

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 (АТФазу) 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 кровоток и откладывается в других органах, особенно 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 вельма важно вивчити його сімейно-наслідковий анамнез. Сімейний скринінг дозволяє ставити діагноз родичам першої лінії на самій ранній стадії в так називаний пресимптоматический або бессимптомний період [2, 17, 18, 33].

Багато авторів часто знаходять внутрісімейні відмінності течення БВК у родичів навіть першої лінії. Данне явленне по видимому зв'язано не тільки з більшим кількістю різних мутацій гена АТР7В, но і значительной підвуженністю мутантного гена впливовію генів-модифікаторів. Більше того, на теченне захворювання може впливати не тільки характер мутацій, но і другі середовіе і епігенетическі фактори [3, 11, 12].

На дослідженні і ліченні в клініці Інститута неврології, психіатрії і наркології НАМН України знаходились 82 пацієнта з БВК. Із них 20 чоловік наблидались в динаміці од одного року до п'яти років.

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

Із всіх 82 пацієнтів 40 були жінками, 42 — чоловіками. На період госпіталізації в клініку вікст хворих знаходився в межах 5—50 років, в середньому —  $27,3 \pm 5,6$  років. Вікст хворих на момент деб'юта захворювання склав 1 рік — 40 років, в середньому —  $21,3 \pm 3,2$  років.

Віемя од появиення перших симптомів захворювання до встановлення остаточної діагнозу БВК а, відповідально, до початку етіопатогенетическої терапії, склало в середньому 2,5 років і колебалося в межах 0—7 років. В залежності од клініческіх проявленій, до поступлення в Інститут хворі лічилися в різничого 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 %) почало захворювання зв'язують з різними психотравмуючими факторами, а 10 (12,8 %) — з черепно-мозговими травмами. Первично діагноз БВК був вивределен у менше чем половини хворих (37 чоловік (45,1 %)). У окремих хворих до встановлення діагнозу БВК на протяженні нескільких років діагноз мінявся 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 поміччю таких показателів як общій білірубін (прямий, непрямий), аланінамінотрансфераза (АЛТ), аспартамінотрансфераза (АСТ), щелочна фосфатаза (ЩФ) і гамма-глутамілтранспептидаза (ГГТ).

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

Епідеміологіческіе дослідження відносительно хвороби Вільсона — Конової в Україні не проводились. Аналіз отриманих нами даних показав, что ліченіе в клініці Інститута 82 пацієнта з БВК почти рівномірно поступали із всіх регіонів України (Західного, Центрального, Східного і Южного).

Однако, необхідно відмітити, что еслі за перші 11 років (1992—2002) в Інститут поступило 16 пацієнтів з БВК, то за останні 11 років (2003—2013) — 66 хворих, то ест більше чем в 4 рази більше. Данний факт можна об'яснити, во-перших: удішеннєм діагностики захворювання, а во-вторых, истинним підвищеннєм захворюваності і розповсюденності БВК в Україні.

Истинное підвищення може бути обумовлено как накопленнєм зміненної наслідковної інформації в зв'язі з більш ефектвним ліченнєм БВК, а відповідально і удішеннєм довготності життя цих хворих, так і появиеннєм нових мутацій гена АТР7В, обумовлених небагатривними екологіческіми факторами, в том числі і впливовію іонізуючого випромінювання. Вель в нстотящее віемя виявлено більше 350 мутацій цього гена.

Такая «лавина» появиення нових мутацій гена АТР7В, очевидно, зв'язана не тільки з совершенствованнєм технології генетическіх дослідженій, но і з тем, что в останні роки принципіально змінілась среда обитання чоловіка. Появились нові — генетическі модифікованніе — рослини і організми, применяєміе для виробництва продуктів харчування, нові хіміческіе вельства для побутового використання, відмічається більша міграція осіб, отягощенних грузом мутацій.

Сімейно-наслідковий аналіз показав, что у 32,9 % наших хворих проявленія хвороби Вільсона — Конової в той або іншій степені вираженності імілись і у їх родичів. Всі родическіе зв'язи у них були першої лінії: брат — сестра, сестра — брат, брат — брат, сестра — сестра і отец — дочка. Сімейний скринінг дозволив 4 хворим поставити діагноз на самій ранній стадії захворювання, в так називаний бессимптомний період.

Обрацають на себе вніманне неокторіе елементи ювенільності конституції хворих БВК: низкое систоліческе артеріальне тисення ( $105 \pm 20$  мм рт. ст.), низкий індекс тіла ( $18,8$  — при нормі  $18,5$ — $24,99$ ), у жінок — узкий таз (неокторіе рожали з поміччю кесарева сеченія). Как показали наші дослідження, вміст неактвного гетерохроматина в ядрах кліток буккального епітелія у хворих БВК було достовірно нижче, чем у пацієнтів контрольної групи такого ж віку. Данний факт може говорити од том,

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 Иван Константинович**, кандидат медико-наук, старший научный сотрудник отдела нейропсихокрибернетики Государственного учреждения «Институт неврологии, психиатрии и наркологии Национальной академии медицинских наук Украины», г. Харьков; e-mail: voloshingaponov.ivan@mail.ru

**VOLOSHYN-GAPONOV Ivan Kostiantynovych**, MD, PhD, Senior Researcher of the Department of neuropsychocybernetics 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