

УДК 616.8-056.7:616.36:575.1

И. К. Волошин-Гапонов
МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ БОЛЕЗНИ ВИЛЬСОНА — КОНОВАЛОВА

I. K. Волошин-Гапонов
МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ХВОРОБИ ВИЛЬСОНА — КОНОВАЛОВА

I. K. Voloshyn-Gaponov
MOLECULAR-GENETIC ASPECTS OF WILSON'S DISEASE

В работе изложены результаты семейно-наследственного анализа 84 пациентов с болезнью Вильсона — Коновалова (БВК), из которых у 20 больных было проведено молекулярно-генетическое определение мутаций гена АТР7В. Показано, что в Украине БВК в основном обусловлена мутацией His1069Gln в гене АТР7В. Фенотипически Славянский (поздний) тип БВК отмечен у 66,3 % больных, а Западный (ранний) — у 33,7 % больных БВК.

Ключевые слова: болезнь Вильсона — Коновалова, генетика, мутации

В роботі викладені результати сімейно-спадкового аналізу 84 пацієнтів з хворобою Вільсона — Коновалова (ХВК), з яких у 20 хворих було проведено молекулярно-генетичне визначення мутацій гена АТР7В. Показано, що в Україні ХВК в основному обумовлена мутацією His1069Gln в гені АТР7В. Фенотипічно Слов'янський (пізній) тип ХВК відзначений у 66,3 % хворих, а Західний (ранній) — у 33,7 % хворих ХВК.

Ключові слова: хвороба Вільсона — Коновалова, генетика, мутації

In the work the results of a family of hereditary analysis of 84 patients with Wilson's disease (WD), of which 20 patients was conducted molecular-genetic definition АТР7В gene mutations. It is shown that in Ukraine WD was mainly caused by a mutation His1069Gln in the АТР7В gene. Phenotypically Slavic (late) type WD was marked in 66.3 % of patients and the West (early) — in 33.7 % of patients in the WD.

Key words: Wilson's disease, genetics, mutation

Достижения генетики и новые технологические возможности за последние десятилетия существенно изменили наши представления о механизмах развития болезни Вильсона — Коновалова (БВК).

Впервые это заболевание описал в 1912 г. Wilson A. K. Позднее Н. В. Коновалов в 1927—1960 гг. на большом клиническом материале подробно описал патоморфологию, патофизиологию и биохимию этого заболевания, а также впервые разработал расширенную классификацию неврологических форм заболевания. В настоящее время многие авторы для обозначения этого наследственного нейродегенеративного заболевания используют термин болезнь Вильсона — Коновалова [5, 9, 10, 16].

БВК — наследственное, относительно редкое хроническое нейродегенеративное заболевание. Течение этого заболевания — прогрессирующее, с периодами ремиссии и обострений. БВК распространено по всему миру, отмечается среди различных национальностей и этнических групп. В среднем, частота гомозиготного носительства гена БВК составляет 1:100 000 населения с неравномерным географическим и этническим распространением [4, 39].

Однако, по данным других авторов, частота гомозиготного носительства значительно выше и достигает до 1 : 30 000 человек [17, 19].

Как показала Магжанова А. Р., в республике Башкортостан (Россия) уровень распространенности БВК в 2007 году составил 0,83 на 100 тыс. населения, в то время как 20 лет назад этот показатель составлял всего лишь 0,62. Такой большой рост этого показателя автор объясняет как улучшением диагностики, так и накоплением больных в популяции за счет увеличения продолжительности жизни больных. Если в период 1967—1986 гг. продолжительность жизни больных составляла 5,3 ± 4,5 лет, то во втором двадцатилетнем

периоде (1987—2006 гг.) длительность жизни больных увеличилась в три раза и составила 15,2 ± 13,5 лет [11].

Проводя исследования в регионах Центрального Казахстана, К. Г. Надирова и А. А. Аринова выявили зоны пучковости, где распространенность доходила до 15,5 на 100 тыс. населения. Такие показатели они объясняют неблагоприятной экологической ситуацией, и в частности хроническим мутагенным воздействием тяжелых металлов и малых доз радиации [13].

