

## СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2008

УДК 616.1:616.153+616.831

### **Болезнь Вильсона–Коновалова в кардиологической практике: обзор литературы и клиническое наблюдение**

*Е. И. Безрукова, М. В. Григорян, Г. Е. Чеботарева, Е. З. Голухова*

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева  
(дир. – академик РАМН Л. А. Бокерия) РАМН, Москва

Болезнь Вильсона–Коновалова (БВК) – относительно редкое аутосомно-рецессивное наследственное заболевание, связанное с мутацией гена медьтранспортирующей АТФазы. Проявляется главным образом поражением печени и центральной нервной системы. Разработано патогенетическое лечение (медь-элиминирующие препараты), позволяющее увеличить продолжительность жизни больных до средних показателей в популяции.

Рассмотрен клинический случай сочетания БВК с врожденным пороком сердца у пациентки 13 лет. При решении вопроса о способе коррекции порока сердца изучен хирургический риск у пациентов с заболеваниями печени, в том числе в кардиохирургии, а также особенности ведения больных с БВК при операциях на сердце.

*Ключевые слова:* заболевания печени, транспорт меди, гепатолентикулярная дегенерация, врожденные пороки сердца.

Болезнь Вильсона–Коновалова (БВК, гепатолентикулярная дегенерация, гепатocereбральная дистрофия) представляет собой генетически обусловленное нарушение метаболизма меди в печени, ведущее к снижению ее экскреции в желчь и избыточному накоплению в печени, головном мозге, почках, глазах и других органах-мишенях, приводя к их повреждению [1].

Впервые семейное заболевание, характеризующееся «прогрессирующей лентикулярной дегенерацией» в сочетании с циррозом печени, было описано в 1912 г. неврологом S. A. K. Wilson, работавшим в Великобритании [2]. Большой вклад в изучение этого заболевания сделал отечественный невролог, академик АМН СССР Н. В. Коновалов [3].

Исследования, проведенные на животных и людях, показали, что медь необходима для работы ряда ферментов, формирования костной ткани и развития мозга,

участвует в механизмах защиты организма, процессе созревания клеток крови, а также в транспорте железа, метаболизме холестерина и глюкозы [4].

БВК является относительно редким аутосомно-рецессивным заболеванием, его распространенность составляет 1:30 000–100 000. Ген АТР7В, мутации в котором приводят к возникновению БВК, расположен на 13-й хромосоме и кодирует медьтранспортирующую АТФазу – главный регулятор транспорта меди в организме. Экспрессируется данный ген главным образом в печени, почках и плаценте [5].

Печень отвечает за хранение и экскрецию меди с желчью и поэтому является центральным органом, определяющим гомеостаз меди. Медьтранспортирующая АТФаза7В располагается в комплексе Гольджи гепатоцитов. Однако при повышении концентрации меди в цитоплазме АТФаза7В перемещается из комплекса

Гольджи в цитоплазматические везикулы, в которых с ее помощью накапливается избыток меди и затем экскретируется в желчь. При снижении концентрации меди в цитоплазме гепатоцитов медьтранспортирующая АТФаза возвращается в комплекс Гольджи, где основной ее функцией является включение атомов меди в апоцерулоплазмин с последующей секрецией церулоплазмينا в кровь. В норме 95% меди в плазме находится в связанном с церулоплазмином виде.

В Европейском регионе наиболее распространенной мутацией, приводящей к развитию БВК, является замена гистидина на глутамат (H1069Q). Мутации в гене медьтранспортирующей АТФазы, а всего их насчитывают около трехсот, приводят к нарушению внутриклеточного транспорта меди [5].

При этом, с одной стороны, нарушается включение меди в апоцерулоплазмин, и в кровь секретируется коротко живущий апопротеин [6], с другой — отмечается снижение экскреции меди с желчью и постепенное накопление ее в гепатоцитах.

Избыточное содержание меди в клетке вызывает образование свободных радикалов, которые истощают клеточные запасы глутатиона и вызывают окисление липидов, ферментов и белков цитоскелета клетки, что приводит к повреждению структур гепатоцитов, их некрозу и развитию фиброза. При этом происходит высвобождение накопленной в клетках печени меди в кровь с повышением концентрации свободной (то есть не связанной с церулоплазмином) меди в сыворотке, а следовательно, и к повышению суточной экскреции ее с мочой. В дальнейшем увеличение концентрации свободной меди в сыворотке приводит к ее накоплению в органах-мишенях, а также может вызывать гемолиз эритроцитов [7].

