

Эпидемиологические и клиничко-неврологические аспекты болезни Вильсона — Коновалова

И.К. Волошин-Гапонов

Государственное учреждение «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины», Харьков

Приведены данные литературы и собственных исследований касательно болезни Вильсона — Коновалова. Распространенность этой патологии по всему миру имеет тенденцию к росту. Болезнь Вильсона — Коновалова встречается чаще, чем диагностируется, а диагностика обычно запаздывает на несколько лет. Показано, что выведение из организма свободной меди с помощью хелатных препаратов не решает полностью проблемы лечения таких больных, а следовательно, есть необходимость в разработке и применении новых лечебных технологий.

Ключевые слова: болезнь Вильсона — Коновалова, нарушение метаболизма меди, гепатоцеребральная дегенерация, гепатолентикулярная дегенерация.

Введение

В последние годы внимание мировой медицинской общественности вновь привлекают различные аспекты болезни Вильсона — Коновалова (БВК), или гепатоцеребральной дегенерации. БВК — тяжелое наследственное прогрессирующее заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, в основе которого — нарушение метаболизма меди. Существующие сложности обусловлены прежде всего поздней диагностикой заболевания, несвоевременной и недостаточно патогенетически обоснованной терапией, что приводит к инвалидизации и гибели больных в молодом возрасте.

Несмотря на длительную историю изучения этой болезни, и в настоящее время еще сохраняются значительные сложности в ее диагностике, что приводит к задержке в установлении диагноза и назначении эффективного лечения. В отечественной медицине научные работы, посвященные БВК, практически отсутствуют.

Эпидемиологический анализ БВК

Впервые БВК была описана S.A.K. Wilson в 1912 г. Позднее Н.В. Коновалов в 1927–1960 гг. на большом клиническом материале подробно описал патоморфологию, патофизиологию и биохимию этого заболевания, а также впервые ввел классификацию различных БВК. В настоящее время большинство авторов используют для обозначения гепатоцеребральной дегенерации термин «болезнь Вильсона — Коновалова».

БВК — относительно редкое хроническое заболевание, распространенное по всему миру, отмечается среди различных национальностей и этнических групп. В среднем частота гомозиготного носительства гена БВК (клинически проявляющегося) составляет 1:200 000 населения. (Sternlieb I., 2000; Залялова З.А., Богданов Э.И., 2002).

Однако, по данным других авторов, частота гомозиготного носительства значительно выше и достигает до 1:30 000 человек (Сухарева Г.В., 2005). Распространенность гетерозиготного носительства при этом на несколько порядков выше и составляет 1:200 (Owen C.A. Jr., Ludwig J., 1982; Лекарь П.Г., Макарова В.А., 1984). При гетерозиготном носительстве отсутствуют выраженные клинические проявления болезни, а имеются лишь изменения биохимических показателей. Однако установление гетерозиготного носительства при рецессивной форме передачи имеет большое значение для решения ряда теоретических и практических задач — для установления характера наследования, решения ряда вопросов патогенеза и самое главное — для медико-генетической консультации, для профилактики распространения этого тяжелого наследственного заболевания нервной системы.

В отдельных регионах и этнических группах имеет место повышение частоты заболевания, видимо, связанное с эффектом инбридинга (Маркова Е.Д., Магжанов Р.В., 1990).

Как известно, для наследственных аутосомно-рецессивных заболеваний характерна повышенная частота кровнородственных браков. Как отмечает A.G. Veam (1960), при БВК в 46,7% случаев речь идет о кровнородственных браках; по данным M. Arima и I. Sano (1968) — в 25%. Особенно высокая частота кровнородственных браков характерна для регионов-«изолятов» с ограниченной миграцией населения.

Высокая распространенность БВК отмечается в Италии, на острове Сардиния, а также в Японии. В отдельных префектурах Японии распространены гомозиготного носительства колеблется в пределах 1,9–6,8:100 000 населения с инбридингом до 50% (Arima M., Sano I., 1968).

В 2004 г. основан Европейский комитет по проблеме БВК, создавший единую общеевропейскую базу данных БВК, со-

гласно которой распространенность этого заболевания колеблется в европейских странах в пределах 1,2–1,8 случая на 100 тыс. населения (Członkowska A. et al., 2007).

В странах СНГ распространенность БВК соответствует общемировым показателям и в большинстве регионов колеблется в пределах 0,3–1,0:100 000 населения (Надирова К.Г., Аринова А.А., 2001).

Проводя исследования в регионах Центрального Казахстана, К.Г. Надирова и А.А. Аринова (2001) выявили «зоны пучковости», где распространенность БВК была выше, чем в других городских и сельских местностях, и доходила до 15,5:100 000 населения. Такие показатели авторы объясняют неблагоприятной экологической ситуацией, в частности хроническим мутагенным воздействием тяжелых металлов и малых доз радиации.

Патогенез БВК

БВК, являясь наследственным заболеванием, характеризуется >400 мутациями гена АТР7В, расположенного на длинном плече 13-й хромосомы. Этот генетический дефект приводит к нарушениям обмена меди различной степени выраженности. Ведущую роль играет нарушение баланса между поступлением и экскрецией меди. У таких больных интестинальная абсорбция меди не изменена, однако отмечается выраженное снижение экскреции меди с желчью, что приводит к накоплению ее в гепатоцитах и структурах головного мозга (Kusuda Y. et al., 2000; Карабанов А.В. и соавт., 2001; Никифоров А.С. и соавт. (ред.), 2002; Мартынюк Г.А., Хорунжевская И.С., 2008).

В организм человека за сутки с пищей поступает 2–5 мг меди. Она всасывается в кишечнике и поступает в печень, где связывается с синтезируемым клетками печени церулоплазмином. Этот комплекс циркулирует в сыворотке крови, откуда медь

избирательно захватывается органами и затем выводится с желчью. В норме экскреция меди с желчью составляет 2 мг/сут, а при БВК — лишь 0,2–0,4 мг/сут (Sass-Kortsak A., 1965; Дворянская Г.М. и соавт., 2003; Rodrigo Agudo J.L. et al., 2008).

В настоящее время большинство исследователей считают, что генетический дефект вызывает нарушение функции медьтранспортирующей АТФазы и внутриклеточного транспорта меди, что приводит к резкому снижению экскреции избытка меди с желчью и снижению скорости ее включения в церулоплазмин. В результате этого происходит накопление меди в гепатоцитах и их гибель. Медь, высвобождаясь из поврежденных гепатоцитов, поступает в кровь. Повышенный уровень свободной меди (нецерулоплазминовой) в сыворотке крови приводит к проникновению ее через гематоэнцефалический барьер с последующим отложением в структурах головного мозга и радужной оболочке глаза (Loudianos G. et al., 1998; Гончарик И.И., 2006).

Клиническая характеристика БВК

Существует несколько классификаций БВК, построенных на клинических признаках заболевания, последовательности их манифестации и сочетании поражения печени и мозга.

Согласно классификации А.Г. Веат (1960), существуют 2 формы заболевания: вариант Вильсона (прогрессирующая лентикулярная дегенерация) и вариант Вестфала — Штрюмпеля (псевдосклероз).

Н.В. Коновалов (1960) выделяет 5 форм заболевания БВК: абдоминальную, ригидно-аритмогиперкинетическую (раннюю), дрожательно-ригидную, дрожательную (позднюю), экстрапирамидно-корковую.

J.M. Walshe, M. Yealland (1992) выделяют 4 формы: бессимптомную, абдоминальную, церебральную и смешанную.

Г.В. Сухарева (2005) сообщает о 6 вариантах развития заболевания с различной степенью поражения внутренних органов: печеночный (45%), эндокринный (22%), неврологический (16%), психоэмоциональный (7%), гемолитический (6%) и почечный (3%).

На основании молекулярно-генетических исследований некоторые авторы выделяют 3 генетических типа БВК. Славянский тип характеризуется поздним началом неврологических симптомов (в 20–35 лет) и значительным поражением печени; выявляют его чаще в России, Беларуси, Польши, Словакии. Западный тип дебютирует в возрасте 10–16 лет и начинается с поражения печени с более поздним появлением неврологических нарушений; отмечается во Франции, Германии, Англии, Италии, а также в Китае и Средней Азии. Атипичная форма проявляется только снижением уровня церулоплазмينا без клинических признаков заболевания (Członkowska A. et al., 2005; Карабанов А.В. и соавт., 1998; Надинова К.Г., Аринова А.А., 2001; Пономарев В.В., 2010).

Согласно данным литературы, БВК отмечается значительно чаще, чем диагностируется. Несмотря на длительную историю изучения этого заболевания, диагностика БВК запаздывает в среднем на 3–15 лет (Сухарева Г.В., 2005) Это объясняется выраженной клиническим полиморфизмом, неспецифичностью основных клинических синдромов, а также тем, что широкий круг врачей, в том числе неврологов и психиатров, имеют недостаточную настороженность в отношении БВК (Лекарь П.Г., Макарова В.А., 1984; Мартынюк Г.А., Хорунжевская И.С., 2008).

Специфичным признаком БВК считается отложение меди по краю радужной оболочки глаза с образованием кольца Кайзера — Флейшера. Наличие колец Кайзера — Флейшера подтверждает диагноз БВК, но их отсутствие не исключает данного заболевания (Гончарик И.И., 2006; Пономарев В.В., 2010). Также характерными признаками БВК являются некоторые неврологические особенности: тремор по типу «биения крыльев» в положении вытянутых вдоль туловища рук, мимическая гримаса по типу псевдоулыбки (risus sardonius).

Из лабораторных методов наиболее информативными в диагностике БВК считают методы определения состояния обмена меди. У 80–90% пациентов отмечают снижение уровня церулоплазмينا в сыворотке крови <20 мг/дл, повышение экскреции меди с мочой >100 мкг/сут (в норме <50 мкг/сут) (Никифоров А.С. и соавт. (ред.), 2002; Залялова Э.А. и др., 2002; Walshe J.M.; Clinical Investigations Standing Committee of the Association of Clinical Biochemists, 2003).

В период с 1992 по 2012 г. в клинике Института неврологии, психиатрии и наркологии Национальной академии медицинских наук (НАМН) Украины наблюдали 72 пациента с БВК. Отмечается почти равномерное поступление больных из всех регионов Украины (Западного, Центрального, Восточного и Южного).

Однако необходимо отметить, что если за первые 10 (1992–2002) лет в институт поступило 16 лиц с БВК, то за последние 10 (2002–2012) лет — 56 больных, то есть в 3,5 раза больше.

Из всех 72 пациентов (33 женщины, 39 мужчин в возрасте 5–55 лет) 16 наблюдали в динамике (11 человек в течение 2–3 лет, 5 человек — в течение 4–5 лет). На период обращения в институт средний возраст больных составил 27,4±5,8 года. Из госпитализированных нами пациентов 10% состояли в родственных отношениях по линии брат — сестра, сестра — сестра, брат — брат.

Характеристика ранних клинических проявлений БВК, возраст на момент появления первых симптомов и возраст к моменту установления диагноза выясняли исходя из анамнестических сведений, предоставленных больными и их родственниками, а также медицинской документации.

Выясняли также наличие в анамнезе перенесенного острого вирусного гепатита и других заболеваний печени. Обяза-

тельно уточнялся генеалогический анамнез, позволяющий выявить наличие сибсов пробанда, родственников, страдающих заболеваниями печени или головного мозга или умерших от них.

Возраст больных на момент дебюта БВК составил в среднем 22,0±3,1 года с индивидуальными колебаниями в пределах 1 года–40 лет; у 1 пациента отмечено начало заболевания в 54 года.

Время от появления первых симптомов заболевания до установления окончательного диагноза, а следовательно, и начала этиопатогенетической терапии, составило в среднем 2,5 года и колебалось в пределах 0–7 лет. Наиболее длительный период без установки окончательного диагноза БВК и, соответственно, без патогенетически обоснованного лечения отмечался у пациентов, у которых долгое время не выявлялись заметных двигательных экстрапирамидных нарушений.

От появления первых симптомов заболевания до установки верифицированного диагноза БВК пациентов, в зависимости от клинических проявлений, наблюдали в различного профиля медицинских учреждениях. БВК протекал под маской болезни Боткина, хронического гепатита или цирроза печени, рассеянного склероза, депрессивного синдрома и даже шизофрении, болезни Паркинсона, энцефалита, торсионной дистонии, детского церебрального паралича.

Применяемые исследователями БВК классификации и приводимая ими частота клинических вариантов течения зависит от специальности исследователя. Нами за основу взята классификация Н.В. Коновалова (1960).

Анализ клинической картины у пациентов, обследованных в Институте неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины, выявил полиморфную неврологическую симптоматику с преобладанием поражения экстрапирамидной системы. В зависимости от ведущих неврологических симптомов больных бли распределили следующим образом.

Наиболее часто — у 25 (34,7%) человек — наблюдали дрожательно-ригидную форму БВК. В 11 случаях преобладал паркинсоноподобный синдром с развитием в первую очередь ригидности и менее выраженным дрожанием, а у 14 больных на фоне нерезко выраженной ригидности превалировало дрожание, усиливающееся при удержании рук на весу и при целенаправленных движениях.

У 23 (31,9%) лиц определили дрожательную форму БВК. В клинической картине преобладало дрожание, а мышечный тонус был не изменен или даже снижен. При попытке активных движений дрожание приобретало крупноамплитудную форму в виде «трепетания крыльев птицы».

У 14 (19,4%) больных наблюдали экстрапирамидно-корковую форму: наряду с дрожанием отмечали элементы пирамидной патологии и эпилептиформные припадки. У всех участников этой группы был выявлен психоорганический синдром.

Аритмогиперкинетическая форма БВК имела место у 6 (8,3%) пациентов в возрасте 5–20 лет с манифестацией не позже 17 лет. Характерными для всех этих больных были нарушения речи и акта глотания. Гиперкинезы часто сопровождались мышечной болью. У всех них отмечали разной степени выраженности психоорганический синдром.

В 4 (5,6%) случаях диагностирована абдоминальная форма БВК. В клинической картине преобладали симптомы хронического гепатита и цирроза печени с синдромом портальной гипертензии и печеночно-клеточной недостаточностью. Отмечали желтушное окрашивание кожных покровов, увеличение печени и селезенки, носовые и десневые кровотечения, у женщин — метроррагия, нарушения менструального цикла и спонтанные аборты.

Говоря о генотипическом подразделении БВК, необходимо отметить, что у 72% наших пациентов первые неврологические проявления были выявлены в возрасте ≥ 20 лет, а следовательно, по этому показателю их заболевание должно быть отнесено к славянскому (позднему) типу БВК.

Однако, на наш взгляд, такую классификацию БВК можно принять только условно, ибо каждый из славянских этносов включает несколько антропотипов. Что же касается западного генотипа, то в нем выделяют от 6 до 25 антропологических типов, каждый из которых обладает собственным набором признаков.

Это подтверждают как наши собственные данные, так и данные Е.В. Шмидта и соавторов (1973), а также В.В. Пономарева (2010) о том, что имеются случаи, когда у разных членов одной семьи отмечают различные формы заболевания. Так называемое позднее проявление неврологической симптоматики может быть следствием несвоевременной диагностики как печеночных, так и церебральных нарушений.

