

© Е.Ю. Ерёмкина, 2011

УДК 616.831.322-004:616.36-004:616-008.925.6

БОЛЕЗНЬ ВИЛЬСОНА—КОНОВАЛОВА

ЕЛЕНА ЮРЬЕВНА ЕРЁМИНА, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ГОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», директор гастроэнтерологического центра, главный гастроэнтеролог Минздрава Республики Мордовия, засл. врач Республики Мордовия, академик РАМТН [(834) 2-47-68-85; e-mail: eeu61@mail.ru]

Реферат. В лекции представлены современные данные об особенностях клинической симптоматики, методах диагностики и лечения болезни Вильсона—Коновалова, а также клиническое наблюдение автора.

Ключевые слова: болезнь Вильсона—Коновалова, клиника, диагностика, лечение.

WILSON—KONOVALOW DISEASE

E. JU. EREMINA

Abstract. The lecture includes the contemporary data dealing with special features of the clinical symptomatology, diagnostic methods and the treatment of the Wilson — Konovalow disease and clinical observation of the author.

Key words: Wilson—Konovalow disease, clinical picture, diagnostics, treatment.

Болезнь Вильсона—Коновалова (гепатоцеребральная дистрофия) — редкое аутосомно-рецессивное наследственное заболевание, в основе которого лежит генетически обусловленное нарушение обмена меди с избыточным (токсичным) ее накоплением преимущественно в печени и нервной системе [6, 12]. Больные дети рождаются у пары родителей, оба из которых клинически здоровы, но являются носителями патологического гена [2]. Как правило, родители не имеют случаев аналогичного заболевания в родословной. Заболевают только те индивидуумы, которые унаследовали два мутантных гена, т.е. по одному от матери и от отца — гомозиготные носители мутации. Лица, которые от одного из родителей получили мутантный ген, а от другого — нормальный ген, являются гетерозиготными носителями мутации. Заболевание у них не развивается, хотя при биохимическом исследовании могут быть обнаружены субклинические изменения в метаболизме меди [8].

Первое описание клинической картины болезни было сделано в 1912 г. проживающим в Англии американским неврологом Вильсоном (S. Wilson), который охарактеризовал ее как «прогрессирующая лентикулярная (лат. *lenticularis* — чечевицеобразный) дегенерация: семейное заболевание нервной системы, сочетающееся с циррозом печени». Вильсон впервые описал характерные изменения в головном мозге, установил постоянное наличие у больных цирроза печени. В качестве основных симптомов заболевания были отмечены разнообразные непроизвольные движения в конечностях и туловище, мышечная ригидность, приводящая к скованности, дисфагия и дизартрия, аффективные вспышки, иногда психические расстройства при отсутствии признаков поражения пирамидных путей. За 30 лет до Вильсона К. Вестфалем (Westphal C., 1883) и А. Штрюмпеллем (Strumpell A., 1898) было описано заболевание, которое по клиническому сходству с рассеянным склерозом получило название «псевдосклероз». Заболевание характеризовалось распростра-

ненными, размашистыми, ритмичными непроизвольными движениями, повышением мышечного тонуса, амимией, дизартрией и выраженными психическими нарушениями вплоть до слабоумия. В дальнейшем оказалось, что прогрессивная лентикулярная дегенерация и псевдосклероз являются разными формами одного и того же заболевания, которое Галль (1921) назвал гепатолентикулярной дегенерацией. Тогда же выяснилось, что изменения в мозге не ограничиваются лентикулярными ядрами и нередко бывают даже сильнее выражены в других отделах мозга. В 1953 г. Beang, проведя анализ 30 семей, где были пациенты с болезнью Вильсона, установил аутосомно-рецессивный тип ее наследования.

Представления о патофизиологии, патогенезе и клинике этой болезни были значительно расширены отечественным неврологом академиком АМН СССР Н.В. Коноваловым [4], который предложил название «гепатоцеребральная дистрофия», выделил 4 формы поражения нервной системы и одну абдоминальную. В 1956 г. Walshe продемонстрировал хелирующий эффект препарата D-пенициллина. В 1974 г. Frommer привел доказательства нарушения процесса билиарной экскреции меди при болезни Вильсона [рус.: болезни Вильсона—Коновалова (БВК)]. В 1985 г. Frydman и соавт. был открыт мутантный ген, детерминирующий развитие этого заболевания, а также установлено, что ген АТР7В, мутации которого вызывают заболевание, расположен в длинной части 13-й хромосомы (участок 13q14q21). В настоящее время идентифицировано более 200 мутаций гена АТР7В, которые приводят к нарушениям билиарной экскреции меди и к накоплению этого микроэлемента сначала в печени, а затем и в других органах и тканях [22, 24, 30]. В результате возникает токсическое поражение органов и нарушение их функций. Именно множеством генных мутаций объясняются различия степени нарушений транспорта меди, клинической картины и биохимических данных в семьях больных болезнью Вильсона—Коновалова (БВК) [2].

В среднем в мире, по данным I.H. Scheinberg и I. Sternlieb (1984), распространенность БВК составляет 30 больных на 1 млн человек, а носителем патологического гена является 1 человек на 90. За последние годы наблюдается тенденция к увеличению числа диагностируемых случаев БВК. Считается, что она является причиной 15—20% всех болезней печени у детей, а 5% больных моложе 35 лет с картиной хронического активного гепатита неясной этиологии страдают БВК [36, 40]. Распространенность заболевания выше среди тех народностей, где распространены близкородственные браки (Иран, Йемен, Ирландия), а также в Японии, Китае и на острове Сардиния [8, 21]. У евреев-ашкенази ее частота в 30 раз превышает среднемировую. По данным А.Р. Магажановой (2007), распространенность любой из генных мутаций болезни указывает на время появления: чем чаще встречается мутация, тем она древней, т.е. возникла на ранних этапах формирования человечества. Для русских наиболее характерна мутация, распространенная среди европейских народов. В некоторых этнических группах, наряду с широко известными, можно обнаружить «молодые» мутации, свойственные только им. Например, у представителей татарской национальности выявлена мутация, которая нигде больше не встречается. Молекулярно-генетический анализ позволил предположить ее тюркские корни.

Средний возраст дебюта БВК составляет 11—25 лет. Считается, что чем позднее начинается заболевание, тем медленнее оно протекает. Для проявления заболевания имеют значение экзогенные воздействия, поражающие печень (интоксикация, инфекция и др.) [1]. Клиника заболевания многогранна и включает в себя, прежде всего печеночные и неврологические проявления, а также психические, дерматологические, гематологические, почечные, офтальмологические, эндокринные, сердечно-сосудистые и мышечно-скелетные [6, 12, 21].

Под нашим наблюдением находились 7 пациентов с БВК в возрасте от 17 до 46 лет, 5 из них перенесли ортотопическую трансплантацию печени в связи с разившимся циррозом печени и печеночной недостаточностью. В качестве иллюстрации особенностей течения заболевания приведем последнее клиническое наблюдение.

Больная А., 1992 года рождения, поступила в ГУЗ «Мордовская республиканская инфекционная клиническая больница» 16.06.2010 г. с жалобами на слабость, утомляемость, увеличение живота в объеме, чувство наполнения в эпигастриальной области, носовые кровотечения, нарушение менструального цикла. Из анамнеза выявлено, что первые признаки недомогания появились полгода назад (слабость, утомляемость, периодические носовые кровотечения). С мая 2010 г. нарушился менструальный цикл. За 10 дней до госпитализации появились ноющие боли и чувство переполнения в эпигастриальной области, вздутие живота, иногда жидкий стул до 4 раз в сут после диетических погрешностей. Перенесенные заболевания: ОРВИ, хронический пиелонефрит. Кровь и плазму не переливали, инъекции за последний год не получала, желтухой не болела, в контакте с лихорадящими больными и больными желтухой не была. Привита от вирусного гепатита В в 2004 г.

Объективно: при поступлении общее состояние средней тяжести, сознание ясное. Кожные покровы

чистые, бледные, сыпи нет, пальмарная эритема. Склеры субиктеричные. Питание умеренно повышенное. В легких и сердце без патологических изменений. Живот увеличен в объеме за счет асцита. Печень выступает из-под края правой реберной дуги на 2 см, плотноватая на ощупь, край закруглен, безболезненный.

УЗИ органов брюшной полости. Печень увеличена: ПЗР правой доли — 139 мм, ПЗР левой доли — 69 мм, контуры неровные, структура паренхимы диффузно неоднородная, среднезернистая, повышенной эхогенности; сосудистый рисунок сохранен, спектр кровотока в печеночных венах трехфазный. В воротах печени и перигастральной зоне определяются увеличенные лимфатические узлы до 20 мм в диаметре. Воротная вена не расширена (11 мм в диаметре), ЛСК в воротной вене снижена (13 см/с). ВЖП не расширены. ОЖП не расширен (4 мм). Желчный пузырь увеличен (94×40 мм), стенка утолщена до 5 мм, содержимое однородное. Поджелудочная железа не увеличена. ПЗР головки — 28 мм. ПЗР тела — 14 мм, ПЗР хвоста — 19 мм, контуры ровные, структура паренхимы однородна. Вирсунгов проток не расширен. Селезенка увеличена (136×51 мм), контуры ровные, структура паренхимы однородная. Селезеночная вена не расширена (7 мм в диаметре), ЛСК — 16 см/с. В брюшной полости и малом тазу определяется свободная жидкость. Нижняя полая вена: диаметр — 1,2 см; воротная вена: диаметр — 1,1 см. *Заключение: умеренная гепатоспленомегалия. Диффузные изменения паренхимы печени. Асцит. Признаки портальной гипертензии. Увеличенный желчный пузырь. Отек стенки желчного пузыря. Увеличенные лимфатические узлы в воротах печени и перигастральной зоне. Хронический пиелонефрит.*

УЗИ матки и яичников: признаки асцита.

ЭГДС: варикозное расширение вен нижней трети пищевода. Поверхностный гастрит.

Анализ крови на маркеры вирусных гепатитов: HBsAg не обнаружен; антиСогМ отрицательный; антиСогсумм отрицательный; антиНВе отрицательный; антиНСV отрицательный; ПЦР: вирус гепатита В отрицательный; вирус гепатита С отрицательный; вирус Эпштейна—Барр отрицательный; цитомегаловирус отрицательный; вирусы простого герпеса 1, 2 отрицательные. Анализ крови на антитела к ВИЧ не обнаружены.

Рентгенография легких: инфильтративно очаговые тени в легких не определяют. Корни легких структурные. Диафрагма ровная. Синусы свободные.

Эхокардиография: камеры сердца не расширены. Клапанный аппарат без патологии.

Общий анализ крови: гемоглобин — 120 г/л; эритроциты — $3,58 \times 10^{12}$ /л; тромбоциты — 200×10^9 /л; лейкоциты — $5,6 \times 10^9$ /л; эозинофилы — 6%; сегментоядерные — 69%; лимфоциты — 19%; моноциты — 6%; СОЭ — 5 мм/ч.

Биохимические показатели крови: общий белок — 68 г/л; альбумины — 50%; глобулины: α_1 — 2,4%; α_2 — 9,3%; β_1 и β_2 — 10,5%; γ — 27,5%; билирубин общий — 27 мкмоль/л (прямой — 18,0 мкмоль/л, непрямой — 9,0 мкмоль/л); АСТ — 0,91 ммоль/л; АЛТ — 1,58 ммоль/л; щелочная фосфатаза — 603 н/моль/с; ПИ — 84%; мочевины — 5,5 ммоль/л; креатинин — 103 ммоль/л.

Анализ мочи — без патологии, содержание уробилина резко повышено.

Маркеры опухолевого роста: α -фетопротеин — 72,12 нг/мл (в норме 0,9—8,1 нг/мл); СА — 125—204 нг/мл (в норме 2,6—18,0 нг/мл), СА — 15,3—51,4 нг/мл (в норме 9,0—51,0 нг/мл), СА — 19,9—87,22 нг/мл (в норме 0—32,0 нг/мл).

Антитела к нуклеосомам — 16 Е/мл (в норме до 20 Е/мл).

Церулоплазмин сыворотки крови — 1,480 г/л (в норме 0,2—0,4 г/л); общая медь сыворотки крови — 10,8 мкмоль/л (в норме 12,56—24,34 мкмоль/л).

С учетом представленных данных проводился дифференциальный диагноз аутоиммунного гепатита 2-го типа с исходом в цирроз печени, холангиокарциномы, БВК, криптогенного цирроза печени. Больная консультирована онкологами, онкогинекологом в связи с высокой концентрацией онкомаркеров; диагноз онкопатологии снят, повышение уровня сывороточных онкомаркеров было расценено как следствие активного гепатита. Дважды осматривалась окулистом, в том числе с помощью щелевой лампы. Кольцо Кайзера—Флейшера не обнаружено. В итоге с учетом повышенного уровня сывороточного церулоплазмينا, не характерного для большинства случаев БВК, был выставлен диагноз: аутоиммунный гепатит 2-го типа с исходом в цирроз печени. Портальная гипертензия. Асцит. Варикозное расширение вен пищевода. Поверхностный гастрит. Хронический пиелонефрит.

Для уточнения диагноза было запланировано проведение биопсии печени, однако 02.07.2010 г. состояние больной резко ухудшилось, появились резкая слабость, заторможенность, кожные геморрагии, усилилась желтуха, появились признаки гемолитической анемии. *Анализ крови от 02.07.2010 г.:* гемоглобин — 60 г/л (далее 03—04.07.2010 г. — 45 г/л); эритроциты — $1,4 \times 10^{12}/л$; ретикулоциты — 43% (далее 03—04.07.2010 г. — 297% и 534%); тромбоциты — $120 \times 10^9/л$; гематокрит — 19%; лейкоциты — $9,8 \times 10^9/л$ (формула не изменена) (далее 03—04.07.2010 г. — $27,5 \times 10^9/л$, $17,5 \times 10^9/л$); СОЭ — 8 мм/ч (далее 03—04.07.2010 г. — 40 мм/ч), анизоцитоз, полихроматофилия, нормоцитоз. *Основные биохимические исследования крови* в динамике представлены в табл. 1.

Больная переведена в реанимационное отделение МУЗ «ГКБ № 4 г. Саранска». При поступлении состояние крайне тяжелое. В сознании, заторможена, явления энцефалопатии. Кожные покровы и склеры

желтушные, телеангиоэктазии, в местах инъекций небольшие гематомы. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Отеков нет. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет, ЧД — 18 в мин. Тоны сердца приглушены, выслушивается систолический шум во всех точках, ритм правильный. АД — 110/70 мм рт.ст., ЧСС — 80 уд/мин. Язык влажный, слегка обложен белым налетом. Живот увеличен в объеме за счет асцита, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не пальпируется. Пальпируется край селезенки. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Моча по катетеру темного цвета.

ЭГДС от 02.07.10 г.: варикозно расширенные вены нижней трети пищевода. Поверхностный гастрит. Данных о кровотечении из пищевода и желудка нет.

УЗИ от 02.07.10 г.: печень — правая доля 10,9 см, левая доля 7,8 см, контур неровный, четкий, бугристый, структура резко уплотнена (преимущественно правой доли), архитектоника левой доли более сохранена, в правой — менее четкая, уплотнение перипортальных зон. Портальная вена 1,4 см, селезеночная 1,2 см, нижняя полая вена 2,2 см. Желчный пузырь увеличен, не напряжен, стенка в виде «двойного контура», в просвете детрит, камней нет. Внутри- и внепеченочные протоки не расширены. Поджелудочная железа не увеличена, контур четкий, ровный, структура однородная, нормоэхогенная. Почки не увеличены, контуры четкие, ровные, структура однородная. ЧЛС не расширена. Селезенка 14,5×7,2 см, полюса острые, контуры четкие, ровные, структура однородная, нормоэхогенная. Над печенью, около матки и придатков — жидкость в небольшом количестве. *Заключение:* диффузное уплотнение печени по типу гепатита. Псевдоотек желчного пузыря. Портальная гипертензия и спленомегалия. Асцит.

С учетом развития гемолитической анемии и гемолитического криза сложилось впечатление об абдоминальной форме БВК, дебютировавшей на стадии цирроза печени и осложнившейся тяжелой гемолитической анемией, гемолитическим кризом, портальной гипертензией, асцитом, фульминантной печеночно-клеточной недостаточностью, печеночной энцефалопатией 1—2-й степени, гепаторенальным синдромом. Рекомендована экстренная трансплантация печени по жизненным показаниям, для чего принято решение о транспортировке больной в отделение трансплантации

Таблица 1

Биохимические исследования крови больной А. в динамике

Показатель	Единицы изм.	19.06.10	02.07.10	03.07.10	04.07.10
Общ. белок	г/л	68	71	73	63
Альбумин	%	50	44	42	55
Мочевина	моль/л	5,5	13,0	13,7	14,8
Креатинин	моль/л	0,1	0,11	0,12	0,09
Билирубин	мкмоль/л	31,4	341	423	439
Прямой	мкмоль/л	13,5	116,7	268,8	259,4
Непрямой	мкмоль/л	17,9	224,5	154,2	180
АЛТ	ммоль/л	1,16	0,9	0,4	0,5
АСТ	ммоль/л	1,49	0,6	0,5	0,39
Щел.фосфатаза	нмоль/с	112	226	489	603
Тимоловая пр.	ед.	3,27	3,93	2,5	5,9
ПТИ	%	84	29	20,5	18
Фибриноген	мг/л	3552	1500	1250	1250

печени в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского (Москва) поездом в сопровождении врача-реаниматолога. С целью стабилизации состояния в течение 2 дней до транспортировки проводилось лечение: метипред 1000 мг/сут на 200 мл 0,9% р-ра NaCl в/в капельно, квамател 40 мг/сут в/в, альбумин 10% 300 мл/сут, свежемороженая плазма 500 мл/сут, отмытые эритроциты 50 мл/сут, даларгин 2 мг в/в, рифаксимин 200 мг/сут, лазикс 20 мг/сут, лактулоза 30 мл/сут., энтеросгель, фосфалюгель, урсосан 750 мг/сут, цефазолин 3 г/сут.

05.07.2010 г. больная доставлена в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского. При поступлении (выписка из истории болезни № 11387) состояние крайне тяжелое. В сознании, заторможена. Очаговой неврологической симптоматики нет. Выраженная пальмарная эритема. Кожные покровы желтушной окраски, гематомы в местах инъекций умеренной влажности. Единичные телеангиоэктазии на коже груди, умеренные отеки на передней поверхности живота, нижних конечностях. ЧДД — 16—18 в мин. Перкуторно ясный легочный звук над всеми отделами легких. Аускультативно дыхание жесткое, проводится над всеми отделами, ослаблено в базальных отделах. Хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритмичные, АД — 105/80 мм рт. ст., ЧСС — 74 уд/мин. Язык влажный, обложен белым налетом. Живот увеличен в объеме за счет асцита, участвует в акте дыхания, перистальтика выслушивается, перитонеальные симптомы отрицательные, печень не увеличена, селезенка увеличена на 3 см. Стул жидкий до 3 раз в сут. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Моча по катетеру концентрированная.

Исследование крови 05.07.10 г.: эритроциты — $1,14 \times 10^{12}/л$; гемоглобин — 45 г/л; гематокрит — 14%; тромбоциты — $129 \times 10^9/л$; лейкоциты — $7,81 \times 10^9/л$; палочкоядерные — 16%; сегментоядерные — 72%; лимфоциты — 5%; мочевины — 19,2 ммоль/л; креатинин — 201,3 ммоль/л; общий белок — 55,5 г/л; альбумины — 26,2 г/л; γ -глобулины — 29,3 г/л; холестерин — 1,09 ммоль/л; билирубин общий — 391 мкмоль/л; непрямой — 201,1 мкмоль/л; прямой — 190 мкмоль/л; КФК — 311 Е/л; щелочная фосфатаза — 17,3 Е/л; ГГТП — 79,4 Е/л; сывороточное железо — 8,69 мкмоль/л; АЛТ — 59,9 Е/л; АСТ — 121,3 Е/л; ЛДГ — 622 Е/л; желчные кислоты — 136,19 мкм/л; АЧТВ — 82 с; МНО — 4,78; фибриноген — 0,75 г/л; церулоплазмин крови — 0,19 г/л; медь в плазме — 1,32 мг/л; медь в моче — 985 мг/л.

Выставлен диагноз: цирроз печени в исходе абдоминальной формы БВК, фульминантное течение (гемолитический криз). Осложнения: печеночно-клеточная недостаточность, желтуха, портальная гипертензия (асцит, варикозное расширение вен пищевода, спленомегалия), печеночная энцефалопатия 2-й степени. Гемолитическая анемия, тромбоцитопения, коагулопатия. Гепаторенальный синдром 1-го типа. 09.07.2010 г. проведена операция ортотопической трансплантации печени. Послеоперационный период осложнялся нагноением послеоперационной раны, перикардитом, острым почечным повреждением 1-й степени. На 50-й день пациентка была выписана из стационара в удовлетворительном состоянии с рекомендациями пожизненной иммуносупрессии циклоспорином (сандимун-неорал) 125 мг 2 раза в сут + майфортик 720 мг 2 раза в сут и симптоматическая терапия (омез 1 капс. на ночь, тромбо-АСС 100 мг в сут). В настоящее

время состояние пациентки удовлетворительное, она приступила к учебе в столичном вузе. При генетическом исследовании у пациентки выявлена наиболее распространенная в России «европейская» мутация гена БВК в 14-м экзоне H1069G. Родители и младший брат пациентки — гетерозиготны по гену БВК.

Анализируя данный случай, необходимо еще раз остановиться на особенностях клинического течения БВК и причинах сложности диагностики данного заболевания.

Печеночная симптоматика БВК проявляется в виде острого или хронического активного гепатита, цирроза печени с портальной гипертензией, печеночно-клеточной недостаточностью, в том числе с фульминантной печеночной недостаточностью [1, 2]. При абдоминальной форме Керара поражение печени преобладает на всем протяжении болезни и рано осложняется печеночной недостаточностью. В дебюте — отечно-асцитический синдром, степень которого не соответствует выраженности других признаков портальной гипертензии, что связано с ранним нарушением белково-синтетической функции печени [8].

Неврологическая симптоматика БВК обычно выявляется во 2—3-м десятилетии жизни. Начинается незаметно с появления одного симптома, далее заболевание прогрессирует, появляются дизартрия, неуклюжесть, тремор, повышенная саливация, нарушение походки и маскообразное лицо. Примерно у 6% больных (в 10 раз больше, чем в популяции) отмечаются эпилептические припадки. Ригидность с явными признаками паркинсонизма, сгибательные контрактуры, большие эпилептические припадки встречаются редко и в основном на поздних стадиях заболевания. Познавательная функция обычно сохраняется, несмотря на выраженную неврологическую симптоматику. По данным М.Ю. Надинской (2005), при адекватной терапии неврологическая симптоматика значительно уменьшается.

Н.В. Коновалов (1960) описал 4 клинические формы поражения нервной системы: ригидно-аритмогиперкинетическую, дрожательно-ригидную, дрожательно-и экстрапирамидно-корковую. Наиболее распространены ригидно-аритмогиперкинетическая и дрожательно-ригидная формы. В клинической картине ригидно-аритмогиперкинетической формы преобладают мышечная ригидность, приводящая к контрактурам, бедность и замедленность движений, гиперкинезы. Больные часто застывают в самых неудобных позах. Нарастающая ригидность быстро приводит к обездвиженности. Характерны дизартрия и дисфагия, амимия, судорожный смех и плач, аффективные расстройства и умеренное снижение интеллекта. Эта форма заболевания начинается в детском возрасте — от 7 до 15 лет. Заболевание длится 2—3 года и обычно заканчивается летально. Висцеральные расстройства могут проявляться раньше — в возрасте 3—5 лет. Как правило, выражены признаки печеночной патологии, которые часто предшествуют развитию неврологической симптоматики. Дрожательно-ригидная форма встречается чаще других, начинается в юношеском возрасте, протекает медленнее (10—15 лет и больше), порой с ремиссиями и внезапными ухудшениями, сопровождающимися субфебрильной температурой. Характеризуется одновременным развитием дрожания и тяжелой ригидности (появляется позже). Дро-

жание ритмичное (2—8 дрожаний в секунду), резко усиливается при статическом напряжении мышц, движениях, волнении, но исчезает в покое и во сне. Иногда наблюдаются дисфагия, дизартрия, амимия, гиперсаливация, затрудненная монотонная речь, эпилептиформные припадки, аффективные вспышки. В развернутой стадии выявляется гиперкинез по типу «бьющихся крыльев» или «взмахов крыльев птицы» (астериксис).

Гематологические проявления БВК характеризуются гемолизом, анемией, тромбоцитопенией, коагулопатиями. У 15% больных развивается острый внутрисосудистый гемолиз [20]. Психическая симптоматика заболевания проявляется различными нарушениями в эмоциональной сфере, психозом, нарушениями поведения, познавательной деятельности; почечная — канальцевыми нарушениями, снижением клубочковой фильтрации, нефролитиазом, периферическими отеками, микрогематурией, незначительной протеинурией, повышением концентрации креатинина крови; эндокринологическая — аменореей, спонтанными абортми, задержкой полового развития, гинекомастией, гирсутизмом, ожирением, гипопаратиреоидизмом; сердечно-сосудистая — признаками кардиомиопатии, аритмиями; мышечно-скелетная — остеопорозом, артропатией, артралгиями; желудочно-кишечные — холелитиазом, панкреатитом, спонтанным бактериальным перитонитом; дерматологическая — симптомом «голубых лунок» у ногтевого ложа, сосудистой пурпурой, гиперпигментацией кожи. Наиболее характерными офтальмологическими симптомами БВК являются роговичное кольцо Кайзера—Флейшера и катаракта, вызванная отложением меди в капсуле хрусталика.

В течении БВК можно выделить две стадии: латентную, продолжительностью в среднем 5—7 лет, и стадию клинических (печеночных, неврологических и др.) проявлений [29]. По данным Т.П. Розиной и соавт. (2006), манифестация БВК с внепеченочными проявлениями отмечается у 40,8% больных, в том числе с дисфункциями яичников — в 21,6%, с гемолитическими кризами — в 12,7%, с поражением центральной нервной системы — в 8,4%, с поражением почек — в 2,8% и поражением сосудистой пурпуры — в 1,4%. В зависимости от преобладающей клиники выделяют 3 формы БВК: протекающую с поражением печени, нервной системы и смешанную форму. БВК может протекать остро и хронически. У 25% пациентов заболевание начинается внезапно, с появления желтухи, повышения температуры тела, слабости, расстройств аппетита [23]. Иногда развивается тяжелое нарушение функции печени (печеночная недостаточность), которая может иметь молниеносное течение и тогда в большинстве случаев болезнь заканчивается смертельным исходом, несмотря на лечение. При хроническом течении проявления заболевания развиваются медленно. У детей до 5 лет проявления БВК могут отсутствовать, хотя практически с рождения отмечаются повышенные уровни печеночных ферментов. В 42% манифестных случаев встречаются печеночные формы. Цирроз печени развивается и прогрессирует медленно. Наблюдаются носовые кровотечения, слабость, повышенная утомляемость, снижение работоспособности и аппетита, вздутие живота, неустойчивость стула, тупая боль в правой половине живота, быстрое насыщение при еде с чувством переполнения желудка, кожный зуд, повыше-

ние температуры тела, желтушность кожных покровов. В дальнейшем начинают преобладать неврологическая симптоматика и нарушения психики.

При фульминантном течении, которое чаще встречается у детей и молодых людей, наблюдается прогрессирующая желтуха, асцит, печеночная и почечная недостаточность. Уровень меди в моче очень высокий, уровень церулоплазмينا в сыворотке обычно низкий. Однако он может быть нормальным, так как церулоплазмин — не только белок-переносчик меди, но и реагент острой фазы, с этим могут быть связаны диагностические ошибки. Для фульминантной печеночной недостаточности при БВК характерно выраженное повышение прямого и непрямого билирубина вследствие внутрисосудистого гемолиза, умеренное повышение активности трансаминаз (чаще с преобладанием повышения активности АСТ), невысокий уровень щелочной фосфатазы, низкий уровень альбумина, снижение содержания церулоплазмينا и меди в сыворотке крови и повышение экскреции меди с мочой. Показатель смертности среди больных с развившейся фульминантной печеночной недостаточностью составляет 70%. Течение БВК с развитием фульминантной печеночной недостаточности чаще наблюдается у женщин, чем у мужчин (4:1). Единственный эффективный метод лечения — трансплантация печени.

Картина хронического гепатита с желтухой, повышением трансаминаз, γ -глобулинов при БВК схожа с клинической картиной других нозологических форм гепатита, что требует серьезной дифференциальной диагностики [3, 31]. Вообще БВК относится к числу наиболее трудно диагностируемых заболеваний в связи с длительным латентным течением на начальных стадиях и большим полиморфизмом клинической картины. Заподозрить раннюю стадию болезни, при наличии настороженности, можно на основании следующих признаков: перенесенной желтухи неустановленного генеза, повторных кровотечений из носа, кровоточивости десен либо множественных кровоподтеков, сосудистых «звездочек» на коже груди и спины, своеобразных «полосок» (белых, меняющих периодически окраску на красновато-синюшную) на бедрах и в подмышечных областях; гормональных нарушений в виде аменореи или дисменореи у девушек, гинекомастии у юношей, а также снижения интеллекта и изменений психики в виде чередования дурашливости и пониженного настроения, проблем успеваемости в школе [3, 34].

По данным клиники им. Е.М. Тареева ММА им. И.М. Сеченова, при анализе сроков постановки диагноза БВК в 86% случаев диагноз был поставлен на стадии цирроза печени, что подтверждает позднее распознавание заболевания. Основными ошибочными диагнозами до поступления в клинику были аутоиммунный гепатит в 90% случаев и цирроз печени вирусной или неуточненной этиологии в 5% случаев [3]. Более частое предположение о наличии у пациентов аутоиммунного гепатита можно объяснить наличием гипер- γ -глобулинемии, повышением уровней иммуноглобулинов, иногда аутоантител (ANA и др.) в низких титрах при отсутствии маркеров вирусос гепатита. Эти лабораторные признаки наблюдаются при циррозах печени любой этиологии, являясь вторичными, обусловленными деструкцией ткани и поликлональной активацией В-лимфоцитов цитокинами.

Скрининг БВК должен проводиться при неуточненной этиологии хронического гепатита и цирроза, особенно у молодых пациентов; при фульминантной печеночной недостаточности; при необъяснимом повышении уровня печеночных аминотрансфераз; при наличии характерных неврологических симптомов (дизартрия, дисфагия, расстройства моторики, атетоз) неустановленной этиологии; при наличии психических симптомов (нарушения поведения) в комбинации с неврологическими проявлениями или признаками поражения печени; при необъяснимой приобретенной гемолитической анемии, особенно при отрицательной пробе Кумбса; при отягощенном семейном анамнезе по БВК. Целью диагностики является установление наличия заболевания у пациента и выявление бессимптомных гомозиготных носителей патологического гена с целью оценки прогноза и раннего назначения эффективной терапии. Основные (скрининговые) тесты для диагностики БВК: обнаружение колец Кайзера—Флейшера, определение содержания меди и церулоплазмينا в сыворотке крови, суточной экскреции меди с мочой. Но являются ли они действительно высокоспецифичными? Ответ на этот вопрос, к сожалению, неоднозначен.

Кольцо Кайзера—Флейшера представляет собой зеленовато-коричневое кольцо по периферии роговицы, которое вначале появляется на верхнем полюсе. Для его выявления больной должен быть осмотрен окулистом с помощью щелевой лампы. Кольцо выявляется у 90% пациентов, имеющих неврологические симптомы, и только у половины больных — с печеночной манифестацией заболевания, может отсутствовать у молодых пациентов с острым началом заболевания. Оно более выражено на поздних стадиях заболевания, появляется почти одновременно с нейропсихической симптоматикой, после насыщения медью печени, связано с повышенным риском внепеченочных проявлений, в первую очередь поражения почек, дисфункции яичников, гемолиза и неврологической симптоматики. Кольцо отсутствует у 50—60% пациентов с абдоминальной формой болезни. Следует отметить, что кольцо Кайзера—Флейшера не является строго патогномоничными для БВК еще и потому, что может обнаруживаться при хронических холестатических заболеваниях печени.

Снижение содержания церулоплазмينا в сыворотке крови — еще один скрининговый тест на БВК [38]. У 90% пациентов БВК он снижается. У 15% пациентов с печеночной манифестацией болезни уровень церулоплазмينا остается в пределах нормальных значений, поскольку церулоплазмин является «реактантом острой фазы», и при выраженном воспалении в печени его синтез увеличивается. Поэтому сниженный уровень церулоплазмينا характерный, но не патогномоничный симптом БВК. Снижение уровня церулоплазмينا в динамике может быть обусловлено уменьшением активности воспалительного процесса в печени. Уровень церулоплазмينا также снижается по отношению к исходному при проведении медь-хелатирующей терапии. Повышение содержания церулоплазмينا (ложноотрицательный результат) может наблюдаться при выраженном воспалительном процессе в печени (синтез церулоплазмينا усиливается) и при обструкции желчных путей. У больных женщин, принимающих оральные контрацептивы, и беременных содержание церулоплазмينا в крови может быть нормальным или

повышенным. Повышение содержания церулоплазмينا в сыворотке крови может происходить также при некоторых редких заболеваниях, таких как болезнь Гентингтона, рассеянный склероз, подострый склерозирующий панэнцефалит, синдром Галлервордена—Шпатца. Содержание церулоплазмينا в крови может быть умеренно пониженным (ложноположительный результат) у 10—20% гетерозиготных носителей БВК, при циррозе печени другой этиологии, состояниях, связанных с низким содержанием сывороточного белка, при снижении его синтеза вследствие печеночной недостаточности, при нефротическом синдроме, при экссудативной энтеропатии, мальабсорбции, у детей в возрасте до 2 лет, при врожденной гипо- или ацерулоплазминемии, болезни Менкеса [35].

Содержание «общей» меди в сыворотке крови при БВК обычно снижено менее чем на 12 мкг/дл, однако в редких случаях может быть и нормальным.

Суточная экскреция меди с мочой в норме составляет менее 40 мкг/сут. У большинства больных с клиническими признаками БВК эти значения превышают 100 мкг/сут, а при фульминантной печеночной недостаточности составляют порядка 1 000 мкг/сут и более. На ранних стадиях БВК, при ее бессимптомном течении, у детей обычно регистрируют нормальные показатели экскреции меди с мочой. По Schoen суточная экскреция меди с мочой может повышаться при холестатических заболеваниях печени, особенно при первичном билиарном циррозе печени, хроническом активном гепатите, активном циррозе печени, нефротическом синдроме, контаминации медью извне. Исследование суточной экскреции меди с мочой в динамике может быть использовано для оценки эффективности проводимого лечения. В начале лечения экскреция меди значительно повышается, достигая уровня 2000—5000 мкг/сут. В дальнейшем на фоне адекватной терапии этот показатель должен находиться на уровне 200—500 мкг/сут.

Таким образом, почти у половины больных, манифестирующих печеночными признаками, диагноз не может быть установлен только на основании скрининговых тестов. Поэтому в сложных случаях должны применяться дополнительные исследования: определение нецерулоплазминовой меди сыворотки, D-пеницилламиновый тест, исследование содержания меди в биоптатах печени, генетические исследования [17].

Нецерулоплазминовая медь сыворотки вычисляется как разность между общим уровнем меди сыворотки и церулоплазминовой медью (в 1 мг церулоплазмينا содержится 0,047 мкг меди). Нормальные значения нецерулоплазминовой меди (меди, связанной с сывороточным альбумином, аминокислотами) составляют от 5 до 12 мкг/дл. До лечения у пациентов с БВК уровень нецерулоплазминовой меди значительно повышен и может составлять более 50 мкг/дл. При этом общий уровень меди сыворотки остается в пределах нормальных значений за счет снижения церулоплазминовой меди.

При проведении теста с D-пеницилламином необходимо исследовать мочу, собранную сразу после приема 500 мг препарата и через 12 ч [19]. У пациентов с БВК суточная экскреция меди будет повышаться более 1500 мкг/дл/сут. У здоровых людей значительного увеличения экскреции меди с мочой не наблюдается.

Диагностическое значение имеет количественное определение содержания меди в биоптатах печени.

Нормальное содержание меди в ткани печени составляет 15—55 мкг на 1 г сухого вещества ткани печени. У пациентов с БВК эти значения увеличены и колеблются от 250 до 3000 мкг/г. При обычном морфологическом исследовании печени специфические изменения не определяются.

Изменения в стандартных лабораторно-биохимических тестах при БВК неспецифичны. В общем анализе крови у пациентов с развившимся циррозом печени или печеночной недостаточностью можно выявить признаки гемолиза, тромбоцитопению, а при возникновении портальной гипертензии — признаки гиперспленизма. Повышается общий билирубин, активность АЛТ, АСТ, ГГТП, снижается содержание альбумина, мочевой кислоты, протромбиновый индекс. В терминальной стадии цирроза печени активность аминотрансфераз снижается из-за прогрессирующего снижения количества функционирующих гепатоцитов.

Говоря о роли генетических исследований, следует отметить, что использование современных ДНК-маркеров позволяет с высокой точностью установить диагноз БВК на любой стадии заболевания, в том числе и до появления клинических и биохимических изменений. Это позволяет своевременно приступить к превентивной терапии и предотвратить развитие необратимых изменений в организме. Однако генетическое исследование имеет определенные ограничения для скрининговой диагностики заболевания, в числе которых — высокая стоимость методики и значительная вариабельность мутаций гена АТР7В, кодирующего переносящую медь-АТФазу и ответственного за развитие БВК [16]. К тому же частота и характер мутаций в гене БВК существенно варьируют в различных популяциях [37]. Наиболее частой мутацией, приводящей к возникновению БВК в европейских популяциях, является точковая мутация в 14-м экзоне, приводящая к замене аминокислоты гистидина в положении 1069 на глутаминовую кислоту (His1069Gln) [30]. Эта мутация встречается у 38% российских пациентов, страдающих БВК. Второй по частоте мутацией у больных из российской популяции является однонуклеотидная делеция в 15-м экзоне (del.C3402), которая обнаруживается у 20% пациентов. В североамериканских популяциях второй по частоте мутацией является замена глицина на лизин в 1267-м положении (Gly1267Lys), вызывающая развитие заболевания в 10% семей французского, английского и немецкого происхождения [24]. Таким образом, БВК вызывается несколькими относительно частыми мутациями и множеством редких. В этой связи в настоящее время молекулярно-генетическое исследование проводится у детей, чьи близкие родственники страдают заболеванием, и когда стандартные тесты не дают однозначного ответа, подтверждающего или отрицающего диагноз БВК, а также у родителей, братьев и сестер больного [32]. Риск наличия болезни у сибсов пробанда составляет 25%. Комплексная ДНК-диагностика в семьях включает в себя поиск наиболее распространенных мутаций у больного и косвенную ДНК-диагностику для других детей той же супружеской пары. В случае если диагноз больному ребенку поставлен правильно, косвенная ДНК-диагностика позволяет определить, унаследовали ли другие дети в семье тот же патологический ген, что и больной ребенок. Обнаружение у больного распространенной мутации на одной из двух

гомологичных хромосом само по себе не позволяет со 100% достоверностью поставить диагноз, но при наличии характерных клинических и биохимических изменений является для врача весомым аргументом в пользу диагноза БВК. В случае если у больного найдены 2 разные мутации в гене или одна и та же мутация в гомозиготном состоянии, диагноз БВК подтверждается со 100% достоверностью. Таким образом, косвенная ДНК-диагностика в семье позволяет с вероятностью, близкой к 100%, поставить диагноз брату или сестре больного еще до проявления у них каких-либо биохимических и клинических изменений. При необходимости косвенная ДНК-диагностика может быть проведена еще до рождения ребенка, в том числе на ранних сроках беременности [3].

Возможны сложности диагностики бессимптомных гомозиготных и гетерозиготных носителей гена АТР7В, так как у 10—20% гетерозигот наблюдается снижение уровня церулоплазмينا и отклонение от нормы в обмене меди, и наоборот, при бессимптомном течении заболевания у гомозигот возможно отсутствие кольца Кайзера—Флейшера и гиперкупурии [5, 13, 25]. В таких случаях проводят анализ гаплотипов больного, его братьев и сестер. О гомозиготности свидетельствуют гепатомегалия, спленомегалия, сосудистые звездочки, небольшое повышение активности трансаминаз в сыворотке. Уровень церулоплазмينا в сыворотке обычно снижен. Биопсия печени с определением содержания меди позволяет подтвердить диагноз.

Если дефектный ген выявляется в гомозиготном состоянии, то проводят лечение медь-хелатирующими препаратами, которое может быть начато в возрасте 3 лет и старше [22]. Гомозигот лечат D-пеницилламином, даже если заболевание протекает бессимптомно. Гетерозиготам лечение не требуется [27]. По данным Ш. Шерлок, при наблюдении за 39 клинически здоровыми гомозиготами, получающими лечение, появления симптомов не отмечено, в то же время у нелеченых гомозигот развилась БВК, и часть из них умерли.

Лечение. Больным БВК назначают диету, направленную на уменьшение поступления меди в организм: исключаются продукты с высоким содержанием меди (орехи, шоколад, какао, грибы, горох, печень, ржаной хлеб, соевые продукты, морская рыба, раки), используется деионизированная вода, особенно если в питьевой воде содержание меди превышает 0,2 ppm.

Лекарственная терапия проводится на протяжении всей жизни с момента установления диагноза или выявления гомозиготного носительства дефектного гена [10]. Препаратом выбора и «золотым стандартом» в лечении БВК с 1955 г. является D-пеницилламин, образующий хелатные комплексы с медью, которые легко фильтруются через почечные клубочки и выделяются с мочой, а также индуцирующий перевод внутриклеточной меди в неактивное состояние [39]. Препарат рекомендуется принимать натощак (за 30 мин до еды), так как пища уменьшает его абсорбцию. Учитывая, что D-пеницилламин дает антипиродоксиновый эффект, к терапии необходимо добавлять пиридоксин в дозе 25 мг/сут внутрь. Недопустимы перерывы в лечении D-пеницилламином, превышающие несколько недель, так как рецидив заболевания обычно протекает с развитием острой печеночной недостаточности [14].

Схема лечения D-пеницилламином включает в себя начальную фазу и поддерживающую терапию. До начала лечения необходимо исследовать 24-часовую экскрецию меди с мочой. Начальная доза препарата составляет 250—500 мг в день. Затем дозу постепенно увеличивают до 1—2 г в день каждые 7 дней на 250 мг, пока экскреция меди с мочой не повысится до значений 2000—5000 мкг/сут. В течение первых 2 мес лечения каждые 2 нед, а далее ежемесячно в течение полугода контролируют клинический анализ крови (количество форменных элементов) и мочи (протеинурия). После достижения клинического улучшения, которое наступает в течение нескольких месяцев от начала лечения, и снижения экскреции меди с мочой до 500—1000 мкг/сут переходят на поддерживающую терапию (0,75—1,25 г/сут). Достоверные положительные изменения наступают не ранее чем через полгода от начала лечения, а основные симптомы исчезают через 1,5—2 года лечения. Уменьшение и полное исчезновение колец Кайзера—Флейшера у 80% больных происходит через 3—5 лет после начала лечения.

Терапия D-пеницилламином связана с высоким риском побочных эффектов, которые делятся на ранние (в начальной фазе лечения) и поздние (во время поддерживающей терапии) [14]. В течение первого месяца терапии у 20% больных наблюдается появление или ухудшение неврологической симптоматики. Это связано с мобилизацией меди из печени, повышением ее концентрации в ЦНС. Для купирования этих явлений необходимо временно снизить дозу D-пеницилламина до 250 мг/сут, а затем постепенно повышать ее до увеличения экскреции меди с мочой. Если неврологическая симптоматика продолжает ухудшаться, то D-пеницилламин заменяют другим медьхелатирующим препаратом (см. ниже). Ухудшение неврологической симптоматики в первые месяцы лечения необходимо дифференцировать с прогрессированием самого заболевания при применении низких доз D-пеницилламина. К ранним побочным эффектам относятся также реакции гиперчувствительности: лихорадка, кожный зуд, сыпь и лимфаденопатия. Эти симптомы проходят после временной отмены препарата. В последующем терапию D-пеницилламином возобновляют в дозе 250 мг/сут в комбинации с преднизолоном 20—30 мг/сут. В течение месяца дозу D-пеницилламина увеличивают, постепенно отменяя преднизолон.

Поздние побочные эффекты развиваются у 5—7% пациентов после года лечения. Наиболее частыми из них являются кожные изменения: пеницилламиновая дерматопатия, пемфигус, *acantosis nigricans* и др. У 3—5% больных развиваются аутоиммунные синдромы: волчаночный, синдром Гудпасчера, миастения. В этой связи пожизненная терапия D-пеницилламином требует постоянного врачебного наблюдения. При развитии осложнений, а также при появлении значительной протеинурии D-пеницилламин отменяют и назначают альтернативный метод лечения БВК (триентин, препараты цинка, молибдена). Кроме того, используются унитиол 5% по 5—10 мл ежедневно или через день, на курс 25—30 внутримышечных инъекций, повторные курсы через 2—3 мес, витамины В₁ и В₆, так как избыточное количество меди блокирует их активность, антиоксиданты-гепатопротекторы, α-липовая кислота.

Использование цинка при БВК основано на способности увеличивать синтез медьсвязывающих белков в эпителии тонкой кишки и в гепатоцитах. Это препятствует абсорбции меди из желудочно-кишечного тракта и обеспечивает ее перевод в нетоксичное состояние. Ежедневные дозы сульфата или ацетата цинка составляют 150 мг на 2—3 приема. Препарат назначают между приемами пищи. Целесообразно использование цинка у асимптомных больных на ранних стадиях заболевания и в качестве поддерживающей терапии у пациентов, которым предварительно проводилась терапия медьхелатирующими препаратами [9].

Триентин используется с 1969 г. как альтернативный медьхелатирующий препарат у пациентов, intolerантных к D-пеницилламину. При переходе на триентин большинство побочных эффектов D-пеницилламина исчезает [7]. Дозы триентина составляют 1—2 г в день, разделенных на 3 приема. Препарат принимают натощак. Наиболее тяжелым побочным эффектом является сидеробластная анемия.

Эффект тетратиомолибдата при БВК связан с образованием комплексов с медью в желудочно-кишечном тракте и сыворотке крови, что препятствует ее абсорбции и проникновению в ткани. Рассматривается как потенциально более эффективный хелатор меди, чем D-пеницилламин и триентин. В настоящее время имеются только ограниченные данные о клиническом использовании этого препарата [11]. Суточная доза составляет 120—200 мг. Из побочных эффектов описано угнетение костно-мозгового кровотока.

Лечение хелаторами меди во время беременности не должно прекращаться. Дозы D-пеницилламина, составляющие 0,75—1 г/сут, не представляют риска для плода [18, 26]. Если планируется кесарево сечение, то за 6 нед до родоразрешения и на весь срок до заживления послеоперационной раны дозу D-пеницилламина необходимо снизить до 250 мг/сут.

Показаниями к трансплантации печени при БВК являются печеночная недостаточность, ассоциированная с гемолизом и гиперурикемией; прогрессирование печеночной недостаточности, не поддающейся адекватной медикаментозной коррекции; в случае непереносимости препаратов — тяжелая портальная гипертензия, создающая риск осложнений и необратимая при консервативном лечении [15]. Показатели однолетней выживаемости после трансплантации составляют около 80% [28, 33].

В последние годы в зарубежной литературе обсуждается вопрос о возможности замещения в печени дефектного гена БВК нормальным. Однако ввиду значительных технических трудностей этот вопрос является пока предметом дискуссии.

В заключение следует отметить, что основным условием успешной терапии пациентов БВК является как можно более раннее ее начало и постоянный пожизненный характер. Приведенный клинический случай еще раз подчеркивает необходимость включения БВК в круг дифференциального диагноза заболеваний печени, особенно у больных молодого возраста с использованием максимально широкого спектра исследований.

БВК — одно из немногих наследственных заболеваний, при котором отмечен благоприятный прогноз в случае ранней диагностики и своевременного начала лечения, при этом продолжительность жизни больных не отличается от таковой в общей популяции. Прогноз

при поздней диагностике БВК всегда неблагоприятен, так как патогенетическая терапия D-пеницилламином, начатая на стадии цирроза печени, не вызывает обратного развития портальной гипертензии и гиперспленизма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Подымова, С.Д. Болезни печени / С.Д. Подымова. — М.: Медицина, 2005. — 768 с.
2. Шерлок, Ш. Заболевания печени и желчных путей: пер. с англ. / Ш. Шерлок, Дж. Дули; под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. — М.: ГЭОТАР Медицина, 1999. — 864 с.
3. Игнатова, Т.М. Ранняя диагностика болезни Вильсона—Коновалова: радикальное улучшение прогноза / Т.М. Игнатова // Врач. — 2004. — № 12. — С.36—39.
4. Коновалов, Н.В. Гепатоцеребральная дистрофия / Н.В. Коновалов. — М., 1960.
5. Ala, A. Wilson disease in septuagenarian siblings: Raising the bar for diagnosis / A. Ala, J. Borjigin, A. Rochwarger, M. Schilsky // Hepatology. — 2005. — Vol. 41. — P.668—670.
6. Aftab, A. Wilson's Disease / A. Aftab, A. Walker, K. Ashkan [et al.] // Lancet. — 2007. — Vol. 3, № 369. — P.397—408.
7. Askari, F.K. Treatment of Wilson's disease with zinc. XVIII. Initial treatment of the hepatic decompensation presentation with trientine and zinc / F.K. Askari, J. Greenson, R.D. Dick // J. Lab. Clin. Med. — 2003. — Vol. 142. — P. 385—390.
8. Brewer, G. Harrison's Principles of Internal Medicine. Band 2 // G. Brewer [et al.]. — New York, 2008. — S.2449—2552.
9. Brewer, G.J. Zinc acetate for the treatment of Wilson's disease / G.J. Brewer // Expert. Opin. Pharmacother. — 2001. — № 2. — P.1473—1477.
10. Brewer, G.J. Wilson's disease: clinical management and therapy / G.J. Brewer, F.K. Askari // Journal of Hepatology. — 2005. — Vol. 4, suppl. 1. — P.S13—S21.
11. Brewer, G.J. Treatment of Wilson disease with ammonium tetrathiomolybdate: III. Initial therapy in a total of 55 neurologically affected patients and follow-up with zinc therapy / G.J. Brewer, P. Hedera, K.J. Kluin [et al.] // Arch. Neurol. — 2003. — Vol. 60. — P.379—385.
12. Cox, D.W. Wilson disease. In: Feldman M., Friedman L.S., Brandt L.J. (eds.) Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management / D.W. Cox, E.A. Roberts. — 8 ed. — Philadelphia: W.B. Saunders, 2006. — Vol. 3.
13. Cullen, L.M. Genetic variation in the promoter and 5' UTR of the copper transporter, ATP7B, in patients with Wilson disease / L.M. Cullen, L. Prat, D.W. Cox // Clin. Genet. — 2003. — Vol. 64. — P.429—432.
14. Durand, F. Wilson's disease with severe hepatic insufficiency: beneficial effects of early administration of D-penicillamine / F. Durand, J. Bernuau, E. Giostra [et al.] // Gut. — 2001. — Vol. 48. — P. 849—852.
15. Emre, S. Orthotopic liver transplantation for Wilson's disease: a single-center experience / S. Emre, E.O. Atillasoy, S. Ozdemir // Transplantation. — 2001. — Vol. 72 — P.1232—1236.
16. Fatemi, N. Structural and functional insights of Wilson disease copper-transporting ATPase / N. Fatemi, B. Sarkar // J. Bioenerg. Biomembr. — 2002. — Vol. 34. — P.339—349.
17. Ferenci, P. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease / P. Ferenci, K. Caca, G. Loudianos [et al.] // Liver Int. — 2003. — Vol. 23. — P.139—142.
18. Furman, B. Wilson's disease in pregnancy: five successful consecutive pregnancies of the same woman / B. Furman, A. Bashiri, A. Wiznitzer [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. — 2001. — Vol. 96. — P.232—234.
19. Martins da Costa, C. Value of urinary copper excretion after penicillamine challenge in the diagnosis of Wilson's disease / C. Martins da Costa, D. Baldwin, B. Portmann [et al.] // Hepatology. — 1992. — Vol. 15. — P.609—615.
20. McIntyre, N. Hemolytic anemia in Wilson's disease / N. McIntyre, H.M. Clink, A.J. Levi [et al.] // New England Journal of Medicine. — 1967. — Vol. 23. — P.439—444.
21. Merle, U. Clinical presentation, diagnosis and long-term outcome of Wilson's disease: a cohort study / U. Merle, M. Schaefer, P. Ferenci, W. Stremmel // Gut. — 2007. — Vol. 56(1). — P.115—120.
22. Moller, L.B. Homozygosity for a gross partial gene deletion of the C-terminal end of ATP7B in a Wilson patient with hepatic and no neurological manifestations / L.B. Moller, P. Ott, C. Lund, N. Horn // Am. J. Med. Genet. — 2005. — Vol. 138. — P.340—343.
23. Nazer, H. Wilson disease: clinical presentation and use of prognostic index / H.Nazer, R.G. Ede, A.P. Mowat [et al.] // Gut. — 1986. — Vol. 27. — P.1377.
24. Panagiotakaki, E. Genotype-phenotype correlations for a wide spectrum of mutations in the Wilson disease gene (ATP7B) / E. Panagiotakaki, M. Tzetzis, N. Manolaki [et al.] // Am. J. Med. Genet. — 2004. — Vol. 131. — P.168—173.
25. Perri, R.E. Wilson Disease — keeping the bar for diagnosis raised / R.E. Perri, S.H. Hahn, M.J. Ferber, P.S. Kamath // Hepatology. — 2005. — Vol. 42. — P.974.
26. Pinter, R. Infant with severe penicillamine embryopathy born to a woman with Wilson disease / R. Pinter, W.A. Hogge, E. McPherson // Am. J. Med. Genet. — 2004. — Vol. 128. — P.294—298.
27. Roberts, E.A. A practice guideline on Wilson disease / E.A. Roberts, M.L. Schilsky // Hepatology. — 2003. — Vol. 37. — P.1475—1492.
28. Schilsky, M.L. Liver transplantation for Wilson's disease: indications and outcome / M.L. Schilsky, I.H. Scheinberg, I. Sternlieb // Hepatology. — 1994. — Vol. 19. — P.583—587.
29. Schoen, R.E. Clinical aspects of Wilson disease / R.E. Schoen, I. Sternlieb // Am. J. Gastroenterol. — 1990. — Vol. 85. — P.1456.
30. Stapelbroek, J.M. The H1069Q mutation in ATP7B is associated with late and neurologic presentation in Wilson disease: results of a meta-analysis / J.M. Stapelbroek, C.W. Bollen, J.K. van Amstel [et al.] // J. Hepatol. — 2004. — Vol. 41. — P.758—763.
31. Steindl, P. Wilson's disease in patients presenting with liver disease: a diagnostic challenge / P. Steindl, P. Ferenci, H.P. Dienes [et al.] // Gastroenterology. — 1997. — Vol. 113. — P.212—218.
32. Stuehler, B. Analysis of the human homologue of the canine copper toxicosis gene MURR1 in Wilson disease patients / B. Stuehler, J. Reichert, W. Stremmel, M. Schaefer // J. Mol. Med. — 2004. — Vol. 82. — P.629—634.
33. Sutcliffe, R.P. Liver transplantation for Wilson's disease: long-term results and quality-of-life assessment / R.P. Sutcliffe, D.D. Maguire, P. Muesan [et al.] // Transplantation. — 2003. — Vol. 75. — P.1003—1006.
34. Svetel, M. Dystonia in Wilson's disease / M. Svetel, D. Kozic, E. Stefanova [et al.] // Mov. Disord. — 2001. — Vol. 16. — P.719—723.
35. Tanzi, R.E. The Wilson disease gene is a copper transporting ATPase with homology to the Menkes disease gene / R.E. Tanzi, K. Petrukhin, I. Chernov [et al.] // Nat. Genet. — 1993. — Vol. 5. — P.344—350.
36. Tarnacka, B. Procreation ability in Wilson's disease / B. Tarnacka, M. Rodo, S. Cichy, A. Czlonkowska // Acta Neurol. Scand. — 2000. — Vol. 101. — P.395—398.
37. Thomas, G.R. The Wilson disease gene: spectrum of mutations and their consequences / G.R. Thomas, J.R. Forbes, E.A. Roberts [et al.] // Nat. Genet. — 1995. — Vol. 9. — P.210—217.
38. Walshe, J.M. Wilson's disease: the importance of measuring serum caeruloplasmin non-immunologically / J.M. Walshe // Ann. Clin. Biochem. — 2003. — Vol. 40. — P.115—121.
39. Walshe, J.M. The story of penicillamine: a difficult birth / J.M. Walshe // Mov. Disord. — 2003. — Vol. 18. — P.853—859.
40. Wilson, D.C. Severe hepatic Wilson's disease in preschool-aged children / D.C. Wilson, M.J. Phillips, D.W. Cox, E.A. Roberts // J. Pediatr. — 2000. — Vol. 137. — P.719—722.