

Гончарова З.А., Лулева С.С., Сенин С.И.

ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет»,
кафедра нервных болезней и нейрохирургии № 1, г. Ростов-на-Дону

ПСЕВДОВИЛЬСОН-КОНОВАЛОВ — ВОЗВРАЩЕНИЕ К ПРИМАТУ КЛИНИЧЕСКОГО ДИАГНОЗА В XXI ВЕКЕ

Резюме

Дрожательная форма болезни Вильсона-Коновалова требует обязательной дифференциальной диагностики с рассеянным склерозом. В статье приведен клинический случай ошибочной постановки диагноза «Болезнь Вильсона-Коновалова» вместо диагноза «Рассеянный склероз» у молодого мужчины.

Ключевые слова: псевдосклероз, болезнь Вильсона Коновалова, рассеянный склероз.

Abstract

Tremor disease Wilson's is demands obligatory differential diagnosis with multiple sclerosis. The article presents a clinical case of mistaken diagnosis, "Wilson's disease" rather than the diagnosis "multiple sclerosis" in young men.

Keywords: pseudo sklerose, Wilson's disease Konovalova, multiple sclerosis.

ГЦД — гепатоцеребральная дистрофия, ЛФК — лечебная физическая культура, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПИТРС — препараты, изменяющие течение рассеянного склероза, РС — рассеянный склероз, ЦСЖ — цереброспинальная жидкость.

Актуальность

Псевдосклероз — так именуют болезнь Вильсона-Коновалова из-за того, что проявления ее на начальном этапе напоминают крупноразмашистый тремор, наблюдающийся при рассеянном склерозе (РС). Русский врач Н.В. Коновалов, по имени которого и названа болезнь, писал в шестидесятых годах XX века: «...в наше время дифференциальный диагноз между псевдосклерозом и РС представляет иногда значительные трудности». Прошло более полувека, появились новые методы диагностики, но «значительные трудности» сохранились. Постановка ошибочного диагноза «рассеянный склероз» вместо диагноза «болезнь Вильсона-Коновалова» — довольно типичный случай [14]. И это легко объяснимо. Врач-невролог, больше сталкивающийся с РС в клинической практике (частота встречаемости от 30 до 70 на 100 000 населения [Андреева Е.А., 2014]), при наблюдении клиники изолированного тремора скорее подумает об этой патологии, нежели о довольно редкой болезни Вильсона-Коновалова (частота встречаемости от 5 до 30 случаев на 1 000 000 населения [21]). Нетипична и менее объяснима обратная ситуация — ошибочная постановка диагноза «болезнь Вильсона-Коновалова» вместо РС. Но и она, как показала современная клиническая практика, имеет место. Несмотря на то, что эти два заболевания настолько различны, что даже

относятся к разным разделам неврологии, в процессе диагностического поиска их нередко принимают одно за другое. Важно своевременно поставить правильный диагноз, т.к. патогенез этих заболеваний, а, следовательно, и лечение, кардинально отличаются.

Историческая справка

«Портрет» болезни Вильсона-Коновалова — гепатоцеребральной дистрофии (ГЦД) — создавался на протяжении почти восьмидесяти лет, причем, не одним автором. К его созданию приложили руку больше десятка мастеров, среди них такие корифеи медицины, как Вестфаль, Штрюмпфель, Вильсон, Альгеймер, Коновалов и другие.

Термин «псевдосклероз» ввел в 1883 году немецкий врач К. Вестфаль, когда описал два случая, в которых заболевание по клинической картине было похоже на РС. В обоих случаях было проведено патологоанатомическое исследование, и так как в центральной нервной системе не были обнаружены очаговые изменения, характерные для РС, то Вестфаль отметил нозологическую самостоятельность обоих случаев. Через 15 лет немецкий врач Штрюмпфель, описывая псевдосклероз, не сомневался в его обособленном положении. Он основывался не только на отрица-

тельных данных патологоанатомического исследования, но и на клинических отличиях псевдосклероза от РС. Так, он указал на своеобразие дрожания при псевдосклерозе. В 1912 и 1914 годах один из основоположников немецкой неврологии Вильсон описал в своих работах клинику и патологическую анатомию прогрессивной лентиккулярной дегенерации и сделал попытку сблизить это заболевание с ранее описанным псевдосклерозом. В тот же период Вильсон связал заболевание с циррозом печени, Флейшер описал роговичное кольцо, а Альцгеймер — изменения глии. В 1921 году Галл предложил название «гепатолентиккулярная дегенерация». Его работы вышли в свет, когда уже сложилось учение о псевдосклерозе, а требование пересмотреть это учение и отказаться от устаревшего и бессодержательного названия «псевдосклероз» было воспринято некоторыми немецкими невропатологами как посягательство на приоритет Вестфала и Штрюмпеля. Любопытно, что сам Штрюмпель, создатель учения о псевдосклерозе, позже настаивал на полном слиянии обоих заболеваний [4].

В 1948 году Юзуама и Денни-Браун обнаружили аминокацидурию, Мандельборт — чрезмерное выделение меди, в 1952 году Шейнберг и Гиттлин — недостаток церулоплазмينا, а в 1960 году В.Н. Коновалов обобщил все данные о болезни [22].

Приоритет описания клинической картины принадлежит Ж. Шарко, который в 1868 году впервые охарактеризовал это заболевание [21]. Сохраняют актуальность и «классические» симптомокомплексы, описанные при РС старыми авторами. Триада Шарко — нистагм, интенционное дрожание и мозжечковая дизартрия. Триада Марбурга — центральные парезы и при этом отсутствие брюшных рефлексов и побледнение височных половин дисков зрительных нервов. Триада Нонне — расстройство координации движений, гиперметрия и мозжечковая дизартрия [17]. В конце XX века было предложено несколько диагностических шкал, в которых достоверный диагноз РС устанавливался только при выполнении требования «диссоциации в месте и времени». Наиболее распространенной шкалой явились критерии Позера. Позже, с развитием нейровизуализационных методик появились критерии Макдональда, в которых большое значение придавалось именно МРТ-диагностике. Ныне же, в 2015 году, мы считаем небезосновательным снова обратиться к проверенному годами клиническому методу, окунуться в атмосферу подробной дифференциальной диагностики отдельных проявлений такого многосимптомного заболевания, как РС.

Этиология, патогенез

Гепатолентиккулярная дегенерация имеет четкий механизм наследования — *аутосомно-рецессивный*.

Болезнь поражает 25% братьев и сестер в семье при клинически здоровых родителях, которые являются носителями аномального гена (аутосомно-рецессивный тип наследования). Заболевают только те индивидуумы, которые унаследовали два мутантных гена, то есть по одному от матери и от отца — гомозиготные носители мутации [13]. Выявлена полная конкордантность по болезни Вильсона-Коновалова у однояйцевых близнецов, что свидетельствует об очень высокой пенетрантности гена ГЦД [Скворцов В.В., Левшина]. Лица, которые от одного из родителей получили мутантный ген, а от другого — нормальный ген, являются гетерозиготными носителями мутации и остаются здоровыми. Открытый недавно ген болезни отвечает за синтез медь-транспортующего белка (АТР7В) [13]. В основе патогенеза лежит, прежде всего, уменьшение в тканях фермента церулоплазмина (медной оксидазы), связывающего медь, что ведет к повышению ее концентрации в сыворотке крови, увеличению экскреции меди с мочой (гиперкупрурия), повышенному отложению ее в органах и тканях, особенно в роговице, в головном мозге, в печени. В результате возникают и прогрессируют дистрофические процессы в печени и головном мозге. Особенно страдают базальные ядра и кора большого мозга, несколько позже поражаются пирамидные пути и мозжечок.

Рассеянный склероз относится к мультифакториальным заболеваниям с *полигенным* механизмом наследования, при котором ближайшие родственники больных занимают промежуточное биомедицинское положение между больными и здоровыми (модель Эдвардса-Фальковера). [4]

Более высокий риск развития РС ассоциируется со следующими факторами: пневмония, перенесенная в возрасте до 7 лет; хронический тонзиллит, перенесенный до начала заболевания РС; аллергические реакции в возрасте от 7 до 15 лет; проживание в возрасте старше 15 лет (до заболевания) в районе 5 км с промышленными предприятиями; контакт с химическими реагентами и металлами в возрасте старше 15 лет (до заболевания); РС у матери; травма головы и позвоночника в возрасте старше 15 лет; преобладание в диете животного жира [12].

Выявлена положительная связь распространенности заболевания с наличием на территории проживания залежей руд, богатых молибденом и свинцом, а также тенденция положительной связи с залежами руд, содержащих цинк [8].

В патогенезе заболевания велико значение состояния иммунной системы. Об этом свидетельствуют, в частности, изменения показателей иммунных реакций в крови и ЦСЖ, наличие в них антител, специфичных к мозговым антигенам, в частности к основному белку миелина, и, наконец, способность

иммуносупрессоров подавлять обострения заболевания [17].

Роль иммунной системы в патогенезе РС подтверждается наличием хронических воспалительных клеток в активных бляшках и существованием связи заболевания со специфическим набором генов основного комплекса гистосовместимости [18].

Особенности клиники

ГЦД начинается с интенционного дрожания конечностей, позднее становящегося значительно выраженным. Далее выявляется скандированная речь, маскообразное лицо, амимия. Согнутое положение и ригор конечностей, контрактуры кистей и стоп. Иногда легкий хорейатический гиперкинез, а также торсионная дистония. Снижение психики, часто с аффективными расстройствами [5]. Весьма характерной особенностью заболевания является «сардоническая» улыбка с втянутыми губами и открытым ртом, которая упоминается еще в описаниях Вильсона. [17] Патогномоничным является наличие кольца Кайзера-Флейшера (аккумуляция желтого, зеленоватого или темно-коричневого пигмента в лимбе роговой оболочки глаза) [5]. Оно выявляется у 95% больных с неврологическими проявлениями [14]. Цирроз печени (вначале бессимптомный), умеренная спленомегалия.

К наиболее типичным симптомам РС относятся: *ретробульбарный неврит*, спастичность и другие симптомы поражения *пирамидного тракта*, *чувствительные* нарушения, нистагм, диплопия, нарушение *мочепускания* и сексуальная дисфункция [19]. Для демиелинизирующего поражения вестибулярного анализатора характерны двусторонний спонтанный нистагм, системное головокружение, нарушение равновесия и другие мозжечковые симптомы, в том числе тремор [6]. За последние годы выполнены работы, в которых показано, что центральный болевой синдром отмечается примерно у трети больных РС [9].

Таким образом, ошибиться при постановке диагноза позволяют схожие проявления: прежде всего — тремор конечностей. Это именно тот высокоамплитудный ритмичный тремор, который трудно классифицировать. Он возникает при движении. Амплитуда колебаний может достигать нескольких сантиметров. Тремор верхних конечностей и туловища появляется в начале произвольного движения и исчезает только при полном расслаблении. При этом активные движения невозможны, иногда пациент вынужден сесть или лечь на руку, чтобы прекратить тремор. Тремор может сочетаться с атаксией, однако ее трудно выявить, т.к. активные движения затруднены из-за дрожания. Такой крупноразмашистый тре-

мор действия, или кинетический тремор, возникает при болезни Вильсона-Коновалова, РС, сосудистых и других заболеваниях, вызывающих поражение зубчато-красноядерно-таламического пути, как правило, на уровне среднего мозга. Этот вид тремора не совсем точно назван «рубральным тремором» [23].

Важно обратить внимание на динамику клинических симптомов. Течение РС в подавляющем большинстве случаев (75–85%) ремиттирующее, при болезни Вильсона-Коновалова течение болезни, как правило, прогрессирующее, но на начальных этапах проявления могут быть непостоянны, что создает ложное впечатление ремиссий. Это еще один подводный камень.

Возможности диагностики

КЛИНИЧЕСКИЙ МЕТОД.

При ГЦД важное место занимает сбор родословной, консультация генетика. Чувствительность генетического теста (U.Merle с соавт, 2007) не стопроцентна. В 15% тест не выявляет мутаций, в 29% — выявляет мутацию в одной хромосоме, в 57% — в двух хромосомах. Для РС особое значение имеет сбор анамнеза заболевания, распознавание первых, мало беспокоящих симптомов.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА.

Лабораторная диагностика ГЦД в обязательном порядке включает определение концентрации церулоплазмينا сыворотки. Достоверное снижение этого показателя (менее 20 мг/дл) при наличии кольца Кайзера-Флейшера позволяет без дополнительных данных установить окончательный диагноз ГЦД (Алгоритм ведения больных с подозрение на болезнь Вильсона-Коновалова по В.Т.Ивашкину с соавт., 2002). Однако причинами транзиторной гиперурикурии могут быть патология печени (цирроз, гепатит), а также употребление пищи, богатой медью.

Наиболее доказательным подтверждением наличия РС является наличие олигоклональных антител к белкам миелина в ликворе. Данное исследование проводится в сложных случаях, когда диагноз РС стоит под сомнением.

ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА.

При ГЦД на МРТ головного мозга видны очаги пониженной плотности в области базальных ганглиев (хвостатое ядро, скорлупа и бледный шар), в таламусе, в области зубчатых ядер и коры мозжечка. ПЭТ головного мозга показывает снижение метаболизма глюкозы в области мозжечка, полосатого тела, коры и таламуса [2].

МРТ очень информативна при РС. При данном заболевании выявляют очаги повышенной плотности,

которые при поражении головного мозга являются множественными, расположены асимметрично, обычно перивентрикулярно в глубинном белом веществе, в мозолистом теле, стволе (чаще мост и ножки мозга), мозжечке [20].

Дифференциальная диагностика

При дрожательной форме ГЦД важнейшее значение имеет дифференциальная диагностика болезни с РС [16].

К вопросу дифференциальной диагностики ГЦД и РС обращался еще Штрюмпель. Так он указал на своеобразие дрожания при псевдосклерозе. Он назвал его осцилляторным, ритмическим, в отличие от неритмического, интенционного дрожания, характерного для РС. Он установил, что псевдосклеротическое дрожание тесно связано с сохранением определенного положения части тела, т.е. появляется и усиливается при статических условиях, тогда как интенционное дрожание в случаях РС возникает в связи с движением конечности и поэтому может быть названо локомоторным. Наконец, Штрюмпель обратил внимание на большую амплитуду псевдосклеротического дрожания, его распространенность, и преимущественное участие в нем ближайших к туловищу суставов конечностей [4].

В современной медицинской литературе можно встретить описание одного и того же вида тремора действия, который якобы наблюдается при ГЦД, РС и других неврологических заболеваниях (Виктор М., Ропшер А.Х.). Но некоторые авторы дифференцируют эти виды тремора. В частности М.М. Одинак и Д.Е. Дыскин в своем учебнике «Клиническая диагностика в неврологии» относят их к разным группам. Они указывают, что для РС характерен *кинетический* тремор. «Данный вид дрожания возникает при любом движении конечности. Если дрожание возникает и усиливается в конце целенаправленного движения (при приближении к цели), это интенционный кинетический тремор. Интенционный тремор характеризуется различной амплитудой, выявляется при выполнении пальце-носовой, пяточно-коленной, других координаторных проб и особенно демонстративен в конце двигательного акта, в момент достижения цели движения» [26].

При ГЦД наблюдается либо осцилляторный, либо постуральный тремор (частный его вариант).

Осцилляторный тремор. Амплитуда тремора весьма значительна, гиперкинез имеет характер «порхающих крыльев птицы», частота 3–4 в секунду. Сначала осцилляторное движение появляется в руках, затем распространяется на туловище, диафрагму, речевую мускулатуру. Тремору сопутствуют повышение

мышечного тонуса, а также другие признаки, свойственные болезни Вестфал-Вильсона-Коновалова. *Постуральный тремор.* Появляется при удержании конечности в определенной позе. При этом он часто сохраняется и даже усиливается при движении и, таким образом, имеет смешанный постурально-кинетический характер. Частным вариантом постурального тремора является крупноразмашистый тремор «порхающих крыльев птицы», возникающий при удержании разведенных рук в горизонтальном положении. Такой вид дрожания характерен для ГЦД [25].

Тремор «порхающий» (астериксис, флеллинг-тремор) трудно спутать с другими видами тремора. Он проявляется, прежде всего, внезапными неритмичными «порхающими» движениями в лучезапястных и реже голеностопных суставах. Обычно сначала возникает нерегулярное дрожание пальцев, возможны и вращательные движения кистей, стоп. Через некоторое время появляются быстрые по темпу сгибательно-разгибательные движения в лучезапястных и голеностопных суставах в связи с изменчивостью постурального тонуса (вслед за сгибанием кистей и стоп следует толчкообразный переход их в положение разгибания). Гиперкинез наблюдается несинхронно с обеих сторон.

Современная медицина при широких возможностях лабораторного и инструментального методов исследования не должна умалять значения клинического метода. Так, практика показала, что данные лабораторного анализа могут ввести в заблуждение. Если врач наблюдает повышение меди в моче у пациента с крупноразмашистым тремором — это еще не достаточное условие для постановки диагноза «болезнь Вильсона-Коновалова». Повышение меди в моче может быть однократным.

Необходимо обратить внимание на характер дрожания, наличие кольца Кайзера-Флейшера, определить концентрацию церулоплазмينا в крови, сделать МРТ головного мозга.

Современное лечение

Основой лечения болезни Вильсона-Коновалова является молочно-растительная диета с исключением продуктов, богатых медью, а также проведение медь-элиминирующей терапии [21]. Актуально проведение гепатопротективной, антиоксидантной, витаминотерапии.

Лечение в период обострения РС заключается в проведении пульс-терапии глюкокортикостероидами, проведении плазмафереза. Базисная терапия включает в себя антиоксидантные, ноотропные, нейрометаболические препараты, витамины. В случаях неэф-

фективности вышеизложенного показано введение цитостатиков.

В последние десятилетия во всем мире внедряется и уже накоплен опыт лечения РС иммуномодулирующими препаратами, воздействующими на его патогенез, предупреждающими обострения и прогрессирование болезни и изменяющими его течение. Во всех исследованиях отмечается положительный эффект в отношении уменьшения частоты обострений в среднем на 30 %, замедления прогрессирования, а также снижение степени инвалидизации уже в первые года терапии [7].

Важной составляющей является симптоматическое лечение. Основой лечения спастичности должно являться проведение ЛФК, массажа и физиотерапии. Лечение тремора при РС малоэффективно. Способы устранения боли зависят от характера болевого синдрома. При лечении депрессии наиболее предпочтительно сочетание лекарственной и психотерапии [19]. Необходимо назначать препараты, улучшающие качество мочеиспускания, устраняя дизурические расстройства [3].

Прогноз

Без лечения ПЦД имеет неуклонно прогрессирующее течение с неизбежным фатальным исходом через 2–15 лет от дебюта симптомов. На фоне современных возможностей терапии наблюдается значительный патоморфоз болезни, вплоть до полного исчезновения симптоматики при раннем назначении медьэлиминирующих препаратов. [16] Чем быстрее начато лечение (особенно до появления симптомов поражения нервной системы), тем вероятнее развитие полной ремиссии болезни [25].

Относительно благоприятный прогноз характерен для классических случаев РС с ремиттирующим течением, проявившихся в возрасте у людей старше 40 лет, при дебюте с чувствительных нарушений. Неблагоприятным для прогноза считаются молодой возраст, мужской пол, начало заболевания с двигательных нарушений, полисистемное начало, первично-прогрессирующее течение [17]. Улучшается прогноз при использовании современных методов терапии (ПИТРС).

Клинический случай

Пациент Б. с 2010 г. отмечал дрожь в правой руке, но сначала не обращал на нее внимания. В течение года дрожь усилилась, присоединился тремор туловища и головы. За медицинской помощью не обращался, не обследовался, не лечился. В течение 2012 года тремор приобрел крупноразмашистый характер,

появилось затруднение при самообслуживании, снижение памяти и внимания, агрессия и раздражительность. В 2013 году (со слов) получил черепно-мозговую травму. Обратился в центральную районную больницу по месту жительства, где объективно было отмечено следующее: подкорковый синдром, хореоформный синдром, астеноневротический синдром, нарушение высших корковых функций. На основании вышеизложенного был поставлен диагноз «посттравматическая энцефалопатия II стадии». Пациент Б. прошел двухнедельный курс стационарного лечения (антиоксидантная, ноотропная, сосудистая терапия) без значимого эффекта. В общих анализах мочи и крови отклонений выявлено не было, однако в биохимическом анализе настораживал показатель прямого билирубина. Он составлял 33 ммоль/л при норме до 15,4 ммоль/л. Непрямой билирубин оставался в пределах возрастной нормы — 4 ммоль/л (N=5,1 ммоль/л). Рентгенограмма позволила выявить остеохондроз шейного отдела позвоночника. Выполнена МРТ головного мозга, заключение следующее: «МР-признаки рассеянного склероза. Образование гипофиза. Увеличение в размерах хиазмы. Возможно поражение демиелинизирующего характера». Однако, прогрессивное течение, локализация очагов в подкорковых ганглиях, повышенная концентрация билирубина в крови, дебют и длительное сохранение изолированного тремора, имевшие место в данном клиническом случае, не являются характерными для рассеянного склероза. Поэтому пациенту поставили предварительный диагноз «Дегенеративное заболевание ЦНС». Для уточнения диагноза была определена концентрации меди в моче (6,3 мкмоль/л при норме <0,9). После этого диагноз стал звучать так: «Гепатолентикулярная дегенерация, дрожатель-но-ригидная форма. Сопутствующий: Демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы (радиологически изолированный синдром)». Необходимо отметить, что однократное повышение концентрации меди в моче не является патогномичным признаком болезни Вильсона-Коновалова. Причиной транзиторной гиперурикурии могут быть употребление пищи, богатой медью, вирусный и билиарный цирроз, алкогольный гепатит. На фоне приема купренила (патогенетическая терапия гепатоцеребральной дистрофии) в течение 8 месяцев динамика отрицательна: резкое ухудшение состояния в виде нарастания дрожания, снижения зрения и слуха на правое ухо. Кроме того был отмечен эпизод потери сознания. При повторном исследовании мочи уровень меди в пределах нормы. МРТ вновь говорит о демиелинизирующем процессе. В мае 2014 года пациент обращается в клинику РостГМУ. К этому моменту у него наблюдается выраженный атактический синдром, умеренный нижний парапарез, ретробульбарный неврит, нарушение тазовых функций по центральному типу (императивные позывы). Снова проведено полное обследование пациента. Уровень церулоплазмينا составил 0,225 ммоль/л (при нор-

ме от 0,2 до 0,6 ммоль/л), отсутствовали структурные изменения печени по данным ультразвукового исследования, был нормальный уровень печеночных ферментов (АЛТ=46 Ед/л, АСТ=32 Ед/л). Генетическое исследование не выявило мутаций гена АТР7В, ответственных за болезнь Вильсона-Коновалова. Повышение уровня меди в моче было однократным. Кольца Кайзера-Флейшера при офтальмологическом исследовании не были обнаружены. Известно, что частота встречаемости данного симптома достигает 90% при наличии неврологических нарушений у больных гепатоцеребральной дистрофией. Отмечено отсутствие эффекта от приема купренила, положительный эффект пульс-терапии. Вышеприведенные данные позволили исключить болезнь Вильсона-Коновалова. Проанализировав историю болезни пациента Б., можно предположить, что именно явилось причиной несвоевременной постановки правильного диагноза. К объективным причинам, несомненно, можно отнести нетипичный дебют (нарушение координации в руке наблюдается в 4% случаев по данным S.Beet J.Kesselring), нетипичный ведущий синдром (подкорковый), тип течения (прогрессирующий тип с обострениями — 6%), позднее обращение к врачу (через 2 года после начала заболевания). Субъективным причиной можно назвать несоблюдение стандарта исследования при подзрении на ГЦД (он включает в себя обязательное офтальмологическое исследование для выявления колец Кайзера-Флейшера).

В течение полугода после постановки правильного диагноза обострений рассеянного склероза не отмечалось, в октябре 2014 года, затем в апреле 2015 года пациент прошел курс стационарного лечения в клинике РостГМУ.

Вывод

На современном этапе, несмотря на развитие новейших методов диагностики, нередко диагностические ошибки.

Приоритетным в постановке диагноза является клинический метод.

При течении заболевания, отличающемся от типичного, отсутствии эффекта от патогенетической терапии необходимо повторное обследование, пересмотр диагноза.

Ⓐ

Список литературы

1. Лобзин С.В., Головкин В.И. с соавт. Ассоциированный рассеянный склероз. // Клинический случай. 2014. Том 6. № 3. С.99–101.
2. Черникова В.В., Круглова О.В., с соавт. Клинический полиморфизм болезни Вильсона-Коновалова. // Управление качеством медицинской помощи. 2012. № 1. С.20–23.
3. Гайтукаева Х.М., Шевченко П.П., Пажигова З.Б. Расстройства функций тазовых органов при рассеянном склерозе. // Материалы конференции «Успехи современного естествознания». 2014. № 6.
4. Коновалов Н.В. Гепатоцеребральная дистрофия. Москва. Мед-ГИЗ. 1960.
5. Самойлов В.И. Синдромологическая диагностика заболеваний нервной системы. Санкт-Петербург. «СпецЛит». 1998.
6. Кириченко И.М., Дайхес Н.А. с соавт. Нарушение вестибулярной функции у больных рассеянным склерозом. // Российская оториноларингология. Медицинский научно-практический журнал. 2011. № 6 (55). С.63–69.
7. Карнаух В.Н., Луговцова Ю.А., Барабаш И.А. Опыт лечения рассеянного склероза иммуномодулирующими препаратами. // Неврология и психиатрия. 2011. № 2. С.53–55.
8. Ельчанинова С.А., Смагина И.В. с соавт. Связь распространенности рассеянного склероза с экологическими особенностями территорий Алтайского края. // Известия. Журнал теоретических и прикладных исследований Алтайского государственного университета. 2011. № 3–2. С.15–18.
9. Чурюканов М.В., Алексеев В.В. с соавт. Психологические особенности пациентов с центральным болевым синдромом при рассеянном склерозе. // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2011. № 2. С.42–45.
10. Крупин В.Н., Белова А.Н. Нейрогенный мочевого пузыря и рассеянный склероз. // СМТ. 2011. № 4. С.126–134.
11. Штульман Д.Р., Левин О.С. Нервные болезни. Москва. «Медицина». 2000.
12. Гончарова З.А. Клинико-эпидемиологическая характеристика рассеянного склероза (проспективное 20-летнее исследование). Автореферат диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Иваново. 2013. С30–31.
13. Иванова- Смоленская И.А. Болезнь Вильсона- Коновалова // Нервы 2006. № 4. С.13–14.
14. Сенин С.И., Лунева С.С. «Псевдовильсон-Коновалов (К вопросу о сложностях диагностики рассеянного склероза)». 2014.
15. Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А. Дрожательные гиперкинезы. Руководство для врачей. Москва. «Атмосфера». 2011.
16. Никифоров А.С., Коновалов А.Н., Гусев Е.И. Клиническая неврология. Том II. М. Медицина 2002. С.252.
17. Гинсберг Л. Неврология для врачей общей практики. Москва. БИНОМ. Лаборатория знаний. 2013. С.235
18. Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н. Рассеянный склероз. Москва. «МЕДпресс информ». 2010.
19. Гимранов Р.Ф. с соавт. Диагностика заболеваний нервной системы. Москва. Изд-во РУДН. 2003.
20. Болезни нервной системы. Том II. Под ред. Яхно Н.Н. Москва. «Медицина». 2007.
21. Горбач И.Н. Энциклопедический справочник невролога. Минск. Издательский центр «ЭкономПРЕСС». 2005.
22. Виктор М., Роппер А.Х. Руководство по неврологии по Адамсу и Виктору. «МИА» 2006.
23. Маркус Э.М., Джекобсон С. Интегративная неврология. «Научный мир». 2008.
24. Чухловина М.Л., Улицкий Л.А. Неврология. «Питер». 2008.
25. Одинак М.М., Дыскин Д.Е. Клиническая диагностика в неврологии. Санкт-Петербург. СпецЛит. 2007.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.