

УДК 616.831-099-02:616.155.191-021.3-06
[https://doi.org: 10.20538/1682-0363-2019-4-249-255](https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-249-255)

Токсическая энцефалопатия при истинной полицитемии (клинический случай)

Кузнецова П.И., Танащян М.М., Корнилова А.А.

Научный центр неврологии (НЦН)
Россия, 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, 80

РЕЗЮМЕ

В статье представлено описание случая энцефалопатии смешанного (токсического и сосудистого) генеза на фоне Rh-негативного миелопролиферативного заболевания – истинной полицитемии. Описаны симптомы и нейровизуализационная картина энцефалопатии, развившейся на фоне постановки мезентерико-кавального анастомоза после перенесенного тромбоза воротной вены печени. Обсуждаются вопросы этиологии и патогенеза «печеночных» энцефалопатий, принципы терапии, а также особенности клинической картины поражения нервной системы при этом состоянии. Приводятся данные о роли марганца в развитии токсической энцефалопатии, накоплении в базальных ганглиях головного мозга парамагнитного вещества и развитии экстрапирамидной симптоматики. Описаны патогенез токсического повреждения нейронов, повышения их чувствительности к гипоксии и связь с риском нарушения мозгового кровообращения и развития хронической ишемии мозга, вносящей свой вклад в снижение когнитивных функций.

Ключевые слова: печеночная энцефалопатия, миелопролиферативные заболевания, гематология, тромбоз, истинная полицитемия, парамагнитное вещество, марганец.

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Для цитирования: Кузнецова П.И., Танащян М.М., Корнилова А.А. Токсическая энцефалопатия при истинной полицитемии (клинический случай). *Бюллетень сибирской медицины*. 2019; 18 (4): 249–255. [https://doi.org: 10.20538/1682-0363-2019-4-249-255](https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-249-255).

УДК 616.831-099-02:616.155.191-021.3-06
[https://doi.org: 10.20538/1682-0363-2019-4-](https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-249-255)

Toxic encephalopathy in a clinical case of polycythemia vera

Kuznetsova P.I., Tanashyan M.M., Kornilova A.A.

Research Center of Neurology
80, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125367, Russian Federation

ABSTRACT

The article deals with a clinical case description of a female patient with toxic encephalopathy against the background of Ph-negative myeloproliferative diseases. The article discusses symptoms and neuroimaging

✉ Кузнецова П.И., e-mail: angioneurology0@gmail.com.

of hepatic encephalopathy developed as a result of a shunt placed after portal vein thrombosis. The issues of etiology and pathogenesis of hepatic encephalopathy, principles of therapy, as well as the unique clinical picture of nervous system damage in this condition are also discussed. Data on the role of manganese in development of toxic encephalopathy, accumulation of paramagnetic substance in the basal ganglia of the brain and development of extrapyramidal symptoms are presented. The pathogenesis of toxic damage to neurons, increase in their sensitivity to hypoxia, and the relationship with the risk of cerebrovascular disorders and development of chronic cerebral ischemia, contributing to reduction of cognitive functions, are described.

Key words: hepatic encephalopathy, myeloproliferative diseases, hematology, thrombosis, polycythemia vera, paramagnetic substance, manganese.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that there is no funding for the study.

For citation: Kuznetsova P.I., Tanashyan M.M., Kornilova A.A. Toxic encephalopathy in a clinical case of polycythemia vera. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019; 18 (4): 249–255. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-249-255>.

