

Случай гепатолентикулярной дегенерации с дебютом неврологической формы после 45 лет

В.В. Полещук, Е.Ю. Федотова, И.А. Иванова-Смоленская

Гепатолентикулярная дегенерация (ГЛД) представляет собой прогрессирующее заболевание с аутосомно-рецессивным наследованием, характеризующееся системным нарушением обмена меди и ее патологическим накоплением в органах-мишенях – головном мозге, печени, почках, роговице глаз и др. Клиническая картина включает сочетанные неврологические (тремор, паркинсонизм, дистония, дисфагия, дизартрия, снижение интеллектуальной функции) и соматические (гепатит, цирроз печени, спленомегалия, нефриты, артриты и т.д.) проявления. Обычно ГЛД манифестирует на 2–3-м десятилетии жизни, а в редких поздних случаях болезни адекватная диагностика может представлять серьезные трудности. В статье приведен уникальный случай ГЛД, достоверно верифицированной при исследовании медно-лигандного гомеостаза, с дебютом клинической симптоматики в 47 лет. Подчеркивается важность осведомленности практических врачей о таких поздних формах ГЛД в связи с возможностью проведения жизнеспасающей патогенетической терапии.

Ключевые слова: гепатолентикулярная дегенерация, позднее начало, диагностика.

Гепатолентикулярная дегенерация (ГЛД), или болезнь Вильсона–Коновалова, – тяжелое аутосомно-рецессивное прогрессирующее заболевание обмена веществ, характеризующееся сочетанным поражением внутренних органов и мозга (в первую очередь печени, почек и подкорковых узлов) вследствие патологического депонирования меди в органах-мишенях [2, 3, 8]. Распространенность ГЛД составляет в среднем 2–3 случая на 100 000 населения, лица обоего пола заболевают одинаково часто. Особенно высокая распространенность ГЛД характерна для некоторых изолятов, где повышается вероятность кровно-родственных браков. Считается, что не менее чем в 1/4 случаев ГЛД данное заболевание не диагностируется либо диагностируется недопустимо поздно [7]. Между тем своевременная диагностика ГЛД и адекватное патогенетическое лечение медьэлиминирующими препаратами позволяют остановить прогрессирование болезни, добиться полного или значительного регресса клинической симптоматики, сохранить для больного возможность полноценной жизни.

Ген, ответственный за развитие ГЛД, кодирует синтез медьтранспортирующей АТФазы Р-типа (*АТР7В*) [8, 19]. В результате мутаций этого гена нарушается выведение

меди с желчью, развивается перегрузка медных депо в гепатоцитах и выход избытка меди в кровь с последующим накоплением ее в органах-мишенях. Открытие указанного гена сделало возможным проведение прямой ДНК-диагностики ГЛД, что особенно важно для установления диагноза на максимально ранней (в идеале – пресимптоматической) стадии болезни.

Клиническая картина ГЛД характеризуется большим полиморфизмом в отношении как неврологических, так и соматических проявлений. Этот полиморфизм отражен в различных классификациях заболевания. В нашей стране наиболее широко распространена классификация Н.В. Коновалова [2], согласно которой ГЛД подразделяется на 5 форм.

Первая форма по классификации Н.В. Коновалова – **брюшная**. Это преневрологическая стадия с несколькими вариантами течения, проявляющаяся в возрасте от 5 до 17 лет. Остальные формы – аритмогиперкинетическая, дрожательно-ригидная, дрожательная и экстрапирамидно-корковая – характеризуются сочетанием различных психоневрологических симптомокомплексов с патологией внутренних органов, в первую очередь печени. **Аритмогиперкинетическая (ранняя) форма** манифестирует чаще всего в возрасте от 7 до 15 лет и характеризуется аритмичными болевыми гиперкинезами в различных мышечных группах, как правило торсионно-дистонического характера, снижением интеллекта, психическими нарушениями и висцеральными расстройствами; без лечения летальный исход наступает через 2–3 года. **Дрожательно-ригидная форма** отличается от предыдущей более поздним началом (в возрасте от 15 до 25 лет) и более доброкачествен-

В неврологическое отделение Научного центра неврологии РАМН, Москва.

Всеволод Владимирович Полещук – канд. мед. наук, ст. науч. сотр.

Екатерина Юрьевна Федотова – канд. мед. наук, науч. сотр.

Ирина Анатольевна Иванова-Смоленская – профессор, зав. отделением.

ным течением; без лечения заболевание прогрессирует на протяжении 5–6 лет и также заканчивается летальным исходом. **Дрожательная форма** отличается наиболее доброкачественным течением (на протяжении 10–15 лет) и более поздним началом (в среднем в возрасте 20–25 лет, известны случаи дебюта заболевания позднее 40 и даже 50 лет). В клинической картине преобладает дрожание, мышечный тонус чаще не изменен или снижен. По мере прогрессирования болезни дрожание резко усиливается, становится крупноамплитудным, с резко выраженным интенционным компонентом, при попытке к активному движению оно нарастает до степени “двигательной бури” (“трепетание крыльев птицы” по Н.В. Коновалову). При этой форме длительное время интеллект относительно сохранен, однако по мере прогрессирования болезни наряду с повышением мышечного тонуса наблюдаются и изменения психики с аффективными расстройствами; висцеральные же проявления клинически наименее выражены. **Экстрапирамидно-корковая форма** не является самостоятельной, а может развиваться по мере естественного течения болезни из любой основной неврологической формы ГЛД. Она характеризуется тем, что типичные нарушения осложняются остро развивающимися пирамидными парезами и эпилептиформными припадками, быстро прогрессируют психические нарушения, а в мозге (помимо типичных для ГЛД изменений) формируются обширные размягчения в полушарной коре.

Дифференциальный диагноз в неврологической стадии ГЛД необходимо проводить с целым рядом фенотипически сходных заболеваний [3, 4, 7, 11]. Аритмогиперкинетическую и дрожательно-ригидную формы ГЛД дифференцируют с торсионной дистонией, ювенильным паркинсонизмом, болезнью Галлервордена–Шпатца, последствиями энцефалита, гепатогенной энцефалопатией, токсическим экстрапирамидным синдромом вследствие употребления суррогатных содержащих марганец наркотических веществ. При дрожательной форме ГЛД важнейшее значение имеет дифференциальная диагностика болезни с рассеянным склерозом.

Ранние клинические признаки ГЛД:

- кровоточивость десен и носовые кровотечения;
- нарушение менструального цикла у девушек и молодых женщин;
- *striae distensae* в области грудных желез и бедер;
- гинекомастия и симптомы акромегалии у мужчин;
- преходящая желтуха;
- увеличение печени и селезенки, изменение структуры печени и уплотнение ее капсулы (фиброз, гепатоз);
- изменение состава крови (анемия, лейкопения, тромбоцитопения);
- психические нарушения (компульсивно-импульсивное поведение, агрессивные реакции, фобии и др.).

Клинические критерии развернутой стадии ГЛД:

- дебют в детском, юношеском и раннем взрослом возрасте (чаще всего);

- сочетанное поражение мозга и внутренних органов (гепатолиенальный синдром, портальная гипертензия, тубулярный нефрит и т.д.);
- экстрапирамидные симптомы – тремор, ригидность, патологические позы, болезненные тонические спазмы, дизартрия, дисфагия, снижение интеллекта;
- экстрапиримидальные симптомы – боли в области печени, гепатоспленомегалия, кровоточивость десен, носовые кровотечения, боли в костях и суставах, раннее разрушение зубов;
- неэффективность терапии леводопой (назначаемой в связи с синдромом паркинсонизма).

Критерии лабораторной диагностики ГЛД:

- роговичное кольцо Кайзера–Флейшера;
- снижение концентрации медьсодержащего белка церулоплазмينا в сыворотке крови;
- гиперэкскреция меди с мочой;
- повышение концентрации свободной меди в сыворотке крови;
- снижение концентрации общей меди в сыворотке крови;
- снижение концентрации цинка в сыворотке крови;
- повышение концентрации меди в биоптатах печени;
- ДНК-диагностика (выявление мутаций в гене *ATP7B*);
- высокий терапевтический эффект при применении медьэлиминирующих препаратов (D-пеницилламин (D-ПАМ), препараты цинка).

Дополнительным диагностическим критерием ГЛД является результат нейровизуализации (компьютерной и магнитно-резонансной томографии (КТ, МРТ)). У больных ГЛД обнаруживают атрофический процесс в области больших полушарий, мозжечка, подкорковых структур с соответствующим расширением субарахноидальных пространств и желудочковой системы, а также очаги в области лентиккулярных ядер, бледного шара, зрительного бугра [1, 4, 16]. Изменения при КТ и МРТ выявляются не только у больных с неврологической симптоматикой, но иногда и в преневрологической стадии заболевания.

Медикаментозное лечение ГЛД направлено на выведение меди из организма. Наибольшее распространение получила группа тиоловых хелатов (ТХ), ведущим из которых является D-ПАМ [3, 15, 20]. Препарат образует стойкое соединение с медью, которое легко фильтруется через почечные клубочки и выводится с мочой. Дозы D-ПАМ составляют от 0,25 до 1,5 г/сут, после клинического улучшения возможно снижение дозировки. За рубежом широко используется более поздняя модификация D-ПАМ – триентин, который применяется как альтернативный медьэлиминирующий агент у больных, толерантных к D-ПАМ [20–22]. Лечение ТХ проводят пожизненно, но эти препараты противопоказаны при исходной лейкопении, тромбоцитопении, печеночной и почечной недостаточности. Лечение ТХ требует большой осторожности, так как может индуцировать быстрый выброс ионов меди из органных депо, что усиливает эндотоксикоз и декомпенсацию с последующим формированием фульминантного течения ГЛД

(острый гемолиз, печеночно-почечная недостаточность и т.д.) [3, 5, 13, 18]. Для предупреждения ятрогений целесообразно титровать ТХ с 0,25–0,3 г, увеличивая дозу каждые 3 нед на 1 таблетку (0,25–0,3 г) до достижения терапевтического “плато”. Эскалацию ТХ необходимо контролировать каждые 2 нед путем мониторинга общего анализа крови и мочи, уровня тромбоцитов, биохимического анализа крови (билирубин, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, мочевины, креатинин, альбумин). Частота ятрогений при терапии D-ПАМ составляет до 20% и более, при использовании триентина она ниже [6].

Альтернативным методом терапии больных ГЛД является применение солей цинка (сульфат, ацетат, оксид цинка) [11, 12, 15]. Препарат назначают в дозе 50 мг (из расчета по цинку) 3 раза в день за 30 мин до еды (или 200 мг сульфата либо оксида цинка 3 раза в день). Цинк обладает минимальной токсичностью. Механизм терапевтического действия солей цинка заключается в их связывании с металлотеоином кишечника, что препятствует всасыванию меди и способствует ее экскреции со стулом. Препараты цинка действуют несколько слабее и медленнее, но при этом мягче в сравнении с ТХ, они не вызывают начальной стадии эксацербации процесса и обладают меньшей токсичностью, чем D-ПАМ.

При неэффективности консервативной терапии и прогрессировании печеночной недостаточности больным ГЛД проводят ортотопическую трансплантацию печени [14, 17].

Таким образом, ГЛД представляет собой курабельное заболевание, при котором медъэлиминирующая терапия спасает жизнь и сохраняет трудоспособность пациентов в случае ее своевременного назначения. Ключевым фактором здесь является постоянная “настороженность” в отношении ГЛД у соответствующих категорий пациентов. Наибольшие диагностические сложности возникают при дебюте симптоматики после 40 лет, что на практике встречается довольно редко и в глазах даже опытных неврологов “исключает” возможность ГЛД. Приводим собственное наблюдение необычно поздней манифестации ГЛД – на 5-м десятилетии жизни.

Клинический пример

Пациент В., 49 лет, поступил в клинику с жалобами на нарушение ходьбы, трудности при глотании, частые поперхивания твердой и жидкой пищей, повышенное слюноотечение, нечеткость речи, выраженное дрожание обеих рук, нарушение самообслуживания, эмоциональную лабильность.

Из анамнеза известно, что неврологическая симптоматика впервые появилась в 47 лет: на фоне стрессовой ситуации больной отметил дрожание левой руки, а также “смазанность” речи. На протяжении нескольких месяцев двигательные нарушения генерализовались, распространившись на правую руку и ноги. С 2010 г. наблюдался у неврологов с диагнозом “паркинсонизм”, “болезнь Паркинсона”, в связи с чем неоднократно предпринимались попытки лечения препаратами леводопы (мадопар, наком)

и пронораном – без эффекта или даже с ухудшением состояния. При назначении амантадина самочувствие на короткое время незначительно улучшилось, после чего последовало быстрое ухудшение с нарушением ходьбы (неустойчивость, замедленность, падения), стала неразборчивой речь, появились отчетливые нарушения глотания, родственники отметили повышенную раздражительность, агрессию. Больной не мог больше обходиться без посторонней помощи.

Семейный анамнез: родная сестра умерла в возрасте 44 лет от “гепатита” (в последние 1,5 мес беспокоили боли в правом подреберье, желтуха).

Неврологический статус. Пациент контактен, на вопросы отвечает односложно, несколько раздражителен, счет и память сохранены. Глазные щели D > S, легкий энтофтальм слева. При визуальном осмотре колец Кайзера–Флейшера не видно (глаза карие). Движения глазных яблок в полном объеме, однако взор не удерживает, легко отвлекаем, элементы апраксии взора. Гиперсаливация. Дисфагия; выраженная гипофония; глоточный и небный рефлексы повышены. Язык в полости рта по средней линии, полностью не выводит. Грубая дизартрия, понимание речи больного резко затруднено, иногда – эпизоды анартрии. Объем движений и сила в конечностях полные. Отчетливое симметричное повышение мышечного тонуса в руках и ногах по экстрапирамидному типу, гипокинезия. Сухожильные рефлексы в руках снижены, в ногах – умеренно симметрично повышены. Спонтанный рефлекс Бабинского с двух сторон. Грубый постурально-кинестический тремор обеих рук с интенционным компонентом, резко усиливающийся по амплитуде и распространяющийся на туловище при поддержании антигравитационных поз; менее интенсивный постуральный тремор ног при их поднимании в положении лежа. Титубация туловища в положении сидя и стоя. Грубая неустойчивость туловища; ходит только с поддержкой, на широко расставленных ногах, падает вперед, в стороны, назад, длина шага уменьшена. В быту требуется постоянная помощь. Нечеткая правосторонняя гемигипестезия.

Данные дополнительных методов исследования.

В общем анализе крови выявлена незначительная тромбоцитопения ($128,0 \times 10^9/\text{л}$). В общем анализе мочи, стандартном биохимическом анализе крови отклонений изучаемых показателей от нормальных значений не выявлено.

Аммиак сыворотки крови 64 мкмоль/л (норма 12–35 мкмоль/л).

Желчные кислоты сыворотки крови 11,7 мкмоль/л (норма 2,7–6,9 мкмоль/л).

Церулоплазмин сыворотки крови 4,1 мг/дл (норма 20–60 мг/дл), медь сыворотки крови 5,6 мкмоль/л (норма 12–24 мкмоль/л).

Консультация нейроофтальмолога: глазные щели и зрачки OD = OS, реакция на свет живая. При биомикроскопии роговицы выявляется слабо выраженное кольцо Кайзера–Флейшера с двух сторон. Факосклероз. На глазном дне изменений нет.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: ультразвуковые признаки незначительно выраженной гепатоспленомегалии, диффузные крупнозернистые изменения паренхимы печени.

Электроэнцефалография: значительные диффузные изменения биоэлектрической активности мозга по типу дезорганизации ритмов на сниженном амплитудном уровне, α -ритм не выделен. Дисфункция стволовых структур. Эпиактивности не обнаружено.

МРТ головного мозга (рисунок): определяются очаговые изменения в обоих полушариях большого мозга в проекции подкорковых узлов. МРТ-признаки смешанной гидроцефалии с расширением боковых желудочков, конвексимальных ликворных пространств большого мозга и мозжечка.

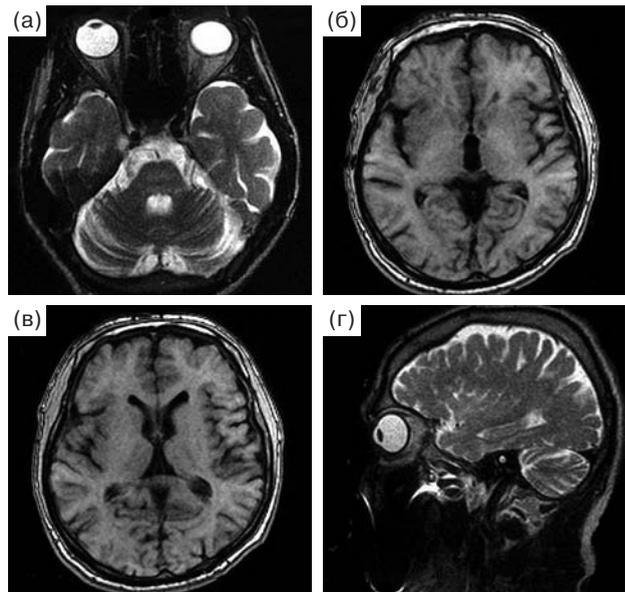
Результаты ДНК-анализа (поиск проведен по 8 мутациям в гене *ATP7B*, наиболее часто встречающимся в европейских популяциях): мутации с.3207C>A, с.2532delA, с.3402delC, с.2304insC, с.1770insC, с.1340–1343del4, с.3649–3654del6, с.3627–3630del4 не обнаружены.

Таким образом, у больного выявлен экстрапирамидный синдром дрожательно-ригидного типа с выраженным крупноамплитудным постурально-кинетицическим (флоппирующим) тремором, мышечной ригидностью, тяжелым псевдобульбарным синдромом (дисфагией, дизартрией и анартрией). Заболевание манифестировало в возрасте 47 лет и имело прогрессирующее течение, симптоматика оказалась резистентной к противопаркинсоническим препаратам. По данным лабораторного обследования выявлены признаки крупноузлового цирроза печени и спленомегалии, тромбоцитопении. На МРТ головного мозга визуализировались очаги в проекции подкорковых узлов с признаками смешанной гидроцефалии. Показательно, что родная сестра пациента умерла в возрасте 44 лет при явлениях печеночной недостаточности (диагноз остался неуточненным).

Сочетание характерной экстрапирамидной симптоматики и соматической патологии, результаты нейровизуализации, а также данные семейного анамнеза позволили предположить у больного наличие ГЛД. При обследовании выявлены специфические изменения медно-лигандного обмена: снижение уровня меди и церулоплазмينا в сыворотке крови, наличие кольца Кайзера–Флейшера на роговице обоих глаз. При дополнительном исследовании маркеров метаболизма печени, которые могут приводить к развитию печеночной энцефалопатии, усугубляющей течение основного заболевания (орнитинный цикл и показатели аммиака сыворотки, обмен желчных кислот), выявлено значимое повышение их уровня.

За время нахождения в отделении больному проводилась комплексная терапия, направленная на купирование системного дискуприноза:

- диета 5а и ограничение продуктов, богатых медью;
- терапия ТХ с постепенным титрованием дозы D-ПАМ – от начальной дозы 250 мг/сут и последующей эскалации на 250 мг каждые 30 дней до уровня 1000 мг/сут;



МРТ обследованного больного с поздним началом ГЛД, а – отчетливая атрофия полушарий мозжечка; б, в – очаговые изменения в проекции подкорковых узлов; г – расширение субарахноидального пространства больших полушарий мозга.

- сульфат цинка (препарат цинктерал) по 250 мг 4 раза в сутки;
- для коррекции гепатогенной энцефалопатии больному проведены внутривенные инфузии препарата Гепамерц (L-орнитин-L-аспартат), липоевой кислоты, внутрь пациент принимал сироп лактулозы.

На фоне проводимой терапии отмечалась положительная динамика, уменьшение гиперкинезов, улучшение речи, глотания. Больной с посторонней помощью стал вставать и передвигаться в пределах отделения. Для дальнейшей реабилитации рекомендовано продолжить постоянное патогенетическое лечение медьэлиминирующими препаратами, соблюдать диету и проводить мониторинг метаболических маркеров болезни.

Обсуждение

Представленный клинический случай интересен весьма необычным для данного заболевания дебютом симптоматики в 47-летнем возрасте. Согласно данным литературы, примерно в 85% случаев ГЛД начинается в возрасте до 30–35 лет, а дебют заболевания после 45 лет представляет собой большую редкость и обычно связан с поздней, затягивающейся на месяцы и годы диагностикой [9, 10, 22]. В представленном случае ДНК-анализ на частые мутации оказался отрицательным, что можно связать с национальностью больного (армянин) и отсутствием репрезентативных регистров по мутациям гена *ATP7B* в закавказских регионах. Нарушения медно-лигандного обмена у данного пациента имели определенные особенности: уровни меди и церулоплазмينا были изменены характерным образом (снижены), а суточная экскреция меди не превышала нор-

мальных значений, что изредка наблюдается у больных с впервые выявленной ГЛД, никогда ранее не получавших медьэлиминирующую терапию. Описанный выше случай ГЛД с четким положительным ответом на проводимое патогенетическое лечение (выведение меди из организма с помощью D-ПАМ) наглядно демонстрирует важность исследования металлолигандного гомеостаза и маркеров печеночной энцефалопатии во всех случаях полиморфных экстрапирамидных синдромов, независимо от возраста манифестации клинических проявлений болезни.

Список литературы

1. Верещагин Н.В. и др. Компьютерная томография мозга. М., 1986.
2. Коновалов Н.В. Гепатоцеребральная дистрофия. М., 1960.
3. Лекарь П.Г., Макарова В.А. Гепатоцеребральная дистрофия. М., 1984.
4. Ala A. et al. // Lancet. 2007. V. 369. P. 397.
5. Brewer G.J. // Mov. Disord. 1999. V. 14. P. 551.
6. Brever G.J. et al. // Arch. Neurol. 1987. V. 44. P. 490.
7. Brewer G.J., Yuzbasiyan-Gurkan V. // Medicine. 1992. V. 71. P. 139.
8. Bull P.C. et al. // Nat. Genet. 1993. V. 5. P. 327.
9. Hefter H., Weiss P. // Acta Neurol. Scand. 1995. V. 91. P. 302.
10. Honma Y. et al. // Hepatol. Res. 2011. V. 41. P. 270.
11. Hoogenraad T.U. Wilson's Disease. London, 1996.
12. Ivanova-Smolenskaya I.A. et al. // Wilson's Disease. Delft (Netherlands), 1991. P. 37-42.
13. Korman J.D. et al. // Hepatology. 2008. V. 48. P. 1167.
14. Petrasek J. et al. // Liver Transplan. 2007. V. 13. P. 55.
15. Roberts E.A., Schilsky M.I. // Hepatology. 2008. V. 47. P. 2089.
16. Sinha S. et al. // Br. J. Radiol. 2007. V. 80. P. 744.
17. Sokol R.J. et al. // J. Pediatr. 1985. V. 107. P. 549.
18. Takeyama Y. et al. // Hepatol. Res. 2010. V. 40. P. 1204.
19. Thomas G.R. et al. // Nat. Genet. 1995. V. 9. P. 210.
20. Walshe J.M. // Lancet. 1982. V. 8273. P. 643.
21. Walshe J.M. // Mov. Disord. 1999. V. 14. P. 545.
22. Weiss K.H., Stremler W. // Curr. Gastroenterol. Rep. 2012. V. 14. P. 1. ●



АТМОСФЕРА

atm-press.ru

На сайте **atm-press.ru** вы сможете **ПРИБРЕСТИ** все наши книги по издательским ценам без магазинных наценок.

Также на сайте **atm-press.ru** в **БЕСПЛАТНОМ ДОСТУПЕ** вы найдете **ПОЛНУЮ** электронную версию журналов **“Нервные болезни”**, **“Нервы”**, **“Лечебное дело”**, **“Атмосфера. Новости кардиологии”**, **“Атмосфера. Пульмонология и аллергология”**, **“Астма и Аллергия”**, переводов на русский язык руководств и популярных брошюр **GINA** (Глобальная инициатива по бронхиальной астме) и **GOLD** (Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких), **ARIA** (Лечение аллергического ринита и его влияние на бронхиальную астму), **ИКАР** (Качество жизни у больных бронхиальной астмой и ХОБЛ).