

# Трудности ведения пациентов с гепатолентикулярной дегенерацией

Т.Н. Проскокова, Н.В. Вялова, Н.Б. Сердюк, А.М. Хелимский

ФГБОУ ВПО Дальневосточный государственный медицинский университет Минздрава РФ, Хабаровск, Россия

*В статье рассмотрены некоторые типичные проблемы лечения и ведения пациентов с гепатолентикулярной дегенерацией (ГЛД) – тяжелым наследственным заболеванием, связанным с обменом меди и требующим постоянной медь-элиминирующей терапии. Особого внимания требуют следующие вопросы: выбор комбинированной терапии D-пеницилламином (D-ПАМ) и цинком или монотерапии одним из препаратов; возможность временного ухудшения неврологической симптоматики на фоне приема D-ПАМ у части больных вследствие массивного нарастания свободной меди в сыворотке крови; необходимость специальной психологической поддержки пациентов и их родственников; строгое соблюдение режима с запрещением физических нагрузок и соблюдением специальной диеты. Представлены 2 клинических случая: летальный исход ГЛД, компенсированной на протяжении многих лет, после физической нагрузки во время поездки на море, а также случай инфицированной раны стопы у больной ГЛД с развитием септикопиемии (формирование флегмоны голени и остеомиелита поясничных позвонков) после предшествующей физической нагрузки и нарушения режима питания.*

**Ключевые слова:** гепатолентикулярная дегенерация, D-пеницилламин, цинк, режим, диета.

**Для цитирования:** Проскокова Т.Н., Вялова Н.В., Сердюк Н.Б., Хелимский А.М. Трудности ведения пациентов с гепатолентикулярной дегенерацией. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2018; 12(1): 50–53.

DOI: 10.25692/ACEN.2018.1.7

## Difficulties in managing patients with hepatolenticular degeneration

Tat'yana N. Proskokova, Nadezhda V. Vyalova, Natal'ya B. Serdyuk, Aleksandr M. Khelinskiy

Far Eastern State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Khabarovsk, Russia

*In this paper, presented some typical problems of managing patients with hepatolenticular degeneration (HLD), a severe hereditary disorder of copper metabolism requiring permanent copper-eliminating therapy. Special attention should be paid the following questions: choice of combined treatment with D-penicillamine (D-PAM) and zinc vs. monotherapy with either of these medications; the possibility of temporary worsening of neurologic symptoms induced by massive increase in free copper level in the blood following therapy with D-PAM; the need for special psychological support of patients and their relatives; strict adherence to a regimen prohibiting physical exercises and the need for following a special diet. Two clinical cases have been described: a fatal case of many-year compensated HLD after a physical load during a travel to the seaside, and a case of an infected foot wound in a HLD patient with the development of septicopyaemia (lower leg phlegmon and osteomyelitis of the lumbar vertebrae) following a physical activity and violation of the dietary pattern.*

**Keywords:** hepatolenticular degeneration, D-penicillamine, zinc, regimen, diet.

**For citation:** Proskokova T.N., Vyalova N.V., Serdyuk N.B., Khelinskiy A.M. [Difficulties in managing patients with hepatolenticular degeneration]. *Annals of clinical and experimental neurology.* 2018; 12(1): 50–53. (In Russ.)

DOI: 0.25692/ACEN.2018.1.7

Гепатолентикулярная дегенерация (ГЛД) – тяжелое наследственное заболевание с системным нарушением обмена меди и хронической медной интоксикацией, сопровождающейся поражением печени, головного мозга и других органов [1]. Своевременная диагностика ГЛД подчас затруднена в связи с вариабельной клинической картиной, возможным атипичным дебютом заболевания, редкостью этой патологии и отсутствием соответствующей настороженности врачей. Правильное лечение может сохранить здоровье и продолжительность жизни даже у больных с тяжелой неврологической симптоматикой. Следует отметить, что после корректной диагностики ГЛД врача и больного ожидает множество проблем, связанных с многолетней непрерывной терапией.

Общепринятым подходом к лечению ГЛД является назначение хелатной терапии в виде D-пеницилламина (D-ПАМ), триентина и аналогов, а также солей цинка [1]. D-ПАМ связывает медь, обеспечивает ее экскрецию с мочой, индуцирует эндогенные внутриклеточные хелаторы – металлотионеины, уменьшающие абсорбцию меди в кишечнике. D-ПАМ ингибирует синтез коллагена, эластина, тем самым предотвращая или уменьшая печеночный фиброз [2, 3]. Соли цинка индуцируют металлотионеины в кишечных мукозных клетках, способствуя захвату пищевой и эндогенно индуцируемой меди энтероцитами и выведению их со стулом; также цинк может действовать через индуцирование внутрипеченочных металлотионеинов, способствуя гепатопroteкции [2]. Еще один возможный механизм действия

цинка – ингибирование перекисного окисления липидов и увеличение доступного глутатиона в гепатоцитах, что уменьшает их окислительное повреждение [2].

В последние годы появилось мнение об отсутствии преимуществ комбинированной терапии D-ПАМ и цинком, так как D-ПАМ может связывать цинк, при этом снижается биодоступность обоих препаратов. Возможно, цинк ингибирует абсорбцию и действие хелата, в связи с чем некоторые авторы рекомендуют в начальной фазе лечения симптомных больных использовать только хелатную терапию, а цинк применять для лечения асимптомных больных ГЛД и для поддерживающей терапии симптомных пациентов [4–7]. Тем не менее некоторые ученые продолжают поддерживать комбинированную терапию ГЛД (сочетание D-ПАМ и цинка) [2, 8].

В ходе начальной фазы лечения D-ПАМ у 10–50% больных наблюдается определенное нарастание неврологической симптоматики вследствие массивного и внезапного нарастания свободной меди в сыворотке крови с увеличением малоодинальдегида, снижением глутатиона и индуцированием окислительного стресса [2, 6, 9, 10]. На МРТ головного мозга при этом обнаруживаются новые очаги в белом веществе, таламусе, мосту, среднем мозге [10]. Предсказать такое ухудшение невозможно, но следует быть особенно настороженными в случаях тяжелой неврологической манифестации, выраженного поражения мозга, по данным МРТ, а также приема антагонистов дофаминовых рецепторов [11]. Считается, что оптимальным лечением больных ГЛД с изначально тяжелым неврологическим дефектом, а также с выраженным неврологическим ухудшением на хелатной терапии, являющиеся препараты цинка, которые создают стойкий отрицательный баланс меди без интенсивного ее перераспределения в организме [2, 7].

При разъяснении лечебных рекомендаций больному ГЛД и его родственникам следует сделать акцент на необходимости обязательного приема препаратов и регулярного посещения врача; в противном случае неизбежны тяжелая инвалидизация и летальный исход. Для того чтобы донести требуемую информацию, нередко нужно потратить время и приложить значительные усилия. Когнитивные и поведенческие расстройства больных ГЛД не всегда позволяют врачу убедить их в необходимости соблюдения всех рекомендаций по лечению (медленная титрация D-ПАМ, пожизненный прием препаратов, регулярные исследования крови и мочи, своевременное обнаружение и коррекция многочисленных побочных эффектов D-ПАМ, соблюдение необходимой диеты, режима труда и др.), поэтому очень важной составляющей терапии является наличие адекватных родственников, готовых помочь пациенту. Важно вовремя перейти на поддерживающую фазу лечения цинком, так как при длительной хелатной терапии ГЛД в организме может возникнуть системный дефицит меди: так, описано развитие дисплазии костного мозга с цитопенией вследствие гипокупремии при лечении хелатами, что потребовало назначения препаратов меди [12].

Особо хотелось бы остановиться на рекомендациях по режиму труда и отдыха: в памятке для больных ГЛД, составленной в Научном центре неврологии, отмечены противопоказания к физической нагрузке, сверхурочной работе, ночным дежурствам. Интересно, что в зарубежных руководствах такие ограничения не предусмотрены, а между тем их игнорирование может привести к катастрофическим последствиям.

Примером может служить история болезни *пациентки Б.*, 1962 г. рождения. С 10 лет жаловалась на периодические боли в правом подреберье, диагностированы хронический холецистит, гастродуоденит. В 1982, 1985 гг. – беременности, закончившиеся нормальными срочными родами. С 1992 г. отмечала нарушение менструального цикла. Переехала из г. Хабаровска в Ростовскую область. Во время 3-ей беременности в 1996 г. (34 года) появилась желтуха, выявлены гепатомегалия, анемия; в это же время заметила скованность движений. В 1998 г. у пациентки был диагностирован цирроз печени с портальной гипертензией и гиперспленизмом, отмечались аменорея, акинетико-ригидный синдром с дисфонией, дисфагией. В 2001 г. впервые *диагностирована ГЛД*, назначен D-ПАМ до 750 мг/сут; в этом же году больная вернулась в Хабаровск. При осмотре выявлялись паркинсонический синдром, слюнотечение, дисфония, дисфагия, дистонические гиперкинезы в руках. На фоне приема D-ПАМ и сульфата цинка постепенно, на протяжении нескольких месяцев наблюдалось улучшение состояния – уменьшились скованность, дисфагия, исчезло слюнотечение. При проведении ДНК-диагностики выявлена одна из мутаций в каузальном гене *ATP7B* – замена с.3207C>A (His1069Gln) в гетерозиготном состоянии. В декабре 2007 г. в связи с тромбоцитопенией (снижение тромбоцитов до  $55 \times 10^9/\text{л}$ ) D-ПАМ был отменен, продолжала получать препарат цинка и симптоматическую терапию. В последующие годы наблюдалось нестабильное течение заболевания с нарастанием неврологической симптоматики, отеков, желтухи. Попытки повторного назначения D-ПАМ в минимальной дозировке ( $\frac{1}{4}$  табл. 2 раза в неделю) сопровождалась повторной тромбоцитопенией, после чего D-ПАМ вновь отменялся. Больная неоднократно лечилась в гастроэнтерологическом отделении, к 2009 г. удалось стабилизировать печеночные функции, в неврологическом статусе сохранялись дисфония, легкий пластический гипертонус в конечностях, умеренно выраженная дистония в руках. В сентябре 2013 г. поехала с родственниками отдыхать в Приморье на машине (около 16 час в пути, за рулем сын). Позже больная вспоминала: «Я так себя хорошо чувствовала, что согласилась на поездку, но уже по прибытии на море почувствовала себя плохо – слабость, недомогание». Несмотря на ухудшение самочувствия, больная загорала, много ходила по горам, употребляла в пищу креветки (морепродукты при ГЛД категорически запрещены); появившуюся желтуху поначалу расценила как «загар». После возвращения домой наблюдалось нарастание желтухи, асцита, появилась лихорадка. 07.10.13 госпитализирована в терапевтическое отделение; отмечалось прогрессирование слабости, отеочно-асцитического синдрома, гипокоагуляции с геморрагическим синдромом; на нижних конечностях – лимфостаз с лимфореей. Лабораторно выявлялось увеличение билирубина до 213,8 мкмоль/л, трансаминаз (вчетверо выше верхней границы нормы), тромбоцитопения –  $64 \times 10^9/\text{л}$ , анемия (гемоглобин – 70 г/л, эритроциты –  $1,86 \times 10^{12}/\text{л}$ ). 11.11.13 на фоне прогрессирования печеночно-клеточной недостаточности, гепаторенального синдрома и развившегося желудочного кровотечения наступила смерть.

Таким образом, в течение 4 лет у больной наблюдалось стабильное течение ГЛД; однако срыв компенсации, вызванный, наиболее вероятно, неадекватными физическими нагрузками и погрешностями в диете, привел к летальному исходу.

При длительном, многолетнем ведении больных с ГЛД могут возникнуть трудности с диагностикой сочетанных заболеваний. Предлагаем описание такого случая.

**Больная А.**, 48 лет, поступила в терапевтическое отделение 08.08.15 с жалобами на лихорадку до 39°C, выраженные боли в мышцах и суставах конечностей, в грудной клетке, общую слабость, отеки нижних конечностей.

Анамнез заболевания: в 16 лет перенесла желтуху, в последующем отмечала нарушение менструального цикла. Окончила медицинский университет, работала педиатром. В 1994 г., через полгода после родов, вновь появилась желтуха, диагностирован хронический гепатит. Во время второй беременности в 1998 г. выявлены тромбоцитопения, цирроз печени, по медицинским показаниям беременность была прервана. В последующие годы развились портальная гипертензия с гиперспленизмом, акинетико-ригидный синдром до почти полной обездвиженности с дисфонией, дизартрией, постуральной неустойчивостью. В 2005 г. на кафедре неврологии ДВГМУ диагностирована ГЛД, ригидно-дрожательная форма. При молекулярно-генетическом исследовании в гене *ATP7B* выявлена мутация с.3207C>A (His1069Gln) в гомозиготном состоянии. На фоне назначенной D-ПАМ и сульфатом цинка в течение года произошел регресс неврологической симптоматики, нормализовались печеночные функции. При регулярном 10-летнем наблюдении сохранялся компенсированный цирроз печени со спленомегалией, пациентка продолжает прием D-ПАМ и цинка. В течение нескольких лет больная строго соблюдала церковные посты, в мае 2015 г. вернулась из паломнической поездки в центральную Россию. В июле 2015 г. после смерти матери проводила генеральную уборку в родительской квартире, много и напряженно работала на даче, помогая пожилому отцу. В начале августа 2015 г. появились вышеописанные жалобы.

При осмотре: состояние средней тяжести, кожные покровы обычной окраски, гипертермия до 39°C, умеренные отеки стоп, голеней, бедер, очаги гиперпигментации кожи передней поверхности голеней и стоп; не дает дотронуться до нижних конечностей из-за болевого синдрома, боль снимается на короткое время инъекциями нестероидных противовоспалительных препаратов. В легких дыхание везикулярное, частота дыхания – 18 в мин. Тоны сердца приглушены, пароксизмы фибрилляции предсердий. Артериальное давление – 100/70 мм рт. ст., тахикардия – 112 ударов в мин. Живот мягкий, безболезненный, перистальтика сохранена, печень выступает из-под реберной дуги на 2 см, мочеиспускание свободное. При обследовании: анемия (гемоглобин – 92 г/л, эритроциты –  $3,27 \times 10^{12}/л$ , гипохромия, анизоцитоз), тромбоцитопения –  $74 \times 10^{12}/л$ , лейкоциты –  $5,6 \times 10^9/л$ , сдвиг лейкоцитарной формулы влево до 1% метамиелоцитов и 19% палочкоядерных нейтрофилов, СОЭ – 56 мм/ч. В общем анализе мочи – протеинурия до 2,4 г/л. В биохимическом анализе крови: билирубин – 44 мкмоль/л, общий белок – 64 г/л, альбумины – 20 г/л (норма 35–52 г/л), повышение АСТ – до 56 ед/л (норма 5–31 ед/л) при нормальном уровне АЛТ, щелочная фосфатаза – 542 ед/л (норма 70–270 ед/л), глюкоза – 7,0 ммоль/л; креатинин, мочевина, калий, натрий – в пределах нормы. ЭКГ: частота сердечных сокращений 68–120 ударов в мин, ритм фибрилляции предсердий. УЗИ внутренних органов: печень умеренно увеличена, паренхима повышенной эхогенности, структура уме-

ренно неоднородна, в просвете желчного пузыря камень 25 мм в диаметре; спленомегалия (14,8×8,1 см); диффузные изменения поджелудочной железы. Пневмония, пиелонефрит исключены.

Первоначально состояние было расценено как декомпенсация основного заболевания с развитием печеночно-клеточной недостаточности, что могло быть спровоцировано физической перегрузкой и малобелковой диетой, но данное предположение не объясняло наличие выраженного болевого синдрома в нижних конечностях и воспалительных изменений крови. Через несколько дней на фоне дезинтоксикационной, антибактериальной и симптоматической терапии наблюдалось усиление распирающих болей в ногах, появление массивных, симметричных отеков нижних конечностей с захватом бедер, трофических нарушений в области нижней трети правой голени и стопы в виде эпидермальных пузырей с серозным содержимым. По данным ультразвукового исследования и осмотра хирурга, тромбоз глубоких вен нижних конечностей исключен. При ультразвуковом исследовании в мягких тканях внутренней поверхности правого бедра на глубине 12 мм определяется жидкостное образование 49×14 мм, аваскулярное, распространяющееся на подколенную область; на внутренней поверхности правой голени – образование аналогичной структуры размером 67×26 мм, доходящее до нижней трети голени. Под УЗ контролем выполнена пункция жидкостного образования мягких тканей правой голени, получена мутно-желтая густая жидкость; при цитологическом исследовании определялись распадающиеся нейтрофилы все поле зрения. Диагностирована флегмона правой голени. При повторном расспросе больная вспомнила, что во время работы на даче «натерла» правую ногу в области стопы. Пациентка переведена в хирургическое отделение, выполнено вскрытие флегмоны, на фоне местного лечения, антибактериальной терапии нормализовалась температура, очистились раны, купировался воспалительный процесс на голени, выписана 23.09.15. Через неделю появились эпизоды гипертермии, постепенно нарастающие боли в поясничной области. Получила амбулаторно 2 курса антибактериальной терапии, после которой возобновилась лихорадка, поясничные боли стали нестерпимыми, возникали при малейшей нагрузке, по ночам. 29.10.15 госпитализирована в хирургическое отделение. При осмотре: температура 39°C, кожные покровы бледной окраски, положение вынужденное, лежит на спине, повороты и попытки встать резко болезненные. Симптомов натяжения нет, боль при пальпации остистых отростков поясничных позвонков. КТ пояснично-крестцового отдела позвоночника: в сегментах L<sub>III-IV</sub>, L<sub>IV-V</sub> определяются явления спондилодисцитоза с неравномерным выраженным снижением высоты дисков, деструктивными эрозивными контактными изменениями в телах позвонков с наличием мелких секвестров, боковым листезом влево тела LIV позвонка. Заключение: остеомиелит L<sub>III-V</sub> позвонков.

Диагностирована септикопиемическая форма гематогенного остеомиелита L<sub>III-V</sub> позвонков с дисцитами L<sub>III-IV</sub>, L<sub>IV-V</sub>. Посев крови на микрофлору роста не дал. Проведены три курса лечения антибиотиками широкого спектра действия, дезинтоксикационная, симптоматическая терапия. Состояние улучшилось, боли в пояснице прекратились, стала самостоятельно передвигаться. Катамнез в течение года – изредка беспокоят ноющие боли в по-

ясничной области, для купирования которых пользуется ортопедическим поясом.

Таким образом, ссадина правой стопы явилась причиной гнойного инфицирования с развитием сепсиса в форме септикопиемии (формирование флегмоны правой голени и остеомиелита L<sub>III-V</sub> позвонков с дисцитами L<sub>III-IV</sub>, L<sub>IV-V</sub>). Можно предполагать, что немаловажную роль в развитии данной тяжелой патологии сыграли противопоказанная для больных ГЛД физическая нагрузка и снижение иммунитета на фоне малобелковой диеты.

Следовательно, ведение пациентов с ГЛД является серьезным вызовом, который требует от врачей большой эрудиции, постоянной начеку и пристального внимания ко всем нюансам в состоянии пациентов — даже при, казалось бы, благополучном многолетнем течении заболевания на фоне проводимой терапии.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare there is no conflict of interest.*

## Список литературы

1. Экстрапиримидные расстройства: Руководство по диагностике и лечению (под ред. В.Н. Штока, И.А. Ивановой-Смоленской, О.С. Левина). М.: МЕДпресс-информ, 2002: 495–502.
2. Rodrigues-Castro K.I., Hevia-Urputia F.J., Sturniolo G.C. Wilson's disease: a review of what we have learned. World J. Hepatol. 2015; 87: 2859–2870. PMID: 26692151 DOI: 10.4254/wjh.v7.i29.2859.
3. Khandpur S., Jain N., Singla S. et al. D-penicillamine induced degenerative dermatopathy. Indian J. Dermatol. 2015; 60: 406–409. PMID: 26288416 DOI: 10.4103/0019-5154.160498.
4. Chen J.C., Chuang C.H., Wang J.D., Wang C.W. Combination therapy using chelating agent and zinc for Wilson for Wilson disease. J. Med. Biol. Eng. 2015; 35: 697–708. PMID: 26692828 DOI: 10.1007/s40846-015-0087-7.
5. Santiago R., Gottrand F., Debray D. et al. Zinc therapy for Wilson disease in children in French pediatric centers. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2015; 61: 613–618. PMID: 26230903 DOI: 10.1097/MPG.0000000000000926.
6. Aggarwal A. The pragmatic treatment of Wilson's disease. Mov. Disord. Clin. Practice. 2014; 10 p. DOI: 10.1002/mdc3.12003.
7. Bandmann O., Weiss K.H., Kaler S.G. Wilson's disease and other neurological copper disorders. Lancet. Neurol. 2015; 14: 103–113. PMID: 25496901 DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70190-5.
8. Rosencrantz R., Schilsky M. Wilson disease: pathogenesis and clinical consideration in diagnosis and treatment. Semin. Liver. Dis. 2011; 31: 245–259. PMID: 21901655 DOI: 10.1055/s-0031-1286056.
9. Donaldson I., Marsden C.D., Schneider S.A., Bhatia K.P. Marsden's book of movement disorders. Oxford, 2012: 493–519.
10. Ranjan A., Kalita J., Kumar V., Misra U.K. MRI and oxidative stress markers in neurological worsening of Wilson disease following penicillamine. Neurotoxicology. 2015; 49: 45–49. PMID: 26004675 DOI: 10.1016/j.neuro.2015.05.004.
11. Litwin T., Dziezic K., Karlinski M., Chabik G. et al. Early neurological worsening in patients with Wilson's disease. J. Neurol. Sci. 2015; 355: 162–167. PMID: 26071888 DOI: 10.1016/j.jns.2015.06.010.
12. Rau A. R., Usha M., Mallya P., Rau A. T. K. Cytopenia and bone marrow dysplasia in a case of Wilson's disease. Indian J. Hematol. Blood Transfus. 2014; 30 (Suppl. 1): 433–436. PMID: 25332639 DOI: 10.1007/s12288-014-0456-3.

## References

1. Ekstrapiramidnye rasstroystva: Rukovodstvo po diagnostike i lecheniyu. [Ex-trapyramidal disorders. Guideline on diagnosis and treatment] Eds: V.N. Shtok, I.A. Ivanova-Smolenskaya, O.S. Levin. Moscow: MEDpress-inform, 2002: 495–502. (In Russ.).
2. Rodrigues-Castro K.I., Hevia-Urputia F.J., Sturniolo G.C. Wilson's disease: a review of what we have learned. World J. Hepatol. 2015; 87: 2859–2870. PMID: 26692151 DOI: 10.4254/wjh.v7.i29.2859.
3. Khandpur S., Jain N., Singla S. et al. D-penicillamine induced degenerative dermatopathy. Indian J. Dermatol. 2015; 60: 406–409. PMID: 26288416 DOI: 10.4103/0019-5154.160498.
4. Chen J.C., Chuang C.H., Wang J.D., Wang C.W. Combination therapy using chelating agent and zinc for Wilson for Wilson disease. J. Med. Biol. Eng. 2015; 35: 697–708. PMID: 26692828 DOI: 10.1007/s40846-015-0087-7.
5. Santiago R., Gottrand F., Debray D. et al. Zinc therapy for Wilson disease in children in French pediatric centers. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2015; 61: 613–618. PMID: 26230903 DOI: 10.1097/MPG.0000000000000926.
6. Aggarwal A. The pragmatic treatment of Wilson's disease. Mov. Disord. Clin. Practice. 2014; 10 p. DOI: 10.1002/mdc3.12003.
7. Bandmann O., Weiss K.H., Kaler S.G. Wilson's disease and other neurological copper disorders. Lancet. Neurol. 2015; 14: 103–113. PMID: 25496901 DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70190-5.
8. Rosencrantz R., Schilsky M. Wilson disease: pathogenesis and clinical consideration in diagnosis and treatment. Semin. Liver. Dis. 2011; 31: 245–259. PMID: 21901655 DOI: 10.1055/s-0031-1286056.
9. Donaldson I., Marsden C.D., Schneider S.A., Bhatia K.P. Marsden's book of movement disorders. Oxford, 2012: 493–519.
10. Ranjan A., Kalita J., Kumar V., Misra U.K. MRI and oxidative stress markers in neurological worsening of Wilson disease following penicillamine. Neurotoxicology. 2015; 49: 45–49. PMID: 26004675 DOI: 10.1016/j.neuro.2015.05.004.
11. Litwin T., Dziezic K., Karlinski M., Chabik G. et al. Early neurological worsening in patients with Wilson's disease. J. Neurol. Sci. 2015; 355: 162–167. PMID: 26071888 DOI: 10.1016/j.jns.2015.06.010.
12. Rau A. R., Usha M., Mallya P., Rau A. T. K. Cytopenia and bone marrow dysplasia in a case of Wilson's disease. Indian J. Hematol. Blood Transfus. 2014; 30 (Suppl. 1): 433–436. PMID: 25332639 DOI: 10.1007/s12288-014-0456-3.

**Информация об авторах:** Проскокова Татьяна Николаевна — д.м.н., проф. кафедры неврологии и нейрохирургии ДВГМУ, 680000, Россия, Хабаровск, ул. Карла Маркса, 35. E-mail: proskokova2011@yandex.ru;  
Вялова Н.В. — асс. кафедры неврологии и нейрохирургии ДВГМУ, Хабаровск, Россия;  
Сердюк Н.Б. — к.м.н., доцент кафедры неврологии и нейрохирургии ДВГМУ, Хабаровск, Россия;  
Хелимский А.М. — д.м.н., проф., зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии ДВГМУ, Хабаровск, Россия.

**Information about the authors:** Tat'yana N. Proskokova, D.Sci.(Med.), Prof. of Department of Neurology and Neurosurgery, Far Eastern State Medical University, 680000, Russia, Khabarovsk, ul. Karla Marksa, 35. E-mail: proskokova2011@yandex.ru;  
Nadezhda V. Vyalova, Teaching Assistant, Department of Neurology and Neurosurgery, Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia;  
Natal'ya B. Serdyuk, PhD Associate Prof., Department of Neurology and Neurosurgery, Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia;  
Aleksandr M. Khelimskiy, D.Sci.(Med.), Prof., Head of Department of Neurology and Neurosurgery, Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia.