

УДК 616.136.141-073.756.8: 001.8-055.1-055.2

И. К. Волошин-Гапонов

**ОСОБЕННОСТИ МРТ-ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ ГЕПАТОЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИЕЙ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА И ФОРМЫ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

I. K. Voloshyn-Gaponov

**Особливості МРТ-показників у хворих на гепатоцеребральну дегенерацію
залежно від статі та форми захворювання**

I. K. Voloshyn-Gaponov

**Profiles of MRI characteristics in patients with hepatocerebral degeneration
depending on gender and form of a disease**

С помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) изучена динамика структурных изменений головного мозга у 32 больных с гепатоцеребральной дегенерацией (ГЦД). Показано, что структурные изменения в головном мозге больных ГЦД имеют диффузный характер с преимущественным двусторонним поражением серого вещества подкорковых узлов и ствола мозга. В меньшей степени поражается белое вещество головного мозга. У всех больных в фазе неврологического проявления болезни имеются различной степени выраженности атрофические процессы головного мозга.

МРТ-исследование позволяет повысить точность диагноза ГЦД, определять время перехода болезни в неврологическую фазу и оценивать эффективность проводимой хелатной терапии.

Ключевые слова: гепатоцеребральная дегенерация, МРТ-исследование, структуры головного мозга, диагноз

За допомогою магнітно-резонансної томографії (МРТ) вивчено динаміку структурних змін головного мозку у 32 хворих на гепатоцеребральну дегенерацію (ГЦД). Показано, що структурні зміни в головному мозку хворих на ГЦД мають дифузний характер з переважним двостороннім ураженням сірої речовини підкіркових вузлів і стовбура мозку. Меншою мірою виявляються ураження білої речовини головного мозку. У всіх хворих в фазі неврологічного прояву хвороби є різного ступеня вираженості атрофічні процеси головного мозку.

МРТ-дослідження дозволяє підвищити точність діагнозу ГЦД, визначати час переходу хвороби в неврологічну фазу й оцінювати ефективність проведеної хелатної терапії.

Ключові слова: гепатоцеребральна дегенерація, МРТ-дослідження, структури головного мозку, діагноз

We used the Magnetic resonance imaging (MRI) technique to study the dynamics of structural changes of brain in 32 patients with hepatocerebral degeneration.

We have verified that structural changes in the brain of patients with HCD exhibit a diffuse character with a predominantly bilateral lesion of subcortical nodes and brainstem gray matter. The white matter of brain was affected to a lesser extent. All patients, in the phase of neurological manifestation of disease, had different severity of atrophic brain processes.

MRI allows to improve the accuracy of HCD diagnosis, to determine the time of the disease conversion to neurological phase and to evaluate the effectiveness of chelation therapy.

Key words: hepatocerebral degeneration, MRI, brain structures, diagnosis

Гепатоцеребральна дегенерація (ГЦД) или болезнь Вильсона — Коновалова (БВК) является наследственным, прогрессирующим аутосомно-рецессивным заболеванием, в основе которого лежат нарушения метаболизма меди [1, 3, 4].

Развитие БВК определяет ген АТР7В, расположенный на длинном плече 13 хромосомы, который кодирует трансмембранный белок АТФ-азу Р-типа. В результате мутации этого гена происходит нарушение выведения меди с желчью, что приводит к ее накоплению в печени, головном мозге, почках и других органах-мишенях [4, 7, 10].

Следует отметить, что ГЦД является одним из немногих наследственных заболеваний, поддающихся лечению. На сегодня показано, что при проведении соответствующей терапии на ранних этапах заболевания высока вероятность успешной модификации его течения и длительного сохранения активного образа жизни пациента [3, 5]. Однако, выраженный патоморфологический и клинический полиморфизм этой патологии, неспецифичность основных ее симптомов и синдромов в значительной мере затрудняют ее своевременную диагностику.

В современной неврологии существует несколько классификаций форм БВК. В клинической практике наиболее признанной является классификация Н. В. Коновалова, включающая пять ее форм: 1) абдоминальную, 2) ригидно-аритмогиперкинетическую (или раннюю), 3) дрожательно-ригидную, 4) дрожательную (позднюю) и 5) экстрапиримидно-корковую [2]. Для абдоминальной формы характерным является, прежде всего, тяжелое поражение печени. Продолжительность жизни этих больных в среднем составляет от нескольких месяцев до 3—5 лет. При этом летальный исход зачастую наступает до появления неврологической симптоматики. Остальные формы БВК характеризуются широким спектром неврологических и психических нарушений, возникающих на разных этапах течения заболевания.

Прижизненно у больных морфологические изменения в головном мозге определяют с помощью нейровизуализации. Нами МРТ-обследование проводилось на томографе с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл, в режимах T1-ВИ, T2-ВИ и T2 Flair в сагиттальной, аксиальной и фронтальной плоскостях. Обследовано 32 больных ГЦД. Женщин было 12 человек, а мужчин — 20 человек.

В таблице 1 представлена частота патологически измененных структур головного мозга больных ГЦД как в общей группе, так и раздельно у мужчин и женщин.

Таблица 1. Частота патологически измененных структур головного мозга больных ГЦД

Показатель (патологически измененные структуры)	Частота показателя в группах, %					
	Мужчины (n = 20)		Женщины (n = 12)		Все (n = 32)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Скорлупа	11	55,0	10	83,3	21	65,6
Бледный шар	16	80,0	12	100	28	87,5
Мозолистое тело	4	20,0	3	25,0	7	21,9
Таламус	2	10,0	4	33,3	6	18,8
Средний мозг	9	45,0	6	50,0	15	46,9
Мозжечок	4	20,0	3	25,0	7	21,9
Кора больших полушарий	7	35,0	3	25,0	10	31,25

Примечание: * — Различия с группой женщин достоверны (p < 0,05)

Как видно из таблицы, наиболее часто (87,5 %) в патологический процесс вовлекается бледный шар чечевицеобразного ядра. На втором месте по частоте (65,6 %) патологии стоит скорлупа чечевицеобразного ядра. Почти у половины больных (46,9 %) поражается средний мозг. Структуры мозжечка в патологический процесс вовлекаются у 21,9 % больных.

В патологический процесс вовлекаются также таламус и мозолистое тело (18,8 % и 21,9 % соответственно). Необходимо обратить внимание и на то, что у трети больных (31,25 %) отмечаются очаговые поражения и коры больших полушарий головного мозга.

Гендерный анализ показывает, что структуры чечевицеобразного ядра (скорлупа и бледный шар) значительно чаще вовлечены в патологический процесс у женщин (83,3 % и 100 %), чем у мужчин (55,0 % и 80,0 %). В то время как очаговое поражение коры больших полушарий головного мозга чаще встречается у мужчин (35,0 %), чем у женщин (25,0 %).

У 14 больных (43,75 %) в патологический процесс были симметрично вовлечены как скорлупа, так и бледный шар, то есть все чечевицеобразное ядро (рис. 1).

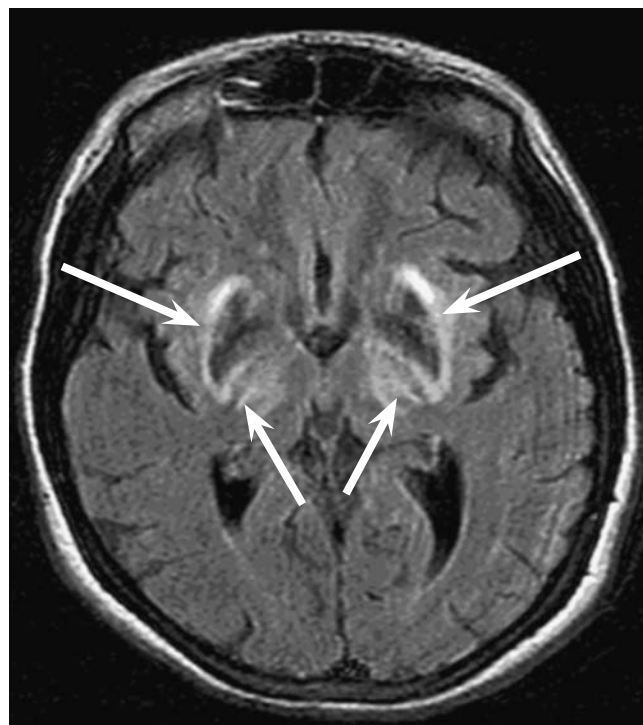


Рис. 1. МРТ головного мозга больной М. с диагнозом ГЦД. Снижение МР-сигнала в режиме Flair от чечевицеобразных ядер с двух сторон с повышением сигнала по контуру этих очагов (стрелки)

У 14 больных (43,75 %) патологические изменения МР-сигнала были выявлены только в области бледного шара. У 6 больных (18,6 %) патологические изменения МР-сигнала отмечались в области зрительных бугров (рис. 2).

У 8 больных (25,0 %) отмечалось неравномерное повышение МР-сигнала на T2-ВИ от среднего мозга по типу «морды гигантской панды» (рис. 3). Многие авторы считают этот знак весьма характерным для болезни Вильсона — Коновалова и предполагают, что его появление сопряжено с тяжелым поражением ствола головного мозга [8, 9].

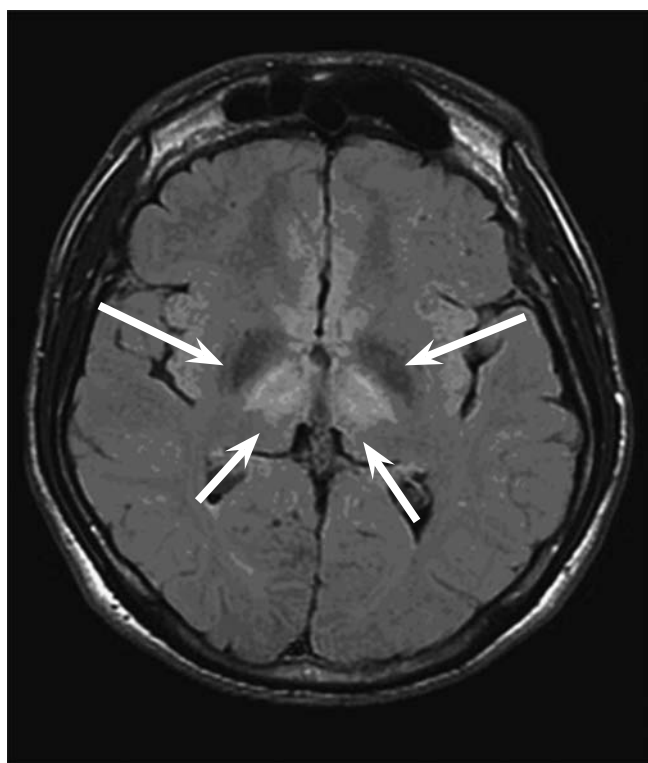


Рис. 2. МРТ головного мозга больного Б. с диагнозом ГЦД. В симметричных отделах зрительных бугров с двух сторон визуализируются зоны патологического МР-сигнала неправильной формы, с нечеткими, неровными контурами и неоднородной структуры

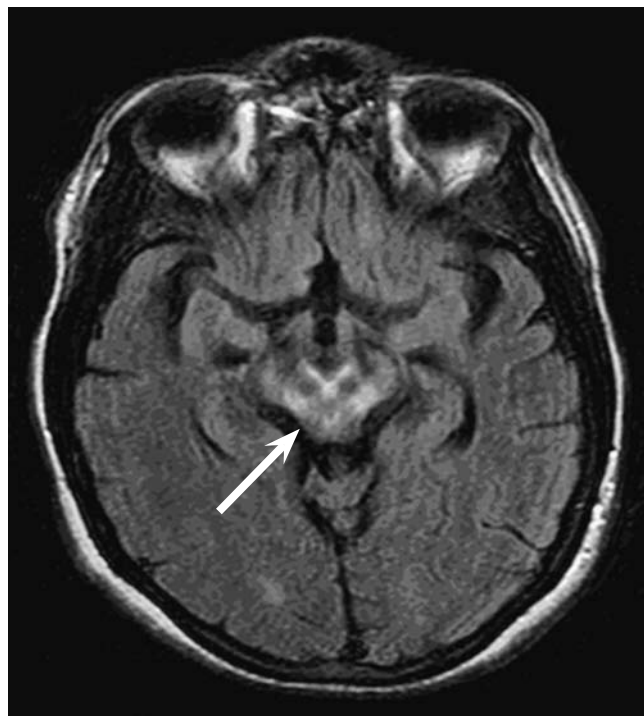


Рис. 3. МРТ головного мозга больной М. с диагнозом ГЦД. Отмечается неравномерное повышение МР-сигнала в режиме Flair от среднего мозга по типу «морды панды» (стрелка)

В таблице 2 представлена частота патологически измененных структур головного мозга у больных с учетом формы ГЦД.

Таблица 2. Частота патологически измененных структур головного мозга у больных с учетом формы ГЦД

Показатель (патологически измененные структуры)	Частота показателя в группах, %									
	дрожательная форма, (n = 12)		дрожательно-ригидная форма, (n = 10)		ригидно-аритмогиперкинетическая форма, (n = 6)		экстрапирамидно-корковая форма, (n = 2)		брюшная форма, (n = 2)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
скорлупа	9	75,0	8	80,0	3	50,0	0	0,0*	1	50,0
бледный шар	10	83,3	10	100,0	5	83,3	2	100,0	1	50,0
мозолистое тело	0	0,0	1	10,0	5*	83,3*	1*	50,0*	0	0,0
таламус	1	8,3	4	40,0	0	0,0	1	50,0	0	0,0
средний мозг	4	33,3	8*	80,0*	2	33,3	0	0,0	1	50,0
мозжечок	1	8,3	4	40,0	1	16,7	0	0,0	1	50,0
кора больших полушарий	4	33,3	2	20,0	2	33,3	2	100	0	0,0

Примечание. * — Различия с группой пациентов с дрожательной формой заболевания достоверны ($p < 0,05$)

У больных с дрожательной формой ГЦД наиболее часто поражены бледный шар (83,3 %), скорлупа (75,0 %), средний мозг (33,3 %) и кора больших полушарий мозга (33,3 %).

У больных с дрожательно-ригидной формой заболевания в 100 % случаев был поражен бледный шар. Скорлупа была поражена у 80,0 % больных. Зрительный бугор и мозжечок были вовлечены в патологический процесс у 40 % пациентов. Средний мозг был поражен в 80 % случаев, при этом у половины из них отмечается специфическая для ГЦД патологическая картина в виде «морды панды».

У больных с ригидно-аритмогиперкинетической формой заболевания наиболее часто в патологический процесс были вовлечены бледный шар и мозолистое тело (83,3 %).

Для экстрапирамидно-корковой формы заболевания характерно то, что у всех больных имелись очаговые поражения коры больших полушарий головного мозга.

При брюшной форме заболевания со стороны подкорковых структур головного мозга нет выраженных МР-томографических патологических изменений, однако у таких больных во всех случаях отмечаются явления атрофических процессов головного мозга.

Морфометрический анализ томограмм больных ГЦД (табл. 3) выявил увеличение большинства показателей ликворосодержащих пространств в сравнении с контрольной группой: ширина передних рогов боковых желудочков — $8,85 \pm 1,12$ мм и $6,90 \pm 1,06$ мм соответственно, ширина задних рогов боковых желудочков —

$8,92 \pm 1,31$ и $6,90 \pm 1,04$ мм соответственно, ширина третьего желудочка — $6,12 \pm 1,05$ мм и $3,57 \pm 0,14$ мм соответственно, ширина четвертого желудочка — $8,28 \pm 1,20$ мм и $6,80 \pm 0,14$ мм соответственно, максимальная ширина межполушарной щели — $5,99 \pm 0,20$ мм и $4,26 \pm 0,75$ мм соответственно.

Таблица 3. Состояние ликворосодержащих пространств головного мозга у больных ГЦД с учетом пола

Показатели	Средние значения показателя в группах, мм			
	Контроль (n = 20)	Больные ГЦД		
		мужчины (n = 20)	женщины (n = 12)	все (n = 32)
Ширина передних рогов боковых желудочков	$6,90 \pm 1,06$	$9,32 \pm 1,05$	$8,49 \pm 1,12$	$8,85 \pm 1,12$
Ширина задних рогов боковых желудочков	$6,90 \pm 1,04$	$9,11 \pm 1,12$	$8,83 \pm 1,20$	$8,92 \pm 1,31$
Ширина центрального отдела бокового желудочка	$8,10 \pm 3,10$	$10,08 \pm 1,93$	$9,56 \pm 2,10$	$9,99 \pm 2,11$
Ширина третьего желудочка	$3,57 \pm 0,14$	$6,42 \pm 0,12^*$	$5,38 \pm 1,11$	$6,12 \pm 1,05^*$
Ширина четвертого желудочка	$6,80 \pm 0,14$	$7,75 \pm 0,93$	$8,02 \pm 1,23$	$8,28 \pm 1,20$
Ширина силвиевой борозды слева	$3,25 \pm 0,93$	$5,25 \pm 1,04$	$4,01 \pm 0,85$	$4,85 \pm 0,91$
Ширина силвиевой борозды справа	$3,56 \pm 0,29$	$5,20 \pm 1,08$	$4,22 \pm 0,71$	$4,86 \pm 1,11$
Максимальная ширина межполушарной щели	$4,26 \pm 0,75$	$6,01 \pm 1,01$	$5,44 \pm 0,85$	$5,99 \pm 0,20^*$

Примечание: * — Различия с группой контроля достоверны ($p < 0,05$)

Гендерный морфометрический анализ томографических данных (см. табл. 3) показывает, что имеется тенденция по большинству показателей ликворосодержащих путей более выраженных изменений у мужчин в сравнении с женщинами: ширина передних рогов бо-

ковых желудочков ($9,32 \pm 1,05$ мм и $8,49 \pm 1,22$ мм соответственно), ширина третьего желудочка ($6,42 \pm 0,12$ мм и $5,38 \pm 1,11$ мм соответственно), ширина силвиевой борозды ($5,25 \pm 1,04$ мм и $4,01 \pm 0,85$ мм соответственно).

Таблица 4. Состояние ликворосодержащих пространств головного мозга у больных с учетом формы ГЦД

Показатель	Среднее значение показателя в группах, мм				
	дрожательная форма, (n = 12)	дрожательно-ригидная форма, (n = 10)	ригидно-аритмо-гиперкинетическая форма, (n = 6)	экстрапиримидно-корковая форма, (n = 2)	брюшная форма, (n = 2)
Ширина передних рогов боковых желудочков	$9,15 \pm 1,12$	$9,20 \pm 1,21$	$8,99 \pm 1,13$	$7,82 \pm 0,98$	$7,21 \pm 1,15$
Ширина задних рогов боковых желудочков	$9,18 \pm 1,08$	$9,18 \pm 1,40$	$8,98 \pm 1,15$	$7,11 \pm 0,98$	$7,02 \pm 0,78$
Ширина центрального отдела бокового желудочка	$8,78 \pm 2,02$	$9,08 \pm 1,33$	$9,21 \pm 1,05$	$8,20 \pm 0,56$	$8,51 \pm 1,25$
Ширина третьего желудочка	$5,82 \pm 0,91$	$6,33 \pm 1,20$	$6,41 \pm 1,22$	$4,13 \pm 0,92$	$3,85 \pm 0,83$
Ширина четвертого желудочка	$7,78 \pm 1,03$	$8,10 \pm 1,13$	$8,24 \pm 1,92$	$6,92 \pm 0,53$	$6,82 \pm 0,95$
Ширина силвиевой борозды слева	$5,12 \pm 1,03$	$5,26 \pm 0,99$	$4,91 \pm 1,08$	$4,00 \pm 0,99$	$3,92 \pm 0,89$
Ширина силвиевой борозды справа	$5,12 \pm 1,13$	$5,29 \pm 1,01$	$4,90 \pm 1,09$	$4,10 \pm 0,98$	$3,96 \pm 0,98$
Максимальная ширина межполушарной щели	$5,92 \pm 1,08$	$5,99 \pm 1,20$	$6,11 \pm 1,13$	$4,50 \pm 0,86$	$4,90 \pm 1,08$

Анализ состояния ликворосодержащих пространств (табл. 4) в зависимости от формы заболевания ГЦД показывает, что нет достоверной зависимости между величиной желудочковой системы мозга, а также величиной борозд субарахноидального пространства и между формой ГЦД. Однако имеется тенденция к более выраженному расширению желудочковой системы и борозд субарах-

ноидального пространства у больных с дрожательной, дрожательно-ригидной и ригидно-аритмогиперкинетической формами заболевания по сравнению с экстрапиримидно-корковой и особенно брюшной формами заболевания.

Данный факт, по-видимому, в какой-то степени можно объяснить тем, что дрожательная и дрожательно-ригид-

ная форма протекать относительно доброкачественно и длительное время, а следовательно, токсическое воздействие свободной меди и хелатора купренила за это время приводят к значительной атрофии структуры головного мозга. Выраженный атрофический процесс мозга у больных с ригидно-аритмогиперкинетической формой заболевания может быть объясним тяжестью течения этой формы заболевания. У больных с абдоминальной формой ГЦД неврологическая симптоматика, в основном, выражена незначительно.

В заключение необходимо отметить, что согласно данным литературы, полученным, в основном, на больных детского возраста, отмечается, что от подкорковых ганглиев у больных ГЦД чаще регистрируются МР-сигналы Т2-ВИ высокой интенсивности [6]. У наших больных от подкорковых ганглиев в 68,75 % случаев отмечалась гипоинтенсивность на Т2-ВИ патологических МР-сигналов. Гипоинтенсивность МР-сигнала на Т2-ВИ от подкорковых ганглиев отмечали и Sudmeyer M. et al. (2006).

Данное расхождение, очевидно, связано с возрастной разницей больных и длительностью их заболевания. В детском возрасте это еще острый период заболевания с накоплением меди, который может сопровождаться отеком мозга. В то время как длительно текущее заболевание обуславливает процесс демиелинизации и кистозной дегенерации. Об этом говорит и тот факт, что у больных, которые длительное время принимали купренил, чаще в подкорковых ганглиях отмечается не гиперинтенсивный сигнал на Т2-ВИ, а гипо- или нормотензивный, что можно объяснить уменьшением в ганглиях количества свободной меди и выраженности отека, а также развившимся кистозным процессом.

Этим же возрастным и особенно временным фактором можно объяснить и полученный нами высокий процент больных ГЦД с диффузными атрофическими изменениями головного мозга.

Kozic D. et al. (2003) также считают, что гиперинтенсивные сигналы МРТ отражают биохимические патологические процессы, происходящие в подкорковых структурах, и которые предшествуют морфологическим структурным изменениям головного мозга. Поэтому при хелатной терапии может наступать их обратное развитие.

Таким образом, результаты проведенных нами исследований показали, что структурные изменения в головном мозге больных ГЦД имеют диффузный характер с преимущественным двусторонним поражением серого вещества подкорковых узлов и ствола мозга. В меньшей степени поражается белое вещество головного мозга. У всех больных в фазе неврологического проявления болезни имеются различной степени выраженности атрофические процессы головного мозга. Следовательно, у больных ГЦД развивается своего рода мультисистемная атрофия головного мозга. МРТ позволяет повысить точность дифференциального диагноза

ГЦД, определять время перехода болезни в неврологическую фазу и оценивать эффективность проводимой хелатной терапии.

Список литературы

1. Волошина, Н. П., Волошин-Гапонов И. К., Важова Я. А. Алгоритмы диагностики и ведения пациентов с болезнью Вильсона — Коновалова // Украинський вісник психоневрології. 2015. Т. 23, вип. 1 (82). С. 23—28.
2. Коновалов, Н. В. Гепатоцеребральная дистрофия. Москва: Медицина, 1960. 555 с.
3. Пономарев, В. В. Болезнь Вильсона — Коновалова: «великий хамелеон» // Міжнародний неврологічний журнал. 2010. Т. 3 (33). С. 10—15.
4. Brewer, G. J., Wilson's disease: A Clinician's Guide to Recognition, Diagnosis and Management. Boston, MA: Kluwer Academic Publishers, 2001.
5. MR imaging of the brain in Wilson disease of Childhood: findings before and after treatment with clinical correlation / Kim T. J., Kim I. O., Kim W. S [et al.] // Am. J. Neuroradiol. 2006. № 27. P. 1373—78.
6. MR imaging of the brain in patients with hepatic form of Wilson's disease / Kozic D., Svetel M., Petrovic B. [et al.] // Eur. J. Neurol. 2003 Sep. Vol. 10, № 5. P. 587—92.
7. Genotype-phenotype interactions in Wilson's disease: insight from an Icelandic mutation / Palsson R., Jonasson J. G., Kristjansson M. [et al.] // Eur J Gastroenterol Hepatol. 2001. Vol. 13. P. 433—436.
8. Panda A. K., Mehta V. J., Dung A. A., Kushwaha S. Face of giant panda sign in Wilson's disease // J Assoc Physicians India. 2014. Vol. 62(8). P. 707—8.
9. A variety of the face of the giant panda sign / Pias-Peleiteiro J. M., Sesar A., Ares-Pensado B. [et al.] // Rev Neurol. 2014 Jun 16. Vol. 58 (12). P. 571—2.
10. The H1069Q mutation in ATP7B is associated with late and neurologic presentation in Wilson disease: results of a meta-analysis / Stapelbroek J. M., Bollen C. W., van Amstel J. K. [et al.] // Journal of Hepatology. 2004. Vol. 41(5). P. 758—763.
11. Wilson's disease tremor is associated with magnetic resonance imaging lesions in basal ganglia structures / Sudmeyer M., Saleh A., Wojtecki L. [et al.] // Movement Disorder Society. 2006. Dec; 21(12): 2134—9.

Надійшла до редакції 21.12.2017 р.

ВОЛОШИН-ГАПОНОВ Иван Константинович, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела нейропсихокрибернетики Государственного учреждения «Институт неврологии, психиатрии и наркологии Национальной академии медицинских наук Украины»; доцент кафедры клинической неврологии, психиатрии и наркологии Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина, г. Харьков, Украина; e-mail: voloshingaponov.ivan@gmail.com

VOLOSHYN-GAPONOV Ivan, Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher of the Department of neuropsychocypernetics of State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine"; Associate Professor at the Department of clinical neurology, psychiatry and narcology of V. N. Karazin's Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: voloshingaponov.ivan@gmail.com