

# Клинический случай: опыт успешного лечения пациента с болезнью Вильсона- Коновалова на продвинутой стадии заболевания

*Ральникова Н.А.* к.м.н.

заведующая 1 терапевтическим  
отделением ГБУЗ ЧОКТГВВ

врач терапевт высшей  
квалификационной категории

*Шевченко Г.В.*, заведующая  
неврологическим отделением ГБУЗ  
ЧРКТГВВ

Врач невролог высшей  
квалификационной категории

# Определение

- Болезнь Вильсона–Коновалова (гепато-лентикулярная дегенерация) – это тяжелейшее наследственное прогрессирующее заболевание центральной нервной системы и внутренних органов
- является моногенным заболеванием и наследуется по аутосомно-рецессивному типу
- ген *ATP7B*, расположенный на 13-й хромосоме, отвечает за синтез медь-транспортирующего белка, кодирует на канальцевой части мембраны гепатоцитов трансмембранную медьтранспортирующую АТФазу

# Патогенез

- избыток меди приводит к цитотоксическим эффектам, которые опосредованы:
  - окислительными повреждениями клеточных мембран
  - дестабилизацией ядерной ДНК
  - разрушением лизосом

# Генетика

- Описано более 300 мутаций гена АТР7В, но не все они приводят к развитию заболевания
- большинство пациентов являются сложными гетерозиготами с разными мутациями каждого аллеля АТР7В
- максимальная частота мутантных аллелей равна 1:100, а распространенность заболевания составляет 2-3:100 тыс. населения (в США 9000 пациентов)

- болезнь поражает 25% братьев и сестер в семье при клинически здоровых родителях, которые являются носителями аномального гена (аутосомно-рецессивный тип наследования)
- заболевают только те индивидуумы, которые унаследовали два мутантных гена, то есть по одному от матери и от отца – гомозиготные носители мутации; лица, которые от одного из родителей получили мутантный ген, а от другого – нормальный ген, являются гетерозиготными носителями мутации и остаются здоровыми
- не случайно диагностика болезни базируется на обнаружении характерных нарушений медного обмена
- благодаря идентификации гена в настоящее время возможна и ДНК- диагностика этого заболевания.

# Патогенез и клиника

- Дефицит белка АТР7В приводит к нарушению транспорта меди в желчь и ее встраивания в состав церулоплазмина, а также подавляет выделение церулоплазмина в кровь
- происходит накопление меди в печени и снижение концентрации церулоплазмина в крови
- избыток меди запускает каскад патологических метаболических реакций, вызывая развитие «вильсоновского» гепатита с последующим переходом в цирроз печени

# Патогенез и клиника

- На I стадии происходит постепенное заполнение «медных депо» печени, которое протекает клинически асимптомно
- выход меди из печени в кровь знаменует собой переход во II стадию, характеризующуюся началом висцеральных проявлений-гемолитической анемии и печеночной недостаточности

# Патогенез и клиника

- в III стадии при отсутствии медь-элиминирующей терапии избыток меди откладывается в других органах и тканях, в первую очередь в головном мозге и роговице. Формируются патологические изменения в подкорковых узлах и фрагменты роговичного кольца Кайзер-Флейшнера
- накопление меди в ЦНС происходит прежде всего в базальных ганглиях головного мозга - хвостатое ядро, скорлупа, бледный шар
- IV стадия характеризуется постепенным развитием неврологической симптоматики, в результате интоксикации эндогенной медью происходят глубокие морфологические изменения во внутренних органах и нервной системе, прогрессирование болезни и летальный исход



# Формы заболевания

- Дрожательная форма (дрожат руки, медленно и монотонно разговаривает, сокращения мышц становятся постепенно более сильными). Течение этой формы болезни длительное, до 15 лет, и проявляется она, как правило, в возрасте от 20 до 30 лет
- Брюшная: наиболее выражено поражение печени, что становится причиной ранней смерти
- Дрожательно-ригидная форма встречается чаще всего. Наблюдается субфебрилитет, поражение печени, сильное мышечное сокращение, дрожание конечностей.
- Ригидно-аритмогиперкинетическая — отличается очень быстрым процессом прогрессирования и вовлечением в патологический процесс мышц, связок, нервов, сердца. При этой форме смерть может наступить через несколько лет после начала проявления симптомов.
- Экстрапирамидно-корковая — считается очень редкой формой, при ней заметны типичные признаки болезни Вильсона — Коновалова, а на их фоне постепенно начинают преобладать параличи ног и рук. Смерть в данном случае наступает в среднем через 7 лет после начала заболевания

# Клинический случай

- пациент К., ВБДЧ, 34 лет
- проживает: Челябинская область, Красноармейский район, п.Новый
- состоит на учете в центре занятости
- образование средне-техническое, работал в МВД
- впервые обратился за медицинской помощью в госпиталь октябре 2009 года
- начало заболевания: гипертермия до 38 гр, сухой кашель, слабость в ногах, шаткость при ходьбе, диффузная головная боль,

- через месяц мать отметила снижение памяти на текущие события, странности поведения (мать просила пациента подождать ее после приема врача, а он самостоятельно уезжал в неправильном направлении)
- в последние 2 недели перед госпитализацией появилось учащенное мочеиспускание, в течение 7 дней – фебрильная температура 38 гр.

# Неврологический статус при поступлении:

- Сознание ясное. Ориентирован во времени, месте, собственной личности. Снижен уровень интеллекта. Память сохранена. Речь с элементами скандирования, усиливается в положении «лежа». Зрачки D=S. Фотореакции вялые. Нистагм вертикальный, горизонтальный II ст. с обеих сторон. Рiса справа. Мышечный тонус спастический в нижних конечностях, больше слева. Положительные рефлексy Бабинского слева. Брюшные рефлексy отсутствуют. Мозаичное расстройство болевой чувствительности на грудной клетки слева. Координаторные пробы выполняет точно. В позе Ромберга отклоняется в стороны, без четкой латерализации. Атетоидная установка в кистях рук с червеобразными движениями в пальцах кистей рук, гиперкинетический компонент больше в правой руке. Менингеальные симптомы отрицательные. Никтурия.

# Данные обследования 28.10.2009

- Эр. – 4,85 Нв -127 г/л лейкоциты- 3,1 э-1 п-3 с-56 л-39 м-1 тр.-143  
СОЭ- 16
- ОАМ – норма
- Общ. билирубин- 16,8 АЛТ-52 АСТ – 49 ЩФ – 132 ГТП- 100,9 ЛДГ- 207  
Креатинин- 66,22
- Электролиты: К<sup>+</sup>-4,4 Са +1,11 Na +143 Общий белок: 69,9 глюкоза кр.-4
- А/Т к вирусу простого герпеса: 1:800 Ig M – отрицательный
- А/Т к цитомегаловирусу 1:200 Ig M – положительный
- Антитела к краснухе: IgG -159,2 Ед/мл ( < 5,0 – отрицательный)
- IgM – отрицательный
- ИФА а/т ВИЧ – не обнаружены
- ИФА HBsAg , а/т HCV , RW Iuis– не обнаружены
- Антитела к клещевому энцефалиту не обнаружены.

# Данные обследования 10.2009

ЭКГ- норма.

Рентгенография черепа: патологических изменений не выявлено.

МРТ головного мозга: МР- признаки незначительной диффузной атрофии вещества больших полушарий, умеренной субтенториальной диффузной атрофии, мультифокальных микроочагов ( по типу поствоспалительных) изменений в белом веществе теменных долей, лейкодистрофических изменений в области обоих таламусов, ножек мозга, мозжечка, Варолиева моста и ствола мозга.

МР-картина может соответствовать исходу воспалительного (лейкоэнцефалит) поражения. Умеренная смешанная симметричная открытая гидроцефалия.

МРТ грудного отдела позвоночника: незначительно выраженная протяженная атрофическая миелопатия на уровне тел Th4-Th10 позвонков.

МРТ поясничного отд. позка : незначительная левосторонняя сколиотическая деформация поясничного отдела позвоночника. Дорзальная протрузия м/п диска уровня L5-S1.

# Данные обследования 10.2009

- Вызванные потенциалы: Признаки дисфункции слуховых подкорковых центров на уровне латеральной петли и среднего мозга, дисфункция зрительной коры по всем полям с двух сторон ( признаки центральной демиелинизации)
- Стабилометрия: Признаки расстройств проприоцепции, диффузных нарушений ЦНС, более выраженных слева.
- ЭЭГ: Диффузные изменения биоэлектрической активности головного мозга. Признаки умеренно выраженной дезорганизации биоэлектрической активности головного мозга с м/п асимметрией за счет замедления справа. Локальные изменения в виде ирритации коры в левой височно-затылочной области. Признаки дисфункции подкорково-стволовых структур.
- Электронейромиография: Признаки периферической демиелинизации (момторно-сенсорная полинейропатия) без признаков повреждения данного сегмента спинного мозга.

# Данные обследования 10.2009

- Рентгенография желудка: Пищевод свободно и своевременно проходим, стенки его эластичные, складки слизистой продольные, кардия смыкается. Желудок нормотоничен, натощак повышенное количество свободной жидкости и слизи. Складки слизистой утолщены на всем протяжении. Перистальтика вялая, поверхностная. Привратник длительно ( до 30 мин) не проходим. Луковица 12 п.к. не дифференцируется. Контрастирование петли захватить не удалось. Заключение: рентген признаки хронического гастрита, данных за диафрагмальную грыжу не выявлено.
- Гл. дно: ДЗН бледно-розовый, границы четкие, артерии слегка атоничны, неравномерного калибра , вены: ход и калибр – без особенностей. А:В=2:3
- Ангиопатия сетчатки OU по дистоническому типу.



# Данные обследования 10.2009

- Осмотр психолога по методике Векслера: уровень интеллекта не подходит в зону, пограничной между низкой нормой и умственным дефектом (74).
- консультация Заслуженного врача РФ, профессора кафедры нефрологии УГМАДО Д.А.Альтмана:
- диагноз: Панэнцефалит, подострое течение.
- Проводился диф. диагноз с болезнью Вильсона – Коновалова. Показатели обмена меди были в норме, патогномичного признака - кольца Кайзер-Флейшнера не выявлено.

# Лечение:

- пульстерапия метипредом 5000 мг на курс.
- церебролизин 5,0 мл в/в №10
- винпоцетин 5 мг x 3 р/д per os
- симптоматическая терапия
- в течение 3 лет по месту жительства на диспансерном учете не состоял, за медицинской помощью в ГБУЗ ЧОКТГВВ не обращался

# Февраль 2012 года

- 2 февраля 2012 года у пациента внезапно возникло кровотечение из вен пищевода, произведено лигирование вен пищевода в Красноармейской ЦРБ
- 13-24 февраля 2012 года находился в ЭХО ГKB №1 Челябинска, где находился по поводу повторного кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода на фоне цирроза печени неясной этиологии
- для дальнейшего обследования и лечения по согласованию с руководством госпиталя 24 февраля был переведен в ПИТ госпиталя
- Семейный анамнез: Брат отца умер в возрасте 33 лет от цирроза печени, злоупотреблял алкоголем.
- Родная сестра пациента умерла в возрасте 34 лет от «рака» головного мозга.
- Родной брат страдает заболеванием почек?

# Диагностика

- 27.02.2012 медь крови – 9,2 мкг\сут (норма 11-22), медь мочи 25 мкг\сут (норма 6-100)
- Церулоплазмин 166 мг\л (норма 252-262)
- В ОАК Нб 97 г\л, СОЭ 33 мм.ч.
- ФПП в норме

# Февраль 2012 года

- В неврологическом статусе более выраженные мозжечковые и экстрапирамидные нарушения:
- Сознание ясное. Ориентирован в месте, времени, собственной личности правильно. Легкие когнитивные нарушения. Речь монотонная, затухающая.
- Зрачки D=S. Фотореакции живые, D=S. Движения глазных яблок в полном объеме. Установочный горизонтальный нистагм. Чувствительность на лице сохранена. Сглажена правая носогубная складка. Бульбарных расстройств нет. Язык - по средней линии.
- Гипомимия. Редкое мигание век. Элементы пластического тонуса в правых конечностях с элементами
- «зубчатого колеса», в левых конечностях гипотония. Мышечная сила – 5 бал. Сухожильные рефлексy живые D>S, положительный патологический рефлекс Бабинского слева.
- Все виды чувствительности не нарушены. В позе Ромберга: не стоит из-за тяжести состояния.
- Пальце-носовую пробу выполняет с интенцией с двух сторон, пяточно-коленная проба: слева выполняет с атаксией. Дрожание рук больше справа по типу «трепетания крыльев птицы». Менингеальных симптомов нет.

# Февраль 2012 года

- МРТ головного мозга от 2012 года: Признаки незначительной диффузной атрофии вещества головного мозга, зон патологического МР-сигнала по типу токсического поражения в толще ядер скорлупы с обеих сторон, зон постгипоксических глиозных, токсических изменений в толще обоих таламических бугров, Варолиевом мосту и ножек мозга. Множественные (дисциркуляторные либо глиозные поствоспалительные) микроочаги в белом веществе теменной, левой височной и затылочной долей, незначительно выраженный перивентрикулярный глиозирующий лейкоареоз. Умеренная смешанная симметричная заместительная гидроцефалия.
- Гл.дно: Помутнение роговицы ОУ ( по типу кольца Кайзер- Флейшнера). ДЗН бледно-розовый, границы четкие, артерии извиты, вены умеренно полнокровны, неравномерного калибра А:В=2:3,5 Ангиопатия сетчатки ОУ.

# Февраль 2012 года

## Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства

Ультразвуковой сканер LOGIQ 7

Визуализация затруднена, выражена пневматизация кишечника, внутренние органы экранированы, исследование возможно в ограниченном объеме.

Печень: Осмотру доступа только правая доля, размеры: толщина правой доли 129 мм, структура ткани диффузно неоднородная за счет наличия округлых участков пониженной эхогенности размерами от 10 до 27 мм и участков повышенной эхогенности с волнистыми контурами, размерами от 26 мм до 56 x 42 мм. Диаметр воротной вены 1,3 см

Желчный пузырь: расположение типичное, форма овальная, контуры ровные, четкие, стенки не изменены, желчь однородная, анэхогенная. Визуализируемые фрагменты внепеченочных желчных протоков не расширены.

Поджелудочная железа: осмотру не доступна

Селезенка: площадь среза 64 кв см, контуры ровные, четкие, структура ткани однородная

Правая почка: контуры ровные, четкие, размеры: 92x45 мм, толщина паренхимы 16 мм, кортикомедуллярная дифференцировка: сохранена, чашечно-лоханочный комплекс: не расширен

Левая почка: контуры ровные, четкие, размеры: 112x45 мм, толщина паренхимы 16 мм, кортикомедуллярная дифференцировка: сохранена, чашечно-лоханочный комплекс: не расширен

В левой фланковой области в малом тазу слева свободная жидкость около 800 мл

---

**Заключение: выявленные эхографические признаки расцениваются как диффузно-очаговые изменения печени (диф.диагноз между мтс изменениями и цирротическими изменениями), признаки портальной гипертензии (увеличение диаметра воротной вены и спленомегалия), асцит.**

Дата исследования: 27.02.2012

# Февраль 2012 года

- Диагноз: Болезнь Вильсона Коновалова, экстрапирамидно-корковая форма (гиперкинетический синдром, синдром мозжечковых нарушений) выраженной степени тяжести с нарушением функции ходьбы и самообслуживания
- Цирроз печени, ст. 3 по Чайлд-Пью (портальная гипертензия, варикозное расширение вен пищевода II ст, асцит)
- Медь крови в динамике на фоне лечения купренилом с 02.03.2012 в дозе 0, 25 3 раза в день составила 11.03.2012 **416, 7 мкг\сут**
- пациенту рекомендован длительный прием купренила 2 мг/сутки
- в стационаре был заполнен посылный лист на МСЭ по м\жит (нетрудоспособен, себя самостоятельно не обслуживал из-за неврологических нарушений)
- Выписан 13 марта 2012 года (18 к.д.)



## Динамика заболевания 2012 год

- Через 2-3 месяца на фоне постоянной медь-элиминирующей терапии состояние пациента стабилизировалось
- Уменьшились неврологические симптомы: уменьшилась дизартрия, нормализовался мышечный тонус, хотя присутствует мышечная гипотония, уменьшилась интенсивность дрожательного гиперкинеза
- Пациент самостоятельно выполняет домашнюю работу, колет дрова

# Динамика мозжечковых, экстрапирамидных нарушений

- Неврологический статус: Сознание ясное. В месте, времени, личности ориентирован, правильно.
- Память: сохранена. Речь: элементы дизартрии.
- I ЧМН: Обоняние: норма.
- II. ЧМН: Поля зрения: норма.
- III. ЧМН: Фотореакция: живые, D=S. Динамика глазных яблок: в полном объеме.
- IV ЧМН: норма. Конвергенция и аккомодация: сохранена. Нистагм: горизонтальный II степени
  - с ротаторным компонентом .
- V. ЧМН Боль: норма Корнеальные рефлексы: живые, D=S. Чувствительность: норма
- VI. ЧМН: норма
- VII. ЧМН: P1ca: слева
- VIII. ЧМН: Слух: норма.

# Динамика мозжечковых, экстрапирамидных нарушений

- IX, X, XI. ЧМН фонация мягкого неба, одинакова с двух сторон.
- XII. ЧМН: положение языка: норма.
- Рефлексы орального автоматизма: не вызываются.
- Объем активных движений: неограничен. Мышечный тонус: гипотония. Сила: 5 баллов.
- Сухожильные и периостальные рефлексы: оживлены, коленные, D=S.
- Патологические рефлексы: Бабинского с двух сторон.
- Чувствительная сфера: нарушено суставно-мышечное чувство в пальцах стоп.
- Симптом Ласега: отрицательный, Нери: отрицательный.
- Координаторные пробы: ПНП: дисметрия с двух сторон. ПКП: дисметрия с двух сторон
- Поза Ромберга: отклоняется в стороны без латерализации.
- Тремор кистей рук.
- Менингеальные симптомы: отрицательные.
- Тазовые нарушения: отсутствуют.
- Дермографизм: быстроисчезающий, белый. Гипергидроз ладоней. Гипергидроз стоп.

# Выводы

- В диагностике болезни Вильсона-Коновалова на продвинутой стадии заболевания является важным оценка показателей меди на фоне назначения специфической терапии
- назначение специфического лечения у пациента К. на поздней стадии заболевания привело к хорошему клинико-лабораторному результату, а также улучшило трудовой прогноз

# Результаты

- Через 2 года от начала лечения 1 группа инвалидности была снята
- В настоящий момент является инвалидом 3 группы
- Переведен из основной очереди на трансплантацию печени во второй эшелон в связи с улучшением клинико-лабораторной картины

**БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ**