

В.В. Голубева<sup>1</sup>, Н.В. Мазурчик<sup>2</sup>, Н.И. Гарабова<sup>2</sup>, Н.В. Ноздриухина<sup>2</sup>, А.А. Струценко<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», <sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», Москва

## Два случая болезни Вильсона – Коновалова

Болезнь Вильсона – Коновалова (гепатолентикулярная дегенерация) – моногенное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования. В основе его патогенеза лежит генетически детерминированное нарушение метаболизма меди, в результате чего происходит избыточное отложение меди в органах-мишенях, в первую очередь в печени и базальных ганглиях головного мозга. Заболевание чаще манифестирует в молодом возрасте и без лечения быстро прогрессирует, заканчиваясь гибелью пациента. В то же время гепатолентикулярная дегенерация – одно из немногих наследственных заболеваний, при которых разработана эффективная патогенетическая терапия, направленная на уменьшение количества поступающей с пищей меди и выведение излишков меди при помощи медь-элиминирующих препаратов. Представлено описание 2 пациентов с ригидно-аритмо-гиперкинетической и дрожательно-ригидной формами болезни Вильсона – Коновалова.

**Ключевые слова:** болезнь Вильсона – Коновалова, гепатолентикулярная дегенерация, цирроз печени, портальная гипертензия, медь-элиминирующие препараты.

**Контакты:** Алла Анатольевна Струценко [neirorudn@bk.ru](mailto:neirorudn@bk.ru)

**Для ссылки:** Голубева ВВ, Мазурчик НВ, Гарабова НИ и др. Два случая болезни Вильсона – Коновалова. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2013;(3):41–6.

### Two cases of Wilson–Konovalov disease

V.V. Golubeva<sup>1</sup>, N.V. Mazurchik<sup>2</sup>, N.I. Garabova<sup>2</sup>, N.V. Nozdryukhina<sup>2</sup>, A.A. Strutsenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; <sup>2</sup>Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

Wilson–Konovalov disease (hepatolenticular degeneration) is a monogenic autosomal recessive genetic disorder. For its pathogenesis, there is the underlying genetic disorder of copper metabolism in which copper accumulates in excessive amounts in target organs, primarily in the liver and cerebral basal ganglia. The disease more commonly manifests at a young age and, when untreated, progresses rapidly to death. At the same time, hepatolenticular degeneration is one of a few of hereditary diseases for which an effective pathogenetic therapy with copper-eliminating medications has been developed to reduce the amount of dietary copper and to remove its excess from the body.

The paper describes two patients with the rigid-arrhythmic-hyperkinetic and trembling-rigid forms of Wilson–Konovalov disease.

**Key words:** Wilson–Konovalov disease, hepatolenticular degeneration, liver cirrhosis, portal hypertension, copper-eliminating drugs.

**Contact:** Alla Anatolyevna Strutsenko [neirorudn@bk.ru](mailto:neirorudn@bk.ru)

**For references:** [Golubeva VV, Mazurchik NV, Garabova NI et al. Two cases of Wilson–Konovalov disease. Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2013;(3):41–6.]

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2013-2339>

Болезнь Вильсона – Коновалова (гепатocereбральная дистрофия, гепатолентикулярная дегенерация, болезнь Вестфала – Вильсона – Коновалова) вызвана врожденным нарушением метаболизма меди, приводящим к тяжелым поражениям внутренних органов и головного мозга, в первую очередь печени и базальных ганглиев. Заболевание чаще манифестирует в молодом возрасте и без лечения быстро прогрессирует, заканчиваясь гибелью пациента [1–4]. Болезнь Вильсона – Коновалова – моногенное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования. Ген этой болезни (*ATP7B*), расположенный на длинном плече 13-й хромосомы, был картирован в 1985 г., он кодирует Р-тип АТФазы, которая транспортирует медь в желчь и включает в церулоплазмин [5–7]. С пищей поступает от 2 до 5 мг меди в сутки. Она всасывается в кишечнике и накапливается в печени, где связывается с образуемым там же церулоплазмином, после чего в виде хелатных соединений циркулирует в сыроворотке крови и избирательно захватывается органами. Оставшаяся медь экскретируется с желчью. В норме экскреция меди с желчью – 2 мг/сут [2, 8, 9].

В основе патогенеза заболевания лежит генетически детерминированное нарушение обмена меди, что приводит к нарушению функций внутриклеточного ее транспорта, снижению экскреции лизосомальной фракции меди с желчью и снижению скорости включения меди в церулоплазмин. В результате наблюдаются избыточное отложение меди в органах-мишенях и эндогенная интоксикация медью [2, 7, 10]. Избыток ионов меди в тканях приводит к активизации перекисного окисления липидов, окислению белков и липидов плазматической и митохондриальной мембран. Изменяется активность лизосомальных ферментов, функционирование ДНК, снижается содержание антиоксидантов – глутатиона и витамина Е [3, 8, 11, 12]. Существенную роль в развитии неврологических осложнений при болезни Вильсона – Коновалова играет также механизм «ложной нейротрансмиссии». В результате декарбоксилирования в кишечнике некоторых аминокислот образуются фенилэтиламин, тирамин и октопамин – так называемые ложные нейротрансмиттеры. Они могут замещать истинные нейромедиаторы, в первую очередь норадреналин и дофамин. Предполагают,

что изменение доступности предшественников медиаторов препятствует нормальной нейротрансмиссии. У пациентов возрастает содержание в плазме крови ароматических аминокислот — тирозина, фенилаланина и триптофана, что, вероятно, обусловлено нарушением их дезаминирования в печени. Одновременно снижается содержание аминокислот с разветвленной цепью (валин, лейцин и изолейцин), связанное, вероятно, с увеличением их метаболизма в скелетных мышцах и почках в результате гиперинсулинемии, характерной для больных с хроническими заболеваниями печени. Эти две группы аминокислот конкурируют за прохождение в головной мозг [3, 8, 13, 14]. В ранних стадиях заболевания медь депонируется в гепатоцитах, затем — в головном мозге, в основном в базальных ганглиях, особенно много ее в чечевицеобразных ядрах, а также в эритроцитах, почках, коже, сердце, костной ткани. Отложение меди в десцеметовой мембране глаза приводит к формированию кольца Кайзера — Флейшера [2, 8, 15, 16]. Насыщение медью печени долгое время протекает бессимптомно, но у многих пациентов практически с рождения может определяться повышенный уровень печеночных аминотрансфераз. Поражение печени впервые проявляется в возрасте 4–5 лет и старше (42% случаев). Во 2-м и 3-м десятилетиях жизни у 34% пациентов манифестируют неврологические, а у 10% — психические симптомы. Распространенность заболевания — 3 на 100 тыс. населения, в популяциях, где часто наблюдаются близкородственные браки, она несколько выше [2, 7, 17, 18]. В типичных случаях — начало болезни приходится на 11–25 лет.

Различают пять форм гепатоцеребральной дистрофии. Брюшная форма — тяжелое поражение печени, приводящее к смерти больного до развития неврологических симптомов. Продолжительность заболевания — от нескольких месяцев до 3–5 лет. Данная форма встречается преимущественно у детей. *Ригидно-аритмо-гиперкинетическая, или ранняя, форма* отличается быстрым течением и также начинается в детском возрасте. В клинической картине преобладают мышечная ригидность, приводящая к контрактурам, олиго-, брадикинезия, хореоатетодный или торсионный гиперкинез. Характерны дизартрия, дисфагия, насильственный смех и плач. Наблюдаются аффективные расстройства в сочетании с умеренным снижением интеллекта. Заболевание длится 2–3 года, после чего больные погибают. *Дрожательно-ригидная форма* встречается чаще, как правило, манифестирует в юношеском возрасте, течение ее более медленное, сопровождается ремиссиями и внезапными ухудшениями с развитием грубой ригидности и дрожания. Дрожание резко усиливается при статическом напряжении мышц, движении, волнении. В покое и во сне дрожание исчезает. Иногда при осмотре выявляется атетодный хореоформный гиперкинез, могут наблюдаться дизартрия и дисфагия. Средняя продолжительность жизни — около 6 лет. *Дрожательная форма* начинается в 20–30 лет, ее продолжительность — 10–15 лет и более. В клинической картине на первый план выступает дрожательный гиперкинез, ригидность может появиться только к концу заболевания. Возможны эпилептиформные припадки. *Экстрапирамидно-корковая форма* встречается реже. В этом случае типичные для гепатоцеребральной дистрофии изменения в дальнейшем осложняются апоплектиформно развивающимися центральными парезами, эпилептиформными припадками и тяжелой деменцией. На секции обнаруживаются обширные очаги размягчения в коре больших по-

лушарий. Продолжительность заболевания — около 6 лет [6, 10, 19]. Поражение нервной системы при болезни Вильсона — Коновалова может быть не только первичным, связанным непосредственно с нарушением обмена меди, но и вторичным — гепатогенным, вызванным циррозом печени. Подозрение на болезнь Вильсона — Коновалова должно возникнуть при наличии у пациента хронического гепатита и/или цирроза неуточненной этиологии; прогрессирующей печеночной недостаточности; необъяснимого повышения уровня аминотрансфераз; соответствующих неврологических изменений неустановленной этиологии; психических симптомов, сочетающихся с признаками поражения печени;отягощенного семейного анамнеза [11, 20]. Диагностическое значение имеет снижение уровня экскреции меди с желчью до 0,2–0,4 мг. Как правило, уменьшается содержание церулоплазмينا в сыворотке крови, лишь у 5% больных его уровень нормальный. При биопсии печени выявляется избыточное количество меди в гепатоцитах. Определяется повышение уровня меди в крови и экскреции ее с мочой [12, 16].

Приводим 2 клинических наблюдения.

**Больной Л., 20 лет, поступил в Городскую клиническую больницу № 53 16.06.11 с жалобами на отеки нижних конечностей, увеличение объема живота, общую слабость, сонливость, несистемное головокружение. Ухудшение состояния отмечает в течение последних 2 нед до госпитализации, когда без видимых причин появились боль в верхней части живота, повышение температуры тела до 38 °С, жидкий стул и рвота, не приносящая облегчения. К врачу не обращался, лечился жаропонижающими препаратами. На фоне приема парацетамола состояние несколько улучшилось: прекратилась рвота, температура снизилась до субфебрильной (37,1–37,5 °С). Однако в последующие 2–3 дня присоединились отеки нижних конечностей, увеличился объем живота, выросли общая слабость и сонливость. В связи с ухудшением состояния госпитализирован в стационар.**

*Из анамнеза: раннее развитие без особенностей. Физически и интеллектуально от сверстников не отставал. Примерно в 13 лет у пациента выявлена двусторонняя гинекомастия, по поводу которой, по словам матери, амбулаторно наблюдался у эндокринолога и принимал препараты, возможно, гормональные (названия она не помнит), без существенного эффекта. В подростковом возрасте неоднократно консультирован гастроэнтерологом.*

*Отец пациента умер в возрасте 30 лет от цирроза печени неуточненной этиологии.*

*При поступлении состояние средней тяжести, температура тела — 37,2 °С, кожные покровы бледные, чистые. Выражены отеки стоп, голеней и бедер. Периферические лимфатические узлы не увеличены, дыхание везикулярное, хрипов нет, АД — 160/100 мм рт.ст., живот мягкий, при пальпации безболезненный, печень — у края реберной дуги, селезенка выступает на 5 см из-под левой реберной дуги. Биохимический анализ крови от 26.07: АЛТ 35 Ед/л, АСТ 56 Ед/л, ГГТ 60 Ед/л, альбумин 32 г/л, билирубин общий 47,6 мкмоль/л, креатинин 75 мкмоль/л, калий 4,4 ммоль/л, натрий 137 ммоль/л, хлор 107 ммоль/л. УЗИ брюшной полости: печень — правая доля не визуализируется, левая доля — до 9,6 см, обычной эхогенности. Внутривенные протоки не расширены. Воротная вена расширена до 16 мм, верхняя брыжеечная вена — до 15 мм, селезеночная вена — до 15 мм, нижняя полая вена — до 19 мм, идущая стволom пупочная вена — до 17 мм. Компьютерная томография брюшной полости*

от 21.06: картина изменений печеночной паренхимы может соответствовать циррозу печени с портальной гипертензией и развитием коллатерального кровотока. Спленомегалия. При эзофагогастродуоденоскопии выявлены варикозное расширение вен пищевода III степени, аксиальная хиатальная грыжа и признаки эрозивного гастрита. Диагноз при выписке: цирроз печени, класс В по Чайлду — Пью, с синдромом портальной гипертензии, печеночной недостаточности, гиперспленизма, печеночной энцефалопатией I степени. Во время госпитализации сделано предположение о наличии у пациента болезни Вильсона — Коновалова, однако дополнительных исследований, подтверждающих этот диагноз, не проводилось.

Через 2 нед после госпитализации пациент обратился в Центр изучения печени Российского университета дружбы народов (РУДН) с жалобами на вновь нарастающую отечность голеней и стоп, а также общую слабость, скованность в мышцах конечностей, замедленность движений, затруднения при ходьбе в виде замедленности и шаткости походки, падений назад. Беспокоили также дрожание кистей рук, нечеткость речи, поперхивания при проглатывании твердой пищи. Пациент проконсультирован гепатологом, тогда же впервые осмотрен неврологом.

При осмотре: астенической конституции, пониженного питания. Кожные покровы и видимые слизистые землисто-бледные, склеры несколько иктеричны. Рот приоткрыт, периодически отмечается слюнотечение. Красная кайма губ и язык сухие, покрыты многочисленными трещинами, ярко-малинового цвета. Определяется двусторонняя гинекомастия. Выраженные отеки стоп и голеней. Периферические лимфатические узлы не увеличены, дыхание жесткое, хрипов нет, АД — 110/70 мм рт. ст., живот мягкий, при пальпации безболезненный, печень — у края реберной дуги, селезенка выступает на 4 см из-под левой реберной дуги. Обращает на себя внимание окрашивание периферического отдела радужки в буровато-зеленоватый цвет (у пациента светло-серые глаза). Неврологический статус: менингеальных знаков нет; сонлив, апатичен, в месте, времени и собственной личности ориентирован правильно. Интеллект соответствует возрасту и образованию. Определяется горизонтальный мелкоазматический нистагм, усиливающийся в крайних отведениях. Глазные щели D=S, зрачки симметричны. Определяется легкое расходящееся косоглазие за счет левого глаза, диплопии нет. Отмечаются дисфагия, дизартрия, дисфония. Глоточный рефлекс не вызывается, мягкое небо при фонации неподвижно. Определяются ярко выраженные рефлексы орального автоматизма — хоботковый, Аствацатурова, Маринеску — Радовича. Парезов нет, мышечный тонус повышен по пластическому типу в аксиальной мускулатуре и мышцах конечностей с преобладанием в мышцах-сгибателях; сформирована «поза просителя», ахейрокинез. Сухожильные рефлексы оживлены (D>S), рефлексогенные зоны расширены; определяются справа симптомы Тремнера, Гофмана, Якобсона — Ласка, Бабинского (стойкий). Гипомимия, грубая олигобрадикинезия. Периодически отмечается дистоническая установка кистей рук в виде «руки акушера», при ходьбе — дистоническая установка правой стопы. Ходьба замедленная, мелкими шажками с пропульсиями. Координаторная сфера: определяются умеренная интенция в руках (D>S) и более выраженная в ногах (D>S), дисдиадохикинез, дисметрия, положительная проба Стюарта — Холмса справа, асинергия Бабинского. Убедительных расстройств поверхностной чувствительности нет, снижена вибрационная чувст-

вительность в дистальных отделах нижних конечностей. Содержание церулоплазмينا в крови — 4 мг/л (норма  $\geq 200$  мг/л). Офтальмолог подтвердил наличие кольца Кайзера — Флейшера с обеих сторон. Магнитно-резонансная томография головного мозга: патологические изменения базальных ядер в виде снижения интенсивности МР-сигнала на T1-взвешенных изображениях и повышение интенсивности МР-сигнала на T2- и FLAIR-изображениях преимущественно в проекции ядер экстрапиримидной системы: бледного шара, скорлупы, таламуса, красного ядра и черной субстанции. Эластометрия печени выявила убедительные признаки цирроза печени: 32,6+7,4 кПа (F4).

Установлен диагноз: болезнь Вильсона — Коновалова, ригидно-аритмо-гиперкинетическая форма. Назначены купренил 250 мг в начальной дозе 2 таблетки (500 мг) в день, верошпирон, фуросемид, гептрал. Неврологом рекомендован ПК-Мерц 100 мг 3 раза в сутки.

После 2 нед приема купренила состояние больного ухудшилось. Присоединились боль, скованность и тугоподвижность в коленных суставах, ощущение скованности в мышцах брюшного пресса, мышечные подергивания и судороги в икроножных мышцах, температура тела повысилась до 37,5–37,8 °С. Гепатолог сделал предположение о волчаночноподобной реакции на купренил, в связи с чем 18.08 пациент госпитализирован в Городскую клиническую больницу № 64, где купренил был отменен и назначен метилпреднизолон в дозе 16 мг/сут. В первые 3–4 дня после госпитализации состояние улучшилось, уменьшились боль и тугоподвижность в суставах, температура снизилась до 36,5 °С. Биохимический анализ крови от 29.08: общий белок 69,9 г/л, СРБ 0,63 мг/л, АЛТ 59,6 Ед/л, АСТ 146,9 Ед/л, альбумин 32 г/л, билирубин общий 93,7 мкмоль/л, билирубин прямой 16,7 мкмоль/л, ГГТ 54 Ед/л, ЛДГ 526 Ед/л, КФК 1993 Ед/л, щелочная фосфатаза 322 Ед/л, креатинин 84 мкмоль/л, калий 3,96 ммоль/л, натрий 141 ммоль/л, хлор 107,1 ммоль/л, глюкоза 5,83 ммоль/л. УЗИ органов брюшной полости: печень — контуры нечеткие, неровные, правая доля — 148 мм, левая доля — 96 мм, паренхима диффузно неоднородна, зерниста, с преобладанием повышенной эхогенности. Сосудистый рисунок печени диффузно обеднен, внутривенные желчные протоки не расширены, стенка их выражено диффузно повышенной эхогенности. Воротная вена — 14 мм в диаметре, общий желчный проток — 5 мм, прослеживается до 45 мм. Селезенка — до 17/14/12 см, контуры ее ровные, эхорисунок смазан. Селезеночная вена в области ворот селезенки — 10 мм в диаметре. Поджелудочная железа не увеличена, с нечеткими ровными контурами, паренхима диффузно повышенной эхогенности. Вирсунгов проток — до 1 мм в диаметре, не расширен. Заключение: УЗ-признаки гепатита на фоне жировой дистрофии печени с исходом в портальный цирроз печени, гепатоспленомегалии, портальной гипертензии, хронического панкреатита. В связи с ранее выявленным варикозным расширением (III стадия) вен нижней трети пищевода, опасностью развития кровотечения, усугубившейся выраженной тромбоцитопенией было принято решение о проведении лигирования варикозно расширенных вен пищевода. Манипуляция успешно проведена 09.09. Повторный осмотр невролога выявил по сравнению с июлем того же года отрицательную динамику в виде нарастания бульбарной и псевдобульбарной симптоматики: рот полуоткрыт, пациент не может оскалить зубы, глоточный рефлекс отсутствует, постоянная саливация, грубая дизартрия, периодически — анартрия, выраженная дисфония, назолалия, грубейшая дисфагия (не может глотать не только твердую, но и жидкую пищу).



Наросла выраженность рефлексов орального автоматизма, включая хоботковый рефлекс. В связи с имеющимися нарушениями глотания установлен назогастральный зонд. К лекарственной терапии было решено добавить ПК-Мерц 100 мг по 1 таблетке 3 раза в день, мирапекс 0,25 мг по 1 таблетке 3 раза в день и клоназепам 2 мг по 1/2 таблетки 2 раза в день. Кроме того, назначены большие дозы витаминов группы В, проведена инфузионная метаболическая терапия актовегином и глиатилином. На фоне лечения отмечена положительная динамика: уменьшились бульбарные расстройства, восстановился акт глотания. Незначительно возросли темп и амплитуда движений, походка стала более устойчивой. Уменьшилась выраженность дистонических проявлений.

**Больной А.**, 24 лет, осенью 2008 г. обратился в хирургическое отделение клиники №1 Волгоградского государственного медицинского университета с жалобами на увеличение объема живота, отеки голеней и стоп, общую слабость, похудение, замедленность движений, скованность в мышцах конечностей, насильственные движения в кистях рук, напоминающие, по словам пациента, «взмахи крыльями». Кроме того, беспокоили медленная и нечеткая речь, неустойчивость и падения вперед при ходьбе. Считает себя больным в течение последних 3 лет, когда впервые отметил отеки нижних конечностей и увеличение объема живота. Неврологическая симптоматика в виде замедленности и скованности движений, а также изменений походки присоединилась 2 года назад. Ранее считал себя совершенно здоровым. В анамнезе — детские инфекции. Курит с 18 лет. Употребление алкоголя и психоактивных веществ отрицает. Семейный анамнез не отягощен. Родители и старший брат здоровы. При обследовании (серологические пробы) исключен гепатит А, В, С. Также исключены токсические причины поражения печени (алкоголизм, употребление психоактивных веществ). Уровень церулоплазмينا и экскреции меди с мочой не определяли. Проведена диагностическая лапароскопия с биопсией печени. Выявлены дистрофические изменения гепатоцитов, мостовидные некрозы, лимфоцитарная инфильтрация. Постановлен диагноз: криптогенный цирроз печени в стадии декомпенсации, синдром портальной гипертензии, асцит I степени, варикозное расширение вен пищевода I степени, спленомегалия. Попытки консервативного лечения диуретиками и гепатопротекторами к успеху не привели. В январе 2009 г. выполнена шунтирующая операция (дистальный венозный спленоренальный анастомоз), однако явления гиперспленизма прогрессировали. В связи с этим проведена эндоваскулярная эмболизация селезеночной артерии. Через 3 мес в связи с отрицательной клинической динамикой манипуляция выполнена повторно, но также без эффекта. Пациенту была рекомендована трансплантация печени.

В июле 2012 г. больной обратился в Центр изучения печени РУДН, где был проконсультирован гепатологом, проведено фибросканирование печени, выявлены изменения, характерные для цирроза печени (F4), класс С по Чайлду — Пью. Определены уровень церулоплазмينا крови, суточная экскреция меди с мочой, проведено генетическое исследование. Тогда же пациент впервые за время заболевания осмотрен неврологом.

При осмотре: высокого роста, астенической конституции, пониженного питания. Кожные покровы и видимые слизистые бледные, на коже груди и верхней части спины — многочисленные телангиоэктазии. На коже передней брюшной стенки — сосудистый рисунок, образованный расширенными подкожными венами. На коже нижней части передней брюш-

ной стенки — многочисленные послеоперационные рубцы. Склеры иктеричны. Выражены отеки голеней и стоп. Периферические лимфатические узлы не увеличены, дыхание жесткое, хрипов нет, АД — 110/60 мм рт.ст., живот мягкий, при пальпации безболезненный, печень выступает на 3 см из-под края реберной дуги, селезенка выступает на 4 см из-под левой реберной дуги. В неврологическом статусе: сознание ясное, менингеальных знаков нет. В месте, времени и собственной личности ориентирован правильно. Интеллект соответствует возрасту и образованию. Эмоционально лабилен. Поля зрения сохранены, определяются горизонтальный мелкоаппагистый нистагм. Глазные щели D=S, зрачки симметричны. Глазодвигательные функции сохранены, диплопии нет. Определяются дисфония и легкая дизартрия. Глоточный рефлекс снижен, мягкое небо при фонации поднимается симметрично. Определяются рефлексы орального автоматизма. Парезов нет, мышечный тонус повышен по пластическому типу в аксиальной мускулатуре и мышцах конечностей, с преобладанием в мышцах-сгибателях. Сформирована «поза просителя». Сухожильные рефлексы торпидны (D=S). Определяются рефлекс Тренера справа, рефлекс Гофмана, Якобсона — Ласка с обеих сторон. «Застывший» взгляд, редкое мигание, гипомимия, грубая олигобрадикинезия. Периодически отмечается тремор рук по типу астериксиса. Ходьба замедленная, мелкими шажками с пропульсиями. Время от времени на фоне типичной паркинсонической походки появляются «танцующие» хореические элементы. Также изредка отмечаются элементы хореоформного гиперкинеза в руках. Определяются умеренная интенция в кистях рук при пальце-носовой пробе (D>S) и в ногах при выполнении пяточно-коленной пробы (D>S), дисдиадохокинез, дисметрия, умеренно выраженная асинергия Бабинского. Снижена глубокая чувствительность в дистальных отделах верхних и нижних конечностей. Уровень церулоплазмينا крови — 17 мг/л (норма — от 200 мг/л). Повышен уровень экскреции меди с мочой.

Диагностирована болезнь Вильсона — Коновалова, предположительно дрожательно-ригидная форма. Назначены купренил в начальной дозе 500 мг/сут с дальнейшим ее титрованием до 1000 мг, верошпирон, гепа-Мерц, мирапекс 0,25 мг по 1 таблетке 3 раза в день, ПК-Мерц 100 мг по 1 таблетке 3 раза в день, тиоктацид 600 мг по 1 таблетке утром, глиатилин 400 мг по 1 таблетке 2 раза в день. Данная схема приема препаратов использовалась в течение 2 мес. Пациент отмечал улучшение — уменьшение отеков нижних конечностей, объема живота. Кроме того, в меньшей степени беспокоили слабость и утомляемость, стала более устойчивой походка. При повторном неврологическом осмотре отмечена положительная динамика в виде регресса бульбарных расстройств, снижения мышечной гипертонии, уменьшения выраженности олигобрадикинезии, постуральных расстройств, а также расстройств глубокой чувствительности. В то же время «танцующие» хореические элементы при ходьбе стали более заметными, как и элементы хореоформного гиперкинеза в руках. Биохимический анализ крови от 08.07: общий белок 48,9 г/л, СРБ 0,82 мг/л, АЛТ 112,6 Ед/л, АСТ 134,9 Ед/л, альбумин 31 г/л, билирубин общий 56,2 мкмоль/л, билирубин прямой 14,3 мкмоль/л, ГГТ 109 Ед/л, ЛДГ 496 Ед/л, КФК 534 Ед/л, щелочная фосфатаза 301 Ед/л, креатинин 79 мкмоль/л, калий 3,83 ммоль/л, натрий 123 ммоль/л, хлор 106,9 ммоль/л, глюкоза 4,98 ммоль/л.

На фоне терапии уменьшились явления асцита, выраженность периферических отеков, наметилась тенденция к улучшению гематологических и биохимических показателей. Уменьши-

лась выраженность синдрома паркинсонизма, постуральных и координаторных расстройств. Однако хореический гиперкинез стал ярче, что практически не беспокоило пациента. Неврологом и гепатологом принято решение об изменении терапии: купренил 1200 мг/сут, верошпирон, гепа-Мерц, витамины группы В, ПК-Мерц 100 мг по 1 таблетке 3 раза в день, миралекс 0,25 мг по 1/2 таблетки 3 раза в день, клоназепам 2 мг по 1/4 таблетки 2 раза в день.

Таким образом, представлены два пациента с ригидно-аритмо-гиперкинетической и дрожательно-ригидной формами болезни Вильсона — Коновалова. Наличие у пациентов низкого уровня церулоплазмينا, повышения экскреции меди с мочой, кольца Кайзера — Флейшера подтверждают диагноз.

У первого пациента имелось типичное поражение гепатобилиарной системы в виде цирроза печени, синдрома портальной гипертензии, синдрома печеночно-клеточной недостаточности с варикозным расширением вен нижней трети пищевода, синдрома паркинсонизма в сочетании с бульбарной и псевдобульбарной симптоматикой, дистоническими феноменами, пирамидной симптоматикой и признаками поражения мозжечка. Данные анамнеза крайне скудны, но тем не менее заставляют думать о наследственной природе заболевания (отец пациента умер в 30 лет от цирроза печени, при этом алкоголизмом и гепатитом не страдал). К сожалению, неоднократные попытки титрования купренила до 500–750 мг/сут вновь приводили к развитию суставного синдрома и гипертермии, в связи с чем медь-элиминирующая терапия оставалась недостаточной, приходилось ограничиваться лишь назначением гепатопротекторов и диеты с низким содержанием меди. Обсуждался вопрос о родственной трансплантации печени, однако тяжесть неврологических расстройств, а также грубые нарушения синтетической функции печени в сочетании с крайне тяжело купируемым синдромом портальной гипертензии резко утяжеляли ситуацию. Прогноз жизни неблагоприятный.

У второго пациента мы имеем дело с поздней диагностикой болезни Вильсона — Коновалова. Если бы правильный диагноз был поставлен раньше, это позволило бы избежать многочисленных операций. Этот пациент хорошо переносил медь-элиминирующие препараты, у него была эффективна специфическая терапия. В настоящий момент прогноз жизни относительно благоприятный.

Гепатолентикулярная дегенерация — одно из немногих наследственных заболеваний, при котором разработана эффективная патогенетическая терапия. Лечение гепатолентикулярной дегенерации направлено на уменьшение количе-

ства поступающей с пищей меди и снижение ее запасов в организме [2, 8, 20]. Пациентам назначают диету с исключением продуктов, богатых медью: баранины, свинины, дичи, субпродуктов, морепродуктов, сои, орехов, грибов, бобовых, шоколада и т. д. Рекомендуется также бессолевой режим, так как поваренная соль может содержать небольшое количество (до 0,7%) ионов меди [1, 8, 11, 21]. Ни в коем случае не должны назначаться гепатотоксичные препараты — индометацин, ибупрофен, вальпроаты, эритромицин, аминокликозиды и др. Кроме того, пациентам на протяжении всей жизни требуется непрерывная медь-элиминирующая терапия. Препаратом выбора и золотым стандартом лечения является D-пеницилламин (купренил), образующий с медью хелатные соединения. В лечении болезни Вильсона — Коновалова используют витамины В<sub>1</sub> и В<sub>6</sub>, так как избыток меди блокирует их активность [8, 11, 22, 23]. К сожалению, в ряде случаев при применении купренила возможно развитие побочных эффектов, в частности волчаночноподобного синдрома. В основе патогенеза лекарственного волчаночноподобного синдрома лежит способность купренила индуцировать образование в организме антинуклеарных факторов у лиц, предрасположенных к аутоиммунным реакциям, а также у имеющих генетически детерминированные нарушения ацетилирования препарата [9, 15, 20]. Клинически синдром может проявляться артралгиями, миалгиями, эритематозной сыпью, алопецией, лихорадкой. В крови выявляются эозинофилия, антинуклеарные антитела и антитела к ДНК. Возможности коррекции неврологических расстройств весьма ограничены. При дистонических феноменах, треморе и других гиперкинезах возможно назначение клоназепама. Для коррекции эмоциональных нарушений используют селективные ингибиторы обратного захвата серотонина [2, 5, 7, 24]. Эффективность противопаркинсонических препаратов при болезни Вильсона — Коновалова сомнительна и достоверно не подтверждена. Однако препараты леводопы и агонисты дофаминовых рецепторов используют для устранения эффекта «ложной нейротрансмиссии» [4, 8, 14, 22]. Целесообразность назначения метаболических и ноотропных препаратов спорна. Хотя заболевание многие десятилетия известно неврологам, терапевтам и гепатологам, к сожалению, часты случаи запоздалой его диагностики, когда у пациентов уже развились признаки терминального цирроза печени и тяжелые неврологические расстройства.

Своевременно начатая правильная патогенетическая терапия предотвращает развитие либо приводит к регрессу клинических проявлений болезни, существенно улучшая состояние и качество жизни пациентов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Болезни нервной системы. Руководство для врачей. Под ред. Яхно НН, Штульмана ДР, Мельничука ПВ. Москва: Медицина; 1995;2:512.
2. Экстрапирамидные расстройства. Руководство по диагностике и лечению. Под ред. Штока ВН, Ивановой-Смоленской ИА, Левина ОС. Москва: МЕДпресс-информ; 2002.
3. Farinati F, Cardin R, DXinca R et al. Zinc treatment prevents lipid peroxidation and increases glutathione availability in Wilson's disease. J Lab Clin Med. 2003;141(6):372–7. DOI: 10.1016%2FS0022-2143%2803%2900027–1.
4. Иванников ИО, Сюткин ВЕ. Общая гепатология. Москва: Медпрактика; 2003. 160 с. [Ivannikov IO, Syutkin VE. Obshchaya gepatologiya. Moscow: Medpraktika; 2003. 160 p.]
5. Карабанов АВ, Иванова-Смоленская ИА, Овчинников ИВ и др. Значение молекулярно-генетического анализа в диагностике гепатоцеребральной дистрофии. В сб.: Актуальные вопросы неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики. Уфа; 1998. 102–3 с. [Karabanov AV, Ivanova-Smolenskaya IA, Ovchinnikov IV i dr. Znachenie molekulyarno-

- geneticheskogo analiza v diagnostike gepatot-serebral'noy distrofii. V sb.: Aktual'nye voprosy nevrologii, neyrokhirurgii i meditsinskoy genetiki. Ufa; 1998. 102–3 p.]
6. Шмидт ЕВ, Маркова ЕД, Готовцева ЕВ и др. Основные направления клинико-генетического изучения экстрапиримидных наследственных заболеваний. В сб.: Вопросы клинической нейрогенетики. Под ред. Шмидт ЕВ. Москва: Медицина; 1973. С. 8–19.
- [Shmidt EV, Markova ED, Gotovtseva EV i dr. Osnovnye napravleniya kliniko-geneticheskogo izucheniya ekstrapiramidnykh nasledstvennykh zabolevaniy. V sb.: Voprosy klinicheskoy neyrogenetiki. Pod red. Shmidt EV. Moscow: Meditsina; 1973. P. 8–19.]
7. Walshe JM; Clinical Investigations Standing Committee of the Association of Clinical Biochemists. Wilson's disease: the importance of measuring serum caeruloplasmin non-immunologically. *Ann Clin Biochem.* 2003;40(Pt 2):115–21. DOI: 10.1258%2F000456303763046021.
8. Соматоневрология: Руководство для врачей. Под ред. Скоромца АА. Санкт-Петербург: СпецЛит; 2009; 656 с.
- [Somatonevrologiya: Rukovodstvo dlya vrachey. Pod red. Skoromtsa AA. St.-Petersburg: SpetsLit; 2009; 656 p.]
9. Ala A, Walker AP, Ashkan K et al. Wilson's disease. *Lancet.* 2007;369(9559):397–408. DOI: 10.1016%2F0140-6736%2807%2960196–2.
10. Merle U, Schaefer M, Ferenci P, Stremmel W. Clinical presentation, diagnosis and long-term outcome of Wilson's disease: a cohort study. *Gut.* 2007;56(1):115–20. DPO: 10.1136%2Fgut.2005.087262. Epub 2006 May 18.
11. Rubin R, Rubin E. The Liver and Biliary System. In Rubin R, Strayer D, Ruben E. Rubin's Pathology. 5. Auflage. Philadelphia. 2008. S. 653f.
12. Walshe JM, Yealland M. Wilson's disease: the problem of delayed diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1992;55(8):692–6. DOI: 10.1136%2Fjnp.55.8.692.
13. Болезни печени и желчевыводящих путей. Под ред. Ивашкина ВТ. Москва: М-Вести; 2002.
- [Bolezni pecheni i zhelchevyvodyashchikh putey. Pod red. Ivashkina VT. Moscow: M-Vesti; 2002.]
14. Карабанов АВ, Овчинников ИВ, Иллариошкин СН. Анализ мутаций в гене АТР7В и опыт прямой ДНК-диагностики при гепатолентикулярной дегенерации. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2001;4:44–7.
- [Karabanov AV, Ovchinnikov IV, Illarioshkin SN. Analiz mutatsiy v gene ATR7V i opyt pryamoy DNK-diagnostiki pri gepatolentikulyarnoy degeneratsii. *Neuroscience and Behavioral Physiology.* 2001;4:44–7.]
15. Askari FK, Greenson J, Dick RD et al. Treatment of Wilson's disease with zinc. XVIII. Initial treatment of the hepatic decompensation presentation with trientine and zinc. *J Lab Clin Med.* 2003;142(6):385–90. DOI: 10.1016%2F0022-2143%2803%2900157–4.
16. Lang C, Muller D, Claus D, Druschky KF. Neuropsychological findings in treated Wilson's disease. *Acta Neurol Scand.* 1990;81(1):75–81. DOI: 10.1111%2Fj.1600-0404.1990.tb00934.x.
17. Loudianos G, Dessi V, Lovicu M et al. Further delineation of the molecular pathology of Wilson disease in the Mediterranean population. *Hum. Mutat.* 1998;12(2):89–94. DOI: 10.1002%2F%28SICI%291098-1004%281998%2912%3A2%3C89%3A%3AAI
- D-HUMU3%3E3.3.CO%3B2-7.
18. Залялова ЗА, Богданов ЭИ. Клинико-MPT анализ различных вариантов болезни Коновалова – Вильсона. Неврологический вестник им. В.М. Бехтерева. 2002;1-2(XXXIV):5–10.
- [Zalyalova ZA, Bogdanov EI. Kliniko-MRT analiz razlichnykh variantov bolezni Konvalova – Vil'sona. *Nevrologicheskiy vestnik im. V.M. Bekhtereva.* 2002;1–2(XXXIV):5–10.]
19. Коновалов НВ. Гепатолентикулярная дегенерация. Москва: Медгиз, 1948.
- [Konovalov NV. *Gepatolentikulyarnaya degeneratsiya.* Moscow: Medgiz, 1948]
20. Rodrigo Agudo JL, Valdes Mas M, Vargas Acosta AM et al. Clinical presentation, diagnosis, and long-term outcome of 29 patients with Wilson's disease. *Rev Esp Enferm Dig.* 2008;100(8):456–61.
21. Brewer G. Wilson Disease. Harrison's Principles of Internal Medicine. In: Fauci A et al., editors. New York; 2008. S. 2449–552.
22. Czlonkowska A, Tarnacka B, Moller JC et al. Unified Wilson's Disease Rating Scale – a proposal for the neurological scoring of Wilson's disease patients. *Neurol Neurochir Pol.* 2007;41(1):1–12. DOI: 10.1016%2F0022-2143%2807%2900157–4.
23. Olsson C, Waldenstrom E, Westermarck K et al. Determination of the frequencies of ten allelic variants of the Wilson disease gene (АТР7В), in pooled DNA samples. *Eur J Hum Genet.* 2000;8(12):933–8.
24. Артамонов РГ. Болезнь Вильсона – Коновалова. Медицинский научный и учебно-методический журнал. 2004;7:98–104.
- [Artamonov RG. *Bolezn' Vil'sona – Konvalova.* Meditsinskiy nauchnyy i uchebno-metodicheskiy zhurnal. 2004;7:98–104.]