khudoerkov, V.S. Sukhorukov

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Болезнь Вильсона—Коновалова — наследуемое по аутосомно-рецессивному типу заболевание, вызванное мутациями гена *ATP7B*. При мутациях указанного гена происходит нарушение транспорта меди, что приводит к ее накоплению в клетках печени и нейроглии головного мозга. Накопление меди в нервной ткани наблюдается в период от первого до пятого десятилетия жизни. Кроме того, при этом заболевании страдает метаболизм железа, которое накапливается в астроцитах и макрофагах. Накопление указанных металлов приводит к морфологическим изменениям глиальных клеток: изменению формы астроцитов, формированию промежуточных типов микроглии, увеличению ее размеров и отеку олигодендроглии, а в тяжелых случаях — к уменьшению числа нейронов и деструкции миелиновых нервных волокон.

Ключевые слова: дети, болезнь Вильсона—Коновалова, головной мозг, накопление меди и железа, видоизмененные астроциты, деструкция миелина.

Для цитирования: Сальков В.Н., Худоевков Р.М., Сухоруков В.С. Патогенетические аспекты повреждений головного мозга при болезни Вильсона—Коновалова. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(6): 22–28. DOI: 10.21508/1027–4065–2020–65–6–22–28

The Wilson—Konovalov disease is the autosomal recessive hereditary disease caused by *ATP7B* gene mutation. With the mutations of the gene specified, the copper transport is disrupted, which causes its accumulation in the liver cells and neuroglia of the brain. The copper accumulation in the nervous tissue is observed in the period from the first to the fifth decade of life. In addition, this disease affects the metabolism of iron, which accumulates in the astrocytes and macrophages. The accumulation of these metals leads to the morphological changes in the glial cells, as follows: changes in the shape of astrocytes, formation of the transition types of microglia and increase in its size, and edema of the oligodendroglia, and in the severe cases, the decrease in the number of the neurons and destruction of the myelinated fibers.

Key words: children, Wilson—Konovalov disease, brain, copper and iron accumulation, modified astrocytes, myelin destruction.

For citation: Salkov V.N., Khudoerkov R.M., Sukhorukov V.S. Pathogenetic Aspects of Brain Lesions in Wilson-Konovalov Disease. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2020; 65:(6): 22–28 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2020–65–6–22–28

Болезнь Вильсона—Коновалова — наследуемое по аутосомно-рецессивному типу заболевание, обусловленное генетически детерминированным нарушением обмена меди и ее избыточным накоплением во внутренних органах (преимущественно в печени) и нервной ткани (в основном в структурах головного мозга) [1]. Впервые клиническую картину этого заболевания описал в 1912 г. американский невролог S. Wilson, основываясь на клинических проявлениях у обследованных им 12 пациентов [2]. Первоначально данное заболевание называлось «гепатолентикулярная нейродегенерация», но позже установили, что это название

не в полной мере отражает характер клинических проявлений и течение болезни, так как при ней поражению печени нередко сопутствуют неврологические симптомы, появления которых можно было бы избежать при своевременном назначении адекватной терапии [3]. Впоследствии научные сведения о патогенезе, патофизиологии и клинических проявлениях заболевания были существенно расширены и дополнены такими исследователями, как Н.С. Hall, A.G. Bearn и Н.В. Коновалов, последний и предложил называть это заболевание «гепатоцеребральной дистрофией» [4].

Накопление меди при болезни Вильсона—Коновалова связывают с дефицитом или полным отсутствием транспортирующего медь АТФазного протеина Р-типа, вырабатываемого в первую очередь в клетках печени. Этот протеин у здоровых людей способствует транспорту меди в комплекс Гольджи и затем ее высвобождению лизосомами в желчь [5]. Синтез указанного протеина кодирует ген *ATP7B*, мутации которого приводят к рождению детей с болезнью Вильсона—Коновалова [6, 7]. К настоящему времени описано более 500 различных мутаций гена *ATP7B* [8].

