

И.К. Волошин-Гапонов

Государственное учреждение «Институт неврологии, психиатрии и наркологии
Национальной академии медицинских наук Украины», Харьков

Дифференциально-диагностические критерии болезни Вильсона — Коновалова

На основании данных обзора научной медицинской литературы и результатов собственного исследования с участием 82 пациентов с болезнью Вильсона — Коновалова продемонстрировано, что в настоящее время сохраняются трудности ранней диагностики болезни Вильсона — Коновалова. Проблема обусловлена выраженным клиническим полиморфизмом и недостаточной настороженностью практических врачей в отношении выявления данного заболевания. В настоящее время общепризнанным стандартом диагностики болезни Вильсона — Коновалова является наличие колец Кайзера — Флейшера в десцеметовой мембране роговой оболочки глаза, снижение уровня церулоплазмينا в плазме крови $<0,200$ г/л (в норме — $0,2-0,6$ г/л), снижение содержания меди в плазме крови $<12,6$ мкмоль/л (в норме $12,6-24,4$ мкмоль/л), повышение экскреции меди с мочой $>60-100$ мкг/сут (в норме ≤ 60 мкг/сут). В сомнительных случаях показаны биопсия печени (наличие в биоптате меди >100 мкг/г сухой массы), молекулярно-генетическое исследование, магнитно-резонансная томография головного мозга и ультразвуковое исследование органов брюшной полости. Однако, несмотря на высокую специфичность показателей общепризнанного стандарта, ни одна из вышеперечисленных методик не может иметь самостоятельного диагностического значения. Установление достоверного диагноза обеспечивается совокупностью различных клинических, биохимических и генетических тестов.

Ключевые слова: болезнь Вильсона — Коновалова, диагностические критерии, церулоплазмин, обмен меди, кольца Кайзера — Флейшера.

Введение

Болезнь Вильсона — Коновалова, или гепатоцеребральная дистрофия, — наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, для которого характерно избыточное накопление в организме меди с соответствующими токсическими эффектами. Болезнь сопровождается сочетанным поражением внутренних органов и структур головного мозга.

Болезнь Вильсона — Коновалова — относительно редкое хроническое заболевание, с одинаковой частотой встречающееся во всех странах мира. В среднем частота гомозиготного носительства гена *ATP7B* составляет 1 случай на 200 тыс. населения (Sternlieb I., 2000; Залялова З.А., Богданов Э.И., 2002). По данным других авторов, частота гомозиготного носительства значительно выше и достигает 1 случая на 30 тыс. населения. Распространенность гетерозиготного носительства при этом на несколько порядков выше и составляет 1 случай на 200 жителей. Общеизвестным является то, что заболевание встречается значительно чаще, чем его диагностируют (Owen C.A. Jr, Ludwig J., 1982; Сухарева Г.В., 2005).

Болезнь Вильсона — Коновалова обусловлена мутациями в гене *ATP7B*, локализованном на длинном плече 13-й хромосомы. В настоящее время известно более 350 различных мутаций гена *ATP7B*, из них наиболее распространенной в европейских популяциях и в России является миссенс-мутация (точечная мутация) *His1069 Gln* (Карунас А.С. 1998; Иллариошкин С.Н. и соавт., 2002).

Мутации способствуют дисфункции медь-транспортующей аденозинтрифос-

фатазы (АТФазы). Вследствие этого нарушается внутриклеточный транспорт меди в гепатоцитах, выведение излишков меди с желчью, а также включение меди в молекулу церулоплазмина (ЦП). Нарушение обмена меди способствует развитию гипоцерулоплазминемии, повышению концентрации свободной, не связанной с ЦП, токсической меди в плазме крови, накоплению ее в различных тканях и органах — прежде всего в печени, структурах головного мозга, почках и роговице глаза (Иванова-Смоленская И.А., 2006; Roberts E.A. et al., 2008).

Болезнь Вильсона — Коновалова — одно из немногих генетически обусловленных нейродегенеративных заболеваний, которое поддается лечению. Болезнь характеризуется выраженным клиническим полиморфизмом в отношении как неврологических, так и соматических проявлений.

Указанный клинический полиморфизм значительно затрудняет своевременное установление диагноза, вместе с тем именно ранняя диагностика предопределяет эффективность проводимой терапии.

Несмотря на то что заболевание является наследственно обусловленным, диагноз устанавливают преимущественно без использования данных генетического исследования, а на основании лишь результатов клинико-лабораторных исследований. Такая ситуация сложилась вследствие высокой стоимости генетической диагностики и технических сложностей ее проведения из-за большого количества (>350) мутаций гена *ATP7B*.

Диагностика заболевания базируется на результатах ряда клинических и биохимических исследований. Каждое диагностиче-

ское исследование имеет свои ограничения, и только комбинация клинических, биохимических и генетических тестов обеспечивает функциональный и надежный инструмент для диагностики данной патологии с выраженным клиническим полиморфизмом.

В настоящее время общепризнанным стандартом установления диагноза болезни Вильсона — Коновалова является наличие колец Кайзера — Флейшера, снижение уровня ЦП в плазме крови $<0,200$ г/л (в норме — $0,2-0,6$ г/л), снижение содержания меди в плазме крови $<12,6$ мкмоль/л (в норме $12,6-24,4$ мкмоль/л), увеличение экскреции меди с мочой $>60-100$ мкг/сут (в норме ≤ 60 мкг/сут). В сомнительных случаях показана биопсия печени (наличие в биоптате меди >100 мкг/г сухой массы).

Уровень меди в плазме крови пациентов с болезнью Вильсона — Коновалова варьирует от гипокупремии до гиперкупремии. Дополнительными методами диагностики являются генетические исследования, нейровизуализационные методы (магнитно-резонансная томография — МРТ, магнитно-резонансная спектроскопия — МРС), определение уровня мочевой кислоты в плазме крови (Багаева М.Э. и соавт., 2004; Розина Т.П., 2005; Сухарева Г.В., 2005; Roberts E.A. et al., 2008).

Несмотря на высокую специфичность показателей стандартных тестов, ни один из них не может иметь самостоятельного диагностического значения.

Одной из ведущих составляющей диагностики заболевания является белок ЦП, синтезируемый в печени, дефицит которого патогномичен для данного заболевания. Поскольку функции ЦП в организме многогранны (ЦП является в том числе

реактантом острой фазы различных воспалительных процессов), его уровень может меняться не только вследствие генетически обусловленного нарушения обмена меди, но и различных воспалительных, токсических, неопластических и других патологических процессов.

Многие авторы считают, что нормальный (не диагностический — сниженный) уровень ЦП может определяться у 10–15% пациентов с болезнью Вильсона — Коновалова, а при активном воспалительном процессе в печени этот показатель может достигать 35% (Stremmel W. et al., 1991; Brewer G.J., 2001; Schilsky M.J., 2002; Сухарева Г.В., 2005; Merle U. et al., 2007; Roberts E.A. et al., 2008).

Р. Steindl и соавторы (1997) выявляли диагностический уровень ЦП в плазме крови лишь у 40 (73%) из 55 больных. В группе с поражением нервной системы (20 больных) низкий уровень ЦП определяли у 85% больных. Т.П. Розина (2005), обследовав 71 пациента с болезнью Вильсона — Коновалова, выявляла нормальный уровень ЦП в плазме крови у 18,3% из них. При изолированной абдоминальной форме болезни Вильсона — Коновалова нормальный плазменный уровень ЦП зарегистрирован у 17% больных.

Вместе с тем необходимо учесть, что низкую концентрацию ЦП в плазме крови могут выявлять не только при болезни Вильсона — Коновалова, а также у больных с острым и хроническим гепатитом различного генеза, при наследственной гипоицтерулуплазминемии, а также у гетерозиготных носителей единственного мутантного гена без клинических проявлений болезни (Шулутко Б.И., 1995; Майер К.П., 1999; Сухарева Г.В., 2005).

Показатель суточной экскреции меди с мочой, по мнению большинства авторов, повышен практически у всех пациентов с симптомами заболевания, являясь важным и доступным диагностическим методом (Шулутко Б.И., 1995; Merle U. et al., 2007).

На фоне терапии препаратами с медь-элиминирующими свойствами (пеницилламин) степень купюриции может возрастать многократно, а уменьшение количества экскретируемой меди может служить маркером сокращения запасов меди в органах и тканях (Сухарева Г.В., 2005).

Однако необходимо учитывать, что экскреция меди с мочой может быть повышена и при других патологиях, в частности при холестатических заболеваниях печени — первичном билиарном циррозе печени, первичном склерозирующем холангите и др. (Розина Т.П., 2005).

Золотым стандартом диагностики болезни Вильсона — Коновалова считают определение содержания меди в печени. В норме этот показатель редко превышает 50 мкг/г сухой массы (Залаялова З.А., Богданов Э.И., 2002; Roberts E.A. et al., 2008; Полещук В.В. и соавт., 2013).

В настоящее время нет единого мнения в отношении порогового значения содержания меди в печени пациентов с болезнью Вильсона — Коновалова. U. Merle и соавторы (2007) выполнили биопсию печени у 55 лиц с болезнью Вильсона — Коновалова

из 163 обследованных. В целом, у 92,7% больных в биоптатах печени содержание меди составило >250 мкг/г сухой массы. Диапазон содержания меди в печени составил 95–3776 мкг/г сухой массы, со средним значением 898,6 мкг/г сухой массы. Содержание <250 мкг/г выявляли лишь у 8%.

Р. Ferenci и соавторы (2005) на основании анализа 114 биопсий печени при генетически подтвержденных случаях болезни Вильсона — Коновалова предлагают считать пороговым уровнем содержания меди в печени ≥ 70 мкг/г сухой массы.

Как отмечают С. Martins da Costa и соавторы (1992), Е.А. Roberts и соавторы (2008), содержание меди в печени >250 мкг/г сухого остатка может быть не только у пациентов с болезнью Вильсона — Коновалова, но и при длительно протекающих холестатических заболеваниях печени, а также и при синдроме идиопатического медного токсикоза. Более того, следует учитывать, что медь не всегда распределяется в ткани печени гомогенно, поэтому данные анализа биоптата могут быть недостаточно репрезентативными. Несмотря на высокую диагностическую эффективность, биопсийный метод диагностики имеет и существенные ограничения. Так, Т.П. Розина (2005) при обследовании 71 больного не выполнила ни одного биопсийного исследования печени. Решение автора обусловлено тем, что у большей части пациентов (89%) болезнь Вильсона — Коновалова диагностирована в стадии цирроза печени, когда проведение биопсии печени невозможно вследствие выраженной коагулопатии или тромбоцитопении. При стабилизации состояния больных в проведении гистологического исследования не было необходимости, поскольку диагноз установлен с использованием других методов обследования.

Т.С. Четкина (2011), изучив чувствительность и специфичность диагностических критериев метаболизма меди у детей, показала, что оптимальным соотношением чувствительности и специфичности обладают следующие лимитирующие значения критериев: ЦП в плазме крови — 16,8 мг/дл (чувствительность — 83,2%, специфичность — 87,3%); суточная экскреция меди с мочой — 50,2 мкг/сут (94,6 и 92,7% соответственно); суточная экскреция меди с мочой в пробе с D-пеницилламином — 861 мкг/сут (84,9 и 83,8% соответственно) и количественное содержание меди в печени — 50 мкг/г (100 и 95,7% соответственно). Таким образом, автором продемонстрировано, что наибольшей диагностической точностью обладают такие показатели, как суточная экскреция меди с мочой и количественное содержание меди в биоптатах печени.

В диагностический набор при болезни Вильсона — Коновалова обязательно входит и такой тест, как кольца Кайзера — Флейшера, представляющие собой отложение меди в десметовой мембране роговой оболочки глаза. Частота выявления колец зависит от формы заболевания, а также эффективности и продолжительности лечения. У больных с неврологическими формами данные признаки встречаются чаще, чем у пациентов с абдоминальными формами заболевания.

U. Merle и соавторы (2007), обследовав 163 пациента с болезнью Вильсона — Коновалова, выявляли кольца Кайзера — Флейшера у 66,3% из них. Чаще данный симптом отмечали у пациентов с неврологическими проявлениями болезни (85,5%), по сравнению с больными с печеночной симптоматикой (52,1%).

Т.П. Розина (2005) в исследовании с участием 71 больного выявила кольца Кайзера — Флейшера у 81,7% из них, при этом у пациентов с изолированной абдоминальной формой болезни Вильсона — Коновалова кольца отмечала у 72,3%, а с поражением нервной системы — у 95,8% больных. Р. Steindl и соавторы (1997), обследовав 55 пациентов с болезнью Вильсона — Коновалова, кольца Кайзера — Флейшера выявили у 55%, в то время как в группе с поражением нервной системы данный признак установлен у 90% больных. М.Э. Багаева и соавторы (2004) среди 40 детей с болезнью Вильсона — Коновалова выявляли кольца Кайзера — Флейшера у 30% обследованных. М.Ф. Денисова и соавторы (2013) при обследовании 24 детей в возрасте 3–18 лет с печеночной формой заболевания отметили кольца Кайзера — Флейшера у 7 (29,2%) больных.

Своевременное и эффективное лечение может привести к исчезновению данного признака. Отметим, что кольца Кайзера — Флейшера выявляют также у больных с первичным билиарным циррозом печени, первичным склерозирующим холангитом, механической желтухой (Сухарева Г.В., 2005; Roberts E.A. et al., 2008).

Несмотря на то что генетическая диагностика является дорогостоящей методикой и довольно сложной вследствие большого количества мутаций гена *ATP7B*, в последнее время молекулярно-генетические исследования применяют в клинической практике значительно чаще. В настоящее время предпочтения обозначены в пользу прямого анализа мутаций. Интерпретация результатов остается довольно трудной задачей, поскольку большинство пациентов — гетерозиготные особи с различными мутациями в каждой аллели. Наиболее информативен данный метод в указанных популяциях с ограниченным спектром мутаций *ATP7B*. К таким популяциям относятся этнические испанцы, корейцы, японцы. В восточной Европе также имеются популяции, в которых преобладает мутация *H1069Q* (Firneisz G. et al., 2002; Margarit E. et al., 2005; Wan L. et al., 2006).

По данным российских авторов, у половин больных выявляют одну и ту же мутацию в 14-м экзоне гена, приводящую к замене в 1069-м положении аминокислоты гистидина на глутамин (Иванова-Смоленская И.А., 1999; Карунас А.С., 1999; Розина Т.П., 2005).

U. Merle и соавторы (2007) выполнили анализ мутации, кодирующей области *ATP7B* у 150 из 163 обследованных больных. Вызывающие болезнь мутации были отмечены у 57% больных на обеих хромосомах и у 29% — на одной хромосоме. Не выявлено мутаций у 15% пациентов. Авторы не отметили существенных различий в частоте патологических показателей лабораторных

исследований у пациентов, болезнь которых вызвана мутациями *ATP7B* на обеих хромосомах, и у больных, у которых, по меньшей мере, выявлена одна неизвестная мутация.

При диагностике неврологических форм при болезни Вильсона — Коновалова дополнительными диагностическими методами являются нейровизуализационные (МРТ и МРС) исследования головного мозга. Согласно данным МРТ, структурные изменения в головном мозгу при данной патологии имеют диффузный характер с преимущественным двусторонним поражением серого вещества подкорковых узлов и ствола мозга. Данные МРС-исследований подтверждают наличие нейродегенеративного процесса в базальных ганглиях мозга больных (Kim T.J. et al., 2006; Trocetto J.M., 2010; Волошин-Гапонов И.К., 2013).

У больных с абдоминальными симптомами эффективным дополнительным методом диагностики является ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости. Метод позволяет определить размер и характер структурных и гемодинамических изменений в печени, почках и селезенке (Багаева М.Э. и соавт., 2004; Розина Т.П., 2005).

В качестве дополнительных диагностических критериев болезни Вильсона — Коновалова некоторые авторы рекомендуют учитывать снижение уровня мочевой кислоты в плазме крови $< 2,5$ мг/дл и повышение экскреции мочевой кислоты с мочой > 600 мг/сут (Розина Т.П., 2005; Roberts E.A. et al., 2008).

Как свидетельствуют вышеприведенные данные, в настоящее время сохраняются значительные трудности в диагностике болезни Вильсона — Коновалова, несмотря на длительную историю изучения заболевания. Указанные трудности часто становятся причиной поздней диагностики заболевания, а следовательно, несвоевременного начала проведения этиопатогенетического лечения больных.

Объект и методы исследования

На обследовании и лечении в клинике Государственного учреждения «Институт неврологии, психиатрии и наркологии Национальной академии медицинских наук Украины» в Харькове находились 82 пациента с болезнью Вильсона — Коновалова. Из них 22 пациентов наблюдали в динамике в течение 1–5 лет. Из них 40 пациентов — женщины. На момент госпитализации средний возраст больных составил $27,3 \pm 5,6$ года (5–50 лет). Средний возраст больных на момент дебюта заболевания — $21,3 \pm 3,2$ года (1–40 лет).

Период от появления первых симптомов заболевания до установления окончательного диагноза, а следовательно, до начала проведения этиопатогенетической терапии, составил в среднем 2,5 года с диапазоном 0–7 лет. В зависимости от клинических проявлений в догоспитальный период, больные получали лечение в условиях медицинских учреждений различного профиля со следующими диагнозами: болезнь Боткина — 6 (7,3%) случаев, хронический гепатит

7 (8,3%), цирроз печени — 5 (6,1%), болезнь Паркинсона — 6 (7,3%), энцефалит — 11 (13,4%), рассеянный склероз — 2 (2,4%), торсионная дистония — 1 (1,2%), шизофрения — 1 (1,2%), детский церебральный паралич — 6 (7,3%). В 9 (11%) случаях больные связывали начало заболевания с различными психотравмирующими факторами, а в 10 (12,2%) случаях — с черепно-мозговыми травмами. Первично диагноз болезни Вильсона — Коновалова установлен менее чем у половины больных. У части пациентов клинический диагноз в период до установления окончательного диагноза болезни Вильсона — Коновалова меняли 3–4 раза в течение нескольких лет.

В клинике, помимо контроля обмена меди, больным проведены МРТ и МРС головного мозга. С помощью УЗИ изучены структурные изменения печени и почек. Функциональное состояние печени оценивали с помощью таких показателей, как общий билирубин (прямой, непрямой), аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, щелочная фосфатаза и гамма-глутамилтранспептидаза. Функциональное состояние почек оценивали с помощью скорости клубочковой фильтрации и суточной экскреции мочевой кислоты.

Все больные осмотрены врачом-офтальмологом на наличие колец Кайзера — Флейшера. Для уточнения диагноза у 14 больных проведено молекулярно-генетическое обследование. При установлении диагноза по возможности проводили семейный скрининг.

Результаты и их обсуждение

Основной критерий диагностики болезни Вильсона — Коновалова — наличие ЦП в плазме крови. В группе больных данный показатель составил в среднем $0,08$ г/л с диапазоном значений $0,016$ – $0,26$ г/л. Диагностический низкий уровень ($< 0,2$ г/л) отмечен у 85,4% пациентов. Таким образом, у 14,6% лиц с болезнью Вильсона — Коновалова показатель плазменного ЦП соответствовал нормативным значениям. Группу с нормальным уровнем ЦП составили больные с дебютом заболевания в возрасте > 30 лет и доброкачественным течением болезни. 1 больная из этой группы поступила в клинику после ортопедической трансплантации печени.

Содержание меди в плазме крови у больных колебалось в диапазоне $1,5$ – $18,7$ мкмоль/л, среднее значение — $6,16$ мкмоль/л. Концентрация меди в плазме крови ниже нормативных значений отмечена у 87,8% больных, в пределах нормы — у 12,2%. Концентрация меди в плазме крови, превышающая норму, не выявлена. Суточная экскреция меди с мочой у больных составила $21,2$ – 830 мкг/сут, среднее значение — $199,1$ мкг/сут. Суточное выделение меди с мочой < 60 мкг отмечено лишь у 8,5% больных, у 91,5% пациентов уровень экскреции меди с мочой многократно превышал данный показатель, особенно после начала лечения больных таким хелатером, как пеницилламин.

Экскреция мочевой кислоты с мочой составила 106 – $313,5$ мкмоль/л, среднее

значение — $202,7$ мкмоль/л. Ниже нормативного этот показатель отмечен у 26,8% больных, у остальных — соответствовал диапазону контрольных цифр.

Ключевой диагностический признак — кольца Кайзера — Флейшера — выявили в 75,7% случаев. У больных с абдоминальной формой заболевания (5 лиц) кольца Кайзера — Флейшера не выявлены.

Молекулярно-генетическое исследование проведено у 14 больных. Выполнен анализ мутаций кодирующей области гена *ATP7B*. Вызывающие болезнь мутации установлены у 10 (71,4%) пациентов, из них у 5 — на одной хромосоме. Все мутации относились к *His1069 Gln*, преобладающей в популяции Восточной Европы.

В качестве дополнительных методов диагностики у 32 больных использованы методы МРТ и МРС. У 87,5% пациентов при МРТ-исследовании выявлены характерные для данного заболевания патологические изменения в области подкорковых узлов полушарий головного мозга. При МРС у 77% больных зарегистрированы признаки нейродегенеративного процесса в базальных ганглиях полушарий мозга.

УЗИ органов брюшной полости выявило наличие структурных патологических изменений в печени у всех больных с неврологическими формами болезни Вильсона — Коновалова. У 58% пациентов отмеченные изменения соответствуют таковым при хронических гепатитах, у 42% — при циррозе печени.

Вместе с тем такие относительно специфические показатели функционального состояния печени, как аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза и гамма-глутамилтранспептидаза, соответствовали верхней границе нормы и лишь у 28% больных превышали нормативные значения.

Выводы

Данные обзора научной медицинской литературы и проведенного собственного исследования позволяют утверждать, что в настоящее время отсутствует универсальный диагностически точный и специфичный метод, позволяющий на ранних стадиях диагностировать болезнь Вильсона — Коновалова. Лишь совокупность определенных клинических и биохимических тестов дает возможность установить достоверный диагноз.

Наиболее доступными, достоверными и не имеющими противопоказаний являются следующие диагностические методики:

- определение ЦП в плазме крови $< 0,2$ г/л (в норме $0,2$ – $0,6$ г/л);
- снижение концентрации меди в плазме крови $< 12,6$ мкмоль/л (норма: $12,6$ – $24,4$ мкмоль/л);
- увеличение экскреции меди с мочой > 60 – 100 мкг/сут (в норме ≤ 60 мкг/сут);
- определение колец Кайзера — Флейшера.

В сомнительных случаях показана биопсия печени (диагностический критерий — наличие в биоптате меди > 100 мкг/г сухой массы). У больных неврологическими формами показано МРТ-исследование подкорковых структур головного мозга и УЗИ печени.

Следует особо акцентировать внимание на отсутствии у многих врачей необходимой осторожности в отношении данного редкого наследственного заболевания. В результате этого больных (часто в течение нескольких лет) наблюдают с другими диагнозами. Поэтому в клинической практике следует обращать внимание в том числе и на неспецифические симптомы и синдромы, которые часто встречаются при болезни Вильсона — Коновалова. Протекание заболевания характеризуется полиморфизмом неврологической симптоматики, в составе которой отсутствуют сугубо патогномические симптомы, специфические лишь для болезни Вильсона — Коновалова. Вместе с тем при наличии у больного в неврологическом статусе гиперкинезов типа «risus sardonicus» и «flapping» («взмаха крыла птицы»), а также специфического подкоркового типа моторной афазии, следует заподозрить болезнь Вильсона — Коновалова и исследовать содержание ЦП в плазме крови, меди в моче, а также наличие колец Кайзера — Флейшера. При установлении диагноза также следует учесть, что у больных с данной патологией почти не выявляют таких нарушений специфических корковых функций, как моторная афазия Брока и сенсорная афазия Вернике.

Для ранней диагностики болезни Вильсона — Коновалова весьма эффективным является семейный скрининг. Метод позволяет диагностировать заболевание на доклинической стадии, что дает возможность назначить своевременное профилактическое лечение с целью предупреждения развития специфического поражения мозга.

Список использованной литературы

Багаева М.Э., Каганов Б.С., Готье С.В. и др. (2004) Клиническая картина и течение болезни Вильсона у детей. *Вопр. соврем. педиатрии*, 3(5): 13–18.

Волошин-Гапонов И.К. (2013) Структурные изменения головного мозга у больных с гепатоцеребральной дегенерацией. *Международ. неврол. журн.*, 2 (56): 9–16.

Денисова М.Ф., Донде С.М., Дыба М.Б. и др. (2013) Клинические варианты печеночной формы болезни Вильсона — Коновалова у детей. *Гастроэнтерология и гепатология*, 3(55): 70–72.

Залаялова З.А., Богданов Э.И. (2002) Клинико-МРТ анализ различных вариантов болезни Коновалова — Вильсона. *Неврол. вестн.*, XXXIV(1–2): 5–10.

Иванова-Смоленская И.А. (2006) Болезнь Вильсона — Коновалова. *Нервы*, 4: 12–15.

Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д. (2002) ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование в неврологии. Москва: Мед. информ. агентство, 591 с.

Карунас А.С. (1999) Молекулярно-генетическое изучение болезни Вильсона — Коновалова в Башкортостане. Автореф. дис... канд. мед. наук, Уфа, 24 с.

Майер К.П. (1999) Гепатит и последствия гепатита. Пер. с нем. Москва, Геотар Медицина, 252–261.

Полещук В.В., Федотова Е.Ю., Иванова-Смоленская И.А. (2013) Случай гепатолентикулярной дегенерации с дебютом неврологической формы после 45 лет. *Новости медицины и фармации*, 458: 39–42.

Розина Т.П. (2005) Клиническая характеристика, течение и прогноз абдоминальной формы болезни Вильсона — Коновалова. Дис... канд. мед. наук. Московская медицинская академия, Москва, 25 с.

Сухарева Г.В. (2005) Гепатолентикулярная дегенерация. В кн.: Л.Б. Лазебник (ред.). *Избранные главы клинической гастроэнтерологии*. Анахарсис, Москва, 199–209.

Четкина Т.С. (2011) Болезнь Вильсона у детей: диагностика, течение и прогноз. Дис... канд. мед. наук. Москва, 128 с.

Шулутко Б.И. (1995) Болезни печени и почек. СПб: ПЕНКОР, 480 с.

Brewer G.J. (2001) Wilson's Disease: A Clinician's Guide to Recognition, Diagnosis, and Management. Kluwer Academic, 190 p.

Ferenci P., Steindl-Munda P., Vogel W. et al. (2005) Diagnostic value of quantitative hepatic copper determination in patients with Wilson's Disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 3(8): 811–818.

Firneisz G., Lakatos P.L., Szalay F. et al. (2002) Common mutations of ATP7B in Wilson disease patients from Hungary. *Am. J. Med. Genet.*, 108(1): 23–28.

Kim T.J., Kim I.O., Kim W.S. et al. (2006) MR imaging of the brain in Wilson disease of Childhood: findings before and after treatment with clinical correlation. *AJNR Am. J. Neuroradiol.*, 27(6): 1373–1378.

Margarit E., Bach V., Gómez D. et al. (2005) Mutation analysis of Wilson disease in the Spanish population — identification of a prevalent substitution and eight novel mutations in the ATP7B gene. *Clin. Genet.*, 68(1): 61–68.

Martins da Costa C, Baldwin D., Portmann B. et al. (1992) Value of urinary copper excretion after penicillamine challenge in the diagnosis of Wilson's disease. *Hepatology*, 15(4): 609–615.

Merle U., Schaefer M., Ferenci P. et al. (2007) Clinical presentation, diagnosis and long-term outcome of Wilson's disease: a cohort study. *Gut*, 56(1): 115–120.

Owen C.A. Jr, Ludwig J. (1982) Inherited copper toxicosis in Bedlington terriers: Wilson's disease (hepatolenticular degeneration). *Am. J. Pathol.*, 106(3): 432–434.

Roberts E.A., Schilsky M.L., American Association for Study of Liver Diseases (AASLD) (2008) Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. *Hepatology*, 47(6): 2089–2111.

Schilsky M.L. (2009) Wilson disease: current status and the future. *Biochimie*, 91(10): 1278–1281.

Steindl P., Ferenci P., Dienes H.P. et al. (1997) Wilson's disease in patient presenting with liver disease: diagnostic challenge. *Gastroenterology*, 113(1): 212–218.

Sternlieb I. (2000) Wilson's disease. *Clin. Liver Dis.*, 4 (1): 229–239.

Stremmel W., Meyerrose K.W., Niderau C. et al. (1991) Wilson's disease: clinical presentation, treatment and survival. *Ann. Intern. Med.*, 115(9): 720–726.

Trocello J.M. (2010) Wilson France: a national database for Wilson's disease. *Orphanet J. Rare Dis.*, 5(Suppl 1): 21.

Wan L., Tsai C.H., Tsai Y. et al. (2006) Mutation analysis of Taiwanese Wilson disease patients. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 345(2): 734–738.

Диференційно-діагностичні критерії хвороби Вільсона — Коновалова

И.К. Волошин-Гапонов

Резюме. На підставі огляду даних наукової медичної літератури та результатів власного дослідження за участю 82 пацієнтів з хворобою Вільсона — Коновалова проведено аналіз, що досі наявні труднощі ранньої діагностики хвороби. Проблема зумовлена вираженим клінічним поліморфізмом і недо-

статньою настороженістю практичних лікарів стосовно даного захворювання. Наразі загальноприйнятим стандартом діагностики хвороби Вільсона — Коновалова є наявність кільця Кайзера — Флейшера в десцеметовій мембрані рогівки ока, зниження рівня церулоплазмину в сироватці крові <0,2 г/л (в нормі 0,2–0,6 г/л), зниження вмісту міді в плазмі крові <12,6 мкмоль/л (в нормі 12,6–24,4 мкмоль/л), збільшення екскреції міді з сечею >60–100 мкг/добу (в нормі <60 мкг/добу). У сумнівних випадках показано проведення біопсії печінки (діагностичний критерій — наявність у біоптаті міді >100 мкг/г сухої маси), молекулярно-генетичного дослідження, магнітно-резонансної томографії головного мозку, ультразвукового дослідження органів черевної порожнини. Однак, незважаючи на високу специфічність показників загальноприйнятого стандарту, жоден із вищезазначених тестів не може мати самостійного діагностичного значення. Встановлення достовірного діагнозу забезпечується лише сукупністю різних клінічних, біохімічних і генетичних тестів.

Ключові слова: хвороба Вільсона — Коновалова, діагностичні критерії, церулоплазмин, обмін міді, кільця Кайзера — Флейшера.

Differential diagnostic criteria of Wilson's disease

I.K. Voloshyn-Gaponov

Summary. On the base of literature data and our own study experience involving 82 patients with Wilson's disease (WD) it has been demonstrated that even nowadays there are some difficulties in an early WD diagnosis. The problem is due to significant clinical polymorphism of the disease and insufficient vigilance of health care providers. Today a conventional standard for WD diagnosis worldwide includes Kayser — Fleischer rings presence, decreased plasma level of ceruloplasmin <0.2 g/L (normally 0.2–0.6 g/L), decreased plasma level of copper <12.6 μmol/L (normally 12.6–24.4 μmol/L), elevated urine copper excretion >60–100 μg/day (normally <60 μg/day). A liver biopsy (presence of copper in bioplate >100 μg/g of dry mass), molecular-genetic examination, brain magnetic resonance imaging and ultrasonography of abdominal cavity should be prescribed in doubtful cases. However, despite of a high specificity of parameters of the conventional standard, none of them has got an independent diagnostic significance. Only various combinations of clinical, biochemical, and genetic tests provide a reliable diagnosis.

Key words: Wilson's disease, diagnostic criteria, ceruloplasmin, metabolism of copper, Kayser — Fleischer rings.

Адрес для переписки:

Волошин-Гапонов Иван Константинович 61068, Харьков, ул. Академика Павлова, 46 Государственное учреждение «Институт неврологии, психиатрии и наркологии Национальной академии медицинских наук Украины»
E-mail: voloshingaponov.ivan@mail.ru

Получено 20.02.2014