ВВЕДЕНИЕ

Истинная полицитемия (ИП) – клональное заболевание, характеризующееся пролиферацией эритроидного, гранулоцитарного, мегакариоцитарного ростков миелопоэза и проявляющееся панцитозом в периферической крови (тромбоцитозом, лейкоцитозом, эритроцитозом с повышением уровня гемоглобина). В 98% случаев пациенты с истинной полицитемией являются носителями мутации V617F в гене JAK2. Помимо неспецифических симптомов, связанных с опухолевой интоксикацией (головная боль, головокружение, астения), важными проявлениями полицитемии являются тромбогеморрагические осложнения (риск тромботических осложнений различной локализации достигает 40% случаев) [1–3]. Одним из таких осложнений может быть тромбоз воротной вены печени с развитием варикозно расширенных вен пищевода. Часто для снижения степени риска кровотечения из этих вен накладывается шунтирующий анастомоз между сосудами, отдающими кровь в систему нижней полой и воротной вен с целью снижения давления и риска кровотечения. Однако в результате шунтирования часть крови, собираемой от кишечника (через мезентериальные сосуды), не попадает в систему воротной вены и не проходит очистку от продуктов распада и жизнедеятельности микробиома кишечника. Именно эти продукты, в частности аммиак, играют важную роль в патогенезе токсической энцефалопатии на фоне развивающейся печеночной недостаточности [4]. Печеночная энцефалопатия, известная также как энцефалопатия в результате печеночной недостаточности и (или) шунтирования porto-кавальной

системы, может манифестировать широким спектром неврологических симптомов – от субклинических до комы. В лабораторных данных, помимо характерного для поражения гепатоцитов подъема уровня печеночных ферментов, в крови также может быть повышение уровня аммиака. В норме в крови он обнаруживается в небольших концентрациях (11,0–32,0 мкмоль/л), а при повышении в 2–3 раза развиваются симптомы отравления [5]. Аммиак входит в число основных токсинов, играющих ключевую роль в поражении головного мозга, однако его рост в крови не всегда достоверно коррелирует со степенью энцефалопатии [6, 7].

Лечение токсической энцефалопатии должно носить комплексный характер: к терапии первой линии относят использование осмотического слабительного лекарственного средства – лактулозы, дисахарида, состоящего из остатков молекулы галактозы и фруктозы [8]. Кокрейновский обзор 2016 г. включает 29 рандомизированных клинических испытаний, сравнивающих использование лактулозы и плацебо. По результатам исследований, в группе пациентов, принимавших дисахариды, была значительно ниже смертность, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо [9]. Вторым компонентом комплексной терапии печеночной энцефалопатии является применение антибиотика широкого спектра действия. Широкий антибактериальный спектр препарата способствует подавлению патогенной флоры кишечника и снижает образование бактериями аммиака и других токсичных соединений, которые при печеночной недостаточности попадают в системный кровоток, обуславливая токсиче-

ское воздействие на головной мозг и организм в целом. Третьим необходимым компонентом терапии печеночной энцефалопатии является тщательный подбор сбалансированной диеты. Так, снижение уровня белковой пищи не показало своей эффективности, напротив, добавление в рацион аминокислот с разветвленной боковой цепью (лейцин, изолейцин, валин) стимулирует синтез белка в печени и улучшает нутритивный статус пациентов. Также пациенты с печеночной энцефалопатией обнаруживают стойкие изменения в кишечной микрофлоре, что обуславливает эффективность применения различных пробиотиков, снижающих токсичное воздействие печеночной недостаточности.

В данной работе представлено описание клинического случая пациентки с тромбозом портальной вены на фоне основного заболевания – ИП, наложением мезентерико-кавального анастомоза и развитием на этом фоне печеночной энцефалопатии.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка Э., 55 лет, находилась на обследовании и лечении в 1-м неврологическом отделении Научного центра неврологии с жалобами на «трудности при совершении тонких движений», головные боли без четкой локализации, ощущение тумана в голове, шаткость при ходьбе, плохой сон, общую тревожность, тремор рук. Из анамнеза известно, что длительное время страдает артериальной гипертензией с максимальными цифрами подъема артериального давления до 160/90 мм рт. ст.

Анамнез заболевания. В январе 2006 г. с переломом обеих костей правой голени была госпитализирована в ГКБ № 20 г. Москвы, где отмечался эпизод рвоты кофейной гущей, мелены, при дообследовании были обнаружены варикозно расширенные вены пищевода, установлен зонд Блекмора (для остановки кровотечения). При ультразвуковом исследовании брюшной полости были выявлены спленомегалия и тромбоз воротной вены. Выполнена установка мезентерико-кавального шунта «бок в бок». В лабораторных показателях были выявлены эритроцитоз ($5,9 \times 10^{12}/л$), тромбоцитоз ($670 \times 10^9/л$), повышение уровня гемоглобина до 180 г/л. Учитывая данные изменения, пациентка была направлена на трепанобиопсию костного мозга, по результатам которой был поставлен диагноз «миелопролиферативное заболевание». С 2006 г. наблюдается у гематолога с диагнозом «истинная полицитемия», противоопухолевые препараты не принимает.

В 2018 г., находясь дома, внезапно почувство-

вала слабость в правых конечностях, возникла потеря речи. За медицинской помощью не обращалась. Неврологический дефицит частично регрессировал в течение нескольких дней, оставалась неловкость при выполнении тонких движений. После данного эпизода стали беспокоить ежедневно головные боли без четкой локализации, самостоятельно принимает нестероидные противовоспалительные средства (кратковременный положительный эффект).

Объективно: состояние удовлетворительное. Большая гиперстенического телосложения, повышенного питания (индекс массы тела 32). Кожные покровы физиологической окраски, сухие. Отеки нижних конечностей. Варикозное расширение вен нижних конечностей. На передней поверхности брюшной стенки послеоперационный рубец. Температура тела 36,5 °С. В легких дыхание везикулярное, выслушивается над всей поверхностью грудной клетки, хрипов нет, частота дыхания – 18 в минуту. Одышки нет. Тоны сердца приглушены, ритмичные, частота сердечных сокращений – 70 уд./мин, артериальное давление – 130/70 мм рт. ст. Живот не вздут, увеличен за счет подкожно-жировой клетчатки, при пальпации мягкий, безболезненный. Мочиспускание самостоятельное.

Неврологический статус. Уровень сознания – ясное (шкала комы Глазго 15 баллов). Контактна, ориентирована правильно в пространстве и времени. Критика к своему состоянию снижена. Инструкции выполняет, на вопросы отвечает. Менингеальных знаков нет. Зрачки OD = OS, узкие, фотореакции и корнеальные рефлексy сохранены, движения глазных яблок не ограничены. Диплопии нет. Нистагма нет. Дискомфорт при взгляде вправо. Лицо слегка асимметрично справа: легкая сглаженность правой носогубной складки. Язык по средней линии. Речь в норме. Дисфагии нет. Четких парезов нет. Негативный миоклонус кисти справа (астериксис). Сухожильные рефлексy D > S, снижены с ног. Патологические стопные знаки не выявляются. Правосторонняя гемигипестезия. Координаторные пробы с легкой дисметрией с двух сторон. В позе Ромберга выраженное пошатывание. Функции тазовых органов не нарушены. Когнитивные функции по шкале MoCA – 17 баллов.

Данные лабораторных исследований. В общем анализе крови обращают на себя внимание повышение уровня эритроцитов до $5,6 \times 10^{12}/л$ (4,0–5,0) – здесь и далее в скобках указана норма, гемоглобина до 167 г/л (120–140), показатели лейкоцитарной формулы и тромбоцитов в пределах референсных значений.

По данным биохимического анализа крови отмечается повышение печеночных ферментов: аланинаминотрансфераза – 68 Ед/л (до 35), аспартатаминотрансфераза 85 Ед/л (до 35). Содержание калия – 3,8 ммоль/л, натрия – 42 ммоль/л, ионизированного кальция – 1,21 ммоль/л, трийодтиронина общего – 17,8 пмоль/л (10,3–24,7), тиреотропного гормона – 1,73 мМЕ/л (0,31–4,2), меди – 15,7 мкмоль/л (11–22,0), марганца – 1,2 мкг/л (0,1–0,8), церулоплазмينا – 26,1 мг/дл (20–60). В коагулограмме без отклонений от нормальных значений (фибриноген – 2,507 г/л, протромбиновое время – 15,3 с, международное нормализованное отношение – 1,319; активированное частичное тромбопластиновое время А – 34,3 с, тромбиновое время – 11 с). Агрегация тромбоцитов: под влиянием адреналина 39% (37–43%), под влиянием аденозиндифосфата 47% (40–46%).

Дуплексное сканирование магистральных артерий головы: начальные проявления атеросклероза в виде утолщения комплекса интима-медиа в устье правой подключичной артерии. Гемодинамически незначимая деформация хода левой позвоночной артерии в сегменте V1.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга: исследование выполнено в режимах T1, T2, T2d-f и диффузионно-взвешенных изображений в аксиальной, коронарной и сагиттальной плоскостях с толщиной срезов 5 мм.

По сравнению с исследованиями от 2016, 2017 гг., в проекции подкорковых образований в режиме T1 симметрично определяются диффузные зоны измененного МР-сигнала – слабо гиперинтенсивного без признаков объемного воздействия, вероятнее всего, метаболического генеза (отложение марганца (парамагнитного вещества)).

Кроме того, отмечается слабо диффузное повышение интенсивности сигнала в режимах T2 и T2 flair белого вещества обоих полушарий большого мозга.

В правых отделах таламуса определяется небольшой участок повышенного МР-сигнала в режиме T2, гетерогенного в T2d-f, пониженного в T1 (кистозно-глиозная трансформация). В семиовальных центрах и базальных отделах подкорковых структур определяются периваскулярные пространства. Интраселлярное пространство не изменено. Структура гипофиза однородна, контуры его четкие ровные, размеры в пределах нормы: высота – 0,5 см, ширина – 1,4 см, длина – 0,9 см, воронка гипофиза расположена по средней линии. Желудочки мозга обычной формы и размеров. Остальные отделы ликворосодержащего

пространства в пределах возрастной нормы. Краниовертебральный переход без патологии.

Заключение: данные соответствуют симметричным изменениям в обоих полушариях большого мозга, учитывая их характер и повышение сигнала от подкорковых структур в режиме T1, данные изменения следует трактовать как проявления печеночной недостаточности (печеночная энцефалопатия). Постинфарктные изменения правого полушария большого мозга (рис. 1, 2).

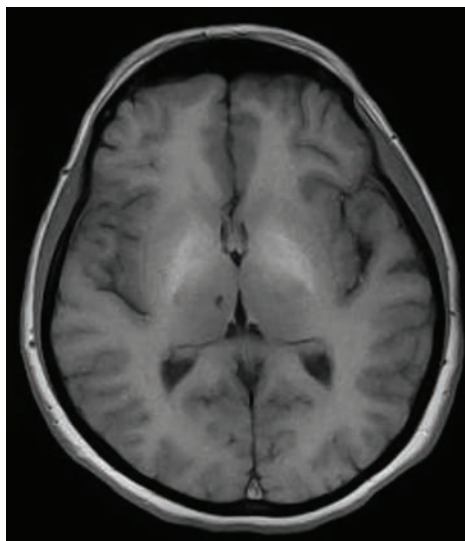


Рис. 1. МРТ головного мозга. Накопление парамагнитного вещества в области базальных ганглиев (предположительно марганца)

Fig 1. Brain MR-image. Accumulation of the paramagnetic contrast agent in the basal ganglia (supposedly, of manganese)

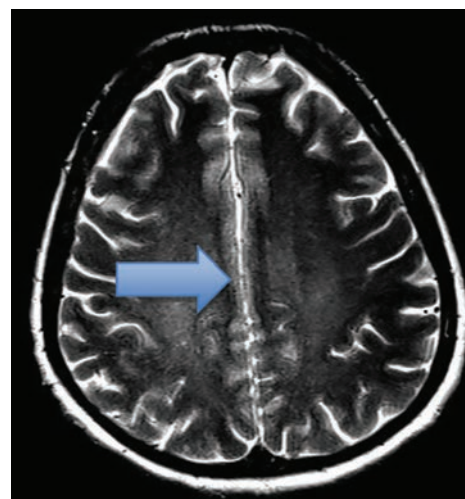


Рис. 2. МРТ головного мозга. Диффузное накопление парамагнитного вещества в обоих полушариях большого мозга (предположительно марганца)

Fig. 2. Brain MR-image. Diffuse accumulation of the paramagnetic contrast agent in both hemispheres of the cerebrum (supposedly, of manganese)

Электроэнцефалограмма, вызванные потенциалы: легкие диффузные изменения биоэлектрической активности мозга. Изменение когнитивных вызванных потенциалов p -300: снижение объема оперативной памяти.

Электрокардиограмма: ритм синусовый, правильный, частота сердечных сокращений – 65 уд./мин. Электрическая ось сердца горизонтальная. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса.

Консультация нейроофтальмолога: гипертоническая ангиопатия сетчатки. Признаков внутричерепной гипертензии нет.

Консультация терапевта: миелопролиферативное заболевание: истинная полицитемия. Внепеченочная портальная гипертензия. Наложение печеночного анастомоза от 2006 г. Последствия нарушения мозгового кровообращения от 2016 г.

Учитывая длительность течения и анамнез заболевания, данные лабораторных и инструментальных методов исследования, был поставлен диагноз: «энцефалопатия смешанного генеза (дисциркуляторная, дисметаболическая)».

Сопутствующие заболевания: последствия нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу в правом полушарии большого мозга от 2016 г. Миелопролиферативное заболевание: истинная полицитемия. Внепеченочная портальная гипертензия. Наложение печеночного анастомоза от 2006 г.

За время госпитализации проводилась нейрометаболическая, антиоксидантная, седативная, гепатопротекторная, детоксикационная терапия. Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии с улучшением состояния на фоне проведенного лечения в виде стабилизации артериального давления, уменьшения выраженности отеков на ногах, улучшения общего состояния, регресса цефалгического синдрома, уменьшением вестибулярной симптоматики.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проблема коморбидности на сегодняшний день является одной из наиболее актуальных проблем в клинической практике. Пусковым механизмом, запустившим серию состояний и приведшим к развитию энцефалопатии, явилось основное заболевание: истинная полицитемия. Одним из ключевых клинических проявлений полицитемии являются различные тромботические осложнения. В нашем случае пациентка не была с начала заболевания привержена к проведению специфической антитромботической терапии, что в клинике проявилось тромбозом воротной вены.

Известно, что к причинам тромбозов воротной вены печени относят приобретенные тромбофилические состояния: антифосфолипидный синдром, миелопролиферативные заболевания, гипергомоцистеинемия; наследственные тромбофилические состояния: мутация в гене V фактора, гена метилентетрагидрофолатредуктазы, дефицит протеина C, S, дефицит плазминогена, антитромбина; прием оральных контрацептивов; различные воспалительные заболевания брюшной полости: панкреатит, омфалит (у детей), холецистит, аппендицит, колит и т.д. [10]. По литературным данным, тромбоз воротной вены в 30% случаев приводит к кровотечению из варикозно расширенных вен пищевода и является главной причиной развития портальной гипертензии [11–13].

Учитывая риск кровотечения, пациентке была выполнена операция наложения анастомоза между системами полых и воротной вен (наложение мезентерико-кавального анастомоза). В дальнейшем постепенное накопление уровня аммиака и других метаболитических продуктов в системном кровотоке привело к нарушению гематоэнцефалического барьера и отложению в базальных ганглиях (согласно МРТ-исследованию) металла, вероятнее всего марганца. Известно, что наложение порто-кавального анастомоза может приводить к развитию печеночной энцефалопатии (по разным данным до 20%) за счет повышения концентрации марганца в плазме крови в результате печеночной недостаточности [14, 15]. Проникновение марганца через гематоэнцефалический барьер ингибирует метаболическую активность астроцитов и способствует дисфункции митохондрий, снижая окислительное фосфорилирование, а также стимулирует высвобождение провоспалительных цитокинов, усиливая воспалительный ответ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, увеличение содержания марганца в головном мозге оказывает нейротоксическое, провоспалительное действие, вызывая селективную потерю нейронов в структурах базальных ганглиев и реактивный глиоз [16–18]. Морфологическая заинтересованность бледного шара, черной субстанции и, в меньшей степени, полосатого тела ведет к развитию экстрапиримидной симптоматики. Одним из патогномичных симптомов является печеночный тремор, или астериксис (англ. asterixis – «порхающее» дрожание), негативный миоклонус – быстрые, неритмичные, повторяющиеся произвольные

движения кисти [19, 20]. Пациент не может удерживать кисть в дорсофлексорном положении: через несколько секунд кисти совершают несколько быстрых, произвольных сгибательно-разгибательных движений в запястье – «хлопающий тремор». Астериксис проявляется не только при печеночной энцефалопатии, но и при уремии, гипомagneмии, хронической легочной недостаточности с гиперкапнией, гипокалиемии, отравлении барбитуратами и других состояниях, сопровождающихся дисметаболическими расстройствами. Немаловажным свидетельством печеночной энцефалопатии являются когнитивные расстройства разной степени выраженности, которые могут существенно снизить социальную адаптацию пациентов, что обуславливает актуальность тщательного анализа состояния пациента и подбора профилактической и патогенетической терапии.

Междисциплинарный подход жизненно важен для улучшения прогноза пациентов с подобными коморбидными состояниями.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Barbui T., Thiele J., Gisslinger H., Finazzi G., Vannucchi A.M., Tefferi A. The 2016 revision of WHO classification of myeloproliferative neoplasms: clinical and molecular advances. *Blood Reviews*. 2016; 30 (6): 453–459. DOI: 10.1016/j.blre.2016.06.001.
2. Танашян М.М., Кузнецова П.И., Лагода О.В., Шабалина А.А., Суборцева И.Н., Меликян А.А. Миело-пролиферативные заболевания и ишемический инсульт. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2014; 8 (2): 41–45. [Tanashyan M.M., Kuznetsova P.I., Lagoda O.V., Shabalina A.A., Subortseva I.N., Melikyan A.L. Myeloproliferative disorders and ischemic stroke. *Annaly Klinicheskoy i Eksperimental'noj Nevrologii*. 2014; 8 (2): 41–45 (in Russ.)].
3. Меликян А.А., Туркина А.Г., Ковригина А.М. и др. Клинические рекомендации по диагностике и терапии Ph-негативных миело-пролиферативных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз) (редакция 2016 г.) *Гематология и трансфузиология*. 2017; 62 1(S1): 25–60. [Melikyan A.L., Turkina A.G., Kovrigina A.M. et al. Clinical recommendations on diagnosis and therapy of Ph-negative myeloproliferative disorders (polycythemia vera, essential thrombocythemia, agnogenic myeloid metaplasia)(edition of 2016). *Gematologiya i Transfuziologiya*. 2017; 62 1(S1): 25–60 (in Russ.)].
4. Shawcross D.L., Dunk A.A., Jalan R., Kircheis G., de Knegt R.J. How to diagnose and manage hepatic encephalopathy: a consensus statement on roles and responsibilities beyond the liver specialist. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2015; 28 (2): 146–152. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000529.
5. Gundling F., Zelihic E., Seidl H. et al. How to diagnose hepatic encephalopathy in the emergency department. *Ann. Hepatol*. 2013; 12 (1): 108–114.
6. Ong J.P., Aggarwal A., Krieger D. et al. Correlation between ammonia levels and the severity of hepatic encephalopathy. *Am. J. Med*. 2003; 114 (3): 188–193. DOI: 10.1016/s0002-9343(02)01477-8.
7. Kramer L., Tribl B., Gendo A. et al. Partial pressure of ammonia versus ammonia in hepatic encephalopathy. *Hepatology*. 2000; 31 (1): 30–34. DOI: 10.1002/hep.510310107.
8. Sharma P., Sharma B.C. Lactulose for minimal hepatic encephalopathy in patients with extrahepatic portal vein obstruction. *Saudi J. Gastroenterol*. 2012; 18 (3): 168–172. DOI: 10.4103/1319-3767.96448.
9. Gluud L.L., Vilstrup H., Morgan M.Y. Non-absorbable disaccharides versus placebo/no intervention and lactulose versus lactitol for the prevention and treatment of hepatic encephalopathy in people with cirrhosis. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2016; 4: Cd003044. DOI: 10.1002/14651858.CD003044.pub4.
10. Primignani M., Mannucci M. The role of thrombophilia in splanchnic vein thrombosis. *Semin. Liver Dis*. 2008; 28 (3): 293–301. DOI: 10.1055/s-0028-1085097.
11. Garcia-Pagan J.C., Hernández-Guerra M., Bosch J. Extrahepatic portal vein thrombosis. *Semin. Liver Dis*. 2008; 28 (3): 282–292. DOI: 10.1055/s-0028-1085096.
12. Hoekstra J., Janssen H.L. Vascular liver disorders (II): portal vein thrombosis. *Netb. J. Med*. 2009; 67 (2): 46–53.
13. Poddar U., Borkar V. Management of extra hepatic portal venous obstruction (EHPVO): current strategies. *Trop. Gastroenterol*. 2011; 32 (2): 94–102.
14. Фандеев Е.Е., Любивый Е.Д., Гонсалвес Г.Д., Сысоева Е.П., Киценко Е.А. Внепеченочная портальная гипертензия и тромбоз воротной вены (обзор литературы). *Анналы хирургической гепатологии*. 2015; 20 (1): 45–58. [Fandeev E.E., Lyubiviy E.D., Gonsalves G.D., ysoeva E.P., Kitsenko E.A. Extrahepatic portal hypertension and portal vein thrombosis (literature review). *Annaly Hirurgicheskoy Gepatologii*. 2015; 20 (1): 45–58. (in Russ.)]. DOI: 10.16931/1995-5464.2015145-58.
15. Srivastava A., Yadav S.K., Lal R., Yachha S.K., Thomas M.A., Saraswat V.A., Gupta R.K. Effect of surgical portosystemic shunt on prevalence of minimal hepatic encephalopathy in children with extrahepatic portal venous obstruction: assessment by magnetic resonance imaging and psychometry. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. 2010; 51 (6): 766–772. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181ecaf62.
16. Butterworth R.F., Spahr L., Fontaine S. et al. Manganese toxicity, dopaminergic dysfunction and hepatic encephalopathy. *Metab. Brain Dis*. 1995; 10(4): 259–267.
17. Hazell A.S. Astrocytes and manganese neurotoxicity. *Neurochem. Int*. 2002; 41: 271–277. DOI: 10.1016/s0197-0186(02)00013-x.
18. Sarkar S., Malovic E., Harischandra D.S., Ngwa H.A.,

Ghosh A., Hogan C., Kanthasamy A. Manganese exposure induces neuroinflammation by impairing mitochondrial dynamics in astrocytes. *NeuroToxicology*. 2018; 64: 204–218. DOI: 10.1016/j.neuro.2017.05.009.

19. Young R.R., Shahani B.T. Asterixis: one type of negative myoclonus. *Adv. Neurol.* 1986; 43: 137–156.
20. Agarwal R., Baid R. Asterixis. *J. Postgrad. Med.* 2016; 62: 115–117.

Сведения об авторах

Кузнецова Полина Игоревна, канд. мед. наук, науч. сотрудник, 1-е неврологическое отделение, НЦН, г. Москва. ORCID iD 0000-0002-4626-6520.

Танашян Маринэ Мовсесовна, д-р мед. наук, профессор, зав. 1-м неврологическим отделением, зам. директора по научной работе, НЦН, г. Москва. ORCID iD 0000-0002-5883-8119.

Корнилова Анастасия Александровна, аспирант, 1-е неврологическое отделение, НЦН, г. Москва. ORCID iD 0000-0002-7688-3669.

(✉) Кузнецова Полина Игоревна, e-mail: angioneurology0@gmail.com.

Поступила в редакцию 07.05.2019

Подписана в печать 12.09.2019

Authors information

Kuznetsova Polina I., PhD, Researcher, 1st Neurological Department, Research Center of Neurology, Moscow, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-4626-6520.

Tanashyan Marine M., DM, Professor, Head of the 1st Neurological Department, Deputy Director for Scientific Work, Research Center of Neurology, Moscow, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-5883-8119.

Kornilova Anastasia A., Post-Graduate Student, 1st Neurological Department, Research Center of Neurology, Moscow, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-7688-3669.

(✉) Kuznetsova Polina I., e-mail: angioneurology0@gmail.com.

Received 07.05.2019

Accepted 12.09.2019