Клинические проявления БВК варьируются в широких пределах. Обобщая, можно сказать, что первым проявлением БВК может стать острое поражение пече-

ни, сопровождающееся гемолизом или без такового. В остальных случаях характерной является клиника хронического поражения печени и/или центральной нервной системы (ЦНС). Первые клинические проявления БВК чаще отмечаются в возрасте от 5 до 35 лет. При этом пациенты с неврологическими симптомами обычно старше тех, у кого заболевание проявляется главным образом поражением печени.

Поражение печени при БВК может протекать в виде фульминантной печеночной недостаточности, острого гепатита, хронического гепатита, цирроза печени, бессимптомной гипертрансаминаземии, бессимптомной гепатоспленомегалии. Поражение ЦНС характеризуется двигательными нарушениями, чувствительная сфера при этом не страдает. Выявляют следующие симптомы: тремор, мышечную дистонию, дизартрию, судороги, ригидность. Наблюдаются бессонница, мигрень. Возможны психические расстройства с возникновением депрессий, неврозов, психозов и признаками изменения личности.

Отложение меди в роговице приводит к характерной кольцевидной ее пигментации — кольцо Кайзера—Флейшера (Kayser—Fleischer). В хрусталике отложение меди способствует развитию катаракты, при этом помутнение имеет форму подсолнуха. Оба эти симптома обратимы на фоне адекватной медикаментозной терапии или после трансплантации печени. Обычно для выявления кольца Кайзера—Флейшера необходимо исследование глаз с помощью щелевой лампы (рис. 1).

К гематологическим нарушениям относят: гемолиз различной степени выраженности вплоть до гемолитических кризов, анемию, тромбоцитопению, лейкоцитопению, нарушения со стороны свертывающей системы крови.

Поражение почек может проявляться дисфункцией канальцев (аминоацидурия), развитием нефролитиаза. Нередко выявляются нарушения со стороны эндокринной системы (гипопаратиреозидизм,



Рис. 1. Кольцо Кайзера–Флейшера (исследование глаза с помощью щелевой лампы).

нарушения менструального цикла, бесплодие, повторные выкидыши), органов пищеварения (панкреатит), костно-мышечной системы (ранний остеопороз, спонтанные переломы, дегенеративные заболевания суставов) [1, 5, 8].

Диагностика БВК основывается на комплексной оценке клинических данных, результатов лабораторных и инструментальных методов исследования. Важным диагностическим признаком является кольцо Кайзера–Флейшера, представляющее собой отложение меди на внутренней поверхности роговицы. Вначале медь откладывается в области верхнего полюса роговицы, затем нижнего, в последующем кольцо замыкается с боковых сторон роговицы. Однако данный симптом может обнаруживаться и при других хронических заболеваниях печени.

Следующим этапом диагностики является определение уровня церулоплазмينا сыворотки и исследование обмена меди.

Диагностически значимыми являются уровень сывороточного церулоплазмينا менее 20 мг/дл, экскреция меди с мочой более 100 мкг/сут, а также уровень свободной меди в сыворотке крови более 25 мкг/дл [5, 8].

«Золотым стандартом» диагностики БВК считается количественное определение содержания меди в ткани печени. Содержание 250 мкг и более меди в 1 г сухого

вещества печени остается одним из наиболее надежных критериев диагностики БВК.

Разработаны методы ДНК-диагностики, что особенно важно для раннего выявления БВК среди ближайших родственников пациента.

Дополнительную информацию можно получить с помощью методов компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, а также при гистологическом исследовании биопсийного материала печени.

Лечение пациентов с БВК включает рекомендации по диете, целью которой является ограничение употребления богатых медью продуктов (печени, шоколада, орехов, грибов, ракообразных). Вегетарианская диета содержит на 25% меньше меди, чем обычная, и в ряде случаев может рассматриваться как адекватная поддерживающая терапия [5,9].

Медикаментозная терапия БВК основана на использовании веществ, образующих хелатные комплексы с медью, что способствует усилению ее экскреции почками. До сих пор не существует единого мнения относительно оптимальной терапевтической схемы лечения.

Несмотря на большое число побочных эффектов, препаратом выбора остается Д-пеницилламин (ДПА, купренил). В начале лечения препарат назначают в дозе 1000–1500 мг в сутки в 2–4 приема за час до или через 2 ч после еды (для детей – 20 мг/кг в сутки). Вторым распространенным подходом является начало лечения с более низких доз ДПА (250–500 мг в сутки) с последующим постепенным увеличением дозы, что может улучшить переносимость препарата. Поддерживающая доза для взрослых в среднем составляет 750–1000 мг в сутки. На фоне приема ДПА необходимо регулярно контролировать общепринятые лабораторные показатели и содержание белка в моче. Развитие побочных эффектов отмечается приближи-

тельно в 10–20% случаев и может потребовать отмены препарата. Важно помнить, что при использовании ДПА развивается дефицит витамина В<sub>6</sub>, в связи с чем необходимо назначение пиридоксина в процессе лечения.

Альтернативным препаратом является триентин, который помимо увеличения экскреции меди с мочой, снижает ее всасывание в кишечнике. При этом отмечено, что триентин дает меньше побочных эффектов, чем ДПА. Начальная доза препарата для взрослых составляет 1200–1800 мг в сутки в 2–3 приема. Поддерживающая – 900–1200 мг в сутки.

Препараты цинка, уменьшающие абсорбцию меди в кишечнике, используются главным образом в качестве поддерживающей терапии после начальной терапии ДПА или триентином. Для взрослых пациентов суточная доза составляет 150 мг элементарного цинка, ее делят на три приема [5, 8].

В случаях фульминантного течения БВК, при развитии тяжелой печеночной недостаточности на фоне неэффективности медикаментозной терапии единственным способом спасти жизнь больного является пересадка печени. Поскольку дефектный ген при БВК экспрессируется главным образом в гепатоцитах, пересадка печени позволяет фактически устранить генетический дефект обмена меди и может приводить к значимому клиническому улучшению; исключением являются пациенты с выраженными и длительно существующими неврологическими нарушениями [1, 5].

Говоря о прогнозе в целом, необходимо отметить, что до появления патогенетической терапии ДПА пациенты с БВК погибали в молодом возрасте от фульминантной печеночной недостаточности, цирроза печени или прогрессирующего поражения ЦНС. В настоящее время летальность в этой группе пациентов остается высокой, что объясняется малой информированностью врачей о заболевании, поздней диагно-

стикой и, как следствие, несвоевременным началом или отсутствием патогенетической терапии. При этом продолжительность жизни пациентов с БВК, постоянно принимающих медьэлиминирующие препараты, не отличается от продолжительности жизни в популяции в целом [1].

***В качестве клинического примера приводим историю болезни пациентки Л., 13 лет, страдающей болезнью Вильсона–Коновалова, которая поступила в НИЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН для коррекции врожденного порока сердца.***

Больная Л., 1994 г. рождения, поступила с жалобами на утомляемость при чрезмерных физических нагрузках, частые головные боли. В апреле 2004 г. после перенесенной ангины, в ходе обследования по месту жительства выявлен врожденный порок сердца – дефект межпредсердной перегородки (ДМПП). Спустя 2 мес пациентка была госпитализирована по поводу пищевой токсикоинфекции. При обследовании выявлены гепатомегалия и повышение уровня печеночных ферментов, что послужило основанием для направления ребенка в НИИ детской гастроэнтерологии, где после тщательного обследования обнаружено повышенное содержание меди в моче (160 мкг/сут) и снижение содержания церулоплазмينا в сыворотке крови (0,23 г/л). Эти данные позволили поставить диагноз «гепатоцеребральная дистрофия (болезнь Вильсона–Коновалова), абдоминальная форма», который был подтвержден при исследовании ДНК методом SSCP-анализа. На фоне проводимой патогенетической терапии отмечался регресс симптоматики: уменьшение размеров печени и уровня печеночных трансаминаз, а также нормализация содержания церулоплазмينا в крови и экскреции меди с мочой. В связи с достижением ремиссии больной было рекомендовано оперативное лечение врожденного порока сердца.

До настоящего времени пациентка находится под динамическим наблюдением



в НИИ детской гастроэнтерологии, соблюдает диету, постоянно принимает: купренил по 125 мг 2 раза в сутки, цинктерал по 200 мг 2 раза в сутки в течение 2 недель каждого месяца (не совмещая с купренилом), витамин В<sub>6</sub> по 10 мг 2 раза в сутки по 2 недели каждого месяца (на фоне приема купренила).

*Объективный статус при поступлении в НИССХ им. А. Н. Бакулева РАМН.* Состояние удовлетворительное. Нормостеническое телосложение, рост – 156 см, масса тела – 43 кг. Кожные покровы бледно-розовой окраски. Кожа сухая. Подкожная клетчатка развита слабо. Отеков нет. В легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы. Частота дыхания – 17 в 1 мин. Тоны сердца ясные, ритмичные, выслушивается систолический шум с эпицентром во II межреберье слева от грудины. Частота сердечных сокращений (ЧСС) 100 уд/мин. АД 100/60 мм рт. ст. Печень пальпируется на 3 см ниже реберной дуги; пальпация

безболезненная, поверхность гладкая, край закруглен.

*Данные инструментальных методов обследования.*

*ЭКГ:* Ритм синусовый, правильный. ЧСС – 100 уд/мин. Положение электрической оси сердца нормальное.  $PQ$  – 0,1 с,  $QRS$  – 0,08 с,  $QT$  – 0,36 с. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса. Объемная перегрузка правых отделов (рис. 2).

*ЭхоКГ:* КСР – 2,3 см, КДР – 3,7 см, ФВ ЛЖ – 69%, ЛП – 2,9 см. Митральный клапан структурно не изменен. ФК МК – 25 мм. Аорта – дуга и перешеек не изменены. Восходящая аорта – 25 мм. Аортальный клапан трехстворчатый, створки тонкие подвижные, кровоток не изменен, ФК – 19 мм. Правый желудочек и правое предсердие умеренно увеличены. Трикуспидальный клапан (ТК) – створки тонкие, подвижные. Недостаточность ТК 1–1,5 (+). ФК ТК – 30 мм, расчетное давление в правом желудочке 40 мм рт. ст. Легочная

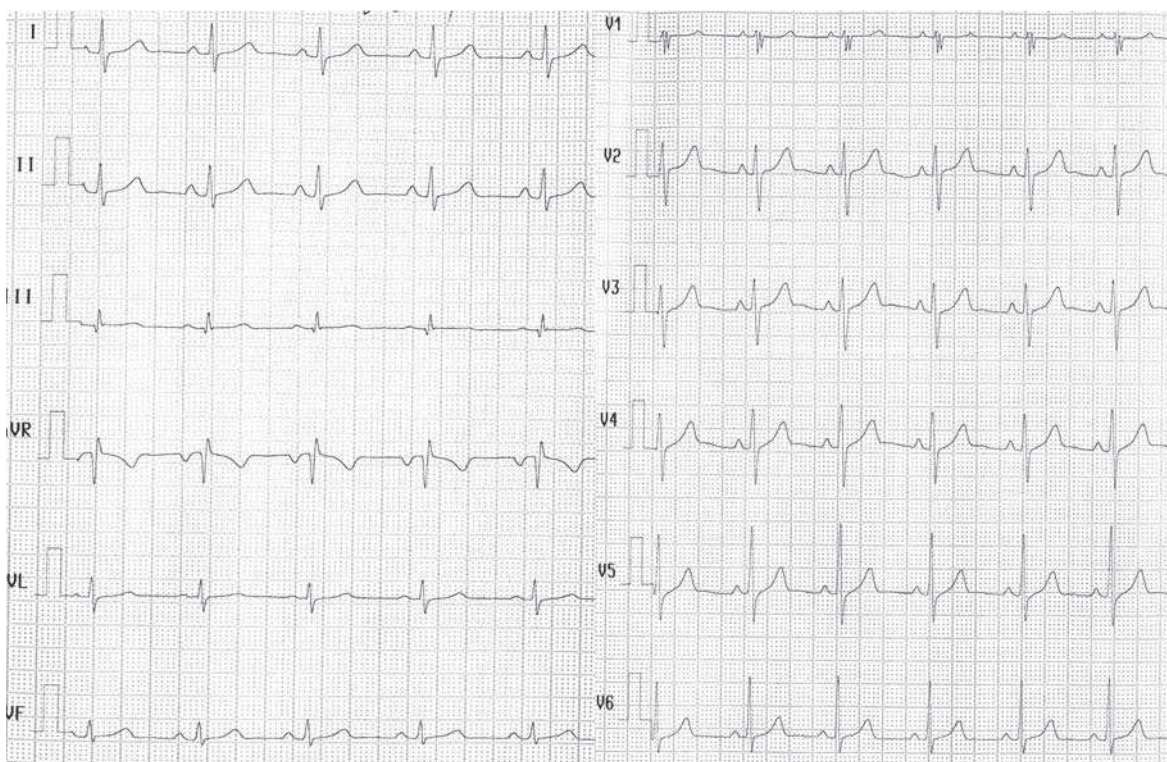


Рис. 2. ЭКГ пациентки Л. с дефектом межпредсердной перегородки: признаки неполной блокады правой ножки пучка Гиса и перегрузки правых отделов сердца.

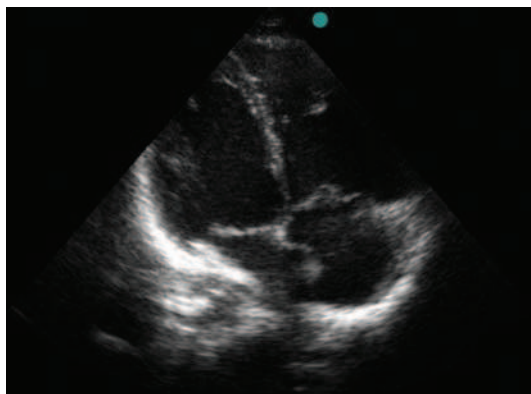


Рис. 3. ЭхоКГ пациентки Л.: вторичный дефект межпредсердной перегородки в аневризме.

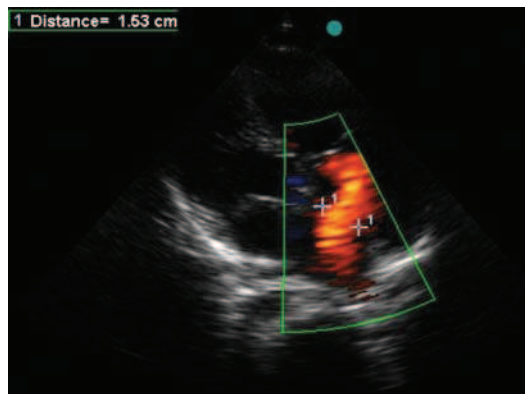


Рис. 4. ЭхоКГ пациентки Л. Цветное доплеровское картирование: сброс крови из левого предсердия в правое.

артерия умеренно расширена. Клапан легочной артерии — створки тонкие, подвижные, ФК — 28 мм, регургитация минимальная. Межжелудочковая перегородка — сглаженное движение, интактна. Межпредсердная перегородка (МПП) — лоцируется дефект в аневризме МПП диаметром 15 мм (рис. 3). Аортальный край — 2 мм. Заключение: Вторичный дефект межпредсердной перегородки (ДМПП). Аневризма МПП. Объемная перегрузка правых отделов. Умеренная легочная гипертензия.

*Рентгенография органов грудной клетки:* воспалительных и очаговых изменений в легких не выявлено. Плевральные синусы свободны. Легочный рисунок усилен по сосудистому руслу. Легочная гипертензия. Корни легких малоструктурны. Сердце расположено нормально, размеры не увеличены, КТИ 40%. Сосудистый пучок не изменен. Дуга легочной артерии умеренно выбухает. Аорта без особенностей. Верхняя полая вена не расширена. Диафрагма без особенностей.

*УЗИ органов брюшной полости:* печень не увеличена, паренхима ее умеренно уплотнена, распределение эхосигнала диффузно неравномерное. Умеренно выражены явления перипортального фиброза. Ткань поджелудочной железы с явлениями фиброзирования (интрапанкреатическая система протоков). Почки имеют неровный кон-

тур, паренхима низкой эхоплотности с сохраненной кортико-медуллярной дифференцировкой, мелкими (точечными) одиночными очагами фиброкальциноза. Сосудистый рисунок паренхимы не изменен, гемодинамические показатели в пределах нормальных значений.

*Данные лабораторных методов исследования.*

*Общий анализ крови:* гемоглобин — 120 г/л; эритроциты —  $4,2 \times 10^{12}$ /л; гематокрит — 0,35; тромбоциты —  $322 \times 10^9$ /л; лейкоциты —  $6,72 \times 10^9$ /л, сегментоядерные нейтрофилы — 31%; палочкоядерные — 8%; эозинофилы — 2%; базофилы — 1%; лимфоциты — 47%.

*Биохимический анализ крови:* натрий — 145,2 ммоль/л (норма — 135–145); калий — 4,57 ммоль/л (норма — 3,10–5,10); мочевины — 1,5 ммоль/л (норма — 1,7–5,80); креатинин — 49 мкмоль/л (норма — 44–88); глюкоза — 4,79 ммоль/л (норма — 3,9–5,8); общий белок — 70 г/л (норма 60–80); альбумин — 38 г/л (норма — 35–50); билирубин общий — 13,5 мкмоль/л (норма — 5,13–20,52); билирубин непрямой — 11,53 мкмоль/л; билирубин прямой — 1,0 мкмоль/л (норма 0–3,4); АСТ — 45 МЕ/л (норма 10–40); АЛТ — 54 МЕ/л (норма 10–43); ЩФ — 260 МЕ/л (норма 107–190).

*Креатинин суточной мочи* — 9,92 ммоль/24 ч (норма 0–6), *клиренс креатинина* — 187,49 ммоль/мин (норма 97–137).

*Протромбиновый индекс – 98%. Степень агрегации тромбоцитов – 49,5.*

На основании клинической картины, лабораторных и инструментальных методов исследования поставлен диагноз «врожденный порок сердца; вторичный ДМПП; аневризма межпредсердной перегородки; недостаточность ТК 1–1,5 (+); умеренная легочная гипертензия; гепатоцеребральная дистрофия (болезнь Вильсона–Коновалова), абдоминальная форма; хронический гепатит, умеренной активности; печеночная недостаточность 0; поверхностный гастрит в стадии ремиссии». С учетом тяжести сопутствующей патологии (гепатоцеребральная дистрофия, абдоминальная форма) выполнение операции пластики ДМПП в условиях ИК было связано с высоким риском декомпенсации сопутствующей патологии с развитием печеночной и почечной недостаточности. В связи с этим принято решение об эндоваскулярном закрытии ДМПП. Пациентке была выполнена операция эндоваскулярного закрытия дефекта межпредсердной перегородки устройством Amplatzer Septal Occluder N 19 мм. Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациентке была назначена стандартная схема антиагрегантной терапии: аспирин кардио по 100 мг 2 раза в день после еды в течение 3 мес.

Анализируя историю заболевания нашей пациентки, отметим довольно ранний для БВК дебют заболевания (в 10 лет) с признаками поражения печени. Отсутствие типичных для этого заболевания признаков поражения других органов и систем можно объяснить своевременным выявлением заболевания и началом патогенетической терапии. Несмотря на минимальную активность гепатита и отсутствие поражений других органов и систем, при выборе вида коррекции данного порока предпочтение было отдано эндоваскулярному методу, преимущество которого с учетом возможных побочных эффектов

искусственного кровообращения в данном случае очевидно.

Оценка хирургического риска у пациентов с заболеваниями печени включает в себя оценку тяжести заболевания печени, неотложность хирургического вмешательства (возможность проведения альтернативных процедур) и тяжести сопутствующей патологии. В основной части исследований, оценивающих риск хирургического вмешательства при заболеваниях печени, акцентируется внимание на пациентах с циррозом печени. Большинство данных, касающихся заболеваний печени умеренной степени выраженности, получено в ходе небольших ретроспективных исследований, а также при описании единичных клинических случаев. Данные по оценке операционного риска у пациентов с особыми видами заболеваний печени, таких как БВК, в литературе практически отсутствуют.

Однако хотелось бы отметить некоторые особенности ведения пациентов с сопутствующей патологией печени различной тяжести. Сердечно-сосудистая хирургия связана с повышенной летальностью пациентов с тяжелыми поражениями печени по сравнению с другими видами хирургических вмешательств. Были определены следующие факторы риска неблагоприятного исхода: общее время искусственного кровообращения, применений непульсирующего насоса и наличие кардиотонической поддержки до операции [10]. Искусственное кровообращение может усилить ранее имевшуюся коагулопатию за счет дисфункции тромбоцитов, фибринолиза и гипокальциемии [11].

Нельзя забывать и об интенсивной периоперационной медикаментозной нагрузке, влияющей на печень.

В связи с этим у пациентов с тяжелыми поражениями печени предпочтение должно быть отдано менее инвазивным методам, таким как ангиопластика, вальвулопластика и миниинвазивная



реваскуляризация [12]. Хирургическое вмешательство в группе пациентов с умеренной и минимальной активностью хронического гепатита характеризуется лучшим прогнозом, однако эти пациенты также нуждаются в оптимизации медикаментозной терапии до хирургического вмешательства. Пациенты с асимптомным течением хронического гепатита с умеренной активностью относятся к группе низкого риска развития осложнений после хирургических вмешательств [13]. В доступной нам литературе сведения по выполнению хирургических вмешательств на сердце в условиях искусственного кровообращения у пациентов с БВК отсутствуют.

В заключение хотелось бы отметить, что при невозможности использования альтернативных методов лечения необходимо учитывать некоторые особенности ведения больных с БВК. 1. Хирургическое вмешательство может усилить неврологическую симптоматику. 2. При приеме ДПА происходит его перекрестное связывание с коллагеном, что может ухудшать заживление раны [14, 15], поэтому доза ДПА должна быть снижена до хирургического вмешательства и в первые 2 недели после операции. 3. Учитывая наличие гематологических нарушений (анемия, тромбоцитопения, гемолиз вплоть до развития гемолитических кризов), развитие системного воспалительного ответа при выполнении операции в условиях искусственного кровообращения может привести к тяжелой декомпенсации.

## Литература

1. Розина Т. П. Клиническая характеристика, течение и прогноз абдоминальной формы болезни Вильсона–Коновалова: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 2005.
2. Wilson S. A. K. Progressive lenticular degeneration: a familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver. — Brain. — 1912. — Vol. 34. — P. 295–507.
3. Коновалов Н. В. Гепатоцеребральная дистрофия. — М., 1960.
4. Arturo Leone, Julian F. B. Mercer. Copper transport and its disorders (molecular and cellular aspects). — Kluwer Academic Publishers Group, 1999. — P. 284.
5. Harris S., Naina H. V., Siddique S. Wilson's disease // Lancet. — 2007. — Vol. 369, № 9565. — P. 902–903.
6. Komatsu Y., Ogra Y., Suzuki K. T. Copper balance and ceruloplasmin in chronic hepatitis in a Wilson disease animal model, LEC rats // Arch. Toxicol. — 2002. — Vol. 76, № 9. — P. 502–508.
7. Sternlieb I. Perspectives on Wilson's disease // Hepatology. — 1990. — Vol. 12, № 5. — P. 1234–1239.
8. Roberts E. A., Schilsky M. L. A practice guideline on Wilson disease // Ibid. — 2003. — Vol. 37, № 6. — P. 1475–1492.
9. Brewer G. J., Yuzbasiyan-Gurkan V., Dick R. et al. Does a vegetarian diet control Wilson's disease? // J. Amer. Coll. Nutr. — 1993. — Vol. 12, № 5. — P. 527–530.
10. Morris J. J., Hellman C. L., Gawey B. J. et al. Three patients requiring both coronary artery bypass surgery and orthotopic liver transplantation // J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. — 1995. — Vol. 9. — P. 322.
11. Pollard R. J., Sidi A., Gibby G. L. Aortic stenosis with end-stage liver disease: Prioritizing surgical and anesthetic therapies // J. Clin. Anesth. — 1998. — Vol. 10. — P. 253.
12. Gaudino M., Santarelli P., Bruno P. et al. Palliative coronary artery surgery in patients with severe non-cardiac diseases // Amer. J. Cardiol. — 1997. — Vol. 80. — P. 1351.
13. Runyon B. A. Surgical procedures are well tolerated by patients with asymptomatic chronic hepatitis // J. Clin. Gastroenterol. — 1986. — Vol. 8. — P. 542.
14. Scheinberg I. H., Sternlieb I. Wilson's disease // Major Problems in Internal Medicine / Ed. L. H. Smith. — Saunders: Philadelphia, 1984. — Vol. 23.
15. Yarze J. C., Martin P., Mucoz. S. J., Friedman L. S. Wilson's disease: Current status // Amer. J. Med. — 1992. — Vol. 92. — P. 643.