Лечение БВК

БВК — одно из немногих наследственно обусловленных заболеваний, поддающихся лечению. Лечебные мероприятия должны быть направлены на ограничение поступления меди в организм и на ускоренное ее выведение для предотвращения накопления и осаждения свободной токсической меди в печени, почках и мозгу.

Для выведения меди из организма применяют препараты, обладающие медь-элиминирующим (хелаторным) свойством. Пеницилламин применяют в нарастающих дозах — начиная с 0,25 г/сут до 1,5 г/сут (у взрослых), а в редких случаях — до 2 г/сут в 3–4 приема за 30 мин до еды. При достижении неврологической ремиссии проводят поддерживающую терапию в дозе 0,75–1,25 г/сут. Альтернативой пеницилламину (к примеру, при его непереносимости) может служить триентин в дозе 1–2 г/сут в 3 приема. При достижении неврологической ремиссии проводят поддерживающую терапию в дозе 0,75–1,25 г/сут.

Имеются также единичные данные о клиническом применении тетраио-

либдата (Hsu S.I. et al., 2000; Рахимова О.Ю., 2005).

Также рекомендуется применение в качестве монотерапии или в составе комплексной терапии параллельно с хелаторами препаратов цинка в дозе 150–600 мг/сут в 3–4 приема непосредственно перед едой (в связи с несовместимостью с хелаторными препаратами). Цинк подавляет активное поступление меди через стенку толстой кишки, кроме того, он улучшает естественное выведение меди с желчью вследствие стимуляции синтеза металлотионеинов печени (Farinati F. et al., 2003; Askari F.K. et al., 2003; Федів О.І. та співавт., 2008; Lipp F.H. et al., 2009; Щербинина М.Б., Дмитренко Л.П., 2009; Пономарев В.В., 2010).

Медь присутствует в небольших количествах во многих продуктах питания, поэтому пациенты с БВК должны придерживаться диеты и избегать таких богатых медью продуктов, как печень, какао, шоколад, бобовые, грибы, орехи, моллюски и др.

Все пациенты с БВК, помимо вышеуказанного специфического хелаторного лечения, нуждаются и в индивидуальной симптоматической и поддерживающей терапии.

Несмотря на определенные успехи патогенетического лечения БВК, продолжают поиски новых подходов и методов. С развитием и расширением возможностей трансплантологии появляются публикации об эффективности трансплантации печени у лиц с БВК. Такие оперативные вмешательства проводятся при фульминантном (молниеносном) течении вильсоновского цирроза печени или неэффективности медикаментозной терапии. (Wu Z. et al, 2000; Сухарева Г.В., 2005).

Нами наряду с лечением медьэлиминирующими препаратами и диетотерапией применялись и другие методы лечения в зависимости от характера клинического течения болезни.

У 1 пациентки на фоне дрожательно-ригидной формы БВК развилось фульминантное течение вильсоновского цирроза печени, в результате чего была проведена трансплантация печени. В послеоперационный период состояние больной стабилизировалось. Ультразвуковое исследование показало незначительные диффузные изменения структуры печени, нормальную фоновую печеночную гемодинамику и положительную реакцию на пробу с пищевой нагрузкой. Уровень церулоплазмينا в сыворотке крови нормализовался. Однако на момент осмотра сохранялись выраженные тонические сокращения мышц лица, туловища и конечностей, атаксия и умеренно выраженный психоорганический синдром.

У 4 больных с дрожательно-ригидной формой БВК с выраженными нарушениями функций печени (боль в правом подреберье, слабость, утомляемость, желтушность кожных покровов и склер, увеличение печени и селезенки) была проведена трансплантация эмбриональных клеток печени и нервной ткани. После операции у всех 4 пациентов отмечали некоторое улучшение

функций печени, а также улучшение речи и уменьшение тремора рук. Несколько повысился уровень церулоплазмينا в сыворотке крови, однако у всех больных он оставался ниже нормы.

