

БОЛЕЗНЬ ВИЛЬСОНА-КОНОВАЛОВА И ЭПИЛЕПСИЯ

Базилевич С.Н., Прокудин М.Ю., Дыскин Д.Е.

ВМедА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Болезнь Вильсона – Коновалова (гепатолентикулярная дегенерация, гепатоцеребральная дистрофия) – тяжелое прогрессирующее наследственное заболевание, передающееся по аутосомно-рецессивному типу, в основе которого лежит нарушение экскреции меди из организма, приводящее к избыточному накоплению этого микроэлемента в тканях и сочетанному поражению паренхиматозных органов (прежде всего печени) и головного мозга (преимущественно подкорковых ядер).

Свое название болезнь получила по имени английского невролога Сэмюэля Вильсона, который в 1912 году опубликовал работу, где дал описание клинической и патологоанатомической картины нового заболевания, характеризующегося сочетанным поражением печени и мозга, началом в молодом возрасте с дальнейшим прогрессированием ригидности, дисфагии, дизартрии, гиперкинезов (ритмичных и аритмичных), психических расстройств при отсутствии признаков поражения пирамидных путей. Морфологически определялись двусторонние изменения чечевицеобразных ядер, а в печени во всех случаях цирроз. В России учение о гепато-лентикулярной дегенерации связано в первую очередь с именем одного из крупнейших отечественных неврологов Николая Васильевича Коновалова и его школы. Скрупулезное многолетнее изучение клиники и морфологии этого заболевания дали возможность создать подробную оригинальную классификацию болезни, а так же показать что патологические изменения в мозге не ограничиваются чечевицеобразными ядрами, а носят диффузный характер. Поэтому он дал определение болезни – гепатоцеребральная дистрофия (1, 7).

Причиной возникновения болезни Вильсона-Коновалова (БВК) являются мутации гена АТР7В, который локализован на 13 хромосоме в локусе 13q14.3 и кодирует медь-транспортирующую АТФ-азу Р-типа – АТР7В. К настоящему времени выявлено более 600 различных мутаций без четкой корреляции генотипа с фенотипом. Для 380 из них доказана роль в патогенезе заболевания. АТФ-азы 7В обнаружены в гепатоцитах и капиллярах мозга. Этот фермент участвует в выведении меди из организма (из крови в желчь) и из головного мозга в кровь. Именно ее недостаток вызывает БВК. АТФ-аза 7В осуществляет транспорт ионов меди из клетки за счет энергии расщепления АТФ, а также участвует в образовании из апо-церулоплазмينا функционально активного церулоплазмينا, который затем выделяется в кровь. Ведущим звеном патогенеза является хроническая интоксикация медью. Нарушается баланс между поступлением и экскрецией меди. С пищей в сутки поступает в организм от 2 до 5 мг меди. В норме экскреция меди с желчью составляет около 2 мг в сутки, а при БВК лишь 0.2-0.4 мг. Остающаяся не связанная с церулоплазмином токсическая медь откладывается в органах. Головной мозг является одним из главных депо, где накапливается свободная токсическая медь, которая вызывает различной выраженности деструктивные изменения в его структуре. Помимо цитотоксического описано ангиотоксическое действие меди приводящее к ишемическому компоненту поражения нервной систем (1, 5, 7, 8).

Первые клинические симптомы заболевания чаще всего проявляются в возрасте от 5 до 45 лет. БВК относится к редким заболеваниям. Распространенность ее составляет 1-9 случаев на 100 000 населения. В связи с редкостью патологии, выраженным полиморфизмом проявлений, не специфичностью основных клинических синдромов этого заболевания, неполной ориентированностью практических врачей диагностическая и лечебная тактика при БВК запаздывает в среднем на 3-15 лет. Больные часто наблюдаются у неврологов с диагнозами: последствия нейроинфекции, последствия ЧМТ, дисциркуляторная или токсическая энцефалопатия, рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, эссенциальный тремор, гиперкинетический синдром, идиопатическая торсионная дистония, тревожно-депрессивный синдром и др. БВК одна из редких наследственных болезней для которой разработана эффективная патогенетическая терапия и поэтому раннее распознавание и лечение имеют отличный прогноз. На фоне современных возможностей терапии наблюдается значительный патоморфоз болезни, вплоть до полного исчезновения симптоматики при своевременном назначении медьэлиминирующих препаратов. Без лечения БВК имеет неуклонно прогрессирующее течение с неизбежным фатальным исходом через 2-15 лет от дебюта симптомов заболевания. Не леченная БВК равномерно приводит к смерти от печеночной недостаточности или от осложнений тяжелой неврологической инвалидности (5, 8).

Клиническая картина БВК характеризуется большим полиморфизмом в отношении как неврологических, так психических и соматических проявлений. Основными органами-мишенями, которые поражаются при БВК, являются печень, головной мозг и почки. Нарушение выведения меди из организма приводит к постепенному ее накоплению в органах и системах в определенной последовательности. Первоначально медь начинает накапливаться в печени. Печеночная манифестация наблюдается наиболее часто – до 50% больных. После этого как печень насыщается медью, что в ряде случаев происходит бессимптомно, медь перераспределяется системно, накапливаясь прежде всего в ЦНС, что ведет к нейропсихическим симптомам, которые чаще всего развиваются на втором и третьем десятилетиях жизни. Неврологическая и психическая манифестация наблюдается у 35 и 10% больных (соответственно). При выявлении печеночной недостаточности часто неврологические и психические проявления ошибочно связывают с печеночной энцефалопатией. У 15 % больных заболевание проявляется гематологическими синдромами, прежде всего гемолитической анемией. Массивный выброс меди из гепатоцитов в кровь при их

разрушении под воздействием какой-либо внешней причины (инфекция, интоксикация, ятрогенная реакция на тиоловые хилаты и др) может привести к многократному повышению ее концентрации в плазме крови, и к медь-индуцированному (на фоне гипоцерулоплазминемии) массивному гемолизу и далее к фульминантной печеночной несостоятельности (1, 10).

нашей стране наиболее распространена классификация заболевания Н.В. Коновалова (7). Основными формами БВК являются абдоминальная (гепатопатия, вильсоновский гепатит, цирроз печени, фульминантная печеночная недостаточность) и церебральная формы (ригидно-аритмо-гиперкинетическая, дрожательно-ригидная, дрожательная и экстрапирамидно-корковая). У некоторых пациентов заболевание дебютирует гемолитической анемией (с кризами и без).

данной статье мы не будем подробно останавливаться на многообразии неврологических и психических проявлений при БВК. Акцент сделаем только на эпилептических приступах. В своих наблюдениях С. Вильсон (1912) не описывает эпилептические приступы в клинической картине наблюдаемых им больных. Коновалов Н.В. имея в базе данных более 500 больных также не видит данные проявления в наиболее часто диагностируемых формах – ригидно-аритмо-гиперкинетическая, дрожательно-ригидная, дрожательная. Эпилептические приступы встречались только при наиболее тяжелой форме заболевания – экстрапирамидно-корковой. При этом считается, что эта форма не является самостоятельной, а может развиваться с течением времени или под воздействием внешних факторов из любой основной неврологической формы БВК. Она характеризуется тем что типичные нарушения осложняются остро развивающимися пирамидными парезами и редкими генерализованными тонико-клоническими эпилептическими припадками (7).

На границе XX и XXI веков среди исследователей имелись противоречивые данные. Так Taly A.B. коллегами, наблюдая за 282 больными с гепатолентикулярной дегенерацией (ГЛД) в течение 30 лет, описывают следующие клинические проявления – паркинсонизм у 62,3%, дистония у 35,4%, мозжечковые нарушения у 28%, пирамидная симптоматика у 16%, хорей у 9%, атетоз у 2,2%, миоклония у 3,4%, поведенческие нарушения у 16%. Эпилепсии в этом списке нет (14). Данных об эпилептических припадках нет и в обзоре представленном на международном сайте посвященном орфанным заболеваниям (12). В тоже время, исследователи, занимающиеся проблемами эпилепсии приводят другие цифры. Dening TR с коллегами в своей работе пишут, что эпилепсия встречается у 6,2% больных с ГЛД и может дебютировать на любом этапе заболевания (11). Это в 10 раз чаще, чем в популяции. Еще большую цифру указывают Prashanth LK с коллегами (13). Эпилептические приступы они наблюдали у 41 из 490 пациентов (8,3%). При этом приступы предшествовали другим характерным неврологическим проявлениям ГЛД в 19,5%, появлялись в развернутой стадии болезни на фоне другой симптоматики в 46,3%, последовали за началом патогенетической терапии в 29,2%. Описаны следующие типы припадков: генерализованный тонико-клонический у 29 больных, простой парциальный у 8, сложный парциальный у 6, парциальный с вторичной генерализацией у 2. У 6 пациентов было несколько типов припадков, а у 4 – эпилептический статус. Одним из оригинальных выводов авторов по результатам МРТ головного мозга и его патологоанатомического исследования явилось то, что у пациентов с судорогами чаще находили изменения белого вещества, чем у пациентов без них. Это согласуется с результатами работы сотрудников нашей кафедры, в которой говорится о вероятной значимой роли патологии белого вещества в патогенезе локально-обусловленных форм эпилепсий (3, 9).

отечественной и зарубежной научной литературе имеются отдельные клинические описания БВК при которых эпилептические приступы играют центральное звено. Мы располагаем собственными наблюдениями двух пациентов, с клинической картиной не описанной ранее – неврологический дебют с нераспознанного бессудорожного эпилептического статуса, с последующим неэффективным лечением криптогенной локально-обусловленной эпилепсии, а также, возникновении у второго пациента с установленным диагнозом БВК частых фармакорезистентных эпилептических приступов, которые после комплексном обследовании оказались псевдоэпилептическими.

Клинический пример №1. Больная Н. (1970 г.р.) обратилась в клинику нервных болезней ВМедА им. С.М. Кирова в июне 2015 г. с жалобами на приступы потери сознания с судорогами (1 раз в месяц) и без (5-10 раз в месяц) на фоне приема вальпроата (2500 мг/сутки), тремор рук, эмоциональную лабильность, нарушение памяти, сна. Имеет высшее образование, до 2010 г. занимала должность начальника отдела в банке. С 2008 г. стала отмечать повышенную раздражительность, необоснованную плаксивость, вспыльчивость, что связывала большими нагрузками на работе. К концу 2009 г стала испытывать проблемы с запоминанием, появилась рассеянность, невнимательность. В 2010 г после комплексного обследования, включающего МРТ головного мозга, ЭЭГ, УЗДГ, неврологического заболевания не выявлено. Наблюдалась у психотерапевта с астено-невротическим состоянием принимая различные группы психотропных препаратов (амитриптилин, вальдоксан, афабазол, фенибут). В связи с допущением ошибок на работе была уволена. В последующий год родственники описывают остро возникший эпизод длительностью до месяца во время которого сестре пришлось переехать к больной для ухода за ней. Пациентка общалась односложно, не всегда адекватно ситуации, отмечались эпизоды дезориентации, «замешательства», нарушение памяти, сна, перестала выходить на улицу, готовить еду, самостоятельно есть, ухаживать за собой. Происходящее родственники и врачи объясняли нервным срывом из-за увольнения. Стационарно не обследовалась. Купировалось состояние также быстро как и возникло. После этого эпизода появились приступы, которые пациентка сама не замечала продолжительностью до 1 минуты. Со слов окружающих – замирала с открытыми глазами, совершала жевательные и глотательные движения, произносила звуки. К 2012 году

частота их увеличилась до 2 раз в месяц. После первого случившегося генерализованного тонико-клонического приступа обследовалась. МРТ головного мозга – умеренное расширение боковых желудочков и субарахноидального пространства; ЭЭГ – умеренные диффузные изменения в виде дезорганизации основного ритма, умеренно выраженная диффузная медленно-волновая активность тета диапазона; медицинский психолог – астено-депрессивный синдром. Был выставлен диагноз – локально обусловленная криптогенная эпилепсия с парциальными и вторично-генерализованными тонико-клоническими приступами, назначен карбамазепин. В связи с увеличением приступов, не смотря на постепенное повышение дозы, плохой переносимости препарата, в течение последующих двух лет карбамазепин был заменен на вальпроат. С 2012 по 2015 г. пациентка ежегодно выполняла МРТ головного мозга – данных за очаговое поражение вещества головного мозга не определялось, при этом, в динамике отмечалось увеличение индекса боковых желудочков, расширение 3 желудочка и субарахноидального пространства по конвексимальной поверхности. Незамеченным для неврологов прошло не только развитие биполушарной атрофии, но и результаты КТ головного мозга, которая была выполнена в приемном покое после очередного ГТКП и в котором описывались очаги изменения сигнала в базальных ядрах с двух сторон, с заключением – мелкие кальцинаты в области базальных ганглиев с двух сторон.

После обращения в нашу клинику были изучены все медицинские документы, собран подробный анамнез, включая рассказы родственников и знакомых. После выполнения широкого спектра анализов на различные болезни накопления, метаболические и эндокринные нарушения был выставлен основной диагноз – болезнь Вильсона-Коновалова, церебральная форма.

неврологическом статусе выявлялся только изолированный постуральный и кинетический тремор рук, который сначала связывали с невротическими проявлениями, а потом с приемом вальпроатов. Наблюдали снижение кратковременной памяти, концентрации внимания, замедление мышления, снижение критики к своему состоянию. Результаты тестов: «краткая шкала оценки психического статуса» (MMSE) составили 22 балла, что соответствовало деменции легкой степени, «батарея лобной дисфункции» (FAB) – 15 баллов, что соответствовало умеренной лобной дисфункции, «госпитальная шкала тревоги и депрессии» (HADS) – 8/15 баллов, что соответствовало субклинически выраженной тревоге и клинически значимым проявлениям депрессии.

Особенностями данного клинического наблюдения явились: на фоне появившихся нарушений психики дебют неврологических проявлений в виде бессудорожного эпилептического статуса с последующим появлением и учащением фокальных моторных приступов с нарушением сознания (с автоматизмами) и билатеральных тонико-клонических приступов с фокальным дебютом. Фармакорезистентные эпилептические приступы оказались в структуре актуального заболевания, требующего специфического лечения, которое было распознано через 7 лет от дебюта. Диагностика бессудорожного эпилептического статуса всегда вызывает трудности (особенно при отсутствии эпилепсии в анамнезе), так как судорожных проявлений у больных нет, а основными клиническими эквивалентами эпилептического статуса являются – «эпилептическое сумеречное состояние», сопровождающееся колебаниями степени угнетения сознания, реактивности, поведенческой сферы и «ментального» статуса. Такие больные, как правило, попадают в поле зрения психиатров (4).

С 80-х годов XX века основными антиэпилептическими препаратами рекомендуемыми в литературе при появлении приступов у больных с БВК являются вальпроат или карбамазепин. С учетом, что оба они метаболизируются в печени, а печень при ГЛД страдает одной из первых, считаем, что в зависимости от результатов лабораторных и инструментальных исследований, коморбидных состояний большого количества препаратов первого выбора должны быть – ламотриджин, леветирацетам, лакосамид, топирамат. В нашем примере, после постепенной замены вальпроата на ламотриджин, отмены вальдоксана у пациентки постепенно улучшились психические (тревожно-депрессивные) проявления и купировались генерализованные приступы. Увеличение дозы ламотриджина более 100 мг не приводило к ремиссии фокальных приступов, в связи с чем был добавлен леветирацетам. Комбинированная терапия ламотриджина (100 мг/сутки) и леветирацетама (1500 мг/сутки) через год, совместно с медьэлиминирующей терапией, привела к медикаментозной ремиссии приступов. Следует сказать, что с 2017 г. у невролога в арсенале появился бриварацетам (новое поколение рацетамов). Достоинством бриварацетама является более низкий, чем у леветирацетама потенциал психических и поведенческих нежелательных явлений, сравнимый плацебо (7). Поэтому у пациентов с БВК и эпилепсией, имеющих большой процент непсихотических поведенческих расстройств в структуре болезни, бриварацетам на сегодняшний день может служить хорошей альтернативой леветирацетаму.

Так же не типичность данного примера связана с выявлением признаков отложения меди по данным КТ и отсутствие их на МРТ. Считается, что МРТ является более важным диагностическим методом при церебральной форме заболевания. МРТ выявляет характерные очаги в головном мозге, а так же неспецифическую диффузную атрофию мозга. Типичны гиперинтенсивный сигнал в T2 режиме в области чечивицеобразных, таламических и хвостатых ядер, ствола мозга, мозжечка и белого вещества. Характерным, но редким МРТ – симптомом в срезах среднего мозга является картина, напоминающая «лицо гигантской панды». В нашем примере, несмотря на молодой возраст, прослеживается прогрессирующий атрофический процесс в головном мозге в виде равномерного расширения субарахноидальных пространств и желудочковой системы. Эти нарушения подтверждают токсическое влияние меди на структуры головного мозга, которое носит диффузный характер.

Приведенный клинический пример диктует необходимость проведения лабораторных исследований, направленных на исследование обмена меди, а так же выполнении МРТ и КТ головного мозга в динамике, в случаях сочетания психических нарушений и эпилепсии, резистентной к антиконвульсантам, так как в большинстве случаев истинная фармакорезистентность обусловлена развивающимся или постоянно действующим этиологическим фактором (2).

Клинический пример № 2. Пациентка Г. (1987 г.р.) на фоне полного благополучия в 2008 г. переносит острую гемолитическую анемию, которая была расценена как токсическая. При сохранении повышенных показателей крови (АСТ, АЛТ, билирубин, ГГТП) после выписки появились жалобы на усиление интенсивности головных болей, периоды изменения настроения, повышенную сонливость, эпизоды чувства дрожи во всем теле, периодическое онемение и сведение различных мышечных групп. Для уточнения природы гемолиза обследована гематологическом стационаре, заболевания крови исключены. На протяжении последующих двух лет сохранялись жалобы и изменения крови, диагноз не верифицирован. В связи с интенсивными головными болями в 2010 г. осмотрена неврологом ВМедА им. С.М. Кирова. В неврологическом статусе – дисфония, дисдиадохокinez слева, постурально-кинестический тремор в левой руке, заподозрена гепатолентикулярная дегенерация. МРТ головного мозга – симметричное поражение базальных ядер, скорлупы и головки хвостатого ядра, которые характеризуются гиперинтенсивным сигналом на T2 ВИ, FLAIR ИП, изо- и гипоинтенсивным на T1 ВИ, умеренное расширение субарахноидального пространства конвекса. Заключение – симметричное поражение базальных ядер, последствия токсического поражения. После обнаружения снижения уровня церулоплазмينا в крови, повышение экскреции меди с мочой, кольца Кайзера-Флейшера, признаков цирроза печени с синдромом портальной гипертензии выставлен диагноз – БВК, смешанная абдоминальная и церебральная форма (дрожательная). Назначена медьэлиминирующая терапия. Стала понятна причина перенесенной гемолитической анемии в 2004 году – дебют БВК. В дальнейшем специфическая терапия корректировалась в зависимости от лабораторных показателей. К 2012 г самочувствие улучшилось, нормализовались показатели печени (билирубин, АСТ, АЛТ, ГГТП), при этом на фоне стрессовых ситуаций сохранялись чувство дрожи во всем теле, напряжение мышц, которые стала купировать приемом таблеток клоназепама. В 2012 г на МРТ головного мозга сохранялись структурные изменения в головном мозге: в обеих базальноядерных зонах в структуре периферических отделов скорлуп, бледных шаров визуализируются участки слабогиперинтенсивного сигнала на T2 ВИ, гиперинтенсивного на FLAIR ИП, слабогипо- и изоинтенсивного сигнала на T1 ВИ. Аналогичные по сигналу изменения выявляются в симметричных отделах таламусов, покрышке среднего мозга, срединных и дорсальных отделах моста. В скорлупах, бледных шарах с обеих сторон, красных ядрах среднего мозга определяются участки пониженного МР-сигнала на T2 ВИ, DWI, повышенного сигнала на T1 ВИ. Субарахноидальное пространство над конвексальной поверхностью лобных и теменных долей умеренно диффузно расширено. Заключение – МРТ картина поражения вещества головного мозга с наибольшим вовлечением в процесс подкорковых структур, атрофическими изменениями в структуре скорлуп, бледных шаров и красных ядер. В 2013 г в терапевтическом стационаре в связи жалобами на приступы судорог конечностях после консультации невролога к постоянному приему клоназепама был добавлен карбамазепин. В 2014 г в связи с отсутствием эффекта карбамазепин заменен на вальпроат, а позже добавлен ламотриджин. В 2015 г пациентка обратилась в клинику нервных болезней ВМедА им С.М. Кирова с жалобами на серийные преимущественно ночные судорожные приступы с частотой до 2 раз в неделю на фоне комбинированной противосудорожной терапии – вальпроат, ламотриджин, клоназепам. При проведении ЭЭГ мониторинга в состоянии активного и пассивного бодрствования, во время ночного сна типичной эпилептиформной активности не зарегистрировано; течение вечерней записи зарегистрированы два иктальных события длительностью до 20 минут (тонические и клонические движения в конечностях, повороты, сгибания, разгибания туловища, замирание в вычурных позах) во время которых регистрируется бета-активность, множество миографических артефактов, в постиктальном периоде регионального замедления не выявлялось. Приступы были расценены как псевдоэпилептические (психогенные неэпилептические приступы). Коррекция психотропной терапии с использованием немедикаментозных методов лечения совместно с психиатрами позволили постепенно отказаться от противосудорожных лекарств, а со временем и убрать приступы из клинической картины.

Практически «фантастическими» выглядят результаты МРТ головного мозга от 2015 г. – участков патологического изменения МР-сигнала от базальных ядер не выявлено. Это подтверждает, что адекватная медьэлиминирующая терапия потенциально инвалидизирующего и ведущего к смерти в молодом возрасте заболевания может не только стабилизировать состояние больных, но и приводить к значимому улучшению.

Знание возможности таких клинических проявлений у больных с БВК расширяет наши представления о клиническом полиморфизме заболевания, повышает настороженность врачей в плане диагностики, правильной интерпретации полученных данных и назначении адекватной как патогенетической так и симптоматической терапии.

Литература

- Асанов А.Ю. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Вильсона-Коновалова (гепатолентикулярная дегенерация) / А.Ю. Асанов, А.А. Соколов, С.Я. Волгина и др. // М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации. – 2014. – 71 с.
- Базилевич С.Н. Объективные факторы относительной и возможные причины истинной фармакорезистентности у больных эпилепсией // Вестник Российской Военно-медицинской академии – 2009 – 2 (26) – с. 118 – 123
- Базилевич С.Н. Криптогенная эпилепсия у взрослых: «скрытые проблемы структурного благополучия» / С.Н. Базилевич // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова – 2017. – 9 (2) – с. 10-20.
- Базилевич С.Н. Эпилептическая псевдодеменция / С.Н. Базилевич, И.В. Литвиненко, С.В. Перстнев // Неврологический журнал. – 2014. – № 3 (19). – С. 50-57.
- Волошин-Гапонов И.К. Структурные изменения головного мозга у больных с гепатоцеребральной дегенерацией / И.К. Волошин-Гапонов // Международный неврологический журнал. – 2013. – № 2 (56). – С. 9-16.
- Карлов В.А. Бриварацетам в лечении больных эпилепсией / В.А. Карлов, П.Н. Власов, И.А. Жидкова и др. // Журнал невро-логии и психиатрии имени С.С. Корсакова (приложение “Эпилепсия”) – 2013. – 113 (2) – с. 55-62.
- Коновалов Н.В. Гепатоцеребральная дегенерация. / Н.В. Коновалов // М.: Медицина, 1960. – 560 с.
- Лекарь П.Г. Гепатоцеребральная дистрофия / П.Г. Лекарь, В.А. Макарова // Л.: Медицина, 1984. – 208 с.
- Одинак М.М. Эпилептическая лейкоэнцефалопатия и ее значение в патогенезе эпилепсии / М.М. Одинак, О.В. Гайкова, С.Н. Базилевич, А.В. Суворов // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова (приложение “Эпилепсия”) – 2011 – выпуск 2 – с. 23 – 30
- Пономарев В.В. Болезнь Вильсона – Коновалова: «великий хамелеон» / В.В. Пономарев // Международный неврологический журнал – 2010. – № 3 (33). – С. 117-122.
- Dening T.R. Wilson’s disease and epilepsy / T.R. Dening, G.E. Berrios, J.M. Wlashe // Brain. – 1988. – № 111. – p. 1139–1155
- Kryssia I.R. Wilson’s disease: a review of what we have learned / I.R. Kryssia, Francisco J. H. // World J Hepatol. – 2015. – 7(29). – p. 2859-2870
- Prashanth LK, Sinha S, Taly AB, Mahadevan A, Vasudev MK, Shankar SK. Spectrum of epilepsy in Wilson’s disease with electroencephalographic, MR imaging and pathological correlates / J Neurol Sci 2010 15 апреля;291(1-2):44-51. doi: 10.1016/j.jns.2010.01.007. Epub 2010 Feb 8.9.
- Taly A.B. Wilson disease: description of 282 patients evaluated over 3 decades / A.B. Taly, S.S. Meenakshi, S. Sinha // Medicine. – 2007. – Т. 82. – p. 112–121.