



РЕДКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

В.М. Школьник, д.м.н., профессор, А.И. Кальбус, к.м.н., кафедра неврологии и офтальмологии, ГУ «Днепропетровская медицинская академия»

Болезнь Вильсона в практике невролога

Болезнь Вильсона (БВ, болезнь Вильсона-Коновалова, гепатолентикулярная дегенерация) – это аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное мутациями в гене АТР7В, которые способствуют накоплению токсических концентраций меди в организме. Общими начальными проявлениями болезни являются неврологические нарушения: дизартрия, дистония, нарушения походки, тремор, паркинсонизм, хорея и атетоз. Самым полезным диагностическим скрининговым тестом является определение меди в суточной моче. БВ – это состояние, которое можно эффективно лечить.

Клиническая картина БВ представляет собой сочетание печеночной, неврологической и психиатрической симптоматики (примерно в равных пропорциях). На начальных стадиях ее течение является бессимптомным, но постепенное накопление меди неизменно вызывает субклинические, а затем и клинические изменения. Клиническая манифестация БВ происходит между периодом раннего детства и возрастом 50-60 лет, причем пик отмечается в возрасте 17 лет. Очень редко болезнь манифестирует после 35 лет, хотя такие случаи регистрируются. При клиническом дебюте в раннем возрасте в семиотике болезни на начальных этапах доминируют печеночные проявления, в то время как у больных с дебютом после 15 лет доминируют неврологические симптомы.

Неврологические проявления

Среди неврологических симптомов на начальных этапах заболевания отмечаются дизартрия, дистония, тремор, паркинсонизм. По мере прогрессирования болезни у пациентов могут регистрироваться хорея, атетоз, миоклонус, судороги, атаксия, пирамидные признаки, слюнотечение и глазодвигательные нарушения.

Дизартрия является наиболее распространенным неврологическим проявлением БВ и отмечается в 85-97% случаев.

Дистония – другая частая находка при БВ, отмечается у 11-65% больных. Общим дистоническим проявлением БВ является дистоническое выражение лица, известное как *risus sardonius*, которое проявляется вынужденной, часто преувеличенной улыбкой. Дистония голосовых связок, мышц артикуляции и глотания часто обуславливает дисфонию, дизартрию и дисфагию.

Тремор отмечается у 22-55% пациентов с БВ в состоянии покоя, а также может быть постуральным или связанным с действием (тремор действия).

Паркинсонизм, который обычно проявляется брадикинезией и экстрапирамидным гипертономусом мышц наблюдается у 19-62% пациентов. Односторонние проявления по типу тремора покоя и экстрапирамидного гипертоноуса редко являются клиническими признаками БВ, скорее – идиопатической болезни Паркинсона, в то время как при БВ обычно отмечаются симметричные проявления.

Хорея и атетоз встречаются у 6-16% пациентов с неврологическими проявлениями БВ. Хорея чаще встречается у молодых лиц, при раннем дебюте заболевания (20% случаев). У взрослых пациентов при БВ хорея регистрируется лишь в 3% случаев.

Атаксия, согласно данным многих авторов, является общей чертой БВ.

Когнитивные нарушения при БВ отмечаются у многих пациентов и проявляются синдромом лобной когнитивной дисфункции и подкорковым когнитивным синдромом.

Знание начальных проявлений БВ имеет решающее значение для ранней диагностики и своевременного лечения.

Офтальмологические проявления

Медные отложения в лимбической области роговицы, известные как кольца Кайзера-Флейшера, отмечаются практически у 100% лиц с неврологическими проявлениями БВ и приблизительно у 50% пациентов на досимптомной стадии этого заболевания. Кольца Кайзера-Флейшера часто заметны невооруженным глазом, но для более точного их определения необходим осмотр с помощью щелевой лампы.

Психиатрические проявления

Психиатрические проявления могут присутствовать у 30-50% пациентов при дебюте клинической манифестации БВ. При постановке диагноза наиболее распространенными психиатрическими симптомами являются изменения личности, нелепое поведение, раздражительность и депрессия. По мере прогрессирования болезни в дополнение к указанным симптомам добавляются импульсивность, расторможенность, безрассудное поведение, тревожность, злоупотребление психоактивными веществами и мания. Депрессия отмечается у 20-30% людей, страдающих БВ.

Печеночные и другие клинические проявления

Печеночные проявления БВ можно разделить на четыре основных синдрома: острый гепатит, хронический активный гепатит, цирроз печени, острая и фульминантная печеночная недостаточность.

В дополнение к неврологическим, психиатрическим и печеночным проявлениям у пациентов с БВ могут иметь место множество других клинических проявлений, включая почечную дисфункцию, почечные и желчные камни, остеопороз, артрит, олигоменорею или аменорею, сердечный фиброз и миокардит, ортостатическую гипертензию, панкреатит, нарушения со стороны паращитовидных желез и кожные нарушения.

Патологоанатомические основы БВ

В патологический процесс при БВ вовлечены таламус, гипоталамические ядра, ствол мозга и лобная кора. Макроскопически мозг часто атрофирован, отмечается увеличение размеров левого желудочка. Кавитация и образование кист в скорлупе и лобной доле наблюдаются в поздних стадиях заболевания. Микроскопическая оценка пострадавших зон демонстрирует потерю нейронов, пигментацию, содержащую липиды, макрофаги, глию и клетки Опальского (в бледном шаре – являются отличительной особенностью).

Диагностика и дифференциальная диагностика

Для диагностики заболевания используют скрининговый тест – определение меди в суточной моче. Также определяют уровень церулоплазмينا в плазме, проводят офтальмологическое обследование на предмет колец Кайзера. В отдельных случаях проводят биопсию печени.

БВ следует отличать от других распространенных и редких неврологических заболеваний. Это заболевание поддается лечению, поэтому диагноз БВ следует рассматривать как возможный в каждом случае двигательных расстройств в молодом возрасте.

БВ дифференцируют с тремором, болезнью Паркинсона, мышечными дистониями, болезнью Гентингтона.

Естественное течение

Клиническое течение БВ значительно варьирует. Заболевание имеет прогрессирующий характер, наблюдаются эпизоды резкого ухудшения (независимо от лечения или без него).

У пациентов с преобладанием тремора отмечается более медленное прогрессирование и лучший прогноз, чем у больных преимущественно с дистонической формой. До эры лечения медиана выживаемости после развития неврологических симптомов составляла от 2 до 5 лет, хотя БВ может прогрессировать медленно, более 25 лет. При отсутствии лечения неврологические симптомы прогрессируют и обуславливают развитие акинетического мутизма и летальный исход. Опыт и анализ исследований убедительно свидетельствуют в пользу патогенетической терапии, которая ассоциируется с увеличением продолжительности жизни.

Лечение

Конечной целью лечения является уменьшение количества токсичных концентраций свободной меди. Лечение осуществляется в три этапа: начальная терапия, поддерживающая и терапия бессимптомных пациентов. Доступные фармакологические агенты включают пеницилламин, триентин и ацетат цинка.

Ухудшения со стороны нервной системы после начала терапии пеницилламином вызывают беспокойство. Риск ухудшения состояния и нарастания неврологической симптоматики может отмечаться более чем в 50% случаев, когда пеницилламин используется в качестве начального лечения. Это связано с выводом в кровяное русло депонированных в печени «залежей» меди, которые затем постепенно выводятся из организма.

Стандартная начальная доза пеницилламина составляет 250 мг 4 раза в день или 500 мг 2 раза в сутки. Было высказано предположение, что, начиная с более низких доз, от 250 до 500 мг в день в течение нескольких недель, можно уменьшить побочные эффекты. Затем доза препарата может быть повышена с учетом эффективности и спектра побочных проявлений (особенно со стороны костного мозга и почек).

Триентин – более современный препарат, представляет собой хелатирующий агент, как и пеницилламин, способствует экскреции меди и на начальных этапах лечения может также вызывать ухудшение неврологического статуса примерно в 25% случаев. Триентин используется



В.М. Школьник



А.И. Кальбус

в дозах 500-1500 мг в течение начальной терапии и 500-1000 мг – для поддерживающей терапии. Указанные дозы разделяют на два или три приема в день. Препарат принимают за час до или через 2 ч после еды.

Цинка ацетат успешно используется для профилактической терапии у бессимптомных пациентов и поддерживающей терапии после начального курса «демедизации» (пеницилламином или триентином).

Преимуществами цинка являются отсутствие серьезных побочных эффектов и безопасность при длительном применении. Приблизительно 10% пациентов испытывают дискомфорт в желудке, тошноту в начале лечения препаратом цинка. Использование ацетата цинка по сравнению с сульфатом цинка снижает желудочный дискомфорт. Как правило, желудочные нарушения нивелируются в течение нескольких дней или недель. Для профилактической терапии у взрослых рекомендуется прием 50 мг цинка 3 раза в сутки.

В поддерживающей терапии цинку отдается предпочтение по сравнению с пеницилламином или триентином ввиду того, что цинк вызывает гораздо меньше побочных эффектов.

Для больных с печеночной формой БВ трансплантация печени может быть единственным способом спасти жизнь пациента. Тем не менее в случаях легкой печеночной недостаточности, картины хронического цирроза или при проявлениях легкого гепатита лечение может быть весьма эффективным.

Симптоматическое лечение двигательных расстройств у пациентов с БВ не было достаточно изучено. Леводопа и агонисты дофамина, вероятно, не обеспечивают надежный контроль над проявлениями паркинсонизма. β-Блокаторы и примидон, применяемые для лечения тремора, можно использовать, но их польза ограничена. Речевая и физическая терапия может способствовать заметному эффекту.

Что касается диеты, то больным с БВ не рекомендуется потреблять печень и моллюсков. Других особых ограничений в диете на данный момент нет.

Заключение

Главной проблемой для пациентов с БВ остается поздняя диагностика. Имеющиеся в настоящее время методы лечения оказывают большое положительное влияние на исход заболевания, но имеют ряд ограничений. Будущие исследования обещают очертить оптимальные терапевтические режимы для улучшения клинических исходов.

Список литературы находится в редакции. 3