

## СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

УДК 616.36-008.82:546.56]-06:618.3

А.В. Овчинников <sup>1</sup>, В.В. Шпрах <sup>2</sup>

### ГЕПАТОЛЕНТИКУЛЯРНАЯ ДЕГЕНЕРАЦИЯ: ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ (СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ)

<sup>1</sup> НУЗ Отделенческая клиническая больница на станции Владивосток ОАО «РЖД», Владивосток, Россия

<sup>2</sup> ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования»  
Минздрава России, Иркутск, Россия

Представлены два клинических наблюдения гепатолентикулярной дегенерации, которые наглядно демонстрируют необходимость использования полного комплекса клинико-лабораторных и инструментальных исследований во всех случаях развития моторных экстрапирамидных дефектов в сочетании с расстройствами психики и патологией внутренних органов. Указано на необходимость оценки показателей в динамике болезненного процесса и недопустимость игнорировать какие-либо показатели, свидетельствующие о патологии обмена меди, или отдавать предпочтение отдельным из них.

**Ключевые слова:** гепатолентикулярная дегенерация, диагностика, клиника

### HEPATOLENTICULAR DEGENERATION: DIAGNOSTIC DIFFICULTIES (PRACTICAL EXPERIENCE)

A.V. Ovchinnikov <sup>1</sup>, V.V. Shprakh <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Departmental Clinical Hospital at Vladivostok Railway Station of the Russian Railways,  
Vladivostok, Russia

<sup>2</sup> Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Irkutsk, Russia

The article deals with severe hereditary disease – hepatolenticular degeneration (Wilson – Konovalov disease). Hepatolenticular degeneration is a monogenic autosomal recessive genetic disorder. Pathogenetically, it is a genetic disorder of copper metabolism when copper accumulates in excessive amounts in target organs, primarily in the liver. More commonly it manifests at young age and, when untreated, progresses rapidly to death. At the same time, hepatolenticular degeneration is one of a few of hereditary disease 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 risk factors of unfavourable type of disease development are: the severity of clinical aspects at the time of diagnostics in neurological stage, period of the delay of the copper-eliminate therapy prescription and the degree of mind disorder. The prognostication on hepatolenticular degeneration depends on the duration of the disease, time of the therapy beginning and the compliance to it.

We report about two clinical observations of hepatolenticular degeneration, demonstrating the necessity to use the full complex of clinical-laboratorial and instrumental analysis in all cases of developing motor extrapyramidal defects, combined with psychiatric disorders and pathology of internal organs. This work proved that it is necessary to evaluate all symptoms in the dynamics of disease course and that symptoms signaling about pathology of copper metabolism should not be ignored, and paying attention only to some of the indicants is not advised.

**Key words:** hepatolenticular degeneration, clinic

#### ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы гепатолентикулярной дегенерации (ГЛД) – болезни Вильсона – Коновалова (БВК) обусловлена трудностью ее диагностики на ранних этапах развития и непредсказуемостью течения в дальнейшем. За последние десятилетия интерес к ее изучению усилился [2, 4, 6, 7]. Это связано с открытием первичного молекулярного дефекта заболевания – гена АТР7В, изменившим понимание патогенеза, представление о распространенности ГЛД и породившим надежду на возможность ранней диагностики заболевания. К концу XX столетия частота выявления ГЛД составила 1 на 30 000 населения. В мире было зарегистрировано 50 млн больных [10]. Казалось, что молекулярно-генетическое обследование должно обе-

спечить раннюю диагностику ГЛД. Однако в связи с широким спектром мутаций гена АТР7В и их различными сочетаниями надежды на возможность использовать ДНК-анализ в качестве основного диагностического критерия ГЛД не оправдались. По-прежнему диагностика заболевания осуществляется по данным лабораторных исследований: низкому уровню сывороточного церулоплазмينا (меньше 200 мг/л), увеличению экскреции меди с мочой (более 1,26 мкмоль/сут.) и наличию кольца Кайзера – Флейшера. Своевременная диагностика способна перевести заболевание в разряд тех немногих наследственных болезней, для которых разработана эффективная патогенетическая терапия. Вместе с тем, позднее выявление ГЛД и задержка назначения патогенетической терапии приводит к

ранней инвалидности и гибели больных в молодом возрасте. Для назначения лабораторных исследований необходима настороженность практических врачей в отношении этого заболевания, при этом основным препятствием к ее осуществлению становится необычайный полиморфизм клинических проявлений ГЛД и незнание вариантов ее течения [2, 4, 8]. Поэтому выбор комплекса критериев клинко-лабораторных и инструментальных методов ранней диагностики превратился в одну из наиболее актуальных проблем ГЛД.

В настоящем сообщении представлены два клинических случая, когда переоценка одних показателей обследования и игнорирование других могут обусловить риск неблагоприятного прогноза ГЛД.

#### НАБЛЮДЕНИЕ 1

Больной Б., 17 лет. Поступил в клинику повторно 30.01.2013 г. (История болезни № 1212) в состоянии «двигательной бури»: дрожание рук и головы по типу «нет-нет» сопровождалось «морганием», забрасыванием головы назад и направо, «отбрасыванием» правой руки в сторону и сгибанием правой ноги с одновременным разворотом туловища и падением. Фиксировать взор не мог, речь была отрывистой и невнятной.

Из анамнеза: с 7 лет беспокоили желудочно-кишечные дисфункции и частые носовые кровотечения, с 14 лет – дрожание рук и частые «моргания», с 15 лет возникло дрожание головы по типу «нет-нет» с резким поворотом направо. В 2012 г. в 16 лет был впервые госпитализирован (История болезни № 15976).

При осмотре выявлены признаки дизэмбриогенеза: деформация грудной клетки, кифоз в грудном отделе позвоночника, усиление поясничного лордоза, деформации стоп (стопы Фридрейха). Контактен, ориентирован правильно. Походка с «припаданием» на левую ногу. Левосторонний латероколлиз, переходящий ретроколлиз. Левое плечо опущено. Тремор покоя, постуральный тремор кистей рук, тремор головы по типу «нет-нет». Блефароклонус, горизонтальный нистагм средней амплитуды при взгляде в обе стороны. Дисфагия, дизартрия. Левосторонний гемипарез (снижение силы в левой руке и ноге до 4 баллов, оживление глубоких рефлексов слева с рук и ног). Ахиллов рефлекс слева с незатухающим клонусом. Симптом Россолимо (кистевой аналог) вызывается с обеих сторон. Координаторные пробы выполняет с интенционным дрожанием (справа – со значительным терминальным усилением).

Из обследования: общий анализ крови и мочи без патологии; биохимический анализ крови: билирубин – 27 мкмоль/л, АСТ – 15 Ед/л, АЛТ – 13 Ед/л. Концентрация сывороточного церулоплазмينا снижена до 152,8 мг/л, уровень меди в моче увеличен до 1,3 мкмоль/сут.

УЗИ органов брюшной полости: спленомегалия и диффузные изменения в печени. Осмотр офтальмолога: расширение слепого пятна, центральная скотома OS и ограничение левых полей зрения, кольцо Кайзера – Флейшера не обнаружено. ДНК-анализ гена АТР7В выявил мутацию *Gly 1267Arg* и *DelC3402* в гетерозиготном состоянии. На ЭЭГ- диффузные ирритативные изменения корковой ритмики с усилением синхронизирующих влияний глубинных структур головного

мозга. Консультация психиатра – неврозоподобный синдром с тревожно-фобическим компонентом (обсессии и компульсии). Показатели краткой шкалы оценки психического статуса – 19 баллов (деменция умеренной степени). МРТ головного мозга не обнаружила морфологических дефектов в структурах мозга.

Заподозрить ГЛД позволили: указания в анамнезе на дисфункции желудочно-кишечного тракта и носовые кровотечения, развитие в подростковом возрасте моторного дефекта экстрапирамидного характера, показатели лабораторных исследований, свидетельствующие о нарушении обмена меди, данные УЗИ печени (спленомегалия и диффузные изменения) и ДНК-анализа гена АТР7В (носительство в гетерозиготном состоянии двух мутаций, которые наиболее часто встречаются у пациентов ГЛД в Восточной Европе).

Однако последующее молекулярно-генетическое обследование для исключения дополнительного носительства еще 8 мутаций (*c.3207C > A*, *c.2532 del A*, *c.3402 del C*, *c.2304 ins C*, *c.1770 ins C*, *c.1340-1343 del 14*, *c.3649-3654 del 16*, *c.3627-3630 del 14*), проведенное в Центре молекулярной генетики (г. Москва) 24.12.2012 г., не обнаружило их носительства. Это стало основанием для постановки диагноза: «Идиопатическая торсионная дистония, генерализованная форма» и рекомендаций ограничить лечение только ботулинотерапией в виде инъекций в мышцы шеи и спины.

В течение последующего месяца генерализация гиперкинеза привела к «двигательной буре». Повторные лабораторные обследования свидетельствовали о высоких уровнях меди в моче (колебания от 3,6 до 6,12 мкмоль/сут.) и низкой концентрации сывороточного церулоплазмينا (до 19,9 мг/л).

30.01.2013 г. в состоянии «двигательной бури» вновь был госпитализирован в клинику. Диагностирована гепатолентикулярная дегенерация, аритмогиперкинетическая форма и назначена медьэлиминирующая терапия. Через три недели получен положительный эффект: гиперкинетический синдром утратил интенсивность, больной стал свободно передвигаться, смог возобновить учебу.

Однако при последующей госпитализации (13.08.2013 г. – История болезни № 2600-13 К) сомнения в постановке диагноза ГЛД сохранились из-за отсутствия генетических подтверждений гомозиготного носительства мутаций АТР7В и кольца Кайзера – Флейшера при офтальмологическом обследовании. Несмотря на колебания высоких уровней содержания меди в моче (от 6,12 до 10,5 мкмоль/сут.) и низкую концентрацию церулоплазмينا в плазме крови (не превышала 60 мг/л), вновь была завышена роль ДНК-анализа гена АТР7В, и диагноз повторно был квалифицирован: «Идиопатическая торсионная дистония, генерализованная форма», а прием медьэлиминирующей терапии прекращен. После отмены патогенетической терапии состояние резко ухудшилось, в течение двух недель развилась «двигательная буря», расстройство психики достигли гипомании, вырос мнестический дефект. Больной был вынужден не только прекратить обучение в техникуме, но и общение с близкими родственниками. И

только возобновление терапии обеспечило улучшение состояния в течение последующего месяца.

В приведенном клиническом наблюдении предпочтение роли ДНК-анализа в диагностике ГЛД оказало отрицательное влияние не только на своевременное выявление заболевания, но и на его лечение. Этот случай свидетельствует о недопустимости предпочтения одного из показателей обследования (в частности – предпочтения роли показателей молекулярно-генетического обследования) у больных с клиникой двигательных нарушений экстрапирамидного характера и выявлением в лабораторных тестах указаний на нарушение обмена меди. Это согласуется с мнением M. Carta et al. (2012), P. Ferenci (2014), D. Krsti et al. (2014) и диктует необходимость проведения в подобных случаях пробного курса лечения с включением в него медьэлиминирующих препаратов [7–9].

## НАБЛЮДЕНИЕ 2

Больная С., 20 лет (История болезни № 10346). Поступила в клинику в июле 2012 г. с жалобами на общую скованность, нарушение глотания и произношения, дрожание рук, «моргание», внезапное «вздрагивание» всего тела; так называемые, «замирания» и «отключения», зрительные и слуховые галлюцинации, приступы непроизвольного смеха или двигательного возбуждения.

Из анамнеза. До 7 лет моторное развитие без особенностей. Хорошо пела и рисовала. Поступила в художественную школу. В возрасте 7 лет появились желудочно-кишечные дисфункции. К 14 годам – дрожание рук, нарушение тонкой моторики (почерк изменился, рисовать прекратила), присоединились дислексия и акалькулия. Впервые развился генерализованный судорожный приступ. В течение последующих трех лет на фоне приема финлепсина приступы не повторялись. В 17 лет дрожание рук усилилось, звучность голоса изменилась, речь утратила четкость. В 18 лет возобновились приступы. Генерализованные судорожные приступы стали чередоваться с «абсансами». Возникла резистентность к противосудорожной терапии. Попытки подобрать препараты (последовательно: депакин-хроно, топирамат, кеппра, барбитураты и бензодиазепины) не привели к успеху. К 19 годам усилились и выраженность гиперкинезов, и бульбарные расстройства, и нарушения психики. Стала сообщать о галлюцинациях и суицидальных мыслях, изменилась поза, лицо стало маскообразным, движения замедленными. Была госпитализирована.

При поступлении: продуктивному контакту мало доступна, на вопросы отвечает с трудом, испытывает затруднение в ориентировке в месте, времени и в личности. Периодически насильственный смех. Лицо маскообразное со своеобразным растягиванием губ в насильственную улыбку по типу «псевдоулыбки» – «*risus sardonius*», поза сгибателей, кифоз в грудном отделе позвоночника. Отмечается дрожание рук, миоклонии в лицевой мускулатуре и в плечевом поясе, блефароклонус, дизартрия, дисфония, дисфагия. Выражен тремор покоя, постуральный тремор кистей рук. Мышечный тонус понижен, глубокие рефлексы оживлены, равны. Координаторные пробы выполняет с интенционным дрожанием (при значительном терминальном усилении).

Из данных дополнительного обследования: ЭЭГ (в динамике) – на фоне выраженных ирритативных изменений корковой ритмики регуляторного характера регистрируются признаки раздражения срединных структур диэнцефального уровня и региональные изменения в виде комплексов «острая – медленная волна» в затылочно-теменных зонах с правосторонним акцентом при их периодической генерализации (по типу «вспышек»). Офтальмологическому осмотру недоступна. Общий анализ мочи – без патологии; в крови – тромбоцитопения (снижение уровня тромбоцитов до 83), АСТ – 14 Ед/л, АЛТ – 8 Ед/л, общий билирубин – 14 мкмоль/л, концентрация сывороточного церулоплазмينا снижена до 33 мг/л. Уровень меди в моче – 2,5 мкмоль/сут. УЗИ печени – диффузные изменения. ДНК-анализ гена АТР7В не выявил носительства 3 мутаций, характерных для больных ГЛД, проживающих в Восточной Европе. Консультация психиатра: Идиопатическая генерализованная эпилепсия. Органическое бредовое (шизофреноподобное) расстройство. Психоорганический синдром.

Для подтверждения диагноза и выбора тактики ведения больная была направлена в Санкт-Петербургский НИПНИ им. В.М. Бехтерева. Однако, несмотря на лабораторное подтверждение нарушений обмена меди, был вновь выставлен диагноз органического шизофренного расстройства и эпилепсии (выписка от 14.03.2014 г.). В лечении рекомендовано произвести замену феназепама на прегабалин, галоперидол – на клопиксол, и использовать реланиум для купирования серий эпилептических приступов. Рекомендованная терапия оказалась неэффективной: прогрессировала продуктивная психопатологическая симптоматика, усиливалась выраженность моторного экстрапирамидного дефекта.

Последующее наблюдение и лабораторное обследование в течение 2014 г. показало: концентрация сывороточного церулоплазмينا колебалась от 66,8 до 145 мг/л; уровень меди в моче – от 1,1 до 3,4 мкмоль/сут. МРТ головного мозга на T2 ВИ, помимо атрофических изменений в паренхиме, выявила изменение МР-сигнала в ростральных отделах ствола головного мозга в виде «головы гигантской панды». Осмотр офтальмолога обнаружил фрагменты кольца Кайзера – Флейшера. Больной были назначены медьэлиминирующие препараты (купренил с постепенным подъемом дозы до 1500 мг/сут.).

При их приеме по мере снижения доз психотропных препаратов с их последующей отменой и ограничении противосудорожной терапии вальпроевой кислотой в сочетании с ламотриджином состояние больной постепенно улучшилось. Исчезла агрессия, уменьшилась выраженность гиперкинезов. Больная стала ориентироваться в пространстве и времени, обслуживать себя в быту и выполнять элементарные задания.

Приведенный клинический случай является примером дебюта неврологической стадии ГЛД с манифестацией эпилептических приступов и грубых расстройств психики. Это наблюдение подтверждает описание подобных случаев P. Xu et al. (2010), R. Schmitt de Bet et al. (2011), M. Carta et al. (2012), D. Krsti et al. (2014) и др. [7–9, 11, 12]. Оно указывает



на недопустимость игнорирования показателей лабораторных обследований, свидетельствующих о нарушении обмена меди. Это диктует необходимость проведения лабораторных исследований, направленных на исследование обмена меди, как в случаях с возникновением психических нарушений, так и при развитии эпилепсий, резистентных к антиконвульсантам, для решения вопроса о включении в схемы лечения медьэлиминирующей терапии.

## ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Асанов А.Ю., Соколов А.А., Волгина С.Я., Горячева Л.Г., Густов А.В., Иванова-Смоленская И.А., Копишинская С.В., Новиков П.В., Яблонская М.И., Полещук В.В., Поляков А.В., Розина Т.П., Хавкан А.И. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Вильсона – Коновалова (ГЛД). Москва. МЗ РФ. – М., 2014. – 71 с.
2. Asanov AU, Sokolov AA, Volgina SY, Goryacheva LG, Gustov AV, Ivanova-Smplenskaya IA, Kopishinskaya SV, Noviko PV, Yablonskaya MI, Poleshuk VV, Polyakov AV, Rosinova TP, Khavkan AI (2014). Federal Clinic Guidelines on Diagnostics and Treatment Wilson – Konovalov's Disease [Federal'nye klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniju bolezni Vil'sona – Konovalova (GLD)], 71.
3. Волошина Н.П., Волошин-Гапонов И.К., Важнова Е.А. Алгоритм диагностики и ведения пациентов с болезнью Вильсона – Коновалова // Украинский вестник психоневрологии. – 2015. – Вып. 82, № 23. – С. 23–27.
4. Voloshina NP, Voloshin-Gaponov IK, Vazhnova EA (2015). Algorithm of diagnostics and case management of patients with Wilson – Konovalov disease [Algoritm diagnostiki i vedenija pacientov s boleznu Vil'sona – Konovalova]. *Ukrainskij vestnik psihonevrologii*, 82 (23), 23-27.
5. Полищук В.В., Федотова Е.Ю., Иванова-Смоленская И.А. Случай гепатолентикулярной дегенерации с дебютом неврологической формы после 45 лет // Новости медицины и фармации. – 2013. – № 458. – С. 39–42.
6. Polischuk VV, Fedotova EU, Ivanova-Smolenskaya IA (2013). The case of hepatolenticular degeneration with neurologic form debut after 45 years old age [Sluchaj gepatolentikuljarnoj degeneracii s debjutom nevrologicheskoj formy posle 45 let]. *Novosti mediciny i farmacii*, (458), 39-42.
7. Пономарев В.В. Болезнь Вильсона – Коновалова «великий хамелеон» // Международный неврологический журнал. – 2010. – № 3. – С. 161–165.
8. Ponomarev VV (2010). Wilson – Konovalov disease: «The Great Chameleon [Bolezni Vil'sona – Konovalova «velikij hameleon»]. *Mezhdunarodnyj nevrologicheskij zhurnal*, (3), 161-165.
9. Степанов Ю.М., Кононов И.Н., Будзак И.Я., Птушкина Д.А. Гепатолентикулярная дегенерация (Болезнь Вестфаля – Вильсона – Коновалова): случай из практики // Ліки. – 2009. – № 6 (132). – С. 38–41.
10. Stepanov YM, Kononov IN, Budzak IY, Ptushkina DA (2009). Hepatolenticular degeneration (Westphal – Wilson – Konovalov disease): case report [Gepatolentikuljarnaja degeneracija (Bolezni Vestfalja – Vil'sona – Konovalova): sluchaj iz praktiki]. *Liki*, (6), 38-41.
11. Четкина Г.С., Потапов А.С., Цирульников О.М., Сенькович В.М., Туманова Е.Л. Болезнь Вильсона у детей: варианты манифестации и трудности ранней диагностики // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2011. – № 3, Вып. 1. – С. 41–47.
12. Chetkina GS, Potapov AS, Tsiryulnikova OM, Senyakovich VM, Tumanova EL (2011). Children with Wilson disease: variants of manifestation and difficulties in early diagnostics [Bolezni Vil'sona u detej: varianty manifestacii i trudnosti rannej diagnostiki]. *Voprosy diagnostiki v pediatrii*, (3), vypusk 1, 41-47.
13. Carta M, Mura G, Sarbello O, Farina G, Demelia L (2012). Quality of life and psychiatric symptoms in Wilson's disease: The relevance of bipolar disorders clinical practice. *Epidemiology in Mental Health*, 8, 102-109.
14. Ferenci P (2014). Phenotype – genotype correlations in patients with Wilson's disease. *Division of Gastroenterology and Hepatology Viena Austria*, 1315, 1-5; doi 10.1111/nuas.12340.
15. Krsti D, Antonijevi J., Spiri Z (2014). Atypical case of Wilson's disease with psychotic onset, low 24 hour urine copper and the absence of Kayser – Fleischer rings. *Vojnosanit Pregl*, 71 (12), 1156-1158.
16. Moller LB, Horn N, Joppesen TD, Vissing J, Wiibrand F, Jennum P, Ott P (2011). Clinical presentation and mutations in Danish patients with Wilson Disease, *European Journal Human Genetics*, (19), 935-941; <http://dx.doi.org/10.1038/ejhg.2011.80>.
17. Schmitt de Bem R, Araujo D, Mitico M, Reis E, Werneck L, Ghizoni H (2011). Wilson's disease in Southern Brazil: A 40 year follow-up study. *Clinics*, 66, 411-416.
18. Xu P, Lu Z, Wang X, Doshier B, Zhou J, Zhou Y (2010). Category and perceptual learning in subjects with treated Wilson's disease. *PLoS ONE*, (5), Article ID: c 96355 <http://dx.doi.org/10.1371/journal.p one 0009635>.

## Сведения об авторах Information about the authors

**Овчинников Алексей Васильевич** – врач-невролог НУЗ ОКБ на станции «Владивосток» ОАО РЖД (690000, г. Владивосток, ул. Верхнепортовая, 25; тел.: 8 (423) 2248416, 8 914652 0084; e-mail: vladannamail-primorye-ru2014@yandex.ru)  
**Ovchinnikov Aleksey Vasilyevich** – neurologist at Regional Clinical Hospital at the railroad station «Vladovostok» of RZhD (690000, Vladivostok, Verkhneportovaya str., 25; tel.: 8 (423) 2248416, e-mail: vladannamail-primorye-ru2014@yandex.ru)

**Шпрах Владимир Викторович** – профессор, доктор медицинских наук, Заслуженный деятель науки РФ, Заслуженный врач РФ, ректор ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» МЗ РФ, заведующий кафедрой неврологии и нейрохирургии (664079, г. Иркутск, м-н Юбилейный, 100; тел.: (3952) 46-91-59; e-mail: irkmapo@irk.ru)

**Shprakh Vladimir Viktorovich** – Professor, Doctor of Medical Sciences, Rector of Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Head of the Department of Neurology and Neurosurgery (664079, Irkutsk, Yubileyny, 100; tel.: (3952) 46-91-59; e-mail: irkmapo@irk.ru)