

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2026

БОЛЕЗНЬ ВИЛЬСОНА–КОНОВАЛОВА С ПОЗДНИМ НАЧАЛОМ

Минаев И.В., Нужный Е.П., Полещук В.В., Иллариошкин С.Н.

Российский центр неврологии и нейронаук, Москва, Россия

Резюме

Введение. Болезнь Вильсона–Коновалова (БВК) характеризуется широкой фенотипической гетерогенностью и может манифестировать не только в детском и молодом возрасте, но и после 40 лет, что обуславливает сложность своевременной диагностики и ухудшает прогноз заболевания.

Цель исследования. Анализ клинико-генетических, лабораторных и нейровизуализационных характеристик неврологических форм БВК с поздним началом.

Материал и методы. Обследованы 98 пациентов с неврологическими формами БВК, наблюдавшиеся с 2016 по 2025 г., у 16 из которых (16,3%) заболевание дебютировало после 40 лет. Проведен ретроспективный анализ клинической картины, показателей медно-лигандного обмена, функций печени, данных МРТ головного мозга в дебюте заболевания, а также результатов ДНК-диагностики. Результаты сопоставлены с группой пациентов с типичным возрастом начала заболевания.

Результаты. При позднем дебюте БВК чаще наблюдались дрожательная и дрожательно-ригидная формы с преобладанием тремора и паркинсонизма. Отмечались менее выраженные нарушения медно-лигандного обмена, преимущественно компенсированный цирроз печени и более редкое поражение скорлупы на МРТ головного мозга. По данным молекулярно-генетического исследования известный патологический вариант р.Н1069Q гена АТР7В чаще выявлялся в гомозиготном состоянии (68,8%).

Заключение. Полученные данные позволяют оптимизировать диагностические алгоритмы, с необходимостью исключения БВК у всех пациентов с дебютом экстрапирамидных синдромов при подозрении на болезнь Паркинсона, эссенциальный тремор, мультисистемную атрофию и другие двигательные расстройства, в том числе после 40 лет.

Ключевые слова: болезнь Вильсона–Коновалова, гепатолентикулярная дегенерация, позднее начало, фенотип; ген АТР7В

Для цитирования: Минаев И.В., Нужный Е.П., Полещук В.В., Иллариошкин С.Н. Болезнь Вильсона–Коновалова с поздним началом. *Российский неврологический журнал*. 2026;31(2):43–50. DOI 10.30629/2658-7947-2026-31-2-43-50

Для корреспонденции: Минаев И.В., e-mail: minaev.i.v@neurology.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Информация об авторах

Минаев И.В., <https://orcid.org/0000-0003-0728-8708>; e-mail: minaev.i.v@neurology.ru

Нужный Е.П., <https://orcid.org/0000-0003-3179-7668>

Полещук В.В., <https://orcid.org/0000-0002-7986-1430>

Иллариошкин С.Н., <https://orcid.org/0000-0002-2704-6282>

LATE-ONSET WILSON'S DISEASE

Minaev I.V., Nuzhnyi E.P., Poleshchuk V.V., Illarioshkin S.N.

Russian Research Center of Neurology and Neuroscience, Moscow, Russia

Abstract

Background. Wilson's disease (WD) is characterized by wide phenotypic heterogeneity and may manifest not only in childhood and young adulthood but also after 40 years of age, which complicates timely diagnosis and worsens prognosis.

Objective. To analyze the clinical, genetic, laboratory, and neuroimaging features of neurological forms of late-onset WD.

Methods. Ninety-eight patients with neurological WD who were followed at a neurological research center from 2016 to 2025 were examined. In 16 patients (16.3%), disease onset occurred after the age of 40. A retrospective analysis of clinical manifestations, copper metabolism parameters, liver function tests, brain MRI findings at disease onset, and DNA diagnostic results was performed. The findings were compared with those in patients with a typical age of onset.

Results. In late-onset WD, tremor and tremor–rigid forms were observed more frequently, with a predominance of tremor and parkinsonian features. Disturbances of copper metabolism were less pronounced. Compensated liver cirrhosis predominated, and putaminal involvement on MRI was less frequent. Molecular genetic analysis revealed that the known pathogenic ATP7B variant p.H1069Q was more frequently detected in the homozygous state (68.8%).

Conclusion. Late-onset WD has a distinct neurological and radiological profile and may closely mimic common adult-onset movement disorders. WD should be routinely considered in the differential diagnosis of extrapyramidal syndromes, even in patients over 40 years of age.

Key words: Wilson disease, hepatolenticular degeneration, late-onset, movement disorders, ATP7B

For citation: Minaev I.V., Nuzhnyi E.P., Poleshchuk V.V., Illarioshkin S.N. Late-onset Wilson's disease. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2026;31(2):43–50. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2026-31-2-43-50

For correspondence: Minaev I.V., e-mail: minaev.i.v@neurology.ru

Conflict of interest. The authors declare there is no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Information about the authors

Minaev I.V., <https://orcid.org/0000-0003-0728-8708>; e-mail: minaev.i.v@neurology.ru

Nuzhnyi E.P., <https://orcid.org/0000-0003-3179-7668>

Poleshchuk V.V., <https://orcid.org/0000-0002-7986-1430>

Illarionov S.N., <https://orcid.org/0000-0002-2704-6282>

Received 25.02.2026

Accepted 25.03.2026

Сокращения: БВК — болезнь Вильсона–Коновалова; УЗИ — ультразвуковое исследование; METAVIR — meta-analysis of histological data in viral hepatitis (метаанализ гистологических данных при вирусном гепатите).

Введение. Болезнь Вильсона–Коновалова (БВК), или гепатолентикулярная дегенерация — орфанное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, обусловленное избыточным накоплением меди в органах-мишенях (печень, головной мозг, роговица глаза, почки и др.) и характеризующееся преимущественно печеночной, неврологической и психиатрической симптоматикой [1]. Молекулярной основой БВК является гомозиготное или компаунд-гетерозиготное носительство патогенных вариантов в гене *ATP7B*, белковым продуктом которого является медная АТФаза Р-типа, дисфункция которой в свою очередь приводит к избыточному накоплению меди в органах и тканях. Наиболее частым патогенным вариантом в России, а также в странах восточной и центральной Европы, Америки является вариант с.3207C > A в 14 экзоне, приводящий к замене гистидина на глутамин (p.His1069Gln, или p.H1069Q) [2–4].

Клинически выделяют абдоминальную (хронический гепатит, цирроз, фульминантный гепатит), неврологическую, а также смешанные формы заболевания. По Н.В. Коновалову (1960), неврологическая форма в свою очередь подразделяется на дрожательную, дрожательно-ригидную, ригидно-аритмогиперкинетическую и экстрапирамидно-корковую формы. БВК характеризуется широкой фенотипической гетерогенностью: диапазон возраста дебюта весьма значителен — от 3 до 74 лет [5]. В большинстве случаев БВК развивается в детском и молодом возрасте (средний возраст начала — 13,2 года) [6, 7], однако в редких случаях — 3,8–8% — отмечается поздний дебют заболевания (по разным классификациям — после 35 или 40 лет) [8–10].

В отечественной литературе данные о БВК с поздним (атипичным) началом представлены единичными описаниями клинических наблюдений [11, 12]. Систематизированные сведения о частоте и фенотипических особенностях данной формы заболевания у российских пациентов

в настоящий момент отсутствуют, что значительно затрудняет своевременную диагностику и ухудшает прогноз заболевания.

Цель исследования — изучение клинико-генетических, лабораторных и нейровизуализационных характеристик неврологических форм БВК с поздним началом.

Материал и методы. С 2016 по 2025 г. в ФГБНУ «Российский центр неврологии и нейронаук» обследованы 98 пациентов с неврологическими формами БВК, из них позднее начало заболевания (после 40 лет) отмечалось у 16 больных (16,3%). Группу сравнения составили 35 пациентов с типичным (до 40 лет) возрастом начала БВК. Диагноз устанавливался с использованием Лейпцигской балльной шкалы (Leipzig, 2001) на основании неврологических и соматических проявлений заболевания, наличия колец Кайзера–Флейшера, лабораторных признаков нарушения обмена меди, а также данных нейровизуализации.

В дебюте заболевания (до назначения патогенетической терапии) выполнялся широкий спектр обследований, который оценивался ретроспективно по данным медицинской документации. У всех пациентов проводилась лабораторно-инструментальная оценка нарушений медно-лигандного обмена (уровень общей меди в крови, церулоплазмина, суточная экскреция меди с мочой, осмотр офтальмолога со щелевой лампой для выявления колец Кайзера–Флейшера), общий и биохимический анализы крови с подробной оценкой функции печени (уровень альбумина, общего белка, холестерина, международного нормализованного отношения, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы, общего билирубина).

Всем пациентам проведено УЗИ органов брюшной полости (определение размеров и эхогенности паренхимы печени, размеров селезенки, признаков портальной гипертензии). Степень фиброза печени оценивалась по шкале METAVIR (международная шкала для оценки степени фиброза печени), тяжесть цирроза печени — по шкале Child-Pugh. Для выявления признаков поражения почек выполнялись УЗИ почек и клинический анализ мочи.

Результаты МРТ головного мозга до начала лечения анализировались с использованием полуколичественной шкалы оценки изменений головного мозга при болезни Вильсона: проводилась оценка гиперинтенсивных («свежих») очагов в режимах T2 и T2-FLAIR в области скорлуп, хвостатых ядер, зрительных бугров, среднего мозга, моста и мозжечка [13].

Всем пациентам проведена ДНК-диагностика — поиск мажорной мутации с.3207C > A (p.Н1069Q) в гене *ATP7B* методом капиллярного секвенирования 14-го экзона по Сэнгеру.

Статистический анализ проводился с использованием методов параметрической и непараметрической статистики в программе StatTech 4.9.5. Количественные показатели представлены в виде средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD) и в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (IQR).

Пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании и анонимизированное использование их медицинских данных в рамках научной работы.

Результаты. Медиана возраста пациентов с поздним дебютом ($n = 16$, мужчины/женщины — 1:1) на момент включения в исследование составила 45,0 [43,7; 53,5] года, возраст начала — 41,5 [40,0; 44,0] года. У 13 пациентов (81,3%) отмечался неврологический дебют заболевания: у 7 — различные виды тремора (постуральный, постурально-кинестический, тремор Холмса, тремор покоя), у 3 — паркинсонизм, у 2 — дистония, у 1 — мозжечковая атаксия. У 2 больных зафиксирован печеночный дебют, еще у одного — дебют с психиатрических нарушений в виде органического аффективного расстройства со сменой фаз гипомании и депрессии. Дрожательная форма наблюдалась у 6 (42,9%), дрожательно-ригидная — у 7 (43,8%) пациентов, у 1 пациента отмечались преимущественно психиатрические нарушения и минимально выраженные дистония и пластический мышечный тонус в одной руке. Другими редкими неврологическими проявлениями были стереотипии, хорей, хореоатетоз, миоклонус, пирамидный синдром и сенсомоторная аксональная полиневропатия (вероятно, дефицитарного генеза). Наличие нейropsychиатрической симптоматики (поведенческие нарушения, гипомания) отмечалось у 3 (18,8%) пациентов с поздним дебютом.

Кольцо Кайзера–Флейшера в начале заболевания выявлено у 14 (87,5%) больных, снижение уровня сывороточной меди — у 13 (81,3%), снижение церулоплазмينا — у 15 (93,8%), повышение суточной экскреции меди с мочой — у 16 (100%) пациентов. Гематологические нарушения включали в себя изолированную тромбоцитопению ($n = 4$, 25,0%), сочетание тромбоцитопении и лейкопении ($n = 3$, 18,8%), синдром гиперспленизма ($n = 5$, 31,3%). Повышение уровня трансаминаз (до 3 норм) выявлено у 7 (43,8%) больных, гипербилирубинемия — у 2 (12,5%) пациентов. Большинство пациентов (87,5%) имели компенсированный цирроз печени (класс А по

Child-Pugh), по одному больному — цирроз класса В по Child-Pugh и декомпенсированный цирроз с трансплантацией печени; у 2 пациентов признаки цирроза не были выявлены, однако отмечались фиброзные изменения печени (F2 по шкале METAVIR) без лабораторных признаков активности процесса. Признаки поражения почек (нефролитиаз, микрогематурия, протеинурия) выявлены у 3 (18,8%) больных.

По данным нейровизуализации наиболее часто выявлялись зоны гиперинтенсивного сигнала в стволе мозга (в среднем мозге — у 15 пациентов, в мосту — у 9 пациентов), скорлупе ($n = 6$), зрительных буграх ($n = 5$) и хвостатых ядрах ($n = 2$), мозжечке ($n = 2$) (рис. 1, 2). У одного пациента МРТ-картина соответствовала норме.

По результатам ДНК-диагностики лишь у одного пациента не был выявлен патогенный вариант p.Н1069Q, 11 пациентов являлись гомозиготными носителями данного варианта, 4 — гетерозиготными.

Сравнительная характеристика групп пациентов с поздним и типичным возрастом начала БВК представлена в таблице 1.

Группы статистически значимо различались по ряду неврологических проявлений: у пациентов с поздним началом заболевание чаще дебютировало с тремора и паркинсонизма, а в случаях типичного

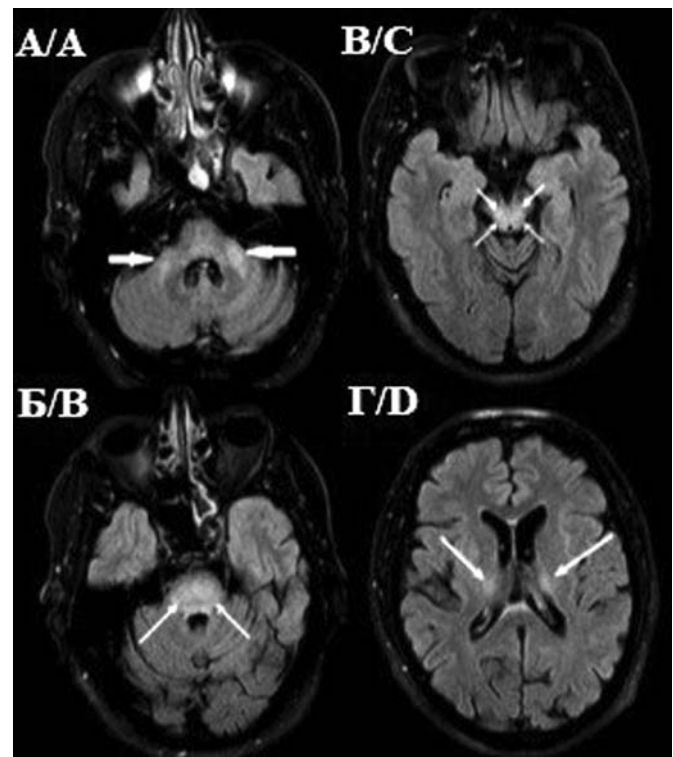


Рис. 1. МРТ головного мозга, аксиальные срезы, режим T2 FLAIR: А — симметричные гиперинтенсивные очаговые изменения в проекции средних мозжечковых ножек; Б — моста; В — среднего мозга; Г — таламусов.

Fig. 1. Axial brain MRI images, T2 FLAIR: А — symmetrical hyperintense focal changes in the middle cerebellar peduncles; В — in the pons; С — in the midbrain; D — in the thalami.

Сравнительные характеристики групп пациентов с поздним и типичным возрастом начала болезни Вильсона–Коновалова (представлены статистически значимые различия между группами ($p < 0,05$))

Показатели	Форма заболевания		p	
	Поздний дебют (n = 16)	Типичный дебют (n = 35)		
Возраст на момент включения (лет), Ме [IQR]	45,00 [43,75; 53,50]	33,00 [29,00; 38,50]	< 0,001	
Возраст на момент дебюта (лет), Ме [IQR]	41,50 [40,00; 44,00]	23,00 [19,00; 27,00]	< 0,001	
Церулоплазмин (мг/дл), М ± SD (норма: 20–40)	12,77 ± 6,05	8,62 ± 4,29	0,010	
Медь в крови (мкмоль/л), М ± SD (норма: 11–22)	9,88 ± 4,15	6,60 ± 3,48	0,040	
Альбумин (г/л), М ± SD (норма: 38–44)	34,25 ± 5,47	40,56 ± 4,00	0,005	
Мутация р.Н1069Q (ген <i>ATP7B</i>), N (%)	Гетерозиготное состояние	4 (25,0)	23 (65,7)	0,014
	Гомозиготное состояние	11 (68,8)	10 (28,6)	0,013
Первый неврологический симптом, N (%)	Тремор	10 (62,5)	15 (42,9)	0,004
	Дистония	2 (12,5)	11 (31,4)	
	Бульбарные нарушения	0 (0,0)	9 (25,7)	
	Паркинсонизм	3 (18,8)	0 (0,0)	
	Атаксия	1 (6,2)	0 (0,0)	
Клинические характеристики пациентов на момент включения в исследование				
Дистония, N (%)	9 (56,2)	30 (85,7)	0,033	
Паркинсонизм, N (%)	7 (43,8)	5 (15,2)	0,040	
Дизартрия, N (%)	8 (50,0)	32 (91,4)	0,002	
Дисфагия, N (%)	2 (12,5)	19 (54,3)	0,006	
Сиалорея, N (%)	1 (6,2)	14 (41,2)	0,019	
Спленомегалия, N (%)	7 (53,8)	23 (88,5)	0,039	
Поражение скорлупы (МРТ), N (%)	6 (37,5)	24 (70,6)	0,034	

начала — с дистонии и бульбарных нарушений. При анализе клинической картины заболевания на момент включения в группу с поздним дебютом реже наблюдались дизартрия, дисфагия, сиалорея и дистония, однако чаще выявлялся синдром

паркинсонизма. Также в группе с поздним началом преобладали пациенты с дрожательной и дрожательно-ригидной формами заболевания, в группе с типичным дебютом — с дрожательно-ригидной и ригидно-аритмогиперкинетической формами, однако

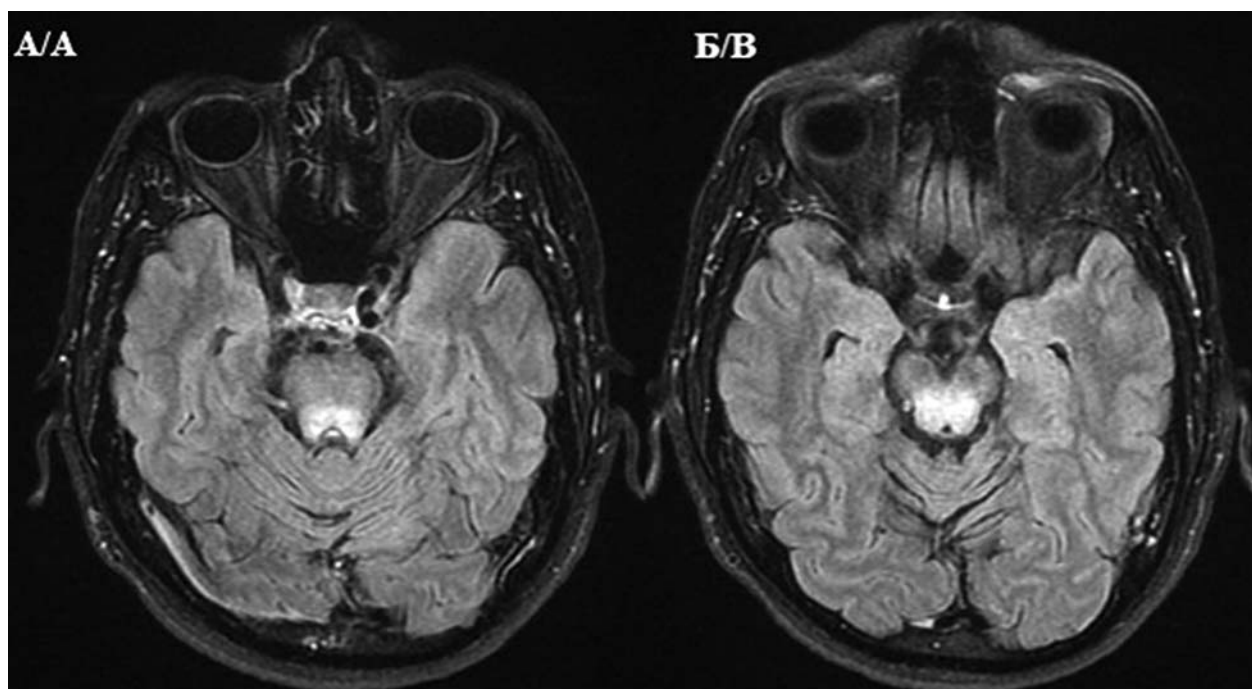


Рис. 2. МРТ головного мозга, аксиальные срезы, режим T2 FLAIR: А — гиперинтенсивные очаговые изменения в проекции дорзальных отделов моста и верхних мозжечковых ножек; Б — среднего мозга.

Fig. 2. Axial brain MRI images, T2 FLAIR: A — symmetrical hyperintense focal changes in the dorsal pons and the superior cerebellar peduncles, B — in the midbrain.

Table 1

Comparative characteristics of patient groups with late-onset and typical-onset Wilson disease (statistically significant differences between groups, $p < 0.05$)

Parameter	Disease Form		p	
	Late-onset (n = 16)	Typical-onset (n = 35)		
Age at enrollment (years) (лет), Me [IQR]	45.00 [43.75; 53.50]	33.00 [29.00; 38.50]	< 0.001	
Age at disease onset (years), Me [IQR]	41.50 [40.00; 44.00]	23.00 [19.00; 27.00]	< 0.001	
Ceruloplasmin (mg/dL), M ± SD (normal:20–40)	12.77 ± 6.05	8.62 ± 4.29	0.010	
Serum copper (µmol/L), M ± SD (normal:11–22)	9.88 ± 4.15	6.60 ± 3.48	0.040	
Albumin (g/L), M ± SD (normal:38–44)	34.25 ± 5.47	40.56 ± 4.00	0.005	
p.H1069Q variant (ATP7B), N (%)	Heterozygous	4 (25.0)	23 (65.7)	0.014
	Homozygous	11 (68.8)	10 (28.6)	0.013
First neurological symptom, N (%)	Tremor	10 (62.5)	15 (42.9)	0.004
	Dystonia	2 (12.5)	11 (31.4)	
	Bulbar symptoms	0 (0.0)	9 (25.7)	
	Parkinsonism	3 (18.8)	0 (0.0)	
	Ataxia	1 (6.2)	0 (0.0)	
Patients clinical characteristics at enrollment				
Dystonia, N (%)	9 (56.2)	30 (85.7)	0.033	
Parkinsonism, N (%)	7 (43.8)	5 (15.2)	0.040	
Dysarthria, N (%)	8 (50.0)	32 (91.4)	0.002	
Dysphagia, N (%)	2 (12.5)	19 (54.3)	0.006	
Sialorrhea, N (%)	1 (6.2)	14 (41.2)	0.019	
Splenomegaly, N (%)	7 (53.8)	23 (88.5)	0.039	
Putamen involvement (MRI), N (%)	6 (37.5)	24 (70.6)	0.034	

данные различия не были статистически значимыми ($p = 0,081$). По другим неврологическим и психиатрическим проявлениям группы между собой не различались. Также не было получено различий в степени тяжести цирроза и выраженности фиброза печени (по данным эластометрии), частоте гематологических нарушений, гиперспленизма, поражения почек и наличия кольца Кайзера–Флейшера, однако у пациентов с поздним началом реже наблюдалась спленомегалия в дебюте заболевания.

Среди лабораторных показателей у пациентов с поздним началом отмечались более высокие уровни церулоплазмينا ($12,77 \pm 6,05$) и общей меди ($9,88 \pm 4,15$) в крови, что свидетельствует о более легких нарушениях медно-лигандного обмена у данных пациентов. При сравнении остальных биохимических показателей функции печени группы достоверно не различались за исключением более низкого уровня альбумина у больных с поздним дебютом.

При анализе данных нейровизуализации в группе пациентов с поздним дебютом реже наблюдалось поражение скорлупы. Также статистически значимой оказалась разница в частоте носительства мажорной мутации p.H1069Q — у пациентов с поздним дебютом данный вариант чаще выявляется в гомозиготном состоянии (68,8% больных).

Обсуждение. В результате исследования было продемонстрировано, что позднее начало заболевания не является редким у пациентов с преимущественно неврологическими проявлениями БВК и отмечается в 16,3% случаев. Ранее также было показано, что печеночный дебют (абдоминальная

форма) чаще развиваются в детском и подростковом возрасте, в то время как начало с неврологической и психиатрической симптоматики более характерно для взрослых пациентов [5]. Тем не менее, начало заболевания после 40 лет традиционно считается редкостью и требует более пристального изучения в связи с низкой настороженностью неврологов в отношении БВК у взрослых пациентов с экстрапирамидными нарушениями (тремор, дистония, паркинсонизм, атаксия). Наиболее часто таким пациентам устанавливаются диагнозы эссенциальный тремор, болезнь Паркинсона, атипичный паркинсонизм, идиопатические формы дистоний, что приводит к задержке инициации хелатирующей терапии и ухудшению прогноза.

Нами показано, что для российских пациентов с неврологическими проявлениями и поздним началом БВК характерны дрожательная и дрожательно-ригидная формы заболевания с преобладанием тремора и паркинсонизма, что также подчеркивал Н.В. Коновалов, доброкачественное течение патологии печени, а также редкая представленность бульбарных нарушений, сialорее и дистонии по сравнению с типичным возрастом начала.

В литературе имеется ряд описаний, подтверждающих факт атипичного течения БВК при позднем дебюте заболевания. Zigris M. и соавт. приводят наблюдение пациентки с началом болезни в 67 лет и медленно прогрессирующим тремором головы, нижней челюсти, постурально-кинетическим тремором и тремором покоя рук, которая длительное время наблюдалась с диагнозами «эссенциальный

тремор» и «болезнь Паркинсона» [14]. Tazin F. и соавт. описывают пациентку 59 лет с генерализованной хореей, легкой дизартрией, генерализованным тревожным расстройством и распространенной остеоартропатией, что также может быть костно-суставным проявлением БВК [15]. Имеется описание БВК с фенотипом прогрессирующего надъядерного паралича: у пациентки 52 лет заболевание дебютировало с постуральных нарушений и частых падений назад с дальнейшим присоединением симметричной брадикинезии, дизартрии, тремора головы, вертикального пареза зрения и когнитивным снижением с преимущественным нарушением управляющих функций [16]. Доброкачественное течение также характерно для поздних форм БВК: у пациента с началом заболевания в 47 лет в течение 10 лет наблюдалась изолированная цервикальная дистония с тремором головы и хорошим эффектом от проводимой ботулинотерапии [8]. Тем не менее, в литературе имеется ряд описаний абдоминальных форм БВК с поздним началом, в том числе с фульминантной печеночной недостаточности [17, 18].

В европейском мультицентровом исследовании при анализе регистра БВК (пациенты с абдоминальной и неврологическими формами, $n = 1223$) позднее начало отмечалось у 46 пациентов (3,8%), из них 13 пациентов (27,1%) являлись гомозиготными носителями варианта р.Н1069Q [10]. Таким образом, можно предполагать, что данный вариант вносит определенный вклад в формирование более легких (доброкачественных) фенотипов с поздним началом, что было подтверждено и в других исследованиях [19, 20]. Ранее в метаанализе также было установлено, что гомозиготное носительство варианта р.Н1069Q ассоциировано с более поздней манифестацией БВК с начальными неврологическими проявлениями [5], однако в дальнейшем в ряде других исследований были получены противоречивые результаты [21]. Наличие в одной семье sibсов с различным возрастом начала и формами БВК также противоречит определяющей роли генотипа в формировании клинической картины заболевания [22]. К настоящему времени не установлены ни специфические патогенные варианты, ни гены-модификаторы, способные обуславливать атипичные проявления неврологических форм БВК [23]. Однако не исключено, что патогенные варианты, приводящие к менее выраженной дисфункции белка АТР7В, в совокупности с другими модифицирующими механизмами (эпигенетические, гены-модификаторы, диета, содержание меди в пищевых продуктах и питьевой воде) могут обуславливать более «мягкий» фенотип заболевания, в том числе и поздний дебют. Например, в китайской популяции такими патогенными вариантами являются А874V, V1106I, T935M и R919G, в испанской — M645R [9, 24]. Во Франции частота БВК с поздним началом составила 8% (45/552 пациентов), из них 20 пациентов с преимущественно неврологической симптоматикой. Получены схожие с нашим исследованием результаты по частоте

дистонии и дизартрии, однако в нашей когорте чаще наблюдались паркинсонизм и тремор. Другой отличительной особенностью французской когорты является малая распространенность цирроза печени — 13% случаев у неврологических пациентов (в нашей выборке — 72,7%), что также может быть обусловлено генетическими особенностями либо несвоевременной диагностикой [8].

Выявленная нами меньшая выраженность нарушения медно-лигандного обмена (показатели церулоплазмينا и сывороточной меди) у больных с поздним началом полностью соответствует результатам исследования в китайской когорте пациентов с БВК, и, вероятно, всего, обусловлена не столь грубой дисфункцией медной АТФазы Р-типа при данном фенотипе заболевания [9]. Это также может объяснять менее выраженные нарушения функций печени с формированием длительно компенсированного цирроза, а также реже выявляемую спленомегалию. Стоит отметить, что уровни церулоплазмينا и меди могут находиться на нижней границе нормы или в пределах референсных значений (3 пациента с поздним и 1 пациент с типичным дебютом в нашей выборке), что важно учитывать при диагностике заболевания.

Нами впервые продемонстрированы более низкие уровни альбумина в крови у пациентов с поздним началом БВК. Известно, что церулоплазмин и альбумин являются основными переносчиками меди в плазме крови. Гипоальбуминемия является закономерным проявлением цирроза печени любой этиологии, однако в данном исследовании белково-синтетическая функция печени у пациентов не была нарушена. Можно предположить, что повышение концентрации свободной меди у пациентов с поздним дебютом приводит к более выраженной окислительной модификации альбумина, однако в нашей работе уровень свободной меди не оценивался.

По данным нейровизуализации при БВК выявляются преимущественно симметричные очаговые изменения, гиперинтенсивные в режимах T2 и T2-FLAIR в области базальных ядер (скорлупа, хвостатое ядро, бледный шар, ограда), зрительных бугров, среднего мозга, моста, полушарий мозжечка и средних мозжечковых ножках [3]. В данном исследовании оценивалась МР-картина в дебюте заболевания и, соответственно, учитывались только «свежие», гиперинтенсивные на T2-взвешенных изображениях, очаговые изменения [13]. Результаты анализа МРТ-картины головного мозга, свидетельствующие о преимущественном вовлечении в патологический процесс скорлупы при типичном дебюте (70,6%), коррелируют с особенностями клинической картины — более частое развитие дистонии и ригидно-аритмогиперкинетической формы. Данный факт также может свидетельствовать о преимущественно дистоническом компоненте в генезе дизартрии и дисфагии (ларингеальная, фарингеальная дистония) при типичном возрасте дебюта, что ранее отмечалось

в других работах [25]. Классический МРТ-феномен «морда гигантской панды», распространенность которого в действительности достаточно низкая — 14,3% [26], в нашей выборке не встречался.

Заключение. Фенотипический полиморфизм БВК обуславливает трудности ее диагностики, особенно в случае позднего дебюта. Полученные нами данные позволяют оптимизировать диагностические алгоритмы с необходимостью исключения БВК у всех пациентов с дебютом экстрапирамидных синдромов при подозрении на болезнь Паркинсона, эссенциальный тремор, мультисистемную атрофию и другие двигательные расстройства, в том числе после 40 лет. У части пациентов отсутствуют типичные признаки БВК (кольцо Кайзера–Флейшера, очаговые изменения головного мозга, нормальный уровень церулоплазмينا), в связи с чем диагностика должна быть комплексной с применением методов ДНК-анализа в диагностически неясных ситуациях.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Poujois A, Woimant F. Wilson's disease: a 2017 update. *Clinical Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2018;42(6):512–520. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2018.03.007>
- Yuan XZ, Yang RM, Wang XP. Management perspective of Wilson's disease: early diagnosis and individualized therapy. *Current Neuropharmacology*. 2021;19(4):465–485. <https://doi.org/10.2174/1570159X18666200429233517>
- Баязутдинова ГМ, Щагина ОА, Карунас АС, Вялова НВ, Соколов АА, Поляков АВ. Спектр мутаций в гене АТР7В у российских больных с болезнью Вильсона-Коновалова. *Генетика*. 2019;55(12):1433–1441. <https://doi.org/10.1134/S0016675819120026>
Bayazutdinova GM, Shchagina OA, Karunas AS, Vyalova NV, Sokolov AA, Polyakov AV. Spectrum of mutations in the ATP7B gene in Russian patients with Wilson's disease. *Genetics (Genetica)*. 2019;55(12):1433–1441 (Russian). <https://doi.org/10.1134/S0016675819120026>
- Гернер ЕА, Назаров ВД, Федорова ТФ, Лапин СВ, Павлова ТА, Новиков СА, Алексеева ТМ, Эмануэль ВЛ, Панина ЕБ. Клинико-лабораторная и молекулярно-генетическая диагностика болезни Вильсона-Коновалова. *Российский неврологический журнал*. 2019;24(3):10–18. <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2019-24-3-10-18>
Gerner EA, Nazarov VD, Fedorova TF, Lapin SV, Pavlova TA, Novikov SA, Alekseeva TM, Emanuel VL, Panina EB. Clinical, laboratory and molecular genetic diagnostics of Wilson–Konovalov disease. *Russian Neurological Journal (Rossiyskiy neurologicheskiy zhurnal)*. 2019;24(3):10–18 (Russian). <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2019-24-3-10-18>
- Bandmann O, Weiss KH, Kaler SG. Wilson's disease and other neurological copper disorders. *The Lancet Neurology*. 2015;14(1):103–113. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70190-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70190-5)
- Wilson DC, Phillips MJ, Cox DW, Roberts EA. Severe hepatic Wilson's disease in preschool-aged children. *Journal of Pediatrics*. 2000;137(5):719–722. <https://doi.org/10.1067/mpd.2000.108569>
- Członkowska A, Rodo M, Gromadzka G. Late onset Wilson's disease: therapeutic implications. *Movement Disorders*. 2008;23(6):896–898. <https://doi.org/10.1002/mds.21985>
- Nilles C, Obadia MA, Sobesky R, Desgranges B, Guillard O, Woimant F, et al. Diagnosis and outcomes of late-onset Wilson's disease: a national registry-based study. *Movement Disorders*. 2023;38:321–332. <https://doi.org/10.1002/mds.29292>
- Yang W, Yang Y, Wang H, Wang J, Zhang S. Clinical and genetic characterization of patients with late onset Wilson's disease. *npj Genomic Medicine*. 2024;9:71. <https://doi.org/10.1038/s41525-024-00459-z>
- Ferenci P, Członkowska A, Merle U, Ferenc S, Gromadzka G, Yurdaydin C, et al. Late-onset Wilson's disease. *Gastroenterology*. 2007;132:1294–1298. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.02.057>
- Полешук ВВ, Федотова ЕЮ, Иванова-Смоленская ИА. Случай гепатолентикулярной дегенерации с дебютом неврологической формы после 45 лет. *Нервные болезни*. 2012;2:40–44
Poleshchuk VV, Fedotova E.Yu., Ivanova-Smolenskaya IA. A case of hepatolenticular degeneration with neurological debut after 45 years. *Diseases of the nervous system (Nervnye bolezni)*. 2012;2:40–44 (Russian).
- Клочева ЕГ, Голдобин ВВ, Александров МВ, Чистова ИВ, Поповская ЯН, Жукова МВ. Поздний дебют болезни Вильсона-Коновалова (клинический случай). *Медицинский алфавит*. 2022;1(32):47–52. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-32-47-52>
Klocheva EG, Goldobin VV, Aleksandrov MV, Chistova IV, Popovskaya Ya.N., Zhukova MV. Late-onset Wilson–Konovalov disease (a clinical case). *Medicinskij Alfavit*. 2022;1(32):47–52 (Russian). <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-32-47-52>
- Dušek P, Smolinski L, Redzia-Ogrodnik B, Golebiowski M, Skowronska M, Poujois A, Laurencin C, Jastrzebska-Kurkowska I, Litwin T, Członkowska A. Semiquantitative scale for assessing brain MRI abnormalities in Wilson disease: a validation study. *Movement Disorders*. 2020;35(6):994–1001. <https://doi.org/10.1002/mds.28018>
- Žigrai M, Vyskočil M, Tóthová A, Vereš P, Bluska P, Valkovič P. Late-onset Wilson's disease. *Frontiers in Medicine (Front. Med.)*. 2020;7:26. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00026>
- Tazin F, Kumar H, Orlang V. Wilson's disease manifestation in late adulthood: a case report and literature review. *Cureus*. 2022;14(9):e29797. <https://doi.org/10.7759/cureus.29797>
- Saibaba J, Gomathy SB, Sugumaran R, Narayan SK. Progressive supranuclear palsy or something more? Unveiling late-onset Wilson's disease. *Annals of Indian Academy of Neurology*. 2025 Dec 6. https://doi.org/10.4103/aian.aian_795_25
- AlDhaleei W, AlAhmad M, Alhosani I. Wilson's disease presenting in late adult life. *Case Reports in Gastroenterology*. 2021;15(1):142–146. <https://doi.org/10.1159/000512422>
- Weitzman E, Pappo O, Weiss P, Frydman M, Haviv-Yadid Y, Ben Ari Z. Late-onset fulminant Wilson's disease: a case report and review of the literature. *World Journal of Gastroenterology*. 2014;20(46):17656–17660. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i46.17656>
- Stapelbroek JM, Bollen CW, Ploos van Amstel JK, van Erpecum KJ, van Hattum J, van den Berg LH, Klomp LW.J., Houwen RH.J. The H1069Q mutation in ATP7B is associated with late and neurologic presentation in Wilson disease: results of a meta-analysis. *Journal of Hepatology*. 2004;41(5):758–763. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2004.07.017>
- Chang IJ, Hahn SH. The genetics of Wilson disease. In: Członkowska A, Schilsky ML. (eds). *Handbook of Clinical Neurology*. Vol. 142, pp. 19–34. Amsterdam: Elsevier; 2017. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63625-6.00003-3>
- Mihaylova V, Todorov T, Jelev H, Kotsev I, Angelova L, Koseva O, Georgiev G, Ganeva R, Cherninkova S, Tankova L, Savov A, Tournev I. Neurological symptoms, genotype-phenotype correlations and ethnic-specific differences in Bulgarian

- patients with Wilson disease. *The Neurologist*. 2012;18(4):184–189. <https://doi.org/10.1097/NRL.0b013e31825cf3b7>
22. Игнатова ТМ, Соловьева ОВ, Арион ЕА, Балашова МС, Розина ТП. Болезнь Вильсона-Коновалова у двух сестер: различия клинического течения болезни, успешная терапия. *Клиническая медицина*. 2016;94(1):70–73. <https://doi.org/10.18821/0023-2149-2016-94-1-70-73> Ignatova TM, Solovyeva OV, Arion EA, Balashova MS, Rozina TP. Wilson–Konovalov disease in two sisters: differences in clinical course, successful therapy. *Clinical Medicine (Klinicheskaya meditsina)*. 2016;94(1):70–73 (Russian). <https://doi.org/10.18821/0023-2149-2016-94-1-70-73>
23. Kluska A, Kulecka M, Litwin T, Dzieżyc K, Balabas A, Piatkowska M, Paziewska A, Dąbrowska M, Mikula M, Kamińska D, Wiernicka A, Socha P, Członkowska A, Ostrowski J. Whole-exome sequencing identifies novel pathogenic variants across the ATP7B gene and some modifiers of Wilson's disease phenotype. *Liver International*. 2019;39(1):177–186. <https://doi.org/10.1111/liv.13967>
24. Merico D, Spickett C, O'Hara M, Kakaradov B, Deshwar AG, Fradkin P, Gandhi S, Gao J, Grant S, Kron K, Schmitges FW, Shalev Z, Sun M, Verby M, Cahill M, Dowling JJ, Fransson J, Wienholds E, Frey BJ. ATP7B variant c.1934T > G p.Met645Arg causes Wilson disease by promoting exon 6 skipping. *npj Genomic Medicine*. 2020;5:16. <https://doi.org/10.1038/s41525-020-0123-6>
25. Svetel M, Kozić D, Stefanova E, Semnic R, Dragasevic N, Kostic VS. Dystonia in Wilson's disease. *Movement Disorders*. 2001;16(4):719–723. <https://doi.org/10.1002/mds.1118>
26. Bandmann O, Weiss KH, Kaler SG. Wilson's disease and other neurological copper disorders. *Lancet Neurology*. 2015;14(1):103–113. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70190-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70190-5)

Поступила 25.02.2026
Принята к печати 25.03.2026