

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования  
«Дальневосточный государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Вялова Надежда Викторовна

**Клинические и молекулярно-генетические особенности  
гепатолентикулярной дегенерации,  
оптимизация диагностики и динамического наблюдения**

3.1.24 – Неврология

Диссертация

на соискание учёной степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
д. м. н., доцент  
Проскокова Татьяна Николаевна

Хабаровск – 2021

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	11
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	44
2.1 Сбор информации о больных. Материалы исследования.....	44
2.2 Методы исследования .....	46
2.2.1 Лабораторные и инструментальные методы обследования.....	46
2.2.2 Молекулярно-генетический анализ .....	50
2.3 Статистический анализ.....	51
ГЛАВА 3. ТРУДНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ГЛД И ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ ИХ ПРЕОДОЛЕНИЯ .....	52
4.1 Эпидемиологическая характеристика ГЛД в Хабаровском крае .....	57
4.2 Варианты дебюта ГЛД.....	59
4.3 Психоневрологические проявления заболевания .....	69
4.4 Соматические проявления заболевания.....	85
4.5 Результаты лабораторных и инструментальных методов исследования больных ГЛД.....	89
ГЛАВА 5. СПЕКТР И ЧАСТОТА МУТАЦИЙ В ГЕНЕ <i>ATP7B</i> У БОЛЬНЫХ ГЛД.....	93
ГЛАВА 6. ЗНАЧЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ МУЛЬТИМОДАЛЬНЫХ ВЫЗВАННЫХ ПОТЕНЦИАЛОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА В НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ КАРТИНЕ ГЛД.....	97
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	106
ВЫВОДЫ.....	117
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	117

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	119
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	122
Приложение А.....	145
Приложение Б.....	148
Приложение В.....	150

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность проблемы

Гепатолентикулярная дегенерация (ГЛД, болезнь Вильсона – Коновалова (БВК)) – редкое наследственное прогрессирующее заболевание, характеризующееся избыточным накоплением в организме и токсическим воздействием меди. Болезнь сопровождается сочетанным поражением внутренних органов и структур головного мозга.

Постановлением Правительства Российской Федерации № 403 «О порядке ведения Федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности и его регионального сегмента» 26 апреля 2012 года БВК была занесена в перечень орфанных заболеваний.

Заболевание распространено повсеместно с различной частотой – 0,4 - 6,8:100 000 населения с неравномерным географическим и этническим распространением [163, 183]. В России распространенность заболевания 0,3 - 1,8:100 000 населения [23, 24, 34, 53, 113]. Заявленная частота, как правило, меньше реально существующей, так как болезнь в большинстве случаев не диагностируется [19, 51].

Заболевание обусловлено мутациями в гене *ATP7B*, локализованном на длинном плече 13 хромосомы [36, 113, 117, 152]. В настоящее время известно более 800 мутаций в гене *ATP7B* [13, 25, 37]. В России наиболее распространенной мутацией гена *ATP7B* является миссенс-мутация His1069Gln [33]. При определении приоритетных для скрининга мутаций в конкретном регионе необходимо принимать во внимание их частоту, характерную для данной популяции, так как спектр мутаций в гене *ATP7B* характеризуется выраженной межпопуляционной гетерогенностью, что позволит создать эффективные ДНК-системы диагностики заболевания.

Раннее выявление данного заболевания затруднено именно из-за его полиморфной клинической картины и неспецифичности выявляемых симптомов. Болезнь Вильсона – Коновалова – редкий пример наследственного нарушения, для которого разработаны высокоэффективные методы лечения, систематическое применение которых даже при появлении тяжелой неврологической симптоматики оказывает «драматический» эффект, вплоть до исчезновения всех симптомов или резкого их уменьшения.

Тем не менее, целый ряд клинических и молекулярно-генетических особенностей ГЛД изучен недостаточно. Поэтому детальное клиническое и молекулярно-генетическое изучение заболевания, его клинической трансформации на протяжении многих лет при оценке разных вариантов манифестации позволят повысить эффективность ранней диагностики (при необходимости, превентивной ДНК-диагностики). В свою очередь, ранняя и досимптоматическая идентификация болезни, своевременное терапевтическое вмешательство может предотвратить развитие непоправимого повреждения печени, головного мозга и других органов, улучшить качество жизни больных и прогноз заболевания, что определяет актуальность направления данной работы.

### **Цель исследования**

Оценка распространенности, генетической структуры, вариантов клинической манифестации и клинического полиморфизма гепатолентикулярной дегенерации для оптимизации диагностики и лечебно-профилактической помощи.

### **Задачи исследования**

1. Оценить варианты клинической манифестации ГЛД и распространенность заболевания в процессе сравнения первичной и окончательной его диагностики.
2. Оценить значимость используемых дифференциально-диагностических критериев и роль молекулярно-генетического исследования в диагностике ГЛД.
3. Определить частоту и характер мутаций гена *ATP7B* у больных ГЛД, указав на возможность использования полученных данных в диагностике заболевания.

4. Изучить особенности вызванных потенциалов (ВП) различных модальностей у больных ГЛД и их изменения на фоне медьэлиминирующей терапии в качестве возможных дополнительных диагностических и прогностических критериев.

5. На основе полученных данных разработать алгоритм диагностики ГЛД с учётом региональной специфики.

### **Научная новизна**

Проведено комплексное эпидемиологическое, клиническое и генетическое изучение ГЛД в отдельном регионе Российской Федерации. Проведена прямая ДНК-диагностика, изучены частота и спектр мутаций в гене *ATP7B*, определена мажорная мутация p.His1069Gln. Проведена оценка параметров комплексного мультимодального исследования ВП головного мозга на этапе диагностики заболевания и их динамики на фоне длительной патогенетической терапии. Рассмотрена возможность использования параметров акустических стволовых ВП с целью мониторинга эффективности проводимой терапии. Впервые доказано вовлечение в патологический процесс при ГЛД периферических образований слухового анализатора, что подтверждается снижением амплитуды I пика при регистрации акустических стволовых вызванных потенциалов (АСВП). Выявлено отсутствие положительной динамики показателей ЗВП и КВП (P300) у больных ГЛД с улучшением неврологической симптоматики на фоне многолетней медьэлиминирующей терапии, что может служить дополнительным маркером сохранности нарушений зрительной афферентации в кору головного мозга и косвенным признаком сохраняющегося когнитивного дефицита.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Результаты проведенного исследования позволяют проводить раннюю молекулярно-генетическую диагностику ГЛД, используя для молекулярно-генетического скрининга поиск мажорной мутации p.His1069Gln, что в свою очередь, сокращает экономические затраты, обеспечивает своевременную патогенетическую терапию, улучшает качество жизни больных и способствует их соматической и социальной реабилитации.

Результаты работы показали, что комплексное мультимодальное исследование ВП является важным дополнительным неинвазивным методом объективной оценки состояния нейрофизиологических процессов, выраженности поражения нервной системы у пациентов с ГЛД. Исследование ВП может быть использовано не только на этапе диагностики ГЛД, но и с целью контроля и оптимизации терапии.

### **Методология и методы исследования**

Методологической основой настоящего диссертационного исследования явились научные работы отечественных и зарубежных авторов, клинические рекомендации в области изучения гепатолентикулярной дегенерации. Работа является открытым клиническим исследованием. Объектом исследования явились 74 пациента с подозрением на болезнь Вильсона-Коновалова, у 20 из которых заболевание подтверждено молекулярно-генетическим исследованием. Все больные являлись жителями Хабаровского края. Обследование пациентов включало неврологический осмотр, лабораторные и инструментальные методы исследования. Были использованы ретроспективный и проспективный подходы к изучению материала. В работе применялись общенаучные методы оценки данных (наблюдение, описание, анализ, статистическая обработка) и частно-научные (клинический и инструментальный).

### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Клинические симптомы и результаты лабораторных и инструментальных методов исследования не могут служить четкими дифференциально-диагностическими критериями ГЛД, что диктует необходимость проведения молекулярно-генетического исследования в сложных дифференциально-диагностических случаях с целью своевременного назначения патогенетической терапии.

2. Наличие мажорной мутации p.His1069Gln в 14 экзоне, выявленной у 85% больных (у 65% в гомозиготном состоянии), позволяет использовать ее поиск как приоритетный для молекулярно-генетического скрининга при обследовании больных с ГЛД.

3. Поражение нервной системы при ГЛД не ограничивается структурами ЦНС, но предполагает и нарушение функционирования периферических образований нервной системы, в частности слухового анализатора, о чем свидетельствует снижение амплитуды I пика при регистрации АСВП. Позитивные изменения основных параметров АСВП на фоне патогенетической терапии, свидетельствующие об улучшении слуховой афферентации как на внутриволовном так и на периферическом уровнях, могут служить дополнительным критерием эффективности проводимого лечения.

4. Стойкие патологические изменения параметров зрительных и когнитивных вызванных потенциалов в процессе динамического наблюдения над пациентами свидетельствуют о грубых нарушениях функции зрительного анализатора и могут быть косвенными показателями сохраняющегося когнитивного дефицита даже на фоне длительной медьэлиминирующей терапии. Результаты исследований ВП можно использовать в качестве диагностических и прогностических критериев, в том числе на фоне длительного патогенетического лечения заболевания.

#### **Связь работы с научными программами, планами**

Диссертационная работа выполнена в рамках комплексной научной темы кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО ДВГМУ Минздрава России «Методы диагностики, лечения и профилактики наследственных заболеваний нервной системы в Хабаровском крае».

#### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.24 – «Неврология» (медицинские науки).

#### **Личный вклад автора**

Автор непосредственно участвовал в разработке цели и задач исследования, статистическом анализе полученных данных, организации и проведении клинического этапа исследования, обосновании выводов и практических рекомендаций. Автором лично проведен осмотр всех участников исследования, включая пациентов с ГЛД и членов их семей. Осмотр больных с ГЛД проводился в динамике на протяжении всего исследования. Автор самостоятельно проводил регистрацию



мультимодальных ВП головного мозга с последующей обработкой и анализом полученных данных. Автором детально изучена и проработана отечественная и зарубежная литература по теме исследования. Результаты исследования опубликованы в рецензируемых научных изданиях.

### **Апробация результатов работы**

Материалы диссертации были представлены и обсуждены на 70-й итоговой научной конференции молодых ученых и студентов Дальневосточного государственного медицинского университета «Актуальные вопросы современной медицины» (г. Хабаровск, 2013); региональном этапе всероссийского конкурса «Эстафета ВУЗовской науки – 2015» по Дальневосточному федеральному округу (научная платформа – Неврология) (г. Хабаровск, 2015); 72-й итоговой научной конференции молодых ученых и студентов Дальневосточного государственного медицинского университета с международным участием «Актуальные вопросы современной медицины» (г. Хабаровск, 2015); Международной научно-практической конференции «NGS в медицинской генетике» (г. Суздаль, 2017); IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Молекулярная диагностика 2017» (г. Москва, 2017); региональном этапе общероссийского конкурса «Эстафета ВУЗовской науки – 2018» по Дальневосточному федеральному округу (научная платформа – Неврология) (г. Хабаровск, 2018).

### **Внедрение в практику**

Результаты работы включены в учебную программу и используются в учебном процессе на кафедре неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО ДВГМУ Минздрава России; внедрены в клиническую практику неврологического отделения ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина», Дальневосточного центра клинической неврологии «НевроДом», ООО «Центр семейной медицины». По результатам работы издано учебно-методическое пособие для студентов, клинических ординаторов «Неврология. Гепатолентикулярная дегенерация. Трудности дифференциальной диагностики и ведения пациентов», утвержденное центральным методическим советом ДВГМУ (Хабаровск, 2021).

## **Публикации**

Материалы диссертационного исследования отражены в 14 печатных работах соискателя, в том числе 7 в ведущих рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки РФ для публикации основных научных результатов соискателей ученой степени кандидата медицинских наук, 2 из которых входит в международную базу цитирования данных SCOPUS.

## **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 143 страницах машинописного текста, содержит 11 таблиц, 16 рисунков; состоит из введения, обзора литературы, шести глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, указателя литературы (включает 230 наименований, из них 57 отечественных и 173 зарубежных источников), трех приложений.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Гепатолентикулярная дегенерация (болезнь Вильсона - Коновалова) – наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, связанное с нарушением метаболизма меди, избыточным ее накоплением в различных органах и тканях, что приводит к поражению внутренних органов и центральной нервной системы (ЦНС).

### Исторический очерк

Впервые сведения о заболевании появляются в 1883 г. в работах К. Westphal, который описал у пациентов крупноразмашистый тремор, характерный для поздних стадий рассеянного склероза. В 1898г. после появления работ А. Shtrumpell заболевание обозначено как псевдосклероз Вестфалья-Штрюмпеля, при этом ни у Вестфалья, ни у Штрюмпеля явных указаний на поражение печени не было [12, 29, 32, 161, 211].

В последующем В. Kayser (1902) и В. Fleischer (1903) представили сведения о наличии у таких больных кольца зеленовато-бурого цвета на периферии роговицы глаз, в результате накопления и отложения меди [12]. Этот симптом был обозначен, как «кольцо Кайзера-Флейшера».

В 1912 году Сэмюэль Вильсон привел полную клиническую и патоморфологическую характеристику заболевания, имеющего семейный характер, которое обозначил как «прогрессивная лентикулярная дегенерация». В своей статье автор акцентировал внимание на сочетание поражения чечевицеобразных ядер головного мозга с двух сторон и цирроза печени [161, 208]. В этом же году Hall объединил «прогрессивную лентикулярную дегенерацию» Вильсона и «псевдосклероз» Вестфалья-Штрюмпеля и назвал это заболевание «гепатолентикулярной дегенерацией» [12, 208].

Несомненно, важным этапом в изучении ГЛД явилось открытие возможности терапии с помощью хелатов. Димеркапрол (British anti-Lewisite - анти-люизит), созданный в Великобритании для помощи при отравлениях ипритом, стал первым

препаратом патогенетической терапии ГЛД [207]. В 1956 году Walshe был синтезирован Д-пеницилламин (Д-ПАМ), обладающий медьэлиминирующей способностью. Появление эффективного препарата для лечения данного заболевания оказалось событием, изменившим качество жизни больных. Заболевание стало курableльным [209]. Позже Уолш участвовал в разработке альтернативных медьэлиминирующих препаратов – триентина и тетрамолибдата [30].

В 1985 году Frydman удалось установить генетическую природу заболевания, картировав ген *ATP7B*, ответственный за развитие ГЛД, на длинном плече хромосомы 13 (13q14.3) [117]. В 1993г. исследователи из США (R.E. Tanzi et al.), Канады (P.C. Bull et al.) и Японии (Y. Yamaguchi et al.) одновременно доказали, что трансмембранный белок *АТФ-аза-Р-типа*, которая осуществляет транспорт меди в организме, кодируется геном *ATP7B* [64, 197, 120, 204, 229].

Огромна роль в изучении ГЛД в России величайшего отечественного ученого Николая Васильевича Коновалова. Он указал на поражение всех структур головного мозга, а не только чечевицеобразных ядер, описал ангиотоксическое и цитотоксические изменения и ввел термин «гепатоцеребральная дистрофия», являющийся наиболее точным обозначением заболевания. Николай Васильевич создал классификацию болезни, которая в полной мере отразила степень поражения структур головного мозга и диапазон различных клинических проявлений заболевания [29]. Труды Н.В. Коновалова были изложены в двух монографиях, последняя из которых в 1964 году удостоена Ленинской премии [51].

### **Эпидемиология заболевания**

Распространенность ГЛД в популяциях мира колеблется в широких пределах - 0,4 - 6,8:100 000 населения с неравномерным географическим и этническим распространением [163, 183]. Гетерозиготное носительство патологического гена достигает 1% в популяции с частотой 1:90 – 1:100. Ген полностью пенетрантен [163, 183]. Известно, что ГЛД чаще встречается в Японии (1,90 - 6,80:100 000), Китае (5,87:100 000), на острове Сардиния (3,36 на 100 000), в кровном родстве оказывается 54 % заболевших, а семейные случаи составляют 47% [104, 189, 201]. Реже заболевание встречается в Шотландии (0,40:100 000), Австралии (1,0

на 100 000) [13, 117]. По данным Olivarez и соавт. (2001), частота ГЛД в США в среднем 1 случай на 55 000 новорожденных [106]. В популяции Кореи, где БВК является одной из наиболее распространенных наследственных болезней обмена веществ, исследователем Lee Т. и соавт. (2017) выявлена распространенность 1,00:37 000 новорожденных [122]. В Белоруссии, по данным Дубовик С.В. и Гусиной Н.Б (2010), распространенность ГЛД составляет 1,00:18 000 [17]. В отдельных регионах и этнических группах имеет место повышение частоты заболевания, связанное с эффектом инбридинга [34]. В изолированных популяциях итальянского острова Сардиния и греческого острова Калимнос заболевание встречается с частотой 1,00:2707 и 1,00:740 новорожденных соответственно [162]. Ежегодная заболеваемость в странах Евросоюза около 12 000 случаев [1]. Исследования в регионах Центрального Казахстана выявили зоны пучковости, где распространенность доходила до 15,50:100 000 населения. Такие показатели авторы связывают с неблагоприятной экологической ситуацией, хроническим мутагенным воздействием тяжелых металлов и малых доз радиации [10, 13]. В нашей стране имеются эпидемиологические данные по отдельным регионам - распространенность составляет 0,30 - 1,86:100 000 населения [23, 24, 34, 53]. Более высокие цифры наблюдаются в республике Башкортостан, Кемеровской и Саратовской областях. По данным Магжановой А.Р. (2007), в Башкортостане распространенность ГЛД - 0,83:100 000 населения [113]. Высокую распространенность заболевания авторы объясняют, как улучшением диагностики, так и накоплением больных в популяции за счет увеличения продолжительности их жизни [33, 124]. Заявленная частота, как правило, меньше реально существующей, так как болезнь в большинстве случаев не диагностируется. Распространенность заболевания, на первый взгляд, не высока, но абсолютное число случаев достаточно значимо для орфанного заболевания.

Гепатоцеребральная дистрофия обнаруживается к 7 - 50 годам у лиц обоего пола. Описаны отдельные случаи заболевания в возрасте до 5 лет и старше 70 лет [9, 42, 102, 101, 112, 187].

### Генетические основы заболевания

В 1993 году исследовательские группы из США и Канады идентифицировали ген ГЛД, который получил название *ATP7B*: ATPase, Cu (2+)-Transporting Beta Polypeptide, расположенный на длинном плече 13-й хромосомы (локус 13q14) [36, 88, 117, 127, 176]. Ген *ATP7B* имеет достаточно сложную организацию, охватывая около 80 тысяч п.н. геномной ДНК. В его состав входят 21 экзон (длиной от 77 п.н. до 2355 п.н.) [58, 113, 152, 155, 204, 205]. Ген экспрессируется в клетках печени, мозга, почках, лимфоузлах. Мутации в гене *ATP7B* приводят к нарушению синтеза и функции трансмембранного белка АТФ-азы Р-типа длиной 1411 аминокислот, имеющего сложную мультидоменную структуру [128]. АТФ-аза Р-типа принадлежит к семейству катион-транспортирующих АТФ-аз. Кроме АТФ-связывающего домена в этот белок входят фосфатазный и фосфорилирующий домены. Фосфорилирование консервативного остатка аспарагиновой аминокислоты АТФ-аз Р-типа происходит при участии АТФ. АТФ-аза, обеспечивающая транспорт меди, участвует во внутриклеточном встраивании ее в апоцерулоплазмин в аппарате Гольджи и выведению избытка металла в составе медьсодержащих белков, включая церулоплазмин, клетками печени [15, 58, 138]. При ГЛД этот процесс нарушается, что приводит к увеличению концентрации «свободной» меди крови и накоплению ее в различных тканях и органах.

В настоящее время известно более 800 различных мутаций в гене *ATP7B* [13, 25, 37]. Ученые университета Альберты (Канада) создали огромную открытую базу мутаций. В базе представлены сведения о стране, где была описана мутация, тип мутации, последовательность нуклеотидов в патологическом участке гена, измененный белковый продукт [4, 135]. Мутации, характерные для России, отражены в данной базе в очень небольшом количестве. Миссенс-мутации наиболее часто встречаются в гене *ATP7B*. Реже обнаруживаются делеции, нонсенс, фреймшифт мутации, инсерции и мутации сайтов сплайсинга [25, 37]. Не все мутации при ГЛД являются экзонными, характерны также интронные и регуляторные мутации [196, 217]. В исследованиях сардинианских и средиземно-

морских популяций у больных ГЛД на 55 % хромосом при полном секвенировании экзонов не было выявлено мутаций [135, 217]. В связи с этим, обсуждается возможность иных причинных генов для ГЛД. Транспорт меди нарушается в результате мутации в трансмембранном домене АТФ-азы, а нарушение связывания АТФ – в АТФ-связывающем домене. Клинические проявления возможны при гомозиготном или компаунд-гетерозиготном носительстве мутаций, в большем проценте случаев больные являются компаунд-гетерозиготами [23]. Множественные вариации мутационных комбинаций у компаунд-гетерозигот имеют значение для выраженного фенотипического полиморфизма. «Горячими точками» гена *ATP7B* являются 2, 8, 14, 15, 16 и 18 экзоны. Анализ мутационного спектра в отдельных популяциях выявил, что распространенность той или иной мутации в гене *ATP7B* зависит от территориального ареала проживания [204, 214]. Частоту встречаемости мутаций и их спектр необходимо принимать во внимание при определении приоритетных для скрининга мутаций в конкретном регионе. Так в 1997 г. Японские исследователи описали четыре регуляторные мутации: делеция четырех пар оснований перед 5'-концом и три замены одного нуклеотида в гене *ATP7B* [201]. В Сардинии самой распространенной мутацией является del 1441-427 (66,5%) [201]. У европейцев в 10,0% случаев встречаются мутации в 8 экзоне (2299insC, G710S), 15 экзоне (3402delC), и 13 (R969Q). В Греции наиболее частыми оказались His1069Gln (35,0%) и Arg969Gln (12,0%) [121]. В Испании преобладает мутация Met645Arg (55,0% случаев) [23]. В Бразилии в 30,0 % случаев ГЛД определяется мутация 3402delC [216]. В странах Дальнего Востока (Корея, Китай, Тайвань, Япония) наиболее часто (35,0 – 40,0%) встречается замена гуанина на тимин в 2333 положении (p.Arg778Leu) в 8 экзоне гена *ATP7B* [150, 205]. В Индии отмечается различие спектра мутаций в зависимости от региона. В южной части преобладают те же мутации, что и в Китае [64]. Для северной части Индии характерны мутации Q125R, A1003T, I1102T [110]. В Великобритании 25,0% мутаций гена расположены в 8-ом экзоне [113]. Примером такой мутации является миссенс-мутация His1069Gln, приводящая к трансверсии С на А в 3207 основании и замене гистидина на глутамин в положении 1069

[113, 151]. Впервые данная мутация была описана в 1993 г. у 22,0% больных русского и 31,0% американского происхождения [51]. Частота встречаемости мутации His1069Gln в европейских и североамериканских популяциях достигает 50,0 – 80,0% случаев [151], в российской популяции данная мутация встречается несколько реже (30,0 – 40,0% случаев) [24, 143]. Историю возникновения общей мутации (p.His1069Gln) для европейской популяции можно рассматривать как одиночный и очень древний мутационный случай, учитывая одинаковый гаплотип по сцепленным с геном полиморфным ДНК-локусам у пациентов из разных стран Европы с данной мутацией [202]. При исследовании 80 пациентов болгарской этнической принадлежности частота мутации p.His1069Gln составила 58,8% [190]. Наиболее часто данная мутация встречается в соседствующих между собой странах восточно- и центральноевропейских странах: Польше (72,0%), Чехии (65,8%), Литве (69,2%), Латвии (52,5%), Беларуси (61,0%), Восточной Германии (63,0%) [38]. По результатам исследования в республике Башкортостан выявлено восемь различных мутаций в гене *ATP7B*. Мажорной явилась мутация p.His1069Gln, выявленная на 55,5% аллелей русского, 38,9% татарского, 44,4% башкирского и 83,3% чувашского происхождения [38]. По данным Овчинникова А.В. (2017), в Приморском крае данная мутация встречается в 18,1% случаев только в компаунд-гетерозиготном состоянии [40]. Данная мутация не была найдена в двух европейских изолятах – Сардинии и Сицилии, не встречается в Японии, Китае, Бразилии и Индии [190]. Выявление мажорных мутаций имеет значение для медико-генетического консультирования. Возможна разработка скрининговых программ для определенных этнических групп, которые позволят осуществлять прямую ДНК - диагностику, несмотря на сложную организацию гена.

Помимо частых мутаций, характерных для определенной этнической группы, существует спектр мутаций «de novo», который постоянно расширяется. Их роль в мутационном скрининге не так высока.

Многими авторами были выделены гено-фенотипические корреляции при болезни Вильсона [33, 147]. Имеющиеся в литературе данные о корреляции



между определенными мутациями и клинической картиной и прогнозом заболевания достаточно противоречивы. Манифестация болезни с печеночной симптоматикой связана с мутацией R778L по данным T. Okada и Y. Shiono [87, 130]. Другие китайские исследователи описали взаимосвязь низкого уровня церулоплазмينا и ранней манифестации болезни с этой же мутацией [189]. Мутация His1069Gln в гомозиготном состоянии коррелирует с более поздним дебютом заболевания и менее выраженным нарушением обмена меди [33], а наличие другой мутации 3402delC связано с явлением дисфагии у больных [128]. При носительстве мутации His1069Gln наблюдается тяжелое течение болезни и развитие осложнений в ответ на проведение лечения D-пеницилламином в виде тромбоцитопении [39]. Данный факт не подтверждается результатами исследований Bull P. и Thomas G. [203]. Vrbelova et. al, исследуя популяции Чехии и Словакии, также не выявила корреляцию между гомозиготностью His1069Gln, возрастном манифестации, клиническими и биохимическими проявлениями заболевания [146, 151]. Считается, что фенотипические проявления данной мутации зависят от взаимодействия генетических факторов и факторов внешней среды, характерных для конкретной популяции: природно-средовые факторы, инбредность, характер питания, присутствие генов-модификаторов.

В индийской популяции установлено, что особенности клинической картины зависят не только от аллельной гетерогенности, так как различный возраст манифестации, значительные отличия клинических симптомов отмечались в семьях у больных, имевших два одинаковых мутантных аллеля гена *ATP7B* [87].

Сопоставление спектра мутаций, характерных для определенной этнической популяции, с распространенностью заболевания, особенностями клинического течения, эффективностью проводимой все более расширяют интерес к изучению молекулярно-генетических аспектов ГЛД. Доступность генетических методов исследования поможет решить вопросы своевременной диагностики заболевания в сложных случаях, проведения профилактических исследований и назначения превентивной терапии у членов семьи пробанда [13, 33, 128, 147].

## Патогенез ГЛД

Медь является важным микроэлементом в организме. Она входит в состав ферментов: цитохромоксидазы, тирозиназы, супероксиддисмутазы, допамин- $\alpha$ -гидроксилазы, лизилоксидазы, принимающих участие в различных процессах окислительного метаболизма (дыхание, синтез нейротрансмиттеров, антиоксидантные процессы, обмен железа). Важен баланс между поступлением меди в организм и ее экскрецией [20, 53, 199]. У человека известны четыре генетических заболевания, связанные с нарушением гомеостаза меди в организме. Избыточное ее накопление приводит к развитию идиопатического медного токсикоза (индийского детского цирроза) и ГЛД, а недостаток меди является причиной болезни Менкеса и затыльно-рогового синдрома [20, 53].

Медь, поступившая с пищей, транспортируется в начальные отделы тонкого кишечника, где 40-75% меди связывается с мелкомолекулярным белком металлотронеином и экскретируется со стулом. Оставшиеся 25-60 % меди, связавшись с крупномолекулярными белками, поступает в систему воротной вены с участием фермента АТФ-азы 7А. Из портального кровотока при участии аминокислот и белков медь попадает в печень, которая является центральным регулятором ее гомеостаза. Регуляция выведения меди в желчь в зависимости от ее концентрации в гепатоците осуществляется АТФ-азой 7В, которая обеспечивает транспорт ионов меди из крови в желчь, из головного мозга в кровь и участвует в образовании из апоцерулоплазмина голоцерулоплазмина [78]. При повышении концентрации меди в цитоплазме гепатоцита АТФ-аза 7В перемещается из комплекса Гольджи в лизосомы возле канальцевой мембраны. Медь накапливается внутри лизосом, снижается ее концентрация в цитоплазме, и АТФ-аза возвращается в комплекс Гольджи, а медь экскретируется из лизосом в желчь; так обеспечивается постоянство внутриклеточной концентрации меди [134].

Выявлен еще один белок, участвующий в транспорте меди и находящийся в гепатоцитах, расположенных вокруг центральных вен – антиоксидантный протеин (АТОХ1). Этот белок служит донором атомов меди для АТФ-азы и влияет на ее активность [26].

АТФ-аза 7В расположена не непосредственно на канальцевой мембране, а возле нее. Предположено наличие других транспортных белков, участвующих в переносе меди из лизосомы в желчный каналец Murr1 и MRP2 [78, 145]. Транспорт меди внутри гепатоцита представлен на рисунке 1.

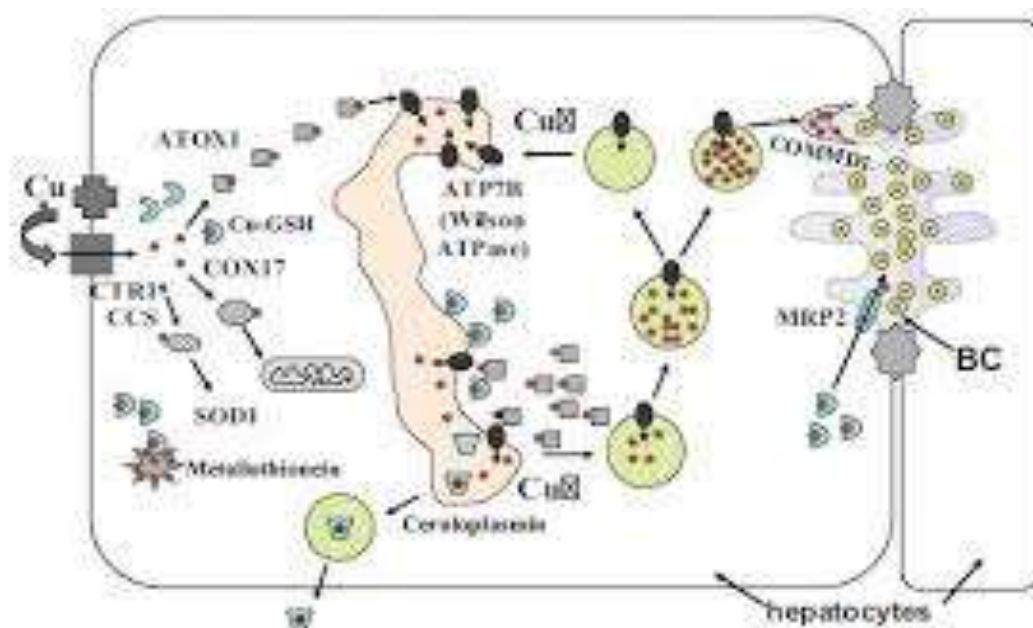


Рисунок 1 – Транспорт меди внутри гепатоцита

Медь плазмы в 95 % находится в связанном с церулоплазмином состоянии. Церулоплазмин – это медьзависимый гликопротеин, относящийся к семейству ферроксидаз. Описано участие церулоплазмينا в нейтрализации свободных радикалов. Он синтезируется в печени и может связывать до шести атомов меди, превращаясь при этом в голоцерулоплазмин. Белок, не связанный с медью, называется апоцерулоплазмин. При ГЛД нарушается процесс связывания меди с церулоплазмином в печени. В результате чего увеличивается уровень белка апоцерулоплазмينا, время циркуляции которого в плазме резко снижено. Диагностические методы выявляют низкий уровень церулоплазмينا при ГЛД [78,134].

Патогенные эффекты избытка меди в клетке связаны с активацией свободно-радикального окисления, повреждением мембраны клеточных органелл, микротрубочек, молекулы ДНК. В патологический процесс вовлекаются белки и ферменты клетки. Точная клеточная мишень, на которую воздействует избыток меди, до

настоящего времени не определена. На первых стадиях патологического процесса повреждается эндоплазматический ретикулум, митохондрии, ядрышки, пероксисомы. В митохондриях угнетается ферментативная активность, вследствие чего активируется процесс перекисного окисления липидов. При прогрессировании патологических изменений происходит гибель гепатоцитов, развивается воспаление, фиброз, пролиферация желчных протоков, что в конечном итоге приводит к развитию цирроза. Повреждение перегруженных медью гепатоцитов ведет к повышению уровня свободной меди в сыворотке крови. Соответственно повышается экскреция металла с мочой и происходит ее накопление в тканях и органах: печени, головном мозге, селезенке, роговице и хрусталике глаза, почках и других органах [26, 78, 145].

### **Клиническая картина**

Клиническая картина ГЛД характеризуется большим полиморфизмом симптомов и гетерогенностью клинических проявлений. Значимые фенотипические различия проявления заболевания описаны у родных сиблингов, в том числе у монозиготных близнецов [92, 135]. Нарушения обмена меди, обусловленные генетическим дефектом, имеют место уже с рождения. В детском и раннем подростковом возрасте заболевание протекает, как правило, асимптомно, субклинически, но в органах уже формируются изменения, которые можно выявить при детальном обследовании. Чаще всего заболевание дебютирует в возрасте от 5-7 лет до 35 лет [187]. В литературе встречается описание случая дебюта заболевания у ребенка в возрасте восьми месяцев в результате выявления высокого уровня трансаминаз в сыворотке крови [215]. Также случаи раннего дебюта ГЛД описаны у ребенка в 3-х летнем возрасте с исходом в цирроз печени и случай фульминантной печеночной недостаточности у ребенка пяти лет [102, 62, 101, 67]. Самый поздний дебют ГЛД описан в возрастном диапазоне от 55 до 72 лет [2, 9, 42, 47, 93, 95, 113, 112, 175, 213, 222, 225].

В начале развития заболевания накопление меди происходит в печени, что является причиной развития гепатита, цирроза печени или фульминантной пече-

ночной недостаточности [57]. Клинические проявления поражения печени являются самым частым дебютом заболевания и отмечаются в 40-50% случаев. В дальнейшем накопление меди затрагивает и другие органы. Больше всего страдают головной мозг, почки и роговица глаз. Неврологическая манифестация встречается в 35%, а психическая в 10% случаев. У 12-15% болезнь начинается с гематологических синдромов или эндокринных расстройств, в 1% с почечной симптоматики [53, 59, 74, 96, 111, 157, 172, 198, 200, 210].

### Поражение печени

Поражению печени при ГЛД было описано одним из первых проявлений в ходе изучения этого заболевания. По причине отсутствия патогенетической терапии в тот период и высокой летальности этих больных практически в 100 % случаев на аутопсии был диагностирован цирроз печени [29, 32]. В последующем установлено, что клинические проявления поражения печени у больных ГЛД разнообразны: бессимптомное течение с небольшими биохимическими отклонениями либо с гепато- и/или спленомегалией, острый или хронически протекающий «вильсоновский» гепатит с переменными биохимическими показателями, цирроз со всеми возможными осложнениями, фульминантная форма гепатита [47, 51, 56, 59, 114, 219]. По результатам исследования А.Т. Егоровой с соавт. (2014) у 7 % пациентов гепатологических стационаров диагностируется ГЛД [11]. Манифестация болезни возможна клиническими проявлениями портальной гипертензии (отеки, асцит, варикозно-расширенные вены пищевода). Данный тип манифестации характерен для пациентов молодого возраста [20, 21, 183, 219].

В случае манифестации заболевания с остро развившейся желтухи, астенического синдрома, анорексии при измененных печеночных тестах нередко предполагается инфекционный генез болезни. Острый гепатит при ГЛД протекает, как и другие формы острых гепатитов; после периода обострения может наступить временное клиническое и биохимическое улучшение. После мнимого выздоровления печеночные пробы, как правило, остаются измененными. Вышеописанная картина заболевания отмечается чаще в детском возрасте [88, 176].

Диагностика заболевания также затруднена, если болезнь начинается с признаков хронического гепатита; при этом ставится диагноз хронического вирусного или аутоиммунного гепатита. На начальных этапах болезни неврологические симптомы и кольца Кайзера-Флейшера могут еще не выявляться. Уровень церулоплазмина крови может быть нормальным, учитывая активное воспаление в ткани печени. Поражение печени в начале заболевания может быть латентным. Биохимические показатели функции печени в течение длительного времени могут оставаться в пределах нормы, либо выявляется умеренная гипераминотрансфераземия. Морфологические изменения в печени характерны для цирроза, жировой дистрофии, фиброза печени, хронического гепатита [197, 204, 120]. При прогрессировании процесса важным признаком хронического гепатита при ГЛД является относительно умеренное (не превышающее 2-х кратный уровень) повышение активности биохимических маркеров цитолиза, билирубина, сочетающееся с наличием выраженных гепатоцеллюлярных некрозов при морфологическом исследовании биоптатов печени [123]. У 50% процентов пациентов неврологические проявления и кольца Кайзера-Флейшера могут отсутствовать, что значительно затрудняет диагностику [82]. Картина хронического гепатита при ГЛД может сочетаться с повышением неспецифических аутоантител и иммуноглобулинов, что может напоминать картину аутоиммунного гепатита [176, 182, 224].

Фульминантная печеночная недостаточность (ФПН) - самый неблагоприятный вариант манифестации болезни Вильсона. Смертность при этом состоянии может достигать 95% [19, 48, 193]. Триггерным фактором для развития ФПН может служить интоксикация, инфекционное заболевание. Sallie R. с соавторами описали случай фульминантной печеночной недостаточности у 6-летней девочки с ГЛД на фоне острого вирусного гепатита [49]. При ФПН происходит разрушение и без того перегруженных медью гепатоцитов и выделение большого количества меди в кровь. При лабораторном исследовании обнаруживается высокий уровень меди сыворотки крови и мочи. Медь разрушает мембраны эритроцитов, что приводит к внутрисосудистому гемолизу со снижением уровня гемоглобина [84, 192, 224].

Дифференциальная диагностика ФПН при ГЛД от других причин непрямого, особенно при отсутствии анамнестических сведений о поражении ЦНС и печени. Установлены диагностически значимые лабораторные критерии, указывающие на фульминантный Вильсоновский гепатит являются: низкая активность сывороточных трансаминаз и щелочной фосфатазы, нехарактерная для фульминантного гепатита при других причинах; гипербилирубинемия; нарушение метаболизма меди с высокой экскрецией меди с мочой; картина острого внутрисосудистого гемолиза с Кумбс-негативной гемолитической анемией; коагулопатия; прогрессирующая печеночноклеточная и почечная недостаточность. Коэффициент Де Ритиса (АСТ/АЛТ) при ФПН составляет больше 4, а отношение щелочная фосфатаза/билирубин менее 2 [19, 48, 84, 19803]. По данным ряда исследователей эта форма ГЛД характерна для женщин и встречается у них в четыре раза чаще, чем у мужчин [97].

При фульминантном течении гистологически чаще всего выявляется цирроз печени. В меньшем проценте случаев на фоне формирующегося фиброза может быть выявлена морфологическая картина острого фульминантного гепатита в виде массивного некроза гепатоцитов [50, 105, 173, 182, 192].

При ФПН терапия медь-элиминирующими препаратами не показана, так как это может увеличить и без того огромную концентрацию меди в крови. В настоящее время для лечения этого состояния используют методы экстракорпоральной гемокоррекции (плазмаферез, гемофильтрация, перитонеальный диализ). При неэффективности терапии единственным альтернативным методом лечения является ортотопическая трансплантация печени [79, 89, 94, 116, 118, 136, 137].

Еще одним вариантом поражения печени при ГЛД является цирроз. Клиническая картина и биохимические изменения при этом не отличаются в целом от циррозов другой этиологии. Некоторые характерные критерии цирроза печени при ГЛД все же существуют. На фоне сниженной белково-синтетической функции печени развивается значительно выраженный отечно-асцитический синдром. Другие признаки портальной гипертензии, такие как спленомегалия, варикозно расшире-

ные вены пищевода имеют менее выраженное клиническое проявление. При обследовании больных в возрасте до 35 лет с криптогенным циррозом в 5% случаев выявлена ГЛД [183, 219].

При ГЛД на фоне частых эпизодов гемолиза возможно образование конкрементов в желчном пузыре. Конкременты образованы солями билирубина и холестерина [184].

Морфологические изменения ткани печени при ГЛД не патогномичны. В начале заболевания появляются признаки жировой инфильтрации гепатоцитов, гликогеновой дегенерации ядер и фокальный гепатоцеллюлярный некроз [98]. Жировая инфильтрация и воспалительные проявления связаны с активацией процессов перекисного окисления липидов и оксидантного стресса вследствие накопления меди в гепатоцитах [105]. По мере прогрессирования процесса формируется фиброз, а затем цирроз печени. В большинстве случаев описан крупноузловой цирроз; мелкоузловой цирроз встречается реже [50, 105, 176, 182, 192].

На первых стадиях заболевания при окрашивании ткани печени рубеоновой кислотой и радомином как правило не удается выявить характерное окрашивание из-за диффузного распределения меди в гепатоцитах. Положительный тест можно получить только при окрашивании орсеином в половине случаев [125].

Ультраструктурные изменения в митохондриях могут опережать изменения, выявляемые в световом микроскопе. Митохондриальные изменения включают в себя: наличие вакуолизированных и кристаллических включений, расширение межгребешкового пространства, увеличение плотности матрикса, прилипание наружной и внутренней мембраны, изменение размеров и формы этих органелл. При длительной медьэлиминирующей терапии вышеперечисленные изменения в митохондриях исчезают [133].

#### Неврологические проявления

Манифестация заболевания с неврологической симптоматики характерна для более старшей возрастной группы [46, 47, 50]. Однако, ряд исследователей указывают на преобладание неврологических форм проявления болезни у лиц в возрастной группе 10-20 лет над печеночными проявлениями [19, 139]. Ранние проявления



клиники поражения нервной системы свидетельствуют о более тяжелом прогнозе течения заболевания [186, 188].

Неврологическую симптоматику ГЛД подробно описал отечественный ученый Н. В. Коновалов. Он разработал классификацию болезни, в которой обозначил 5 клинических форм. К неврологическим формам относятся: ригидно-аритмогиперкинетическая (ранняя), дрожательная (поздняя), экстрапирамидно-корковая, дрожательно-ригидная. Одна форма - абдоминальная, для которой характерно поражение висцеральных органов [29].

Неврологические симптомы у больных ГЛД представлены экстрапирамидными и мозжечковыми нарушениями. Первые проявления болезни возможны в виде микрографии и невозможности выполнять точные координаторные пробы с последующим развитием тремора. Тремор, возникнув как мелкоамплитудный, по мере прогрессирования заболевания может усиливаться и становиться крупноразмашистым с выраженным интенционным компонентом, по образному сравнению Н. В. Коновалова, в виде «трепетания крыльев птиц» [29, 32]. В литературе описан случай эссенциального тремора у родственников больного ГЛД, которые являлись гетерозиготами по мутации гена *ATP 7B* [219]. Характерны ригидность мышц, гипертонус экстензоров ног, приводящий к изменению походки, дисфагия и дизартрия, писчий спазм, гипомимия, гипокинезия, атаксия [29, 32, 70, 116, 123]. Причиной нарушения речи и глотания может служить не только псевдобульбарного синдром, но и дистония в соответствующих группах мышц. Нечеткость и монотонность речи при отсутствии патогенетической терапии может прогрессировать до полной анартрии [29, 32, 53, 63, 70]. У 6% больных отмечаются генерализованные и парциальные эпилептические припадки. Описан случай дебюта ГЛД у подростка 17 лет с транзиторного гемипареза и энцефалопатии [56]. Гиперсаливация отмечается достаточно часто за счет дистонического напряжения оромандибулярной мускулатуры. Гримасничанье, открытая нижняя челюсть, слюнотечение и ретракция губ являются характерными проявлениями болезни. Дистония может быть локальной или вовлекать все части тела с формированием контрактур [63, 70].

Вегетативная нервная система в отдельных случаях болезни также вовлекается в патологический процесс. Клинически это может проявляться дисфункцией кишечника, мочевого пузыря, гипогликемией без патологии поджелудочной железы, отечным синдромом на нижних конечностях, изменениями в массе тела, колебаниями артериального давления [57].

При отсутствии специфической патогенетической терапии и наличия неврологических симптомов летальный исход может наступить через 5-15 лет от начала клинических проявлений заболевания. Причиной смерти могут служить желудочно-кишечные кровотечения, как проявление портальной гипертензии, осложняющиеся тромбоцитопенией, либо присоединение интеркуррентных инфекций. Во время начатая медегонная терапия позволяет купировать неврологическую симптоматику практически в 100 % случаев [53, 163].

#### Психические проявления

При наличии психических отклонений в дебюте заболевания своевременная диагностика ГЛД не проста [163, 167]. Психические симптомы достаточно разнообразны, выраженность их проявлений зависит от возраста дебюта и степени прогрессирования заболевания [170, 171]. При манифестации болезни в детском возрасте происходит задержка или остановка психического развития. У более чем половины больных отмечаются трудности при концентрации и удержании внимания. Lin и соавторы описали случай заболевания у ребенка, который получал терапию по поводу «синдрома гиперактивности с дефицитом внимания», печеночные проявления болезни при этом отсутствовали [169, 185]. При более позднем начале заболевания развивается слабоумие, выражающееся обеднением психических процессов и потерей приобретённых знаний. Особенности деменции при ГЛД описаны рядом исследователей и характеризуются проявлениями брадифрени и подкорковой деменции на первых этапах заболевания [168, 218]. Развитие слабоумия у этих больных характеризуется обеднением психических процессов, резким снижением активного внимания, выраженными трудностями в усвоении нового материала, скудным словарным запасом, узким кругозором, проблемами в решении логиче-

ских задач [171]. Низкая психическая активность, замедленность психических процессов сочетаются с сохранными возможностями к запоминанию и памятью на прошлые события [12, 209]. Раздражительность и агрессивность, присущие началу болезни с течением времени заменяются развитием деменции, сопровождающейся эмоциональной тупостью и эйфорией. Для этой стадии ГЛД характерны насильственный плач и смех, оральные и хватательные автоматизмы [32, 100, 171]. Психопатоподобные проявления, описанные рядом авторов, проявляются конфликтностью, расторможенностью низших влечений, гневливостью, хвастовством, патологическим фантазированием, импульсивностью, склонность к антисоциальным поступкам [71, 171]. Аффективные расстройства характерны для этапа манифестации заболевания. К. Wilson (1912) описал у наблюдавшихся им пациентов плаксивость, эмоциональную лабильность, склонность к депрессии. В работах других авторов указывается на склонность к суицидальному поведению [20, 85]. С течением заболевания начинает преобладать эмоциональная тупость, эйфория, описаны случаи с выраженной аффективной лабильностью, фазными расстройствами настроения, которые могут быть проявлением маниакального или депрессивного симптомокомплекса [66, 72].

При ГЛД описываются также психотические формы: транзиторные и подострые параноидные психозы, галлюцинации, парафрения, бредовые и депрессивно-параноидные состояния, длительные шизофреноподобные состояния, имитирующие шизофрению. Нередко таким больным в психиатрических клиниках ставится диагноз шизофрении, что влечёт за собой длительные курсы терапии психотропными препаратами, которые являются потенциально токсичными, не действуют на основную причину развития заболевания и вызывают нарастание симптоматики [66, 100].

Патологоанатомическая основа неврологических и психических симптомов сводится к активации процессов перекисного окисления с последующим лизисом нейронов.

Основное значение в повреждении мозговой ткани имеют цитотоксический и ангиотоксический механизмы. Цитотоксический механизм связан с накоплением

меди в клетках базальных ганглиев и, как следствие, развивающейся дегенерацией мозговой ткани в виде ее сморщивания, образования микрополостей, кист. В результате ангиотоксического механизма развивается характерный для ГЛД «status spongiosus», характеризующийся атонией мелких сосудов и капилляров, приводящей к периваскулярному отеку, стазам и мелким кровоизлияниям с последующей гибелью мозговой ткани [12]. Описанные изменения в ткани мозга легли в основу названия болезни - «гепатоцеребральная дистрофия», данного Коноваловым Н. В. (1960) [29].

В настоящее время кроме токсического влияния меди в патогенезе поражения головного мозга большая роль отводится аутоантителам к нейроспецифическим антигенам ЦНС. Впервые об этом говорится в работе Ганнушкиной И. В., исследовавшей иммунные показатели у больных ГЛД [28]. Группе других исследователей удалось выявить белки, к которым происходит выработка антител: Hbmp1 и Hbmp2 [52, 55]. С учетом повышенной проницаемости гематоэнцефалического барьера и нарушений антиоксидантной защиты аутоантитела могут активно проникать в ткань мозга и стимулировать дальнейшее развитие процессов дегенерации и прогрессирование заболевания.

#### Поражение других органов при болезни Вильсона

Одной из масок «вильсоновского» гепатита является гемолитический криз. Болезнь может дебютировать в виде гемолитического криза, что во многих случаях затрудняет диагностику из-за отсутствия настороженности врачей относительно ГЛД. Также гемолитический криз может осложнять течение фульминантного гепатита [135, 200].

Поражению печени может предшествовать развитие моно- или панцитопенического синдрома (лейкопения, тромбоцитопения, анемия) на фоне гиперспленизма. Снижается синтез протромбина, фибриногена, других факторов свертывания, что приводит к развитию геморрагического синдрома [54, 176].

Вопросы характера поражения почек при ГЛД продолжают дискутироваться.

По мнению некоторых авторов, гиперкупрурия не является проявлением почечной дисфункции при ГЛД [44]. Однако, по мере накопления меди в организме

включается механизм ее элиминации через почки, что может приводить к нарушению функции органа [43, 83]. Лабораторные и клинические симптомы поражения почек при ГЛД достаточно разнообразны от легких нарушений функции канальцев в виде глюкозурии, фосфатурии, протеинурии, не превышающей 1 г/л, урикозурии до тяжелых туболопатий с развитием синдрома Фанкони, проявляющегося выраженной протеинурией, глюкозурией, анемией, электролитными нарушениями. Образование конкрементов в почках вследствие проксимальной канальцевой дисфункции является одним из проявлений ГЛД [154]. Нарушение обмена фосфора и кальция в организме влечет за собой развитие остеопороза, деформирующего артроза крупных суставов, нарушение минерального обмена костной ткани, патологические переломы костей. Артралгии и оссалгии могут являться неспецифическими проявлениями болезни без характерных нарушений в минеральном обмене организма [43, 83].

На изменение кальциевого обмена в организме оказывает влияние нарушение функции паращитовидных и щитовидной желез, что может также приводить к клиническим проявлениям гипотиреоза. В некоторых случаях эндокринопатии проявляются ожирением, сопровождающимся появлением на коже стрий, очагов экземы, себореи. Акромегалия, увеличение роста либо его отставание развиваются в следствие нарушения выработки соматотропного гормона гипофиза [7, 8, 122]. Описан случай сочетания ГЛД с дефицитом соматотропного гормона в детском возрасте [103, 221]. Накопление меди в яичниках у женщин приводит к нарушению их функции в виде дис-, гипо-, аменореи, вследствие чего развивается бесплодие. Нарушается течение беременности. Описаны случаи спонтанных аборт, мертворождения [51]. При адекватной патогенетической терапии, стабилизации состояния, отсутствии признаков декомпенсации цирроза печени можно рассматривать вопрос о планировании беременности. Развивающийся плод забирает большое количество меди из организма матери, что позволяет снизить дозировку медьэлиминирующих препаратов. В настоящее время рекомендована терапия беременных, больных ГЛД препаратами цинка, чтобы избежать токсического влияния Д-пенициламина (Д-ПАМ) на плод [11, 22, 141]. У мужчин описаны гинекомастия, бесплодие [11, 23].

При накоплении меди в сердечной мышце развивается кардиомиопатия. Нарушения сердечной деятельности могут проявляться в виде желудочковой фибрилляции, дисфункции синусового узла, синоатриальной, атриовентрикулярной блокаде, аритмии, внезапной сердечной смерти. По результатам ЭКГ можно выявить желудочковую гипертрофию, депрессию сегмента ST, инверсию зубца T [65].

Достаточно полиморфные клинические проявления заболевания у различных больных, вовлечение в патологический процесс многих органов и систем организма затрудняют своевременную диагностику болезни.

С целью определения тяжести состояния больных с ГЛД предложена шкала Н. П. Гольдштейна в модификации В.В. Полещука. В соответствии со шкалой степени поражения в зависимости от количества баллов, следующие: легкая (до 10 баллов), средней тяжести (11-24 балла), тяжелая (от 25 баллов). (Приложение А).

### Диагностика ГЛД

Диагностика болезни Вильсона проводится на основании данных клинического обследования, семейного анамнеза, результатов лабораторного обследования и молекулярно-генетического анализа.

Важными диагностическими критериями являются: наличие колец Кайзера-Флейшера; показатели медного обмена в организме: суточная экскреция меди с мочой, церулоплазмин сыворотки (ЦП), медь сыворотки (общая и свободная), концентрация меди в ткани печени; выявление мутаций в гене *ATP 7B* при молекулярно-генетическом исследовании [174].

#### Церулоплазмин сыворотки

Для болезни Вильсона характерным является снижение уровня церулоплазмينا.

Существуют различные лабораторные методы измерения церулоплазмينا сыворотки: ферментные, радиоиммунный анализ, радиальная иммунодиффузия, иммунотурбодиметрия). При применении радиоиммунных методов уровень церулоплазмينا может быть завышен, так как эти методы не различают голоцерулоплазмин и апоцерулоплазмин и выявляют общий уровень церулоплазмينا [31, 35]. Энзиматический (ферментный метод) основывается на медь-зависимой оксидазной активности и

определяет только голоцерулоплазмин (связанный с атомами меди). В настоящее время чаще используется ферментный метод, концентрация ЦП, измеренная этим методом, составляет в норме 150-480 мг/л (15-40 мг/дл) [53].

Одного показателя сниженного уровня ЦП недостаточно для диагностики, так как возможны «ложноположительные» и «ложноотрицательные» результаты. У 15-30% больных ГЛД уровень церулоплазмينا находится в пределах нормальных значений. Причиной снижения уровня этого показателя может быть тяжелая печеночная недостаточность, семейная ацерулоплазминемия, белковая недостаточность в организме. В 10-20% случаев гетерозиготного носительства ГЛД уровень церулоплазмينا также снижен. Гиперцерулоплазминемия может выявляться при патологии печени инфекционного и воспалительного генеза, приеме эстрогенов, на фоне [60, 191].

В исследовании по изучению скринингового определения гипоцерулоплазминемии в целях диагностики ГЛД из 2867 больных с печеночной патологией снижение этого показателя выявлено лишь в 17 случаях. Среди этих пациентов ГЛД была выявлена только у одного, трое пациентов оказались гетерозиготными носителями гена *ATP7B*, остальные пациенты страдали хронической патологией печени. Результаты исследования доказывают малоинформативность скринингового определения уровня церулоплазмينا для диагностики ГЛД [47].

### Медь сыворотки

Общая медь сыворотки, определяемая при лабораторной диагностике, включает медь, связанную с ЦП. При ГЛД показатель ЦП снижен, и концентрация общей меди пропорционально снижена (менее 15 мкг/дл). Исключение составляет фульминантная печеночная недостаточность, при которой происходит гибель гепатоцитов и высвобождение металла из депо печеночной ткани с повышением общей меди сыворотки. Показатель свободной меди (не связанной с ЦП) рассчитывается путем разницы между общей медью и медью, связанной с ЦП (1 мг ЦП связывает 3,15 мкг меди). Концентрация свободной меди при ГЛД выше 1,6 мкМ/л. Она может повышаться при острой печеночной недостаточности, хроническом холестазе, отравлении солями меди [83, 93, 105, 176]. Показатель свободной меди, как правило, используется не для диагностики заболевания, а для оценки эффективности

терапии и решения вопроса о переходе на поддерживающую терапию. Использование этого показателя для диагностики ГЛД затруднительно, так как необходимо учитывать достоверность метода определения уровня ЦП [194].

Показатель суточной экскреции меди с мочой используется не только для диагностики ГЛД, так и для мониторинга проводимой терапии.

Суточная экскреции меди отражает уровень металла, не связанного с церулоплазмином, при болезни Вильсона он выше 1,6 мкМ/сут или 100 мкг/сут. Для повышения точности этого диагностического теста должны соблюдаться некоторые технические правила: моча должна собираться в течение суток, стенки сосуда для сбора мочи не должны содержать медь.

Lu Y. et al. (2007г.) при обследовании детей с ГЛД установили, что исходный показатель суточной экскреции меди с мочой может быть ниже 100 мкг/сут. В качестве более точного диагностического критерия авторами был предложен уровень этого показателя равный 50 мкг/сут (верхняя граница нормы) [56, 228]. «Ложноположительное» повышение этого показателя возможно на фоне приема препаратов тиоктовой кислоты, при острой печеночной недостаточности, хроническом холестазае, у гетерозиготных носителей мутации в гене *ATP 7B* [162, 212].

В клинической практике с целью коррекции медьэлиминирующей терапии используется проба с D-пеницилламином. Препарат принимается в дозе 500 мг в течение суток (половину дозы в начале исследования и вторую половину через 12 часов). При уровне экскреции меди с мочой на фоне приема тестовой дозы больше 500 мкг/сут  $\times 1,73 \text{ м}^2$  проба является положительной [53, 91, 226].

#### Концентрация меди в ткани печени

Пункционная биопсия печени может использоваться для подтверждения диагноза только в неясных случаях, когда клиническая картина и неинвазивные тесты не позволяют поставить диагноз. При ГЛД выявляется значительное увеличение содержания меди (более 250 мкг/г на 1г сухого вещества ткани печени). Для увеличения точности исследования биоптат должен содержать достаточное количество материала (длина биоптата не менее 1 см). Содержание меди в печени меньше 40-50 мкг/г сухого вещества исключает диагноз болезни Вильсона. Но и этот метод



не является на 100 % достоверным, так как распределение меди в ткани печени неравномерно, особенно на стадии цирроза; поэтому рекомендуют брать несколько проб из разных мест [176]. Концентрация меди в печени может быть завышена при первичном билиарном циррозе, хроническом холестазах, индийском детском циррозе, идиопатическом медном токсикозе (у лиц, пользующихся для обработки винограда медными солями), однако она не выходит за пределы 250 мкг/г сухого вещества [83, 228].

#### Концентрация меди ликвора

Показатель концентрации меди ликвора является отражением содержания меди в головном мозге и может быть использован для мониторинга терапии при церебральных формах заболевания. В норме концентрация меди ликвора меньше 0,4 мкмоль/л [53].

#### Кольца Кайзера-Флейшера

Важным диагностическим критерием для диагностики болезни Коновалова-Вильсона является обнаружение колец Кайзера-Флейшера на роговице глаза. Диффузия меди в роговицу происходит из слезной жидкости при ее испарении с конъюнктивы. Активнее процесс испарения протекает на верхнем и нижнем полюсах роговицы, где в первую очередь появляются зеленовато-бурые пятна. В дальнейшем пигмент откладывается по боковой поверхности роговицы. С течением времени эти отложения меди объединяются в кольцо. Кольца выявляются при обследовании пациента с помощью щелевой лампы, на поздних стадиях болезни у нелеченых пациентов они видны невооруженным глазом. При церебральной форме заболевания этот симптом обнаруживается в 95 % случаев, при абдоминальной – в 44 - 62 %, при асимптоматическом течении – в 10 % [83, 93, 97, 112, 115, 174, 176, 179, 214]. Кольца Кайзера-Флейшера выявляются и при другой печеночной патологии: тяжелом холестатическом синдроме, поражении печени при алкоголизме, циррозе печени, частичной билиарной атрезии, активном хроническом гепатите. Описаны случаи обнаружения колец при легочной карциноме, множественной миеломе [29, 32, 83, 223]. Кроме кольца Кайзера-Флейшера при ГЛД описаны изменения сетчатки, катаракта

типа «подсолнечника» [107]. Она не влияет на остроту зрения и исчезает при адекватной медьэлиминирующей терапии [75, 126, 176, 223].

### Методы визуализации

На компьютерной томограмме (КТ) описаны следующие изменения: расширение ликворных пространств, атрофия коры, ствола мозга, задней черепной ямки; гиподенсивные очаги в проекции базальных ганглиев. Атрофические процессы встречались в большем проценте случаев, чем локальные изменения в базальных ганглиях, что еще раз подтверждает факт диффузного поражения головного мозга при ГЛД. Корреляции между выраженностью изменений на КТ и тяжестью течения заболевания не отмечено [81, 182]. Вышеописанные изменения чаще встречаются при наличии неврологической симптоматики у пациентов, но могут быть при абдоминальной форме заболевания и у бессимптомных больных [182].

Магнитно-резонансная томография выявляет области повышенной интенсивности сигнала в проекции базальных ганглиев в T2 режиме (гипоинтенсивные очаги в T1 режиме) без явлений перифокального отека еще до проявлений неврологических симптомов заболевания. Чаще всего патологические изменения выявляются в скорлупе, реже - в других подкорковых структурах: бледном шаре, зрительном бугре, хвостом ядра. В редких случаях очаги измененного сигнала визуализируются в мозжечке и коре лобной доли [68, 149, 178, 186]. У 12% пациентов на МРТ определяется патогномичный для ГЛД «симптом трилистника» или «симптом лица панды» [57, 160]. Такая картина, напоминающая белую голову медведя с черными ушами и овалами вокруг глаз, формируется в проекции среднего мозга в результате повышения интенсивности сигнала на T2 - взвешенных изображениях и снижения интенсивности сигнала в проекции красных ядер. Патологические изменения в белом веществе головного мозга визуализируются не более, чем у 10 % больных [68].

Картина нейровизуализации дополняется расширением желудочков, диффузной церебральной и мозжечковой атрофией. S. Sinha (2006) при обследовании 50 больных с неврологическими формами ГЛД во всех случаях описал признаки диффузной атрофии мозга [186]. На такие же патологические изменения указывают T.J.

Kim с соавторами (2006) при обследовании других 50 больных с неврологическими проявлениями заболевания и другие исследователи [14, 18, 61, 148, 149, 186].

Изменения на МРТ коррелируют с выраженностью клинических проявлений [80]. Картина МРТ может улучшаться на фоне патогенетической терапии по мере купирования клинических симптомов заболевания [132, 148]. Описаны гиперинтенсивные очаги и на T1-взвешенных томограммах в области базальных ганглиев, которые могут быть обусловлены накоплением меди и наличием энцефалопатии в результате портальной гипертензии. В их основе лежит отложение парамагнетических веществ (меди), проникающих по коллатеральным сосудам портальной системы [57].

Магнитно-резонансная спектроскопия может быть использована с целью выявления накопления меди в базальных ганглиях. Некоторые исследователи рассматривают снижение индексов N-ацетиласпарта/креатинин и холин/креатинин в бледных шарах как патогномоничный признак ГЛД [53, 206, 220]. Другим авторам не удалось доказать наличие изменений метаболизма по такому типу у больных ГЛД и обнаружить значимые корреляции между изменениями на МРТ в базальных ганглиях и показателями регионального уровня метаболизма [140].

При позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) и однофотонной эмиссионной КТ (ОФЭКТ) удается выявить признаки поражения нигростриарного пути. С момента появления неврологических проявлений болезни определяется снижение уровня метаболизма глюкозы в полосатом теле, мозжечке, таламусе и коре головного мозга. Описана корреляция между снижением метаболизма глюкозы в головке хвостатого ядра и выраженностью экстрапирамидной симптоматики [20, 51, 57]. При улучшении состояния пациентов на фоне адекватной терапии при ПЭТ сохраняются патологические изменения – так называемый метаболический шрам [20, 51]. При проведении ОФЭКТ обнаруживаются очаги гипоперфузии. Этот метод считается наиболее чувствительным, позволяющим выявить мозговую дисфункцию у пациентов с минимальными нарушениями.

#### Вызванные потенциалы головного мозга

Работы, посвященные исследованию ВП головного мозга при ГЛД, немногочисленны. Они чаще касаются регистрации ВП отдельных модальностей и, как правило, носят достаточно противоречивый характер [3, 69, 181]. При этом сведения о мультимодальном, комплексном исследовании ВП с оценкой афферентации по различным путям (акустические – АСВП, зрительные – ЗВП, соматосенсорные – в ССВП, когнитивные – КВП) у пациентов с ГЛД в доступной нам литературе не встретились. Butina и соавт. при исследовании АСВП у 8 из 12 пациентов описали удлинение межпикового интервала (МПИ) III-V и корреляцию этого параметра со степенью выраженности неврологической симптоматики [69]. Сходные результаты получены при обследовании 18 больных ГЛД Гнездицким и соавт., которые описали значимое увеличение латентности V пика, МПИ I-V и III-V (в меньшей степени) [3]. Эти же авторы при регистрации КВП (P300) в группе из 8 пациентов у 6 нашли снижение амплитуды и увеличение латентности когнитивного комплекса и описали положительную динамику параметров пика P300 у 4 пациентов на фоне медь-элиминирующей терапии [3]. В исследованиях Satishchandra и Sathyanarayana увеличение латентности пика P100 при регистрации ЗВП и удлинение МПИ III-V и I-V при исследовании АСВП у 8 пациентов из 15 обследуемых рассматриваются как субклинические индикаторы поражения сенсорных систем [181]. Roach и соавт. при регистрации АСВП только у одного из 10 обследуемых описывают изменения параметров АСВП [173]. Итальянские исследователи в группе из 12 пациентов на до неврологической стадии заболевания при исследовании ЗВП обнаружили удлинение латентности P100 у 4 пациентов, а изменения параметров АСВП и ССВП – лишь у 1 больного [109]. Торси М. и соавт. при регистрации АСВП и ЗВП у 13 детей с ГЛД и 7 sibсов в доклинической стадии болезни описали изменения параметров вызванных ответов в виде увеличения латентности коркового пика P100 и удлинения МПИ I-V не только у детей с клинически выраженной картиной заболевания, но и у их sibсов в досимптомной стадии ГЛД, на основании чего метод ВП был предложен авторами для целей скрининга на ранних стадиях заболевания [108].

Комплексное мультимодальное исследование ВП является важным дополнительным неинвазивным методом в объективной оценке состояния нейрофизиологических процессов в нервной системе у пациентов с ГЛД [69]. Установлена корреляционная связь между изменениями показателей вызванных потенциалов и степенью нарушения обмена меди, выраженности клинических проявлений. Этот метод может использоваться в мониторинге контроля за эффективностью лечения [69, 173].

#### ДНК-диагностика ГЛД

Прямая ДНК-диагностика возможна с помощью метода прямого автоматического секвенирования всей кодирующей последовательности экзон-интронных областей гена *ATP7B*. Этот метод был предложен Ф. Сэнгером в 1977 г. и дал возможность прочтения последовательности ДНК длиной до 1000 нуклеотидов [203], в настоящее время этот метод является золотым стандартом диагностики моногенных заболеваний. Недостатками являются: небольшая пропускная способность, низкая скорость проведения анализа. Данный метод является достаточно дорогостоящим и не может быть использован как скрининговая диагностика.

При ГЛД существует определенный перечень мажорных мутаций для каждой популяции. Для сокращения временных и экономических затрат ДНК-диагностику необходимо начинать именно с них. При наличии мажорной мутаций на одной из гомологичных хромосом и наличии соответствующих клинических и лабораторно-инструментальных данных диагноз ГЛД может быть установлен. При нахождении мутаций на двух гомологичных хромосомах диагноз не оставляет сомнений.

При подтверждении диагноза может быть проведена прямая или косвенная ДНК-диагностика у родных сиблингов пробанда с целью выявления диагноза на доклинической стадии и начала превентивной терапии [120, 131, 165].

ДНК-диагностика может быть использована в любом возрасте с целью профилактики наследственной патологии в семьях с повышенным риском развития ГЛД с целью постановки диагноза и выявления гетерозиготных носителей.

В 2005 г. был разработан другой альтернативный метод секвенирования – секвенирование следующего поколения (Next Generation Sequencing, NGS) [142].

Важной особенностью этого метода является одномоментное протекание реакции на миллионах фрагментов ДНК, что позволяет увеличить скорость секвенирования во много раз, охватывая целые геномы. Стоимость исследования гораздо ниже секвенирования по Сэнгеру. Ранее метод использовался только в научных целях, в настоящее время он внедрен в клиническую практику. Poop et al. провели таргетное NGS исследование пациентам с ГЛД, все обнаруженные мутации методом NGS были подтверждены методом секвенирования по Сэнгеру [164]. Авторы доказали эффективность и экономичность метода. Недостатками NGS метода является невозможность выявить геномные и хромосомные мутации, протяженные делеции, дупликации и инверсии, случаи мозаицизма [27].

Таким образом, ни один из биохимических и клинических маркеров не является строго специфичным для диагностики ГЛД. Только сочетание особенностей клинической картины болезни, результатов лабораторных, инструментальных методов исследования, данных молекулярно-генетического анализа позволяют поставить диагноз [120].

В 2001г. в Лейпциге на 8 международной конференции по болезням Вильсона и Менкеса была предложена балльная диагностическая шкала для диагностики болезни Вильсона [120, 208]. Основным критериям диагноза (мутации в гене *ATP7B*, неврологические проявления, характерные изменения на МРТ головного мозга, уровень церулоплазмина и экскреции меди с мочой, наличие гемолитической анемии) присвоены баллы, сумма которых определяет «маловероятный», «сомнительный» или «определенный» диагноз ГЛД (Приложение Б). Выявление мутаций в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии соответствует 4 баллам и является достаточным для подтверждения диагноза.

### **Лечение ГЛД**

Терапия включает соблюдение определенной диеты, уменьшающей поступление меди в организм и прием препаратов, препятствующих всасыванию меди в кишечнике (соли цинка, цинктерал), и медьэлиминирующих препаратов. Лечение должно проводиться пожизненно [99, 129].

Диета является важным, но единственным компонентом терапии. В рационе ограничивают продукты, богатые медью (печень, орехи, почки, креветки, какао-содержащие продукты, грибы, бобовые). Пациентам предлагается молочно-растительная диета. На начальном этапе терапии суточный рацион не должен содержать более 1 мг меди. Не рекомендуется использовать медную посуду с целью приготовления и хранения пищи. Запрещается прием поливитаминных препаратов, содержащих медь, так как суточная доза меди в них может быть токсичной для пациентов с ГЛД. Рекомендовано использовать фильтрованную воду с целью уменьшения содержания меди в водопроводной воде [53, 99]. Важность диеты подтверждают наблюдения Brewer G.J. и Yuzbasiyan-Gurcan V., которые описали двух пациентов с ГЛД, придерживающихся вегетарианской диеты и отказывающихся от медикаментозного лечения на доклинической стадии развития заболевания. На протяжении нескольких лет наблюдения появления клинических симптомов отмечено не было [47].

С целью медьэлиминирующей медикаментозной терапии для лечения ГЛД используются следующие препараты: Д-ПАМ, триентин, тетратиомолибдат. В России зарегистрированы препараты D-пеницилламина. Триентин готовится к регистрации [53].

Прием купренила (производное Д-ПАМ) приводит к выведению избыточного содержания меди из тканей и органов. Препарат образует хелатные комплексы с медью, ингибирует синтез перекрестных цепей коллагена, повышает внутриклеточный уровень редуцированного глутатиона, уменьшает воспалительную реакцию [129]. Д-ПАМ обладает также некоторой иммуносупрессивной активностью. С целью предотвращения побочных реакций лечение начинают с минимальной дозы – 250 мг/сут. Дозу препарата постепенно увеличивают, лечебная доза купренила 1500 мг в сутки. В детской практике терапевтическая доза рассчитывается на кг массы тела – 20 мг/кг/сут. Для улучшения абсорбции препарата в кишечнике его применяют за 1 час до или через 2 часа после приема пищи [53]. Терапевтическая доза используется до получения стойкой положительной динамики (не менее 1 года). За это время происходит мобилизация основных депо меди из организма. В

10-50% случаев начало терапии сопровождается ухудшением неврологической симптоматики, что связывают с повышенной проницаемостью гематоэнцефалического барьера. Это требует снижения дозы препарата или его временной отмены с последующим осторожным титрованием дозы [227]. В настоящее время доказана возможность ухудшения неврологических проявлений не только при использовании Д-ПАМ (13,80%), но и триентина и цинка [53, 227]. Контроль уровня суточной экскреции меди с мочой является индикатором адекватности терапии. Диапазон значений этого показателя от 500 до 1000 мкг/сут  $\times 1,73 \text{ м}^2$  или 8-16 мкмоль/сут  $\times 1,73 \text{ м}^2$  считается допустимым. Показатель уровня суточной экскреции меди с мочой выше 1000 мкг/сут  $\times 1,73 \text{ м}^2$  (8-16 мкмоль/сут  $\times 1,73 \text{ м}^2$ ) требует снижения дозы препарата.

Своевременная и адекватная терапия Д-ПАМ приводит к клинической ремиссии заболевания: нормализуется функция печени, исчезает неврологическая и психическая симптоматика, восстанавливается менструальный цикл у женщин [53, 227].

Описан случай выраженного цирроза печени у 10-летнего ребенка с ГЛД. После 27-месячного приема Д-ПАМ при контрольной биопсии у данного больного описана морфологическая картина печени близкая к нормальной. Материал для исследования во время лапаротомии брали из разных участков, что значительно уменьшает процент ошибки [158].

На этапе поддерживающей терапии возможно снижение дозы препарата до 750-1000 мг/сут. При этом обязательным является контроль лабораторных показателей: клинического и биохимического анализов крови, мочи, суточной экскреции меди с мочой, которая должна составлять от 200 до 500 мкг/сут  $\times 1,73 \text{ м}^2$  [57, 88].

Возможны побочные действия Д-ПАМ в 20-30% случаев. Они делятся на ранние, возникающие на начальном этапе лечения (до 1 года), и поздние, развивающиеся на фоне поддерживающей терапии. К ранним осложнениям относят лихорадку, сыпь, лейкопению, тромбоцитопению, анемию, агранулоцитоз. Поздние осложнения развиваются обычно после года лечения, к ним относят пенициллами-



новую дерматопатию, черный акантоз, нефротический синдром, волчаночноподобный, миастенический синдромы, полимиозит, лекарственный гепатит. Вместе с медью купренил может связывать и выводить другие важные микроэлементы, такие как Zn, Ca, Se, Mg, Ni, что приводит к развитию симптомов недостатка микроэлементов в организме [53]. Не исключено самостоятельное повреждающее действие Д-ПАМ на ткань печени, что может усугублять клинические проявления болезни. Побочные эффекты медьэлиминирующей терапии диктуют необходимость постоянного контроля за состоянием пациента, включая лабораторные и инструментальные методы диагностики с целью предотвращения и своевременной терапии осложнений. Описаны тератогенные свойства Д-ПАМ [7].

Поскольку препараты Д-ПАМ являются специфическими антагонистами пиридоксина, витамин В6 назначают больному ежедневно. Показаны витамины группы В, С, антиоксиданты - витамин Е [53, 129].

Препараты цинка (цинктерал, ацетат цинка или сульфат цинка) активно стимулируют металлотионеины энтероцитов слизистой тонкой кишки, тем самым ингибируя всасывание пищевой и эндогенно индуцируемой меди. Образовавшиеся комплексы экскретируются со стулом. Цинк может индуцировать внутрипеченочные металлотионеины, что является гепатопротекторным действием. При легком течении заболевания, а также у асимптомных больных ГЛД возможно использование в терапии только препаратов цинка [47, 184]. Прогрессирующее угнетение кроветворения, токсические реакции на фоне приема Д-ПАМ являются также показанием к монотерапии цинком. Длительный прием препаратов цинка требует контроля суточной экскреции цинка с мочой (выше  $2 \text{ мг/сут} \times 1,73 \text{ м}^2$  ( $30 \text{ мкмоль/сут} \times 1,73 \text{ м}^2$ )) [53]. Нормализация уровня концентрации свободной меди крови и уменьшение уровня экскреции меди с мочой (не выше  $100 \text{ мкг/сут} \times 1,73 \text{ м}^2$  или  $1,6 \text{ мкмоль/сут} \times 1,73 \text{ м}^2$ ) являются признаками эффективности монотерапии цинком [53, 184].

Альтернативным методом лечения ГЛД является метод экстракорпоральной гемокоррекции. Показанием к его использованию являются: фульминантная печеночная недостаточность, подготовка к трансплантации печени при декомпенсации

цирроза, гемолитический криз. Экстракорпоральная гемокоррекция также может быть использована при развившихся осложнениях на фоне приема медегонных препаратов. При использовании этого метода ускоряется мобилизация медных депо из организма и сглаживаются побочные эффекты хелатной терапии [16, 51, 136].

Новые возможности в терапии больных ГЛД, особенно при наличии противопоказаний к лечению Д-ПАМ, открывает хирургический метод - ортотопическая трансплантация печени. Впервые ортотопическая трансплантация печени проведена в 1969 г. [16, 159]. После проведения трансплантации больным с декомпенсацией цирроза, фульминантным течением гепатита, при отсутствии эффекта на фоне медегонной терапии либо имеющихся противопоказаний для лечения хелатами происходит значимое улучшение биохимических показателей функции печени [51, 77, 137]. Уменьшение выраженности неврологических симптомов наблюдается уже через 1-1,5 года после операции [77]. Нередко неврологическая симптоматика, имевшая место до трансплантации печени, сохраняется либо появляется вновь. В России в 1990 г. принята программа по трансплантации печени, осуществляемая на базе РАМН. Имеющиеся результаты доказывают эффективность и целесообразность этого метода лечения ГЛД.

«На нее смотрят как на болезнь редкую и курьезную и считают себя вправе думать о ней в мало понятных случаях. Но мы уверены, что если можно было бы проверить диагнозы какой-нибудь клиники, не видевшей ни одного случая гепатолентикулярной дегенерации, то мы нашли бы типичные примеры болезни среди получивших диагнозы «паркинсонизм», «рассеянный склероз». Гепатолентикулярная дегенерация встречается совсем не так уж редко, как многими принято думать» (Н.В. Коновалов, 1948).

Клинические признаки поражения печени, особенно сочетающиеся с неврологической симптоматикой, эмоционально-личностными расстройствами должны ориентировать врача на исключение ГЛД, для которой разработано достаточно эффективное патогенетическое лечение. Своевременная адекватная медьэлиминирующая терапия приводит к «драматическому» эффекту в развитии заболевания.

Происходит регресс неврологической и висцеральной симптоматики даже на стадии цирроза печени. Продолжительность жизни больных при адекватной пожизненной терапии не отличается от таковой в общей популяции [51, 53].

Таким образом, на сегодняшний день в проблеме ГЛД наиболее изучены вопросы выраженного клинико-лабораторного полиморфизма. Нерешенными остаются проблемы своевременной диагностики, выявления больных на доклинической стадии и назначения превентивной терапии. Сложная организация гена затрудняет доступность молекулярно-генетического исследования. Это делает актуальным выявление мажорных мутаций для отдельных популяций с целью разработки скрининговых программ генетического тестирования. Продолжают изучаться вопросы корреляции определенной мутации с клинической картиной, течением и прогнозом заболевания. Результаты исследований, посвященные гено-фенотипическим корреляциям при ГЛД, имеющиеся в литературе на сегодняшний день, достаточно противоречивы. Несмотря на длительный период изучения, ГЛД привлекает внимание врачей и ученых различных специальностей и в настоящее время.

## **ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **2.1 Сбор информации о больных. Материалы исследования**

С целью активного выявления больных с ГЛД на начальном этапе исследования проведена работа с архивами неврологического и гастроэнтерологического отделений КГ БУЗ «Краевая клиническая больница №1» имени профессора С.И. Сергеева, неврологического отделения КГБУЗ «Краевая клиническая больница №2», ЧУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Хабаровск-1 ОАО «РЖД». Проанализированы методом сплошной выборки истории болезни 2008 - 2013 гг. Учитывались случаи гепатитов неясной этиологии, экстрапирамидные заболевания, под которыми могла скрываться ГЛД. Регистрировались паспортные данные, адрес, телефон, жалобы, анамнез заболевания, результаты исследований, неврологический статус, диагноз. Сведения о больных с ранее установленным диагнозом ГЛД и случаях, требующих уточнения диагноза получены по данным неврологов и психиатров городских и краевых поликлиник. Произведен «поквартирный обход» этих пациентов с последующим дообследованием для уточнения диагноза.

С целью поиска больных, с которыми утрачена связь, осуществлялись выезды в соседние города и районы Хабаровского края (г. Комсомольск-на-Амуре, п. Солнечный, г. Амурск, г. Бикин, район имени Лазо, Хабаровский район). Осмотр этих пациентов производился также путем «поквартирного обхода» с предварительным уточнением адреса через регистратуру поликлиник и архивы лечебных учреждений.

Оценивался общий и генеалогический анамнез, соматический и неврологический статус пациентов.

В работе использован ретроспективный анализ выписок из амбулаторных карт, историй болезни пациентов.

Основной этап работы выполнен на базе неврологического отделения ЧУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Хабаровск-1 ОАО «РЖД».

Всего обследованы 74 человека (мужчин – 29, женщин – 45), проживающих в Хабаровском крае с подозрением на ГЛД.

Для оценки вероятности диагноза ГЛД использовалась Лейпцигская количественная шкала для диагностики болезни Вильсона – Коновалова (8<sup>th</sup> International Meeting on Wilson's disease, Leipzig, 2001) (Приложение Б).

В результате анализа анамнестических данных, клинических проявлений, результатов лабораторных, инструментальных и молекулярно-генетического методов обследования у 54 больных диагноз ГЛД был исключен.

Критерием включения в основную группу исследования являлся диагноз «болезнь Вильсона», установленный на основании клинико-генеалогического, неврологического, лабораторно-инструментальных и молекулярно-генетического методов исследования. Критерием для постановки диагноза болезни Вильсона-Коновалова служили:

- характерные неврологические симптомы, включающие экстрапирамидные расстройства,
- характерные проявления на МРТ головного мозга,
- психические нарушения,
- патогномоничные для ГЛД признаки нарушения обмена меди,
- наличие кольца Кайзера-Флейшера на роговице,
- результаты молекулярно-генетической диагностики (наличие мутаций в гене *ATP7B*).

В основу исследования положен анализ собственных наблюдений за 20-ю больными с ГЛД в возрасте от 15 до 52 лет (средний возраст -  $36,35 \pm 1,72$  лет), у которых диагноз был подтвержден медико-генетическим исследованием.

Больные находились под наблюдением в период с 1990 по 2018 гг. Период наблюдения за больными составил от 2 до 27 лет.

Группа больных с подтверждённым диагнозом ГЛД включает 20 человек (мужчин – 7, женщин – 13). Распределение больных по возрасту было следующим: 0-9 лет – 0 больных, 10-19 лет – 3 больных, 20-29 лет – 6 больных, 30-39 лет - 6 больных, 40-49 лет - 5 больных.

Для оценки тяжести состояния больных ГЛД использовалась шкала Н. П. Гольдштейна в модификации В.В. Полещука. В соответствии со шкалой определялась степень поражения: легкая (до 10 баллов), средней тяжести (11-24 балла), тяжелая (от 25 баллов). (Приложение А).

Степень выраженности когнитивных расстройств у больных ГЛД оценивалась с помощью Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCa). Количество баллов менее 26 из 30 максимально возможных расценивалось как когнитивные нарушения (Приложение В).

Показатель распространенности ГЛД рассчитывался на 100 000 населения.

Для проведения статистической обработки составлена карта обследования больного с ГЛД, куда заносились жалобы, данные анамнеза заболевания и жизни, результаты проведенного лабораторного, инструментального, молекулярно-генетического исследования, а также результаты терапии больных ГЛД, на основании чего создана база данных больных ГЛД в Хабаровском крае.

## **2.2 Методы исследования**

### **2.2.1 Лабораторные и инструментальные методы обследования**

Клинический анализ крови с определением стандартных показателей, общий анализ мочи, биохимический развернутый анализ крови исследовались у всех пациентов.

Исследование обмена меди производилось у всех пациентов. Определение уровня ЦП в сыворотке крови проводили иммунотурбидиметрическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе Beckman Coulter AU – 680 (США). Нормальными значениями концентрации сывороточного ЦП считали 150-480 мг/л (15-48 мг/дл).

Определяли уровень суточной экскреции меди с мочой прямым колориметрическим тестом для определения меди на спектрофотометре APeL 303 С (Италия).

Диагностически значимым является уровень суточной экскреции меди с мочой больше 1,6 мкмоль/сут (100 мкг/сут).

Определяли концентрацию общей меди сыворотки крови прямым колориметрическим методом депротоинизации (осаждения) на автоматическом биохимическом анализаторе BS - 380 (Spinreact, Испания).

Для расчета концентрации свободной меди использовали формулу:

$$C_{Cu(d)} = C_{Cu(t0)} - C_{Cu(ЦП)} = C_{Cu(t0)} - 49,4 \times C_{ЦП}$$

$C_{Cu(d)}$  - концентрация свободной меди в мкмоль/л

$C_{Cu(t0)}$  – концентрация общей меди в мкмоль/л

$C_{Cu(ЦП)}$  – концентрация церулоплазминовой меди в мкмоль/л

$C_{ЦП}$  - концентрация ЦП в г/л

49,4 – коэффициент пересчета

При офтальмологическом осмотре выявляли наличие колец Кайзера-Флейшера при помощи щелевой лампы Inami L – 0187 с 3-х шаговым увеличением (Япония) во время офтальмологического осмотра.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства проводили с помощью ультразвукового диагностического аппарата среднего класса с полным набором датчиков Mindray DC – 7 (Китай) по общепринятой методике. Учитывали размеры правой и левой долей печени, селезенки, данные визуализации контура печени и структуры паренхимы органа, размеры диаметров воротной и селезеночной вен, размеры и просвет желчного пузыря.

Эластография печени проведена восьми пациентам с целью определения уровня фиброза неинвазивным методом. Исследование проводили на аппарате FibroScan 502 TOUCH (Франция). Для определения степени фиброза использовали международные рекомендации по METAVIR (1996 г.): F0 – отсутствие фиброза, F1 (минимальный фиброз) – портальный фиброз без септ, F2 (умеренный фиброз) – портальный фиброз с единичными септами, F3 (выраженный фиброз) – портальный фиброз с септами, F4 – цирроз. Полученные показатели эластичности печени сопоставлялись со стадией фиброза по METAVIR: F0 соответствовали данным эластичности печени 1,5 – 5,8 кПа (диагностическая точность 88,6%); F1 – 5,9 – 7,2 кПа

(диагностическая точность 87,2%), F2 – 7,3 – 9,5 кПа (диагностическая точность 93,2%); F3 – 9,6-12,5 кПа (диагностическая точность 90,9%); F4 – более 12,5 кПа (диагностическая точность 95,5%).

Проводили магнитно-резонансную томографию головного мозга на магнитно-резонансном томографе GE Brivo MR 355 inspire 1,5Т без контрастного усиления в трех взаимно перпендикулярных плоскостях с применением импульсных последовательностей T1 Flair, T2, T2 Flair, DWI b=1000, 3DTOF FSSET, 2DTTOF. Определяли наличие очаговых изменений плотности в веществе головного мозга и их локализацию, состояние ликворных путей головного мозга.

Проводили регистрацию коротколатентных акустических стволовых вызванных потенциалов (АСВП), зрительных вызванных потенциалов на реверсивный шахматный паттерн (ЗВП РШП), соматосенсорных вызванных потенциалов (ССВП) с верхних и нижних конечностей и когнитивных вызванных потенциалов (КВП) (P300). У 17 больных с подтвержденным диагнозом ГЛД проводилось исследование ВП до лечения, у 10 пациентов ВП исследовались в динамике повторно на протяжении 3 – 10 лет с интервалом 6 – 12 мес. на фоне медьэлиминирующей терапии.

Группу контроля составили 17 пациентов, соответствующих основной группе по полу, возрасту, без клинических проявлений поражения нервной системы и обострений хронических соматических заболеваний.

Исследование ВП проводили с помощью аппаратного нейрофизиологического комплекса Нейро-МВП «Нейрософт» (Россия). При регистрации использовали стандартные требования по рекомендациям В.В. Гнездицкого.

При регистрации АСВП подавались звуковые щелчки моноаурально через наушники длительностью 0,1 мс, интенсивностью 70 дБ над порогом слышимости, с частотой 10 Гц. Частотная полоса пропускания – от 100 Гц до 5 кГц. Эпоха анализа составила 10 мс, число усреднений - 2000. Активные электроды располагались на сосцевидных отростках, референтный электрод - Cz, заземляющий - Fpz. Оценивались значения латентных периодов I, II, III, IV, V и VI пиков, межпиковые ин-



тервалы I-III, III-V и I-V и амплитуды компонентов I, III, V. Исследование проводили с двух сторон. Проводили сопоставление результатов при ипси- и контралатеральной регистрации для лучшей идентификации компонентов.

ЗВП регистрировали на реверсивный шахматный паттерн со средним размером клетки. Исследование проводили для правого и левого глаза. В точках O2 и O1 международной схемы «10 - 20» над затылочной областью размещали активные электроды, референтный электрод - в точке Fz, заземляющий - Cz. Полоса частот 0,5 – 60 Гц; усиление 5 – 10 мкВ/деление, эпоха анализа – 500 мс, число усреднений – 100. Измерялись латентный период основного пика P100 и его амплитуда, также оценивалась латентность пиков P50, N75 и N145.

КВП регистрировались бинаурально на значимые (частота 2000 Гц) и незначимые (1000 Гц) акустические стимулы, подаваемые в случайном порядке. Соотношение числа значимых и незначимых стимулов составило 3:7. Использовались отведения C3 – M1, C4 – M2. Интенсивность значимого стимула составила 70 дБ, незначимого – 90 дБ, чувствительность – 5 мкВ/деление, длительность стимула – 50 мс, период между стимулами – 1 с, эпоха анализа – 750 мс. Оценивались латентность пика P300, его амплитуда и наличие деформации когнитивного комплекса.

При регистрации ССВП стимуляция срединного нерва проводилась на уровне запястья, а заднего большеберцового нерва – в области лодыжки. Исследование проводили с двух сторон. Интенсивность при стимуляции выше двигательного порога первого пальца. Использовали стимул длительностью 0,2 мс, частотой 3 Гц, эпоха анализа - 50 мс, чувствительность – 5 мкВ/деление, число усреднений равное 500, анод располагали дистальнее катода. Идентифицировали основные компоненты ССВП для верхних конечностей волн N9, N13, N20; для нижних конечностей N22, N30, P38, оценивали значение амплитуд, МПИ, латентностей пиков. Регистрацию в каждом случае проводили дважды в последовательных временных сериях, полученные данные суперпозировались.

Для оценки отклонений параметров ВП от нормы использовались доверительные границы нормы и критерии, соответствующие стандартным отклонениям:  $\sigma$ ,  $2\sigma$ ,  $3\sigma$ . Превышение значения на  $2\sigma$  расценивали как легкое нарушение, на 3 и

более  $\sigma$  – умеренное, на 4 и более  $\sigma$  – значительное. Снижение амплитуды пиков на 50% и более рассматривали как умеренное, на 75% и более – выраженное.

Пункционная биопсия печени проведена в трех случаях. При морфологическом исследовании биоптата определяли степень воспаления и стадию процесса. В случаях, когда биопсия печени не проводилась, диагностическими признаками цирроза служили: результаты фиброэластометрии, данные ультразвуковой диагностики (асцит, расширение вен портальной системы), клинические признаки портальной гипертензии (спленомегалия, варикозное расширение вен пищевода), лабораторные маркеры печеночно-клеточной недостаточности (гипоальбуминемия, гипопротромбинемия).

### 2.2.2 Молекулярно-генетический анализ

Молекулярно-генетический анализ проводился на базе лаборатории ДНК-диагностики ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» (г. Москва) после получения информированного согласия больных и их родственников.

В ходе работы 29 пациентам проведено исследование образцов ДНК с целью поиска восьми наиболее часто встречающихся в российской популяции мутаций гена *ATP7B* (с.2532delA, с.3627-3630del4, с.3207C>A, с.3402delC, с.2304insC, с.3649-3654del6, с.1707insC, с.1340-1343del4) с помощью метода мультиплексной проба-зависимой лигазной реакции с последующей амплификацией и мультипраймерной полимеразно-цепной реакцией (ПЦР).

Пациентам, являющимся компаунд-гетерозиготами по одной найденной мутации в гене *ATP7B* в четырёх случаях и 11 пациентам, у которых не были обнаружены мутации, входящие в протокол для обследования российской популяции, методом массового параллельного секвенирования проведено исследование всей кодирующей последовательности и областей экзон-интронных соединений гена *ATP7B*.

### 2.3 Статистический анализ

Обработка полученного материала проводилась с использованием пакета программ MSOffice 2010 и Statistica 10.0.

Проводилось вычисление относительных (Р) и средних (М) величин и их ошибок (m), оценивалось среднее квадратическое отклонение ( $\sigma$ ) и разность показателей (t). Показатели считались достоверными при  $p < 0,05$ . Для определения достоверных различий в группах в зависимости от количества наблюдений и нормальности распределения использовались непараметрические критерии - Манна-Уитни и Уилкоксона.

Точность оценки среднего значения приведена в виде 95% доверительного интервала. В случае нормального распределения, границами такого доверительного интервала являются  $M \pm 1,96 m$ . Средние значения величин с нормальным распределением представлены в виде  $M \pm SD$ . Корреляционный анализ данных проводился при помощи расчёта коэффициента корреляции Спирмена.

Статистическая обработка результатов выполнена в соответствии современным требованиям математического анализа.

### ГЛАВА 3. ТРУДНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ГЛД И ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ ИХ ПРЕОДОЛЕНИЯ

Количество больных с неподтверждённым в процессе детального обследования диагнозом ГЛД составило 54 (72,97%) из 74, и только у 20 (27,03%) диагноз ГЛД был полностью верифицирован. Таким образом, относительный показатель действительной распространенности ГЛД в исследуемом регионе Российской Федерации оказался в 3,7 раза ниже, чем первично предполагаемый. Дифференциальная диагностика ГЛД потребовала значительного времени динамического наблюдения за состоянием больных, привлечения дополнительных диагностических исследований. Это, в свою очередь, могло увеличить период отсутствия целенаправленного патогенетического лечения и ухудшить прогноз. Потребовалось проведение тщательного анализа тех возможных факторов, которые, с одной стороны, могут негативно повлиять на своевременную постановку диагноза ГЛД, с другой, способствовать ошибочной диагностике данного заболевания при первичном развитии, казалось бы, характерных для него симптомов и синдромов.

Определенные трудности в дифференциальной диагностике ГЛД и клинически сходных с этим заболеванием состояний возникали у пациентов (n=54), имеющих экстрапирамидные, психические нарушения и страдающих хроническими патологическими процессами печени. Оказалось возможным выделить 3 подгруппы наблюдений из 54, у которых при первичном обследовании был заподозрен диагноз ГЛД, впоследствии не подтвержденный. 1-я подгруппа (n=31; 57,41%) была представлена пациентами с первично преобладающими экстрапирамидными расстройствами. 2-я (n=4; 7,41%) - с изначально характерными для возможной ГЛД психическими нарушениями. 3-я (n=19; 35,19%) с преобладающей в клинической картине патологией со стороны печени.

У наиболее широко представленной подгруппы, состоящей из 31 пациента, первичные экстрапирамидные нарушения включали тремор, акинетико-ригидный синдром, тикозные гиперкинезы, различные проявления локальных форм дисто-

нии. У 8 (25,81%) из них тремор был единственным проявлением гиперкинетического синдрома. В 2 (25,00%) случаях после уточнения семейного анамнеза (указание на случаи тремора в старших поколениях), получения нормальных результатов обмена меди и показателей функции печени установлен диагноз эссенциального тремора. В 5 (16,12%) случаях тремор сочетался с акинетико-ригидным синдромом, в 2 (6,45%) - дистонией в конечностях, в 1 (3,23%) – дисфонией, дисфагией. Фокальные формы дистонии в виде спастической кривошеи, писчего спазма, оромандибулярной дистонии зафиксированы у 14 (45,16%) больных данной подгруппы, у 1 (7,14%) пациентки неврологические проявления сочетались со стойкой дисфункцией яичников и тромбоцитопенией. У 2 (6,45%) больных выявлены тики. В 70,97% случаев (n=22) экстрапирамидные проявления сочетались с увеличением размеров печени по данным ультразвуковой диагностики, в 16,12% (n=5) имела место спленомегалия. У 35,48% (n=11) больных зафиксирована гипертрансаминаземия, у 25,81% (n=8) - гипербилирубинемия. Учитывались признаки патологии печени в анамнезе. 2 (6,45%) больных ранее получали лечение по поводу алкогольного гепатита, 2 (6,45%) – по поводу стеатогепатита. В 19,35% (n=6) случаев, по данным МРТ, имелись атрофические изменения коры, структур задней черепной ямки, расширение желудочков головного мозга, патологические изменения в области базальных ганглиев. У 5 больных (16,12%) выявлены изменения показателей обмена меди в виде увеличения уровня суточной экскреции меди с мочой, снижения уровня церулоплазмина и уровня меди сыворотки крови. В 3-х (9,68%) случаях при осмотре офтальмологом обнаружены кольца Кайзера-Флейшера. У одного из этих больных в анамнезе - гепатоз, у двух пациентов после дообследования подтвержден криптогенный гепатит.

Таким образом, хотя ведущими симптомами во всех рассмотренных случаях (n=31) были экстрапирамидные нарушения, но сопутствующие им клинические проявления и выявленные сдвиги биохимических показателей вполне могли направить диагностическую мысль по пути рассмотрения возможности присутствия ГЛД у данных пациентов.

Наибольшие дифференциально-диагностические трудности представляли 4 случая, составившие 2-ю подгруппу - с первичными психическими проявлениями в виде стойкой депрессии, галлюцинаций, бреда преследования, выраженной тревоги. Все пациенты наблюдались психиатрами. Дифференциальный диагноз с ГЛД проводился в связи с присоединением неврологических симптомов в виде хореических гиперкинезов, фокальной дистонии (спастическая кривошея, писчий спазм), дисфонии, дисфагии, акинетико-ригидного и эпилептического синдромов, гиперсаливации. В 2 (50,00%) случаях психоневрологические проявления у этих больных сочетались с гепатомегалией и изменениями биохимических показателей функции печени, а 1 (25,00%) больной наблюдался по поводу криптогенного цирроза печени в сочетании с проявлениями гинекомастии. У всех (n=3) пациенток женского пола имела место дисфункция яичников. Показатели медно-лигандного обмена были изменены у двух (50,00%) из этих больных в виде снижения церулоплазмينا и повышения экскреции меди с мочой. Перечисленные симптомы, синдромы, результаты лабораторных исследований вполне закономерно могли привести к предположению о присутствии ГЛД у этих пациентов.

В 3-й выделенной подгруппе (n=19) пациенты страдали хроническими заболеваниями печени (токсический гепатит, вирусный гепатит, стеатогепатит, криптогенный гепатит, цирроз печени). Но при этом они имели сопутствующие психоневрологические проявления в виде тремора, мозжечковой атаксии, гемидистонии, дизартрии, дисфонии, дисфагии, гипомимии, брадикинезии, повышения мышечного тонуса по экстрапирамидному типу, оромандибулярной дистонии, эпизодов дезориентировки в месте и времени, приступов агрессии. У 3 (15,79%) из этих пациентов печеночные и неврологические проявления сочетались с эндокринными нарушениями в виде дисфункции яичников у женщин и гинекомастии у мужчины. По данным МРТ головного мозга, атрофические изменения описаны у 3 (15,79%) больных, в одном случае в совокупности с патологическими изменениями базальных ганглиев. В 2 (10,53%) случаях подтверждено наличие колец Кайзера-Флейшера. Показатели обмена меди оказались сомнительны для дифференциальной ди-

агностики в 31,58% (n=6) случаев и выражались в снижении уровня церулоплазмина и/или повышения суточной экскреции меди с мочой. Представленные данные, свидетельствующие о патологии ЦНС и нарушениях в обмене меди, также могли заставить заподозрить наличие ГЛД у данной подгруппы больных, что и заставило расширить диагностический поиск и провести длительное динамическое наблюдение.

В итоге проведенных диагностических мероприятий и динамического наблюдения уточненные диагнозы наблюдавшихся 54 пациентов с изначальным подозрением на ГЛД распределились следующим образом (рисунок 2).

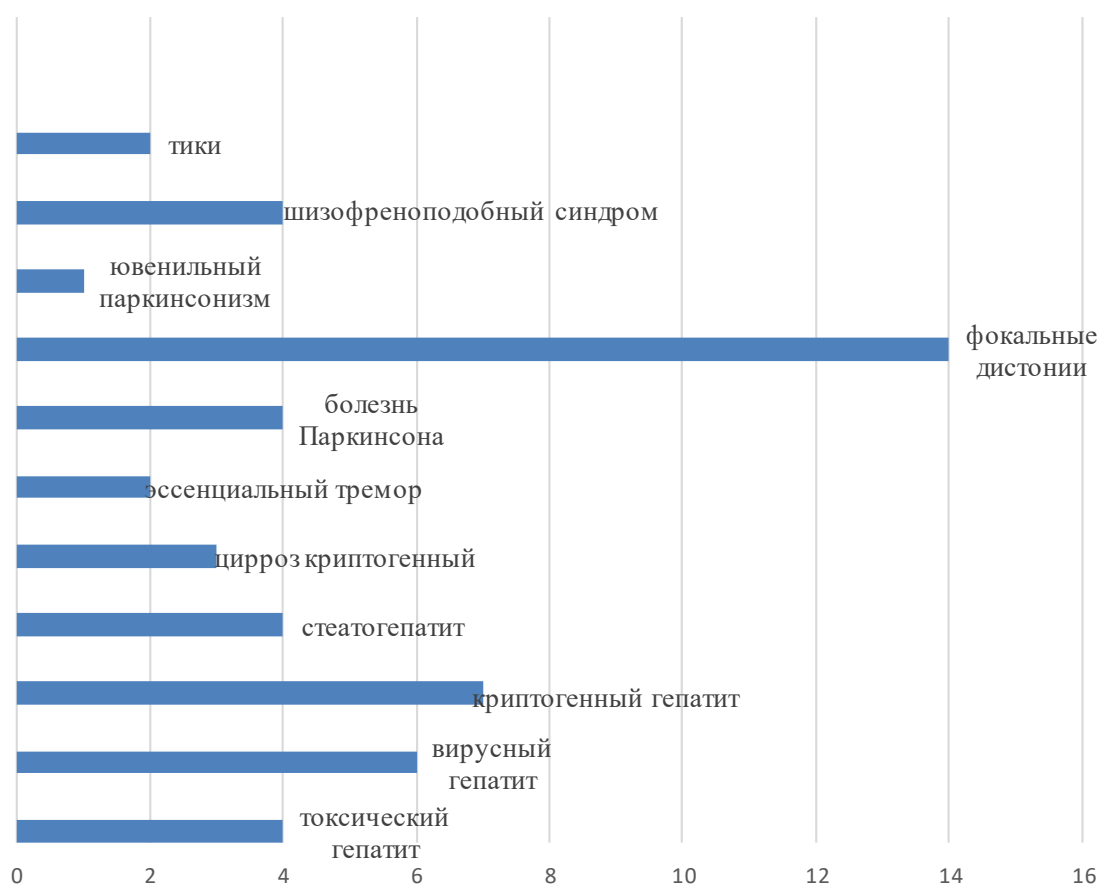


Рисунок 2 - Уточненные диагнозы у обследованных больных

Важным критерием исключения ГЛД послужили нормальные показатели медно-лигандного обмена. Но при этом оказалось необходимым учитывать возможные ложноположительные либо ложноотрицательные результаты показателей обмена меди, что было отмечено у 13 (24,07%) из 54 наблюдавшихся пациентов и потребовало дальнейшего диагностического поиска. Кольца Кайзера-Флейшера,

являющиеся достаточно значимым симптомом ГЛД и обнаруженные у 5 (9,26%) из 54 пациентов этой группы являлись, как оказалось, проявлением хронических заболеваний печени. У 9 (16,67%) из 54 больных с исключенным диагнозом ГЛД при использовании балльной количественной Лейпцигской шкалы данный диагноз определен как сомнительный (таблица 1), и исключить ГЛД в этих случаях удалось только после проведения молекулярно-генетического исследования.

Таблица 1 - Сумма баллов по Лейпцигской шкале у больных с исключенным диагнозом ГЛД на этапе дифференциальной диагностики

Сумма баллов по Лейпцигской шкале	Вероятность диагноза	P±m, %
0	Маловероятен	0
1	Маловероятен	50,0±6,8
2	Маловероятен	33,3±6,4
3	сомнителен, требует исследования большего числа показателей	16,7±5,1

Таким образом, основными моментами, направляющими дифференциально-диагностический поиск на этапе уточнения или исключения диагноза ГЛД являются три нами представленных, а именно: присутствие экстрапирамидной симптоматики, характерных психических расстройств и патологических проявлений со стороны печени. При этом наиболее часто (n=50; 92,59%) в общем комплексе клинических проявлений, указывающих на возможность ГЛД, бывают представленными экстрапирамидные и печеночные симптомы, в особенности в сочетании с достаточно отчетливыми изменениями, полученными в процессе проведения лабораторных и нейровизуализационных исследований. Разнообразное сочетание клинических симптомов, сочетающееся с результатами данных методов исследования, вполне может направить диагностическую мысль в пользу постановки диагноза ГЛД при определенной переоценке или же, наоборот, недооценке как клинических, так и лабораторно-инструментальных данных. В таких случаях дальнейшая дифференциальная диагностика должна проводиться с использованием на самых ранних этапах заболевания молекулярно-генетических методов, позволяющих с полной вероятностью подтвердить или опровергнуть диагноз ГЛД.



## ГЛАВА 4. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ГЛД

### 4.1 Эпидемиологическая характеристика ГЛД в Хабаровском крае

В исследуемый временной период 1990 - 2018 гг. в Хабаровском крае зарегистрировано 20 больных ГЛД из 17 семей. Во всех случаях диагноз был подтвержден с помощью молекулярно-генетического исследования. В 15 семьях пробанды являлись единственными больными в семье. Трое больных являлись родными сибсами в одной семье, и двое в другой. Таким образом, семейные случаи ГЛД в обследуемой популяции составили 25,0%. Сведения об одной больной были получены анамнестически путем сбора клиничко-генеалогической информации и обработки архивных данных в связи со смертью пациентки до начала проспективного наблюдения за семьей. Двое больных были выявлены при активном целенаправленном сборе анамнеза и обследовании родных сибсов после установления диагноза у пробанда.

Распределение больных по полу было следующим: 7 (35,00%) мужчин и 13 (65,00%) женщин (рисунок 3).

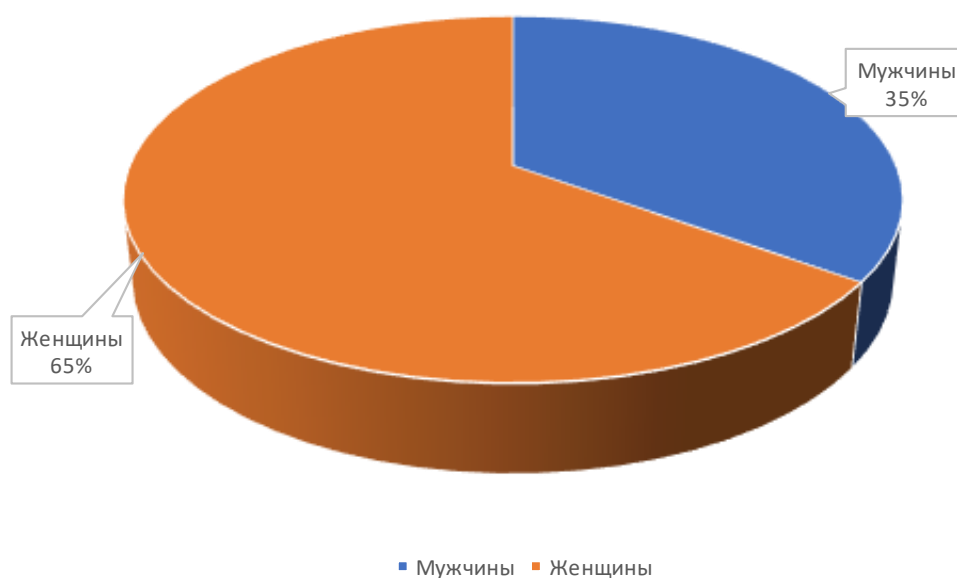


Рисунок 3 - Распределение больных ГЛД по полу, n=20

Соотношение мужчин и женщин составило 0,54:1, т.е. число женщин практически в два раза превышало число мужчин.

Возраст больных в исследуемой группе был в пределах от 15 до 52 лет (средний возраст для обоих полов -  $36,35 \pm 1,72$  лет). Средний возраст женщин составил  $36,37 \pm 2,13$  (от 15 до 52 лет) и был несколько выше, чем возраст мужчин –  $32,14 \pm 3,67$  (от 15 до 46 лет).

Распределение больных по возрастным группам представлено на рисунке 4.

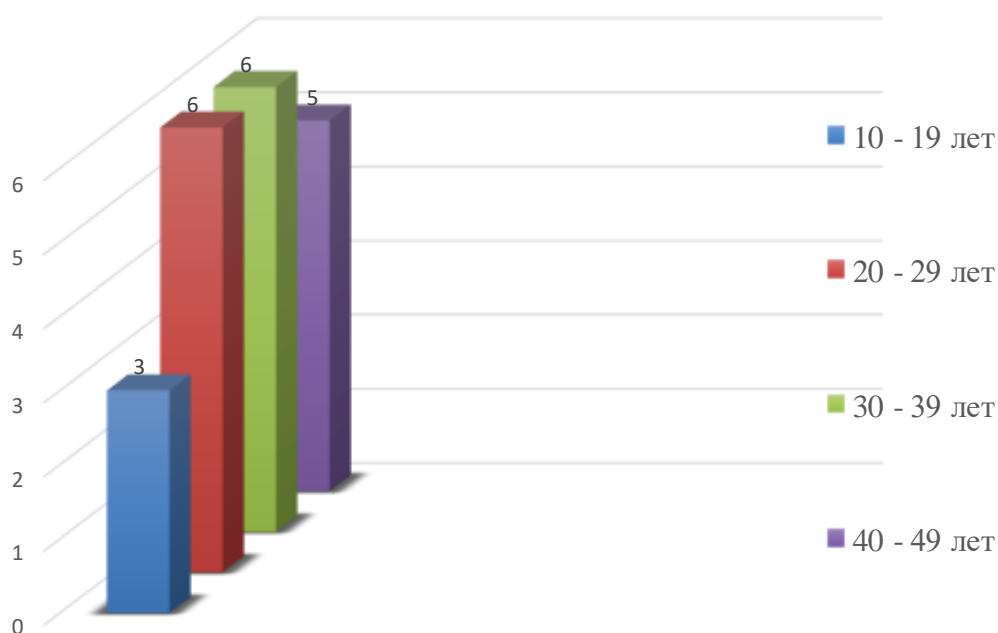


Рисунок 4 - Распределение больных ГЛД по возрастным группам при первом обследовании, n=20

Больные в возрасте от 20 до 39 лет - 12 человек (60,00%) составили основную группу. Трое пациентов было младше 20 лет (15,00%) и пятеро пациентов старше 40 лет, что соответствует 25,00%.

Из 20 больных ГЛД – жителей Хабаровского края – 13 человек (65,00%) к моменту выявления заболевания проживали в г. Хабаровске. Распределение больных по районам города следующее: в Центральном районе – один больной; в Железнодорожном районе – четверо; в Краснофлотском районе – двое; в Индустриальном районе – четверо; в Кировском районе – двое. Распределение пациентов по

районам Хабаровского края - 7 человек (35,00%) – представлено ниже. В Комсомольском районе проживало двое, в Хабаровском районе - двое; в районе имени Лазо, Бикинском и Амурском районах - по одному больному.

По этнической принадлежности 19 выявленных больных были русскими, 1 - узбек (иммигрант из республики Узбекистан).

В обследуемых семьях кровнородственных браков зарегистрировано не было.

Исходя из численности населения г. Хабаровска и Хабаровского края в 2017 году, по данным Хабаровскстата, и количества больных, распространенность ГЛД на 2017 год в Хабаровском крае составила 1,50:100 000 населения, в г. Хабаровске - 2,10:100 000 населения. Эти данные сопоставимы со средними мировыми показателями на современном этапе, согласно которым распространенность ГЛД составляет 0,29 – 2,60:100 000 населения.

#### **4.2 Варианты дебюта ГЛД**

Средний возраст первичной манифестации ГЛД у наблюдаемых больных составил  $21,00 \pm 2,01$  лет (6 - 39 лет). Под возрастом манифестации (дебюта) заболевания подразумевается возраст первых клинических проявлений, отмеченных самим больным либо его родственниками.

Дебют болезни с неврологической симптоматики отмечен у 7-ми больных (35,00%), с психоэмоциональной симптоматики у 3-х больных (15,00%). Начало болезни с соматических расстройств наблюдалось у 10 пациентов (50,00%) (рисунок 5). Первыми висцеральными клиническими проявлениями заболевания были: эпизодические боли в животе, расцениваемые, как признак хронического гастродуоденита у семи пациентов, гепатомегалия, повышение уровня трансаминаз в сыворотке крови, трактуемые, как признаки хронического гепатита неуточненной этиологии у пяти больных. Бессимптомное повышение уровня трансаминаз и билирубина задолго до первых клинических проявлений заболевания выявлено в пяти случаях.

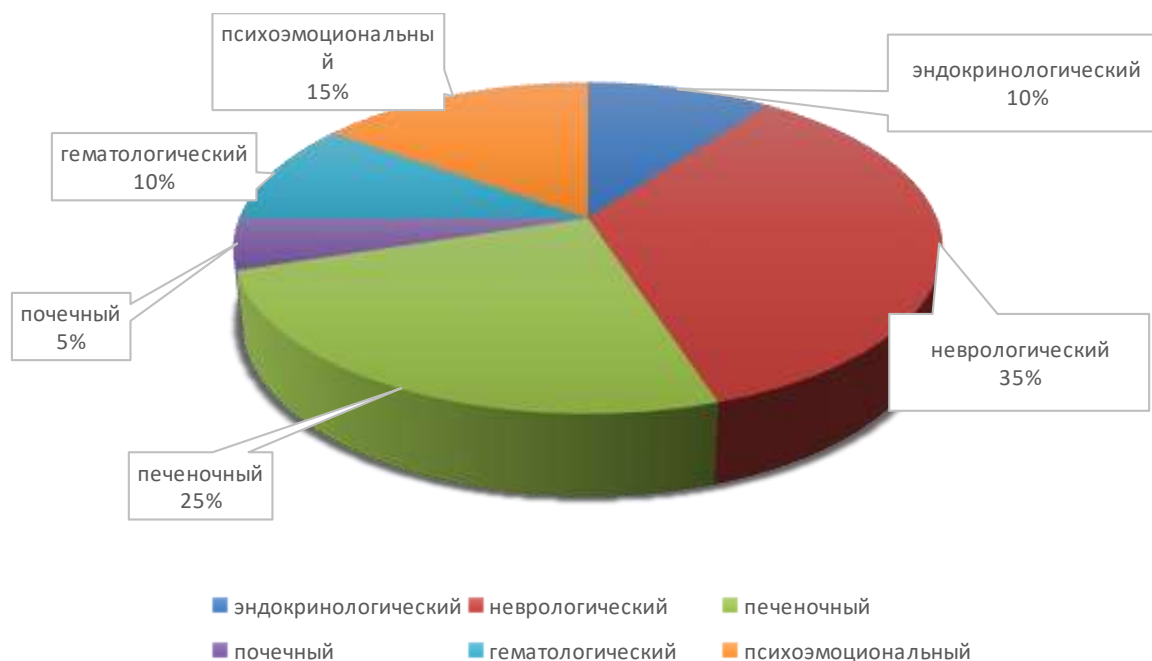


Рисунок 5 - Варианты дебюта у больных ГЛД

Гемолитическая анемия и гемолитический криз, как манифестация болезни имели место в одном случае. У другой пациентки в анамнезе заболевания прослеживались жалобы на носовые кровотечения с подросткового возраста, которые присоединились к уже имеющимся клиническим признакам поражения печени. В третьем случае при обследовании больной с жалобами на частые носовые кровотечения был установлен диагноз антифосфолипидного синдрома, по поводу которого пациентка получала лечение до появления явных клинических признаков поражения печени.

Иллюстрацией дебюта ГЛД в виде гемолитического криза с установлением диагноза аутоиммунной гемолитической анемии может служить следующее наблюдение:

**Клинический пример 1. Больная Н.,** 19 лет, поступила в неврологическое отделение с жалобами на изменение речи, голоса, поперхивание жидкой пищей, изменение почерка, замедленность движений, неустойчивость при ходьбе, насильственные движения в конечностях, нарушение менструального цикла.

*Из анамнеза заболевания:* С 9 лет отмечались эпизоды кратковременного повышения температуры тела до субфебрильных цифр, периодически до фебрильных. В возрасте 16 лет на фоне повышения температуры до 38°C развилась резкая

слабость, желтуха. 02.02.1994г. госпитализирована в гематологическое отделение краевой клинической больницы, где находилась по 05.06.1994г. При обследовании выявлены гипербилирубинемия до 83,4 мкмоль/л (прямой билирубин 5,1 мкмоль/л, непрямой 78,3 мкмоль/л), гипергаммаглобулинемия, ускорение СОЭ до 35-38 мм/час. Состояние расценено, как аутоиммунная гемолитическая анемия, начата гормональная терапия (преднизолон в дозе 60 мг/сут). Выписана с улучшением состояния. Самостоятельно быстро снизила дозу преднизолона, на фоне чего вновь развился гемолитический криз. Повторно госпитализирована в гематологическое отделение, откуда переведена в гастроэнтерологическое отделение, где находилась в течение трех месяцев с диагнозом: хронический активный гепатит неясной этиологии. При осмотре определялись стрии на коже туловища и конечностей, слабая иктеричность склер. В дальнейшем наблюдалась у гастроэнтеролога с постепенной отменой преднизолона и гинеколога по поводу аменореи. Через 3 года наблюдения за пациенткой присоединилась неврологическая симптоматика. Появились жалобы на нечеткость речи, изменение тембра голоса, поперхивание жидкой пищей, заторженность, неловкость движений, изменение почерка, насильственные движения в конечностях, кровоточивость десен.

Из семейного анамнеза известно, что дядя пациентки умер в возрасте 52 лет по причине цирроза печени (злоупотреблял алкоголем). Отец и мать также злоупотребляли алкоголем.

*В неврологическом статусе при поступлении:* Снижена критика к своему состоянию. Эмоционально лабильна, эйфорична. Движения глазных яблок в полном объеме. Зрачки равные, реакции на свет, конвергенцию, аккомодацию сохранены. Лицо гипомимично, «насильственная улыбка». Небный и глоточный рефлексы живые. Голос «детский», высокого тембра. Язык по средней линии. Речь монотонная, невыразительная. Гнусавый оттенок голоса, дисфагия, дизартрия. В позе Ромберга пошатывается, координаторные пробы выполняет с интенционным тремором и миопопаданием. Парезов нет, мышечный тонус в правой руке снижен, в левой руке и нижних конечностях повышен по пластическому типу. Сухожильные и пери-

остальные рефлексы оживлены, симметричны, патологических рефлексов нет. Чувствительность не нарушена. Гиподиадохокинез слева. Микрография. Мелкоамплитудное дрожание пальцев рук, усиливающееся в положении умеренного разгибания кистей. Хореические непостоянные гиперкинезы в левой руке в виде легкого подергивания в проксимальном отделе, сгибательных движений пальцев, усиливающиеся при поднимании рук, реже подобные гиперкинезы в проксимальном отделе правой руки. В положении сидя наблюдается дистоническая установка правой стопы в виде пронации с опорой на внутренний край, сгибательно-разгибательные движения пальцев, периодически с отведением ноги в сторону. При взятии ложки возникает быстрая насильственная пронация кисти в виде «взмаха». В покое непостоянно имеется дистоническая установка рук в виде пронации кистей и сгибания пальцев в кулак.

*Результаты обследования:*

*Общий анализ крови:* анемия (гемоглобин 108 г/л), тромбоцитопения ( $60 \times 10^9$ /л).

*Общий анализ мочи:* оксалаты ++.

*Биохимический анализ крови:* общий белок – 66 г/л, мочевины – 3,8 ммоль/л, билирубин – 20,1 ммоль/л, билирубин прямой 4,0 ммоль/л, АЛТ – 35 ед/л (норма 5 – 40 ед/л), АСТ – 31 ед/л (норма 5 – 38 ед/л), щелочная фосфатаза – 265 ед/л (норма 70 – 270 ед/л), холестерин 5,0 ммоль/л, ПТИ 79 %.

При исследовании *медно-белкового обмена* обнаружено снижение уровня меди в крови – 9,0 мкмоль/л (норма 12,56 – 24,34 мкмоль/л), повышение суточной экскреции меди – 106 мкг/л (норма 2 – 80 мкг/л), снижение уровня церулоплазмينا сыворотки крови – 74 мг/л (норма 170 - 450 мг/л).

*ЭКГ* – синусовая тахикардия до 89 ударов в мин.

*УЗИ внутренних органов:* печень не увеличена, толщина правой доли 14,5 мм, левой доли – 65 мм. Паренхима повышенной эхогенности, структура умеренно неоднородна, сосудистый рисунок не деформирован, сохранен. Звукопроводимость сохранена. Внутривенные желчные протоки в обеих долях не расширены. V. portae – 11 мм, холедох – 3 мм. Желчный пузырь не увеличен, перегиб в

области тела, объем 21 см<sup>3</sup>, стенки не утолщены, в просвете конкремент 0,4 x 0,7 см. Селезенка имеет четкие контуры мелкоочаговая неоднородность, увеличена, 13,8 x 6,8 см. Поджелудочная железа – без патологии, признаки нефроптоза слева I степени.

*МРТ головного мозга:* в обоих полушариях в проекции наружных отделов лентиккулярных ядер, скорлупы, таламусов симметрично с двух сторон определяется повышенная интенсивность сигнала в режиме FLAIR. Боковые желудочки симметричные, не расширены. Расширены субарахноидальные пространства мозжечка, больших полушарий.

*Осмотр офтальмолога* – обнаружены кольца Кайзера – Флейшера с двух сторон.

На основании наличия экстрапирамидной неврологической симптоматики, данных лабораторных и инструментальных методов обследования установлен диагноз: Гепатолентиккулярная дегенерация: ригидно-дрожательная форма.

Диагноз подтвержден молекулярно-генетическим методом, обнаружена мажорная мутация His1069 Gln (3207C>A) гена *ATP7B* в гомозиготном состоянии. Больной назначена медьэлиминирующая терапия.

Таким образом, диагностика ГЛД в вышеописанном клиническом наблюдении запоздала на 10 лет от первых клинических проявлений болезни. Гемолитическая анемия и гемолитический криз в данном случае, являющиеся редкой манифестацией болезни Вильсона, при отсутствии неврологической симптоматики и четких симптомов поражения печени в дебюте заболевания явились причиной ошибочной диагностики аутоиммунной гемолитической анемии и, как следствие, назначения длительной терапии кортикостероидами.

Протеинурия и боли в животе с иррадиацией в поясничную область в подростковом возрасте (13 лет) у одной из пациенток трактовались как клиника интерстициального нефрита.

Нарушение эндокринной функции организма как начальные клинические проявления ГЛД были отмечены у двух больных (10,00%) и выражались в стойком

нарушении менструального цикла у женщин в одном случае из тринадцати (7,69%) и гинекомастией у мужчин в одном случае из семи (14,29%).

В случаях неврологического дебюта заболевания с экстрапирамидной симптоматикой при дополнительном обследовании у всех пациентов обнаружены признаки поражения печени.

Средний возраст появления соматических проявлений болезни составил  $20,43 \pm 1,90$  лет, неврологическая симптоматика манифестировала в среднем в  $25,00 \pm 2,30$  лет, следовательно, соматические проявления опережали неврологические в среднем на 5,00 лет.

Средний возраст при установлении диагноза ГЛД составил  $29,40 \pm 1,76$  лет. С момента дебюта болезни до установления диагноза ГЛД проходило в среднем  $8,21 \pm 1,49$  лет, при минимальном времени наблюдения от 3-х месяцев и максимальном до 20,00 лет. Наиболее короткий период наблюдения больного без верификации диагноза ГЛД наблюдался при неврологической манифестации, наиболее длительный – при соматической (эндокринные расстройства в виде стойкого нарушения менструального цикла у женщины).

В период от появления первых симптомов до установления диагноза ГЛД, в зависимости от клиники заболевания, пациенты наблюдались с диагнозами ювенильного паркинсонизма, шизофрении, хронического интерстициального нефрита, рассеянного склероза, хронического аутоиммунного гепатита, цирроза печени, антифосфолипидного синдрома (рисунок 6).



Рисунок 6 - Первоначальные диагнозы у больных ГЛД



Приводим пример манифестации заболевания с изолированной психоневрологической симптоматики.

**Клинический пример 2. Больной Ч.,** 27 лет, предъявляет жалобы на дрожание рук, больше правой, усиливающееся при движении, волнении, пошатывание, повышенное отделение вязкой слюны, снижение памяти на текущие и прошлые события.

*Анамнез заболевания.* Со школьного возраста наблюдался с диагнозом «аутизм» (был замкнутым, малообщительным, стеснительным). Окончил среднюю школу, затем вуз – заочно, из-за трудностей с общением. В возрасте 25 лет появилось дрожание мизинца справа, в течение полугода распространившееся на всю руку, постепенно присоединились гиперсаливация, нарушения памяти. При обследовании спустя год на МРТ головного мозга обнаружены изменения базальных ганглиев, таламуса и ствола мозга, умеренно выраженная смешанная гидроцефалия; при ультразвуковом исследовании увеличения печени и селезенки не выявлено. Диагностирован ювенильный паркинсонизм, на фоне приема прамипексола и клоназепамы в течение нескольких месяцев отмечалось усиление тремора правой руки, присоединился тремор левой руки, появилось пошатывание, усиление скованности и саливации, пациент стал более заторможенным.

*При осмотре в клинике:* состояние удовлетворительное, астенического телосложения. Кожные покровы бледной окраски, чистые. Артериальное давление – 120/80 мм рт. ст., пульс – 84 удара в мин. Диспепсические расстройства, боли и тяжесть в правом подреберье отрицает, запоров нет. При пальпации живот мягкий, печень и селезенка не увеличены.

*Неврологический статус.* Фон настроения снижен, на вопросы отвечает односложно. Со стороны черепных нервов без патологии. Гипомимия, гипофония: речь тихая, замедленная. Объем движений и сила в конечностях полные. Тонус аксиальных мышц, мышц конечностей повышен по пластическому типу, грубее справа. Грубый постуральный, кинетический и интенционный тремор в правой руке (по типу тремора Холмса), менее выраженный дрожательный гиперкинез такого же типа в левой руке; тремор усиливается при волнении. Из-за дрожания не

может писать, самостоятельно принимать пищу, нуждается в постоянной посторонней помощи. Сухожильные и надкостничные рефлексy живые, равномерные, патологических рефлексов нет. Пошатывание в пробе Ромберга и при ходьбе. Ахейрокинез справа.

В верхнем сегменте роговицы обоих глаз *ad oculus* видно кольцо Кайзера–Флейшера, подтвержденное при офтальмологическом осмотре.

*Данные обследования:*

*Общий анализ крови:* тромбоцитопения ( $135 \times 10^9/\text{л}$ ).

*Общий анализ мочи:* протеинурия (0,46 г/л), остальные показатели в пределах референтных значений.

*Биохимический анализ крови:* общий белок – 72 г/л, билирубин – 27,1 ммоль/л, мочеви́на – 5,04 ммоль/л, креатинин – 134 мкмоль/л (норма 71–115 мкмоль/л), щелочная фосфатаза – 196 ед/л (норма 70–270 ед/л), АЛТ – 18 ед/л (норма 5–40 ед/л), АСТ – 25 ед/л (норма 5–38 ед/л),

*ЭКГ* – частота сердечных сокращений 64 удара в мин, ритм синусовый, электрическая ось сердца нормальная.

*УЗИ внутренних органов:* печень не увеличена, толщина правой доли 140 мм, левой доли – 65 мм. Паренхима средней эхогенности, структура умеренно неоднородна, сосудистый рисунок не деформирован, сохранен. Звукопроводимость сохранена. Внутрпеченочные желчные протоки в обеих долях не расширены. *V. portae* – 11 мм, *v. lienalis* – 7 мм, холедох – 3 мм. Желчный пузырь не увеличен, перегиб в области тела, объем 21 см<sup>3</sup>, стенки ровные, однородные, толщиной 2 мм, в просвете дополнительных образований нет. Поджелудочная железа, селезенка – без патологии, признаки нефроптоза слева I степени.

*МРТ головного мозга:* в проекции головок хвостатых ядер, скорлупы, таламусов симметрично с двух сторон определяется повышенная интенсивность сигнала в режиме FLAIR (рисунок 7). При прицельном исследовании среднего мозга и верхней части моста – повышение интенсивности сигнала на T2-взвешенных изображениях вокруг красных ядер и черной субстанции в виде «лица панды» (ри-

сунок 8), повышение сигнала от задних отделов моста. Боковые желудочки асимметричные, правый больше левого, умеренно расширены на уровне центральных отделов (справа – 1,9 см, слева – 1,5 см, индекс боковых желудочков 25,7 (норма – 18,0–22,1); поперечный размер передних рогов справа 0,8 см, слева 0,8 см, индекс поперечных рогов 26,4 (норма – 24,0–26,3) III желудочек расширен до 0,9 см, IV желудочек не расширен.

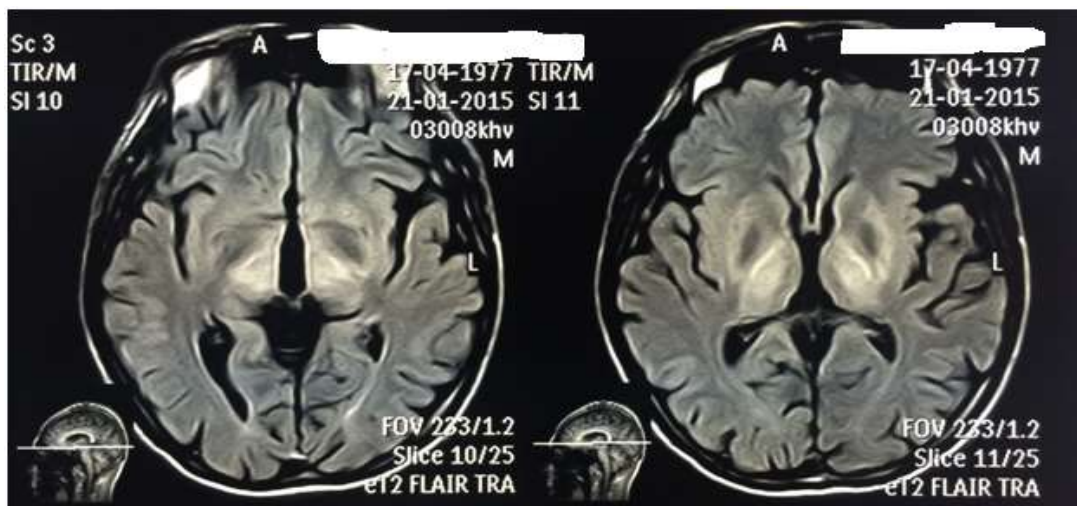


Рисунок 7 - МРТ головного мозга (FLAIR) пациента с ГЛД

Двусторонние симметричные гиперинтенсивные сигналы в проекции головок хвостатых ядер, скорлупы, таламусов



Рисунок 8 - МРТ головного мозга (T2-взвешенное изображение) пациента с ГЛД. «Лицо панды» (красная стрелка)

*Акустические стволовые вызванные потенциалы:* выраженное увеличение латентности III пика и межпикового интервала I–III, а также снижение амплитуды V пика с обеих сторон, что свидетельствует о нарушении проведения слуховой афферентации на понтомезенцефальном уровне с обеих сторон.

Таким образом, в представленном случае у больного 27 лет с типичной неврологической картиной ГЛД (сочетание паркинсонического синдрома, атаксии, грубого постурального и кинетического тремора в руках, гиперсаливации, дисфонии, психических изменений) и характерными для данного заболевания изменениями на МРТ головного мозга (умеренно выраженная атрофия полушарий мозга, симметричные очаговые изменения базальных ядер, среднего мозга и моста, «лицо панды») отсутствовали какие-либо клинические либо рутинные лабораторно-инструментальные признаки поражения печени. В связи с этим было решено провести эластографию печени: эластичность составила 6,5 кПа, что соответствовало минимальной степени фиброза F1 по критериям METAVIR.

Исследование медно-белкового гомеостаза выявило снижение уровня меди в крови – 4,36 мкмоль/л (норма 12,56–24,34 мкмоль/л), повышение суточной экскреции меди – 123,69 мкг/л (норма 2–80 мкг/л), снижение уровня церулоплазмينا сыворотки крови – 0,06 г/л (норма 0,15–0,6 г/л).

При *молекулярно-генетическом исследовании* выявлена типичная мажорная мутация His1069 Gln (3207C>A) гена *ATP7B* в гомозиготном состоянии.

*Диагноз:* ГЛД, ригидно-дрожательная форма.

С февраля 2015 г. начата медьэлиминирующая терапия D-пеницилламином и препаратом цинка (цинктерал).

Спустя 9 мес. от начала терапии состояние больного значительно улучшилось: отмечалось выраженное уменьшение тремора правой руки, исчезновение тремора левой руки. Пациент стал писать, самостоятельно принимать пищу, выполнять все движения правой рукой, которые были невозможны до лечения, в том числе необходимую работу по дому. Исчезли атаксия, ахейрокинез, саливация. Улучшился фон настроения, стал более общителен. Сохраняются элементы ригид-

ности в правой руке, легкая гипомимия. Проведение эластографии печени в динамике на фоне лечения прогрессирования фиброза не выявило (эластичность 6,9 кПа, степень фиброза F1 по METAVIR).

Представленное наблюдение показывает, что при наличии психоэмоциональных нарушений, экстрапирамидной симптоматики у лиц молодого и среднего возраста необходимо проводить дифференциальный диагноз с ГЛД даже при отсутствии признаков патологии печени, при этом необходимо использовать все доступные современные методы диагностики, в том числе эластографию печени, при необходимости – пункционную биопсию печени с исследованием содержания меди, а также молекулярно-генетический анализ.

### 4.3 Психоневрологические проявления заболевания

Симптомы поражения нервной системы отмечались у 19 (95,0%) обследованных пациентов (рисунок 9) и проявлялись прогрессирующей экстрапирамидной симптоматикой, поведенческими нарушениями, психиатрической симптоматикой различной степени выраженности.

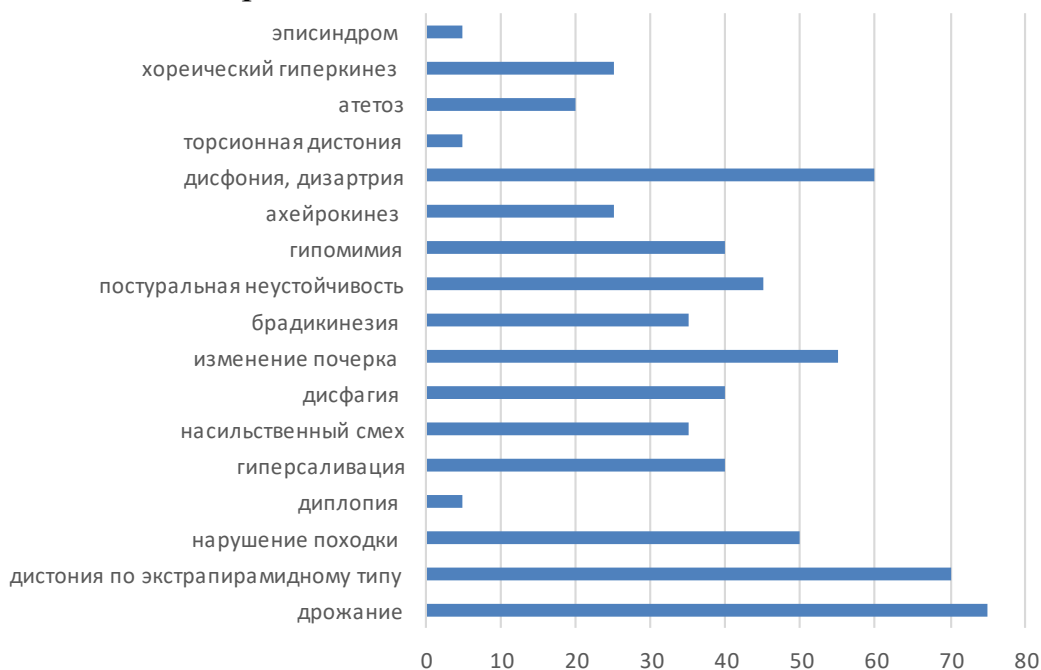


Рисунок 9 – Спектр неврологических проявлений у больных ГЛД

У десяти больных (50,00%) психоневрологическая симптоматика являлась первичным проявлением заболевания без предшествующих явных соматических

проявлений, у других пациентов она присоединилась к соматическим проявлениям болезни.

Средний возраст проявления неврологических расстройств составил  $25,00 \pm 2,30$  лет.

У троих больных (15,00%) появление неврологических симптомов заболевания было спровоцировано черепно-мозговой травмой.

Приводим клиническое наблюдение, иллюстрирующее дебют ГЛД после черепно-мозговой травмы.

**Клинический пример 3. Больной Д.**, 20 лет, при обращении беспокоят слабость и неловкость в левой руке, нарушение речи, глотания, слюнотечение, нарушение почерка, агрессивное поведение (бьет младшего брата, ругается с родителями).

*Анамнез заболевания:* в мае 2001г. во время учебы в техникуме был избит в драке, перенес сотрясение головного мозга. В декабре 2001г. повторно избит в драке, получал удары по голове, сознание не терял. На следующий день появились жалобы на нечеткую речь, слабость левой руки. Получал лечение в условиях стационара с диагнозом: Ушиб головного мозга. По данным компьютерной томографии головного мозга - умеренная атрофия мозга, очаг пониженной плотности в правой лобной области конвекситально. С июня 2002г. отмечал постепенное ухудшение речи, глотания, выросла неловкость в левой руке, изменился почерк, появился насильственный смех, стал заторможенным, с периодическими вспышками ярости, агрессии, избивал младшего брата-подростка.

Жалоб, указывающих на поражение висцеральных органов не было, но по данным амбулаторной карты выявлено увеличение показателей билирубина и трансаминаз в биохимическом анализе крови на протяжении нескольких лет.

*При объективном осмотре:* состояние удовлетворительное. Телосложение нормостеническое. Кожные покровы несколько бледные, чистые. Артериальное давление – 125/80 мм. рт. ст. Пульс – 78 ударов в мин. При пальпации живот мягкий, безболезненный. Увеличение печени и селезенки не отмечено.

*Неврологический статус.* Сознание ясное. Снижение критики, раздражительность. Со стороны черепных нервов: движение глазных яблок в полном объеме, нистагма нет. Фотореакции зрачков живые. Лицо симметрично. Гипомимия. Оживление глоточного и небного рефлексов. Дисфагия. Язык по средней линии. Слюнотечение, насильственный смех, гиперкинетическая дизартрия. Рефлекс Маринеску – Радовичи с двух сторон. Объем движений в конечностях полный. Сила не снижена, мышечный тонус повышен по пластическому типу в левой руке. Ахейрокинез, грубая микрография. Интенционный тремор при пальце-носовой и пяточной коленной пробах с двух сторон. Сухожильные и надкостничные рефлексy живые, равномерные. Неустойчив в пробе Ромберга, падает в усложнённой. Не может идти по прямой линии.

*Результаты обследования:*

*Общий анализ крови, общий анализ мочи* - без патологических изменений.

*Биохимический анализ крови* - общий белок – 65 г/л, билирубин – 10,0 ммоль/л, холестерин – 5,3 ммоль/л, щелочная фосфатаза – 258 ед/л (норма 70–270 ед/л), АЛТ – 25 ед/л (норма 5–40 ед/л), АСТ – 98 ед/л (норма 5–38 ед/л).

*УЗИ внутренних органов:* печень увеличена – толщина правой доли – 16,7 см, паренхима диффузно неоднородна, повышенной зернистости, желчный пузырь – стенки уплотнены, в полости осадок, селезенка увеличена – 16,1 x 6,2 см, повышенной эхогенности.

*Осмотр офтальмолога* - кольца Кайзера-Флейшера с двух сторон.

*МРТ головного мозга:* признаки поражения головки хвостатого ядра, скорлупы, ствола, ножек мозга. Умеренное расширение передних отделов боковых желудочков с двух сторон.

Исследование *медно-белкового гомеостаза* выявило снижение уровня меди в крови – 3,15 мкмоль/л (норма 12,56–24,34 мкмоль/л). Уровень церулоплазмينا и меди мочи не определен по техническим причинам.

При *молекулярно-генетическом исследовании* выявлена типичная мажорная мутация His1069 Gln (3207C>A) гена *ATP7B* в гомозиготном состоянии.

*Диагноз:* ГЛД, ригидно-дрожательная форма.

С сентября 2002 г. назначена медьэлиминирующая терапия. Спустя 2,5 года от начала терапии отмечена положительная динамика: уменьшение дизартрии, пластического гипертонуса в левой руке, улучшение почерка, поведения, нет эпизодов агрессии.

Таким образом, в данном клиническом наблюдении черепно-мозговая травма явилась индуктором дебюта психоневрологических проявлений ГЛД, хотя в анамнезе имелись указания на гипербилирубинемию и гипертрансаминаземию в течение нескольких лет. Триггерами в развитии более ранней манифестации заболевания, наряду с черепно-мозговой травмой, могут быть воздействия инфекционных, в большей степени гепатотропных, и токсических агентов [2].

В развернутой стадии заболевания неврологические симптомы проявлялись экстрапирамидной патологией различной степени выраженности. Соотношение акинетико-ригидного синдрома и дрожания варьировало в разных случаях.

Первым проявлением неврологического дефекта у семи (35,00%) больных являлось дрожание, чаще всего затрагивая на начальных этапах заболевания верхние конечности. У шести пациентов (30,00%) мелкоамплитудное дрожание вовлекало одну руку, с течением времени распространяясь на контралатеральную конечность. У трех пациентов (15,00%) дрожание, как первый симптом неврологических проявлений, появилось в обеих руках. Тремор всегда усиливался при эмоциональных нагрузках и сохранении средне-физиологического положения в суставах. У пяти пациентов (25,00%) дрожание распространялось на мышцы шеи, вызывая тремор головы. По мере прогрессирования заболевания дрожание становилось крупно амплитудным, с выраженным интенционным компонентом. В трех случаях (15,00%) имелось генерализованное дрожание при выполнении активных движений. Описанное Н. В. Коноваловым дрожание по типу «взмаха крыла птицы» («flepping») отмечалось у пяти (25,00%) пациентов. В развернутой стадии заболевания дрожательный гиперкинез отмечался у пятнадцати (75,00%) пациентов.

Повышение мышечного тонуса по пластическому типу наблюдалось у четырнадцати (70,00%) больных. В начале болезни изменение мышечного тонуса по пла-



стическому типу отмечалось чаще всего в мускулатуре верхних конечностей, в развернутой стадии заболевания в процесс вовлекались аксиальная мускулатура и мускулатура нижних конечностей. Повышение тонуса в экстензорах нижних конечностей приводило к нарушению походки в десяти (50,00%) случаях (при ходьбе опора на передний край и наружный свод стопы).

Диплопия, как проявление нарушения тонуса глазных мышц, описана в одном (5,00%) случае.

Гиперсаливация наблюдалась у восьми (40,00%) больных с дрожательно-ригидной формой заболевания, насильственный смех у – семи (35,00%), нарушение глотания отмечалось у восьми (40,00%) больных.

Изменение почерка по типу микрографии, мегалографии или писчего спазма вследствие тонических нарушений или гиперкинетических проявлений описано в одиннадцати (55,00%) случаях.

Имели место другие проявления амиостатического симптомокомплекса: брадикинезия - у семи (35,00%) больных, постуральная неустойчивость - у девяти (45,0%), гипомимия - у восьми (40,00%), ахейрокинез - у пяти (25,00%) пациентов.

Нарушения фонации и артикуляции выявлялись у двенадцати (60,0%) больных. В одном случае эти симптомы вместе с брадикинезией явились первичным проявлением неврологической стадии заболевания. У этой же пациентки описано изменение голоса по типу «детского» - высокого тембра.

Наряду с дрожанием наблюдались и другие экстрапирамидные гиперкинезы: торсионно-дистонические у десяти пациентов (50,0%) (дистоническая установка пальцев рук, кистей в виде пронации и сгибания пальцев в кулак, заведение рук за спину), хореические – у пяти (25,00%), атетоз – у четырех (20,00%). Тики и миоклонии описаны не были.

Изолированное нарушение мышечного тонуса по экстрапирамидному типу без сопутствующих гипер- и гипокинетических клинических проявлений было выявлено в одном случае (5,00%) у пациентки с декомпенсированным циррозом печени.

Эпилептические припадки как проявление неврологической стадии заболевания в нашем исследовании описаны лишь в одном случае (5,00%).

Приводим клиническое наблюдение, демонстрирующее дебют неврологической стадии ГЛД парциальными эпилептическими припадками.

**Клинический пример 4. Больная О.**, 21 год, поступила в неврологическое отделение 27.12.2001 г.

*Жалобы при поступлении:* на серийные судорожные припадки, сопровождающиеся непроизвольным мочеиспусканием, затруднение речи, глотания, общую слабость, неустойчивость при ходьбе.

*Анамнез заболевания.* С 1995 года отмечает появление болей в правой половине живота, иррадиирующих в позвоночник. В течение года наблюдалась в поликлинике по поводу данных жалоб с диагнозом хронического интерстициального нефрита. Самостоятельно принимала обезболивающие препараты. В мае 1997 года находилась на стационарном лечении по поводу пневмонии. По результатам обследования выявлены лабораторные признаки анемии (снижение гемоглобина до 106 г/л, анизоцитоз), ультразвуковые критерии, соответствующие циррозу печени II стадии по Чайлд–Пью (умеренное увеличение правой доли печени, гиперэхогенность, неоднородность ткани, спленомегалия). Через год появились жалобы на выраженную слабость, утомляемость, боли в эпигастрии, изжогу, частые инфекционные респираторные заболевания. В августе 1999 г. на фоне длительного субфебрилитета стали беспокоить боли в животе, появилось желтушное окрашивание кожных покровов и склер. Больная госпитализирована в гематологическое отделение, где установлен диагноз аутоиммунной гемолитической анемии на фоне гепато- и спленомегалии по поводу чего начата глюкокортикоидная терапия. С учетом неэффективности проводимого лечения решено провести спленэктомию.

В сентябре 2001 года появились жалобы на непостоянное двоение перед глазами, через некоторое время присоединилась легкая неустойчивость при ходьбе, чему больная не предавала значения. 20 ноября 2001 г. впервые возник приступ без потери сознания длительностью около 20 секунд. Приступ начинался с неприят-

ного ощущения, «исходящего из живота и подкатываемого к горлу», и сопровождался тоническим поворотом головы и глаз влево, стягиванием нижней челюсти, чувством сдавления за грудиной. В конце приступа возникло непроизвольное мочеиспускание. В постприступном периоде беспокоила выраженная астенизация. После первого приступа усилилась неустойчивость при ходьбе и появилось непроизвольное подворачивание левой стопы. В дальнейшем подобные припадки возникали с интервалом в 1-3 дня после либо во время ночного или дневного сна. Через две недели приступы участились до 15 - 20 раз в сутки и приобрели серийный характер. Припадки могли проявляться в виде «нестерпимой» головной боли, тонического напряжения мускулатуры лица, шейно-воротниковой области, закатыванием глаз кверху, повышением артериального давления до 200/120 мм рт. ст., учащением сердечных сокращений. Приступы заканчивались непроизвольным мочеиспусканием. На фоне учащения приступов больная отмечала затруднение при глотании, нарушение речи, почерка. В течение месяца состояние прогрессивно ухудшалось, приступы стали повторяться через 2-3 минуты (включая время сна), могли провоцироваться любым движением. На фоне ухудшения состояния больная госпитализирована в стационар.

Анамнестически важным является факт позднего менархе (после 15 лет) и нерегулярный менструальный цикл. Семейный анамнез не отягощен.

*При поступлении в стационар:* состояние средней тяжести. Больная пониженого питания, за время болезни снижение веса до 10 кг. Кожа бледная, чистая. Слизистые покровы физиологической окраски, чистые. Артериальное давление – 110/75 мм рт. ст. Частота сердечных сокращений 70 ударов в мин. Умеренная болезненность при пальпации в правом подреберье. Край печени ровный выступает из-под реберной дуги на 2 см. Задержка стула до 3-х суток.

*Неврологический статус.* Сознание ясное. Менингеальные симптомы отрицательны. Движения глазных яблок в полном объеме. Вертикальный мелкоамплитудный нистагм при взгляде вверх. Гипомимия. Умеренно выраженные дисфагия, дисфония. Незначительная девиация языка вправо. Дизартрия. Положителен ре-

флекс Маринеску–Радовичи справа. Мышечная сила 5 баллов. Повышение мышечного тонуса по пластическому типу в конечностях. Глубокие рефлексы живые, без разницы сторон. Патологических рефлексов нет. Координаторные пробы с конечностей выполняет с мимопопаданием, интенционным тремором. При вытягивании пальцев рук статокинетический тремор, дистоническая установка пальцев. Непроизвольные дистонические сгибательные движения в пальцах левой стопы в покое и резкие «отбрасывающие» движения левой ноги в сторону во время ходьбы. За счет статической и локомоторной туловищной атаксии может вставать и ходить только с посторонней помощью. Почерк изменен. Макрография.

*Данные обследования:*

*Общий анализ крови:* гемоглобин – 110 г/л, анизоцитоз, СОЭ – 21 мм/ч. Остальные показатели в пределах референтных значений.

*Общий анализ мочи:* без патологии.

*В биохимическом анализе крови,* отклонений показателей от нормальных значений не выявлено.

*Маркеры гепатитов* – не обнаружены.

*Исследование медного обмена:* церулоплазмин сыворотки крови – 5,2 мг/100 мл (при норме: 20–40 мг/100 мл), медь сыворотки крови – 9,0 мкмоль/л (при норме: 10,0–22,0 мкмоль/л),

*УЗИ внутренних органов:* размеры печени увеличены. Гиперэхогенность паренхимы, структура неоднородная, повышенной зернистости. Желчный пузырь увеличен, объем – 122 см<sup>3</sup>, в полости определяется осадок. Воротная вена – 1,2 см. Снижение кровотока в системе портальной вены. Поджелудочная железа обычных размеров, эхогенность паренхимы умеренно повышена. Селезенка отсутствует. Почки – без особенностей.

*ЭЭГ проводилось на амбулаторном этапе (после первого приступа) и в стационаре* фоне приема карбамазепина: эпилептическая активность не выявлена. Описаны функциональные общемозговые изменения биоэлектрической активности головного мозга.

*МРТ головного мозга:* патологически измененные симметричные участки МР-сигнала (гиперинтенсивного на Т2- и гипоинтенсивного на Т1-изображениях) в подкорковых образованиях (бледный шар, скорлупа, зрительный бугор, хвостатое и зубчатое ядра). Такие участки измененного сигнала обнаружены в проекции моста и ножек мозга. Атрофические изменения образований задней черепной ямки.

*Осмотр окулиста:* обнаружено кольцо Кайзера–Флейшера с 2-х сторон, начальная катаракта.

Учитывая нарушение медно-лигандного обмена, наличие колец Кайзера–Флейшера, данных нейровизуализации, неврологических (экстрапирамидные нарушения, эпилептический синдром) и соматических проявлений заболевания (дисменорея, цирроз печени, гиперспленомегалия, гемолитическая анемия) установлен диагноз: гепатолентикулярная дегенерация, дрожательно-ригидная форма. Симптоматическая височная эпилепсия с парциальными припадками сна и бодрствования средней частоты. Цирроз печени (стадия II по Чайлд–Пью). Гепатолиенальный синдром.

При поступлении в стационар в приемном отделении приступы были купированы внутривенным введением реланиума, после чего возобновление припадков отмечалось через 4 дня с интервалом до 2-3 часов. С учетом симптоматического и парциального характера приступов с целью противоэпилептической терапии был назначен карбамазепин (100 мг два раза в день). После назначения препарата отмечалось полное купирование припадков.

В качестве патогенетической медьэлиминирующей терапии пациентке назначено: цинктерал 600 мг/сут и купренил 250 мг/сутки с постепенным титрованием дозы препарата до 1,5 г/сутки. С симптоматической целью больная получала метаболическую терапию и гепатопротекторы.

Через несколько месяцев появилась возможность самостоятельной ходьбы, уменьшились проявления атактического синдрома, исчезла диплопия, однако сохранялась дистония в левой ноге и усилилась дистония в правой руке, что делало невозможным выполнение бытовых действий и затрудняло самообслуживание. Че-

рез год от начала терапии состояние больной значительно улучшилось. Неврологическая симптоматика практически купирована. Отмечено сохранение незначительного пластического гипертонуса в конечностях, слабовыраженной дизартрии и гипомимии. Ходьба не изменена, возможен бег. На МРТ головного мозга зафиксировано уменьшение интенсивности ранее выявленных патологических сигналов. Больная смогла продолжить успешное обучение в вузе. Через 5 лет на фоне постоянной патогенетической медегонной терапии противоэпилептическое лечение было успешно отменено.

Вышеописанное наблюдение вновь демонстрирует трудности своевременной диагностики ГЛД. В течение 6 лет диагноз, с которым наблюдалась больная претерпевал изменения. Диагностировать ГЛД удалось только после присоединения неврологической симптоматики. В данном клиническом наблюдении имело место достаточно быстрое прогрессирование симптоматической височной эпилепсии при развитии неврологической стадии заболевания. На фоне назначения патогенетической медьэлиминирующей терапии удалось добиться быстрого купирования эпилептических припадков минимальными дозами карбамазепина и стойкой ремиссии эпилептического синдрома у пациентки.

Психические расстройства наблюдались у 12 (60,00%) больных на разных этапах развития заболевания. Изолированно психические проявления в дебюте заболевания описаны у трех больных, что значительно затрудняло своевременную диагностику ГЛД. Из анамнестических данных известно, что в детском возрасте (преневрологическая стадия заболевания) у двоих (10,00%) пациентов отмечены особенности поведения в виде замкнутости, эмоционально-волевых нарушений, интеллектуально-мнестического снижения, склонности к депрессивным состояниям. Один из пациентов с 6-летнего возраста наблюдался у психиатров по причине аутистических расстройств. Неврологическая симптоматика в виде гиперкинетического синдрома присоединилась только в 24 года (данный клинический случай описан выше). В одном случае развилось выраженное депрессивное состояние. В преневрологическую стадию заболевания у шести пациентов отмечались замед-

ленность психических процессов, снижение психической активности, утомляемость, слабость побуждений. В двух случаях (10,00%) развитию неврологической симптоматики предшествовали психопатоподобные проявления в виде конфликтности, склонности к антисоциальным поступкам, сексуальной расторможенности, лживости. Аффективные проявления отмечены у двух (10,0%) пациентов на начальных этапах присоединения неврологической симптоматики в виде вспышек агрессии, гневливости. По мере прогрессирования неврологической симптоматики имело место снижение памяти разной степени выраженности и критики к своему состоянию (n=2, 10,00%).

Параноидные психозы, галлюцинации, парафрения, бредовые и маниакальные состояния больных не встречались.

Приводим клинический случай, который наглядно демонстрирует начальные проявления ГЛД в виде психических расстройств.

**Клинический пример 5. Больная Р.**, 31 год, направлена психиатром с целью уточнения диагноза.

*Жалобы* на скованность, замедленность движений, неустойчивость при ходьбе (частые падения), нарушения глотания, речи, звучности голоса, мелкий почерк, дрожание в руках, нарушения менструального цикла.

*Из анамнеза:* считает себя больной с 18 лет, когда впервые развился эпизод депрессии во время учебы в институте. В течение 2-х недель беспокоили нарушение сна, снижение аппетита, сниженный фон настроения, апатия. Посещали суицидальные мысли. За медицинской помощью не обращалась. В последующем успешно продолжила образование, трудоустроилась. В 24 года возобновились жалобы на сниженный фон настроения, нарушение сна. Появились раздражительность, вялость. Говорила: «Не знаю, что мне делать. Не пойду на работу».

С течением времени состояние ухудшилось. Появились периоды двигательного беспокойства, сменяющиеся заторможенностью, гиперсаливация, нарушение речи. С 24 лет наблюдалась психиатром с диагнозом: Шизофрения, эпизодический тип течения с нарастающим дефектом личности. Несколько раз из-за ухудшения состояния была госпитализирована в психиатрическое отделение. На фоне лечения

нейролептиками, которые принимала нерегулярно, состояние прогрессивно ухудшалось в виде нарастания речевых, двигательных расстройств, слюнотечения.

*В неврологическом статусе:* Сознание ясное. В месте и времени ориентирована. Со стороны черепных нервов: движение глазных яблок в полном объёме, диплопии, нистагма нет. Фотореакции зрачков живые. Гипомимия. Выраженная дисфония, дизартрия, дисфагия. Слюнотечение. Парезов нет. Повышение мышечного тонуса по экстрапирамидному типу в аксиальной мускулатуре и в мускулатуре конечностей. При исследовании мышечного тонуса нарастающая ригидность. Глубокие рефлексы оживлены, без разницы сторон. Рефлекс Якобсона-Ласка с двух сторон. Неустойчива в усложнённой позе Ромберга. При выполнении пальце-носовой и пяточно-коленной проб грубый интенционный тремор. При выполнении целенаправленных действий тремор становится крупно амплитудным, что затрудняет самообслуживание (кормят с ложки, не может снять обувь, расстегнуть пуговицы). Дисметрия, больше выраженная в правой руке. Затруднена ходьба по прямой линии. Микрография.

*При обследовании:* в общем анализе крови - тромбоцитопения  $150 \times 10^9/\text{л}$ , увеличение активности ГГТП до 41 МЕ/Л (норма до 32 МЕ/Л), показатели АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы, билирубина, тимоловой пробы в пределах нормы. УЗИ печени - умеренное увеличение размеров и диффузные изменения ткани в виде повышения эхогенности; селезёнка увеличена (15x63мм). Свободной жидкости в брюшной полости не определяется. МРТ головного мозга – расширение субарахноидального пространства, мозга, лёгкая атрофия полушарий, выявлены гиперинтенсивные в T2 – взвешенном изображении очаги измененного МР-сигнала в области базальных ганглиев симметрично с обеих сторон. Результаты исследования медного обмена: медь сыворотки крови 8,6 мкмоль/л (норма 12 - 24 мкмоль/л), суточная медь мочи 2,0 ммоль/л (норма 0,03 - 1,26 ммоль/л).

Учитывая экстрапирамидные и психические нарушения у больной, наличие тромбоцитопении, явлений гиперспленизма, изменений в медно-белковом обмене, признаков поражения подкорковых структур головного мозга, поставлен диагноз:



ГЛД, ригидно-дрожательная форма. Результаты молекулярно-генетического исследования подтвердили диагноз, выявлены мутации с.3402delC/с.2304dupC в компаунд-гетерозиготном состоянии.

Назначена медьэлиминирующая терапия. Наблюдение за больной на фоне патогенетической терапии показало полное купирование психиатрической симптоматики. В неврологическом статусе сохраняется дистония правой ноги, тремор купирован, возможно выполнение точных действий руками, требующих мелкой моторики (вышивание, рисование).

Данный клинический случай подчеркивает дифференциально-диагностические трудности при разграничении шизофреноподобных и депрессивных состояний при ГЛД от различных форм психиатрических нозологий. Недооценка неврологической симптоматики на фоне психических симптомов привела к несвоевременной диагностике заболевания (наблюдение у психиатров в течение 5 лет) и, как следствие, несвоевременно начатой медьэлиминирующей терапии.

В соответствии с принятой в нашей стране клинической классификацией болезни, предложенной Коноваловым Н.В. (1960 г.), в зависимости от стадии и формы заболевания больные распределялись следующим образом: абдоминальная («брюшная») - 2 (10,00%), дрожательная - 5 (25,00%), дрожательно-ригидная – 13 (65,00%) (таблица 2).

Таблица 2 - Распределение больных ГЛД по формам заболевания

Форма болезни	Количество пациентов	
	абс.	Р±m, %
Дрожательная	5	25,0±9,7
Дрожательно-ригидная	13	65,0±10,7
Аритмогиперкинетическая	0	0
Экстрапирамиднокорковая	0	0
Абдоминальная («брюшная»)	2	10,0±6,7

В большинстве случаев выявлялась дрожательно-ригидная форма ( $p < 0,05$ ). Именно это форма более всего соответствует форме заболевания, описанной Вильсоном. Возраст дебюта клинических проявлений у этой группы больных колебался от 15 до 43 лет и составил в среднем  $20,06 \pm 12,53$  лет. У шести (46,15%) больных из

13 имелась психоневрологическая манифестация заболевания, в остальных случаях (53,85%, n=7) дебют болезни характеризовался наличием соматической патологии. Неврологическая стадия заболевания сопровождалась одновременным развитием ригидности и тремора постурально-кинетического типа в сочетании с дисфагией, дизартрией и другими симптомами амиостатического симптомокомплекса. Соотношение ригидности и дрожания варьировало в разных случаях.

Дрожательная форма является второй по частоте и соответствует форме Вестфалья-Штрюмпеля, для которой характерны более поздний дебют и доброкачественное течение. Возраст начала болезни у данных больных колебался от 6 до 39 лет и составил в среднем  $26,00 \pm 17,56$  лет. Трое пациентов из этой группы являлись родными сибсами. Двое из них были выявлены в результате активного обследования членов семьи после установления диагноза у сестры. У каждого из них болезнь дебютировала соматическими симптомами. У одной из сестер в этой семье диагноз был установлен уже при наличии неврологической симптоматики и клинических признаков хронического гепатита.

У одного из пациентов с дрожательной формой заболевания отмечался ранний дебют психоневрологической симптоматики в виде тремора рук с 6-летнего возраста в сочетании с психическими расстройствами. Интерес представляет нетипичная для этой формы ранняя манифестация болезни. Приводим данное наблюдение.

**Клинический пример 6. Больной Б.,** 1998 г. рождения, поступил в детское психоневрологическое отделение с жалобами на тремор в руках, эмоциональную лабильность, повышенную утомляемость.

*Из анамнеза:* Ребенок от II беременности, протекавшей на фоне повышения артериального давления, отеков во второй половине, вторых срочных родов крупным плодом в ягодичном предлежании. На первом году жизни наблюдался неврологом до 4-х месяцев с жалобами на тремор подбородка, рук, срыгивания. Диагноз: Перинатальное поражение ЦНС гипоксически-травматического генеза; гипертензионно-гидроцефальный синдром, синдром двусторонней пирамидной недостаточности. Далее неврологом не наблюдался. По данным амбулаторной карты, жалобы

на тошноту, рвоту впервые появились в 2004 г. Установлен диагноз: Функциональное расстройство пищеварения; обследование не проводилось. Со слов матери, в этом же возрасте появился тремор в руках при выполнении сложных целенаправленных действий (не мог резать бумагу ножницами, красиво писать, разукрашивать по контуру). В 2009 г. вновь обращался за медицинской помощью с жалобами на боли в животе, тошноту. Наблюдался у гастроэнтеролога с диагнозом: Дискинезия желчевыводящих путей. Тремор сохранялся. Через 2 года отмечалось возобновление вышеописанных жалоб. В биохимическом анализе крови по данным амбулаторной карты прослеживалось увеличение показателей печеночных трансаминаз: АЛТ до 191,2 – 122 - 94 Ед/л, АСТ до 77 – 81 – 94 - 96,3 ЕД/л. Направлен на стационарное обследование с диагнозом: Гепатит неуточненной этиологии. В 2012 г. получал лечение в инфекционном отделении с диагнозом: Хронический вирусный гепатит (недифференцированный) умеренной степени активности. В биохимическом анализе крови сохранялся повышенный уровень трансаминаз. Анализ крови на гепатиты – ПЦР ТТV положительная.

*При поступлении в стационар:* состояние удовлетворительное. Кожные покровы чистые. Артериальное давление – 110/80 мм рт. ст., пульс – 79 ударов в мин. Пальпаторно живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка обычных размеров.

*Неврологический статус:* Сознание ясное. Общемозговой и менингеальной симптоматики нет. Черепно-мозговые нервы: движение глазных яблок в полном объеме. Горизонтальный нистагм в крайних отведениях. Фотореакции зрачков на свет, конвергенцию, аккомодацию живые. Лицо симметрично. Глотание, фонация не нарушены. Язык по средней линии. Мышечный тонус умеренно диффузно снижен. Объем активных и пассивных движений полный. Сухожильные рефлексы живые, симметричные. В простой позе Ромберга устойчив, в усложненной – пошатывается. Интенционный и умеренно выраженный постуральный тремор. Сенсорных нарушений нет. Функция тазовых органов не нарушена.

*Результаты обследования в стационаре:*

*В общем анализе крови и общем анализе мочи – без патологии.*

*Биохимический анализ крови* – общий белок 71,6 г/л, альбумин 47,4 Ед/л, глюкоза 5,32 ммоль/л, щелочная фосфатаза 841,8 U/L, АЛТ 41 Ед/л, АСТ 61 Ед/л, холестерин 3,67 ммоль/л, билирубин общий 22,6 мкмоль/л билирубин прямой 4,5 мкмоль/л.

*ЭКГ* - выраженная синусовая брадикардия 46 уд. в мин. Кардиоинтервалография - исходный вегетативный тонус – ваготония, вегетативная реактивность - нормальная.

*УЗИ органов брюшной полости* – толщина правой доли печени 12,1 см, левой 8,9см., эхоструктура – однородная, повышение эхогенности от перипортальных структур. Селезенка: эхогенность нормальная, структура однородна, размеры 10,3 x 9см. Желчный пузырь обычных размеров, стенки не уплотнены.

*Эластография печени* – результат измерений соответствует фиброзу стадии F1 по METAVIR.

*Показатели обмена меди:* церулоплазмин 13,75 мг/л (норма: 170 – 450 мг/л), медь крови – 3,3 мкмоль/л (норма: 10 – 18 мкмоль/л), медь суточной мочи – 1,8 мкмоль/л (норма: 0,03 – 1,26 мкмоль/л).

*МРТ головного мозга* – структуры мозга не смещены, объемных образований, патологических очагов, сосудистых аневризм и мальформаций не выявлено, желудка не расширены, арахноидальные пространства не изменены, орбиты, придаточные пазухи не изменены.

*Осмотр офтальмолога* – патологии не выявлено, колец Кайзера – Флейшера не обнаружено.

Учитывая наличие тремора у больного, повышение уровня печеночных трансаминаз, патогномичные изменения показателей обмена меди, наличие фиброза по данным эластографии, установлен диагноз: ГЛД, дрожательная форма.

Диагноз подтвержден *молекулярно-генетическим исследованием* - выявлена типичная мажорная мутация His1069 Gln (3207C>A) гена *ATP7B* в гомозиготном состоянии.

Через два года от начала медьэлиминирующей терапии в возрастной дозе нормализовались показатели печеночных трансаминаз, уменьшилась степень фиброза по данным эластометрии (F0-F1 по METAVIR), улучшился эмоциональный фон, сохраняется легкий интенционный тремор в руках при координаторных пробах и эмоциональном напряжении. Пациент успешно продолжает обучение в учебном заведении.

Данный клинический случай представляет интерес достаточно ранним началом неврологических клинических проявлений в виде тремора, соответствует достаточно доброкачественному течению данной формы. Показывает, что при любых проявлениях экстрапирамидной симптоматики, тем более сочетающихся с диспептическими расстройствами, нарушением функции печени в детском возрасте должна быть исключена ГЛД.

У наблюдаемых нами пациентов аритмогиперкинетической и экстрапирамидно-корковой формы зафиксировано не было. Экстрапирамидно-корковая форма, как известно, не является самостоятельной и может развиваться с течением времени из других форм заболевания.

#### **4.4 Соматические проявления заболевания**

Соматические проявления заболевания были выявлены у всех пациентов (в 100,0% случаев). Средний возраст манифестации висцеральных проявлений составил  $20,45 \pm 1,90$  лет. У 10 пациентов (50%) заболевание дебютировало различными симптомами поражения внутренних органов задолго до появления психоневрологической симптоматики.

У всех пациентов имелись клинико-лабораторные, морфологические либо инструментальные признаки поражения паренхимы печени.

В анамнезе у трех (15,00%) пациентов отмечались эпизодические диспепсические расстройства с детского возраста, у двух (10,00%) - выявлялось стойкое по-

вышение уровня трансаминаз и билирубина в сыворотке крови без каких-либо клинических проявлений заболевания. В одном (5,00%) случае имелось указание на «желтуху», перенесенную в детском возрасте.

По результатам клинико-лабораторного, морфологического, и инструментального методов обследования цирроз печени диагностирован на момент установления диагноза ГЛД у 13 больных (65,00% случаев), у четырех (30,8%) пациентов он был компенсированный. В одном случае имела место манифестация заболевания с декомпенсированного цирроза печени, сопровождающегося отечно-асцитическим синдромом в тяжелой форме. У другой пациентки декомпенсация цирроза наступила в результате физических нагрузок и погрешностей в диете. Еще в одном случае при абдоминальной форме болезни декомпенсация цирроза отмечалась на фоне острого инфекционного заболевания. Признаки портальной гипертензии за период наблюдения за больными с циррозом печени отмечены в виде спленомегалии во всех случаях, расширения вен портальной системы у 7 (35,00%) пациентов, варикозного расширения вен пищевода у 4 (20,00%), асцита у 4 (20,00%). У двух больных (10,00%) отмечалось кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода. В обоих случаях оно явилось причиной летального исхода заболевания.

В 35,00% (n=7) наблюдений цирроз печени отсутствовал, имелись признаки хронического гепатита различной степени активности. У пяти (25,00%) больных установлены признаки латентно текущего хронического гепатита. Один пациент в течение года наблюдался по поводу хронического аутоиммунного гепатита с уже имеющимися жалобами на тремор в руках в течение нескольких лет (данный клинический пример описан выше). В другом случае признаки поражения ткани печени при наличии психоневрологических симптомов заболевания удалось установить только лишь после проведения эластографии печени. Таким образом, поражение печени при ГЛД характеризуется высокой частотой цирротической трансформации печени при отсутствии своевременной патогенетической терапии.

Нередко при наличии хронических заболеваний печени в молодом возрасте ГЛД не включается в перечень дифференциальных диагнозов, что приводит к диа-

гностике аутоиммунного гепатита, по поводу которого пациенты с декомпенсированным циррозом печени длительное время лишены жизненно необходимой патогенетической терапии.

Фульминантный гепатит, который является редким и крайне неблагоприятным в прогностическом отношении проявлением ГЛД, приводящим к летальному исходу практически в 100 % случаев, ни у одного из наблюдаемых пациентов описан не был.

Патологические изменения со стороны желчного пузыря в обследуемой группе встречались у 3 (15,00%) больных и сопровождались образованием конкрементов.

Эндокринопатии проявляли себя нарушением менструального цикла (дис- и аменореи) у женщин с 13-16 лет, как одни из первых клинических проявлений заболевания в 5 случаях (25,00%), что на много лет предшествовало неврологической печеночной симптоматике. У трех пациенток (15,00%) нарушение менструального цикла присоединилось на стадии печеночных и неврологических проявлений болезни. Нормальное течение беременности отмечалось у пяти больных на доклиническом этапе заболевания. В двух случаях (10,00%) во время беременности отмечалась клиническая манифестация печеночных проявлений болезни. У одной из этих пациенток вторая беременность была прервана на восьмой неделе по медицинским показаниям по причине резкого ухудшения состояния (слабость, снижение артериального давления, гипербилирубинемия, тромбоцитопения). В двух случаях (10,00%) отмечались самопроизвольные аборты. Одна пациентка наблюдалась у гинеколога по поводу бесплодия с уже имеющимися «печеночными» проявлениями заболевания. Гинекомастия (у 1 пациента) появилась за 1 год до манифестации неврологической симптоматики. При обследовании у данного больного выявлены признаки поражения печени.

Наличие конкрементов в почках как проявление проксимальных канальцевых нарушений отмечалось в 4 случаях (20,00%) на фоне неврологических проявлений болезни. Легкая протеинурия, не превышающая 1,0 г/л, выявлена в 3-х слу-

чаях (15,00%) компенсированного цирроза печени. У одной больной на фоне декомпенсации цирроза печени с развитием отеочно-асцитического синдрома имелась протеинурия до 4,5 г/л, в другом случае также в терминальную стадию заболевания на фоне тяжелой формы отеочно-асцитического синдрома отмечалась тубулопатия с развитием неполного синдрома Фанкони в виде анемии, умеренной протеинурии, электролитных нарушений (гиперкалиемия, гипокальциемия). Характерный для ГЛД полный синдром Фанкони, проявляющийся протеинурией, глюкозурией в сочетании со снижением плотности мочи и повышением содержания солей, не встречался ни в одном случае.

Артралгии, как неспецифические внепеченочные проявления ГЛД, отмечались у одного пациента (5,00%) с компенсированным циррозом печени на этапе манифестации неврологической симптоматики.

Кожной пурпуры, характерной для ГЛД, ни в одном случае наблюдений, включая больных с хроническим гепатитом и циррозом печени, выявлено не было. У двух пациенток (10,00%) отмечено наличие стрий на коже туловища и конечностей, в двух (10,00%) других случаях (пациенты являются родными сибсами) имелся очаговый липоматоз подкожной клетчатки.

Геморрагический синдром, проявляющийся кровоточивостью десен и носовыми кровотечениями, отмечался в трех случаях (15,00%) в доневрологической стадии болезни, при этом в общем анализе крови выявлялись тромбоцитопения и лейкопения. Две пациентки наблюдались у гематологов с диагнозом «аутоиммунная гемолитическая анемия с развитием гемолитических кризов». Одной из них по причине неэффективности терапии глюкокортикостероидами на фоне гепато- и спленомегалии произведена спленэктомия. Пациентка с жалобами на упорные носовые кровотечения наблюдалась с диагнозом «антифосфолипидный синдром», по поводу которого получала соответствующую терапию в течение пяти лет - до появления признаков поражения печени, направивших диагностический поиск в пользу ГЛД.



Вовлечение в патологический процесс глаз выражалось в образовании колец Кайзера - Флейшера у 13 пациентов (65,0% случаев), в двух случаях (10,0%) имело место развитие начальной стадии катаракты.

#### **4.5 Результаты лабораторных и инструментальных методов исследования больных ГЛД**

В работе использовали общепринятый скрининг клинического анализа крови, биохимических данных, характеризующий состояние печени и медно-белкового обмена.

Тромбоцитопения отмечалась в 65,00% случаев ( $n=13$ ) со средним уровнем тромбоцитов  $142 \pm 68 \times 10^9/\text{л}$ , что было достоверно ниже ( $p < 0,05$ ) в группе больных с проявлениями цирроза печени в сравнении с пациентами, у которых поражение печени выражалось течением хронического гепатита. Следует отметить, что у троих (15%) пациентов на фоне лечения пеницилламином отмечалось значительное снижение уровня тромбоцитов до  $40-55-60 \times 10^9/\text{л}$ , что потребовало отмены препарата.

Лейкопения встречалась значительно реже - в 30,0% ( $n=6$ ) наблюдений при минимальном числе лейкоцитов  $2,5 \times 10^9/\text{л}$ .

Снижение уровня гемоглобина отмечалось у 5 (25,00%) пациентов, средний уровень гемоглобина составил  $132,7 \pm 18,8$  г/л.

Повышение уровня трансаминаз, отражающее признаки цитолиза в печени, отмечалось в 9 случаях (45,00%), при этом коэффициент Де Ритиса (отношение АСТ/АЛТ) составил больше единицы у 12 больных (60,00%), меньше единицы у 7 больных (35,00%), равен единице в одном (5,00%) случае.

Гипербилирубинемия зафиксирована у половины обследуемых пациентов, повышение уровня билирубина отмечалось за счет обеих фракций.

Холестерин был повышен в 3 (15,00%) случаях и не сочетался с маркерами холестаза (ГГТП, ЩФ).

Страдание белково-синтетической функции печени в виде гипопроteinемии отмечено в 25,0% наблюдений (n=5), снижения протромбинового индекса - в 30,00% (n=6), гипоальбуминемии - в 10,00% (n=2).

У пациентов суточная экскреция меди с мочой была повышена в 45,00% (от 2 до 8,2 мкмоль/л). Низкая концентрация ЦП в плазме крови (< 100 мг/л) была обнаружена у 13 пациентов (65,00% наблюдений). Одновременное изменение показателей медно-белкового обмена (повышение суточной экскреции меди с мочой, снижение концентрации ЦП и повышение концентрации общей меди сыворотки крови) установлено у 8 больных (40,00%).

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости, проведенное всем больным выявило патологические изменения, соответствующие диффузному поражению печени и селезенки: увеличение размеров, гиперэхогенность и неоднородность паренхимы. Гепатомегалия отмечалась в 90,00% случаев (n=18), при этом в 50,00% (n=10) за счет увеличения только правой доли, в остальных случаях за счет сочетанного увеличения обеих долей. При отсутствии цирроза печени во всех случаях контур печени был ровным, величина узлов соответствовала нормальным значениям, отмечалась общая гиперэхогенность паренхимы, ее неоднородность. У больных с циррозом гепатомегалия была менее выражена. Нечеткость границ, сочетающаяся с выраженной дольчатостью печени за счет утолщения связок, отмечалась в 5 случаях (25,00%). При оценке параметров эхоструктуры печени выявлена мелкоочаговая неоднородность у 8 больных (40,00%), а крупноочаговая неоднородность у 2 больных (10,00%). У больных с циррозом печени обращали на себя внимание признаки портальной гипертензии с соответствующими ультразвуковыми критериями и наличие «цирротических узлов» с нарушением микроциркуляции органа. Расширение ствола воротной вены отмечалось в 6 (30,00%) случаях. Увеличение селезенки по эхографическим данным было выявлено в 15 случаях (75,00%). У пяти больных (25,00%) не имеющих признаков цирроза печени, размеры селезенки увеличены не были.

С целью неинвазивной оценки степени фиброза печени восьми пациентам была проведена ее эластрография. По данным шкалы выраженности фиброза печени METAVIR в соответствии с международными рекомендациями медиана значений эластичности печени в выборке составила 10,8 (от 4,5 до 21,5) кПа. Показатели эластограмм в пяти случаях соответствовали минимальному фиброзу (F1), в трех циррозу печени ( $\geq$ F4).

Морфологическое исследование ткани печени, полученной при пункционной биопсии, проведено у трех больных. В двух случаях выявлено формирование мелкоузлового цирроза. В одном случае мы располагаем данными аутопсии. В этом наблюдении имело место формирование макронодулярного цирроза с дистрофически-некротическими изменениями узлов. По данным аутопсии ткань печени имела сине-зеленоватый оттенок.

МРТ головного мозга выполнено 18 больным. В 3 случаях патологических изменений выявлено не было. У 9 (50,00%) пациентов выявлены очаговые изменения в области базальных ганглиев (в проекции головок хвостатых ядер, скорлупы, таламусов) в виде повышения интенсивности сигнала. У двух пациентов описано расширение субарахноидального пространства, у четырех – расширение боковых желудочков мозга. Расширение желудочков мозга в двух случаях сочеталось с очаговыми изменениями в базальных ганглиях.

Кольца Кайзера-Флейшера при офтальмологическом осмотре при помощи щелевой лампы были выявлены у 13 (65,00%) больных. В одном случае исследование не проводилось. Кольца Кайзера-Флейшера не были обнаружены в шести случаях (30%): у трех пациентов с циррозом печени, в том числе у двух с дрожательно-ригидной формой заболевания и одного - с абдоминальной, и у трех пациентов с признаками хронического гепатита -двух - с дрожательно-ригидной и одного – с дрожательной формой ГЛД.

Таким образом, клинические симптомы ГЛД достаточно вариабельны и полиморфны как на стадии дебюта, так и на стадии развернутой картины болезни. Не являются специфичными для диагностики и сочетание совокупности клинических проявлений с данными лабораторных и инструментальных методов обследования,

включая изменения показателей медного-лигандного обмена. В сомнительных случаях постановки диагноза ГЛД абсолютным критерием может являться только результат молекулярно-генетического анализа.

## ГЛАВА 5. СПЕКТР И ЧАСТОТА МУТАЦИЙ В ГЕНЕ *ATP7B* У БОЛЬНЫХ ГЛД

Исследование образцов ДНК было проведено у всех пациентов основной группы с ГЛД. Трое пациентов являлись родными сибсами в одной семье и двое в другой.

Проведен поиск восьми наиболее часто встречающихся мутаций гена *ATP7B* в российской популяции (с.3207C>A, с.2532delA, с.3627-3630del4, с.1707insC, с.3402delC, с.2304insC, с.1340-1343del4, с.3649-3654del6) методом мультиплексной проба-зависимой лигазной реакции с последующей амплификацией и мультипраймерной ПЦР.

Мутация p.His1069Gln обнаружена у 13 (65,0%) пациентов в гомозиготном состоянии и у 4 (20,0%) в компаунд-гетерозиготном состоянии (рисунок 10). Мутация p.Ala1135GlnfsX13 делеция цитозина в основании 3402, приводящая к сдвигу рамки считывания в положении 1135 белка обнаружена у двух пациенток (10,0%) в компаунд-гетерозиготном состоянии. В одном случае с мутацией p.His1069Gln.

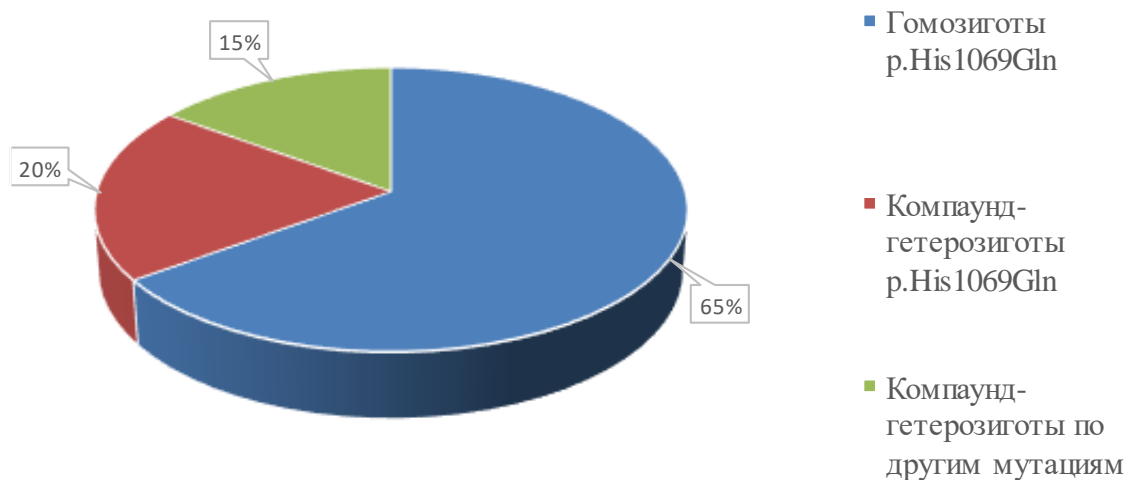


Рисунок 10 - Распределение больных на группы по наличию мутации p.His1069Gln

При обнаружении данных мутаций в гетерозиготном состоянии и их отсутствии методом массового параллельного секвенирования у шести пациентов проведено исследование всей кодирующей последовательности и областей экзон-интронных соединений гена *ATP7B*.

Частота мутации p.His1069Gln составила 75,0%. Другие семь обнаруженных мутаций встречались в компаунд-гетерозиготном состоянии с частотой 2,5% и одна мутация (p.Ala1135GlnfsX13) с частотой 5,0% (таблица 3).

Таблица 3 - Спектр и частота мутаций в гене *ATP7B* у больных с ГЛД в Хабаровском крае

Замена нуклеотидов	Замена аминокислот	Экзон/интрон	Число хромосом	Частота, %
c.1707+2dupT	splice	Int4	1	2,5
c.1847G>A	p.Arg616Trp	5	1	2,5
c.2336G>A	p.Trp779Stop	8	1	2,5
c.2304dupC	p.Met769HisfsX26	8	1	2,5
c.3190G>A	p.Glu1064Lys	14	1	2,5
c.3207C>A	p.His1069Gln	14	30	75,0
c.3402delC	p.Ala1135GlnfsX13	15	2	5,0
c.2128G>A	p.Gly710Ser	8	1	2,5
c.2621C>T	p.Ala874Val	11	1	2,5
Неустановленные мутации	–	–	1	2,5
Всего хромосом			40	

Мутациями (в числе трех) в компаунде с p.His1069Gln, обнаруженных методом прямого секвенирования были: первая - c.1707+2dupT в 4 интроне; вторая - транзиция гуанина на аденин в 2336 основании (p.Trp779Stop) в 8 экзоне; у третьей пациентки мутации не выявлено. Секвенирование гена не дает возможность оценить некоторые особые виды мутаций: протяженные делеции или дупликации, мутации в промоторной области или в такой области интрона, которая влияет на сплайсинг, но не попадает внутрь конкретной пары праймеров, амплифицирующих ближайший экзон. В этом случае обнаружение второй мутации требует использования более сложных подходов.

У оставшихся трех больных – компаунд–гетерозигот выявлены другие сочетания мутаций. У одной пациентки обнаружена дупликация цитозина с.2304dupC, результатом которой является сдвиг рамки считывания, начиная с аминокислоты метионин в положении 769 (p.Met769HisfsX2), и делеция цитозина в основании 3402, также приводящая к сдвигу рамки считывания в положении 1135 белка (p.Ala1135GlnfsX1) и относящаяся к восьми наиболее часто встречающимся в российской популяции. У второго больного (иммигранта из республики Узбекистан) выявлены в гетерозиготном состоянии замена гуанина на аденин в 2128 основании, которая приводит к замене аминокислоты глицина на серин в положении 710 белка (p.Gly710Ser) в 8 экзоне и замена цитозина на тимин в 2621 основании, приводящая к замене аланина на валин в положении 874 белка (p.Ala874Val) в 11 экзоне. Обе мутации не входят в диагностический протокол для российской популяции. У третьего больного обнаружены в гетерозиготном состоянии замена гуанина на аденин в 3190 основании, приводящая к замене глутаминовой кислоты на лизин в положении 1064 белка (p.Glu1064Lys) в 14 экзоне, и замена гуанина на аденин в 1847 основании, результатом которой является замена аргинина на триптофан в положении 616 белка (p.Arg616Trp) в 5 экзоне. Эти мутации также не входят в диагностический протокол для российской популяции.

Таким образом, в нашем исследовании выявлена высокая частота мутации p.His1069Gln (85,0% больных), что позволяет использовать ее поиск в качестве основного молекулярно-генетического теста при обследовании больных с ГЛД в Хабаровском крае. Алгоритм молекулярно-генетической диагностики при подозрении на ГЛД с учетом региональной специфики частоты мутаций в гене АТР7В у больных с ГЛД в Хабаровском крае представлен на рисунке 11.

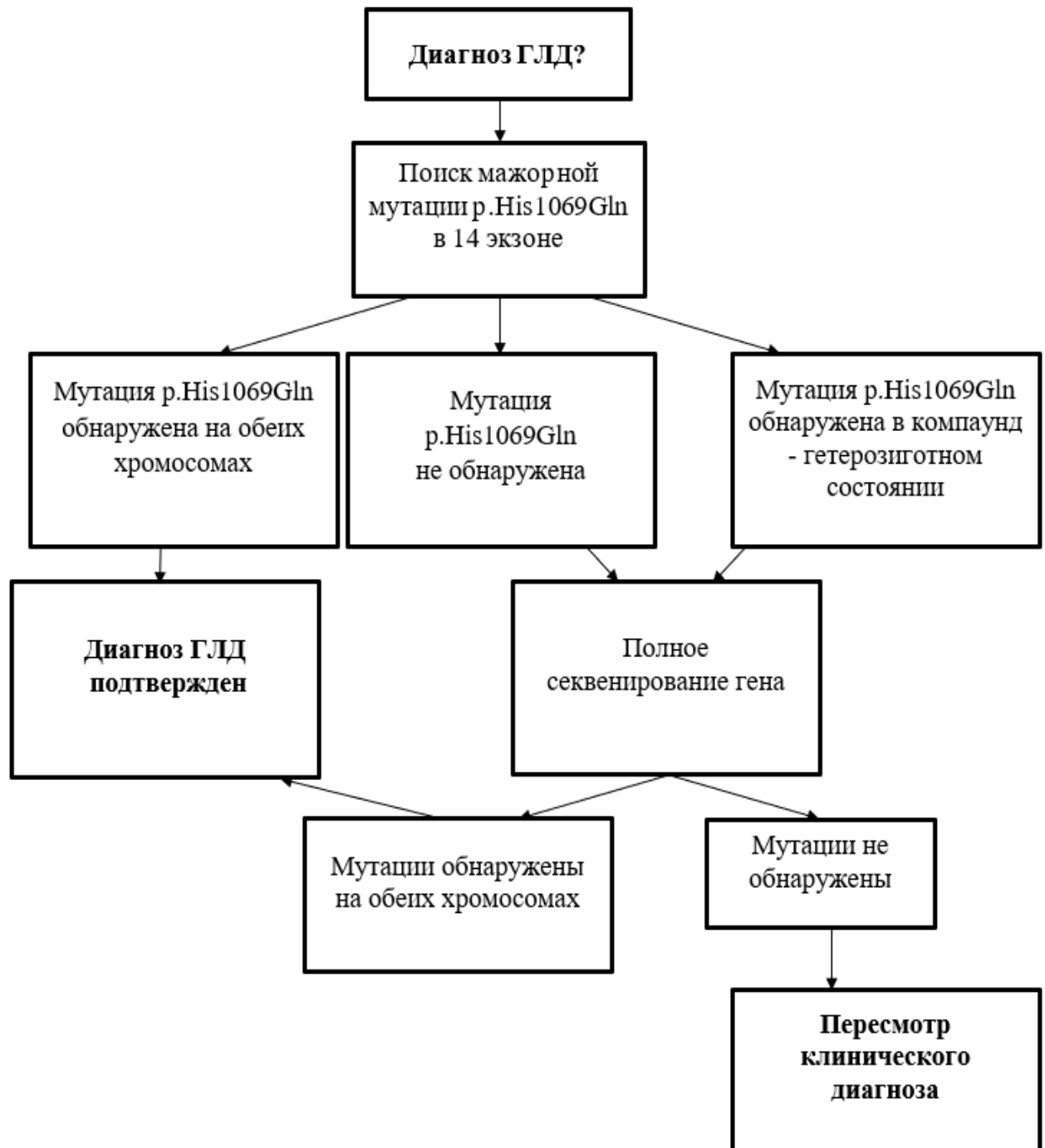


Рисунок 11 - Алгоритм молекулярно-генетической диагностики с учетом региональной специфики частоты мутации p.His1069Gln в гене *ATP7B* при подозрении на ГЛД у больных в Хабаровском крае



## ГЛАВА 6. ЗНАЧЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ МУЛЬТИМОДАЛЬНЫХ ВЫЗВАННЫХ ПОТЕНЦИАЛОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА В НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ КАРТИНЕ ГЛД

Мультимодальные вызванные потенциалы головного мозга исследовались у 17 пациентов на этапе установления диагноза. У 10 пациентов регистрировались параметры мультимодальных вызванных потенциалов головного мозга в динамике на фоне медьэлиминирующей терапии.

При исходном исследовании АСВП у 17 обследуемых пациентов пики четко идентифицировались как на стволовом, так и на периферическом уровнях. Межполушарной асимметрии выявлено не было. Отмечалось достоверное увеличение латентностей I, II, III, IV и V пиков. Достоверно ( $p < 0,01$ ) были увеличены показатели МПИ III-V ( $2,16 \pm 0,07$  мс) и I-V ( $4,49 \pm 0,09$  мс), при этом увеличения интервала I-III не зарегистрировано (таблица 4, рисунок 12).

Таблица 4 - Показатели АСВП у пациентов с ГЛД

Показатель	Значения у пациентов с ГЛД (M±m), n=17	Группа контроля (M±m), n=17
Латентность I пика, мс	$1,82 \pm 0,02^{**}$	$1,68 \pm 0,04$
Латентность II пика, мс	$2,91 \pm 0,04^*$	$2,6 \pm 0,03$
Латентность III пика, мс	$4,12 \pm 0,07^*$	$3,71 \pm 0,04$
Латентность IV пика, мс	$5,52 \pm 0,09^*$	$4,88 \pm 0,03$
Латентность V пика, мс	$6,26 \pm 0,10^{**}$	$5,21 \pm 0,02$
Латентность VI пика, мс	$7,30 \pm 0,09$	$7,33 \pm 0,10$
МПИ I-III, мс	$2,35 \pm 0,07$	$2,28 \pm 0,03$
МПИ III-V, мс	$2,16 \pm 0,07^{**}$	$1,71 \pm 0,03$
МПИ I-V, мс	$4,49 \pm 0,09^{**}$	$3,89 \pm 0,03$
Амплитуда I-Ia, мкВ	$0,140,02^*$	$0,32 \pm 0,04$
Амплитуда III-IIIa, мкВ	$0,32 \pm 0,03$	$0,28 \pm 0,05$
Амплитуда V-Va, мкВ	$0,70 \pm 0,07$	$0,58 \pm 0,03$

Примечание - Здесь и далее \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$  при сравнении между группами.

Изменения данных параметров отмечались у пациентов, имеющих длительный анамнез заболевания и различную выраженность неврологической симптоматики. Отмечалась положительная корреляционная связь между степенью неврологического дефицита по шкале Goldstein, который в целом по группе составил  $15,75 \pm 0,71$  баллов, и значениями МПИ III–V ( $r=0,36$ ;  $p<0,05$ ) и I–V ( $r=0,38$ ;  $p<0,05$ ). Больные с более тяжелыми клиническими проявлениями имели более выраженные изменения указанных МПИ.

Увеличение латентности I пика отмечалось у десяти пациентов (легкое у 41,18% ( $n=7$ ) и умеренное у 17,65% ( $n=3$ ) обследуемых), II – у семи обследуемых (легкие отклонения у 41,18%), III и IV – у восьми (легкие отклонения 47,06%) и V пика – у девяти (легкие отклонения у 11,76% ( $n=2$ ), умеренные – у 41,18% ( $n=7$ )). МПИ III–V и I–V были увеличены у двенадцати (17,65% – легкие отклонения ( $n=3$ ), 52,94% – умеренные ( $n=9$ )) и десяти (11,76% – легкие отклонения ( $n=2$ ), 47,18% – умеренные ( $n=8$ )) обследуемых соответственно. Значимого снижения амплитуды II – VI пиков в группе обследуемых не выявлено. Лишь у одной пациентки (5,88%) зарегистрировано резкое снижение амплитуды и деформация V пика с одной стороны.

Данные изменения свидетельствуют о нарушении внутристволового проведения на понто-мезенцефальном уровне.

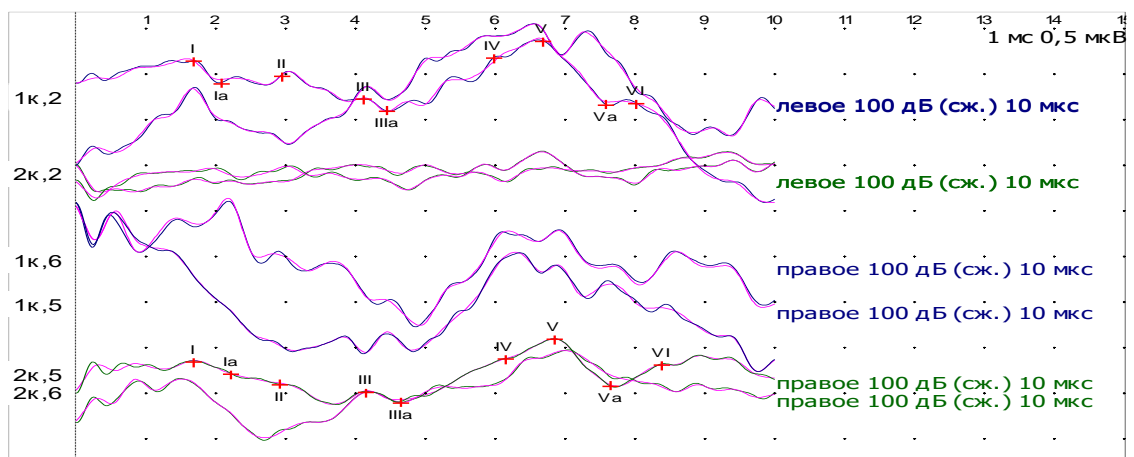


Рисунок 12 - АСВП у больного ГЛД 46 лет на фоне медьэлиминирующей терапии в течение 8 лет

В обследуемой группе пациентов отмечалось достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение амплитуды I пика ( $0,14 \pm 0,02$  мкВ, при норме  $0,32 \pm 0,04$  мкВ). У девяти пациентов I пик был снижен (у 35,29% обследуемых умеренно ( $n=6$ ), у 17,65% - выражено ( $n=3$ )) при стимуляции с двух сторон, у пяти пациентов (29,41%) наблюдалось одностороннее выраженное изменение показателя. Полученные данные свидетельствуют о вовлечении в патологический процесс при ГЛД не только центральных отделов слухового анализатора, но и его периферических отделов. Уплотнение I пика сопровождалось удлинением его латентности лишь у четырех пациентов (23,53%), трое из которых имели длительность заболевания более 10 лет (рисунок 10). Снижение амплитуды I пика при исследовании АСВП у больных с ГЛД другими авторами в литературе ранее описано не было.

При исследовании в динамике на фоне медьэлиминирующей терапии зарегистрированы позитивные сдвиги параметров АСВП (таблица 5).

Таблица 5 - Изменения показателей АСВП у пациентов с ГЛД на фоне терапии

Показатель	Исходные значения ( $M \pm m$ ), $n=10$	Значения на фоне терапии ( $M \pm m$ ), $n=10$
Латентность I пика, мс	$1,83 \pm 0,04$	$1,66 \pm 0,02^{**}$
Латентность II пика, мс	$2,97 \pm 0,07$	$2,74 \pm 0,06^*$
Латентность III пика, мс	$4,01 \pm 0,04$	$3,81 \pm 0,04^{**}$
Латентность IV пика, мс	$5,50 \pm 0,15$	$5,17 \pm 0,09$
Латентность V пика, мс	$6,31 \pm 0,16$	$5,92 \pm 0,10^*$
Латентность VI пика, мс	$7,31 \pm 0,07$	$7,31 \pm 0,09$
МПИ I-III, мс	$2,23 \pm 0,03$	$2,17 \pm 0,05$
МПИ III-V, мс	$2,20 \pm 0,10$	$1,92 \pm 0,04^*$
МПИ I-V, мс	$4,53 \pm 0,13$	$4,04 \pm 0,15^*$
Амплитуда I-Ia, мкВ	$0,12 \pm 0,03$	$0,26 \pm 0,05^*$
Амплитуда III-IIIa, мкВ	$0,33 \pm 0,05$	$0,35 \pm 0,03$
Амплитуда V-Va, мкВ	$0,75 \pm 0,07$	$0,74 \pm 0,05$

Отмечалось достоверное укорочение латентностей I, II, III и V пиков, уменьшение МПИ III-V и I-V ( $p < 0,05$ ), а также увеличение амплитуды I пика ( $0,26 \pm 0,05$  мкВ) в 70,00% случаев ( $p < 0,05$ ). Таким образом, на фоне лечения наблюдалось

улучшение проведения слуховой афферентации как на внутриволовном, так и на периферическом уровнях.

При регистрации ЗВП у всех обследуемых выделены отчетливые корковые компоненты ответов. Выявлено достоверное удлинение латентностей всех основных компонентов - P50, N75, N145, P200 ( $p < 0,001$ ); P100 ( $p < 0,05$ ); амплитуда корковых компонентов N75-P100 и P100-N145 достоверно не изменялась (таблица 6). У большинства пациентов (88,24%,  $n=15$ ) отмечалось умеренное удлинение латентности основного пика P100, у одного пациента (5,88%) - легкое. Лишь у одного пациента (5,88%) зарегистрированы нормальные показатели латентностей основных компонентов. Незначительное снижение амплитуды компонента N75-P100 с двух сторон отмечалось только у одного пациента (5,88%). Межполушарной асимметрии выявлено не было.

Таблица 6 - Показатели ЗВП у пациентов с ГЛД

Показатель	Значения у пациентов с ГЛД (M±m), n=17	Группа контроля (M±m), n=17
Латентность P 50, мс	68,38±1,64***	57,12±0,92
Латентность N75, мс	91,24±1,26***	75,35±0,57
Латентность P 100, мс	122,7±1,14*	100,87±0,60
Латентность N145, мс	159,10±2,41***	148,78±1,08
Латентность P 200, мс	207,15±2,49***	192,45±1,50
Амплитуда N75-P100, мкВ	9,02±0,54	9,87±0,61
Амплитуда P100-N145, мкВ	9,60±0,70	8,68±0,58

Латентность основного компонента P 100 также положительно коррелировала со степенью неврологического дефицита ( $r=0,61$ ;  $p < 0,01$ ) по шкале Goldstain.

Таким образом, у всех пациентов выявлены отчетливые признаки ухудшения проведения зрительной афферентации в кору с обеих сторон. Данные нарушения могут быть обусловлены как дисметаболическими нарушениями, так и процессами демиелинизации.

Статистический анализ параметров ЗВП в динамике на фоне медьэлиминирующей терапии достоверных изменений латентных периодов пиков P50, N75,

P100, N145, P200 не выявил (таблица 7). У 5 (50,00%) из обследуемых больных в ходе динамического наблюдения отмечалось удлинение латентности основного пика P100 в сравнении с начальными показателями; у трех (30,00%) пациентов латентность пика P100 осталась прежней, и лишь у двух (20,00%) зарегистрировано укорочение латентности пика P100 на фоне медегонной терапии.

Таблица 7 - Изменение показателей ЗВП у пациентов с ГЛД на фоне терапии

Показатель	Исходные значения (M±m) n=10	Значения на фоне терапии (M±m) n=10
Латентность P50, мс	65,37±1,50	63,33±0,98
Латентность N75, мс	90,32±0,94	92,48±1,05
Латентность P100, мс	113,61±1,99	118,03±1,50
Латентность N145, мс	151,20±1,04	159,14±0,98
Латентность P200, мс	209,32±1,01	212,25±1,08
Амплитуда N75-P100, мкВ	8,98±0,94	9,04±0,78
Амплитуда P100-N145, мкВ	9,98±0,80	9,25±1,09

Таким образом, нами впервые показано, что нарушения зрительной афферентации в кору сохраняются на фоне длительной медьэлиминирующей терапии даже на фоне уменьшения общего показателя степени неврологического дефицита в обследуемой группе пациентов ( $8,30 \pm 0,58$  баллов,  $p < 0,05$ ) (рисунок 13).

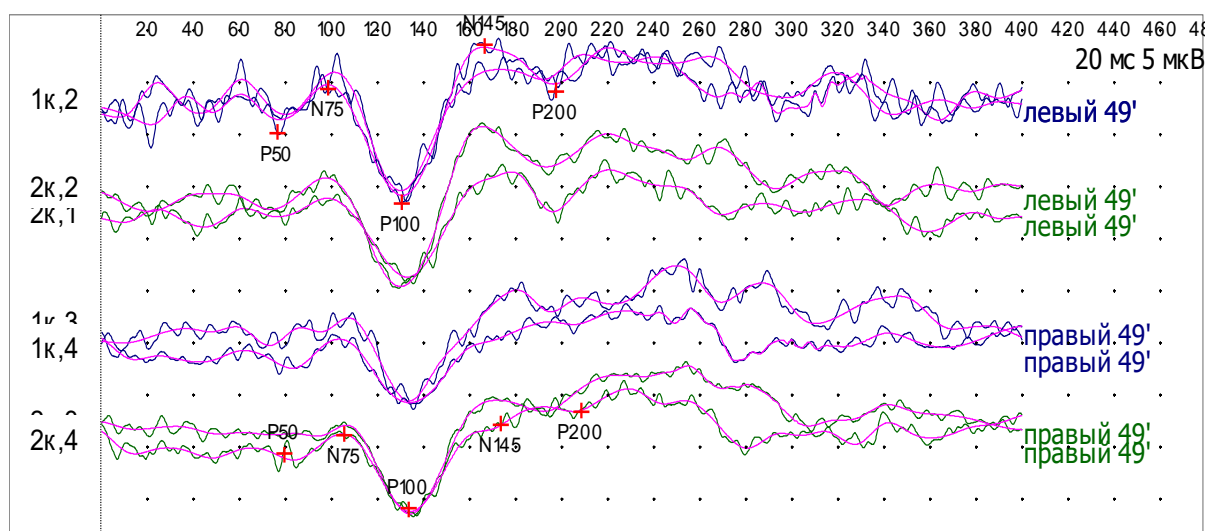


Рисунок 13 - ЗВП у больного ГЛД 46 лет на фоне медьэлиминирующей терапии в течение 8 лет

При исследовании КВП исходно (таблица 8) значимые изменения показателей отмечались у всех обследуемых пациентов и выражались в достоверном снижении амплитуды P300 ( $5,36 \pm 0,76$  мкВ,  $p < 0,05$ ) и увеличении латентности когнитивного комплекса ( $374,53 \pm 10,12$  мс,  $p < 0,001$ ).

Таблица 8 - Показатели КВП у пациентов с ГЛД

Показатель	Значения у пациентов с ГЛД (M±m), n=17	Группа контроля (M±m), n=17
Латентность пика P300, мс	$374,53 \pm 10,12^{***}$	$312,00 \pm 4,73$
Амплитуда, мкВ	$5,36 \pm 0,76^*$	$15,1 \pm 1,85$

Нормальные показатели латентности пика P300 отмечались лишь у двух пациентов (11,76%) (в одном случае абдоминальная форма заболевания, в другом - дрожательная), при этом амплитуда когнитивного комплекса была умеренно сниженной и прослеживалось увеличение его латентности с уменьшением амплитуды при последовательных временных сериях. В обоих случаях длительность заболевания составляла менее пяти лет. Легкое увеличение латентности когнитивного комплекса зарегистрировано у 4 пациентов (23,53%), а умеренное - у 11 (64,71%). У многих пациентов отмечалось непостоянство основного когнитивного комплекса. Выраженное снижение амплитуды пика P300 отмечалось у шести (35,29%) обследуемых, умеренное – у 7 (41,18%).

Увеличенные показатели латентности когнитивного комплекса коррелировали со степенью неврологического дефицита ( $r=0,62$ ;  $p < 0,01$ ) (рисунок 14). При этом оценка когнитивных функций по шкале MoCa не выявила нарушений (среднее количество баллов  $28,12 \pm 0,37$ ), что доказывает эффективность использования параметров P300 с целью выявления когнитивных нарушений у больных ГЛД.

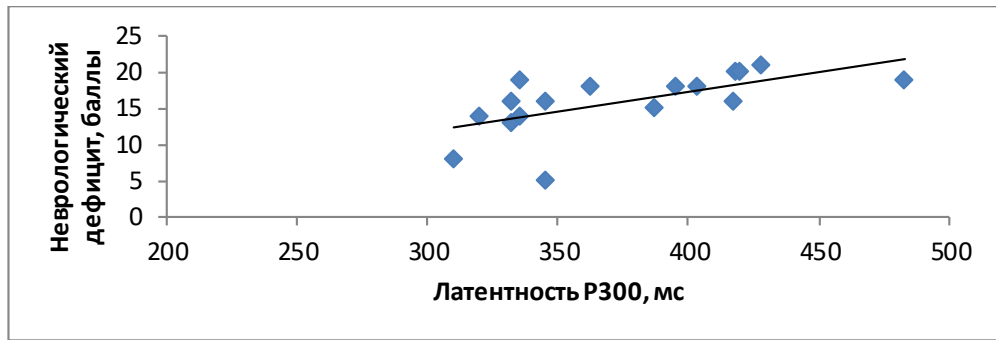


Рисунок 14 – Зависимость параметров латентности пика Р300 и степени неврологического дефицита у больных ГЛД

При проведении КВП на фоне медегонной терапии в нашем исследовании у 10 пациентов достоверного улучшения показателей выявлено не было (таблица 9, рисунок 15); из них у трех пациентов (30,00%), имеющих длительность заболевания более 10 лет и получающих соответствующую медегонную терапию, когнитивный комплекс был представлен в виде неотчетливого позитивного колебания.

Таблица 9 - Показатели КВП у пациентов с ГЛД на фоне терапии

Показатель	Исходные значения (M±m), n=10	Значения на фоне терапии (M±m), n=10
Латентность пика Р300, мс	379,20±11,90	386,20±19,18
Амплитуда, мкВ	5,68±0,65	6,39±1,63

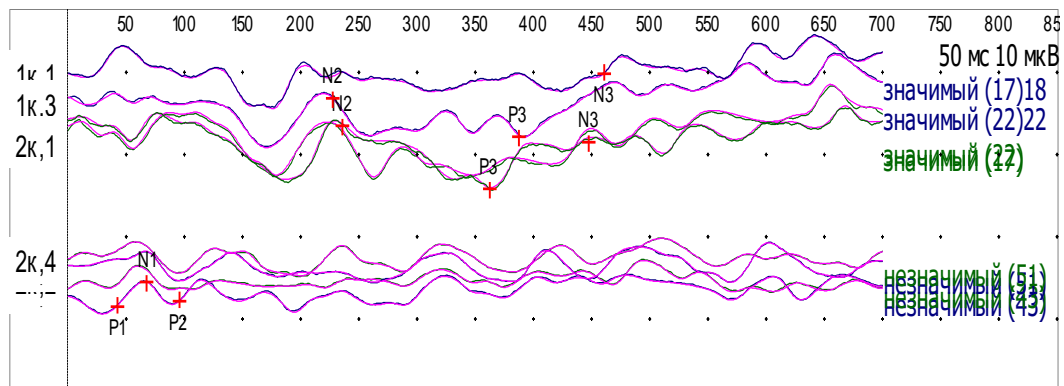


Рисунок 15 - КВП (Р300) у больной ГЛД 42 лет на фоне многолетней меде-элиминирующей терапии

Полученные данные свидетельствуют о сохраняющихся когнитивных изменениях, даже на фоне многолетней терапии при уменьшении степени неврологического дефицита у больных. Оценка параметров Р 300 позволяет выявить субклинические когнитивные нарушения и принять решение о необходимости своевременной нейротрофной терапии.

При записи ССВП с верхних конечностей зарегистрированы отчетливые ответы периферического, стволового и коркового уровней. Показатели латентностей основных пиков были в пределах нормы. Отмечалось достоверно значимое ( $p < 0,001$ ) удлинение интервалов N13–N20 (у 6 пациентов (35,29%) легкое, у 5 (29,41%) – умеренное, у 6 (35,29%) – значительное), N9–N20 (у 4 пациентов (23,53%) легкое, у 5 (29,41%) – умеренное, у 8 (47,06%) – значительное). Выявлено снижение амплитуды коркового компонента N20 ( $p < 0,001$ ) у 10 обследуемых (у 7 пациентов (41,18%) умеренное, у 3 (17,64%) – выраженное) (таблица 10). Изменения, как правило, были билатеральными при стимуляции с каждой стороны. Более значимые изменения этих параметров ответа регистрировались у пациентов, имеющих длительный анамнез заболевания и получавших медьэлиминирующую терапию. Эти данные свидетельствуют о нарушении проведения сенсорной афферентации на центральном уровне (участок от ствола до коры головного мозга).

Таблица 10 - Показатели ССВП при стимуляции срединных нервов у пациентов с ГЛД

Показатель	Значения у пациентов с ГЛД (M±m), n=17	Группа контроля (M±m), n=17
Латентность пика N 9, мс	9,43±0,04	9,58±0,12
Латентность пика N13, мс	13,25±0,03	13,38 ± 0,10
Латентность пика N20, мс	21,47±0,03	19,5±0,15
Интервал N9- N 13, мс	3,85±0,07	3,58±,07
Интервал N13- N 20, мс	8,12±0,24***	5,75±0,38
Интервал N9- N 20, мс	12,72±0,26***	8,98±0,09
Амплитуда N 9, мкВ	4,92±0,03	5,38±0,33
Амплитуда N 13, мкВ	2,73±0,03	3,16±0,20
Амплитуда N 20, мкВ	0,79±0,07***	2,98±0,22



При регистрации ССВП в динамике на фоне медьэлиминирующей терапии при статистическом анализе достоверных изменений выявлено не было (таблица 11). Лишь у двух пациентов (20,00%) отмечалось незначительное увеличение амплитуды коркового компонента N20 и укорочение интервала N13-N20.

Таблица 11 - Показатели ССВП при стимуляции срединных нервов у пациентов с ГЛД на фоне терапии

Показатель	Исходные значения (M±m), n=10	Значения на фоне терапии (M±m), n=10
Латентность пика N 9, мс	9,40±0,05	9,78±0,05
Латентность пика N13, мс	13,25±,04	13,15±0,04
Латентность пика N20, мс	21,47±0,04	20,85±0,04
Интервал N9- N 13, мс	3,85±0,09	3,79±0,07
Интервал N13- N 20, мс	8,12±0,33	7,6±0,46
Интервал N9- N 20, мс	12,72±0,35	12,38±0,13
Амплитуда N 9, мкВ	4,92±0,04	5,31±0,03
Амплитуда N 13, мкВ	2,73±0,04	2,78±0,07
Амплитуда N 20, мкВ	0,79±0,09	1,05±0,09

Исследование ССВП при стимуляции нижних конечностей не выявило достоверно значимых отклонений латентностей основных пиков, их амплитуд и интервалов. При оценке индивидуальных результатов исследования у четырех пациентов (23,5%) зарегистрировано увеличение интервала N22-P38, а у семи (41,2%) снижение амплитуды коркового ответа с двух сторон. Эти отклонения не выходили за пределы  $2\sigma$  и не были расценены как патологические.

Таким образом, метод регистрации вызванных потенциалов головного мозга хотя и не является специфичным для ГЛД, однако позволяет объективно оценить самые начальные стадии патологического процесса, степень выраженности поражения, вовлечение в патологический процесс структур нервной системы, а также динамику патологических изменений в ходе прогрессирования заболевания и на фоне соответствующей высокоспецифичной терапии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ГЛД относится к числу наиболее трудно диагностируемых заболеваний, с длительным латентным течением и большим полиморфизмом клинической симптоматики [32, 161]. Без лечения болезнь имеет неуклонно прогрессирующее течение с летальным исходом, однако современные методы медьэлиминирующей терапии позволяют полностью купировать или в значительной мере уменьшить проявление клинических признаков при своевременной диагностике и вовремя начатом лечении.

Целью настоящей работы явилась оценка распространенности, генетической структуры, вариантов клинической манифестации и клинического полиморфизма гепатолентикулярной дегенерации для оптимизации диагностики и лечебно-профилактической помощи.

Всего в ходе работы обследованы 74 человека (мужчин – 29, женщин – 35), проживающих в Хабаровском крае, с подозрением на ГЛД. Дифференциальная диагностика ГЛД потребовала значительного времени динамического наблюдения за состоянием больных, привлечения дополнительных диагностических исследований. Количество больных с неподтверждённым в процессе детального обследования диагнозом ГЛД составило 54 (72,97%). В эту группу вошли больные, имеющие экстрапирамидные (57,41%), психические нарушения (7,41%) и страдающие хроническими патологическими процессами печени (35,19%). Совокупность клинических проявлений сочеталась с достаточно отчетливыми изменениями, полученными в процессе проведения лабораторных и нейровизуализационных исследований, что затрудняло диагностику. У 9 (16,67%) из 54 при использовании балльной количественной Лейпцигской шкалы данный диагноз определен как сомнительный, и исключить ГЛД в этих случаях удалось только после проведения молекулярно-генетического исследования.

Диагноз ГЛД был верифицирован у 20 пациентов из 17 семей. Возраст больных составил от 15 до 52 лет (средний возраст -  $36,33 \pm 11,46$  лет). Во всех случаях

диагноз подтвержден молекулярно-генетическим методом. Семейные формы заболевания составили значимую часть и отмечались у 25,00% больных. Трое больных являлись родными сибсами в одной семье и двое в другой. Аналогичные данные получены Балашовой М.С. (2019), описавшей семейные формы заболевания в 27,2% случаев. По этнической принадлежности 16 выявленных семей были русскими, 1 семья узбекская (иммигранты из республики Узбекистан). В обследуемых семьях кровнородственных браков зарегистрировано не было. В работах других российских исследователей также есть указания на редкость инбридинга в семьях больных ГЛД [Коновалов Н.В., 1960; Готовцева Е.В., 1974; Магжанова А.Р., 2007]. Этот факт косвенно это может свидетельствовать о повышенной частоте гена в популяции. В популяциях Японии, Индии и Кувейта, для которых характерна высокая частота кровнородственных браков, описаны частые инбредные браки в семьях с ГЛД [Макарова Е.Д., Магжанов Р.В., 1990; Руденская Г.Е. с соавт., 1996; Teebi A., 1994].

Распространенность ГЛД в Хабаровском крае составляет 1,5:100 000 населения, в г. Хабаровске 2,1:100 000 населения. Таким образом, относительный показатель действительной распространенности ГЛД в исследуемом регионе Российской Федерации оказался в 3,7 раза ниже, чем первично предполагаемый. Наши данные сопоставимы со средними показателями в мире на современном этапе, распространенность заболевания, по данным Orphanet, составляет 1,0-9,0:100 000 населения. В Европе ГЛД распространена с частотой 1,2 – 2,0:100 000 населения [Poujois A., 2018]. Результаты согласуются и с данным российских исследователей (0,6 – 1,0:100 000) [Макарова Е.Д., Магжанов Р.В., 1990; Руденская Г.Е. с соавт., 1996; Вахарловский В.Г. 2004; Магжанова А.Р., 2007]. В Федеральных клинических рекомендациях по диагностике и лечению болезни Вильсона-Коновалова (2013) приводится частота больных на территории Российской Федерации равная 1,0:100 000 населения. Большая частота встречаемости в г. Хабаровске может быть связана с большими диагностическими возможностями для городских жителей.

Среди наблюдаемых нами 20-ти пациентов с диагнозом ГЛД число лиц мужского пола было практически в два раза меньше, чем женского и составило 7

(35,00%) и 13 (65,00%) соответственно, в соотношении 0,54:1. В некоторых источниках приводятся данные о преобладании мужчин среди больных ГЛД [Коновалов Н.В., 1960; Лекарь П.Г., Макарова В.А., 1984; Cox D.W. et al., 1972], что авторы объясняют преобладанием детей мужского пола в обследуемой выборке детей [Cox D.W. et al., 1972].

Различий в клинической картине в зависимости от пола нами выявлено не было.

Средний возраст первичной манифестации ГЛД у наблюдаемых больных составил  $21,00 \pm 11,76$  лет (6-39 лет), что согласуется с данными других исследователей [Перкин Г.Д., 1994, Магжанова А.Р., 2007, Балашова М.С. 2019].

Дебют болезни с неврологической симптоматики отмечен у 7-ми больных (35,00%), с психоэмоциональной симптоматики у 3-х больных (15,00%), начало болезни с соматических расстройств наблюдалось у 10 пациентов (50,00%), что согласуется с данными других исследователей. По данным Walshe, у 62% пациентов болезнь проявилась печеночной симптоматикой, у 34% - признаками поражения нервной системы. Балашова М.С (2019) описала абдоминальную форму в дебюте заболевания у 60% пациентов, а психоневрологические проявления у 31%.

Средний возраст при установлении диагноза ГЛД составил  $29,12 \pm 9,60$  лет. С момента дебюта болезни до установления диагноза ГЛД проходило в среднем  $8,21 \pm 1,49$  лет, при минимальном времени наблюдения от 3-х месяцев и максимальном до 20 лет. В некоторых случаях смена диагноза происходила до нескольких раз. Похожие данные представлены исследователями и из других регионов [Перкин Г.Д., 1994, Магжанова А.Р., 2007, Овчинников А.В., 2017]. Длительный временной промежуток до установления правильного диагноза свидетельствует о трудности диагностики ГЛД и об отсутствии должной настороженности в отношении данного заболевания как со стороны неврологов, так и со стороны врачей других специальностей.

В соответствии с принятой в нашей стране клинической классификацией болезни, предложенной Коноваловым Н.В. (1960 г.), в зависимости от стадии и формы заболевания больные распределялись следующим образом: абдоминальная

(«брюшная») - 2 (10,00%), дрожательная - 5 (20,00%), дрожательно-ригидная – 13 (65,00%), таким образом у большинства пациентов имела место дрожательно-ригидная форма.

Аритмогиперкинетическая и экстрапирамидно-корковая форма у наблюдаемых нами пациентов отсутствовали. Указания на редкую встречаемость наиболее тяжелой из неврологических форм аритмогиперкинетической есть и в работах других исследователей [Карабанов А.В., 2000; Магжанова А.Р., 2007]. Противоречивые данные получены Овчинниковым А.В. (2017), выявившим аритмогиперкинетическую форму практически у половины обследованных больных в 54,9% случаев.

Нами описан случай дрожательно-ригидной формы заболевания без клинических и лабораторных признаков поражения печени, выявленных только при проведении эластографии. Другими исследователями цирроз печени описан у всех наблюдаемых пациентов с неврологическими проявлениями заболевания [Розина Т.П. 2005; Четкина Т.С. 2011].

По результатам лабораторного обследования у наших больных выявлены: минимальная и умеренная активность трансаминаз, снижение уровня сывороточного церулоплазмينا, резкое повышение суточной экскреции меди с мочой. Нормальный уровень церулоплазмينا зафиксирован в 10,00% наблюдений. По результатам Gollan J.L.et al. (1998) нормальный уровень церулоплазмينا отмечался у 15,0% пациентов. Это объясняется тем, что церулоплазмин является белком острой фазы и при выраженных воспалительных изменениях в печени его синтез увеличивается [54, 55]. В нашем исследовании выявлена минимальная и умеренная активность сывороточных трансаминаз. Средний уровень АЛТ  $48,35 \pm 17,87$  ед/л значимо не отличался от уровня АСТ  $49,07 \pm 24,17$  ед/л, что не согласуется с данными других авторов, которые показали достоверное преобладание уровня АСТ над АЛТ (Шерлок Ш 1999., Chitkara D.K. 2000). Сходные с нашими результаты получены Багаевой М.Э. (2005) у детей с болезнью Вильсона.

Кольца Кайзера - Флейшера обнаружены в 61,90% наблюдений, при этом они в большинстве случаев сочетались с наличием цирроза печени, что согласуется с

данными других исследователей (Четкина Т.С., 2011). По данным Taly с соавторами, кольцо Кайзера – Флейшера выявлялось в 100% случаев, только в группе больных с грубыми неврологическими проявлениями. Другими соматическими проявлениями ГЛД в нашем исследовании были: дисфункция яичников, поражение почек, суставов, желчнокаменная болезнь, гемолитическая анемия. Клинических проявлений поражения кожи, сердечно-сосудистой системы выявлено не было.

Для ГЛД характерен не только выраженный клинический полиморфизм, но и генетическая гетерогенность, что затрудняет постановку диагноза. В связи с этим молекулярно-генетический метод исследования является основным в подтверждении диагноза. В последние годы идет интенсивное накопление знаний о спектре и частоте мутаций гена *ATP 7B* у больных в различных популяциях мира. Показаны значимые различия между популяциями [Tomas G.R., et al., 1995; Карабанов А.В., 2000; Магжанова А.Р., 2007]. Прямая ДНК-диагностика, учитывающая мажорные мутации в гене *ATP7B*, дает возможность своевременной диагностики заболевания и своевременной эффективной патогенетической терапии.

Впервые изучена частота и спектр мутаций в гене *ATP7B* в Хабаровском крае. Результаты проведенного нами исследования свидетельствуют о том, что у больных ГЛД в Хабаровском крае преобладающей мутацией в гене *ATP7B* является замена p.His1069Gln в 14 экзоне. Нами выявлена значительно более высокая частота мутации p.His1069Gln в Хабаровском крае (85,00% больных), встречающаяся с аллельной частотой 75,00%, по сравнению с данными других исследователей в разных регионах России: Карабанов А.Н. (2000) выявил носительство этой мутации в 61,8% случаев, на 39,6% всех мутантных хромосом. Баязутдинова Г.М. (2018), исследовавшая образцы ДНК 431 пробанда с диагнозом «болезнь Вильсона-Коновалова», установила аллельную частоту данной мутации в российской популяции равной 50%, при этом 12,6% обследованных пациентов являлись гомозиготами по этой мутации. В нашем исследовании 65,00% больных являлись гомозиготами по мутации p.His1069Gln. По данным Магжановой (2000), исследовавшей популяцию Башкортостана, мутация p.His1069Gln обнаружена в 48,2% мутантных хромосом в гомозиготном состоянии у 17,6% и в компаунд-гетерозиготном состоянии у

82,4% пациентов. Балашова М.С. (2018), исследовавшая российскую популяцию больных, выявила мажорную мутацию p.His1069Gln на 51,9% аллелей. Наши результаты не совпадают с данными исследования Овчинникова А.В. (2017), выявившим у пациентов с ГЛД в соседнем с Хабаровским Приморском крае носительство мутации p.His1069Gln лишь в 18,1% наблюдений, а в гомозиготном состоянии оно совсем не было обнаружено; кроме того, в 100,0% случаев у пациентов с ГЛД в Приморском крае было выявлено носительство мутации Gly1267Arg, тогда как в нашей выборке пациентов эта мутация не встречалась. Результаты, аналогичные нашим, подтверждающие преобладание у больных ГЛД мутации p.His1069Gln, были получены в этнически близких популяциях Польши - на 72% хромосом [Czlonkowska et al., 2005] и Украины - на 60% аллелей [Волошин-Гапонов И.К., 2014].

По данным нашего исследования доля данной мутации в 1,5 - 2 раза превышает показатели в российской популяции в целом, что позволяет использовать ее поиск в качестве основного молекулярно-генетического теста при обследовании больных с ГЛД в Хабаровском крае и сделать это исследование более доступным в экономическом и временном отношении.

Диагноз ГЛД ставится на основании совокупности клинических данных, результатов лабораторного исследования и молекулярно-генетического анализа, однако ни один из методов не дает развернутого представления о структурно-функциональном состоянии ЦНС у данной категории пациентов. С этих позиций наше внимание привлек метод регистрации вызванных потенциалов (ВП) головного мозга, который позволяет объективно оценить самые начальные стадии патологического процесса, а также их динамику в ходе прогрессирования заболевания и на фоне соответствующей высокоспецифичной терапии [5, 6].

Исследование мультимодальных вызванных потенциалов головного мозга проведено у 17 пациентов на этапе установления диагноза, у 10 пациентов регистрировались параметры мультимодальных вызванных потенциалов головного мозга в динамике на фоне медьэлиминирующей терапии.

При регистрации АСВП исходно выявлено достоверное увеличение латентностей I ( $p < 0,01$ ), II ( $p < 0,05$ ), III ( $p < 0,05$ ), IV ( $p < 0,05$ ) и V пиков ( $p < 0,01$ ). Достоверно ( $p < 0,01$ ) были увеличены показатели МПИ III–V и I–V, при этом увеличения интервала I–III не зарегистрировано. Выявлена положительная корреляция между степенью неврологического дефицита по шкале Goldstain, который в целом по группе составил  $15,75 \pm 0,71$  баллов, и значениями МПИ III–V ( $r = 0,36$ ;  $p < 0,05$ ) и I–V ( $r = 0,38$ ;  $p < 0,05$ ). Полученные нами данные свидетельствуют о нарушении внутрислухового проведения у больных ГЛД на понто-мезенцефальном уровне и согласуются с данными других исследователей. Butinar и соавт. при исследовании АСВП у 8 из 12 пациентов описали удлинение межпикового интервала (МПИ) III–V. Гнездицкий В.В. с соавт. при обследовании 18 больных ГЛД зарегистрировали значимое увеличение интервала I–V и увеличение латентности V пика. Таким образом, имеющиеся в литературе данные говорят о нарушении функционирования слуховых стволовых структур на понто-мезенцефальном уровне. Нами впервые описано в исследуемой группе пациентов снижение амплитуды I пика: у девяти пациентов (52,94%) I пик был снижен при стимуляции с двух сторон, у пяти пациентов (29,41%) наблюдалось одностороннее выраженное изменение данного показателя. Уплотнение I пика сопровождалось удлинением его латентности лишь у четырех пациентов (23,53%), трое из которых имели длительность заболевания более 10 лет. Снижение амплитуды I пика при исследовании АСВП у больных с ГЛД другими авторами в литературе ранее описано не было. Полученные данные свидетельствуют о вовлечении в патологический процесс при ГЛД не только центральных отделов слухового анализатора, но и его периферических отделов.

Нами исследовались параметры АСВП в динамике на фоне медьэлиминирующей терапии, в результате чего удалось зарегистрировать их позитивные сдвиги в виде достоверного ( $p < 0,05$ ) укорочения латентностей I, II, III и V пиков, достоверного ( $p < 0,05$ ) уменьшения МПИ III–V и I–V, а также достоверного ( $p < 0,05$ ) увеличения амплитуды I пика. В исследованиях Гнездицкого и соавт. (2000) при регистрации АСВП в динамике на фоне лечения обнаружено отчетливое укорочение латентности III и V пиков и уменьшение МПИ I–V, что не может быть расценено,



как достоверные позитивные изменения, поскольку исследование проводилось на маленьком числе наблюдений (4 пациента). Полученные нами достоверные данные позволяют использовать метод регистрации АСВП с целью мониторинга эффективности проводимой терапии.

У всех пациентов удалось установить отчетливые признаки ухудшения проведения зрительной афферентации в кору с обеих сторон в виде достоверного удлинения латентностей всех основных компонентов - P50 ( $p < 0,001$ ), N75 ( $p < 0,001$ ), P100 ( $p < 0,05$ ), N145 ( $p < 0,001$ ), P200 ( $p < 0,001$ ), которые также коррелировали с тяжестью неврологической симптоматики. Данные нарушения могут быть обусловлены как дисметаболическими нарушениями, так и процессами демиелинизации. Похожие результаты описаны и другими авторами (Aielo I. с соавт., 1992; Торси М. с соавт., 2002.), которые выявили удлинение латентности P100 у пациентов как на доневрологической стадии заболевания, так и на фоне неврологических проявлений ГЛД. Нами впервые показано, что нарушения зрительной афферентации в кору сохраняются на фоне длительной медьэлиминирующей терапии и уменьшении неврологического дефицита (с  $15,75 \pm 0,71$  баллов до  $8,30 \pm 0,58$  баллов,  $p < 0,05$ ), так как анализ параметров ЗВП в динамике у 10 пациентов достоверных изменений латентных периодов не выявил.

При исследовании КВП исходно значимые изменения показателей отмечались у всех обследуемых пациентов и выражались в достоверном снижении амплитуды ( $p < 0,05$ ) и увеличении латентности ( $p < 0,001$ ) когнитивного комплекса, что указывает на нарушение высших корковых функций у этих больных. Увеличенные показатели латентности когнитивного комплекса коррелировали со степенью неврологического дефицита ( $r = 0,62$ ;  $p < 0,01$ ). Нами доказано, что изменения показателей P300 сохраняются на фоне длительной терапии даже при уменьшении неврологической симптоматики. Аналогичные данные получены и другими авторами. Гнездицкий В.В. с соавт. (2000) при регистрации КВП (P300) в группе из 8 пациентов у 6 выявили снижение амплитуды и увеличение латентности когнитивного комплекса. Эти исследователи описали положительную динамику параметров пика P300 у 4 пациентов на фоне медьэлиминирующей терапии, но из-за малого числа

наблюдений данные не могут быть расценены как достоверные. Оценка параметров Р300 позволяет выявить субклинические когнитивные нарушения в отличие от шкалы оценки когнитивных функций MoCa, результаты тестирования по которой оказались в пределах нормальных значений ( $28,12 \pm 0,37$  баллов).

При регистрации ССВП с верхних конечностей установлено достоверно значимое ( $p < 0,001$ ) удлинение интервалов N13–N20, N9–N20, снижение амплитуды коркового компонента N20 у 8 обследуемых. Эти данные свидетельствуют о нарушении проведения сенсорной афферентации на участке от ствола до коры головного мозга – то есть на центральном уровне. Важно отметить, что более значимые изменения параметров ответа регистрировались у пациентов с длительным анамнезом заболевания и получавших медьэлиминирующую терапию. Hsu Y.S. и соавт. (2003), описали достоверное удлинение только интервала N13–N20 у 12 пациентов из 30 обследованных больных ГЛД. В нашей группе больных исследование ССВП с верхних конечностей в динамике на фоне лечения достоверно значимых изменений не выявило.

Стимуляция нижних конечностей также не обнаружила достоверно значимых отклонений латентностей основных пиков ССВП, их амплитуд и интервалов как исходно, так и в процессе лечения. Похожие данные были получены другими авторами (Chu NS., 1986), но также не были расценены как достоверные ввиду небольшого количества наблюдений. Учитывая редкость заболевания и малые выборки пациентов, которые нельзя считать репрезентативными, необходимы дальнейшие исследования, возможно на большем числе наблюдений, для определения роли ССВП с нижних конечностей в диагностических алгоритмах ГЛД.

Проведенное нами исследование показало, что комплексное мультимодальное исследование ВП является важным дополнительным неинвазивным методом объективной оценки состояния нейрофизиологических процессов и выраженности поражения нервной системы, а также диагностики и контроля терапии у пациентов с ГЛД. Это диктует необходимость включения метода регистрации ВП в диагностический алгоритм обследования больных с ГЛД (рисунок 16).

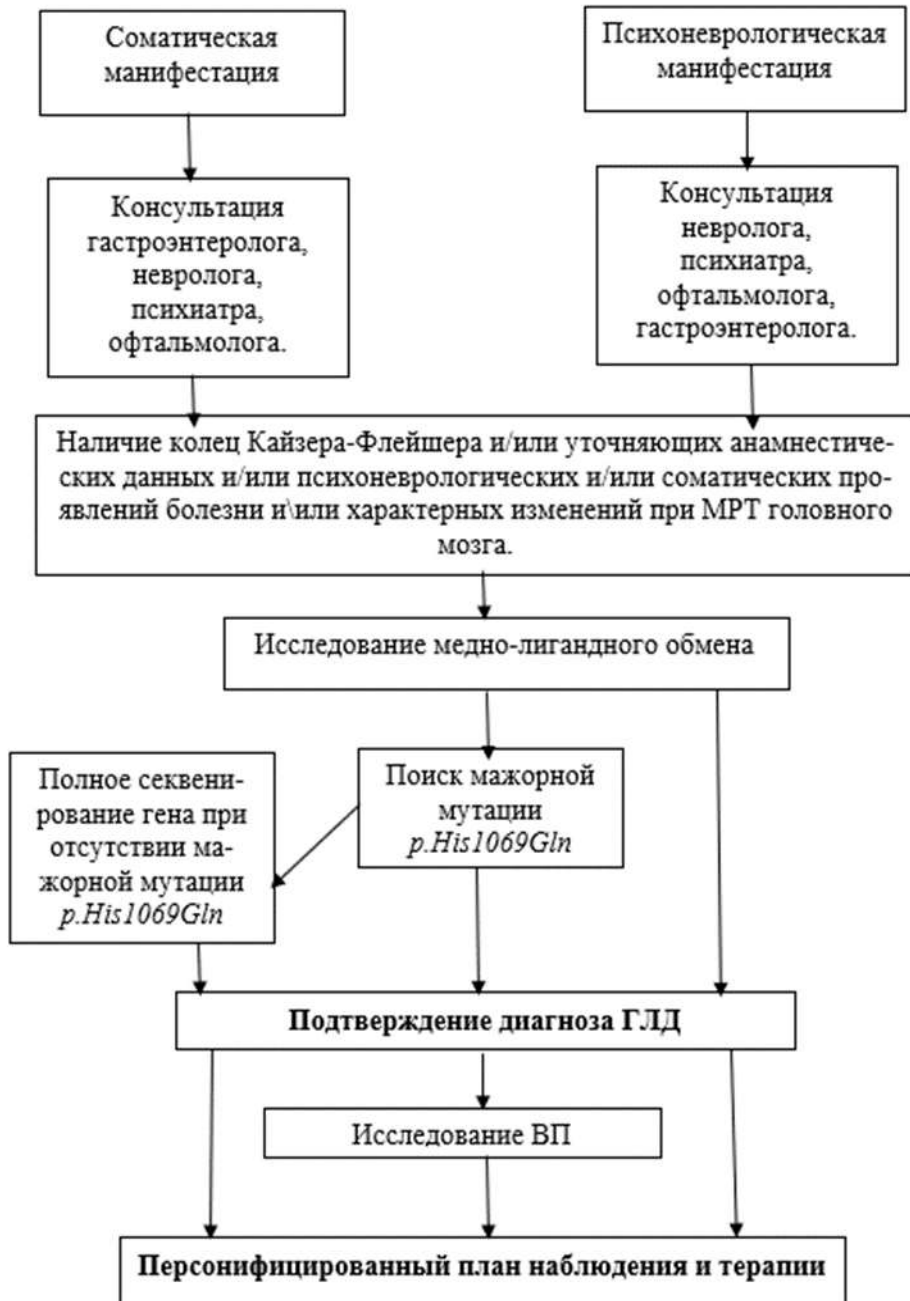


Рисунок 16 - Алгоритм диагностики ГЛД

На основании полученных результатов исследования представляется возможной разработка новых подходов к дифференциальной диагностике, ведению и прогнозированию результативности терапии больных с ГЛД с привлечением как медико-генетического консультирования, так и динамического исследования вызванных потенциалов.

Гепатолентикулярная дегенерация в настоящее время относится к курабельной наследственной патологии, а ее ранняя диагностика имеет важнейшее значение для достижения лечебного эффекта и стойкой фармакологической ремиссии этого тяжелого прогрессирующего заболевания.

## ВЫВОДЫ

1. Распространенность гепатолентикулярной дегенерации в отдельном регионе Российской Федерации - Хабаровском крае составила 1,5:100 000 населения, что сопоставимо со средними мировыми показателями, но относительный показатель распространенности заболевания при окончательной постановке диагноза оказался в 3,7 раза ниже первично предполагаемого, что свидетельствовало об имеющихся недостатках диагностики заболевания в манифестном периоде и требовало ее совершенствования.

2. Варианты клинической манифестации гепатолентикулярной дегенерации могут быть самыми разнообразными, отражая сочетанное поражение многих органов и систем уже в самом начале заболевания. Особенно затрудняет раннюю диагностику дебют заболевания в виде соматических (50%) и/или психоэмоциональных проявлений (15%), при котором до момента установления правильного диагноза проходит в среднем на  $8,21 \pm 1,49$  лет, что приводит к запоздалому патогенетическому лечению и ухудшает прогноз.

3. Типичные для гепатолентикулярной дегенерации неврологические проявления в большинстве случаев развиваются в среднем через 5 лет в случаях манифестации заболевания соматическими симптомами и синдромами - эндокринологическими, печеночными, почечными, гематологическими, и при этом наиболее часто (65%) диагностируется дрожательно-ригидная форма заболевания.

4. В процессе молекулярно-генетического анализа у лиц, страдающих ГЛД, определена преобладающая мутация в гене *ATP7B*, которой является замена p.His1069Gln в 14 экзоне, выявляемая у 85,00% больных на 75,00% хромосом преимущественно в гомозиготном состоянии, что в 1,5-2 раза превышает известные ранее российские показатели и определяет возможность диагностического использования этого фактора.

5. При ГЛД в патологический процесс вовлечены не только центральные отделы слухового анализатора но и его периферические образования, что проявляется

снижением амплитуды I пика в процессе исследования акустических стволовых вызванных потенциалов.

6. Позитивные сдвиги параметров АСВП на фоне медьэлиминирующей терапии в виде укорочения латентностей I, II, III и V пиков, уменьшения МПИ III–V и I–V, а также увеличения амплитуды I пика могут служить инструментом определения результативности проводимого лечения, дополняющего и уточняющего клинические характеристики. Отсутствие положительной динамики показателей ЗВП и КВП (P300) в ходе многолетней терапии могут служить дополнительными признаками сохранности нарушений зрительной афферентации в кору головного мозга и косвенными показателями сохраняющегося когнитивного дефицита даже в случаях уменьшения выраженности неврологической симптоматики.

7. На основании полученных результатов исследования разработан алгоритм диагностики ГЛД, учитывающий генетическую эпидемиологию и возможность привлечения вызванных потенциалов с целью оптимизации ведения пациентов и прогнозирования результативности терапии больных с ГЛД.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При проведении молекулярно-генетического тестирования больных с ГЛД в первую очередь необходимо производить генетический скрининг мажорной мутации p.His1069Gln в 14 экзоне. При отсутствии этой мутации может быть рекомендовано секвенирование всей кодирующей области гена.

2. Комплексное мультимодальное исследование ВП должно быть включено в диагностический алгоритм обследования пациентов с ГЛД, так как является важным дополнительным неинвазивным методом в объективной оценке состояния нейрофизиологических процессов в нервной системе:

- Регистрация КВП может использоваться в качестве одного из методов раннего выявления когнитивного дефицита у больных и на этапе поддерживающей терапии - как маркера субклинических проявлений патологического процесса, требующих назначения нейротрофных лекарственных средств в рамках оптимизации фармакотерапии;

- Параметры АСВП должны оцениваться не только на этапе диагностики заболевания, но и в процессе лечения с целью мониторинга эффективности проводимой терапии;

- Изменения параметров I пика в процессе исследования АСВП, свидетельствующее о вовлечении в патологический процесс периферических структур слухового анализатора, должны являться показанием к консультации сурдолога пациентов с ГЛД;

- Регистрация ЗВП может использоваться в качестве дополнительной инструментальной методики объективной оценки функции зрительного анализатора у больных ГЛД.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСВП – акустические стволовые вызванные потенциалы

АСТ – аспартатаминотрансфераза

АТФ – аденозинтрифосфорная кислота

АТФ-аза – аденозинтрифосфатаза

АТР7В – аденозинтрифосфаттрансфераза 7В

БВК – болезнь Вильсона–Коновалова

ВП – вызванные потенциалы

ГГТ – гамма-глутаминтрансфераза

ГЛД – гепатолентикулярная дегенерация

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЗВП – зрительные вызванные потенциалы

ЗВП РШП – зрительные вызванные потенциалы на реверсивный шахматный паттерн

КВП – когнитивные вызванные потенциалы

КТ – компьютерная томография

МВП – мультимодальные вызванные потенциалы

МПИ – межпиковый интервал

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография

ПТИ – протромбиновый индекс

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

ССВП – соматосенсорные вызванные потенциалы

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФПН – фульминантная печеночная недостаточность

ЦНС – центральная нервная система



ЦП – церулоплазмин

ЭКГ – электрокардиография

ЭЭГ – электроэнцефалография

*ATP7B* – ген АТФ-азы 7В Р типа

АТОХ1 – антиоксидантный протеин (antioxidant protein1)

BAL – Британский анти-люизит (British anti-Lewisite)

D-ПАМ-D – пеницилламин

FLAIR – режим инверсии – восстановления с редукцией сигнала от свободной жидкости.

MoCa - Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment)

NGS – секвенирование нового поколения (Next Generation Sequencing)

TTV – гепатотропный вирус семейства *Circoviridae*.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Health Content A-Z : База данных, содержащая статистику заболеваемости по различным нозологиям [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [https://www.rightdiagnosis.com/w/wilsons\\_disease/stats-country.htm](https://www.rightdiagnosis.com/w/wilsons_disease/stats-country.htm).
2. Аверкина, Н.А. Случай поздней диагностики болезни Вильсона-Коновалова / Н.А. Аверкина, О.Р. Орлова, Р.В. Шарипова Р.В // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2000. – Т. 100, №4. - С. 66 - 68.
3. Акустические стволовые и когнитивные вызванные потенциалы (Р300) у больных гепатолентикулярной дегенерацией. / В.В. Гнездицкий, П.А. Федин, В.В. Полещук и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2000. - №2. – С. 31-35.
4. База данных мутаций болезни Вильсона Университета Альберты (Канада) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.wilsondisease.med.ualberta.ca>.
5. Баязутдинова, Г.М. Изучение спектра мутаций в гене АТР 7В у российских пациентов с диагнозом «болезнь Вильсона-Коновалова» / Г.М. Баязутдинова, Щагина О.А., Поляков А.В.// Генетика человека и патология. Сборник научных трудов. Вып. 11; под ред. В.А. Степанова. – 2017. - С. 136–137.
6. Баязутдинова, Г.М. Мутация с.3207С>А гена АТР 7В – наиболее частая причина гепатолентикулярной дегенерации в России: частота и причина распространения / Г.М. Баязутдинова, О.А. Щагина, А.В. Поляков // Медицинская генетика. – 2018. – Т. 17, №4. – С. 25-30.
7. Белоусова, Е.Д. Гепатолентикулярная дегенерация (болезнь Вильсона-Коновалова) / Е.Д. Белоусова // Российский вестник перинатологии и педиатрии : Вопросы охраны материнства и детства. – 2009. – Т. 54, №3. – С. 34–37.
8. Болезнь Вильсона у детей: варианты дебюта и трудности диагностики / М.Ю. Щербакова, Т.В. Строкова, А.С. Потапов и др. // Педиатрия : журн. им. Г.Н. Сперанского. – 2007. – Т. 87, №5. – С. 59–65.
9. Болезнь Вильсона у детей: варианты манифестации и трудности ранней

диагностики / Г.С. Четкина, А.С. Потапов, О.М. Цирюльникова и др. // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2011. – Т. 3, №1. – С. 41–47.

10. Болезнь Вильсона. Современные аспекты, анализ клинического опыта / К.Г. Надирова, А.А. Аринова. - С-Пб. : С-Петербург. Медицинское издательство, 2001. – 128 с.

11. Болезнь Вильсона–Коновалова и беременность / А.Т. Егорова, М.И. Базина, Д.А. Маисеенко и др. // Сибирское медицинское обозрение. – 2014. – №1 (85). – С. 89–92.

12. Вельтищев, Ю.Я. Наследственные болезни нервной системы : монография / Ю.Я. Вельтищев, П.А. Темин. – М. : Медицина, 1998. – 496 с.

13. Волошин-Гапонов, И.К. Молекулярно-генетические аспекты болезни Вильсона-Коновалова / И.К. Волошин-Гапонов // Украинский вестник психоневрологии. – 2014. – Т. 22, Вып. 1 (78). – С. 23–27.

14. Волошин-Гапонов, И.К. Структурные изменения головного мозга у больных с гепатоцеребральной дегенерацией / И.К. Волошин-Гапонов // Международный неврологический журнал. – 2013. – Вып. 2 (56). – С. 9–16.

15. Гайцхоки, В.С. Молекулярно-генетическое и биохимическое изучение наследственных заболеваний человека / В.С. Гайцхоки // Вестник Российской академии медицинских наук. – 1998. - №4. – С. 11-14.

16. Готье, С.В. Хирургическая патология: трансплантация печени, обширные резекции / С.В. Готье // Хирургия. - 1997. - №6. – С. 42-45.

17. Дубовик, С.В. Популяционная частота болезни Вильсона в Беларуси / С.В. Дубовик, Н.Б. Гусина // Медицинская генетика. 2010. - №11. - С. 27–31.

18. Залялова, З.А. Э.И. Клинико-МРТ анализ различных вариантов болезни Коновалова-Вильсона / З.А. Залялова. Э.И. Богданов // Неврологический вестник им. В.М. Бехтерева. – 2002. – Т. 34, №1–2. – С. 5–10.

19. Иванова-Смоленская, И.А. Изменение внутренних органов в преневрологической стадии гепатоцеребральной дистрофии / И.А. Иванова-Смоленская, Т.И. Мжельская // Клин. мед. – 1990. – №10. – С. 79–83.

20. Ивашкин, В.Т. Болезни печени и желчевыводящих путей. Руководство для врачей / В.Т. Ивашкин. - М.: «Издательский Дом «М-Вести», 2002. – 416 с.
21. Ивашкин, В.Т. Терминология хронических гепатитов, реакции отторжения печеночного аллотрансплантата и узловых поражений печени / В.Т. Ивашкин // Русск. мед. журн. – 1995. - Т. II. - №6. - С. 26-30.
22. Игнатова, Т.М. Заболевания печени у беременных / Т.М. Игнатова // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2009. – №2. – С. 88–93.
23. Иллариошкин, С.Н. ДНК–диагностика и медико-генетическое консультирование в неврологии: монография / С.Н. Иллариошкин, И.А. Иванова–Смоленская, Е.Д. Маркова. – М.: Мед. информ. агентство (МИА), 2002 – 590 с.
24. Иллариошкин, С.Н. Молекулярно–генетический анализ наследственных нейродегенеративных заболеваний / С.Н. Иллариошкин, И.В. Овчинников, И.А. Иванова–Смоленская // Генетика. – 2004. – Т. 40, №6. – С. 816–826.
25. Карунас, А.С. Молекулярно-генетическое изучение болезни Вильсона-Коновалова в Башкортостане : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 03.02.07 / Карнаус Александра Станиславовна. – М., 1998. – 21 с.
26. Клиническая картина и течение болезни Вильсона у детей / М.Э. Багаева и др. // Вопросы современной педиатрии. – 2004. – Т.3, №5. – С. 13–18.
27. Клиническая ценность секвенирования гена *ATP 7B* в диагностике болезни Вильсона Коновалова / М.С. Балашова, О.В. Соловьева, С.В. Фастовец и др. // Медицинская генетика. – 2016. - №7. – С. 14-16.
28. Количественное изучение Т- и В- систем иммунитета при различных наследственных заболеваниях нервной системы / И.В. Ганушкина, И.Г. Жирнова, Н.Г. Торопова и др. // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1981. – Т. 81, №7. – С. 1009–1013.
29. Коновалов, Н.В. Гепатоцеребральная дистрофия / Н.В. Коновалов. – Л.: Медицина, - 1960. – 498 с.
30. Корягина, О.Ю. Гепатолентикулярная дегенерация / О.Ю. Корягина, Л.П. Назаренко, М.Н. Филимонова // Бюллетень сибирской медицины. – 2005. – Приложение 2. – С. 61 – 65.

31. Крайнова, Н.В. Церулоплазмин. Биологические свойства и клиническое применение / Н.В. Крайнова, Л.М. Ефремова. – Нижний Новгород : НГМА, 2000. – 31 с.
32. Лекарь, П.Г. Гепатоцеребральная дистрофия / П.Г. Лекарь, В.А. Макарова. – Л. : Медицина, 1984. – 204 с.
33. Магжанова, Ю.Р. Гено-фенотипические корреляции при болезни Вильсона в республике Башкортостан: дис. ... канд. мед. наук : 03.00.15, 14.00.13 / Магжанова Алия Римовна – Уфа., 2007. – 168 с.
34. Маркова, Е. Д. Распространенность наследственных заболеваний нервной системы в различных популяциях / Е.Д. Маркова, Р.В. Магжанов // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1990. - №9. – С. 38–41.
35. Массовый скрининг на выявление болезни Вильсона путем измерения холоцерулоплазмина мочи / М. Овадо, К. Сузуки, М. Фукучи и др. // Вопросы современной педиатрии. – 2002. – Т. 1, №4. – С. 21–23.
36. Менделевское наследование у человека : база данных [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.omim.org/entry/277900>.
37. Молекулярно-генетический анализ болезни Вильсона-Коновалова и его роль в ранней диагностике и медико-генетическом консультировании / Н.И. Воронцова, В.В. Полещук, С.Л. Тимербаева и др. // Молекулярная генетика наследственных болезней и медико-генетическое консультирование. – М. : МОНИКИ, 1996. – С. 14–19.
38. Молекулярно-генетическое исследование болезни Вильсона в Республике Башкортостан / А.С. Карнаус, А.Р. Магжанова, Р.В. Магжанов и др. // Медицинская генетика. – 2009. – №8. – С. 41–48.
39. Новые аспекты лечения больных гепатолентикулярной дегенерацией (клинико-молекулярные сопоставления) / А.В. Карабанов, И.А. Иванова-Смоленская, С.Н. Иллариошкин и др. - Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». М.: 21-25 апреля, 1998. – С 49–51.

40. Овчинников, А.В. Гепатолентикулярная дегенерация генетический полиморфизм / А.В. Овчинников, В.В. Шпрах, А.А. Овчинникова // Здоровье и образование в XXI веке. – 2017. – №1. – С. 31–36.
41. Особенности нейровизуализации при гепатоцеребральной дистрофии с описанием собственного наблюдения / Н.В. Шулешова, О.Р. Мацкевич, Н.И. Ананьева и др. // Медицинская визуализация. – 2001. – №4. – С. 38–42.
42. Полещук, В.В. Случай гепатолентикулярной дегенерации с дебютом неврологической формы после 45 лет / В.В. Полещук, Е.Ю. Федотова, И.А. Иванова-Смоленская // Новости медицины и фармации. – 2013. – №458. – С. 39–42.
43. Поражения почек при болезни Вильсона–Коновалова, обусловленные заболеванием и медьэлиминирующей терапией / О.Ю. Рахимова, Т.Н. Краснова, Т.П. Розина и др. // Врач. – 2004. – №10. – С. 29–32.
44. Рахимова, О.Ю. Варианты поражения почек при болезни Вильсона–Коновалова / О.Ю. Рахимова // Терапевтический архив. – 2004. – Т. 76, №9. – С. 88–91.
45. Рахимова, О.Ю. Нефролитиаз, как первое клиническое проявление болезни Вильсона–Коновалова / О.Ю. Рахимова, Т.П. Розина, Т.М. Игнатова // Тер. архив. – 2003. – №10. – С. 80–83.
46. Розина, Т.П. Значение определения уровня меди в сыворотке крови и моче в диагностике и лечении болезни Вильсона–Коновалова / Т.П. Розина, О.Ю. Рахимова, Т.Н. Лопаткина // Российский педиатрический журнал. – 2004. – №5. – С. 49–50.
47. Розина, Т.П. Клиническая характеристика, течение и прогноз абдоминальной формы болезни Вильсона–Коновалова / Т.П. Розина, О.Ю. Рахимова, Т.Н. Лопаткина // РЖГГК. – 2005. – Т. 15, №6. – С. 68–74.
48. Россина, А.Л. Декомпенсированный цирроз печени при болезни Вильсона / А.Л. Россина // Детские инфекции. – 2008. – Т. 7, №1. – С. 65–66.
49. Сочетание болезни Вильсона–Коновалова с хронической HCV-инфекцией / Т.П. Розина, О.Ю. Рахимова, Т.Н. Лопаткина и др. // РЖГГК. – 2004. – №2. – С. 57–60.
50. Сухарева, Г.В. Гепатолентикулярная дегенерация и варианты поражения

- печени / Г.В. Сухарева // Лечение и профилактика. - 2012. – №2 (3). – С. 36–41.
51. Сухарева, Г.В. Поражение печени у больных гепатоцеребральной дистрофией : дис. ... док. мед. наук : 14.00.05 / Сухарева Галина Васильевна. – М., 2005. – С. 10-25.
52. Усанова, М.П. Аутоантитела к белкам нервной ткани при болезни Вильсона–Коновалова: автореф. дис. ... канд. биол. наук: 03.00.04 / Усанова Мария Павловна. – М., 2001. – 20 с.
53. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Вильсона-Коновалова (гепатолентикулярная дегенерация) / А.Ю. Асанов, А.А. Соколов, С.Я. Волгина и др. – М., 2013. – 71 с.
54. Ференци, П. Гемохроматоз и болезнь Вильсона / П. Ференци // РЖГТК. – 2001. – Т. 11, №4. – С. 64–67.
55. Цитокиновый баланс при болезнях Паркинсона и Вильсона–Коновалова / О.Н. Учакина, П.Н. Учакин, М.В. Мезенцева и др. // Цитокины и воспаление. – 2007. – Т. 6, №3. – С. 63–68.
56. Четкина, Т.С. Болезнь Вильсона у детей: диагностика, течение и прогноз : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.08 / Четкина Татьяна Сергеевна. – Москва, 2011. – С. 14-15.
57. Чуркина, И.Г. Гепатоцеребральная дегенерация / И.Г. Чуркина, И.В. Дамулин, Д.В. Артемьев // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2006. - №4. – С. 3-8.
58. A microsatellite Genetic Linkage Map of Human Chromosome 13 / К. Petrukhin, M. Speer, E. Cayanis et al. // Genomics.- 1993. - Vol. 15. - P. 76-85.
59. Abdominal malignancy in Wilson's disease Text. / J.M. Walshe, E. Waldenstrom, V. Sams et al. // Q. J. Med. - 2003. - Vol. 96. - P. 657-662.
60. Abonyi, M. Wilson disease / M. Abonyi, A. Folhoffer, Ph Lakatos // Orv Hetil. – 2004. – Vol. 145. – P. 2147–2151.
61. Agudo, J.L. Clinical presentation, diagnosis and long-term outcome of 29 patients with Wilson's disease / J.L. Agudo, M. Valdos, V. Acosta // Rev. Esp. Enferm Dig. – 2008. – Vol. 100 (8). – P. 456–461.

62. Kalach, N. Acute liver failure from Wilson's disease in five year-old child / N. Kalach, E. G. Seidman, C. Morin et al. // *Can. J. Gastroenterol.* - 1993. - Vol. 7. - P. 610-612.
63. An Early Sign of Wilson's Disease: Dysarthria / J.L. Ratan, C. Urmi, G. Surender et al. // *Journal of Clinical and Diagnostic Research.* – 2014. – Vol. 8(3). – P. 188.
64. ATP7B mutations in families in a predominantly southern Indian cohort of Wilson disease patients / S. Santhosh, R.V. Shaji, C.E. Eapen et al. // *Indian J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 25. – P. 277–282.
65. Bachmann, H. Wilson's disease in the German Democratic Republic. I. Genetics and epidemiology / H. Bachmann, J. Lössner, D.Z. Biesold // *Gesamte Inn Med.* – 1979. – Vol. 34. – P. 744–748.
66. Bipolar disorders and Wilson / M. Carta, O. Sorbello, M.Moro et al. // *BMC Psychiatry.* – 2012. – Vol. 12. – P. 52.
67. Bone mineral density of children with Wilson disease: efficacy of penicillamine and zinc therapy Text. / M.A. Selimoglu, V. Ertekin, H. Doneray, M. Yildirim // *Clin. Gastroenterol.* - 2008. - Vol.42. - P. 194-198.
68. Brain metal accumulation in Wilson / T. Litwin, G. Gromadzka, G. Szpak et al. // *Journal of the Neurological Sciences.* – 2013. – Vol. 329. – P. 55–58.
69. Brainstem auditory evoked potentials in Wilson's disease / D. Butinar, R.A. Khan, R.A. Shakir et al. // *J Neurol Sci.* – 1990. – Vol. 95. – P. 163-169.
70. Brewer, G.J. Wilson disease / G.J. Brewer, V. Yuzbasiyan-Gurcan // *Medicine.* -1992. - Vol. 71. - P. 139-164.
71. Brewer, G.J. Wilson's disease: a clinician's guide to recognition, diagnosis, and management / G.J. Brewer - Wilson disease Harrison's Boston, M.A. : Kluwer Academic Publishers, 2001. – 120 p.
72. Brugieres, P. Atypical MR presentation of Wilson disease: consequence of paramagnetic effect of copper / P. Brugieres, C. Combes, F. Ricolfi // *Neuroradiology.* – 1992. – Vol. 34. – P. 222–224.



73. Canine models of copper toxicosis for understanding mammalian copper metabolism / H. Fieten, P.A.J. Leegwater et al. // *Mamm Genome*. – 2012. – Vol. 23. – P. 62–75.
74. Cardiac arrhythmia in Wilson's disease: An oversights and overlooked entity / B.K. Bajaj, A. Wadhwa, R.Singh et al. // *S.Journal of Neurosciences in Rural Practice*. – 2016. – Vol. 7(4). – P. 587–589.
75. Carlson, M.D. Atypical childhood Wilson's disease Text. / M.D. Carlson, M. Al-Mateen, G.J. Brewer // *Pediatr. Neurol*. - 2004. - Vol.30, №1. - P. 57 - 60.
76. Carrier frequency of Wilson's disease in the Korean population: a DNA-based approach / J.H. Jang, T. Lee et al. // *Journal of Human Genetics*. – 2017. – Vol. 62(9). – P. 815.
77. Catana, A. M. Liver transplantation for Wilson disease / A.M. Catana, V. Medici // *World Journal of Hepatology*. – 2012. – Vol. 4(1). – P. 5–10.
78. Cellular multitasking: The dual role of human Cu-ATPases in cofactor delivery and intracellular copper balance / S. Lutsenko, A. Gupta et al. // *Archives of Biochemistry and Biophysics*. – 2008. – Vol. 476. – P. 22–32.
79. Cerebral manifestation of Wilson's disease successfully treated with liver transplantation / R.T. Bax, A. Hassler, W. Luck et al. // *Neurology*. – 1998. – Vol. 51. – P. 863–865.
80. Cerebral MRI and evoked potentials in Wilson disease. Comparison of findings in patients with neurological follow-up / W. Hermann, P. Gunther, S. Hahn et al. // *Nervenarzt*. - 2002. - Vol. 73. - №4. - P. 349-54.
81. Clinical and molecular characterization of Wilson's disease in China: identification of 14 novel mutations / X.H. Li, Y. Lu et al. // *BMC Medical Genetics*. – 2011. – Vol. 12(6). – P. 1–13.
82. Clinical assessment of 31 patients with Wilson's disease: Correlations with structural changes on MRI / Starosta-Rubinstein, S., Young A.B., Kluin K. et al. // *Arch Neurol*. - 1987. - Vol. 44. - P. 365-70.

83. Clinical presentation, diagnosis, and long-term outcome of 29 patients with Wilson's disease Text. / J.L. Rodrigo Agudo, M. Valdes Mas, A.M. Vargas Acosta et al. // *Rev. Esp. Enferm. Dig. (Madrid)*. - 2008. - Vol. 100. - №8. - P. 456-461.
84. Clinically diagnosed late-onset fulminant Wilson's disease without cirrhosis: A case report / T. Amano, T. Matsubara et al. // *World Journal of Gastroenterology*. - 2018. - Vol. 24(2). - P. 290-296.
85. Cognitive profile and structural findings in Wilson's disease: A neuropsychological and MRI-based study / S. Hegde, S. Sinha et al. // *Neurol India*. - 2010. - Vol. 58. - P. 708-713.
86. Cordano, A. Clinical manifestation of nutritional copper deficiency in infants and children / A. Cordano // *Am. J. Clin. Nutr.* -1998. - Vol. 67. - P. 1012-1016.
87. Correlation of ATP7B genotype with phenotype in Chinese patients with Wilson disease / X.Q. Liu, Y.F. Zhang et al. // *World Journal of Gastroenterology*. - 2004. - Vol. 10(4). - P. 590-593.
88. Cox, D.W. Diagnosis and outcome of Wilson disease in a paediatric cohort Text. / D.W.Cox, E.A. Roberts, C. Jimenez // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* - 2004. - Vol. 39. - P. 128.
89. Cumings, J.N. The copper and iron content of brain and liver in the normal and in hepatolenticular degeneration / J.N. Cumings, I.H. Schtinberg, D. Gitlin // *Brain*. - 1948. - Vol. 71. - P. 410-415.
90. Current state of Wilson disease patients in Central Japan / Y Tatsumi., A. Hattori, H. Hayashi et al. // *Intern Med*. - 2010. - Vol. 49. - P. 809-815.
91. Czlonkowska, A. Late onset Wilson's disease: therapeutic implications Text. / A. Czlonkowska, M. Rodo, G. Gromadzka // *Mov. Disord.* - 2008. - Vol. 23, №6. - P. 896-898.
92. Członkowska, A. Monozygotic female twins discordant for phenotype of Wilson's disease / A. Członkowska, G. Gromadzka, G. Chabik // *Mov Disord*. - 2009. - Vol. 24. - P. 1066-1069.

93. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease / P. Ferenci, K. Caca, G. Loudianos, G. Mieli-Vergani et al. // *Liver International*. - 2003. - Vol. 23. - P. 139-142.
94. Diagnosis of Wilson's disease presenting as fulminant hepatic failure / A.J. McCullough, C.R. Fleming, J.L. Thistle et al. // *Gastroenterology*. - 1983. - Vol. 84. - P. 161-167.
95. Diagnosis of Wilson's disease: an experience over three decades / P.J. Gow, R.A. Smallwood, P.W. Angus et al. // *Gut* 2000. - Vol. 46. - P. 415-419.
96. Diagnostic challenges of Wilson's disease presenting as acute pancreatitis, cholangitis, and jaundice / E. Nussinson, A. Shahbari, F. Shibli et al. // *World Journal of Hepatology*. – 2013. – Vol. 5(11). – P. 649–653.
97. Diagnostic criteria for acute liver failure due to Wilson disease / C. Eisenbach, O. Sieg et al. // *World J Gastroenterol*. – 2007. – Vol. 13(11). – P. 1711–1714.
98. Diagnostic value of quantitative hepatic copper determination in patients with Wilson's Disease / P. Ferenci, P. Steindl-Manda, W. Vogel et al. // *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. – 2005. – Vol. 3. – P. 811–818.
99. Dietary copper restriction in Wilson's disease / K. Russell, L.K. Gillanders, D.W. Orr, L.D. Plank // *Eur J Clin Nutr*. – 2018. – Vol. 72(3). – P. 326–331.
100. Dragan, Krsti. Atypical case of Wilson's disease with psychotic onset, low 24 hour urine copper and the absence of Kayser-Fleischer rings / Dragan, Krsti, Jadranka Antonijevi, Zeljko Spiri // *Vojnosanit. Pregl*. – 2014. – Vol. 71 (12). – P. 1156–1158.
101. Early diagnosis of Wilson Disease in a six-year-old child Text. / A.G. Lo Curto, A. Marchi, M. Grasso et al. // *J. Pediatr*. - 2006. - Vol. 148. - P. 141.
102. Early occurrence of hypertransaminasemia in a 13-month-old child with Wilson disease Text. / R. Iorio, M. D'Ambrosi, G. Mazzarella et al. // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. - 2003. - Vol. 36. - P. 637-638.
103. Endocrine studies of the ovulatory disturbances in Wilson's disease (hepatolenticular degeneration) / A. Kaushansky, M. Frydman et al. // *Fertil Steril*. – 1987. – Vol. 47(2). – P. 270–273.

104. Epidemiological investigation of Wilson disease in Hanshan county, Anhui Province / W.B. Hu, Y.Z. Han et al. // *Chin Med J.* – 2010. – Vol. 91. – P. 894–897.
105. Erythrocyte metabolism and antioxidant status of patients with Wilson's disease with hemolytic anemia Text. / S. Attri, N. Sharma, S. Jahagirdar et al. // *Pediatr. Res.* - 2006. - Vol.59, №4. - P. 593-597.
106. Estimate of the frequency of Wilson's disease in the US Caucasian population: a mutation analysis approach / L. Olivarez, M. Caggana, K.A. Pass et al. // *Ann Hum Genet.* – 2001. – Vol. 65. – P. 459–463.
107. European Association for the Study of the Liver. Easl clinical practice guidelines: Wilson's disease / P. Ferenci, A. Czlonkowska, W. Stremmel et al. // *Journ. of Hepatologie.* – 2012. – Vol. 56. – P. 671–685.
108. Evoked potentials in children with Wilson's disease / M. Topcu, M. Topcuoglu, G. Koce et al. // *Brain and Development.* – 2002. – Vol. 24. – P. 276-280.
109. Evoked potentials in patients with non-neurological Wilson's disease / I. Aiello, G.F. San, S. Muzzu, M.V. Puliga., R. Cacciotto, M.E. Lentinu et al. // *J Neurol.* – 1992. – Vol. 239. – P. 65-68.
110. Familial gene analysis for Wilson disease from northwest Indian patients / S. Kumar, B.R. Thapa et al. // *Ann Hum Biol.* – 2006. – Vol. 33(2). – P. 177–186.
111. Fatima, J. Hypoparathyroidism in a case of Wilson's disease: Rare association of a rare disorder / J. Fatima, R. Karoli, V. Jain // *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism.* – 2013. – Vol. 17(2). – P. 361–362.
112. Ferenci, P. Diagnosis of Wilson disease / P. Ferenci // *Handb Clin Neurol.* – 2017. – Vol. 142. – P. 171–180.
113. Ferenci, P. Regional distribution of mutations in the *ATP7B* gene in patients with Wilson disease impact on genetic testing / P. Ferenci // *Hum. Genet.* – 2006. – Vol. 120. – P. 151–159.
114. Ferenci, P. Wilson's disease / P. Ferenci // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2005. – Vol. 3, №8. – P. 726-733.
115. Finelli, P.F. The Kayser-Fleischer ring: hepatolenticular degeneration (Wilson's disease) / P.F. Finelli // *Neurol.* – 1995. – Vol. 45. – P. 1261–1262.

116. Frequencies of initial gait disturbances and falls in 100 Wilson's disease patients / K. Dzieżyc, T. Litwin et al. // *Gait Posture*. – 2015. – Vol. 42(4). – P. 601–603.
117. Frydman, M. Assignment of the gene for Wilson disease to chromosome 13: linkage to the esterase D-locus / M. Frydman, B. Bonne-Tamir, L. Farrer // *Proc Nat. Acad. Sci USA*. – 1985. – Vol. 82. – P. 1819–1821.
118. Fulminant Wilson's disease with haemolysis and renal failure: copper studies and assessment of dialysis regimens / A.N. Hamlyn, J.L. Gollan, A.P. Douglas, S. Sherlock // *Br. Med. J.* – 1977. - Sep 10. - № 2 (6088). - P. 661-2.
119. Function and Regulation of Human Copper-Transporting ATPases / S. Lutsenko, N.L. Barnes, M.Y. Bartee, O.Y. Dmitriev // *Physiol. Rev.* - 2007. - Vol. 87. - P. 1011-1046.
120. Functional properties of the copper – transporting ATPase ATP7B / R. Tsvirkovskii, J.F. Eisses, J.H. Kaplan, S. Lutsenko // *J. Biol. Chem.* – 2002. – Vol. 277 (2) – P. 976–983.
121. Genotype-phenotype correlations for a wide spectrum of mutations in the Wilson disease gene (ATP7B) / E. Panagiotakaki, M. Tzetis, N. Manolaki et al. // *Am. J. Med. Genet.* – 2004. – Vol. 131. – P. 168–173.
122. Gitlin, J.D. Wilson's disease / J.D. Gitlin // *Gastroenterology*. – 2003. – Vol. 125. – P. 1868–1877.
123. Gollan, J.L. Wilson disease in 1998: genetic, diagnostic and therapeutic aspects / J.L. Gollan, J.G. Gollan // *J. of Hepatology* 1998. - Vol. 28. - P. 28-36.
124. Gomes, A. Geographic distribution of ATP7B mutations in Wilson disease / A. Gomes, V.G. Dedoussis // *Annals of Human Biology*. – 2016. – Vol. 43(1). – P. 1–8.
125. Goyal, V. Sunflower cataract in Wilson's disease Text. / V. Goyal, M. Tripathi // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. - 2000. - Vol. 69. - P. 133.
126. H1069Q mutation in ATP7B and biochemical parameters of copper metabolism and clinical manifestation of Wilson's disease Text. / G. Gromadzka, H.H. Schmidt, J. Genschelet al. // *Mov. Disord.* - 2006. - Vol. 21, №2. - P. 245-248.

127. Haster, D. Consequences of copper accumulation in the livers of the ATP7b (Wilson disease gene) knockout mice / D. Haster, M. Finegold, C.T. Morgan // *Amer J. Pathol.* - 2006. – Vol. 168, №2. – P. 423-427.

128. Health related quality of life in chronic liver disease: The impact of type and severity of disease / Z.M. Younossi, N. Boparai, L.L. Price et al. // *Gastroenterology, Hepatology.* – 2002. - №1. – P. 27-28.

129. Hedera, P. Update on the clinical management of Wilson's disease / P. Hedera // *The Application of Clinical Genetics.* – 2017. – Vol. 10. – P. 9–19.

130. High prevalence of fulminant hepatic failure among patients with mutant alleles for truncation of ATP7B in Wilson's disease / T. Okada, Y. Shiono, Y. Kaneko et al. // *Scandinavian journal of Gastroenterology.* – 2010. – №45. – P. 1232–1237.

131. Identification and analysis of mutations in the Wilson disease gene (ATP7B): population frequencies, genotype-phenotype correlation, and functional analyses / A.B. Shah, I. Chernov, H.T. Zhang et al. // *Am. J. Hum. Genet.* - 1997. – Vol. 61 (2). - P. 317-28.

132. Initial and follow-up brain MRI findings and correlation with the clinical course in Wilson's disease / J.K. Roh, T.G. Lee, B. Wie et al. // *Neurology.* – 1994. – Vol. 44, №6. – P. 1064–1068.

133. Jara, V.P. Wilson's disease: forms of presentation in childhood Text. / V.P. Jara, L.L. Hierro // *Gastroenterol. Hepatol.* - 2006. - Vol. 29. - № 9. - P. 560-567.

134. Kaplan, J.H. Copper Transport in Mammalian Cells: Special Care for a Metal with Special Needs / J.H. Kaplan, S. Lutsenko // *J. Biol. Chem.* – 2009. – Vol. 284. – P. 25461–25465.

135. Kenney, S.M. Sequence variation database for the Wilson disease copper transporter, ATP7B / S.M. Kenney, D.W. Cox // *Hum Mutat.* – 2007. – Vol. 28(12). – P. 1171–1177.

136. Kiss, J.E. Effective removal of copper by plasma exchange in fulminant Wilson's disease / J.E. Kiss, D. Bennan, D. Van Thiel // *Transfusion.* - 1998. - Vol. 38. -P. 327-329.

137. Liver transplantation treatment of choice for hepatic and neurological manifestation of Wilson's disease / G. Schumacher, K.P. Platz, A.R. Mueller et al. // *Clin. Transplant.* – 1997. – Vol. 11. – P. 217–224.
138. Localization of the Wilson disease protein in murine intestine / K.H. Weiss, J. Wurz, D. Gotthardt et al. // *J Anat.* – 2008. – Vol. 213(3). – P. 232–240.
139. Loundianos, G. Wilson's disease / G. Loundianos, J.D. Gitlin // *Semin. Liver Dis.* – 2000. – Vol. 20 (3). – P. 16–18.
140. Magnetic resonance imaging of the brain in Wilson's disease / H. Nazer, J. Brismar, M.Z. Al-Kawi et al. // *Neuroradiology.* — 1993. — Vol. 35. — P. 130–133.
141. Malik, A. Wilson's disease in pregnancy: case series and review of literature / A. Malik, A. Khawaja, L. Sheikh // *BMC Research Notes.* – 2013. – Vol. 6. – P. 421.
142. Mardis, ER. Next-generation DNA sequencing methods / ER. Mardis // *Annu Rev Genomics Hum Genet.* – 2008. – Vol. 9. – P. 387–402.
143. Matveeva, T. The molecular-genetic analysis of ATP7B gene at the Russian patients with Wilson disease / T. Matveeva, E. Zaklyazminskaya, A. Polyakov // *European journal of human genetics. Ann Hum Biol.* – 2016. – Vol. 43(1). – P. 1–8.
144. Mochizuki, H. Atypical MRI features of Wilson's disease: high signal in globus pallidus on T1-weighted images / H. Mochizuki, K. Kamakura, T. Masaki // *Neuroradiology.* – 1997. – Vol. 39, №3. – P. 171–178.
145. Molecular mechanism of copper transport in Wilson disease *Environ / N. Fatemi, B. Sarkar // Health Perspect.* – 2002. – Vol. 110. – P. 695–698.
146. Molecular pathogenesis of Wilson and Menkes disease: correlation of mutations with molecular defects and disease phenotypes / P. De Bie, P. Muller et al. // *Journal of Medical Genetics.* – 2007. – Vol. 44(11). – P. 673–688.
147. Molecular pathogenesis of Wilson disease: haplotype analysis, detection of prevalent mutations and genotype-phenotype correlation in Indian patients *Text.* / A. Gupta, D. Aikath, R. Neogi et al. // *Hum. Genet.* - 2005. - Vol. 118. - P. 49-57.
148. MR imaging of the brain in patients with hepatic form of Wilson's disease / D. Kozic, M. Svetel, B. Petrovic et al. // *Eur. J. Neurol.* — 2003. — Vol. 10, №5. — P. 587–592.

149. MR imaging of the brain in Wilson disease of childhood: findings before and after treatment with clinical correlation / T.J. Kim, I.O. Kim, W.S. Kim et al. // *Am. J. Neuroradiol.* – 2006. – Vol. 27, №6. – P. 1373–1378.

150. Mutation analysis and the correlation between genotype and phenotype of Arg778Leu mutation in chinese patients with Wilson disease / Z.Y. Wu, N. Wang, T.M. Lin et al. // *Arch Neurol.* – 2001. – Vol. 58(6). – P. 971–976.

151. Mutation analysis of the ATP7B gene and genotype/phenotype correlation in 227 patients with Wilson disease / S. Vrabelova, O. Letocha, M. Borsky, L. Kozak // *MolGenet Metab.* – 2005. – Vol. 86(1–2). – P. 277–285.

152. Mutation spectrum and polymorphisms in ATP7B indentified on direct sequencing of exons in Chinese Han and Hui ethnies patients with Wilson's disease / Y.H. Gu, H. Kodama, S.L. Du et al. // *Clin. Genet.* – 2003. – Vol. 64. – P. 479–484.

153. Mutational analysis of ATP7B and genotype–phenotype correlation in Japanese with Wilson's disease / T. Okada, Y. Shiono, H. Hayashi et al. // *Hum Mutat.* – 2000. – Vol. 15(5). – P. 454–462.

154. Nakada, S.Y. Wilson's disease presenting as symptomatic urolithiasis: A case report and review of the literature / S.Y. Nakada, M.R. Brown, R. Rabinowitz // *J Urol.* – 1994. – Vol. 152. – P. 978–979.

155. New mutation (T1232P) of the ATP-7B gene associated with neurologic and neuropsychiatric dominance onset of Wilson's disease in three unrelated Colombian kinder / C. Velez-Pardo, M.J. Rio, S. Moreno et al. // *Neurosci. Lett.* – 2004. – Vol. 367. – P. 360–364.

156. New mutation causing hereditary hepatitis in the laboratory rat Text. / M.C. Yoshida, R. Masuda, M. Mori et al. // *J.Hered.* - 1987. - Vol. 78. - P. 361-365.

157. O'Halloran, T.V. Metallochaperones, an Intracellular Shuttle Service for Metal Ions Text. / T.V. O'Halloran, V. Cizewski Culotta // *J. Biol. Chem.* - 2000. - Vol. 275. - №33. - P. 25057-25060.

158. Orthotopic liver transplantation for acute hepatic failure in children / M.T. Corbally, M. Rela, N.D. Heaton et al. // *Transpl. Int.* 1994. - Vol 7 (suppl 1). - P. 104-107.



159. Orthotopic liver transplantation for Wilson's disease: a single-center experience Text. / S. Emre, E.O. Atillasoy, S. Ozdemir et al. // Transplantation. - 2001. - Vol. 72. - P. 1232-1236.

160. Parekh, J. R. Wilson's disease: "face of giant panda" and "trident" signs together / J. R. Parekh, P. R. Agrawal // Oxford Medical Case Reports. – 2014. – Vol. 1. – P. 16–17.

161. Pears, J. M. Wilson's disease. Historical note / J.M. Pears // J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. – 1997. – Vol. 63, №2. – P. 174-175.

162. Pena, M.M.O. A Delicate Balance: Homeostatic Control of Copper Uptake and Distribution / M.M.O. Pena, J. Lee, D.J. Thiele // J. Nutr. – 1999. – Vol. 129(7). – P. 1251–1260.

163. Peter, A. Neurologik aspects of Wilson's disease / A.nPeter, Le Witt. - Williams and Wilkins, 1998. - p 345.

164. Poon, K.S. Targeted next-generation sequencing of the ATP7B gene for molecular diagnosis of Wilson disease / K.S. Poon, K.M. Tan, E.S. Koay // Clinical Biochemistry. – 2016. – Vol. 49(1–2). – P. 166–171.

165. Prenatal diagnosis of Wilson's disease by analysis of DNA polymorphism / P. Cossu, M. Pirastu, A. Nucaro et al. // N. Engl. J. Med. - 1992. - N 2. - P. 327-57.

166. Propst, A. Copper-induced acute rhabdomyolysis in Wilson's disease / A. Propst, T. Propst, H. Feichtinger // Gastroenterology. - 1995 Mar. - Vol. 108. - №3. -P. 885-887.

167. Psychiatric disturbances as a first clinical symptom of Wilson's disease – case report / T. Litwin, K. Dzieżyc et al. // Psychiatr. Pol. – 2016. – Vol. 50(2). – P. 337–344.

168. Psychiatric manifestations in Wilson's disease: a cross-sectional analysis / A. Shanmugiah, S. Sinha, A.B. Taly et al. // J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. - 2008. — Vol. 20(1). — P. 81–85.

169. Psychological presentations without hepatic involvement in Wilson disease / J.J. Lin, K.L. Lin et al. // Pediatr Neurol. – 2006. – Vol. 35. – P. 284–286.

170. Psychosis in an adolescent with Wilson's disease: A case report and review of the literature / S. Grover, S. Sarkar et al. // *Indian Journal of Psychiatry*. – 2014. – Vol. 56(4). – P. 395–398.
171. Quality of Life and Psychiatric Symptoms in Wilson's Disease: the Relevance of Bipolar Disorders / M. Carta, G. Mura et al. // *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health : CP & EMH*. – 2012. – Vol. 8. – P. 102–109.
172. Renal stones in Wilson's disease / D.O. Wiebers, D.M. Wilson, R.A. McLeod, N.P. Goldstein // *Am J Med*. – 1979. – Vol. 67(2). – P. 249–254.
173. Roach, E.S. Wilson's disease: evoked potentials and computed tomography / E.S. Roach, C.S. Ford, E.V. Spudis // *J Neurol*. – 1985. - Vol. 232. – P. 203.
174. Roberts, E. A. Diagnosis and treatment of Wilson disease: An update / E. A. Roberts, M. L. Schilsky // *Hepatology*. – 2008. – Vol. 47. – P. 2089–2111.
175. Roberts, E.A. A practice guideline on Wilson Disease Text. / E.A. Roberts, M.L. Schilsky // *Hepatology*. - 2003. - Vol. 37, №6. - P. 1475-1492.
176. Roberts, E.A. Liver as a key organ in the supply, storage, and excretion of copper Text. / E.A. Roberts, B. Sarkar // *Am. J. Clin. Nutr.* - 2008. - Vol. 88. - 1S-4S.
177. Rodriguez–Castro, K.I. Wilson's disease: A review of what we have learned / K.I. Rodriguez–Castro, F.G. Hevia–Urrutia, G.C. Sturniolo // *World J Hepatol*. – 2015. – Vol. 18.7(29). – P. 2859–2870.
178. Saatci, I. Cranial MR findings in Wilson's disease / I. Saatci, M. Topcu, F.F. Baltaoglu // *Acta Radiol*. – 1997. – Vol. 38, №2. – P. 250.
179. Sagawa, V. Wilson's disease: associated with olfactory paranoid syndrome and idiopathic thrombocytopenic purpura / V. Sagawa, M. Takao, S. Nogawa // *No. To. Shinkei*. – 2003. – Vol. 55 (10). – P. 899–902.
180. Sarles, J. Wilson disease, IgA glomerulone-phritis and vascular purpura: an incidental association? / J. Sarles, J.M. Durand, C. Scheiner // *Arch. Fr. Pediatr*. – 1993. – Vol. 50 (6). – P. 501–504.
181. Satishchandra, P. Visual and brain stem auditory evoked responses in Wilson's disease / P. Satishchandra, H. Sathyanarayana Samy // *Acta Neurologica Scandinavica*. – 1989. - Vol. 79. – P. 108-113.

182. Scheinberg, H. Wilson's disease Text. / H. Scheinberg, I. Sternlieb // Philadelphia: Saunders. - 1984. - Vol. 38. - P. 4-8.
183. Schiisky, M.L. Wilson's disease: genetic basis of copper toxicity and natural history / M.L. Schiisky // Sem. Liv. Dis. - 1996. - Vol. 16, №8. – P. 83-95.
184. Schilsky, M.L. Trientin and zinc combination therapy for the treatment of Wilson's disease / M.L. Schilsky, B. Shneider //Hepatology. - 2001. - Vol. 34. - P. 210A.
185. Selective impairment of attentional networks of alerting in Wilson's Disease [Electronic resource] / Y. Han, F. Zhang, Y. Tian et al. // PLoS ONE. – 2014. – Vol. 9(6). – P. e100454. – Mode of access: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100454>.
186. Sequential MRI changes in Wilson's disease with de-coppering therapy / S. Sinha, A.B. Taly, L.K. Prashanth et al. // The British J. Radiology. - 2006. - Vol. 79. - P. 744-748.
187. Socio, S.A. Wilson disease in children and adolescents: diagnosis and treatment / S. A. Socio, A. R. Ferreira, E. D. T. Fagundes [et al]. // Revista Paulista de Pediatria. – 2010. – Vol. 28(2). – P. 134–140.
188. Soltanzaden, A. Wilson's disease: a great masquerader / A. Soltanzaden, P. Soltanzaden, S. Nafissi // Eur. Neurol. – 2007. – Vol. 57, №2. – P. 80–85.
189. Spectrum of mutations and genotype–phenotype correlation in large scale Chinese patients with Wilson Disease / N. Cheng, H. Wang [et al.] // Clinical Genetics. – 2017. – Vol. 92 (1). – P. 69–79.
190. Spectrum of mutations in the Wilson disease gene (ATP7B) in the Bulgarian population / T Todorov., A. Savov, H. Jelev et al. // Clin Genet. – 2005. – Vol. 68(5). – P. 474–476.
191. St on the Screening for Wilson's disease by measuring urinary ceruloplasmin [abstract] / K. Suzuki, K. Sasajima, A. Anasazawa et al. // J. Jap Soc Mass-screening. – 1997. – Vol. 7. – P. 108.
192. Sternlieb, I. The perspective on Wilson's disease in asymptomatic patients / I. Sternlieb, I.H. Scheinberg // N Engl J. Med – 1968. – Vol. 278. – P. 352–359.
193. Sternlieb, I. Wilson's disease. In: Millward-Sadler G.H., Wright R., Arthur

M.J.P. eds Wright's liver and biliary disease. 3<sup>rd</sup> ed / I. Sternlieb, I.H. Scheinberg. - Philadelphia : W.B. Saunders. – 1992. – P. 965–975.

194. Sternlieb, I. Wilson's disease / I. Sternlieb // Clin Liver Dis. – 2000. – Vol. 4(1). – P. 229–239.

195. Taly, A.B. Wilson disease: description of 282 patients evaluated over 3 decades / A.B. Taly, S. Meenakshi -Sundaram, S. Sinha // Medicine (Baltimore). – 2007. – Vol. 86, №2. – P. 112–121.

196. Tanner, M.S. Wilson's disease. Specific diseases of the liver / M.S. Tanner // Comprehensive Clin. Hepatol. – 2002. - Vol. 21. – P. 1-12.

197. 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 // Nat Genet. – 1993. – Vol. 5. – P. 344–350.

198. Tao, T.Y. Hepatic copper metabolism: insights from genetic disease / T.Y. Tao, J.D. Gitlin // Hepatology. - 2003. - Vol. 37. - № 6. - P. 1241-1247.

199. Tapiero, H. Trace elements in human physiology and pathology / H. Tapiero, D.M. Townsend, K.D. Tew // Copper. Biomed Pharmacother. – 2003. –Vol. 57(9). – P. 386–398.

200. The cardiomyopathy of Wilson's disease. Myocardial alterations in nine cases / S.M. Factor, S. Cho et al. // Virchows Arch A Pathol Anat Histol. – 1982. – Vol. 397(3). – P. 301–311.

201. The homozygosity index (HI) approach reveals high allele frequency for Wilson disease in the Sardinian population / A. Gialluisi, S. Incollu et al. // European Journal of Human Genetics. – 2013. – Vol. 21(11). – P. 1308–1311.

202. The mutation spectrum of hereditary diseases genes in populations of Russia / I. Khidiyatova, V. Akhmetova et al. // Proceedings of the World Medical Conference. – 2011. – P. 143–148.

203. The sequence of sequencers: The history of sequencing DNA / J.M. Heather, B. Chain // Genomics. – 2016. – Vol. 107(1). – P. 1–8.

204. The Wilson disease gene is a putative copper transporting P-type ATPase similar to the Menkens gene / P.C. Bull, G.R. Thomas, J.M. Rommens et al // Nat. Genet. - 1993. - Vol 5. - P. 327-337.

205. The Wilson disease gene: spectrum of mutations and their consequences / G.R. Thomas, G.R. Forbes, E. A. Roberts et al. // Nature Genet. - 1995. - Vol. 9. - P. 210-217.

206. Van Wassenaeer-van Hall, H.N. Wilson disease: findings at MR imaging and CT of the brain with clinical correlation / H.N. van Wassenaeer-van Hall, A.G. van den Heuvel, A. Algra // Radiology. -1996. - Vol. 198, №2. - P. 531-536.

207. Vilensky, J. A. Wilson's disease and BAL (British anti-Lewisite [2, 3 - dimercaptopropanol]) / J. A. Vilensky, W. M. Robertson, Sid Gilman // Neurology. - 2002. - Vol. 59(6). - P. 914-916.

208. Walshe, J.M. History of Wilson's disease: 1912 to 2000 / J.M. Walshe // Mov Disord. - 2006. - Vol. 21(2). - P. 142-147.

209. Walshe, J.M. Management of penicillamine nephropathy in Wilson's disease: a new chelating agent / J.M. Walshe // Lancet. - 1969. - Vol. 2 - P. 1401-1402.

210. Walshe, J.M. Wilson's disease: the problem of delayed diagnosis / J.M. Walshe, M. Yealland // J. Neurol. Neurosurg. Psych. - 1992. - Vol. 55. - P. 692.

211. Westphal, C. Uber eine dem Gilde der cerebrosinalen grauen Degenerationen ahnliche Erkrankung des centralen Nervensystems ohne anatomischen Befung nebst einigen Bemerkungen uber Paradoxe Contraction / C. Westphal // Arch. Psychiat. Nervenkr. - 1983. - Vol. 14. - P. 87-134.

212. Wilson disease - keeping the bar for diagnosis raised / R. E. Perri, S. H. Hahn, M. J. Ferber, P.S. Kamath // Hepatology. - 2005. - Vol. 42(4). - P. 974.

213. Wilson disease / A. Ala, A.P. Walker, K. Ashkan et al. // Lancet. - 2007. - Vol. 369. - P. 397-408.

214. Wilson disease gene (ATP7B): population frequencies, genotype-phenotype correlation, and functional analyses / A.B. Shah, I. Chernov, H.T. Zhang et al. // Am. J. Hum. Genet. -1997. - Vol. 61. - P. 317-28.

215. Wilson disease with hepatic presentation in an eight-month old boy / K. Abuduxikuer, L. T. Li, Y. L. Qiu et al. // *World Journal of Gastroenterology: WJG.* – 2015. – Vol. 21(29) - P. 8981–8984.
216. Wilson disease: novel mutations in the ATP7B gene and clinical correlation in Brazilian patients / M.M. Deguti, J. Genschel, E.L Caneado et al. // *Hum Mutat.* – 2004. – Vol. 23(4). – P. 398-403.
217. Wilson's disease in Scotland / R.H. Park, P. McCabe, G.S. Fell, R.I. Russell // *Gut.* – 1991. – Vol. 32(12). – Vol. 1541–1545.
218. Wilson's disease in southern Brazil: A 40 year follow-up study / R. Schmitt de bem, D. Araujo, M. Mitico et al. // *Clinics.* – 2011. – Vol. 66. – P. 411–416.
219. Wilson's disease presenting in a family with an apparent dominant history of tremor / D. Nicholl, P. Ferenci, C. Polli et al. // *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry.* – 2001. – Vol. 70(4). – P. 514–516.
220. Wilson's disease: 31 Pand 1 HMR spectroscopy and clinical correlation / S. Sinha, A. Taly, S. Ravishankar et al. // *Neuroradiology.* – 2010. – Vol. 52. – P. 977–985.
221. Wilson's disease: An endocrine revelation / N. Kapoor, S. Shetty et al. // *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism.* – 2014. – Vol. 18(6). – P. 855–857.
222. Wilson's disease in adults with cirrhosis but no neurological abnormalities / D.M. Danks, G. Metz, R. Sewell et al. // *Br. Med. J.* - 1990. - Vol. 301. - P. 331-332.
223. Wilson's disease in children: 37-Year experience and revised King's score for liver transplantation Text. / A. Dhawan, R.M. Taylor, P. Cheeseman et al. // *Liver Transpl.* - 2005. - Vol. 11. - P. 441-448.
224. Wilson's disease in patients presenting with liver disease: a diagnostic challenge Text. / P. Steindl, P. Ferenci, H.P. Dienes et al. // *Gastroenterol.* - 1997. - Vol. 113. - P. 212-218.
225. Wilson's disease Text. / P. Günther, W. Hermann, H.J. Kühn, A. Wagner // *Ther Umsch.* - 2007. - Vol. 64, №1. - P. 57-61.
226. Wilson's disease: clinical, genetic and pharmacological findings Text. / L. Leggio, G. Addolorato, L. Abenavoli, G. Gasbarrini // *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* - 2005. - Vol. 18. - P. 7-14.

227. Wilson's disease: long-term follow-up of a cohort of 24 patients treated with D-penicillamine Text. / K.F. Lowette, K. Desmet, P. Witters et al. // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. - 2010. - Vol. 622. - №65. - P. 564-571.

228. Wilson's disease: pediatric experience in Costa Rica Text. / G. Jiménez, V. Cambronero, C. Morales et al. // Gastroenterol. Hepatol. – 2009. - Vol. 32. - №4. - P. 274-278.

229. Yamaguchi, Y. Isolation and characterization of a human liver cDNA as a candidate gene for Wilson disease / Y. Yamaguchi, M.E. Heiny, J.D. Gitlin // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 1993. – Vol. 197. – P. 271–277.

230. Yoo, H.W. Identification of novel mutations and the three most common mutations in the human ATP7B gene of Korean patients with Wilson disease / H.W. Yoo // Genet Med. – 2002. – Vol. 4 (6 Suppl). – P. 43S–48S.

## **ПРИЛОЖЕНИЯ**



## Приложение А

ШКАЛА оценки тяжести состояния больных ГЛД  
(по N.P. Goldstain в модификации В.В. Полещука)

Симптом	Выраженность	Балл
Тремор	Отсутствует	0
	Легкий или редко возникающий в среднефизиологическом положении	1
	Средний по амплитуде, не постоянный, охватывающий одну или две конечности	2
	Средний по амплитуде с распространением на руки и ноги, фолопирующего типа, значительно затрудняющий бытовую реабилитацию	3
	Выраженный, генерализованный, дрожательный гиперкинез, крупноамплитудный, распространяющийся на мышцы туловища, шеи, конечностей, не позволяющий больному обходиться без посторонней помощи	4
Мышечный тонус	Не нарушен	0
	Легкая вязкость в пронаторах – супинаторах, сгибателях-разгибателях конечностей, гипотония	1
	Мышечная ригидность от умеренной до средней	2
	Значительное изменение мышечного тонуса по пластическому типу, но с сохранением возможности производить движения в полном объеме	3
	Тяжелая экстрапирамидная ригидность, полный объем движений достигается с трудом или невозможен	4
Способность ходить	Нормальная	0
	Незначительная замедленность при ходьбе	1
	Выраженная замедленность при наличии способности к прохождению всего расстояния без посторонней помощи	2
	Способность к прохождению всего расстояния, но лишь с посторонней помощью	3
	Неспособен ходить даже с посторонней помощью	4
Речь	Нормальная	0
	Смазанная, монотонная, с недостаточной артикуляцией	1

	Скандированная речь, гнусавый оттенок голоса, дрожание голоса	2
	Выраженная дизартрия, произнесение отдельных слов	3
	Произнесение отдельных звуков, анартрия	4
Глотание	Не нарушено	0
	Замедлено	1
	Поперхивание, псевдобульбарный синдром	2
	Затруднение при глотании	3
	Дисфагия, значительное затруднение при глотании	4
Равновесие	Без нарушений	0
	С нарушениями, не восстанавливаемое без посторонней помощи	1
	Падение в случае отсутствия поддержки	2
	Неспособность стоять на ногах, поставленных вместе	3
	Неспособность стоять на широко расставленных ногах без посторонней помощи	4
Уровень сознания	Ясное	0
	Оглушение I степени	1
	Оглушение II степени, сопор	2
	Кома I	3
	Кома II-III	4
Поражение печени	Без нарушений	0
	Гепатомегалия	1
	Уменьшение размера печени	2
	Гипер- или гипотрофия печени в сочетании с отеками, асцитом, гепато-лиенальным синдромом, иктеричностью склер	3
	Желтуха, нарушения сознания, гипербирубинемия, гемолиз, гепато-ренальный синдром	4
Поражение селезенки	Без изменений	0
	Синдром скенирующей селезенки	1
	Спленомегалия	2
	Тромбоцитопения	3
	Гепато-лиенальный синдром, анемия, лейкопения	4
Осложнения при терапии Д-ПАМ	Нет	0
	Диспепсия, дерматозы	1
	Экзацербация неврологической симптоматики	2
	Экзацербация соматической симптоматики	3
	Экзацербация неврологической и соматической симптоматики	4
Поражение почек	Нет	0
	Умеренная эритроцитурия	1
	Лейкоцитурия	2

	Протеинурия	3
	Олигурия, повышения уровня креатинина, мочевины	4
Лечение Д-ПАМ	Отсутствует	0
	Не меньше 1 года	1
	От 1 до 3 лет	2
	От 3 до 5 лет	3
	>5	4
Интерпретация результатов:		
Легкая		$\leq 10$
Средней тяжести		11- 25
Тяжелая		$> 25$

## Приложение Б

Лейпцигская количественная шкала для диагностики

болезни Вильсона – Коновалова

(8<sup>th</sup> International Meeting on Wilson's disease, Leipzig, 2001)

Признак	Выраженность	Балл
Кольцо Кайзера - Флейшера	Имеются	2
	Отсутствуют	0
Неврологические проявления или характерные изменения на МРТ головного мозга	Тяжелые	2
	Легкие	1
	Отсутствуют	0
Концентрация церулоплазмина сыворотки	Нормальная (> 0,2 г/л или (> 200 мг/л)	0
	0,1 – 0,2 г/л или 100-200 мг/л	1
	< 0,1 г/л или < 100 мг/л	2
Кумбс-негативная анемия	Присутствует	1
	Отсутствует	0
Содержание меди в печени	(> 4 $\mu$ моль/г или 250 мкг/г) в 5 раз > верхней границы нормы	2
	0,8 – 4 $\mu$ моль/г или 50-250 мкг/г	1
	Нормальное (< 0,8 $\mu$ моль/г или 50 мкг/г)	-1
	Наличие роданин – позитивных гранул (при отсутствии возможности количественного определения меди)	1
Экскреция меди с мочой	Нормальная (< 0,9 мкмоль/сут. $\times$ 1,73 м <sup>2</sup> или < 57 мкг/сут. $\times$ 1,73 м <sup>2</sup> )	0
	Меньше чем в 2 раза выше верхней границы нормы	1
	Более чем в 2 раза выше верхней границы нормы	2

	Нормальная, но повышается более чем в 5 раз выше верхней границы нормы после пробы с Д-ПАМ	2
Молекулярно-генетическая диагностика	Выявлены мутации на обеих хромосомах	4
	Выявлены мутации на одной хромосоме	1
	Дефекты мутаций не выявлены	0
Интерпретация:		
Диагноз установлен		$\geq 4$
Диагноз сомнителен, необходимо дальнейшее обследование		3
Диагноз маловероятен		$\leq 2$