Согласно единой общеевропейской базы данных БВК, распространенность этого заболевания в европейских странах колеблется в пределах 1,2—1,8 случая на 100 тысяч населения [23].

В отдельных регионах и этнических группах имеет место повышение частоты заболевания, видимо, связанное с эффектом инбридинга [12].

БВК является наследственным аутосомно-рецессивным полисистемным заболеванием. Эта болезнь обусловлена генетически детерминированным нарушением метаболизма меди. Происходит дисбаланс между поступлением и экскрецией меди.

Аномальный ген этого заболевания был идентифицирован в 1993 г. [20]. Этот аномальный ген АТР7В кодирует металлопереносящую аденозинтрифосфатазу (АТФаза) Р-типа, которая в основном экспрессируется в гепатоцитах и действует как трансмембранный переносчик меди. Отсутствующая или уменьшенная функция АТФазы приводит к снижению гепатоцеллюлярного выделения меди в желчь. Это способствует накоплению меди в печени, ее повреждению и выходу свободной токсической меди в кровь. Кроме того, при нарушении функции АТФазы снижается и способность встраивать медь в церулоплазмин. Церулоплазмин — это белок, который синтезируется главным образом в печени и является основным переносчиком меди в крови (содержит 90 % меди крови). Поэтому, печень начинает продуцировать и секретировать в основном церулоплазмин без меди (апоцерулоплазмин).

Ети два фактора приводять к тому, что свободная токсическая медь поступаєт в кровотоки и откладывается в других органах, особливо в мозге, почках и роговой оболочке глаза [29, 36, 41].

С учетом последних достижений генетики, появилась возможность более глубоко и всесторонне изучать наследственные механизмы развития болезни Вильсона — Коновалова. Молекулярные генетические исследования становятся доступными для применения в клинической практике. Анализ рода с использованием гаплотипов на основе полиморфизма гена БВК коммерчески доступен в определенных клинических лабораториях. Этот анализ требует идентификации пациента (пробанда) в семье с помощью клинических и биохимических методов обследования. После выявления у пробанда мутации или гаплотипа в виде ди- и тринуклеотидных повторов вокруг АТР7В таким же способом исследуются специфические области ДНК всех ближайших родственников для исключения заболевания, его диагностики или определения гетерозиготного состояния [37, 40, 42].

Некоторые авторы предлагают использовать этот метод для пренатального тестирования мутации гена АТР7В для раннего выявления гетерозиготных состояний [22, 30, 45].

Интерпретация результатов анализа мутации иногда бывает трудной в связи с тем, что большинство пациентов являются гетерозиготами с различными мутациями в каждой аллели. В настоящее время идентифицированы более чем 350 мутаций, однако не все генные изменения вызывают заболевание [36].

Анализ мутаций является особенно ценным диагностическим методом при обследовании определенных четко очерченных популяций, обладающих ограниченным спектром мутаций АТР7В. К таким популяциям с единственной преобладающей мутацией относятся популяции: сардинцев [30], исландцев [40], корейцев [28], японцев [34], тайванцев [44], испанцев [32], бразильцев [24]. Определенные популяции в Восточной Европе показывают преобладание такой мутации как Н1069Q [21, 26].

Хотя в настоящее время описано более 350 мутаций гена АТР7В в большинстве популяций мира БВК возникает в результате небольшого количества мутаций, специфичных для этих популяций. Для Европы, в том числе и России, мутация His1069Gln (замена гистидина на глутамин в позиции 1069 белка) присутствует в 37—63 % случаев заболевания [6, 8, 16]. В Украине такие молекулярно-генетические исследования БВК не проводились.

