



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-204-8-77-83>

Болезнь Вильсона Вильсона-Коновалова. Особенности дебюта, течения заболевания, трудности диагностики, факторы прогрессирования

Подымова С.Д.

ГБУЗ Московский Клинический Научный Центр им. А.С. Логинова ДЗМ, 111123, Москва, Россия

Для цитирования: Подымова С.Д. Болезнь Вильсона Вильсона-Коновалова. Особенности дебюта, течения заболевания, трудности диагностики, факторы прогрессирования. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;204(8): 77–83. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-204-8-77-83

✉ Для переписки:

Подымова

Светлана

Дмитриевна

spodymova@yandex.ru

Подымова Светлана Дмитриевна, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, ведущий научный сотрудник отдела гепатологии

Резюме

Современные генетические исследования распространенности болезни Вильсона–Коновалова (БВК) показывают, что заболевание встречается значительно чаще, чем предполагалось раньше. Особую значимость для ранней диагностики имеет знание первых проявлений заболевания.

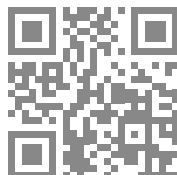
В статье рассматриваются особенности дебюта и клинического течения, диагностические подходы к различным формам БВК. Проведено обследование, ретроспективный анализ и последующее двухлетнее наблюдение 24 больных БВК.

В ходе наблюдения были выделены два варианта дебюта печеночной формы: абдоминальный с выраженным болевым синдромом в животе, увеличением печени, выраженным синдромом цитолиза и высокой активностью ЩФ и второй, проявляющийся картиной хронического гепатита с умеренным повышением активности аминотрансфераз, ЩФ и уровня билирубина. Особенностью течения латентной печеночной формы была портальная гипертензия с увеличением селезенки до огромных размеров. При смешанной форме БВК неврологической и печеночной у четырех больных выявлена «необъяснимая» энцефалопатия, обусловленная поражением головного мозга, вызванным болезнью Вильсона-Коновалова.

Ключевые слова: болезнь Вильсона-Коновалова, дебют, формы болезни — печеночная, смешанная неврологическая/психиатрическая и печеночная; особенности течения; энцефалопатия, обусловленная БВК

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: UBNVEA



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-204-8-77-83>

Wilson Wilson-Konovalov disease. Features of the debut, course of the disease, diagnostic difficulties, progression factors

S. D. Podymova

The Loginov Moscow Clinical Scientific Center is State Institution funded by Moscow Health Department, 111123, Moscow, Russia

For citation: Podymova S. D. Wilson Wilson-Konovalov disease. Features of the debut, course of the disease, diagnostic difficulties, progression factors. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;204(8): 77–83. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-204-8-77-83

✉ Corresponding author:

Svetlana D. Podymova

spodymova@yandex.ru

Svetlana D. Podymova, M.D., Ph D., Prof., Honored Worker of Science of the Russian Federation, Leading Researcher, Department of Hepatology; ORCID: 0000-0002-2313-9748

Summary

Modern genetic studies of the prevalence of Wilson-Konovalov disease show that the disease is much more common than previously thought. Of particular importance for early diagnosis is the knowledge of the first manifestations of the disease.

The article discusses the features of the debut and clinical course, diagnostic approaches to various forms of Wilson-Konovalov disease.

A survey, retrospective analysis and subsequent two-year follow-up of 24 patients with Wilson-Konovalov disease were carried out. During the observation, two variants of the debut of the hepatic form were identified: abdominal with severe pain in the abdomen, liver enlargement, pronounced cytolysis syndrome and high activity of alkaline phosphatase, and the second, manifested by a picture of chronic hepatitis with a moderate increase in the activity of aminotransferases, alkaline phosphatase and bilirubin levels. A feature of the course of the latent hepatic form was portal hypertension with an enlargement of the spleen to a huge size. With a mixed form of neurological and hepatic Wilson-Konovalov disease, four patients were diagnosed with “unexplained” encephalopathy caused by brain damage caused by Wilson-Konovalov’s disease.

Keywords: Wilson-Konovalov’s disease, onset, forms of the disease — hepatic, mixed neurological/psychiatric and hepatic; flow features; encephalopathy due to Wilson-Konovalov’s disease

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Гепатоцеребральная дистрофия (болезнь Вильсона–Коновалова, гепатолентикулярная дегенерация) – редкое наследственное заболевание, обусловленное нарушением обмена меди с накоплением ее в печени и в последующем в других органах. В 1912 году появилась основополагающая публикация английского невролога А. К. Вильсона «Прогрессирующая гепатолентикулярная дегенерация: семейное заболевание нервной системы, сочетающееся с циррозом печени» [1]. Автором были отмечены ключевые особенности этого заболевания, а именно его наследственная природа, совместный характер поражения печени и нервной системы с преимущественно экстрапирамидным характером симптомов. Советский невролог Н. В. Коновалов (1960) предложил термин «гепатоцеребральная дистрофия», обратив внимание, что изменения в мозге никогда не ограничиваются лентикулярными ядрами, а имеют диффузный характер. Им внесен большой вклад в изучение клинических форм и разработку классификации болезни [2]. В отечественной литературе это заболевание традиционно носит название «болезнь Вильсона–Коновалова» (БВК). Распространенность болезни составляет около 1:7 000–10 000 по данным современных исследований [3, 4].

Значительный прогресс в изучении заболевания был связан с открытием гена, ассоциированного с гепатоцеребральной дистрофией. Тип наследования заболевания аутосомно-рецессивный. В настоящее время известно около 1458 мутаций гена *ATP7B*, из которых 656 идентифицированы в патогенезе заболевания [5]. Мутация 3207C>A (H1069Q) в экзоне 14 является наиболее распространенной мутацией в гене *ATP7B* среди европеоидной расы. Пациенты с БВК, проживающие в Центральной, Восточной и Северной Европе в 50–80% являются носителями по крайней мере одной аллели с данной мутацией [6]. Заболевание проявляется при гомозиготном или компаунд-гетерозиготном носительстве мутаций гена *ATP7B* [7].

ATP7B – ген экспрессируется, в основном, в печени и кодирует АТФ-азу (АТФ-аза-7В, АТФ-аза-2, АТФ-аза Р-типа). Генетически детерминированное снижение функции медь-транспортирующей АТФ-азы-7В в результате молекулярных дефектов в гене *ATP7B* приводит к снижению гепатобилиарной экскреции меди и нарушению встраивания меди в церулоплазмин. В результате выделяется и циркулирует апоцерулоплазмин (ненагруженный медью), срок полувыведения которого сокращается

двое, что и объясняет гипоцерулоплазминемии. Медь при этом накапливается в различных органах и тканях, преимущественно в печени, головном мозге, роговице глаза, почках, обеспечивая полиморфизм клинических проявлений БВК. Почти вся циркулирующая в сыворотке крови медь (90–95%) у здоровых людей связана с церулоплазмином. Парадокс БВК, при которой отмечается низкий уровень меди в сыворотке крови при перегрузке тканей, объясняется низким уровнем

церулоплазмина. Перегруженные медью гепатоциты распадаются и это приводит к формированию стойкого синдрома цитолиза. Свободная (не связанная церулоплазмином) медь крайне токсична и провоцирует гемолитические кризы [8, 9].

Цель исследования: изучить первые проявления и особенности течения болезни Вильсона-Коновалова, разобрать рациональные подходы к диагностике и выявить факторы, способствующие прогрессированию заболевания.

Материал и методы

Нами были изучены 24 больных с БВК: проведено обследование, ретроспективный анализ дебюта, течения заболевания и последующее двухлетнее наблюдение. Обследование включало оценку анамнеза и объективного статуса, гемограммы и основных биохимических показателей функции печени, ультразвуковое исследование печени и селезенки. Для выявления варикозного расширения вен пищевода и желудка проводилась ЭГДС. Работа выполнена в отделении гепатологии МКНЦ (зав. – к.м.н.

Хайменова Татьяна Юрьевна). Пункционная биопсия проведена у 12 пациентов, в двух случаях повторно в динамике. В работе использована классификация БВК, построенная на клинических признаках болезни, сочетании поражения печени и центральной нервной системы, предложенная J. Walsh (1983 г.), включающая бессимптомную, печеночную, церебральную, смешанную формы. У наблюдаемых больных были выявлены 2 клинические формы БВК – печеночная и смешанная.

Печеночная форма БВК. Дебют, клинические особенности течения заболевания

Болезнь Вильсона-Коновалова является одним из немногих наследственных заболеваний, которые при ранней диагностике успешно лечатся. Однако несмотря на то, что диагноз БВК в большинстве случаев может быть установлен на основании результатов двух несложных исследований – снижении церулоплазмина в сыворотке крови (ниже 20 мг/дл) и обнаружении кольца Кайзера-Флейшера, заболевание часто диагностируется на поздних стадиях [10,11]. Поздней диагностике могут способствовать отсутствие колец Кайзера-Флейшера. Последние выявлялись только у половины наблюдавшихся нами больных. Не всегда надёжен и уровень церулоплазмина, поскольку он может быть низким по причинам, не связанным с БВК (аутоиммунный гепатит, тяжелая печеночная недостаточность) или у гетерозиготных носителей мутаций АТР7В [12]. Вследствие этого для ранней диагностики приобретает особую значимость знание первых проявлений БВК. Печеночная форма выявлена у 12 пациентов: у 8-ми мужчин и 4-х женщин, средний возраст больных (34±15 лет). В этой клинической форме БВК при сопоставлении клинических синдромов и особенностей течения заболевания были выделены доклинический (латентный) вариант, диагностируемый на стадии цирроза печени и его осложнений у 5 пациентов, а также абдоминальный (печеночный), включающий различные хронические заболевания печени у 7 пациентов. Средний возраст при абдоминальном варианте (24±5 лет) меньше, чем при латентном (47±15 лет). Дебют заболевания при абдоминальном варианте наблюдался в возрасте 7–8 лет у 4-х и 16–17 лет у 3-х больных, т.е. в первом и втором десятилетиях жизни. Присоединение неврологических симптомов отмечено у 3-х пациентов через

3, 7 и 12 лет – неврологическая симптоматика характеризовалась как дрожательная, дрожательно-ригидная форма и мозжечковая атаксия.

Дебют с латентным течением БВК и диагностикой на стадии цирроза наблюдался в двух случаях во втором и третьем десятилетии жизни и у трех пациентов в четвертом десятилетии. Только у одного больного через 8 лет после диагностики цирроза на фоне кровотечения из расширенных вен пищевода развился дрожательно – ригидный синдром.

Дебют БВК у больных с печеночной формой наиболее часто (у 3-х из 7-ми больных) характеризовался абдоминальным синдромом с болями в животе, увеличением печени, синдромом цитолиза различной выраженности и повышением активности ЩФ.

Следующее наблюдение является примером того, как анализ первых проявлений заболевания может направить диагностический поиск по правильному пути и способствовать ранней диагностике заболевания.

У больного А.С. 21 г. заболевание дебютировало в возрасте 8-ми лет болями в правой подвздошной области, продолжавшимися несколько часов. Для исключения острой хирургической патологии был госпитализирован. В ходе обследования выявлено увеличение печени, повышение активности АЛТ-91 ЕД, АСТ- 46 ЕД и более, чем семикратное повышение ЩФ- 874 ЕД. Маркеры вирусов В и С- отрицательные. Проводившаяся терапия гепатопротекторами эффекта не давала.

С 13 лет передан под наблюдение Центра здоровья детей, в этот период – выявлено повышение активности аминотрансфераз в 7 раз. Проведено изучение обмена меди: церулоплазмин сыворотки крови – 23 мг/дл (в норме), выделение меди с мочой

в пробе с D – пеницилламином – 572 мкг/сут. не имело доказательного значения. Для уточнения диагноза проведена пункция печени. При гистологическом исследовании пунктата печени выявлена картина хронического гепатита высокой степени активности (7 баллов по Knodell, степень фиброза – 2 балла по Desment), положительная реакция при окрасках на медь. Содержание меди в ткани печени – 273 мкг/г превышало норму. Данные молекулярно-генетического исследования были характерны для БВК. По результатам проведенных исследований сразу назначено лечение цинктералом в дозе 124 мг/4 раза в сут. Спустя 3 года к терапии был добавлен купренил. В возрасте 20 лет, через 12 лет после печеночного дебюта, появляется неврологическая симптоматика: дизартрия, изменение почерка, тремор, в последнее время беспокоят частые головные боли, ухудшение памяти. При этом активность печеночного процесса снижается. Проводится лечение купренилом 1500 мг/сут, цинктералом и УДХК.

Приведенное наблюдение свидетельствует о многообразии клинической симптоматики БВК и изменения лабораторных показателей. По – видимому, болевой синдром в дебюте заболевания связан с повреждающим действием меди на эндотелий кишечника. Обращает внимание высокий уровень ЩФ при первом обследовании больного, обусловленный нарушением транспортных систем желчи в гепатоцитах в связи с поступлением избыточного количества меди.

Примечательно наблюдение другого больного Т. 22 лет с абдоминальной формой БВК, у которого первые проявления заболевания появились в возрасте 17-ти лет, сопровождались столь интенсивными болями в правой подвздошной области, тошнотой, повышением температуры, что послужили основанием для выполнения аппендэктомии, при микроскопическом исследовании – картина катарального аппендицита. Была также проведена пункционная биопсия печени. При гистологическом исследовании (препараты проконсультированы доктором мед наук, проф. Хомерики С. Г.): выявлена крупнокапельная жировая инфильтрация и внутридольковые некрозы отдельных гепатоцитов. При окраске рубеоноводородной кислотой в цитоплазме гепатоцитов обнаружены среднегранулярные скопления меди. Портальные тракты не расширены, умеренно фиброзированы, имеются участки перисинусоидального и диффузного перигепатоцеллюлярного фиброза. Таким образом, указанные изменения не противоречат клиническому диагнозу БВК, а поражение печени можно расценить как неалкогольный стеатогепатит: активность 1, фиброз 2.

Следующее клиническое наблюдение демонстрирует первые проявления БВК, схожие с хроническим гепатитом любой другой этиологии, а последующее течение абдоминальной формы болезни осложнилось ранним развитием отечно-асцитического синдрома с нарушением синтетической функции печени.

Первые симптомы заболевания появились у больного А. в возрасте 17 лет: на фоне слабости, повышенной утомляемости выявлено умеренное увеличение печени, 3-кратное повышение

γ-глутамилтрансферазы, 2-кратное ЩФ и активности АЛТ до 60 МЕ, АСТ-85 МЕ. Был диагностирован хронический гепатит, исключена вирусная этиология поражения печени и назначено лечение гепатопротекторами (гептрал, эссенциале).

Спонтанное ухудшение через 1,5 года: повышение температуры до фебрильных цифр, выраженная слабость, желтуха, нерезкие боли в нижних отделах живота. В дальнейшем развился отечно-асцитический синдром, варикозное расширение вен пищевода 1-й степени. При биохимическом исследовании выявлено снижение синтетической функции печени – общий белок 55 г/л, альбумины – 26 г/л, протромбин – 30%, МНО – 3; активность АЛТ, АСТ повышена в 1,5 раза. Неэффективность проводимой терапии послужила основанием для исследования содержания меди в суточной моче, оно оказалось резко повышенным – 1222 мкг/сут (норма до 60 мкг/сут). С 2017 года больной наблюдается в отделении гепатологии МКНЦ им. Логина. Был сформулирован диагноз: болезнь Вильсона-Коновалова. Печеночная (абдоминальная) форма. Цирроз печени класс В – С по Чайльд-Пью. Портальная гипертензия: ВРВП 1–2 степени, тромбоцитопения выраженной степени. Проводится терапия купренилом.

Приведенное наблюдение демонстрирует дебют БВК по типу хронического гепатита, этиология которого не была установлена, и патогенетическая терапия не проводилась. Обращает внимание быстрое формирование цирроза печени с выраженной печеночно – клеточной недостаточностью, резким нарушением белково-синтетической функции печени при мало измененной активности аминотрансфераз. При этом симптомы портальной гипертензии были минимальными и не соответствовали выраженности отечно – асцитического синдрома.

У шести больных с печеночной (абдоминальной) формой БВК проведена пункционная биопсия печени. Степень гистологических изменений печени в период дебюта или в начальной стадии заболевания колебалась от жирового гепатоза 1–2 ой степени до неалкогольного стеатогепатита невысокой степени активности и фиброза 2–3 степени. При этом наряду с жировой дистрофией выявлялась гликогенизация ядер гепатоцитов. В развёрнутой стадии болезни наиболее часто имел место хронический гепатит с умеренной или высокой степенью активности. Во всех случаях с помощью специальных окрасок выявлялись отложения меди в перипортальных гепатоцитах.

Заслуживает внимания тот факт, что при анализе течения заболевания у 2-х больных через 17 и 19 лет после дебюта БВК развился цирроз печени. В одном наблюдении прогрессированию заболевания способствовала поздно начатая терапия купренилом и плохая переносимость его больным. Формирование цирроза происходило на фоне хронического гемолиза, резкого снижения синтетической функции печени и сопровождалось развитием отечно – асцитического синдрома.

В другом случае, несмотря на рано начатое лечение купренилом и хорошую переносимость его больным, цирроз формировался медленно

в течение 19 –ти лет без признаков декомпенсации и был подтвержден данными пункции печени.

Вариант длительного *латентного течения* печеночной формы БВК был диагностирован на стадии цирроза печени класса В или А-В по Чайлду – Пью и только в одном случае класса А. Клиническая симптоматика характеризовалась преимущественно симптомами портальной гипертензии. Увеличение печени и селезенки выявлялось у всех 5-ти больных. При этом у 4-х больных определялась огромная селезенка, площадь ее колебалась от 116 мм до 185 мм по данным УЗИ при норме до 47 мм, в 2-х случаях произведена спленэктомия. По результатам наблюдения последних лет варикозное расширение вен пищевода 3-ей степени выявлено у трёх больных, 2-й степени у двух больных. В двух случаях на фоне кровотечения из ВРВП наблюдалось развитие преходящей печеночной энцефалопатии 1-й стадии.

Печёночно –клеточная недостаточность появилась при этой форме БВК у трёх больных через 6, 17 и 20 лет после установления диагноза цирроза, во всех случаях прогрессированию её способствовала невозможность назначения необходимой дозы купренила из-за выраженной тромбоцитопении, снижения синтетической функции печени и появления геморрагического синдрома. Обращает внимание, что у большинства больных этой формой выявляется большая давность заболевания после установления диагноза цирроза: 31, 29, 23, 9, 5 лет – соответственно их возраст в настоящее время – 62, 59, 52, 41, 22 года. Отсюда следует, что применение медьэлиминирующей терапии, существенно улучшило прогноз больных с БВК даже на стадии цирроза печени.

Смешанная форма болезни Вильсона-Коновалова – неврологическая и печеночная, а в двух случаях – психиатрическая и печеночная, была выявлена у 12 больных, среди них 5 мужчин и 7 женщин в возрасте от 26 до 62 лет. Средний возраст наблюдавшихся нами мужчин (35 ± 10 лет) был значительно меньше, чем женщин (45 ± 17 лет). Заболевание *дебютировало* у мужчин в возрасте второго и третьего десятилетия жизни, у женщин – в 5 случаях во втором и третьем и в 2 случаях – пятом десятилетии. Неврологические и психиатрические расстройства у десяти пациентов были выявлены раньше, чем поражение печени и только в двух случаях печеночные и неврологические симптомы появились одновременно.

Неврологические нарушения, свойственные различным клиническим формам болезни, обозначаются в современной литературе как псевдопаркинсонизм, сходный с болезнью Паркинсона (дрожательно –ригидная форма) с преобладанием ригидности; псевдосклероз (дрожательная форма) с преобладанием тремора, аритмо-гиперкинетическая, атаксия и дистонический синдром [10,4]. Наиболее часто у 8-ми пациентов неврологическая симптоматика в дебюте заболевания проявлялась дрожательно – ригидной формой и характеризовалась одновременным развитием дрожания и ригидности. Дрожание ритмичное, усиливающееся при волнении, статическом напряжении мышц, движениях, но исчезающее

в покое и во сне. У некоторых больных развивалась дисфагия, дизартрия, амимия. Изменение речи и слюноотечение часто наблюдались в дебюте и являлись ранними симптомами заболевания. В развернутой стадии появляется замедленность движений, нарушение тонких движений пальцев, выявляется гиперкинез по типу «бьющихся крыльев». Дрожательная форма (псевдосклероз) с флексорно – экстензорным тремором развилась в дебюте смешанной формы БВК у 2-х больных, при этом в одном случае с когнитивными расстройствами.

Развитие симптомов поражения печени выявлено у всех пациентов с неврологическим дебютом БВК: через 2 года у трёх больных, через 3 года у одного; через 4 года у двух; через 6 и 13 лет в двух случаях. У двух больных симптоматика поражения нервной системы и печени была обнаружена одновременно.

Изменения в печени в шести наблюдениях протекали как цирроз: класса А по Чайлду- Пью в одном случае, класса В у четырех и класса В-С у одной больной. Хронический гепатит и НАСГ с умеренной активностью процесса выявлен у четырёх больных и только у одного из них наряду с активностью при гистологическом исследовании пунктата печени обнаружен выраженный фиброз.

При анализе дальнейшего клинического течения БВК печёночная симптоматика преобладала у 5-ти пациентов со смешанной неврологической и печеночной формой. Цирроз печени у всех этих больных протекал по типу портального с выраженной портальной гипертензией: варикозное расширение вен пищевода третьей степени обнаружено во всех случаях, а в отдельных имело место и варикозное расширение вен проксимального отдела желудка, кровотечения из расширенных вен наблюдались у трёх больных, ушивание расширенных вен произведено в двух случаях. При БВК чаще, чем при циррозах другой этиологии выявлялось значительное увеличение размеров селезенки, связанное не только с портальной гипертензией, но и нарушением обмена меди.

Значительные трудности возникали у клиницистов при определении *причины энцефалопатии* у пациентов со смешанной формой БВК. Симптомы энцефалопатии стадии 0–1 были выявлены у шести из десяти больных неврологической и печеночной формой болезни. В одном случае имела место печёночная энцефалопатия, причиной которой послужило кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода. У четырёх пациентов этот синдром был связан с поражением коры головного мозга, свойственным самой гепатocereбральной дистрофией [2]. Наконец, у больного с тяжёлым поражением печени и нервной системы, дебютировавшими одновременно, энцефалопатия имела смешанный характер –печёночный и обусловленный БВК.

Смешанная психиатрическая и печеночная форма БВК характеризуется в начале поведенческими нарушениями, проявляющимися повышенной раздражительностью или расторможенностью, позже появляются изменения личности, депрессия, тревожность. Известно, что до 20% пациентов обращаются к психиатру до постановки диагноза болезни Вильсона-Коновалова [4,10]. Указания в семейном анамнезе на наличие нервных и психиатрических

заболеваний могут иметь диагностическую значимость для выявления БВК у таких пациентов [13]. Когнитивные нарушения могут иметь место у больных с запущенной нелеченой БВК.

Среди наблюдавшихся нами больных эта форма БВК выявлена у двух пациенток в возрасте 35 и 55 лет. Первые проявления заболевания в первом случае появились в 15 лет: лабильное настроение, агрессивное поведение, импульсивность, потом появились галлюцинаторные расстройства. Больная обследовалась в НИИ неврологии, выявлено снижение церулоплазмина (7,2 мг/дл) и начато лечение купренилом и цинктералом, которое привело к значительному улучшению психиатрической симптоматики. В возрасте 34 лет, спустя 19 лет после дебюта заболевания, появились симптомы *со стороны* печени – выявлен хронический гепатит с минимальной активностью.

Во втором случае психоневрологические нарушения впервые появились в 42 года и характеризовались слабостью, депрессией, эпизодами нарушения сознания и речи, легким дрожанием пальцев рук. Однако болезнь Вильсона-Коновалова была диагностирована только 2 года спустя после проведения исследования церулоплазмина сыворотки крови, при котором уровень его оказался пониженным (6,6 мг/дл). Назначенное лечение купренилом и цинктералом способствовало уменьшению психиатрической симптоматики.

Через 7 лет после дебюта заболевания выявлен компенсированный цирроз печени, протекавший

латентно с неизменёнными функциональными пробами печени и трёхкратным повышением активности ЩФ. При обследовании с помощью щелевой лампы обнаружено кольцо Кайзера – Флейшера. В последующие 6 лет прогрессирования печёночной симптоматики не было.

Полученные данные демонстрируют важность использования ключевых методов для выявления диагноза БВК. Ранняя диагностика и постоянная специфическая терапия способствовала уменьшению психиатрических симптомов и замедлила прогрессирование портальной гипертензии. Значительное повышение активности ЩФ связано с нарушением экскреции её из печени и указывает на необходимость продолжения патогенетической и симптоматической (гептрал, УДХК) терапии.

Прогрессирование заболевания у изученных нами больных БВК было связано с декомпенсацией портальной гипертензии (кровотечения из расширенных вен пищевода) и развитием печёночной недостаточности, значительно реже – с осложнениями, связанными с поражением нервной системы. Следует подчеркнуть, что ранняя диагностика БВК и своевременно начатая терапия играли ведущую роль в благополучном течении заболевания у большинства наблюдавшихся нами больных. Нормализация печёночных функций происходила на 1–2 году лечения хелаторами и не прогрессировала при приверженности больных к терапии.

Обсуждение

Основываясь на выявленных различиях дебюта заболевания и клинических особенностях дальнейшего течения целесообразно выделить двух вариантов печёночной формы болезни Вильсона-Коновалова: абдоминального и латентного. Подобное разделение рассматривается также в других современных публикациях [14]. Hermann W объединяет в печёночной форме доклиническую (бессимптомную), которая диагностируется до проявления симптомов и печёночную (абдоминальную).

Можно предположить, что латентный вариант печёночной формы БВК является следствием длительного течения «нелеченной» болезни, когда отсутствие патогенетической терапии приводит к отложению меди в печени.

Дебют заболевания у больных при абдоминальном варианте печёночной формы выявлен у самых молодых пациентов, в большинстве случаев в детском (7–8 лет) или подростковом возрасте. Клинически наиболее яркий дебют характеризовался болями в правой подвздошной области, тошнотой, повышением температуры, при обследовании выявляли увеличение печени, синдром цитолиза, высокий уровень ЩФ. Своёобразием и тяжестью отличалось течение абдоминальной формы с развитием отёчно-асцитического синдрома, степень которого не соответствовала выраженности других симптомов портальной гипертензии, но связана с тяжёлым нарушением белково-синтетической функции печени.

Латентный вариант печёночной формы дебютировал поздно преимущественно в четвёртом десятилетии жизни во всех случаях с преобладанием симптомов портальной гипертензии. При анализе последующего течения заболевания варикозное расширение вен пищевода достигало 3-ей степени, осложнялось кровотечениями из них, а селезёнка увеличивалась до огромных размеров. Большая давность заболевания после установления диагноза цирроза (20 и даже 30 лет) без выраженного нарушения функции печени свидетельствует о благоприятном эффекте хелатной терапии даже на этой стадии БВК.

При смешанной форме БВК- неврологической или – психиатрической и печёночной, дебют заболевания был более поздним, чем при печёночной форме. Неврологические проявления расценивались как дрожательно – ригидная и дрожательная форма. Симптомы поражения печени наблюдались в интервале от 2-х до 19 лет после дебюта заболевания и выявлены у всех больных со смешанной формой БВК. Однако преобладание печёночной симптоматики при дальнейшем течении болезни имело место только в пяти случаях. Во всех этих случаях поражение печени было диагностировано на стадии цирроза класса В, протекавшего с выраженной портальной гипертензией и кровотечениями из варикозно расширенных вен пищевода и желудка. В последующем у двух пациенток развилась печёночно-клеточная недостаточность, этому

способствовали поздняя диагностика и поздно начатое лечение купрением.

Вернёмся к разбору синдрома «необъяснимой» энцефалопатии, выявленной у больных со смешанной формой болезни Вильсона-Коновалова. В этих случаях синдром энцефалопатии наблюдался у больных с преобладанием неврологических проявлений заболевания.

Поражение печени в двух случаях характеризовалось как хронический гепатит минимальной и умеренной степени активности, а в двух других как цирроз класса А и А-В по Чайлду-Пью

без признаков декомпенсации. Таким образом у наблюдаемых больных отсутствовал субстрат, необходимый для развития печёночной энцефалопатии – декомпенсированная портальная гипертензия с кровотечениями из расширенных вен пищевода; портосистемное шунтирование или печеночно-клеточная недостаточность. Сопоставляя клинические особенности с развитием «необъяснимой» энцефалопатии приходится признать, что причиной ее является токсическое воздействие меди на головной мозг, свойственное пациентам с гепато-церебральной дистрофией.

Литература | References

1. Wilson A. K. Progressive lenticular degeneration: a familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver. *Brain*. 1912;34;295.
2. Konovalov N. V. Hepatocerebral dystrophy. Moscow, 1960. 556 P. (in Russ.)
Коновалов Н. В. Гепатocereбральная дистрофия. М., 1960. 556 с.
3. Coffey A. J., Durkie M., Hague S., et al. A genetic study of Wilson's disease in the United Kingdom. *Brain*. 2013 May;136(Pt 5):1476–87. doi: 10.1093/brain/awt035.
4. Bandmann O., Weiss K. H., Kaler S. G. Wilson's disease and other neurological copper disorders. *Lancet Neurol*. 2015 Jan;14(1):103–13. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70190-5.
5. Kumar M., Gaharwar U., Paul S., et al. Wilson Gen a comprehensive clinically annotated genomic variant resource for Wilson's Disease. *Sci Rep*. 2020 Jun; 3;10(1):9037. doi: 10.1038/s41598-020-66099-2.
6. Ferenci P. Regional distribution of mutations of the ATP7B gene in patients with Wilson disease: impact on genetic testing. *Hum Genet*. 2006 Sep;120(2):151–9.
7. Gerner E. A., Nazarov V. D., Fedorova T. F., et al. Clinical and laboratory and molecular genetic diagnostics of Wilson-Konovalov disease. *Russian Neurological Journal*. 2019; 24(3):10–18. (in Russ.) doi: 10.30629/2658-7947-2019-24-3-10-18.
Гернер Е. А., Назаров В. Д., Федорова Т. Ф. и др. Клинико-лабораторная и молекулярно-генетическая диагностика болезни Вильсона-Коновалова. Российский неврологический журнал. 2019;24(3):10–18. doi: 10.30629/2658-7947-2019-24-3-10-18.
8. Roberts E. A., Schilsky M. L. Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. *Hepatology*. 2008; 47 (6): 2089–111. doi: 10.1002/hep.22261.
9. Sherlock S., Dooley J. Diseases of the liver and biliary tract. Moscow. Gzotar Medicine, 1999, 797 P. (in Russ.)
Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. –М.: Гзотар Медицина, 1999, –797с.
10. European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *J Hepatol*. 2012; 56 (3): 671–85. doi: 10.1016/j.jhep.2011.11.007.
11. Sukhareva G. V. Liver damage in patients with hepatocerebral dystrophy. *Ter. arch*. 2006;78 (2), 36–39. (in Russ.)
Сухарева Г. В. Поражение печени у больных с гепатocereбральной дистрофией. Тер. Арх. 2006; 78 (2):36–39.
12. Podymova S. D. Liver Diseases: Manual. The 5th ed., revised and supplemented. Moscow. Medical Informational Agency, 2018. 984 p. (in Russ.)
Подымова С. Д. «Болезни печени: руководство для врачей. – Изд. 5-е, перераб. и доп. – Москва: ООО «Медицинское информационное агентство». 2018–984 с.
13. Srinivas K., Sinha S., Taly A. B., et al. Dominant psychiatric manifestations in Wilson's disease: a diagnostic and therapeutic challenge. *J Neurol Sci*. 2008; 266: 104–108. doi: 10.1016/j.jns.2007.09.009.
14. Hermann W. Classification and differential diagnosis of Wilson's disease. *Ann Transl Med*. 2019 Apr;7(Suppl 2): S63. doi: 10.21037/atm.2019.02.07.