

ТИПЫ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ФОРМ
ГЕПАТОЛЕНТИКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИАлексей Васильевич Овчинников¹, Владимир Викторович Шпрах²¹Отделенческая клиническая больница на станции Владивосток ОАО «РЖД»,
г. Владивосток, Верхнепортовая, 25, e-mail: vladannamail-primorye-ru2014@yandex.ru,²Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования,
664049, г. Иркутск, микрорайон Юбилейный, 100, e-mail: irkmapo@irk.ru

Реферат. Изучены особенности клинического течения неврологических форм гепатолентикулярной дегенерации по результатам четырехлетнего катамнеза 47 больных с широким возрастным диапазоном (средний возраст – 33,4 года при средней давности заболевания 18 лет). За период наблюдения ухудшение состояния с прогрессированием патологических симптомов возникло в 21,27% случаев; летальные исходы – в 4,25%; стабилизация неврологического дефекта – в 48,9%; регресс патологии – в 25,5%. Это позволило выделить два типа клинического течения гепатолентикулярной дегенерации: благоприятный (в 74,46%) и неблагоприятный (25,5%). Факторами риска неблагоприятного типа течения гепатолентикулярной дегенерации явились тяжесть клинических проявлений заболевания к периоду диагностики неврологической стадии, длительность задержки назначения медьэлиминирующей терапии и выраженность расстройств психики. Прогноз при гепатолентикулярной дегенерации зависел от продолжительности заболевания, сроков начала терапии и соблюдения схем ее проведения.

Ключевые слова: гепатолентикулярная дегенерация, клиника, течение.

TYPES OF CLINICAL COURSE OF NEUROLOGICAL
FORMS AT HEPATOLENTICULAR DEGENERATIONAleksey V. Ovchinnikov¹, Vladimir V. Shprakh²¹Departmental Clinical Hospital at Vladivostok station joint
stock company «Russian rail ways», P.D.,
690003, Vladivostok, Verhneportovaya str., 25,
e-mail: vladannamail-primorye-ru2014@yandex.ru,²Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education,
664049, Irkutsk, Ubileinii district, 100, e-mail: irkmapo@irk.ru

The special aspects of neurological forms of hepatolenticular degeneration, based on the results of four years monitoring of 47 patients (the average age of patients is 33,4 years old, the average prolongation of the disease is 18 years) are studied in this paper. During the monitoring period: deterioration in the condition with the progress of pathological symptoms appeared in 21,27% cases; fatal cases - 4,25%; neurological defect's stabilization - 48,9% of cases; regress of pathology - 25,5%. There are two types of development of hepatolenticular degeneration: favourable one (74,46%) and pejorative one (25,5%). The risk factors of pejorative type of disease development are: the severity of clinical aspects at the time of diagnostics in neurological stage, period of the delay of the copper-eliminate therapy prescription and the degree of mental disorder. The prognostication on hepatolenticular degeneration depended on the duration of the disease, time of the therapy beginning and the compliance to it.

Key words: hepatolenticular degeneration, clinical picture, aspects.

Гепатолентикулярная дегенерация (ГЛД) – болезнь Вильсона–Коновалова (БВК) – тяжелое наследственное заболевание, в основе которого лежит нарушение метаболизма меди, приводящее к ее накоплению в различных органах и тканях. Среди всей наследственной патологии оно занимает особое место. Это связано с тем, что, оказавшись в числе наследственных болезней, для которых разработана эффективная патогенетическая терапия, ГЛД не имеет четких критериев диагностики на ранних этапах развития и отличается непредсказуемостью течения в дальнейшем. Трудности своевременной диагностики зависят не только от необычайного разнообразия ее клинических проявлений, но и от отсутствия единой системы оценки показателей методов обследования [3, 5]. Открытие гена *ATP7B* и обнаружение частоты его гетерозиготного носительства с широким спектром мутаций с одной стороны разрешило уточнить природу многообразия клинических проявлений ГЛД, с другой – указало на невозможность использовать ДНК-анализ в качестве основного критерия диагностики заболевания [11, 12, 16, 17]. За последние десятилетия интерес к изучению всех аспектов ГЛД усилился [1–5, 9]. В 2004 г. был основан Европейский комитет по проблеме ГЛД. Главной проблемой его исследований стало уточнение критериев ранней диагностики и неблагоприятного прогноза этого заболевания в различных территориальных зонах. В нашей стране в 2013 г. Национальным Советом экспертов по редким болезням был разработан Проект рекомендаций по диагностике и лечению болезни Вильсона–Коновалова («Проект МЗ РФ» от 05.12.2013) [8]. С целью формирования единого подхода к оценке тяжести клинических проявлений ГЛД, в нем было рекомендовано использовать балльную шкалу Гольдштейна

в модификации В.В. Полищука [7]. Это стало основой создания единой системы отбора критериев диагностики ГЛД у больных, проживающих в различных регионах страны.