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Сальков Владимир Николаевич — д.м.н., ст. науч. сотр. лаборатории нейроморфологии Научного центра неврологии, ORCID: 0000-0002-1580-0380
e-mail: vla-salkov@yandex.ru

Худоевков Рудольф Михайлович — д.м.н., гл. науч. сотр. лаборатории нейроморфологии Научного центра неврологии, ORCID: 0000-0002-6951-3918

Сухоруков Владимир Сергеевич — д.м.н., проф., зав. лабораторией нейроморфологии Научного центра неврологии, ORCID: 0000-0002-0552-6939
105064 Москва, пер. Обуха, д. 5

Частота выявления пациентов с данным заболеванием составляет 1 случай на 30 тыс. детей, родившихся живыми [9]. Мутация гена *ATP7B* регистрируется в одном случае на 90–150 человек [10]. Заболевание встречается повсеместно и с одинаковой частотой у мужчин и женщин [11]. Клинические проявления болезни обычно обнаруживаются в возрасте 8–16 лет и характеризуются симптомами поражения печени [11]. Избыточное количество меди, накапливаемое в гепатоцитах, элиминируется в кровь, а затем откладывается в структурах головного мозга, проксимальных извитых канальцах почек и лимбе роговицы глазных яблок [12]. Неврологическая симптоматика у пациентов, не получавших необходимого лечения, выявляется в широком возрастном диапазоне: от первого и до пятого десятилетия жизни [13]. Вместе с тем в 50% случаев дебют неврологической симптоматики совпадает с диагностированием цирроза печени [14].

В современной литературе сведения о патогенезе [15], клинических проявлениях [16] и патоморфологической картине поражений печени при болезни Вильсона–Коновалова изложены достаточно полно [17], а описания возникающих при этом заболевании морфологических изменений в головном мозге разрознены и не систематизированы. В связи с этим в настоящей работе мы обобщили доступные нам данные литературы о содержании меди и железа в головном мозге пациентов с болезнью Вильсона–Коновалова и патоморфологических изменениях, которые обусловлены нарушением метаболизма этих микроэлементов.

Накопление меди и железа в структурах головного мозга при болезни Вильсона–Коновалова

Концентрация меди в образованиях головного мозга и спинномозговой жидкости по сравнению со здоровыми взрослыми у пациентов с болезнью Вильсона–Коновалова увеличивается в 10 раз [18]. Общеизвестно, что высокое содержание меди дает токсический эффект и пагубно воздействует на функции не только отдельных структурных элементов нервной ткани, но и всей центральной нервной системы. В исследованиях *in vitro*, на лабораторных животных и на аутопсийном материале показано, что избыток меди может повреждать клеточные элементы и инициировать воспалительную реакцию при помощи различных механизмов, таких как повреждение митохондрий, окислительный стресс, повреждение клеточной мембраны, сшивание ДНК и ингибирование ферментативных процессов [19]. Вместе с тем, при хронической интоксикации медью астроциты могут частично оказывать буферное противодействие ионам этого микроэлемента, активируя синтез глутатиона, который опосредованно стимулирует перенос меди в металлотионеин — пептид из группы низкомолекулярных белков с высоким содержа-

нием цистеина, который способен проводить детоксикацию меди [20]. Кроме того, известно, что при хронической интоксикации медью увеличивается количество астроцитов и они претерпевают морфологические изменения, однако также показано, что способность астроцитов оказывать буферное противодействие ионам меди не безгранична.

При болезни Вильсона–Коновалова медь редко накапливается в нервных клетках, но ее обнаруживают в олиго-2-позитивных глиальных клетках при двойном иммуногистохимическом окрашивании. Очевидно, что олигодендроциты наиболее чувствительны к токсичности меди, так как самые ранние показатели перегрузки медью отдельных образований головного мозга — это гидропическое набухание миелиновых оболочек и демиелинизация [16]. Повреждение миелина на раннем этапе поражения головного мозга при болезни Вильсона–Коновалова подтверждено и прижизненно с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) [21].

Токсичность меди у пациентов с болезнью Вильсона–Коновалова может быть обусловлена не только дефицитом печеночного АТФазного протеина Р-типа, но и другими факторами [22], связанными с мутациями гена *ATP7B*, в частности с дефектом синтеза купрофермента церулоплазмينا [23]. В связи с этим апоцерулоплазмин — церулоплазмин до присоединения ионов меди, быстро разлагается и его способность связывать и транспортировать ионы меди существенно снижается, что было подтверждено как в эксперименте на лабораторных животных, у которых моделировали болезнь Вильсона–Коновалова, так и у пациентов с данным заболеванием: в обоих случаях зарегистрирована низкая концентрация сывороточного церулоплазмينا [24].

Вместе с тем показано, что неврологические симптомы при болезни Вильсона–Коновалова могут быть обусловлены не только повреждением нервной ткани вследствие экстрагепатической токсичности меди, но и при развитии печеночной энцефалопатии, характеризующейся накоплением в крови нейротоксичных веществ, которые у здоровых людей утилизируются в печени, например таких, как аммиак и марганец [25].

Кроме того, данные литературы свидетельствуют, что при рассматриваемом заболевании в структурах головного мозга может накапливаться не только медь, но и железо [18]. Так, у пациентов с болезнью Вильсона–Коновалова с нейропсихическими расстройствами спомощью МРТ было установлено, что гипоинтенсивные области головного мозга, выявленные на T_2^* -взвешенных изображениях, в частности в скорлупе и бледном шаре, коррелировали с повышенным содержанием железа, а не меди [26]. Авторы отмечают, что на микроскопическом уровне гипоинтенсивный магнитно-резонансный сигнал был связан с наличием частиц,

интенсивно окрашенных на железо и ферритин. Это наблюдение было подтверждено положительной корреляцией между локализацией гипоинтенсивных областей, выявленных при МРТ, и количественной денситометрией окрашивания этих же структур головного мозга по Турнбулу, которое позволяло определять наиболее плотные железоположительные частицы. Согласно мнению авторов понижение магнитно-резонансного сигнала в этих структурах головного мозга может указывать на увеличенное число фагоцитов с большим содержанием железа. Взаимосвязь между нейродегенерацией и увеличением железосодержащих фагоцитарных клеток была показана и ранее другими авторами, но ее причины и последствия остаются до конца не выясненными [27]. Возможно, что макрофаги перемещаются через поврежденный гематоэнцефалический барьер в области головного мозга с повышенным содержанием железа для того, чтобы разрушить богатые железом олигодендроциты и нейроны или нарушить транспорт железа. Предполагается, что железо может быть привнесено из других органов железосодержащими фагоцитарными клетками, которые мигрируют в центральную нервную систему на протяжении воспалительной реакции, сопровождающей нейродегенерацию [28].

Кроме того, железо может накапливаться в астроцитах при дисфункции церулоплазмينا, что, как уже отмечалось, характерно для болезни Вильсона—Коновалова. Железо может осаждаться в большом количестве в деформированных и многоядерных реактивных астроцитах [29], но этот эффект не является специфичной реакцией для ацерулоплазминемии при этом заболевании, так как его выявляют и при других нейродегенеративных заболеваниях [30].

Следовательно, можно утверждать, что ионы меди, и, в частности, те из них, которые накапливаются в астроцитах, первоначально действуют токсично на структуры головного мозга. Накопление ионов железа также может способствовать развитию астроцитарной дисфункции при нейродегенеративном процессе, лежащем в основе болезни Вильсона—Коновалова. В то же время повреждение нервной ткани при этой патологии связывают не столько с астроцитарной дисфункцией, сколько с увеличением в ней числа железосодержащих макрофагов. Возможно, что перенасыщение астроцитов ионами железа будет ослаблять способность астроцитов к их связыванию и в результате реактивная форма железа может высвобождаться и участвовать в реакциях, аналогичных реакции Фентона [31], а это, в свою очередь, может способствовать повышенному образованию окислительных свободных радикалов и повреждению ими нейронов [32]. Закономерным следствием такого процесса будет активация макрофагов.

Морфологические изменения структур головного мозга при болезни Вильсона—Коновалова

Исследование аутопсийного материала головного мозга у больных данным заболеванием выявляет существенные морфологические изменения (в 75% случаев) в базальных ядрах головного мозга, в частности в скорлупе (putamen), которая обычно сморщивается, размягчается и обесцвечивается: коричневое окрашивание меняется на желтоватое. Атрофическим изменениям подвергается не только скорлупа, но и хвостатое ядро, таламус, варолиев мост и средний мозг. Кроме того, атрофические изменения выявляют в бледном шаре, миндалине и черном веществе, а в гиппокампе и мозжечке их не обнаруживают [33, 34]. В наиболее тяжелых случаях в скорлупе обнаруживают некротические изменения, при этом некротическую полость окружают нагруженные железом макрофаги [26]. Значительно реже подобные изменения выявляют в таламусе, зубчатом ядре и белом веществе головного мозга [35]. Микроскопическое исследование структур головного мозга при болезни Вильсона—Коновалова позволяет определить разрежение клеточных элементов нервной ткани различной интенсивности, астроциты с аномальной морфологией, потерю миелина, вырабатываемого олигодендроцитами, и нагруженные железом макрофаги, расположенные в центральной части серого вещества базальных ганглиев. Обнаруживаются крупные астроциты с аномальной морфологией (астроглия Альцгеймера I и II типов, клетки Опальского).

Реактивные астроциты, называемые астроглией Альцгеймера I типа, — это увеличенные в размерах клетки с цитоплазмой, чувствительной для иммуноокрашивания на кислый глиофибрилярный белок и металлотионеин, в которых гистохимически выявляют отложения меди [36]. Клетки астроглии Альцгеймера II типа имеют увеличенные бледно окрашиваемые ядра и небольших размеров цитоплазму. Ядра таких гигантских астроглиальных клеток могут в 6 раз превышать размеры нормального глиального ядра. Изменения этих клеток в процессе заболевания проходят последовательные стадии: гипертрофия тел клеток, увеличение и деформация ядер, значительная деформация ядер и формирование ядер со сложной структурой; разрушение ядерной мембраны, расплавление ядра, исчезновение ядерной мембраны и фрагментация нейритов.

Клетки Опальского также характерны для болезни Вильсона—Коновалова и гомологичны клеткам Альцгеймера, так как и первые и вторые относятся к астроцитам [17]. Клетки Опальского имеют признаки набухания и описываются морфологами как клетки с «пенистой цитоплазмой» [37]. Клетки Альцгеймера I типа обнаруживают исключительно в структу-

рах скорлупы, тогда как клетки Альцгеймера II типа находят не только в скорлупе, но и в других базальных ганглиях, и значительно реже — в коре головного мозга. Клетки Опальского распределены диффузно в скорлупе. Клетки Альцгеймера II типа характерны для ранней стадии астроглиального ответа и их количество наибольшее среди всех трех типов астроцитов с аномальной морфологией. Клетки Альцгеймера I типа и клетки Опальского обнаруживают только на поздних стадиях заболевания. По данным литературы, образование клеток Альцгеймера при болезни Вильсона—Коновалова не является следствием повреждения нейронов и изменения астроцитов во многих случаях не сопровождаются изменениями в нейронах [38].

При болезни Вильсона—Коновалова, наряду с видоизмененными клетками астроглии, регистрируют морфологические изменения микроглии и миелиновых волокон. Клетки микроглии при этом заболевании увеличены в размерах и демонстрируют в основном промежуточные формы, напоминающие как палочковидный тип, так и разветвленный и амeboидный ее типы [39]. Нервные волокна, которые проходят через чечевицеобразное ядро, формируют зубчато-красноядерный и мостомозжечковый тракты, разрежены [37]. Гистологически это проявляется бледным окрашиванием миелина, что, как полагают, связано с его деструкцией и увеличением числа макрофагов. Демиелинизация волокон моста может обуславливать формирование патологических изменений, напоминающих центральный понтинный миелинолиз, который характеризуется отеком миелиновых оболочек, а при прогрессировании процесса — их разрывом и разрушением.

Морфологическим изменениям нейроглии при болезни Вильсона—Коновалова в большинстве случаев сопутствует патология нейронов, которая проявляется аксональным отеком и образованием аксональных сфероидов [40]. Число нейронов уменьшается при тяжелых формах заболевания [41]; как и астроглиоз, уменьшение их числа регистрируют в базальных ганглиях: скорлупе, хвостом ядра и бледном шаре [42].

В научной периодике описывается сходство болезни Вильсона—Коновалова и ювенильного паркинсонизма [43]. Подобное сходство объясняется тем, что при ювенильном паркинсонизме, как и при болезни Вильсона—Коновалова, у пациентов в детском и подростковом возрасте может выявляться симптоматика поражения экстрапирамидной системы. Вместе с тем патоморфологические изменения в головном мозге при ювенильном паркинсонизме в первую очередь связаны с поражением черного вещества головного мозга, а не с поражением скорлупы и хвостатого ядра [44]. Кроме того, в отличие от болезни Вильсона—Коновалова, для ювенильного паркинсонизма нехарактерно поражение печени.

В литературе также рассматривается сходство болезни Вильсона—Коновалова (в случаях позднего установления диагноза) и болезни Альцгеймера [45]. Это связано с тем, что указанные заболевания клинически характеризуются нарушениями в психической (когнитивные и поведенческие расстройства) и двигательной (дистония, тремор и другая симптоматика) сферах, а их биохимические корреляты — нарушением метаболизма меди [46]. Сходство между этими заболеваниями усиливает обнаружение локусов восприимчивости к болезни Альцгеймера в гене *ATP7B*, т.е. в том гене, мутации которого обуславливают дисфункцию транспорта меди при болезни Вильсона—Коновалова [47]. В то же время патоморфологическая картина упомянутых заболеваний существенно различается: для болезни Вильсона—Коновалова нехарактерны уменьшение числа нейронов в структурах коры головного мозга и атрофические изменения в базальных ганглиях, тогда как при болезни Альцгеймера уменьшение числа нейронов регистрируют в коре лобных и теменных долей, а нейронные структуры базальных ганглиев в большинстве случаев остаются интактными [48]. Кроме того, при болезни Вильсона—Коновалова в базальных ганглиях находят видоизмененную астроглию, в частности клетки Опальского, а при болезни Альцгеймера подобных клеток в структурах головного мозга не выявляют. Наряду с этим формирование амилоидных бляшек и увеличение в них концентрации двухвалентной меди — изменения, характерные для болезни Альцгеймера [49], при болезни Вильсона—Коновалова не обнаруживают.

В современной литературе излагается гипотеза, объясняющая отличия в нарушении обмена меди при упомянутых заболеваниях [50]. Согласно этой гипотезе при болезни Вильсона—Коновалова развивается общее перенасыщение клеток печени соединениями одновалентной меди, поступающими из транспортной системы кишечника с кровью через воротную вену, а при болезни Альцгеймера — токсическое поражение структур головного мозга ионами двухвалентной меди, которое происходит в результате того, что они поступают в кровь, минуя систему воротной вены.

Следовательно, несмотря на то что при болезни Вильсона—Коновалова и болезни Альцгеймера выявляют сходную психоневрологическую симптоматику, обусловленную нейродегенеративными изменениями, эти заболевания — разные по нозологическим характеристикам, так как патофизиологические механизмы и патоморфологический субстрат, лежащие в основе каждого из них, существенно различаются.

Заключение

Таким образом, анализ литературы показал, что повреждение структур головного мозга при болезни Вильсона—Коновалова может встре-

чаться в широком возрастном диапазоне: от первого и до пятого десятилетия жизни. В то же время неврологические нарушения, ассоциированные с болезнью Вильсона–Коновалова, в большинстве случаев не диагностируются в детском и подростковом возрасте [51]. Наиважнейшие условия эффективности терапии, назначаемой пациентам при этом заболевании — своевременность диагностики неврологических нарушений и начало терапии в раннем возрасте, в том числе в периоде новорожденности [52]. В связи с этим научные знания о патогенезе повреждений головного мозга при болезни Вильсона–Коновалова и патоморфологическом субстрате этих повреждений должны представлять особый интерес для специалистов в области нейрорепедиатрии.

При этом заболевании в образованиях головного мозга нарушается не только транспорт меди, но и метаболизм железа. Результат подобных нарушений — накопление металлов в клетках нейроглии (меди и железа), а также в макрофагах (железа), мигрирующих в нервную ткань вследствие экстраэнцефалических нарушений, сопровождающих нейродегенеративный процесс. Астроцитарная дис-

функция, связанная с неспособностью астроглиальных клеток связывать медь и железо, и последующая активация макрофагов могут обуславливать повреждение нейронов головного мозга при этом заболевании, что усугубляет реакцию макрофагов. Морфологическая картина болезни Вильсона–Коновалова, соответствующая описанным клеточным химическим преобразованиям в нервной ткани, на макроскопическом уровне демонстрирует атрофию базальных ганглиев, и в первую очередь скорлупы, а на микроскопическом — обнаружение видоизмененных астроглиальных элементов (клеток Алысгеймера I и II типов, клеток Опальского) и макрофагов, содержащих железо. В тяжелых случаях болезни в базальных ганглиях и белом веществе головного мозга выявляют не только атрофические, но и дистрофические изменения, вплоть до некроза, регистрируют деструкцию миелиновых волокон и патологию нейронов. Следовательно, болезнь Вильсона–Коновалова можно охарактеризовать как металлопротеинопатию, при которой нейродегенеративный процесс обуславливает качественное преобразование преимущественно глиальных элементов.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Aftab A., Walker A., Ashkan K. Wilson's disease. *Lancet* 2007; 369(3): 397–408. DOI: 10.1016/s0140-6736(07)60196-2
2. Wilson S.A.K. Progressive lenticular degeneration: a familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver. *Brain* 1912; 34: 295–507.
3. Dziejyc K., Karlinski M., Litwin T., Czlonkowska A. Complicated treatment with anti-copper agents prevents clinically overt Wilson's disease in pre-symptomatic patients. *Eur J Neurol* 2014; 21(2): 332–337. DOI: 10.1111/ene.12320
4. Еремина Е.Ю. Болезнь Вильсона–Коновалова. Вестник современной клинической медицины 2011; 4(1): 40–46. [Eremina E.Yu. Wilson-Konovalow disease. *Vestnik sovremennoi klinicheskoi meditsiny* 2011; 4(1): 40–46. (in Russ.)]
5. Гончарик И.И. Болезнь Вильсона. Медицинский журнал 2006; 1: 7–9. [Goncharik I.I. Wilson's disease. *Medicinskii zhurnal* 2006; 1: 7–9. (in Russ.)]
6. Kaler S.G. Inborn errors of copper metabolism. *Handb Clin Neurol* 2013; 113: 1745–1754. DOI: 10.1016/B978-0-444-59565-2.00045-9
7. Brewer G. Harrison's principles of internal medicine. Band 2. New York, 2008; 2449–2552.
8. Lorincz M.T. Wilson disease and related copper disorders. *Handb Clin Neurol* 2018; 147: 279–292. DOI: 10.1016/B978-0-444-63233-3.00018-X
9. Мищенко Т.С., Волошин-Гапонов И.К. Современные аспекты болезни Вильсона. Международный неврологический журнал 2015; 2: 20–23. [Mishchenko T.S., Voloshin-Gaponov I.K. Current aspects Wilson's disease. *Mezhdunarodnyi nevrologicheskii zhurnal* (International Neurological Journal) 2015; 2: 20–23. (in Russ.)]
10. Chaudhry H.S., Anilkumar A.C. Wilson disease. 2019. Database <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> Ссылка активна на 07.09.2020.
11. Козлова Н.М., Гвак К.В., Гаджибалаева Л.Ш. Болезнь Вильсона–Коновалова. Сибирский медицинский журнал 2011; 5: 125–129. [Kozlova N.M., Gvak K.V., Gadzhibala-
12. Жигальцова О.А., Силивончик Н.Н., Жигальцов А.М., Юдина О.А., Лихачев С.А., Плешко И.В. Внепеченочные проявления болезни Вильсона–Коновалова. Журнал Гродненского государственного медицинского университета 2012; 2: 67–70. [Zhyhaltsova O.A., Silivonchik N.N., Zhigaltsov A.M., Yudina O.A., Likhachev S.A., Pleshko I.V. Extrahepatic manifestations of Wilson's disease. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* 2012; 2: 67–70. (in Russ.)]
13. Kaler S.G. Wilson disease. *Cecil's Textbook of Medicine*. Philadelphia: Saunders, 2008; 1593–1595.
14. Przybylowski A., Gromadzka G., Chabik G., Wierzchowska A., Litwin T., Czlonkowska A. Liver cirrhosis in patients newly diagnosed with neurological phenotype of Wilson's disease. *Funct Neurol* 2014; 29: 23–29. DOI: 10.11138/fneur/2014.29.1.023
15. Jellinger K.A. Neuropathology and pathogenesis of extrapyramidal movement disorders: a critical update. II. Hyperkinetic disorders. *J Neural Transm* 2019; 126(8): 997–1027. DOI: 10.1007/s00702-019-02030-y
16. Dusek P., Litwin T., Czlonkowska A. Neurologic impairment in Wilson disease. *Ann Transl Med* 2019; 7(2): S64. DOI: 10.21037/atm.2019.02.43
17. Xie J.-J., Wu Z.-Y. Wilson's Disease in China. *Neurosci Bull* 2017; 33(3): 323–330. DOI: 10.1007/s12264-017-0107-4
18. Litwin T., Gromadzka G., Szpak G.M., Jablonka-Salach K., Bulska E., Czlonkowska A. Brain metal accumulation in Wilson's disease. *J Neurol Sci* 2013; 329: 55–58. DOI: 10.1016/j.jns.2013.03.021
19. Scheiber I.F., Bruha R., Dusek P. Pathogenesis of Wilson disease. *Handb Clin Neurol* 2017; 142: 43–55. DOI: 10.1016/B978-0-444-63625-6.00005-7
20. Scheiber I.F., Dringen R. Copper-treatment increases the cellular GSH content and accelerates GSH export from cul-

- tured rat astrocytes. *Neurosci Lett* 2011; 498(1): 42–46. DOI: 10.1016/j.neulet.2011.04.058
21. Jadav R., Saini J., Sinha S., Bagepally B., Rao S., Taly A.B. Diffusion tensor imaging (DTI) and its clinical correlates in drug naive Wilson's disease. *Metab Brain Dis* 2013; 28(3): 455–462. DOI: 10.1007/s11011-013-9407-1
 22. Dong Y., Shi S.S., Chen S., Ni W., Zhu M., Wu Z.Y. The discrepancy between the absence of copper deposition and the presence of neuronal damage in the brain of Atp7b (–/–) mice. *Metallomics* 2015; 7(2): 283–288. DOI: 10.1039/c4mt00242c
 23. Przybylowski A., Gromadzka G., Wawer A., Bulska E., Jablonka-Salach K., Grygorowicz T. et al. Neurochemical and behavioral characteristics of toxic milk mice: an animal model of Wilson's disease. *Neurochem Res* 2013; 38: 2037–2045. DOI: 10.1007/s11064-013-1111-3
 24. Terwel D., Loschmann Y.N., Schmidt H.H., Scholer H.R., Cantz T., Heneka M.T. Neuroinflammatory and behavioural changes in the Atp7B mutant mouse model of Wilson's disease. *J Neurochem* 2011; 118(1): 105–112. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2011.07278.x
 25. Klos K.J., Ahlskog J.E., Kumar N., Cambern S., Butz J., Burritt M. et al. Brain metal concentrations in chronic liver failure patients with pallidal T1 MRI hyperintensity. *Neurol* 2006; 67(11): 1984–1989. DOI: 10.1212/01.wnl.0000247037.37807.76
 26. Dusek P., Bahn E., Litwin T., Jablonka-Salach K., Luciuk A., Huelnhagen T. et al. Brain iron accumulation in Wilson disease: a post mortem 7 Tesla MRI – histopathological study. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2017; 43: 514–532. DOI: 10.1111/nan.12341
 27. Simmons D.A., Casale M., Alcon B., Pham N., Narayan N., Lynch G. Ferritin accumulation in dystrophic microglia is an early event in the development of Huntington's disease. *Glia* 2007; 55(10): 1074–1084. DOI: 10.1002/glia.20526
 28. Andersen H.H., Johnsen K.B., Moos T. Iron deposits in the chronically inflamed central nervous system and contributes to neurodegeneration. *Cell Mol Life Sci* 2014; 71(9): 1607–1622. DOI: 10.1007/s00018-013-1509-8
 29. Kaneko K., Yoshida K., Arima K., Ohara S., Miyajima H., Kato T. et al. Astrocytic deformity and globular structures are characteristic of the brains of patients with aceruloplasminemia. *J Neuropathol Exp Neurol* 2002; 61(12): 1069–1077. DOI: 10.1093/jnen/61.12.1069
 30. Kruer M.C., Hiken M., Gregory A., Malandrini A., Clark D., Hogarth P. et al. Novel histopathologic findings in molecularly-confirmed pantothenate kinase-associated neurodegeneration. *Brain* 2011; 134: 947–958. DOI: 10.1093/brain/awr042
 31. Gerlach M., Double K.L., Ben-Shachar D., Zecca L., Youdim M.B., Riederer P. Neuromelanin and its interaction with iron as a potential risk factor for dopaminergic neurodegeneration underlying Parkinson's disease. *Neurotox Res* 2003; 5: 35–44. DOI: 10.1007/bf03033371
 32. Jomova K., Vondrakova D., Lawson M., Valko M. Metals, oxidative stress and neurodegenerative disorders. *Mol Cell Biochem* 2010; 345: 91–104. DOI: 10.1007/s11010-010-0563-x
 33. Zhong W., Huang Z., Tang X. A study of brain MRI characteristics and clinical features in 76 cases of Wilson's disease. *J Clin Neurosci* 2019; 59: 167–174. DOI: 10.1016/j.jocn.2018.10.096
 34. Zou L., Song Y., Zhou X., Chu J., Tang X. Regional morphometric abnormalities and clinical relevance in Wilson's disease. *Mov Disord* 2019; 34(4): 545–554. DOI: 10.1002/mds.27641
 35. Mikol J., Vital C., Wassef M., Chappius P.H., Poupon J., Lecharpentier 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
 36. Bertrand E., Lewandowska E., Szpak G.M., Hoogenraad T., Blaauwgers H.G., Czlonkowska A. et al. Neuropathological analysis of pathological forms of astroglia in Wilson's disease. *Folia Neuropathol* 2001; 39(2): 73–79.
 37. Meenakshi-Sundaram S., Mahadevan A., Taly A.B., Arundaya G.R., Swamy H.S., Shankar S.K. Wilson's disease: a clinico-neuropathological autopsy study. *J Clin Neurosci* 2008; 15(4): 409–417. DOI: 10.1016/j.jocn.2006.07.017
 38. Bertrand E., Lechowicz W., Szpak G.M., Lewandowska E., Czlonkowska A., Dymecki J. Quantitative study of pathological forms of astroglia in Wilson's disease. *Folia Neuropathol* 1997; 35(4): 227–232.
 39. Lewandowska E., Wierzbica-Bobrowicz T., Kosno-Kruszewska E., Lechowicz W., Schmidt-Sidor B., Szpak G.M. et al. Ultrastructural evaluation of activated forms of microglia in human brain in selected neurological diseases (SSPE, Wilson's disease and Alzheimer's disease). *Folia Neuropathol* 2004; 42(2): 81–91.
 40. 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. [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
 41. Poujois A., Mikol J., Woimant F. Wilson disease: brain pathology. *Review Handb Clin Neurol* 2017; 142: 77–89. DOI: 10.1016/B978-0-444-63625-6.00008-2
 42. Nishimuta M., Masui K., Yamamoto T., Ikarashi Y., Tokushige K., Hashimoto E. Copper deposition in oligodendroglial cells in an autopsied case of hepatolenticular degeneration. *Neuropathology* 2018; 38: 321–328. DOI: 10.1111/neup.12456
 43. Niemann N., Jankovic J. Juvenile parkinsonism: Differential diagnosis, genetics, and treatment. *Parkinsonism Relat Disord* 2019; 67: 74–89. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2019.06.025
 44. Евтушенко С.К., Голубева И.Н. Случай ювенильного паркинсонизма у девочки 16 лет. *Международный неврологический журнал* 2010; 3: 33–35. [Evtushenko S.K., Golubeva I.N. A case juvenile parkinsonism in a 16-year-old girl. *Mezhdunarodnyi nevrologicheskii zhurnal* (International Neurological Journal) 2010; 3: 33–35. (in Russ.)]
 45. Rosencrantz R., Schilsky M. Wilson disease: pathogenesis and clinical considerations in diagnosis and treatment. *Semin Liver Dis* 2011; 31(3): 245–259. DOI: 10.1055/s-0031-1286056
 46. Bandmann O., Weiss K.H., Kaler S.G. Wilson's disease and other neurological copper disorders. *Lancet Neurol* 2015; 14(1): 103–113. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70190-5
 47. Bucossi S., Polimanti R., Mariani S., Ventriglia M., Bonvincini C., Migliore S. et al. Association of K832R and R952K SNPs of Wilson's disease gene with Alzheimer's disease. *J Alzheimer's Dis* 2012; 29(4): 913–919. DOI: 10.3233/JAD-2012-111997
 48. Гайкова О.Н., Трофимова Т.Н., Онищенко Л.С., Дмитриев О.В., Емелин А.Ю., Зуева О.В. и др. Морфологические особенности нейронов коры головного мозга при деменции альцгеймеровского типа и сосудистой деменции. *Вестник Российской Военно-Медицинской Академии* 2012; 3: 193–200. [Gaikova O.N., Trofimova T.N., Onishenko L.S., Dmitriev O.V., Emelin A.Yu., Zueva O.V. et al. Morphological specificities of brain cortex neurons in alzheimer's type dementia and vascular dementia. *Vestnik Rossiyskoi Voenno-Meditsinskoi Akademii* 2012; 3: 193–200. (in Russ.)]
 49. Rajendran R., Mingin R., Ynsa M.D., Casadesus G., Smith M.A., Perry G. et al. A novel approach to the identification and quantitative elemental analysis of amyloid de-

posits-insights into the pathology of Alzheimer's disease. Biochem Biophys Res Commun 2009; 382: 91–95. DOI: 10.1016/j.bbrc.2009.02.136

50. *Brewer G.J.* Copper-2 ingestion, plus increased meat eating leading to increased copper absorption, are major factors behind the current epidemic of Alzheimer's disease. Nutrients 2015; 7(12): 10053–10064. DOI: 10.3390/nu7125513

51. *Fernando M., van Mourik I., Wassmer E., Kelly D.* Wilson disease in children and adolescents. Arch Dis Child 2020; 105: 499–505. DOI: 10.1136/archdischild-2018-315705

52. *Kodama H., Fujisawa C., Bhadhprasit W.* Pathology, clinical features and treatments of congenital copper metabolic disorders — focus on neurologic aspects. Brain and Development 2011; 33(3): 243–251. DOI: 10.1016/j.braindev.2010.10.021

Поступила: 07.09.20

Received on: 2020.09.07

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.