У 15 пациентов с БВК, у которых наряду с выраженной неврологической симптоматикой отмечали вильсоновский цирроз печени, лечение оставалось неэффективным, был применен метод плазмафереза (5 сеансов). После проведенного курса плазмафереза медьэлиминирующая терапия стала более эффективной.

Выводы

БВК распространена по всему миру и имеет тенденцию к росту. Эпидемиологические исследований БВК в Украине в последние десятилетия не проводилось. Имеются лишь данные Е.В. Готовцева (1974) о том, что наибольшая частота БВК в бывшем Советском Союзе наблюдалась в Западных регионах Украины и Белоруссии.

За последние 10 лет поступление в клинику Института неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины пациентов с БВК из различных регионов Украины возросло в 3,5 раза. Данное явление можно объяснить, во-первых: улучшением диагностики, а во-вторых, истинным повышением заболеваемости и распространности БВК в Украине.

Истинное повышение может быть обусловлено как накоплением измененной наследственной информации, так и появлением новых мутаций гена, обусловленных неблагоприятными экологическими факторами, в том числе воздействием ионизирующего излучения.

В последние годы принципиально изменилась среда обитания человека. Появились новые генетически модифицированные организмы, применяемые для производства продуктов питания; новые химические вещества для бытового использования. Отмечается большая миграция лиц,отяаженных грузом мутаций.

БВК отмечается чаще, чем диагностируется, а своевременная диагностика запаздывает на несколько лет. Нередко врачи не включают БВК в дифференциальную диагностику у лиц молодого возраста с различными неврологическими заболеваниями, а также у пациентов с наличием хронических заболеваний печени.

Трудности диагностики обуславливают и тот факт, что у части больных отсутствует кольцо Кайзера — Флейшера и может быть нормальный уровень церулоплазмينا в сыворотке крови.

Несвоевременная диагностика БВК приводит к прогрессированию дегенеративного процесса, обусловленного токсическим влиянием свободной меди на головной мозг и печень.

Поэтому необходимо повысить настороженность врачей-неврологов, психиатров и интернистов в отношении этого заболевания. При отсутствии специфических признаков БВК (кольца Кайзера — Флейшера, снижение уровня церулоплазмينا в сыворотке крови) необходимо

провести такие дополнительные методы исследования, как определение суточной экскреции меди с мочой, уровня свободной меди в сыворотке крови, содержания меди в ткани печени.

Значительная часть пациентов с БВК остается вне поля зрения специализированной медицинской службы из-за сложности диагностики на ранних этапах болезни. Поэтому необходимо создание реестра таких больных, что позволит проводить профилактические осмотры и своевременное лечение их кровных родственников.

Согласно нашим данным и данным литературы, в лечении БВК достигнуты значительные успехи, однако эту проблему пока нельзя считать окончательно решенной. Современные методы терапии направлены на связывание ионов свободной меди и выведение их из организма с помощью хелатных препаратов, а также на замещение ионов меди с помощью ионов цинка по принципу конкурирующего ингибирования металлопротеинов. Тем не менее, несмотря на проводимую терапию, у части пациентов БВК приобретает ремиттирующий характер, и неврологическая симптоматика может прогрессировать на фоне соматической стабилизации. К сожалению, и при современной тактике лечения до 15% больных умирают вследствие БВК, а 43% становятся инвалидами.

Таким образом, стабилизация медьдепонирующего баланса, очевидно, не может решить всех проблем реабилитации лиц с БВК, что делает актуальным применение методов нейро- и гепатопротекции, трансплантации печени и стволовых клеток, плазмафереза, а также и других новых подходов в лечении этой формы нейродегенеративного процесса.

Список использованной литературы

Гончарик И.И. (2006) Болезнь Вильсона. Мед. журн., 7: 7–9.

Готовцева Е.В. (1974) К вопросу генетики, клиники и лечения гепатоцеребральной дистрофии. В кн.: Сосудистые, инфекционные и наследственные заболевания нервной системы. Науч. труды Новосибирск. мед. ин-та, 74: 122–126.

Дворяковская Г.М., Багаева М.Э., Дворяковский И.В. и др. (2003) Особенности ультразвуковой картины печени при болезни Вильсона и др. Ультразвуковая и функциональная диагностика, 1: 90–97.

Залялова З.А., Богданов Э.И. (2002) Клинико-МРТ анализ различных вариантов болезни Коновалова — Вильсона. Неврол. вест. им. В.М. Бехтерева, 1–2(XXXIV): 5–10.

Карабанов А.В., Иванов-Смоленская И.А., Овчинников И.В. и др. (1998) Значение молекулярно-генетического анализа в диагностике гепатоцеребральной дистрофии В сб.: Актуальные вопросы неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики. Уфа, с. 102–103.

Карабанов А.В., Овчинников И.В., Иллариошкин С.Н. (2001) Анализ мутаций в гене АТР7В и опыт прямой ДНК-диагностики при гепатолентикулярной дегенерации. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 4: 44–47.

Коновалов Н.В. (1960) Гепатоцеребральная дистрофия. Медицина, Москва, 555 с.

Лекарь П.Г., Макарова В.А. (1984) Гепатоцеребральная дистрофия. Медицина, Ленинград, 206.

Маркова Е.Д., Магжанов Р.В. (1990) Распространенность наследственных заболеваний

нервной системы в различных популяциях. Журн. невропат. и психиатрии им. С.С. Корсакова, 9: 113–119.

Мартынюк Г.А., Хорунжевская И.С. (2008) Клинико-диагностические особенности семейного случая болезни Вильсона — Коновалова. Генетология, 2: 80–85.

Надирова К.Г., Аринова А.А. (2001) Болезнь Вильсона. Современные аспекты. Анализ клинического опыта. Медиздат, Санкт-Петербург, 126 с.

Никифоров А.С., Коновалов А.Н., Гусев Е.И. (ред.) (2002) Клиническая неврология: Учебник для слушателей последипломного образования. Т. 1. Медицина, Москва, 704 с.

Пономарев В.В. (2010) Болезнь Вильсона — Коновалова: «великий хамелеон». Междунар. неврол. журн., 3(33): 161–165.

Рахимова О.Ю. (2005) Варианты поражения почек при болезни Вильсона — Коновалова. Дис.... канд. мед. наук, Московская медицинская академия, Москва, 107 с.

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

Федів О.І., Патратій М.В., Малюх Л.С., Паліброта Н.М. (2008) Хвороба Вільсона — Коновалова. Випадок з практики. Буковин. мед. вісн., 1(12): 166–169.

Шмидт Е.В., Маркова Е.Д., Готовцева Е.В. и др. (1973). Основные направления клинико-генетического изучения экстрапирамидных наследственных заболеваний. В сб.: Шмидт Е.В. (ред.) Вопросы клинической нейрогенетики. Медицина, Москва, с. 8–19.

Щербинина М.Б., Дмитренко Л.П. (2009) Болезнь Вильсона — Коновалова: своевременная диагностика означает жизнь. Медицинская газета «Здоров'я України XXI сторіччя», 21(1): 40–41.

Arima M., Sano I. (1968) Genetic studies of Wilson's disease in Japan. In: Bergsma D., Scheinberg I.H., Sternlieb I. (Eds) Wilson's Disease. Birth Defects, Origins Article Series. 4(2): 54–59.

Askari F.K., Greenson J., Dick R.D. et al. (2003) Treatment of Wilson's disease with zinc. XVIII. Initial treatment of the hepatic decompensation presentation with trientine and zinc. J. Lab. Clin. Med., 142(6): 385–390.

Beam A.G. (1960) A genetic analysis of thirty families with Wilson's disease (Hepatolenticular degeneration). Ann. Hum. Genet., 24: 33–43.

Członkowska A., Tarnacka B., Litwin T. et al. (2005) Wilson's disease-cause of mortality in 164 patients during 1992–2003 observation period. J. Neurol., 252(6): 698–703.