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей течения неврологических форм ГЛД для определения критериев ее неблагоприятного прогноза.

В статье представлены данные обследования 47 пациентов с неврологическими формами ГЛД, находившихся на лечении в лечебных учреждениях Приморского края и под наблюдением с 2011 по 2015 г.

Критериями включения больных в исследование являлись клинические проявления ГЛД, наличие кольца Кайзера–Флейшера (КФ) при офтальмологическом исследовании, показатели лабораторных методов обследования: низкий уровень сывороточного церулоплазмينا (меньше 170 мг/л), увеличение экскреции меди с мочой (более 1,26 мг/л) и визуализация изменений в глубинных структурах головного мозга при МРТ-исследовании.

Определение неврологических форм ГЛД проводилось, согласно классификации В.Н. Коновалова [6], с учетом выделения аритмогиперкинетической, экстрапирамидно-корковой, дрожательной и дрожательно-ригидной форм, которые были обозначены как I, II и III группы, соответственно перечисленным формам (в III группу были включены больные с дрожательной и дрожательно-ригидной формами).

Оценка тяжести клинических проявлений ГЛД проводилась по шкале Н.П. Гольдштейна в модификации В.В. Полищука [8]. Сумма баллов ниже 10 соответствовала легкой степени, от 11 до 24 баллов – средней, более 25 – тяжелой.

Тип течения ГЛД устанавливали на основании прогрессирования клинических проявлений патологии и отрицательной динамики в показателях лабораторных и инструментальных методов обследования.

Для лечения использовали d-пеницилламин (купренил) и сульфат цинка, или их совместное применение с учетом индивидуальной реакции пациентов на эти препараты.

Для статистики учетных признаков использовались абсолютные значения и процентные взаимоотношения. При сравнении параметрических данных в группах наблюдения применяли *t*-критерий Стьюдента и Фишера. Различия между сравниваемыми величинами считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Распределение 47 больных ГЛД по группам позволило выделить среди обследованных три группы: 1-я – 20 пациентов с аритмогиперкинетической, 2-я – 16 больных с экстрапирамидно-корковой, 3-я – 11 пациентов с дрожательной и дрожательно-ригидной формами. Средний возраст больных составил $33,4 \pm 6$ лет, давность диагностики заболевания колебалась от 4 до 60 лет (в среднем 18 лет). Пациентов женского пола было 19, мужского – 28.

Молекулярно-генетическое исследование гена *ATP7B* позволило установить носительство трех мутаций, наиболее часто выявляемых у пациентов ГЛД в Восточной Европе (*Gly1267Arg*; *His1069Gly*; *delC340*) в 32 наблюдениях (68,08%).

В табл. 1 представлены основные показатели обследования пациентов всех групп к началу исследования.

Среди обследованных преобладали пациенты в возрасте до 20 лет (51,06%) с давностью диагностики неврологической стадии ГЛД более 5 лет (68,08%).

Тяжесть клинических проявлений ГЛД в большинстве случаев (у 24 – 51,06%) соответствовала тяжелой степени, реже (у 18 пациентов – 38,29%) – средней степени и только в 5 (10,6%) наблюдениях – легкой.

Частота визуализации на МРТ морфологических дефектов в структурах мозга достигала 91,48% (в 31,9% случаев они отражали сочетание дистрофических изменений в базальных ганглиях с атрофическими в нервной ткани).

Частота обнаружения сформированного кольца Кайзера–Флейшера или его фрагментов при офтальмологическом обследовании также составляла 91,48%, в 40,4% случаев наблюдалось его полное формирование.

Расстройства психики наблюдались в 82,97% (у 39) случаев, стабильно проявляя себя умеренной степенью в 74,46% (у 29), и достигали степени деменции в 21,2% (у 10).

Признаки поражения печени были установлены в 82,9% наблюдений. В 14,89% случаев они носили выраженный характер. Моторные экстрапирамидные дефекты носили выраженный характер у 37 (79%) больных.

За 4-летний период наблюдений ухудшение состояния возникло в 25,5% (у 12 пациентов) случаев, среди которых прогрессирование неврологического дефекта и психических расстройств развилось в 21,27% (у 10), летальный исход – в 4,25% (у 2). Стабилизация клинических прояв-

Таблица 1

Частота выявления различных признаков патологии у больных ГЛД
к началу исследования (абс. / %)

Патология	I группа (n=20)	II группа (n=16)	III группа (n=11)	Всего (n=47)
Визуализация патологии на МРТ:				
всего	19 / 95	13 / 81,2	11 / 100	43 / 91,48
смешанные	5 / 25	3 / 18,75	7 / 63,6	15 / 31,9
Патология печени:				
всего	19 / 95	9 / 56,2	11 / 100	39 / 82,97
грубые	4 / 20	1 / 6,25	2 / 18,18	7 / 14,89
Наличие кольца Кайзера-Флейшера				
фрагменты	18 / 90	15 / 93,7	10 / 90,9	43 / 91,48
завершенное	8 / 40	8 / 50	3 / 27,27	19 / 40,42
Давность диагностики:				
до 5 лет	6 / 30	7 / 43,75	2 / 18,18	15 / 31,9
6 – 20 лет	9 / 45	7 / 43,75	9 / 81,8	25 / 53,19
больше 20 лет	5 / 25	2 / 12,5		7 / 14,89
Психические расстройства:				
всего	16 / 80	12 / 75	11 / 100	39 / 82,97
грубые	5 / 25	3 / 18,75	2 / 18,8	10 / 21,2
Выраженность моторного дефекта:				
легкая	2 / 10	8 / 50	0	10 / 21,27
умеренная	12 / 60	7 / 43,75	6 / 54,5	25 / 53,19
грубая	6 / 30	1 / 6,25	5 / 45,45	12 / 25,5

Таблица 2

Частота развития разных типов течения ГЛД у пациентов разных групп (% / абс.)

Тип течения	I группа (n=20)	II группа (n=16)	III группа (n=11)	Достоверность различий
Благоприятный	80,0 / 16	87,5 / 14	45,5 / 5	$P_{2,3} < 0,05$
Неблагоприятный	20,0 / 4	12,5 / 2	54,5 / 6	$p_{1,2,3} < 0,005$

Примечание: p_1 – различия в I и II группах; p_2 – различия в II и III группах; p_3 – различия в I и III группах.

лений наметилась в 48,9% (у 23), регресс патологических симптомов – в 25,5% (у 12).

Это позволило выделить два типа течения неврологических форм ГЛД: благоприятный (с регрессом патологических проявлений или их стабилизацией) – в 36 (74,46%) наблюдениях и неблагоприятный (с прогрессированием патологических проявлений или летальным исходом) – в 12 (25,53%).

В табл. 2 представлено распределение пациентов с разными типами течения ГЛД по группам, а на рисунках 1, 2, 3, 4 – распределение частоты регистрации основных показателей обследования у больных с разным типом течения патологии.

Неблагоприятный тип течения достоверно чаще развивался у больных I и III групп. В III группе он был зарегистрирован в 54,5% случаев, в I – в 20%, во II – только в 12,5%.

Различий в числе мужчин и женщин среди больных с разными типами течения выявить не

удалось: в случаях с неблагоприятным течением их соотношения составили 58,3% к 41,6%, в наблюдениях с благоприятным течением – 54,28% к 45,7%, соответственно числу мужчин и женщин (рис. 1).

Средний возраст больных к периоду диагностики неврологического дефекта составил у пациентов с неблагоприятным течением 54,3 года, в случаях со стабилизацией неврологических проявлений – 27,7 года, у больных с регрессом патологических симптомов – 25 лет.

Во всех наблюдениях с развитием неблагоприятного типа течения ГЛД диагностика неврологической стадии, а, следовательно, и лечение запаздывали. Неврологическая стадия в 100% случаев была диагностирована после 21 года (в зрелом возрасте). Патология к этому периоду в 83,3% наблюдений уже соответствовала тяжелой степени, а случаи с задержкой включения в комплекс лечения медьэлиминирующих препаратов, превышающей 20 лет, составили 33,3%.

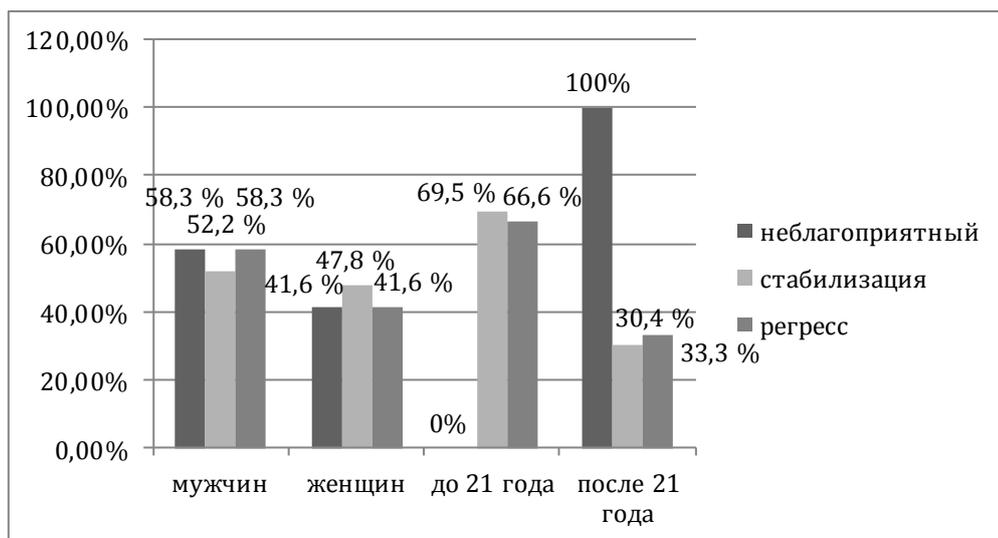


Рис. 1. Распределение больных ГЛД с разным типом течения по полу и возрасту к периоду диагностики неврологической стадии.

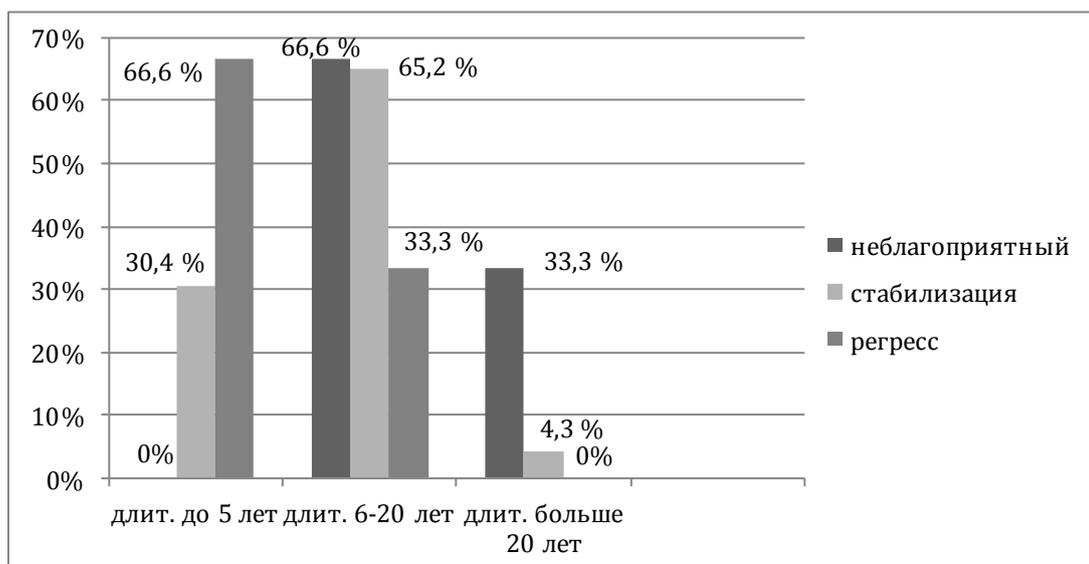


Рис. 2. Распределение больных с разным типом течения по длительности задержки начала патогенетической терапии.

Среди пациентов со стабилизацией неврологического дефекта больных с задержкой лечения, превышающей 20-летний период, зарегистрировано только 4,34%. В случаях с регрессом патологических симптомов таковых не оказалось совсем, и у большинства из них (в 66,6%) начало патогенетической терапии пришлось на первые годы развития неврологического дефекта (рис. 2).

Частота развития психических расстройств к периоду диагностики неврологического дефекта также достигала высоких уровней. При стабилизации патологических проявлений в 21,7% (у 5 больных) случаев они проявили себя деменцией,

в 69,56% (у 16) носили выраженный характер, и только – в 8,69% (у 2) не отличались стабильностью.

У пациентов с регрессом патологических проявлений ГЛД в 58,3% (у 7) наблюдений изменения психики отсутствовали, в 33,3% (у 4) возникали периодически и только в 8,3% (у одного) продуктивная психопатологическая симптоматика опередила другие проявления болезни (рис.3).

Среди больных с неблагоприятным типом течения оказалось не только большое число с длительной задержкой назначения патогенетической терапии, но и с нарушением ее приема при

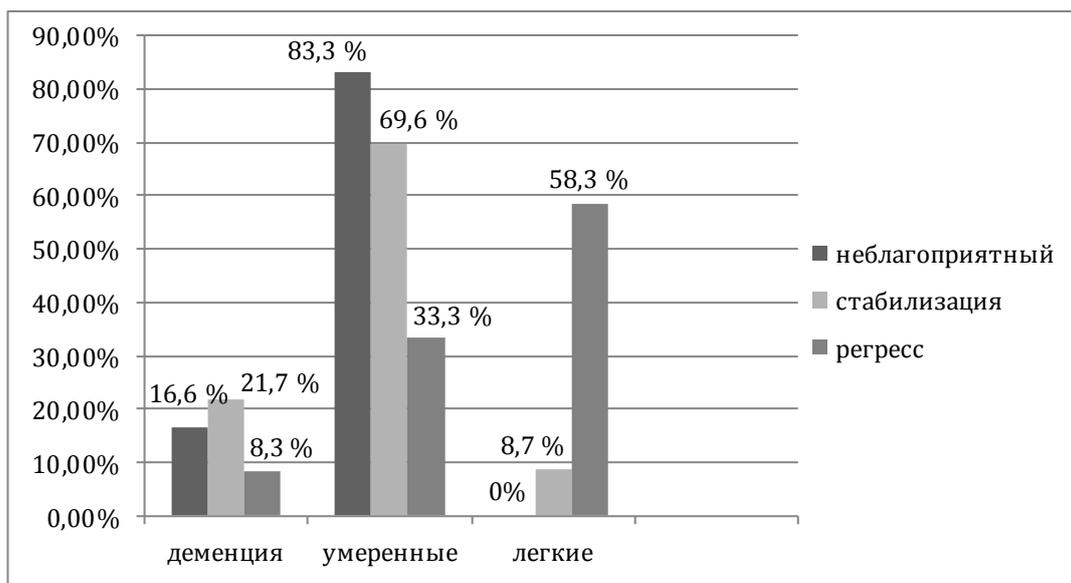


Рис. 3. Распределение больных ГЛД с разным типом течения по выраженности психических расстройств к периоду диагностики неврологического дефекта.

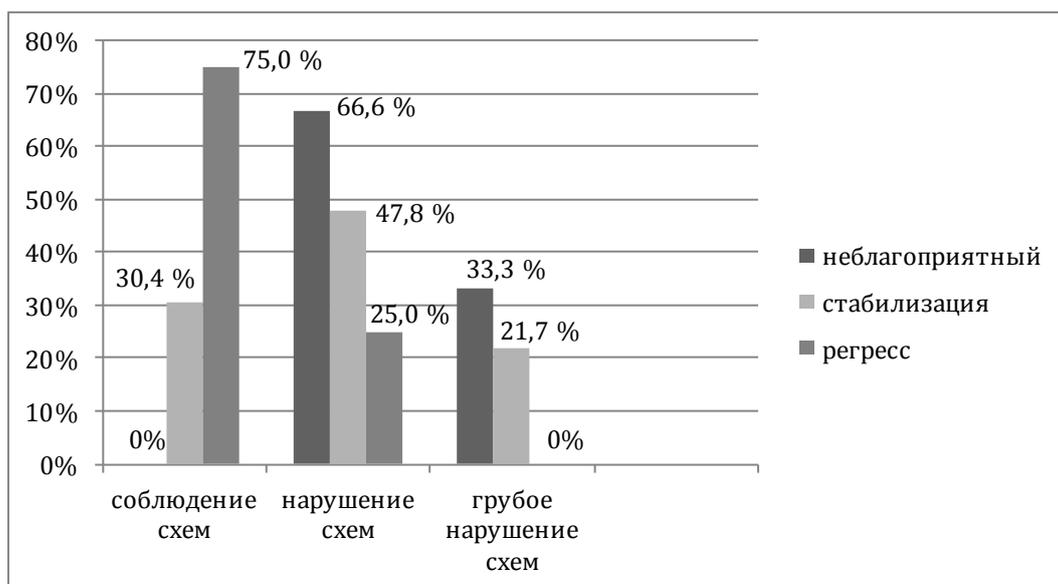


Рис. 4. Распределение больных с разным типом течения по приверженности к лечению.

своевременном назначении медьэлиминирующих препаратов. В 66% (у 8) случаев нарушались схемы приема и не осуществлялся контроль за их применением, в 33,3% (у 4) – медьэлиминирующие препараты были исключены из комплекса лечебных средств по различным причинам (рис. 4).

В случаях с неблагоприятным типом течения ГЛД не только преобладали больные I и III группы, но и те из них, у которых к периоду диагностики неврологической стадии выраженность моторного экстрапирамидного дефекта уже достигала тяжелой степени.

У больных I группы тяжелая степень моторного дефекта наблюдалась во всех случаях (100%), в III группе она была зарегистрирована в 36,3% наблюдений, во II, несмотря на развитие неблагоприятного типа течения в 2-х случаях, не оказалось пациентов с тяжелыми проявлениями моторного дефекта.

Психические расстройства у больных с неблагоприятным типом течения к периоду диагностики неврологической стадии уже носили выраженный характер. В 10 (83,3%) случаях они были стабильными, в 2 (16,6%) – достигли степени деменции.

Среди пациентов с благоприятным типом течения в показателях обследования наблюдались иные соотношения. Неврологическая стадия ГЛД была диагностирована после 20 лет в 31,4% случаев, клинические проявления у большинства (48,57%) соответствовали средней степени тяжести.

Нарушение схем приема медьэлиминирующих препаратов и контроля за их применением было зарегистрировано в случаях со стабилизацией неврологических проявлений в 47,8% (у 11), у пациентов с регрессом патологических симптомов – в 25% (у 3). Исключение медьэлиминирующих препаратов из комплекса лечебных средств в наблюдениях со стабилизацией неврологических препаратов – в 21,7% (у 5), среди больных с регрессом патологических симптомов таковых не оказалось.

Таким образом, установлено, что неблагоприятный тип течения ГЛД чаще возникает у пациентов с аритмогиперкинетической, дрожательной и дрожательно-ригидной ее формами. Это согласуется с результатами исследований Н.В. Коновалова (1960), З.А. Заляловой (2003), А.А. Камаловой (2010), Т.С. Четкиной (2011), И.К. Волошина-Гапонова (2014); Н.П. Волошиной (2015) и др. [1–6, 9].

В основном он развивается в случаях с поздней диагностикой ГЛД у пациентов зрелого возраста, которые длительное время лечились по поводу других заболеваний и не получали патогенетической терапии. Уже к периоду диагностики неврологической стадии болезнь отличается тяжестью клинических проявлений и выраженностью моторного дефекта. Такие данные опровергают традиционное мнение о короткой продолжительности жизни больных с ГЛД после ее диагностики, но совпадают с исследованиями Р. Ferenci (2007), который, обследуя 1223 больных с ГЛД, выявил в их числе 1053 пациентов в возрастной группе старше 40 лет и отметил, что при диагностике ГЛД позднее начало упускается, а тяжелые длительно протекающие неврологические формы требуют особого внимания, т.к. могут выявляться к зрелому возрасту [12]. Это не противоречит мнению А.В. Talyetal (2007, 2009) о том, что у лиц старших возрастных групп неврологическая патология становится основой выявления ГЛД и поэтому «при диагностике ГЛД после 30 лет на долю неврологических форм приходится 69,1%» [7, 16, 17].

Больные с неблагоприятным типом течения отличаются частотой расстройств психики и высоким процентом их развития в дебюте заболевания, что согласуется с исследованиями V. K. Katyal et al. (2013), N. Gutierrez-Avilaetal (2014) и др. [13, 14].

Возможность развития неврологических форм ГЛД с неблагоприятным течением без признаков поражения печени (в 17,1%) и без сформированного кольца Кайзера–Лейшера (в 8,5%) согласуется с мнением Т. Litwinetal. (2013), Р. Ferenci (2014), А.В. Talyetal. (2009), объясняющих этот феномен индивидуально обусловленной высокой чувствительностью нервной ткани к медной токсичности, которая при ГЛД определяет возможность первоочередного поражения головного мозга без участия в патологии печени и других органов [10, 11, 15, 17].

Исследования показывают, что предикторами тяжести клинических проявлений неврологических форм ГЛД являются: характер формирования церебрального дефекта, отражающий ту или иную его форму, задержка ее диагностики, тяжесть клинических проявлений патологии к периоду формирования неврологической стадии заболевания, длительность задержки назначения патогенетической терапии и выраженность психических нарушений.

При этом факторами риска развития неблагоприятного течения, помимо тяжести клинических проявлений заболевания и выраженности расстройств психики, становятся длительность задержки назначения медьэлиминирующей терапии, откликаемость на нее и нарушение схем проведения.

Проведенные исследования подтверждают мнение Н.П. Волошиной (2015) о необходимости создания такого алгоритма диагностики ГЛД, который при учете основных клинико-лабораторных и инструментальных его критериев, будет доступным для использования на ранних этапах обследования больного [2]. Только ранняя диагностика ГЛД обеспечит своевременное назначение медьэлиминирующей терапии, профилактику неблагоприятного течения и прогноза заболевания. Тогда успех в лечении ГЛД и в благоприятном прогнозе будет зависеть от того на сколько удастся внедрить такие алгоритмы в практику здравоохранения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волошин-Гапонов И.К. Клиника церебральных нарушений при гепатоцеребральной дегенерации // Международный неврологический журнал. 2014. №2, Вып. 64. С. 18–24.
2. Волошина Н.П., Волошин-Гапонов И.К., Важнова Е.А. Алгоритм диагностики и ведения пациентов с болезнью Вильсона – Коновалова // Украинский вестник психоневрологии. 2015. Т.23, вып. 82. С. 23–27.
3. Залялова З.А. Современные подходы к диагностике и лечению болезни Вильсона-Коновалова // Казанский медицинский журнал. 2003. Т.84, №2. С. 154–155.
4. Иванова-Смоленская И.А. Болезнь Вильсона-Коновалова // Ж. «Нервы». 2006. №4. С. 12–16.
5. Камалова А.А. Болезнь Вильсона-Коновалова у детей // Вопросы детской диетологии: научно-практический журнал Союза педиатров России и Всероссийской ассоциации врачей-диетологов. М.: Династия, 2010. Т.8, №2. С. 77–78.
6. Коновалов Н.В. Гепатоцеребральная дистрофия. М.: Медгиз, 1960. 556 с.
7. Полищук В.В., Федотова Е.Ю., Иванова-Смоленская И.А. Случай гепатолентикулярной дегенерации с дебютом неврологической формы после 45 лет // Ж. Новости в медицине и фармации. 2013. Вып. 458. С. 39–42.
8. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Вильсона-Коновалова (ГЛД). Москва. МЗ РФ [Асанов А.Ю., Соколов А.А., Волгина С.Я., Горячева Л.Г., Густов А.В., Иванова-Смоленская И.А., Копишинская С.В. и др.]. М., 2014. 71 с.
9. Четкина Г.С., Потапов А.С., Цирюльников О.М. и др. Болезнь Вильсона у детей: варианты манифестации и трудности ранней диагностики // Вопросы диагностики в педиатрии. 2011. №3. Вып.1. С.41–47.
10. Chitkara D. K., Pleskow R.G., Grand R.J. Wilson disease // *Clinical manifestations and management the liver*. 2000. P.1171–1184.
11. Ferenci P. Phenotype – genotype correlations in patients with Wilson,s disease // *Division of Gastroenterology and Hepatology Viena Austria* 2014. May. Vol. 1315. P. 1–5. doi 10. 1111
12. Ferenci P., Czlonkowska A. Merle U. Late-onset Wilson’s disease // *Gastroenterology*. 2007. Vol. 132. P. 1294–1298.
13. Gutierrez-Avila N., Zuniga-Marguez J., Burgos-Torres N. et al. Dysexecutive Syndrome in a Patient with Wilson,s Disease // *Psychology*. 2014. Vol. 5, №1. P. 47–52. Published Online January 2014 in Sci Res.
14. Katyal V.K., Gupta T., Goel R.K. et al. Wilson,s disease - Early detection and treatment improves otone // *Journal Indian Academy of clinical medium*. 2013. Vol. 14. № 3–4. P. 270–272.
15. Litwin T., Gromadzka G., Szpak G. et al. Brain metal accumulation in Wilson // *Journal of the Neurological Science*. 2013. Vol. 329. P. 55–58.
16. Taly A.B., Meenakshi-Sundaram S., Sinha S. Wilson disease: description of 282 patients evaluated over 3 decades // *Medicine (Baltimore)*. 2007. Vol. 86. №2. P.112–121. 15)
17. Taly A.B., Prashanth L.K., Sinha S. Wilson,s Disease: An Indian perspective // *Neurology India*. 2009. Vol. 57. P. 528–540. Doi: 10. 4103/0028-3886.57789.

REFERENCES

1. Voloshin-Gaponov I.K. *Mezhdunarodnyi nevrologicheskii zhurnal*. 2014. №2, Pt. 64. pp. 18–24. (in Russian)
2. Voloshina N.P., Voloshin-Gaponov I.K., Vazhnova E.A. *Ukrainskii vestnik psikhonevrologii*. 2015. Vol. 23, № 82. pp. 23–27. (in Russian)
3. Zalyalova Z.A. *Kazanskii meditsinskii zhurnal*. 2003. Vol.84, №2. pp. 154–155. (in Russian)
4. Ivanova-Smolenskaya I.A. *Zh. «Nervy»*. 2006. №4. pp. 12–16. (in Russian)
5. Kamalova A.A. *Voprosy detskoj dietologii: nauchno-prakticheskii zhurnal Soyuz a pediatrov Rossii i Vserossiiskoi assotsiatsii vrachei-dietologov*. Moscow: Dinastiya, 2010. Vol. 8, №2. pp. 77–78. (in Russian)
6. Konovalov N.V. *Gepatotsebral'naya distrofiya*. Moscow: Medgiz, 1960. 556 p. (in Russian)
7. Polishchuk V.V., Fedotova E.Yu., Ivanova-Smolenskaya I.A. *Zh. Novosti v meditsine i farmatsii*. 2013. № 458. pp. 39–42. (in Russian)
8. *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu bolezni Vil'so-na-Konovalova (GLD)*. Moskva. MZ RF [Asanov A.Yu., Sokolov A.A., Volgina S.Ya., Goryacheva L.G., Gustov A.V., Ivanova-Smolenskaya I.A., Kopishinskaya S.V. et al.]. Moscow, 2014. 71 p. (in Russian)
9. Chetkina G.S., Potapov A.S., Tsiryul'nikova O.M. et al. *Voprosy diagnostiki v pediatrii*. 2011. №3. Pt.1. pp.41–47. (in Russian)
10. Chitkara D. K., Pleskow R.G., Grand R.J. Wilson disease. *Clinical manifestations and management the liver*. 2000. pp.1171–1184.
11. Ferenci P. Phenotype – genotype correlations in patients with Wilson,s disease. *Division of Gastroenterology and Hepatology Viena Austria*. 2014. May. Vol. 1315. pp. 1–5. doi 10. 1111.
12. Ferenci P., Czlonkowska A. Merle U. Late-onset Wilson’s disease. *Gastroenterology*. 2007. Vol. 132. pp. 1294–1298.
13. Gutierrez-Avila N., Zuniga-Marguez J., Burgos-Torres N. et al. Dysexecutive Syndrome in a Patient with Wilson,s Disease. *Psychology*. 2014. Vol. 5, №1. pp. 47–52. Published Online January 2014 in Sci Res.
14. Katyal V.K., Gupta T., Goel R.K. et al. Wilson,s disease - Early detection and treatment improves otone. *Journal Indian Academy of clinical medium*. 2013. Vol. 14. № 3–4. pp. 270–272. 17)
15. Litwin T., Gromadzka G., Szpak G. et al. Brain metal accumulation in Wilson. *Journal of the Neurological Science*. 2013. Vol. 329. pp. 55–58.
16. Taly A.B., Meenakshi-Sundaram S., Sinha S. Wilson disease: description of 282 patients evaluated over 3 decades. *Medicine (Baltimore)*. 2007. Vol. 86. №2. pp.112–121.
17. Taly A.B., Prashanth L.K., Sinha S. Wilson,s Disease: An Indian perspective. *Neurology India*. 2009. Vol. 57. pp 528–540. Doi: 10. 4103/0028-3886.57789.

Поступила 12.04.16.