ОСОБЕННОСТИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ БОЛЕЗНИ ВИЛЬСОНА-КОНОВАЛОВА (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Туксанбаева Г.У., Душанова Г.А.*

Южно-Казахстанская государственная фармацевтическая академия, кафедра неврологии, психиатрии и психологии, Казахстан, Шымкент.

Больному подростку 16 лет с болезнью Вильсона-Коновалова (гепатоцеребральной дегенерацией), дрожатель-но-ригидной формой с выраженными клиническими признаками поражения печени, после нарастания в течение 3 лет неврологических экстрапирамидных расстройств в виде дрожательного тремора, нарушения походки, поведенческих психоэмоциональных нарушений, выраженных изменений в анализах лабораторных и инструментальных, нейровизуальных исследований был выставлен клинический диагноз. Учитывая латентное течение заболевания, приведенный нами клинический случай демонстрирует сложности диагностики на начальном этапе развития, недооценку изменений нервной системы. Конечно, течение заболевания прогрессирующее, ведущее к инвалидизации, но прогноз улучшается при назначении адекватной терапии на ранних стадиях заболевания.

Ключевые слова: болезнь Вестфаля-Вильсона-Коновалова, гепатолентикулярная дегенерация, гепатоцеребральная дегенерация, церулоплазмин, медь.

В настоящее время среди молодого населения достаточно часто встречаются разнообразные расстройства поведения - невнимательность, гиперактивность, гиперсексуальность, некритичность, эмоциональная неустойчивость. Такое поведение их родителями и врачами обычно объясняется так называемым "переходным возрастом", который у девочек длится с 12 до 16 лет, а у мальчиков с 13 до 17-18 лет. Со временем симптомы усиливаются, к тому же, страдает успеваемость в школе. Долгое время никто не задумывался над тем, что такие расстройства могут быть связаны с таким заболеванием, как болезнь Вильсона-Коновалова.

Болезнь Вестфаля-Вильсона-Коновалова (гепатолентикулярная дегенерация или гепатоцеребральная дегенерация) - врожденное нарушение метаболизма меди, приводящее к тяжелейшим наследственным болезням центральной нервной системы и внутренних органов.

Частота заболевания 3:100000. Болезнь чаще встречается среди народностей, где распространены близкородственные браки. Чаще болеют лица мужского пола, средний возраст которых 11-25 лет. Но заболевание может развиваться и у пожилых людей. При этом у них страдает только печень, неврологической симптоматики и поражения роговицы глаза не наблюдается. Диагностируется у 5-10% больных циррозом печени дошкольного и

школьного возраста. Заболевание передается по аутосомно-рецессивному типу. Ген АТР7В, мутации которого вызывают заболевание, расположен на 13-й хромосоме (участок 13q14-q21) [1].

Медь выполняет множество функций в организме. В основном она выступает в качестве кофактора для некоторых ферментов, таких как церулоплазмин, цитохром с-оксидаза, дофамин бета гидроксилаза, супероксид-дисмутаза и тирозиназа [1]. Медь всасывается из желудочно-кишечного тракта, где транспортный белок на клетках тонкой кишки перемещает медь внутрь клеток. Часть меди связывается с металлотионеином, а другая - перемещается в сеть Гольджи с помощью транспортного белка. В аппарате Гольджи в ответ на повышение концентрации меди фермент АТР7А (англ. Copper-transporting ATPase 1) высвобождает этот элемент через воротную вену в печень. В печеночных клетках белок АТР7В связывает медь с церулоплазмином и высвобождает его в кровь, а также удаляет избыток меди с выделяющейся желчью. Обе функции АТР7В нарушены при болезни Вильсона. Медь накапливается в ткани печени; церулоплазмин продолжает выделяться, но с недостатком меди (апоцерулоплазмин) быстро разрушается в кровотоке [2,3]. Когда меди в печени становится больше, чем белков её связывающих, происходит их окислительное повреждение. Это приводит к

*e-mail: ellichka.zh@mail.ru

воспалению печени, её фиброзу и в итоге к циррозу. Также из печени в кровоток выделяется медь, которая не связана с церулоплазмином. Эта свободная медь оседает по всему организму, особенно в почках, глазах и головном мозге.

Основную роль в патогенезе заболевания играет нарушение обмена меди, её накопление в нервной, почечной, печёночной ткани и роговице, а также токсическое повреждение медью данных органов. Нарушение метаболизма выражается в нарушении синтеза и снижении в крови концентрации церулоплазмينا, который участвует в процессе выведения меди из организма. В печени формируется крупноузловой или смешанный цирроз. В почках в первую очередь страдают проксимальные канальцы. В головном мозге поражаются в большей степени базальные ганглии, зубчатое ядро мозжечка и черная субстанция. Отложение меди в десцеметовой мембране глаза приводит к формированию кольца Кайзера-Флейшера.

Гепатocereбральная дистрофия начинается в детском или молодом возрасте и имеет хроническое прогрессирующее течение. Во многих случаях появлению симптомов поражения нервной системы предшествуют висцеральные расстройства в виде нарушения деятельности печени и желудочно-кишечных расстройств (желтуха, боли в правом подреберье, диспептические явления). Порой развивается выраженный гепатолиенальный синдром [4]. Со стороны нервной системы на первый план выступают экстрапирамидные симптомы в виде мышечной ригидности, гиперкинезов и расстройств психики. Пирамидные симптомы могут быть, но чаще отсутствуют, чувствительность обычно не расстроена.

Типичным симптомом болезни является кольцо Кайзера-Флейшера - отложение по периферии роговой оболочки содержащего медь зеленовато-бурого пигмента; оно более выражено при поздних формах заболевания. Иногда отмечается желтовато-коричневая пигментация кожи туловища и лица. Часты геморрагические явления (кровоточивость

дёсен, носовые кровотечения, положительная проба жгута), мраморность кожи, акроцианоз. Капилляроскопия обнаруживает атонию капилляров и застойность кровотока. Отмечаются суставные боли, профузный пот, остеопороз, ломкость костей. Патология печени клинически выявляется примерно у 30 % больных, а в ряде случаев она может быть обнаружена только функциональными пробами [5,6,7].

Выделяются 5 форм гепато-церебральной дистрофии:

1. Брюшная форма - тяжёлое поражение печени, приводящее к смерти раньше появления симптомов со стороны нервной системы; заболевают дети. Её продолжительность от нескольких месяцев до 3-5 лет.

2. Ригидно-аритмо-гиперкинетическая, или ранняя форма отличается быстрым течением; начинается также в детском возрасте. В клинической картине преобладают мышечная ригидность, приводящая к контрактурам, бедность и замедленность движений, хореоатетонидные или торсионные насильственные движения. Характерны дизартрия и дисфагия, судорожный смех и плач, аффективные расстройства и умеренное снижение интеллекта. Заболевание длится 2-3 года, заканчивается летально.

3. Дрожательно-ригидная форма встречается чаще других; начинается в юношеском возрасте, течёт медленнее, порой с ремиссиями и внезапными ухудшениями, сопровождающимися субфебрильной температурой; характеризуется одновременным развитием тяжёлой ригидности и дрожания, дрожание очень ритмичное (2-8 дрожаний в секунду), резко усиливается при статическом напряжении мышц, движениях и волнении, в покое и во сне исчезает. Иногда обнаруживаются атетонидные хореоформные насильственные движения; наблюдаются также дисфагия и дизартрия. Средняя продолжительность жизни около шести лет.

4. Дрожательная форма начинается в возрасте 20-30 лет, течёт довольно медленно (10-15 лет и больше); дрожание резко преобладает, ригидность появляется лишь в конце бо-

лезни, а порой наблюдается гипотония мышц; отмечается амимия, медленная монотонная речь, тяжёлые изменения психики, часты аффективные вспышки. Наблюдаются эпилептиформные припадки.

5. Экстрапирамидно-корковая форма встречается реже других форм. Типичные для гепато-церебральной дистрофии нарушения в дальнейшем осложняются апоплектиформно развивающимися пирамидными парезами, эпилептиформными припадками и тяжёлым слабоумием (обнаруживаются обширные размягчения в коре больших полушарий). Длится 6-8 лет, заканчивается летально.

В головном мозге при гепато-церебральной дистрофии поражается чечевицеобразное ядро, особенно скорлупа, с образованием мелких кист. Поражаются и другие образования: хвостатое ядро, глубокие слои коры, мозжечок, в частности зубчатые ядра, подбугорные ядра; в остальных отделах головного мозга изменения выражены меньше [5,6,7].

Все изменения делятся на ангиотоксические и цитотоксические. Первые выражаются в атонии сосудов, особенно мелких, и изменении их стенок. В результате возникают стазы, распространённый периваскулярный отек с аноксией нервной ткани и её гибелью; часты геморрагии и следы их в виде скоплений гемосидерина. Цитотоксический компонент заключается в распространённых дистрофических изменениях макроглии нервных клеток, часто заканчивающихся их гибелью. Характерно появление глии Альцгеймера, которая образуется из обычных астроцитов. Чем позднее начинается заболевание, тем медленнее оно протекает, тем более диффузны изменения в головном мозге и тем более цитотоксический компонент преобладает над ангиотоксическим [5].

Поражение печени протекает по типу хронического гепатита либо цирроза и клинически характеризуется гепатомегалией, гемолитической анемией, тромбоцитопенией, лейкопенией. Также наблюдается поражение нервной системы (гиперкинезы, повышенный мышечный тонус и/или параличи, атетоз, эпилептические припадки, слюнотечение, дизар-

трия, нарушения поведения, речи). Также наблюдается почечный тубулярный ацидоз - глюкозурия, аминоацидурия, фосфатурия, уратурия, протеинурия [2,3,5].

Течение прогрессирующее, с периодами ремиссий и обострений. Наибольшая летальность (50 %) отмечается при печёночной форме с массивным некрозом и гемолизом у детей до 6 лет. Смерть больных от неврологических нарушений при отсутствии лечения наступает через 5-14 лет, основной причиной которой являются интеркуррентные заболевания или желудочно-кишечные кровотечения, портальная гипертензия [5,6,7].

В связи с редким распространением данного заболевания и сложностью диагностики хотелось поделиться клиническим случаем, который мы наблюдали в нашей клинике. В клинику обратился больной В.В. 1999г. Рождения, с родителями, которые жаловались на то, что мальчик стал вспыльчивым, нервным плохо спит по ночам, не усидчив к учебе, невнимателен на уроках, ухудшилась память, периодически беспокоят зуд кожи нижних конечностей, судорожные подергивания в мышцах, изменилась походка (шаркающая), дрожание кистей рук, челюсти, снизился аппетит, по утрам отмечал потемнение мочи.

Из истории заболевания: больной с раннего детства состоял на учете у невропатолога по поводу внутричерепной гипертензии. За последние 3 года родители отмечали у мальчика изменения в характере, вспыльчивость, нервозность, нарушение сна, снижение памяти, рассеянность, неусидчивость. В марте 2013 года с явлениями острого вирусного гепатита поступил в городскую инфекционную больницу, где в последующем диагноз вирусного гепатита не подтвердился. После пациент был переведен в областную детскую больницу, получал лечение у гематолога по поводу гипопластической анемии. Лишь через год в марте 2014 года, находясь на обследовании в Научном центре педиатрии и детской хирургии МЗ РК, был выставлен клинический диагноз: "Цирроз печени, активный по Чайлд-Пью, компенсированный. Болезнь

Вильсона-Коновалова, абдоминальная форма. Желчно - каменная болезнь. Портальная гипертензия. Гиперспленизм. Резидуально - органическая энцефалопатия гипоксически - токсического генеза. Цереброваскулярная недостаточность. Психоэмоциональная неустойчивость". Был выписан с рекомендациями по лечению и решению вопроса по трансплантации печени. Принимал купренил (Д-пеницилламин) в дозе 2г/сут., после чего появились зуд и уртикарные высыпания на коже тела, конечностей. Состояние ухудшилось.

В объективном статусе: состояние средней степени тяжести. Сознание ясное. В пространстве и во времени ориентирован. Нормостенического телосложения, повышенного питания. Гинекомастия. Кожные покровы, склеры иктеричные. На коже грудной клетки, верхних отделов живота, лице определяются единичные телеангиэктазии, неяркая "пальмарная эритема". На коже нижних конечностей имеются следы расчесов, стрии. В легких выслушивается везикулярное дыхание, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Пульс 78 уд. в мин., АД - 110/70 мм.рт.ст. Язык суховатый, обложен бело-желтым налетом. Живот обычной конфигурации, мягкий, чувствительный при пальпации в правом подреберье. Печень плотной консистенции, выступает на 2,0-2,5см из под реберной дуги, поверхность ее гладкая, край заостренный. Селезенка не пальпируется. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Голени пастозные. Диурез регулярный, адекватный. Стул без особенностей, склонность к запорам. Неврологический статус: дисфарижен, с периодическими агрессивными вспышками. Гипомнезия, неустойчивость концентрации внимания. Со стороны глазодвигательных нервов нарушений нет, лицо гипомимичное, снижен глоточный рефлекс, легкая гиперсаливация. Рефлексы снижены, мышечная ригидность в конечностях, тонус мышц повышен по пластическому типу, дрожание дистальных отделов рук, нижней челюсти, усиливающееся при движении и уменьшающееся в покое и во сне. Походка шаркающая, поза "сгибателей".

Результаты методов исследования: из общего анализа крови - снижение тромбоцитов, увеличение лимфоцитов, гиперсегментация ядер лейкоцитов и токсогенная зернистость. При биохимическом анализе крови выявлены гипопроотеинемия, увеличение АЛТ, АСТ, общего билирубина, присутствие прямого билирубина. Кроме того выявлены снижение Церулоплазмينا в крови - 0,12 г/л (норма 0,20-0,60г/л), увеличение ферритина в крови 1027нг/мл (норма 20-250нг/мл). В моче показатели меди составили 150 мкг/сут (в норме 30-40мкг/сут). Биомикроофтальмоскопия: по периферии роговицы и лимба в глубоких слоях роговицы отложения рыжеватого цвета с зеленоватым свечением - кольцо Кайзера-Флейшера.

На МРТ головного мозга отмечены субатрофия коры лобной теменной доли, очаговые изменения в T1w-режиме в виде двусторонних симметричных участков гиперинтенсивного сигнала в области базальных ганглиев с признаками умеренного перифокального отека.

На основании объективного статуса и данных дополнительного обследования у больного на начальной стадии заболевания в первую очередь выраженных клинических признаков поражения печени, затем нарастанием в течение 3 лет неврологических экстрапиримидных расстройств в виде дрожательного тремора, нарушения походки, поведенческих психоэмоциональных нарушений, изменений в анализах лабораторных и инструментальных, нейровизуальных исследований был выставлен клинический диагноз: болезнь Вильсона-Коновалова, дрожательно-ригидная форма.

Учитывая клиническую картину болезни пациента, ухудшение его состояния, осложнения после назначенного лечения купренилом в суточной дозе 2г/сут, терапия направлена на применение значительно менее токсичного препарата - сульфата цинка, который тормозит абсорбцию меди в кишечнике. Дозировка - 200мг 3 раза в день за 30 минут до еды. Приведенный нами случай демонстрирует сложности диагностики заболевания на на-

чальном этапе развития, недооценку изменений нервной системы. Известно, что терапия D-пеницилламином (купренил) вызывает осложнения в виде гематологических нарушений (злокачественный агранулоцитоз, преобладающая тромбо- и лейкопения) часто наблюдаются в первые 6 недель лечения; нефротический синдром, который выявляется обычно в период от 2 месяцев до 2 лет после начала лечения. Он может исчезать спонтанно или при применении глюкокортикоидов. После приема купренила аллергические проявления - локальная или генерализованная эритема, уртикарные высыпания, геморрагические кожные высыпания, для устранения которых используют преднизолон. Также применяют витамины В1 и В6, так как избыточное количество меди блокирует их активность.

Таким пациентам необходимо назначить диету №5, богатую белком, с ограничением содержащих медь продуктов (баранина, кури, утки, колбасы, рыба, ракообразные, шампиньоны, кресс-салат, щавель, лук-порей, редис, бобовые, орехи, чернослив, каштаны, шоколад, какао, мед, перец и др.).

При выраженных токсических эффектах применяется другое хелатообразующее соединение-триэтиленetetрамин. При непереносимости обоих препаратов - тетратиомолибдат, который блокирует всасывание меди в кишечнике, а также связывает медь в тканях в метаболически инертную форму. Показаны препараты, улучшающие обмен гепатоцитов, антиоксиданты. Доза препарата должна устанавливаться ежегодно, а при длительном ле-

чении каждые 2 года на основании выделения меди с мочой, контрольных биопсий печени и определения содержания меди в биоптатах печени. Клиническое улучшение под влиянием лечения выражается в сглаживании неврологической симптоматики, снижении активности воспалительного процесса в печени. Трансплантация печени показана при fulminantной печеночной недостаточности, прогрессировании печеночной недостаточности на фоне хронического гепатита и цирроза печени при неэффективности медикаментозной терапии.

Конечно, течение заболевания прогрессирующее, ведущее к инвалидизации, но прогноз улучшается при назначении адекватной терапии на ранних стадиях заболевания. Терапия на поздней стадии существенно не влияет на развитие осложнений. Таким образом, вопросы профилактики тесно связаны с ранней диагностикой заболевания. При выявлении дефектного гена в гомозиготном состоянии лечение медьхелатирующими препаратами может быть начато в раннем детском возрасте.

Основная профилактика направлена на проведении регулярных профилактических осмотров (как минимум, 1-2 раза в год, при необходимости и развитии обострений - чаще). А также снижение или исключение влияния вредных производственных и бытовых факторов, токсичных (вредных) для печени лекарственных препарат; отказаться от чрезмерных физических нагрузок, алкоголя, курения, наркотических препаратов.

1. С.Д. Подымова. Болезни печени: Руководство. - 4

ЛИТЕРАТУРА

- издание, переработанное и дополненное. - М.: ОАО "Издательство "Медицина", 2005. - 768 с. (сс. 567-578).
2. Ш. Шерлок, Дж. Дули. Заболевания печени и желчных путей: Практическое руководство.: Перевод с английского./Под редакцией З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. - М.: Гэотар Медицина, 1999. - 864 с. (сс. 476-483).
3. Справочник практического врача по гастроэнтерологии./Под редакцией В.Т. Ивашкина, С.И. Рапопорта. - М.: Советский спорт, 1999. - 432 с. (сс. 175-177).
4. Справочник Харрисона по внутренним болез-

ням./Под редакцией К. Иссельбахера, Е. Браунвальда, Дж. Вильсон и др. - СПб: Издательство "Питер", 1999. - 976 с. (сс. 786-787).

5. Т.М. Игнатова. Ранняя диагностика болезни Вильсона-Коновалова: радикальное улучшение прогноза. Врач, 2004, № 12, сс. 36-39.

6. Н. П. Шабалов - Детские болезни, СПб, 2000, 550 с.

7. И. А. Иванова-Смоленская "Болезнь Вильсона-Коновалова" Журнал "Нервы", 2006, № 4

XÜLASƏ

VİLSON-KONOVALOV XƏSTƏLİYİNİN ERKƏN DİAQNOSTİKASININ XÜSUSİYYƏTLƏRİ (KLİNİK HADİSƏ)

Q.U.Tuksanbayev, Q.A.Duşanova

*Cənubi-Qazaxıstan dövlət farmasevtik akademiya, nevrologiya, psixiatriya və psixologiya kafedrası,
Şımkənd, Qazaxıstan*

16 yaşlı yeniyetmə xəstə əsmə-rigid formalı, qaraciyərin zədələnməsinin qabarıq klinik əlamətləri ilə Vilson-Konovalov (hepatocerebral degenerasiya) xəstəliyindən əziyyət çəkir. 3 il ərzində tremor, yerisin pozulması şəklində nevroloji ekstrapiramid pozulmaların, davranış psixoemosional pozulmaların artmasından, laborator və instrumental analizlərin qabarıq dəyişikliklərindən, neyrovizualizasion müayinələrdən sonra klinik diaqnoz qoyulmuşdur. Xəstəliyin latent gedişini nəzərə alaraq, bizim təqdim etdiyimiz klinik hadisə xəstəliyin inkişafının başlanğıc etpında diaqnostikanın mürəkkəbliyini, sinir sistemindəki dəyişikliklərin vaxtında qiymətləndirilməməsini göstərir, Əlbəttə ki, xəstəliyin gedişi progressivdir, əlilliyə gətirib çıxarır, amma proqnoz erkən mərhələlərdə adekvat terapiyanın təyini zamanı yaxşılaşır.

Açar sözlər: Vestfal-Vilson-Konovalov xəstəliyi, hepatolentikulyar degenerasiya, seruloplazmin, mis.

SUMMARY

FEATURES OF EARLY DIAGNOSIS OF WILSON-KONOVALOV DISEASE (CLINICAL CASE)

G.U.Tuksanbaeva, GA Duschanova

South Kazakhstan State Pharmaceutical Academy, Department of Neurology, Psychiatry and Psychology, Shymkent, Kazakhstan

Adolescent patients 16 years of Wilson-Konovalov disease (hepatolenticular degeneration), tremor-rigid form with severe clinical signs of liver damage, after growth of over 3 years of neurological extrapyramidal disturbances as a tremor, gait disturbance, behavioral, psycho-emotional disturbances, pronounced changes in the laboratory and instrumental investigations, neuroimaging studies have exhibited a clinical diagnosis. Given the latency of the disease, our case demonstrates the difficulty of diagnosis at an early stage of development, underestimation of changes in the nervous system. Of course, the progressive course of the disease, leading to disability, but the prognosis is improved by the appointment of adequate therapy in the early stages of the disease.

Keywords: Wilson-Konovalov disease, hepatolenticular degeneration, ceruloplasmin, copper.

Redaksiyaya daxil olub: 07.09.2015

Çapa tövsiyə olunub: 29.09.2015

Rəyçi: t.e.d. Həsənov R.L.