Członkowska A., Tarnacka B., Möller J.C. et al. (2007) Unified Wilson's Disease Rating Scale — a proposal for the neurologic scoring of Wilson's disease patients. Neurol. Neurochir. Pol., 41(1): 1–12.

Hsu S.I., Ramirez S.B., Winn M.P. et al. (2000) Evidence for genetic factors in the development and progression of IgA nephropathy. Kidney Int., 57(5): 1818–1835.

Farinati F., Cardin R., D'Inca R. et al. (2003) Zinc treatment prevents lipid peroxidation and increases glutathione availability in Wilson's disease. J. Lab. Clin. Med., 141(6): 372–377.

Kusuda Y., Hamaguchi K., Mori T. et al. (2000) Novel mutations of the АТР7В gene in Japanese patients with Wilson disease. J. Hum. Genet., 45(2): 86–91.

Linn F.H., Houwen R.H., van Hattum J. et al. (2009) Long-term exclusive zinc monotherapy in symptomatic Wilson disease: experience in 17 patients. Hepatology, 50(5): 1442–1452.

Loudianos G., Dessi V., Lovicu M. et al. (1998) Further delineation of the molecular pathology of Wilson disease in the Mediterranean population. Hum. Mutat., 12(2): 89–94.

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.

Rodrigo Agudo J.L., Valdés Mas M., Vargas Acosta A.M. et al. (2008) Clinical presentation, diagnosis, and long-term outcome of 29 patients with Wilson's disease. Rev. Esp. Enferm. Dig., 100(8): 456–461.

Sass-Kortsak A. (1965) Copper metabolism. Adv. Clin. Chem., 8: 1–67.

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

Walshe J.M., Yealland M. (1992) Wilson's disease: the problem of delayed diagnosis. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 55(8): 692–696.

Walshe J.M.; Clinical Investigations Standing Committee of the Association of Clinical Biochemists (2003) Wilson's disease: the importance of measuring serum caeruloplasmin non-immunologically. Ann. Clin. Biochem., 40 (Pt. 2): 115–121.

Wilson S.A.K. (1912). Progressive lenticular degeneration: a familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver. Brain, 34: 295–509.

Wu Z., Wang N., Murong S., Lin M. (2000) Identification and analysis of mutations of the Wilson disease gene in Chinese population. Chin. Med. J. (Engl.), 113(1): 40–43.

Епідеміологічні та клініко-неврологічні аспекти хвороби Вільсона — Коновалова

I.K. Волошин-Гапонов

Резюме. Наведено дані літератури та власних досліджень щодо хвороби Вільсона — Коновалова. Поширення цієї патології по всьому світу має тенденцію до зростання. Хвороба Вільсона — Коновалова відзначається частіше, ніж діагностується, а діагностика зазвичай запізнюється на кілька років. Показано, що виведення з організму вільної міді за допомогою хелатних препаратів не вирішує повністю проблеми лікування таких хворих, а отже, нарівні необхідність у розробці й застосуванні нових лікувальних технологій.

Ключові слова: хвороба Вільсона — Коновалова, порушення метаболізму міді, гепатоцеребральна дегенерація, гепатолентикулярна дегенерація.

Epidemiologic and clinical neurologic aspects of Wilson's disease

I.K. Voloshyn-Gaponov

Summary. The literary data and our own research results on Wilson's disease are presented. This pathology is widespread all over the world and has a tendency to grow. The disease is met more often than it is diagnosed, and sometimes the diagnostics is late on a few years. It is shown that a leading out of free copper from the organism by means of chelate preparations does not solve the problem of treatment of these patients in full, so it requires development and application of new curative technologies

Key words: Wilson's disease, epidemiology, classification, diagnostics, treatment.

Адрес для переписки:

Волошин-Гапонов Иван Константинович 61068, Харьков, ул. Академика Павлова, 46
ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины»