

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ БОЛЕЗНИ ВИЛЬСОНА—КОНОВАЛОВА

З.А. Залялова

Кафедра неврологии, ЛФК, ВК и рефлексотерапии (зав.— проф. Э.И. Богданов) Казанского государственного медицинского университета

Болезнь Вильсона—Конювалова (БВК), или гепатолентикулярная дегенерация, является ауто-сомно-рецессивным заболеванием, в основе которого лежит нарушение метаболизма меди. Ген заболевания идентифицирован и клонирован. Локализован он в 13-й хромосоме и кодирует фермент, осуществляющий экскрецию меди в желчь и инкорпорацию меди в церулоплазмин. БВК - относительно редкое заболевание, его распространенность составляет один случай на 100 тысяч населения [10].

Значительный вклад в изучение БВК внесли отечественные ученые Н.В. Конювалов и П.Г. Лекар [1, 2, 3]. Современная медицина располагает новыми генетическими и нейровизуализационными возможностями, которые дополняют классические клинико-лабораторные критерии диагностики БВК. Большинство клинических проявлений — результат аккумуляции меди в различных органах и тканях, в основном в печени, головном мозге, роговице глаза и почках. Этим определяются многообразие клинических признаков, а следовательно, и трудности диагностики.

Клинические проявления обычно манифестируют во второй—третьей декаде жизни. Возникновение симптомов заболевания до 5 лет и после 30 лет нехарактерно. В возрасте 5—20 лет болезнь чаще начинается с симптомов поражения печени или внутрисосудистого гемолиза, вызывающего печеночную недостаточность, и приводит к летальному исходу в течение 2—7 лет. В более позднем возрасте обычно доминирует неврологическая симптоматика, болезнь протекает медленнее - в течение 10—40 лет [11, 14, 15].

Неврологические симптомы развиваются остро или постепенно. Первичные симптомы могут носить стертый характер и проявляться поведенческими нарушениями, снижением познавательных способностей, эмоциональной лабильностью. В дальнейшем возникают дизартрия, дисфагия, гиперсаливация, тремор, атаксия, акинетико-ригидный и псевдобульбарный синдромы. Поначалу тремор может быть двусторонним или односторонним и напоминать эссенциальный или усиленный физиологический, позднее он становится более грубым и трансформируется в тремор по типу «биения крыльев». В далеко зашедших, нелеченных случаях, состояние усугубляется присоединением спастичности, дистонии, эпилептических припадков и флексорных контрактур [4, 11].

У трети больных БВК обнаруживаются только психические и поведенческие нарушения. Выделяют четыре основные категории ментальных расстройств: поведенческие/личностные, аффективные, шизофреноподобные и когнитивные [5, 8, 11]. У половины больных заболевание на-

чинается с симптомов поражения печени - острого печеночного синдрома, хронического активного гепатита, цирроза. Изредка первые признаки болезни бывают связаны с поражением почек (нефрокальциноз, гематурия, нефротический синдром), поджелудочной железы, сердца (кардиомиопатия), рецидивирующим артритом [4, 7]. Накопление меди в роговице в виде кольца золотисто-коричневого и зеленоватого цвета, определяемое в десцеметовой оболочке роговицы глаза (кольцо Кайзера—Флейшера), обнаруживается у всех нелеченных больных с неврологическими нарушениями (и лишь у трети больных с изолированными печеночными проявлениями) с помощью щелевой лампы, гониоскопа или в некоторых случаях даже невооруженным глазом.

Диагноз устанавливают на основании клинических и лабораторных данных. У 80—90% пациентов снижается уровень плазменного церулоплазмينا (менее 0,25 г/л); экскреция меди с мочой превышает более 100 мкг/сут (в норме - менее 30 мкг/сут); снижается общее содержание меди в плазме (в норме - 0,84—1,45 мг/л). Повышается концентрация «свободной», не связанной с церулоплазмином меди (в норме - 0,10—0,15 мг/л). При отсутствии кольца Кайзера—Флейшера и неврологической симптоматики проводят радиоизотопное исследование ⁶⁴Сu или биопсию печени, чтобы определить внутрипеченочное содержание меди [4, 9].

Различают четыре патогенетические стадии БВК. При I стадии наблюдается аккумуляция меди в цитозоле гепатоцитов, болезнь протекает бессимптомно. Во II стадии все участки цитозоля связывают медь, которая начинает откладываться в лизосомах гепатоцитов, и возможно ее высвобождение в кровеносное русло, что может проявляться некрозом гепатоцитов и внутрисосудистым гемолизом и характеризуется печеночными и гематологическими симптомами. В III стадии медь накапливается не только в печени, но и в головном мозге и других внепеченочных тканях, клинические признаки зависят от соотношения аккумуляции меди в тех или иных органах. Типичны неврологические симптомы. Однако если развился неактивный цирроз и медь в мозге накапливается медленно, болезнь может протекать асимптомно многие годы. При IV стадии достигается нормализация баланса меди во время хелатной терапии. У некоторых пациентов сохраняются необратимые неврологические и печеночные проявления на фоне органических повреждений, в то время как у пациентов, начавших лечение вовремя, заболевание может носить асимптомный характер.

Патологоанатомические исследования обнаруживают дегенерацию и образование полостей в области скорлупы, бледного шара, хвостатого ядра, таламуса и несколько реже лобной коры. Среди базальных ганглиев чаще поражается скорлупа. Патология белого вещества и коры мозга нехарактерна и встречается лишь в 10% случаев. Накопление меди в мозге коррелирует с выраженностью неврологических проявлений. Но медь откладывается во всех структурах мозга одинаково [12, 16].

Изменения в головном мозге, обнаруженные методами нейровизуализации, сопоставимы с гистологическими находками. КТ выявляет патологию у 50% пациентов с асимптомным характером заболевания и у 75% — с печеночной дисфункцией. МРТ — более чувствительный метод нейровизуализации на ранних стадиях заболевания и, в отличие от КТ, полностью коррелирует с неврологической симптоматикой. КТ- и МРТ-картина обычно обратима под действием специфической терапии (кроме корковой атрофии). В типичных случаях на МРТ визуализируется гипointенсивная в T_1 щелевидная кайма на границе подкоркового серого и белого вещества, наиболее выраженная по контуру скорлупы, или значительные гипointенсивные в T_1 - и гиперинтенсивные в T_2 -изображении очаги в базальных ганглиях, таламусе и зубчатом ядре. Такие изменения напоминают «морду гигантской панды» [9]. Картина нередко дополняется расширением желудочков, чаще передних рогов боковых желудочков, а также диффузной церебральной и мозжечковой атрофией [9, 12, 13].

Наиболее информативна позитронно-эмиссионная спектроскопия. В 86% случаев обнаруживается диффузное или фокальное нарушение захвата ЕСД. Преимущества спектроскопии очевидны и при сравнительной оценке эффективности лечения различными препаратами [6].

Сопоставление неврологических и МРТ данных позволило выделить три варианта БВК. Псевдопаркинсонизм выявляется у пациентов с расширением III желудочка в виде ригидности, брадикинезии, когнитивных расстройств и депрессии (термин «псевдопаркинсонизм» является не совсем точным, правильнее было бы использовать понятие синдрома паркинсонизма). Псевдосклероз (синдром Вестфала—Штрюмпеля) констатируется у пациентов с фокальным поражением таламуса и характеризуется атаксией, постуральным тремором, дизартрией, шизофреноподобным состоянием. Дискинезия возникает при поражении скорлупы и бледного шара и сочетается с дизартрией и эйфорией [9].

Хелатная терапия Д-пеницилламином (куприлином) по 250—500 мг 4 раза в день до еды на ранних стадиях неврологических, печеночных и психических проявлений может привести к полному нивелированию симптомов, а в более поздние сроки препятствовать формированию спастичности, контрактур и эпилептических припадков. Хотя Д-пеницилламин имеет ряд побочных эффектов, и у 20% больных в начале приема препарата обостряются неврологические и психические проявления, хелатная терапия Д-пеницил-

ламином остается тем не менее ведущим методом лечения. При непереносимости Д-пеницилламина применяется триентин. При толерантности к двум предыдущим препаратам в лечении используется цинк. В некоторых странах (например, в Нидерландах), предпочтение отдается цинку [9]. Наряду с медикаментозной терапией, следует ограничить употребление продуктов, богатых медью (печень, рыба, грибы, какао, шоколад, орехи, капуста-брокколи).

Вовремя начатая хелатная терапия чаще всего позволяет прервать дальнейшее развитие БВК. Однако в ряде случаев назначение пеницилламина может вызвать временное усугубление неврологических нарушений или привести к возникновению новых в виде острой генерализованной дистонии и акинетико-ригидного синдрома. Это свидетельствует о неадекватности используемых дозировок препарата и требует снижения дозы. Последующее увеличение должно быть более медленным.

Таким образом, БВК, являясь тяжелым полисистемным дегенеративным заболеванием, отличается значительным разнообразием клинической картины. И поэтому с начальными этапами заболевания могут столкнуться различные специалисты — педиатры, терапевты, психиатры, гастроэнтерологи, невропатологи и т.д. Ранняя диагностика БВК, вовремя начатое лечение позволяют купировать проявления заболевания и предупредить его дальнейшее развитие.

ЛИТЕРАТУРА

1. Коновалов Н.В. Гепато-церебральная дистрофия. - М., 1960.
2. Лекарь П.Г., Макарова В.А. Гепато-церебральная дистрофия. - Л., 1984.
3. Лекарь П.Г., Макарова В.А., Ботвинник В.С. // Журн. неврол. и психиатр. - 1987. - Вып.3. - С. 346—350.
4. Мельничук П.В., Яхно Н.Н. Болезни нервной системы/Руководство для врачей/Под ред. Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульмана, П.В. Мельничука. - М., 1995.
5. Akil M., Schwartz J.A. et al. // J. Neuropsychiatr. Clin. Neurosci. - 1991. - Vol. 3. - P.377—382.
6. Alanen A., Komu M. et al. // Br. J. Radiol. - 1999. - Vol. 72. - P.749—756.
7. Brewer G.J., Yuzbasian-Gurkan U. // Medicine. - 1991. - Vol. 71. - P. 139—164.
8. Denning T.R. // Int. J. Psychiatr. Med. - 1991. — Vol. 21. — P.135—148.
9. Jones E.A., Weissenborn K. // J. Neurol. Neurosurg. and Psych. - 1997. — Vol. 63. — P.279—293.
10. Kurzke J.F. Neuroepidemiology. In: C. Braddley et al. Neurology in Clinical Practice Vol. 1. Butterworth-Heinemann. - 1996. - P.673—686.
11. Oder W., Grimm G. // J. Neurol. - 1991.— Vol. 238.— P. 281—287.
12. Oder W., Prayer L. et al. // Neurology. - 1993. - Vol. 43. - P. 120—124.
13. Roh J.K., Lee T.G. // Neurology. - 1994. - Vol. 44. - P. 1064—1068.
14. Ross M.E., Jacobson I.M. et al. // Ann. Neurol. - 1995. - Vol. 17. - P. 411—413.
15. Sternlieb I., Scheinberg I.H. Wright's liver and biliary disease 3rd ed. Philadelphia: W.B Saunders. - 1992. - P. 965—975.
16. Zucker S.D., Golland J.I. // Hepatology/ A textbook of liver disease. 3rd ed. Philadelphia: W.B Saunders. - 1996. - P. 1405—1439.

Поступила 15.03.02.