

Болезнь Менкеса относится к наследственным генетическим заболеваниям и встречается с частотой 1 случай на 40-350 тысяч новорожденных мальчиков. Нехватка меди, с которой связано развитие данной патологии, очень быстро сказывается на состоянии ребёнка. Без лечения такие пациенты заметно отстают в развитии уже с первых месяцев и умирают к 2-3 годам. Как и все генетические болезни, синдром Менкеса очень сложно поддается терапии. Но ученые с каждым годом все больше совершенствуют существующие методы лечения и разрабатывают новые.

Аномалия наследуется от матери, у которой в ДНК присутствует патологический ген АТР7А. Несмотря на то что болезнь передается именно от женщин, сами они могут быть только носителями патологии.

Симптомы болезни начинают проявляться в первые месяцы жизни. Дефицит меди выражается в таких признаках:

Запутанные, ломкие, веретенообразные волосы. Этот симптом настолько характерен, что синдром часто называют болезнью стальных или курчавых волос. Исследование волосинок под микроскопом является одним из способов диагностики заболевания.

Задержка физического развития.

Проблемы с кормлением.

Постоянное расстройство пищеварения — хроническая диарея.

Судороги.

Белая дряблая кожа (медь влияет на выработку коллагена), при этом новорожденные часто отличаются слишком полными румяными щеками.

Отсутствие эмоций (вследствие нарушения продукции дофамина).

Остеопороз, другие проблемы с костями.

Диагностика требует комплексного подхода, начинается с тщательного клинического осмотра малыша. Врач оценивает характерные внешние признаки, особенно структуру, цвет волос, состояние кожи, развитие.

Важным этапом становится сбор семейного анамнеза, поскольку патология имеет исключительно наследственный характер. При подозрении на болезнь Менкеса специалист направляет пациента на специализированные исследования.

Генетическое тестирование — основной метод подтверждения диагноза. Оно включает секвенирование гена АТР7А, отвечающего за транспорт меди в организме. Тест проводится путём забора образца крови или буккального эпителия.

Исследование рекомендуется проводить как можно раньше, особенно если в семье уже были случаи заболевания. Пренатальная диагностика возможна во время беременности через амниоцентез или биопсию хориона. Результаты генетического анализа позволяют не только подтвердить диагноз, но и определить тип мутации.

Прогноз при болезни Менкеса в большинстве случаев неблагоприятный, однако он во многом зависит от нескольких факторов.

Решающее значение имеет время начала лечебных мероприятий: чем раньше диагностировано заболевание, начата терапия медьсодержащими препаратами, тем лучше могут быть результаты. Особенно важно начать действовать в первые недели жизни ребёнка, когда ещё не произошли необратимые изменения в нервной системе.

Продолжительность жизни пациентов с классической формой болезни Менкеса обычно составляет от 3 до 10 лет. В редких случаях она увеличивается до подросткового возраста. При более мягких формах прогноз более благоприятный, продолжительность жизни значительно больше.

Уровень комфорта пациентов зависит от тяжести неврологических нарушений, эффективности поддерживающей терапии. Большинство детей испытывают серьёзные трудности в развитии, имеют выраженные двигательные нарушения, требуют постоянного ухода.

Тем не менее современные методы реабилитации позволяют несколько улучшить их состояние, облегчить симптомы. Важным фактором, влияющим на прогноз, является доступность специализированной медицинской помощи, возможность проведения регулярной реабилитации.

Своевременное генетическое консультирование играет принципиальную роль для семей, планирующих последующие беременности, так как позволяет оценить риск рождения других детей с этим заболеванием.

Даже при лёгких формах заболевания пересадка волос не проводится.

Наследственный гемохроматоз (НГХ) - тяжёлое многосистемное заболевание, связанное с генетическими дефектами, определяющими повышение всасывания железа в желудочно-кишечном тракте, его накопление в тканях организма, и, как правило, приводящее к нарушению функций печени, поджелудочной железы, сердца, гипофиза. Первичный (наследственный) гемохроматоз входит в группу нозологических единиц, обозначаемых термином синдром перегрузки железом (СПЖ). Основные клинические проявления этих заболеваний обусловлены общим патогенетическим механизмом - избыточным накоплением железа в органах и тканях. Группы заболеваний, при которых возникает СПЖ.

Заболевание	Механизм перегрузки
Талассемия, сидеробластная анемия, врождённая дисэритропоэтическая анемия	Неэффективный эритропоэз + гемотрансфузия
Гемотрансфузии, препараты железа, сидероз Баунти	Избыточное поступление железа + генетический фактор
Атрансферринемия, дефицит церулоплазмينا	Дефекты транспорта и метаболизма железа
Поздняя кожная порфирия	Наследуется сцеплено с HFE-геном
Наследственная гемолитическая анемия	Наследуется сцеплено с HFE-геном

Алкогольная болезнь, неалкогольный стеатогепатит, вирусные гепатиты, портокавальный шунт	Повышенная абсорбция алиментарного железа
Локальный сидероз (лёгочный, почечный)	Диapedез эритроцитов, хронический внутрисосудистый гемолиз

Серьёзная проблема дифференциальной диагностики СПЖ - установление первичного характера избыточного накопления железа. Значимость данной проблемы объясняется тем, что, помимо постановки диагноза у конкретного больного, подтверждение первичного (наследственного) характера заболевания определяет необходимость проведения обследования родственников пациента и профилактики развития заболевания у них.

Клиническая классификация НГХ.

Преобладание групп признаков поражения определённых органов и систем послужило основанием для выделения четырёх клинических форм болезни.

- НФЕ (классическая форма) — классическая триада признаков, часто в сочетании с симптомами поражения сердца и эндокринных желёз, на фоне повышения сывороточных показателей обмена железа.

- НФЕ 2 (гемохроматоз 2-го типа, ювенильная форма): возникает на фоне перегрузки железом, диагностируют в молодом возрасте. Данная форма встречается редко и наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Как правило, первые признаки болезни — упорные боли в животе в сочетании с отставанием полового развития и признаками поражения миокарда (нарушения ритма и проводимости).

- НФЕ3 (гемохроматоз 3-го типа) наследуется по аутосомно-рецессивному типу, клинически мало отличается от классической формы.

- НФЕ4 (аутосомно-доминантный гемохроматоз). При этом типе заболевания железо откладывается преимущественно в ретикулоэндотелиальной системе.

Значительные отложения железа обнаруживают в клетках Купфера, что определяет наличие в клинической картине признаков поражения печени. В литературе описано много семейных случаев (аутосомно-доминантный тип наследования).

Метаболизм железа и патогенез наследственного гемохроматоза.

Всасывание.

Необходимое количество железа в суточном рационе составляет в среднем 10-20 мг, из которых усваивается лишь 10% (1-1,5 мг). Общее количество железа в организме равно 4-4,5 г. Практически всё железо входит в состав порфириновых соединений, главным образом гемоглобина, а также миоглобина, необходимых для снабжения тканей кислородом. В небольших количествах железо включено в состав железосодержащих ферментов - цитохромов и каталазы. Железо находится в связанной форме с белками, осуществляющими его хранение и транспорт: ферритином, гемосидерином, трансферрином.

Железо в организме реутилизируется на 97%, в основном за счёт повторного использования гема, высвобождаемого из разрушенных эритроцитов. Оставшиеся 3% поступают с пищей. У человека нет специализированного механизма выведения избытка железа. Те 3%, которые поступают с пищей, компенсируют железо, теряющееся при слущивании эпителия желудочно-кишечного тракта. Основная локализация процессов всасывания железа - тонкая кишка. В желудке начинается процесс подготовки железа к всасыванию: кислота желудочного сока восстанавливает негеминовое железо пищи

Fe^{3+} до Fe^{2+} и освобождает его от связывающих веществ. Далее железо попадает в двенадцатиперстную кишку, где муцин захватывает и переносит его из просвета кишки к мембранам дуоденоцитов. Всасывание железа происходит двумя путями в зависимости от того, находится ли оно в составе гема или в свободном ионизированном состоянии. Геминное железо попадает в клетку через мембрану без дополнительных переносчиков. Свободное железо всасывается с помощью переносчика двухвалентных металлов (DMT1). В цитоплазме эпителия негеминное железо связывается с внутриклеточным переносчиком - мобилферрином. Далее геминное и негеминное железо объединяются в единый пул, часть которого с помощью другого переносчика (ферропортина) выводится из клетки, вновь окисляется и в связанном с трансферрином виде уходит через кровяное русло к органам и тканям, а другая часть связывается с ферритином и остаётся в энтероците.

Транспорт железа.

Транспорт железа осуществляет трансферрин, связывающий два трёхвалентных иона железа. Трансферрин - главный плазмальный белок, осуществляющий транспорт железа, синтезируется в печени. В норме трансферрин насыщен железом на 33%. Сывороточная концентрация трансферрина, равная 3,0 г/л, эквивалентна 3,75 г/л ОЖСС. При гемохроматозе процент насыщения трансферрина железом нередко достигает 100%.

Поступление железа в ткани.

Связанное с трансферрином железо поступает в ткани организма. Здесь трансферрин связывается с рецептором трансферрина что индуцирует рецептор - опосредованный эндоцитоз, при этом в эндосому попадает не только рецептор с трансферрином, но и DMT1, который обеспечивает перенос железа из эндосомы в цитоплазму. После этого TfR и DMT1 снова возвращаются на поверхность клетки, а трансферрин — в кровяной ток.

Регуляция всасывания железа.

Активность всасывания трансферринового железа в криптах двенадцатиперстной кишки пропорциональна степени насыщения трансферрина крови железом. Высокое содержание сывороточного железа приводит к снижению поступления пищевого железа, и таким образом формируется функциональная система регулирования всасывания железа пищи.

Хранение железа.

Хранится железо преимущественно в виде комплекса с ферритином. Ферритин образуется в клетках ретикулоэндотелиальной системы (РЭС). Нужно помнить, что ферритин - белок острой фазы, и, следовательно, его количество повышается при опухолевых и воспалительных заболеваниях.

Выведение железа из клетки.

Уже было упомянуто, что из энтероцитов железо поступает в кровь с помощью ферропортина. Не менее важную роль он играет и в утилизации железа, получаемого в клетках РЭС при разрушении эритроцитов. Ферропортин имеет множество трансмембранных центров связывания, ответственных за выход железа из клеток. Ген ферропортина экспрессируется в клетках нескольких типов, в том числе в плацентарных синцитиотрофобластах, дуоденальных энтероцитах, гепатоцитах и ретикулоэндотелиальных макрофагах.

Патогенез наследственного гемохроматоза.

Несмотря на то, что механизмы накопления железа в организме требуют дальнейшего изучения, можно определённо говорить о повреждающем действии

избыточного железа. Известны следующие механизмы токсического воздействия железа:

- усиление перекисного окисления липидов за счёт катализирования железом свободнорадикальных реакций;
- усиление образования коллагена в местах отложения железа;
- взаимодействие железа с ДНК, приводящее к прямому её повреждению (в частности, к увеличению риска развития гепатоцеллюлярной карциномы).

Эпидемиология.

Высокая частота встречаемости НГХ (по зарубежным данным — до 8 случаев на 1000 населения, в среднем - 0,5%) предполагает гетерозиготное носительство патологического гена у 10-13% населения. Несмотря на зарубежный опыт, диагноз НГХ в России ставят крайне редко или не ставят вовсе. Этому, безусловно, способствует значительная фенотипическая гетерогенность заболевания и отсутствие специфических симптомов, а также отсутствие у врачей понимания проблемы.

Клиническая картина.

Классическая триада бронзового диабета (цирроз печени, сахарный диабет и пигментация кожных покровов) редко бывает чётко выражена и обычно характеризует терминальную стадию заболевания. С другой стороны, постановка диагноза на начальной, доклинической стадии заболевания предотвращает развитие тяжёлых осложнений, таких, как гепатоцеллюлярная карцинома, развивающаяся у 30% больных НГХ на стадии цирроза печени. Ранние симптомы болезни обнаруживают обычно у мужчин среднего возраста. Женщины заболевают реже и позже, поскольку избыток железа у них удаляется естественным путём при менструациях и беременностях. На ранних стадиях заболевания появляются слабость, недомогание, апатия и другие признаки астенического синдрома. На более поздних отмечают признаки поражения отдельных органов. НГХ может протекать под маской сахарного диабета 2-го типа, цирроза печени, ишемической болезни сердца, кардиомиопатии или артрита.

В клинической практике принято различать четыре стадии развития НГХ.

- Латентная стадия подразумевает наличие генетического дефекта в отсутствие синдрома перегрузки железом. На этом этапе происходит постепенное накопление железа в организме.
- На второй (бессимптомной) стадии в отсутствие клинических проявлений заболевания отмечают лабораторные признаки СПЖ.
- Клиническая картина на третьей стадии (СПЖ с ранними симптомами) малоспецифична и характеризуется слабостью, недомоганием, апатией и другими признаками астенического синдрома.
- На более поздних стадиях (СПЖ с поражением органов-мишеней) обнаруживают признаки поражения отдельных органов.

Диагностика.

Анамнез и физикальное обследование.

На течение НГХ могут влиять различные факторы внешней среды, в частности повышенное употребление железа с пищевыми продуктами, избыточное употребление аскорбиновой кислоты, усиливающей всасывание железа в кишечнике, злоупотребление алкоголем, курение, вирусные гепатиты. Велика роль кровопотерь, связанных с менструальным циклом, беременностью и родами. Этим можно объяснить тот факт, что наследственный гемохроматоз диагностируют у мужчин в 5-10 раз чаще, чем у женщин.

Необходимо отметить, что в последние годы происходит метаморфоз клинической картины болезни: всё реже встречаются больные с классической клинической триадой, описанной Dutournier в 1885 г., и всё чаще диагностируют заболевание на доклинических стадиях, когда основные симптомы болезни отсутствуют.

Лабораторные исследования.

Происходящая при НГХ существенная перегрузка организма железом затрагивает все звенья его метаболизма, что отражается рутинными клиническими тестами и служит основой лабораторной диагностики НГХ.

Насыщение трансферрина железом (НТЖ) — это расчётный коэффициент, определяемый как отношение между количеством сывороточного железа и ОЖСС. Чувствительность данного показателя превышает 90%, однако специфичность метода составляет около 65%, что обуславливает проведение большого количества неоправданных исследований. Высокая чувствительность метода позволяет применять его в скрининг-исследованиях.

Сывороточный ферритин. Связь между концентрацией сывороточного ферритина и запасами железа в печени чётко установлена. Необходимо учитывать, что концентрация ферритина может увеличиваться при хроническом воспалении, опухолях, у больных алкогольной болезнью печени и хроническим гепатитом.

Молекулярно-генетические методы диагностики.

В результате бурного развития молекулярной генетики в 1970-80-х годах и последующего успешного изучения генома человека молекулярно-генетические методы прочно вошли в клиническую практику. Данная группа методов предназначена для обнаружения вариаций в структуре исследуемого участка ДНК (аллеля, гена, региона хромосомы) вплоть до определения первичной последовательности оснований.

Генетическую основу НГХ, связанного с носительством мутантных аллелей гена HFE, составляют миссенс-мутации HFE-гена: C282Y, H63D, S65C в различных комбинациях. Большинство больных НГХ, обусловленным мутациями HFE-гена, — гомозиготы C282Y/C282Y (от 50 до 100% в различных регионах мира).

Необходимо отметить, что не у всех лиц с наличием двух аллелей гена HFE с мутацией C282Y развивается СПЖ, то есть генетический дефект не всегда проявляется фенотипически. В то же время формирование заболевания в отсутствие мутаций HFE-гена указывает на существование других этиологических факторов. Среди больных НГХ, не связанным с носительством гена HFE, выделяют несколько клинических вариантов: ювенильный (HFE 2), обусловленный мутацией рецептора трансферрина 2-го типа (HFE 3) или мутацией ферропортина 1-го типа (HFE 4), а также африканский вариант перегрузки железом, СПЖ на Исландских островах. После подтверждения диагноза НГХ на основании биопсии печени проводят определение мутации гена HFE молекулярно-генетическими методами. Обнаружение гомозиготного состояния по мутациям c282y или компаунд-гетерозиготного состояния c282y/H63D - показание для обследования родственников пробанда на наличие мутации гена HFE и определения риска развития заболевания. Методы генной диагностики более редких мутаций (HFE 3, ювенильного и доминантного НГХ) находятся в стадии разработки.

Инструментальные исследования.

Биопсия печени.

Долгое время биопсию печени считали "золотым стандартом" при постановке диагноза НГХ. В настоящее время в связи с внедрением молекулярно-генетических методов биопсия печени приобретает большее значение в прогнозировании

болезни, нежели при постановке диагноза. Биопсия печени с определением содержания железа в её ткани остаётся очень точным методом постановки диагноза.

Печёночный индекс железа.

Исследование содержания железа печени было впервые предпринято Гейлом в 1963 г. В дальнейшем все исследования ткани печени больных НГХ проводили при обязательном определении количества железа в микромолях или граммах в печени может быть повышено не только при НГХ, Бассет в 1986 г. предложил вычислять так называемый печёночный индекс железа (ПИЖ).

$$\text{ПИЖ} = \text{железо печени (мкмоль/г сухого вещества)} / \text{возраст (годы)}.$$

ПИЖ более 1,9 считают значимым для диагностики НГХ.

НГХ целесообразно включать в дифференциально-диагностический поиск при обнаружении у больного:

- гепатомегалии неясного генеза;
- нелокализованных упорных болей в животе;
- сахарного диабета 2-го типа;
- дегенеративной артропатии;
- гипогонадизма неясной этиологии;
- гиперпигментации кожи.

Немедикаментозное лечение.

Диетический режим.

Целесообразно ограничить приём мяса, гречневой крупы, яблок, гранатов и других продуктов с высоким содержанием геминового железа. Не следует употреблять большое количество аскорбиновой кислоты, способствующей всасыванию железа, алкоголя.

Симптоматическая терапия.

- Начальный курс лечения — кровопускания в объёме 500 мл в неделю, проводят в амбулаторных условиях. Параллельно в динамике отслеживают содержание гемоглобина. Периодически определяют концентрацию сывороточного ферритина (1 раз в 3 мес при выраженной и 1 раз в месяц при умеренной перегрузке) до получения показателя 50 мкг/л.

- Поддерживающее лечение — после начального курса лечения основная часть пациентов не нуждаются в кровопусканиях в течение нескольких лет. При необходимости венесекции проводят 3-4 раза в год. Динамический контроль осуществляют путём определения концентрации сывороточного ферритина

Медикаментозное лечение.

Терапия хелаторами железа менее эффективна, может иметь побочные эффекты и требует парентерального введения препарата.

Применяют дефероксамин (десферал*) 1 г/сут внутримышечно:

- эффективность оценивают путём определения выделения железа с мочой;
- на фоне длительного применения возможно помутнение хрусталика.

Прогноз.

Среди пациентов с циррозом печени показатель смертности в 5,5 раз выше, чем среди леченных больных на доцирротической стадии заболевания. У больных циррозом печени риск развития гепатоцеллюлярной карциномы выше в 200 раз, чем в популяции. Данное обстоятельство диктует необходимость проведения скрининга (УЗИ

брюшной полости, КТ, концентрация α -фетопротеина) гепатоцеллюлярной карциномы раз в 6 мес.

Больным с выраженными признаками печёночной недостаточности показано проведение трансплантации печени. Одногодичная выживаемость после трансплантации составляет 60%. Основная причина смерти у этих больных — инфекционные осложнения.

Краткий теоретический материал (конспект). Болезнь Вильсона-Коновалова (Гепатоцеребральная дистрофия)

Определение: Болезнь Вильсона-Коновалова — это аутосомно-рецессивное наследственное заболевание, обусловленное нарушением обмена меди в организме, приводящее к ее накоплению в печени, головном мозге и других органах с развитием их поражения.

Патогенез:

Болезнь Вильсона-Коновалова — это аутосомно-рецессивное заболевание, связанное с нарушением обмена меди из-за мутации гена АТР7В (локализация: 13 хромосома). Этот ген кодирует транспортный белок, отвечающий за включение меди в церулоплазмин и выведение её из печени с желчью.

Основные звенья патогенеза:

1. Нарушение транспорта и экскреции меди в гепатоцитах:
 - Медь не связывается с церулоплазмином → в крови снижается уровень церулоплазмина.
 - Медь не выводится с желчью → её избыток накапливается в печени.
2. Постепенный токсический эффект меди на клетки печени:
 - Повреждение гепатоцитов → некроз, воспаление, фиброз → цирроз печени.
3. Дальнейшая диссеминация меди в кровь:
 - Из печени свободная медь попадает в системный кровоток, накапливается в других органах: в базальных ядрах головного мозга (главным образом в хвостатом и чечевичном теле), почках, роговице глаз, почках, сердце.
4. Поражение центральной нервной системы:
 - Депонирование меди в полосатом теле, таламусе, мозжечке → дегенерация нейронов, демиелинизация, неврологические и психические расстройства.
5. Поражение глаз:
 - Отложение меди в роговице образует патогномичное «кольцо Кайзера-Флейшера».

Клиническая картина:

- Симптомы обычно проявляются в возрасте 5-40 лет.

Основные клинические формы:

1. Печёночная форма (чаще у детей и подростков):
 - Гепатомегалия
 - Цирроз печени (боли в правом подреберье, желтуха, портальная гипертензия)
 - Гепатит, иногда fulminantная печёночная недостаточность
2. Неврологическая форма (чаще у молодых взрослых):

- Гиперкинезы (тремор, хореоподобные движения, ригидность)
- Дистония (торсионная дистония)
- Паракинезии, брадикинезия
- Паркинсонизм
- Нарушения речи (дизартрия), глотания (дисфагия)
- Нарушение письма
- Расстройства походки
- 3. Психические нарушения (часто сочетаются с неврологическими):
- Эмоциональная лабильность (раздражительность, депрессия)
- Снижение интеллекта, ухудшение памяти
- Поведенческие изменения, психозы, суицидальные тенденции
- 4. Поражение других органов:
- Кольцо Кайзера–Флейшера (зеленовато-коричневая окраска по краю роговицы, лучше видна при осмотре в щелевой лампе)
- Гемолитическая анемия с желтухой
- Почечные нарушения (протеинурия, аминокислурия)
- Нарушение сердечного ритма, кардиомиопатия
- Эндокринные нарушения (аменорея, бесплодие)

Диагностика:

А) Клинические признаки: сочетание печёночных и неврологических (или психических) симптомов, молодого возраста, семейного анамнеза.

Б) Основные лабораторные и инструментальные методы:

1. Биохимические исследования:

- Уровень церулоплазмينا в крови: понижен ($<0,2$ г/л у взрослых)
- Сывороточное содержание меди: обычно понижено (медная фракция связана с церулоплазмином; свободная медь — повышена)
- Усиленное выделение меди с мочой: >100 мкг/сут (патогномонично)
- Повышенное содержание меди в печени (разнообразная степень — биопсия печени, >250 мкг меди на 1 г сухой ткани)

2. Офтальмологическое обследование:

- Осмотр в щелевой лампе: кольцо Кайзера–Флейшера
- Иногда — подкапсулярная катаракта («подсолнуховая»)

3. Генетические тесты:

- Поиск мутации АТР7В у больного и членов семьи

4. Инструментальные методы:

- УЗИ, КТ, МРТ печени — признаки гепатомегалии/цирроза
- МРТ головного мозга — изменения в базальных ядрах, мозжечке
- ЭЭГ, энцефалография — неспецифические изменения

5. Биопсия печени: оценивает степень повреждения и накопления меди (реже применяется)

Лечение:

Лечение — пожизненное. Цель — удалять избыток меди, предотвращать прогрессирование поражения органов и симптомов.

1) Хелаторная терапия

- D-пеницилламин (купренил) — препарат выбора; связывает медь, усиливая её выведение с мочой

- Начальная доза — 250 мг/сут, постепенно увеличивают до 1–2 г/сут
- Нельзя принимать при гиперчувствительности, тяжёлых поражениях крови или почек
- Возможны побочные эффекты: нефротоксичность, лейкопения, кожные реакции
- Триентин (тетраэтиленпентамин) — альтернатива пеницилламину, меньше побочных эффектов.
- Тиомочевина, тетрайтеиншламмин (редко)

2) Препараты цинка

- Сульфат или ацетат цинка — снижают всасывание меди в кишечнике за счёт индукции металлотионеина.
- Используют для поддерживающей терапии или у пациентов с непереносимостью хелаторов.

3) Диета

- Ограничение продуктов с высоким содержанием меди: печень, моллюски, орехи, шоколад, грибы, шоколад, какао, цельные зерновые, бобовые.

4) Лечение осложнений и симптоматическая терапия

- Препараты для контроля судорог, паркинсонизма
- Гепатопротекторы
- Лечение печёночной недостаточности, портальной гипертензии

5) Трансплантация печени

- При печёночной недостаточности (нередко — единственный выход при фульминантной форме или терминальной стадии)

6) Семейное консультирование и обследование родственников

- Скрининг всех родных первой линии на явное или латентное носительство

Прогноз:

- При раннем выявлении и регулярном лечении — хороший, возможен полноценный или почти полноценный образ жизни.
- Поздняя диагностика, отказ от терапии, выраженное поражение печени или ЦНС — неблагоприятный прогноз; высокий риск инвалидизации, летальности.