Магжанова А. Р. провела комплексное клиническое и молекулярно-генетическое исследование 60 пациентов с БВК в республике Башкортостан и наряду с наиболее частой мутацией в России His1069Gln обнаружила и две не описанные ранее мутации. Также она отметила, что эти новые мутации вызывают более тяжелое течение болезни и с более ранней печеночной манифестацией заболевания, чем при мутации His1069Gln. Мутация His1069Gln обнаружена на 55,5 % хромосом русского происхождения, на 38,9 % татарского происхождения, на 44,4 % башкирского происхождения и на 83,3 % чувашского. Мутация His1069Gln в общей популяции республики найдена у 87,2 % больных БВК,

в гомозиготном состоянии у 17,6 % и в компаунд-гетерозиготном состоянии у 82,4 % пациентов. У больных с компаунд-гетерозиготным состоянием у 7,5 % пациентов была установлена мутация на второй хромосоме, а у 25 % больных было сочетание с неизвестной мутацией [11].

Merle U. et al. для 150 больных БВК провели анализ мутации, кодирующей области АТР7В. Вызывающие болезнь мутации были обнаружены у 57 % пациентов на обеих хромосомах и у 29 % больных — на одной хромосоме. У 14 % больных не было обнаружено мутации. Авторы не нашли существенных различий в частоте патологических показателей лабораторных исследований между пациентами, у которых болезнь вызвана мутациями АТР7В на обеих хромосомах и теми, у которых, как минимум, одна неизвестная мутация [33].

Пристальное внимание исследователей уделяется изучению соотношения генотипа и фенотипа при БВК в различных популяциях мира. Однако до сих пор нет объяснения разнообразию проявлений и тяжести течения при данной генетической патологии, а также нет объяснений выраженному внутрисемейному полиморфизму [7, 38, 43].

Корреляция «генотип — фенотип» при болезни Вильсона — Коновалова затруднена из-за большого количества смешанных гетерозиготов и относительно малого количества гомозиготов. Однако, несмотря на то, что и до настоящего времени убедительных корреляций «генотип — фенотип» еще нет, однако исследования гомозиготов предполагает, что мутации, повреждающие основную часть белка, включая связывающие медь домены или АТФазу приводят к раннему началу болезни печени [33, 35, 40].

Многие авторы также отмечают, что гомозиготы по мутации His1069Gln в гене АТР7В характеризуются более мягким течением заболевания и более поздней манифестацией по сравнению с больными, имеющими другие мутации [21, 24, 26, 27, 37, 40].

В тоже время имеются и другие данные, что у больных с мутацией гена His1069Gln, напротив, заболевание протекает более злокачественно и в меньшей степени поддается лечению [7].

Некоторые авторы различают три генотипических типа БВК: Славянский, Западный и Атипичный. Славянский тип характеризуется поздним началом неврологических симптомов и незначительным поражением печени. Западный тип начинается в детском и юношеском возрасте (10—16 лет) с поражения печени. Атипичный тип проявляется только снижением уровня церулоплазмينا без клинических признаков заболевания [13, 15].

Однако необходимо отметить, что в этих работах дается только клиническая фенотипическая характеристика, но нет генотипической характеристики этих типов БВК.

Несмотря на то, что БВК является наследственно обусловленным заболеванием, диагноз ставится, в основном, не на основании молекулярно-генетического исследования, а на основании клинико-биохимических исследований. Данная ситуация обусловлена тем, что генетический диагноз дорогостоящий и довольно трудный из-за большого количества (свыше 350) мутаций гена АТР7В. В связи с этим, даже у больных с достоверно

установленим діагнозом БВК у 10—15 % пацієнтів молекулярно-генетическе дослідження дає отрицательний результат [14].

Після постановки більшому діагнозу БВК важливо вивчити його сімейно-наслідковий анамнез. Сімейний скринінг дозволяє ставити діагноз родичам першої лінії на самій ранній стадії в так званий пресимптоматический або бессимптомний період [2, 17, 18, 33].

Багато авторів часто знаходять внутрисімейні відмінності течення БВК у родичів навіть першої лінії. Данне явленне пов'язано не тільки з більшою кількістю різних мутацій гена АТР7В, але й значущою підвуженістю мутантного гена впливову генів-модифікаторів. Більше того, на теченне захворювання може впливати не тільки характер мутацій, але й інші середові і епігенетическі фактори [3, 11, 12].

На дослідженні і ліченні в клініці Інститута неврології, психіатрії і наркології НАМН України знаходились 82 пацієнта з БВК. З них 20 осіб наблились в динаміці від одного року до п'яти років.

Діагноз БВК встановлювали або підтверджували на основанні зниження вмісту в сыворотці крові церулоплазміна менше 20 мг/дл і підвищення екскреції міді з мочою більше ніж 100 мкг/сутки, а також наявності колец Кайзера — Флейшера. У окремих хворих також урахували і такі відносительно специфічні для БВК неврологічні симптоми як тремор по типу «биення крильєв», миміческі гримаси по типу псевдоульбки (*risus sardonicus*), а також моторна афазія по підкорковому типу.

З всіх 82 пацієнтів 40 були жінками, 42 — чоловіками. На період госпіталізації в клініку вік хворих знаходився в межах 5—50 років, в середньому — $27,3 \pm 5,6$ років. Вік хворих на момент дебюту захворювання склав 1 рік — 40 років, в середньому — $21,3 \pm 3,2$ років.

Вік від появи перших симптомів захворювання до встановлення остаточного діагнозу БВК а, відповідно, до початку етіопатогенетическої терапії, склав в середньому 2,5 років і коливався в межах 0—7 років. В залежності від клініческіх проявлень, до поступлення в Інститут хворі лічили в різного профіля медическіх закладеннях з різними діагнозами: хвороба Боткіна — 6 (7,3 %); хроніческій гепатит — 6 (7,3 %); цирроз печені — 5 (6,1 %); хвороба Паркінсона — 6 (7,3 %); енцефаліт — 11 (13,4 %); розсіяний склероз — 2 (2,4 %); торсіонна дистонія — 1 (1,2 %); шизофренія — 1 (1,2 %); дитячий церебральний параліч (ДЦП) — 6 (7,3 %). 9 хворих (11 %) початок захворювання зв'язують з різними психотравмуючими факторами, а 10 (12,8 %) — з черепно-мозговими травмами. Первично діагноз БВК був визначений у менше ніж половини хворих (37 осіб (45,1 %)). У окремих хворих до встановлення діагнозу БВК на протязенні декількох років діагноз мнявся 3—4 рази.

В клініці Інститута, крім контролю обміну міді хворим була проведена МРТ і МР-спектроскопія головного мозку, спіральна комп'ютерна томографія органів брюшної порожнини. З допомогою УЗІ вивчені гемодинаміка головного мозку і печені.

Функціональне станення печені оцінювали з допомогою таких показувальєв як загальний білірубін (прямий, непрямий), аланінамінотрансуфераза (АЛТ), аспаратамінотрансуфераза (АСТ), щелочна фосфатаза (ЩФ) і гамма-глутамілтранспептідаза (ГГТ).

20 пацієнтам з БВК здійснено молекулярно-генетическе дослідження. Пошук проведено по трьох мутаціях в гені АТР7В. Взяті найбільше часто зустрічаємі в Європейській популяції такі мутації як His1069Gln, Del C3402 і Gly1267Arg.

Епідеміологіческі дослідження відносительно хвороби Вільсона — Конової в Україні не проводились. Аналіз отриманних нами даних показав, що лічені в клініці Інститута 82 пацієнта з БВК майже рівномірно поступали із всіх регіонів України (Західного, Центрального, Східного і Південного).

Однак, необхідно відзначити, що якщо за перші 11 років (1992—2002) в Інститут прийшло 16 пацієнтів з БВК, то за останні 11 років (2003—2013) — 66 хворих, то єть більше ніж в 4 рази більше. Данне факт можна пояснити, во-перше: удосконаленням діагностики захворювання, а во-друге, істинним підвищенням захворюваності і розповсюденності БВК в Україні.

Істинне підвищення може бути умовлено як накопленням зміненної наслідкованної інформації в зв'язі з більш ефективним ліченнем БВК, а відповідно і удовженням тривалості життя цих хворих, так і появлєнням нових мутацій гена АТР7В, умовлєнних небагатривними екологіческіми факторами, в тому числі і впливом іонізуючого випромінювання. Вєдь в нинішнє чася виявлено більше 350 мутацій цього гена.

Така «лавина» виявлєння нових мутацій гена АТР7В, очевидно, зв'язана не тільки з удосконаленням технології генетическіх досліджень, але й з тим, що в останні роки принципно змінилась середовище життєння людини. Появились нові — генетическі модифіковані — рослини і організми, застосовуємі для виробництва продуктів харчування, нові хіміческі речовини для побутового використання, відзначаєть більша міграція осіб, втягнєнних грузом мутацій.

Сімейно-наслідковий аналіз показав, що у 32,9 % наших хворих проявлєння хвороби Вільсона — Конової в той або іншій степені вираженості мались і у їх родичів. Всє родическі зв'язи у них були першої лінії: брат — сестра, сестра — брат, брат — брат, сестра — сестра і отець — дочка. Сімейний скринінг дозволив 4 хворим поставити діагноз на самій ранній стадії захворювання, в так званий бессимптомний період.

Обрацають на себе увагу деякі елементи ювенільності конституції хворих БВК: низьке систоліческе артеріальне тисення (105 ± 20 мм рт. ст.), низький індекс тіла ($18,8$ — при нормі $18,5$ — $24,99$), у жінок — узкий таз (некоторые рожали з допомогою кесарева сечєнія). Як показали наші дослідження, вміст неактивного гетерохроматина в ядрах клієток буккального епітелія у хворих БВК було достовірно нижче, ніж у пацієнтів контрольної групи такого ж віку. Данне факт може говорити о тому,

что у больных БВК идет ускоренный процесс обмена популяции клеток.

Отмеченные нами некоторые элементы ювенильности больных БВК, по-видимому, могут быть обусловлены или непосредственно характером мутации гена АТР7В, или длительным гормезисным влиянием токсической меди. В пользу последнего предположения говорят и данные литературы о том, что недостаточность меди приводит к ускорению процесса старения митохондрий клеток организма и повышению концентрации холестерина и триглицеридов в крови [1]. Поэтому постепенное повышение концентрации меди в крови, очевидно, может стимулировать процессы роста и пролиферации клеток.

Анализ молекулярно-генетического обследования 20 больных с БВК показывает, что мутации выявлены у 14 из 20 больных (70 %). У всех 14 пациентов в гене АТР7В была выявлена лишь мутация His1069Gln. Две другие мутации Del C3402 и Gly1667Arg не были обнаружены ни у одного из наших больных. Мутация His1069Gln гена АТР7В была найдена у 7 больных (50 %) в гомозиготном состоянии и у 7 больных (50 %) в компаунд-гетерозиготном состоянии.

Необходимо отметить, что мы не нашли существенных различий в частоте и выраженности патологических изменений ни в показателях лабораторных исследований, ни в клинико-неврологическом проявлении болезни в зависимости от гомозиготного или компаунд-гетерозиготного состояния.

Обращает на себя внимание тот факт, что при семейных формах БВК могут быть внутрисемейные различия и не только по клиническим признакам, но и по генетическим. В одной из обследуемых нами семей один из членов семьи имел гомозиготное состояние мутантного гена АТР7В. Клинически болезнь проявлялась у него в виде тяжелой дрожательно-ригидной формы. Его родная сестра с достоверно установленным диагнозом БВК дрожательная форма средней тяжести имела мутацию His1069Gln гена АТР7В в компаунд-гетерозиготном состоянии.

Данный пример, на наш взгляд, подтверждает положение о том, что внутрисемейные различия могут быть обусловлены не только большим количеством различных мутаций, но и другими средовыми эпигенетическими факторами.

Говоря о генотипическом подразделении БВК на Славянский и Западный тип, необходимо отметить, что у 66,3 % наших пациентов первые неврологические проявления болезни появились в возрасте после 18 лет. Следовательно, по этому показателю их заболевание должно быть отнесено к Славянскому (позднему) типу БВК, в этой группе больных также не отмечалось активных процессов со стороны печени. У 33,7 % больных неврологические проявления болезни начали появляться в детском и юношеском возрасте (5—17 лет) и по этой классификации их можно отнести к Западному (раннему) типу БВК. Однако мы, как и другие авторы, выявили лишь клинические различия между этими типами заболевания, но не нашли генетических мутационных различий со стороны гена АТР7В.

В Украине болезнь Вильсона — Коновалова в основном обусловлена мутацией His1069Gln в гене АТР7В. Фенотипически 66,3 % больных относятся

к Славянскому (позднему) типу БВК, 33,7 % больных относятся к Западному (раннему) типу БВК.

Согласно нашим данным и данным литературы, нет существенных клинических и лабораторных различий между больными с гомозиготным и компаунд-гетерозиготным состоянием.

С учетом большого количества мутаций гена АТР7В отрицательный результат молекулярно-генетического исследования на определенную группу мутаций не дает оснований исключать достоверно установленный диагноз БВК другими методами.

После постановки пациенту диагноза БВК необходимо провести семейный скрининг для выявления у родственников первой линии или болезни, или носительства рецессивного гена для проведения ранних профилактических и лечебных мероприятий.

Список литературы

1. Микроэлементы человека: этиология, классификация, органопатология / [Авцын А. П., Жаворонкова А. А., Риш М. А., Строчкова Л. С.]. — М.: Медицина, 1991. — С. 35.
2. Клиническая картина и течение болезни Вильсона у детей / [Багаева М. Э., Каганов Б. С., Готье С. В. и др.] // Вопросы современной педиатрии. — 2004. — Т. 3, № 5. — С. 13—18.
3. Бочков Н. П. Актовая речь. Вклад генетики в медицину / Н. П. Бочков. — М., 2001. — 43 с.
4. Залялова З. А. Клинико-МРТ анализ различных вариантов болезни Коновалова-Вильсона / З. А. Залялова, Э. И. Богданов // Неврол. вестн. — 2002. — Т. XXXIV, вып. 1—2. — С. 5—10.
5. Моногенные болезни центральной нервной системы / [Иванова-Смоленская И. А., Маркова Е. Д., Иллариошкин С. Н., Никольский Н. Н.] В кн.: Наследственные болезни нервной системы (под ред. Ю. Е. Вельтищева, П. А. Темина). — М. Медицина, 1998. — С. 9—104.
6. Иллариошкин С. Н. ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование в неврологии / Иллариошкин С. Н., Иванова-Смоленская И. А., Маркова Е. Д. — М., 2002. — С. 250—261.
7. Карабанов А. В. Анализ мутаций в гене АТР7В и опыт прямой ДНК-диагностики при гепатолентикулярной дегенерации / Карабанов А. В., Овчинников И. В., Иллариошкин С. Н. // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2001. — № 4. — С. 44—47.
8. Карунас А. С. Молекулярно-генетическое изучение болезни Вильсона — Коновалова в Башкортостане / А. С. Карунас : автореф. дис. на соискание уч. степени канд. наук. — М., 1998.
9. Коновалов Н. В. Гепатоцеребральная дистрофия / Н. В. Коновалов. — М., Медицина, 1960. — 555 с.
10. Лекарь П. Г. Гепатоцеребральная дистрофия / П. Г. Лекарь, В. А. Макарова. — Ленинград : «Медицина», 1984. — С. 206.
11. Магжанова А. Р. Гено-фенотипические корреляции при болезни Вильсона в республике Башкортостан : дис. на соискание уч. степени канд. наук / А. Р. Магжанова. — Уфа, 2007.
12. Маркова Е. Д. Распространенность наследственных заболеваний нервной системы в различных популяциях / Е. Д. Маркова, Р. В. Магжанов // Журнал невропатологии и психиатрии. — 1990, № 9.
13. Надириова К. Г. Болезнь Вильсона. Современные аспекты, анализ клинического опыта / К. Г. Надириова, А. А. Аринова. — С-Пб.: С.-Петербург. медицинское издательство, 2001. — С. 128.
14. Полещук В. В. Случай гепатолентикулярной дегенерации с дебютом неврологической формы после 45 лет / Полещук В. В., Федотова Е. Ю., Иванова-Смоленская И. А. // Новости медицины и фармации. — 2013, № 458. — С. 39—42.
15. Пономарев В. В. Болезнь Вильсона — Коновалова: «великий хамелеон» / Пономарев В. В. // Міжнародний неврологічний журнал. — 2010, Т3(33). — С. 10—15.
16. Розина Т. П. Клиническая характеристика, течение и прогноз абдоминальной формы болезни Вильсона — Коновалова : дис. на соискание уч. степени канд. наук / Т. П. Розина. — М., 2005.
17. Сухарева Г. В. Гепатолентикулярная дегенерация / Г. В. Сухарева. Кн.: Избранные главы клинической гастроэнтерологии. — М., 2005. — С. 199—209.

18. Четкина Т. С. Болезнь Вильсона у детей: диагностика, течение и прогноз : дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук : спец. 14.01.08 «Педиатрия» / Т. С. Четкина ; Научный центр здоровья детей РАМН. — М., 2011. — 27 с.
19. Brewer, G. J. Wilson's Disease: A Clinician's Guide to Recognition, Diagnosis, and Management / George J. Brewer. — Boston: Kluwer Academic Publishers, 2001. — 190 p.
20. The Wilson disease gene is a putative copper transporting P-type ATPase similar to the Menkes gene / [Bull PC, Thomas GR, Rommens JM, et al.] // Nat Genet. — 1993; 5: 327—37.
21. High prevalence of the H1069Q mutation in East German patients with Wilson disease: rapid detection of mutations by limited sequencing and phenotype-genotype analysis / [Caca K, Ferenci P, Kuhn HJ, et al.] // Journal of Hepatology. — 2001, 35(5): 575—581.
22. Prenatal diagnosis of Wilson's disease by analysis of DNA polymorphism / [Cossu P, Pirastu M, Nucaro A, et al.] // N Engl J Med. — 1992; 327: 57.
23. Unified Wilson's Disease Rating Scale — a proposal for the neurological scoring of Wilson's disease patients / [Członkowska A, Tarnacka B, Möller JC, et al.] // Neurol Neurochir Pol. — 2007 Jan-Feb; 41(1): 1—12.
24. Wilson disease: novel mutations in the ATP7B gene and clinical correlation in Brazilian patients / [Deguti MM, Genschel J, Cancado EL, et al.] // Hum Mutat. — 2004; 23: 398.
25. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease / [Ferenci P, Caca K, Loudianos G, et al.] // Liver Int. — 2003; 23: 139—142.
26. Common mutations of ATP7B in Wilson disease patients from Hungary / [Firnész G, Lakatos PL, Szalay F, et al.] // Am J Med Genet. — 2002; 108: 23—8.
27. Molecular pathogenesis of Wilson disease: haplotype analysis, detection of prevalent mutations and genotype-phenotype correlation in Indian patients / [Gupta A, Aikath D, Neogi R, et al.] // Hum Genet. — 2005; 118: 49—57.
28. Identification of three novel mutations and a high frequency of the Arg778Leu mutation in Korean patients with Wilson disease / [Kim EK, Yoo OJ, Song KY, et al.] // Hum Mutat. — 1998; 11: 275—278.
29. Novel mutations of the ATP7B gene in Japanese patients with Wilson disease / [Kusuda Y., Hamaguchi K., Mori T. et al.] // J. Hum. Genet. — 2000. — 45.
30. Further delineation of the molecular pathology of Wilson disease in the Mediterranean population / [Loudianos G, Dessi V, Lovicu M, et al.] // Hum Mutat. — 1998; 12: 89—94.
31. Detection of the His1069Gln mutation in Wilson disease by rapid polymerase chain reaction / [Maier-Dobersberger T, Ferenci P, Polli C, et al.] // Ann Intern Med. — 1997; 127: 21—6.
32. Mutation analysis of Wilson disease in the Spanish population — identification of a prevalent substitution and eight novel mutations in the ATP7B gene / [Margarit E, Bach V, Gomez D, et al.] // Clin Genet. — 2005; 68: 61—68.
33. Clinical presentation, diagnosis and long-term outcome of Wilson's disease: a cohort study / [Merle U, Schaefer M, Ferenci P, Stremmel W.] // Gut. — 2007; 56: 115—20.
34. Haplotype and mutation analysis in Japanese patients with Wilson disease / [Nanji MS, Nguyen VT, Kawasoe JH, et al.] // Am J Hum Genet. — 1997; 60: 1423—1429.
35. Genotype-phenotype interactions in Wilson's disease: insight from an Icelandic mutation / [Palsson R, Jonasson JG, Kristjansson M, et al.] // Eur J Gastroenterol Hepatol. — 2001; 13: 433—436.
36. Roberts EA. Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update / Roberts EA, Schilsky ML. // Hepatology. — 2008, 47(6): 2089—2111.
37. Identification and analysis of mutations in the Wilson disease gene (ATP7B): population frequencies, genotype-phenotype correlation, and functional analyses / [Hah A. B., Chernov I., Zhang H. T. et al.] // Am. J. Hum. Genet. — 1997. — Vol. 61 (2). — P. 317—28.
38. The H1069Q mutation in ATP7B is associated with late and neurologic presentation in Wilson disease: results of a meta-analysis / [Stapelbroek JM, Bollen CW, van Amstel JK, et al.] // Journal of Hepatology. — 2004, 41(5): 758—763.
39. Sternlieb I. Wilson's disease / I. Sternlieb // Clin. Liver Dis. 2000. — Vol. 4 (1). — P. 22939.
40. The Wilson disease gene: spectrum of mutations and their consequences / [Thomas GR, Forbes JR, Roberts EA, et al.] // Nat Genet. — 1995, 9: 210—217.
41. Functional properties of the copper-transporting ATPase ATP7B (the Wilson's disease protein) expressed in insect cells / [Tsvikovskii R., Eisses J. F., Kaplan J. H., Lutsenko S.] // J. of Biol. Chem. — 2002. — Vol. 277. — № 2. — P. 976—983.
42. Misdiagnosis revealed by genetic linkage analysis in a family with Wilson disease / [Vidaud D, Assouline B, Lecoz P, et al.] // Neurology. — 1996; 46: 1485—1486.
43. Mutation analysis of the ATP7B gene and genotype/phenotype correlation in 227 patients with Wilson disease / [Vrabelova S, Letocha O, Borsky M, Kozak L.] // Mol. Genet. Metab. — 2005; 86: 277—285.
44. Mutation analysis of Taiwanese Wilson disease patients / [Wan L, Tsai CH, Tsai Y, et al.] // Biochemical and biophysical research communications. — 2006, 345(2): 734—738.
45. Yamaguchi Y. Isolation and characterization of a human liver cDNA as a candidate gene for Wilson disease / Yamaguchi Y, Heiny ME, Gitlin JD. // Ibid. — 1993; 197: 271—277.

Надійшла до редакції 23.12.2013 р.

ВОЛОШИН-ГАПОНОВ Іван Константинович, кандидат медичинських наук, старший науковий співробітник відділу нейропсихології та психіатрії Національної академії медичинських наук України, г. Харків; e-mail: voloshingaponov.ivan@mail.ru

VOLOSHYN-GAPONOV Ivan Kostiantynovych, MD, PhD, Senior Researcher of the Department of neuropsychobionetics of the State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv; e-mail: voloshingaponov.ivan@mail.ru