

М.Б. Щербинина, д.м.н., профессор, ГУ «Інститут гастроентерології АМН України», Л.П. Дмитренко, ОКП «Бюро судової медичної експертизи», г. Дніпропетровськ

# Болезнь Вильсона-Коновалова: своевременная диагностика означает жизнь

Болезнь Вильсона-Коновалова (БВК), или гепатocereбральная дистрофия, представляет собой прогрессирующее наследственное заболевание, проявляющееся в виде сочетания хронического поражения печени (гепатит, цирроз) и дегенеративных изменений со стороны центральной нервной системы (ЦНС). БВК — одна из наиболее известных форм патологии обмена меди. Многие врачи считают БВК редким заболеванием и, как правило, не учитывают ее в дифференциальной диагностике заболеваний печени. Однако в стационарах гастроэнтерологического профиля доля БВК среди пациентов с хроническим поражением печени может достигать 7% [5].

Пациенты с БВК далеко не всегда обращаются за первичной консультацией к гастроэнтерологам. Наиболее часто с первыми клиническими проявлениями БВК в своей практике сталкиваются врачи следующих специальностей:

- инфекционисты (ввиду частой манифестации заболевания с поражения печени, в большинстве случаев протекающего с желтухой);
- неврологи (при неврологических формах манифестации БВК — аритмо-гиперкинетической, дрожательно-ригидной, дрожательной);
- психиатры (у больных могут отмечаться интеллектуально-мнестические расстройства, психические нарушения);
- офтальмологи (патологические изменения при осмотре роговицы, помутнение хрусталика);
- гематологи (у 10-15% больных может развиваться гемолитическая анемия);
- врачи первичного звена здравоохранения (педиатры, терапевты, семейные врачи).

БВК — редкий пример наследственного заболевания, для которого разработаны высокоэффективные методы лечения: даже при наличии тяжелой неврологической симптоматики систематическое лечение оказывает обычно положительный эффект, вплоть до полного исчезновения симптомов. Пациенты вновь могут самостоятельно обслуживать себя, вести домашнюю работу, учиться, работать, создать семью и родить ребенка. В связи с этим врачу необходимо приложить максимум усилий для своевременного диагностирования этой патологии и назначения адекватной терапии.

## Обмен меди в организме человека

Медь — один из важнейших микроэлементов, необходимых для жизнедеятельности человека. В организме взрослого человека содержится 1,57-3,14 ммоль меди, половина которой приходится на мышцы и кости, 10% — на ткани печени. В крови в среднем находится около 100 мкг этого микроэлемента, из них 60 мкг — в эритроцитах и лейкоцитах. Значительная часть меди плазмы крови входит в состав церулоплазмينا.

В сутки с пищей должно поступать 2-5 мг меди (0,031-0,079 ммоль), причем ее потребление менее 2 мг опасно из-за риска развития медьдефицитных состояний. В желудочно-кишечном тракте усваивается около 30% поступившей меди, остальная часть превращается в нерастворимые соединения, которые выводятся с калом. Из общего количества резорбируемой меди приблизительно 80% выводится с желчью и около 16% — стенками желудочно-кишечного тракта. В норме с мочой выделяется примерно 4% поступившей в организм меди, что составляет 20-60 мкг в сутки, однако при БВК это количество может достигать 1500 мкг в сутки.

Основные процессы всасывания меди происходят в желудке и тонком кишечнике. В крови микроэлемент связывается с белками транскупреином и альбумином и в меньшей степени с аминокислотами, преимущественно гистидином. Из плазмы крови выделен также связывающий медь (или железо) трипептид — глицилгистидиллизин, ассоциированный с альбуминовой и  $\alpha$ -глобулиновой фракцией, который образует тройной комплекс с медью и альбумином и

обеспечивает поступление меди (и железа) в клетки в нетоксичной и доступной для них форме.

Благодаря своим свойствам переходного металла медь участвует в биохимических процессах как составная часть электронпереносящих белков, осуществляющих реакции окисления органических субстратов молекулярным кислородом. Имея два обычных валентных состояния, в зависимости от природы и расположения лигандов она позволяет медьсодержащим белкам охватывать широкий диапазон окислительно-восстановительного потенциала, а также обратимо связывать кислород и окись углерода. Каталитические центры металлопротеинов меди могут быть одно- и двухядерными. Многие белки содержат по одному такому центру. Например, в галактозооксидазе присутствует одноядерный медный центр, а в тирозиназе — двухядерный. Ряд белков содержит четыре и более ионов меди, входящих в состав центров обоих типов, их характеризует интенсивная голубая окраска, благодаря которой они получили название «голубых», или мультимедных, оксидаз.

Церулоплазмин человека ( $\alpha_2$ -гликопротеин плазмы крови) — единственная оксидаза млекопитающих, имеющая голубой цвет. Этот фермент образован одной полипептидной цепью с установленной первичной структурой (1046 аминокислотных остатков), имеет молекулярную массу 132 000 дальтон и содержит 6 атомов меди трех различных типов и четыре цепочки олигосахаридов, построенных из остатков гексозамина и сиаловой кислоты. Церулоплазмин — мультифункциональный белок, обладающий активностью ферроксидазы, аминоксидазы и частично супероксиддисмутазы, участвующий в гомеостазе меди, играющий роль реактанта острой фазы в воспалительных процессах и защищающий липидные мембраны от перекисного окисления.

Ключевую роль в обмене меди играет печень. Поступая в гепатоциты через систему воротной вены, первоначально медь связывается металлоитионеином печени. Синтез металлоитионеина регулируется содержанием цинка и меди в печени на уровне транскрипции мРНК. Этот белок выполняет функции детоксикации меди и ее внутриклеточного транспорта. Повышение содержания меди может привести к амплификации генов металлоитионеина и резкому повышению его синтеза.

Медь, первоначально связанная металлоитионеином, в дальнейшем включается в церулоплазмин, другие медьсодержащие ферменты и компоненты желчи. Наряду с функциями оксидазы церулоплазмина также выполняет роль транспортного белка, переносящего медь на тканевые ферменты, в первую очередь, на цитохромоксидазу. Важную роль в гомеостазе меди играют лизосомы гепатоцитов, удаляющие комплекс медь-тионеин из цитоплазмы. Последний превращается в них в водонерастворимую полимерную форму. Лизосомы захватывают частично десалированный церулоплазмин, который подвергается глубокому протеолизу и затем выводится из гепатоцитов в желчные протоки. Однако большая часть асиалоцерулоплазмина (~70%) поступает в желчь, минуя лизосомы. Кроме того, часть интактного церулоплазмина может поступать в желчь непосредственно из печеночных кровеносных сосудов через синусоиды между печеночными балками.

Церулоплазмин, утративший сиаловую кислоту, немедленно узнается галактозоспецифическим рецептором гепатоцита и поступает внутрь клетки в результате эндоцитоза. Интересно, что рецепторы для церулоплазмина присутствуют и в клетках других тканей, например в миоцитах и эритроцитах (специфический рецепторный белок с молекулярной массой 60 000 дальтон). Связанный этим рецептором церулоплазмин обеспечивает значительную устойчивость эритроцитов к гемолизу.

Содержимое лизосом после частичного протеолиза высвобождается в желчные протоки, прилегающие к гепатоду, и выводится наружу. Считается, что комплекс медь-металлоитионин с трудом поддается действию протеолитических ферментов. Первоначально медь в желчных протоках находится в составе низкомолекулярных соединений — комплексов с аминокислотами и желчными кислотами. По мере продвижения в желчных ходах она образует соединения с высокомолекулярными белками или конъюгатами билирубина, недоступными для обратного всасывания.

Для гомеостаза меди существенное значение имеет скорость биосинтеза металлоитионеина. Чем больше синтезируется белка, тем больше меди накапливается в клетке. Нарушение регуляции синтеза металлоитионеина, ведущее к накоплению избытка меди в печени, происходит в первую очередь при БВК, а также под воздействием токсичных веществ, вызывающих депрессию тионеиновых генов. К появлению избытка меди приводят также нарушения выделительной функции лизосом в результате дефектов мембран или цитоскелета. Следует отметить, что любая задержка выделения этого микроэлемента из клетки приводит к индукции биосинтеза металлоитионеина, образуя порочный круг. Медь повреждает мембраны и цитоскелет, что, в свою очередь, сопровождается дальнейшим ее накоплением в клетке.

Синтез церулоплазмина происходит на рибосомах печени, осуществляющей по меньшей мере три процесса метаболизма меди в организме: синтез церулоплазмина, депонирование меди в составе металлоитионеина и ее превращение в недиализируемую форму, выделяемую через желчь. Эти процессы происходят в пространственно разобщенных компартментах (отсеках) ткани печени, причем между первым и вторым компартментом происходит непрерывный обмен «рыхло» связанной меди. Ежедневно в организме человека примерно 0,5 мг меди включается в состав церулоплазмина и выделяется с желчью в виде трудно диализируемого соединения, почти не подвергающегося обратному всасыванию.

Содержание меди в плазме регулируется нейрогуморальными механизмами. Отмечено повышение концентрации меди в крови при гипертиреозе и ее снижение при гипотиреозе. При физиологическом повышении содержания эстрогенов в крови (например, при беременности или использовании препаратов с эстрогенным действием) уровень меди в крови растет, что связано с индукцией синтеза церулоплазмина. Болевое раздражение, стресс и инфекционные заболевания также вызывают повышение содержания в крови меди и церулоплазмина. Усвоение и обмен меди тесно связаны с содержанием в пище других макро- и микроэлементов, например молибдена, марганца, цинка, свинца, стронция, кадмия, серебра и др.

## Особенности формирования БВК

Частота БВК одинакова как среди мужчин, так и среди женщин, и составляет в среднем 1:30 000 населения при гетерозиготном носительстве патологического гена [7]. При близкородственных браках частота возникновения этой патологии увеличивается. То, что БВК чаще выявляется среди сестер и братьев больного, объясняется типом наследования. Их смерть в молодом возрасте от поражения печени при отсутствии вредных привычек — довольно частое явление. Риск рождения больного ребенка у клинически здоровых гетерозиготных носителей мутации составляет 25%. Если один из родителей болен БВК, а второй — гетерозиготный носитель, риск возрастает до 50%; если же оба родителя больны БВК, он составляет 100%, [5]. При семейном анамнезе скрининговое обследование на БВК необходимо проводить детям с 5 лет, до этого возраста манифестация БВК неизвестна.



М.Б. Щербинина

Заболевание связано с мутациями гена АТР7В 13-й хромосомы [5]. Вследствие генетического дефекта нарушается выделение меди в желчь, она начинает накапливаться в гепатоцитах, что приводит к развитию цирроза печени. Не связанная с церулоплазмином (свободная) медь вызывает, помимо поражения печени, повреждение тканей головного мозга, почек, сердца, суставов. При быстром высвобождении меди возникает ферментопатический гемолиз.

При исследовании аутопсийного материала обнаруживаются размягчение и мелкие кисты в чечевичных ядрах головного мозга, в хвостом ядре, глубоких слоях коры, в зубчатых ядрах мозжечка, в подбугорных ядрах. Н.В. Коновалов (1948, 1960) разделил все изменения в ЦНС на ангио- и респираторно-связанные. Они выражаются в распространенных стазах, сопровождающихся периваскулярным отеком, вызывающим аноксию и гибель нервной ткани. Цитотоксический компонент выражается в дистрофических изменениях астроцитов и нервных клеток, вплоть до их некролиза. Характерным морфологическим признаком БВК является патологически измененная глия Альцгеймера, возникающая из обычных астроцитов, которые в процессе прогрессирующей дегенерации постепенно утрачивают цитоплазму, причем объем их ядер резко увеличивается, а содержание хроматина уменьшается. Н.В. Коновалов связывал эти изменения с нарушениями нуклеинового обмена под влиянием токсичного фактора, которым, вероятно, является медь.

Избыток свободной меди угнетает активность окислительных ферментов, что приводит к гибели клеток. Нарушения кровообращения усиливают имеющуюся тканевую гипоксию — погибают именно те элементы ЦНС, потребность которых в кислороде особенно велика.

В течение многих лет помогая Н.В. Коновалову в морфологических исследованиях БВК, А.П. Авцын обратил внимание на характерную особенность патогистологической картины, которая в те далекие времена (в послевоенные годы) не казалась существенной. Она заключается в отсутствии заметного клеточного и волокнистого глиоза, несмотря на явную выраженность довольно грубых деструктивных изменений в ЦНС. Логично связать обнаруженную глиальную афиброплазию с глубоким поражением астроцитов. Способность олигодендритов к пролиферации при БВК даже в очагах размягчения сохраняется. Можно предположить, что эти изменения мозга являются истинными маркерами токсического действия меди, которая при БВК аномальным образом пропитывает, помимо нервной, ткани многих органов, в частности роговицы, печени, а также почек, через которые она в основном и выводится из организма.

## Клинические симптомы БВК

Отметим, БВК присутствует уже на момент рождения, но клинические симптомы до 5-летнего возраста проявляются крайне редко, как правило, болезнь манифестирует в подростковом и юношеском возрасте.

Клинические проявления зависят от соотношения аккумуляции меди в тех или иных органах. Выделяют пресимптоматическую форму, абдоминальную (хронический гепатит, цирроз печени, фульминантный гепатит), церебральную (аритмо-гиперкинетический, дрожательно-ригидный и дрожательный варианты) и смешанную [5, 8].



**!** В половине случаев БВК манифестирует поражением печени, большинство из которых проявляется желтухой, что определяет первичное обращение больного к инфекционисту. Приблизительно 30% пациентов имеют в дебюте проявления со стороны ЦНС.

Значительно реже (в 10-15% случаев) на фоне поражения печени БВК проявляется Кумбс-отрицательной гемолитической анемией, которая может быть как умеренной, так и тяжелой вследствие повторных кризов. Наличие изменений, характерных для аутоиммунного гепатита (гепатоспленомегалии, повышения уровня общего белка,  $\gamma$ -глобулинов, иммуноглобулина G, наличие аутоантител в низких титрах при отсутствии маркеров вирусных гепатитов), приводит к постановке ошибочного диагноза. К числу редких начальных симптомов БВК (до 1%) относят изменения сердца, почек, кожи, костно-мышечной системы [1, 3]; при этом они, являясь, по сути, токсическими, обязательно сочетаются с поражением печени.

**!** Снижение уровня интеллекта и нарушение психики (дурашливость чередуется с подавленностью), трудности в усвоении нового материала, проблемы с успеваемостью в школе на фоне поражения печени позволяют заподозрить раннюю стадию БВК. Примерно у 40-50% больных при наличии латентно протекающего поражения печени заболевание проявляется неврологической симптоматикой, манифестирующей, как правило, в возрасте 20-30 лет [2, 3, 6].

Среди неврологических форм наиболее тяжелой является аритмо-гиперкинетическая, характеризующаяся ранним началом развития (в возрасте 7-15 лет) и быстро прогрессирующим течением. Для нее характерны аритмичные гиперкинезы разных групп мышц торсионно-дистонического характера, иногда сопровождающиеся болезненными спазмами, дизартрией, дисфагией.

Дрожательно-ригидная и дрожательная формы характеризуются дрожанием рук, усиливающимся при волнении, изменением тембра голоса, походки, дисграфией, гипомимией, гиперсаливацией, умеренной дизартрией, эмоциональными нарушениями. Эти варианты заболевания отличаются более доброкачественным течением и сравнительно поздним дебютом (в 15-25 лет). Наиболее мягкой является дрожательная форма, при ней возраст дебюта может достигать 40-45 лет, а длительность заболевания – 10-15 лет.

Выявить поражение ЦНС при БВК, в том числе при отсутствии клинической симптоматики, помогает компьютерная или магнитно-резонансная томография головного мозга, позволяющая визуализировать гиподенсивные очаги преимущественно в базальных ганглиях и лентиккулярном ядре на фоне некоторой атрофии коры [2].

Практически одновременно с поражением ЦНС происходит накопление меди в виде пигментации золотисто-коричневого и зеленоватого цвета по периферии роговицы глаза (кольцо Кайзера-Флейшера). Эти изменения могут быть либо в виде замкнутого кольца, либо в виде формирующихся в кольцо полудуг или точек на 6 и 12 часах условного циферблата. Осмотр роговицы проводят обязательно при помощи щелевой лампы. Кольца Кайзера-Флейшера появляются достаточно поздно, они обнаруживаются у большинства пациентов с неврологическими нарушениями и лишь у трети – с изолированными печеночными проявлениями [4]. Отсутствие колец Кайзера-Флейшера не исключает диагноз БВК. В хрусталике глаза человека избыток меди ведет к полному или частичному угнетению 9 ферментов гликолитического и пентозного путей окисления глюкозы. Поэтому вторым характерным для БВК поражением глаз является помутнение хрусталика, напоминающее цветок подсолнуха.

#### Тактика лечения БВК

**!** Диагностирование БВК является показанием к немедленному лечению, в основе которого лежит выведение из организма избыточной меди и предотвращение ее накопления. Это является профилактикой развития необратимых изменений

в организме и в конечном итоге смертельного исхода.

Пациенту с БВК следует придерживаться строгой диеты (стол 5а) с исключением продуктов, богатых медью (баранины, курятины, утятин, колбасы, печени, рыбы (трески), ракообразных, грибов (шампиньонов), какао, шоколада, кофе, орехов, бобовых, капусты брокколи, кресс-салата, щавеля, лука-порея, редиса, чернослива, каштанов, меда, перца и др.).

**!** Препаратом выбора является D-пеницилламин (DPA) (торговое название препарата, зарегистрированного в Украине, – купренил). Назначается внутрь за полчаса до еды в дозе 0,25-0,5 г/сут с постепенным ее увеличением на 0,25 г каждые 7 дней, до 1,5-2 г/сут в 3-4 приема. При прекращении повышения уровня экскреции меди с мочой и нормализации состояния DPA принимается пожизненно в поддерживающей дозе 0,75-1,25 г/сут. В течение 2 первых месяцев лечения контролируются количество форменных элементов крови (общий анализ крови) и величина протеинурии (общий анализ мочи), исследования проводят каждые 2 недели, затем на протяжении следующих 6 месяцев – ежемесячно.

Учитывая, что DPA является специфическим антагонистом пиридоксина (витамин B<sub>6</sub>), необходим параллельный прием пиридоксина по 0,25 г/сут. Лечение DPA не должно прекращаться во время беременности. Рекомендуемые дозы DPA (0,75-1 г/сут) не опасны для плода.

Побочные явления DPA могут проявляться ухудшением неврологической симптоматики, что связано с мобилизацией меди из депо (в этом случае дозу препарата снижают), угнетением кроветворения, анемией, в виде дерматитов и др.

При непереносимости DPA применяют альтернативные методы лечения, например цинктерал (внутри по 150-375 мг/сут), триентин (не зарегистрирован в Украине), препараты молибдена (тетратиомолибдат, не зарегистрирован в Украине).

Терапия DPA должна продолжаться пожизненно. При стабилизации состояния пациенты самостоятельно, а иногда и по совету врача, прекращают прием DPA. Через несколько месяцев при отсутствии клинических симптомов обнаруживается повышение уровня трансаминаз, которое спустя короткое время приводит к прогрессирующей печеночной недостаточности, а затем к смерти. Таким образом, прекращение терапии DPA, мотивированное «нормализацией печеночного комплекса», хорошим самочувствием

или значительной регрессией неврологических симптомов, является серьезной ошибкой. Пациентам с БВК необходимо находиться под постоянным контролем лечащего врача.

При поздней диагностике БВК, наличии тяжелой портальной гипертензии, создающей риск тяжелых осложнений и не поддающейся консервативному лечению, развитию острой печеночной недостаточности, а также при неэффективности адекватной терапии и в случае непереносимости препаратов показана трансплантация печени. В настоящее время рекомендуют выполнение родственной трансплантации печени [6], успешное проведение которой устраняет метаболический дефект печени и полностью излечивает заболевание. В нашей стране такие операции проводят в Институте хирургии и трансплантологии АМН Украины (г. Киев).

В качестве примера поздней диагностики БВК приводим описание клинического случая, достаточно типичного для этой патологии – манифестация заболевания неврологической симптоматикой на фоне латентно протекающего поражения печени.

#### Клинический случай

Больная М. 28 лет, клиническая симптоматика появилась в начале 2006 г. На первый план выступали общая слабость, явления гиперкинезов, дискоординации, интеллектуально-мнестических расстройств. Летом 2006 г. появилась желтушность склер, потемнение мочи, субфебрильная температура, головокружения. Проведенное исследование крови показало: гемоглобин – 87 г/л, эритроциты –  $2,8 \times 10^{12}/л$ , тромбоциты –  $129 \times 10^9/л$ , билирубин – 54 ммоль/л за счет прямой фракции, аминотрансферазы в два раза выше нормы, коагулограмма в норме.

По данным УЗИ: гепатоспленомегалия, диффузные изменения в печени.

По результатам исследования вирусных маркеров была исключена инфекционная этиология гепатита, после консультации с гематологом поставлен диагноз аутоиммунной гемолитической анемии с тромбоцитопенией. В дальнейшем больная неоднократно проходила курсы амбулаторного и стационарного лечения, наблюдалась у ревматолога, гематолога, гастроэнтеролога. Изменения функциональных проб печени (аминотрансферазы – в полтора-два раза выше нормы) оценивались как реактивные на фоне получаемой терапии. В марте 2008 г. состояние пациентки значительно ухудшилось после выкидыша в сроке 3-4 мес беременности. Обследование по поводу антифосфолипидного синдрома дало отрицательный результат. Пациентка постоянно получала терапию.

#### На БВК следует обследовать пациентов:

- в возрасте от 5 до 40 лет с патологией печени неустановленной этиологии;
- с аутоиммунным гепатитом, не отвечающим на кортикостероидную терапию;
- с неалкогольной жировой болезнью печени;
- с низким уровнем щелочной фосфатазы и соотношением щелочная фосфатаза/билирубин менее 2;
- при развитии фульминантной печеночной недостаточности;
- с негативной пробой Кумбса при внутрисосудистом гемолизе;
- при семейном анамнезе по БВК.

#### Диагностический поиск БВК должен включать:

- Изучение семейного анамнеза.
- Исключение другой этиологии заболевания (вирусной, токсической и т.д.).
- Объективизацию типичных поражений при БВК (печени, ЦНС, крови, глаз).
- Подтверждение нарушений обмена меди путем определения: церулоплазмينا сыворотки крови; уровня общей и свободной меди в сыворотке крови; суточной экскреции меди с мочой; гистохимических изменений биоптатов печени; количества меди в биоптатах печени методом спектрофотометрии [6].

#### Критерии постановки диагноза БВК:

- Патогномоничным признаком является постоянно сниженная концентрация церулоплазмينا плазмы крови менее 180 мг/л (снижение уровня более чем на 50% от нормы является достоверным признаком\*).
- Снижение содержания общей меди в сыворотке крови менее 0,8 мг/л (норма – 0,84-1,45 мг/л).
- Увеличение концентрации свободной меди, не связанной с церулоплазмином, более 0,15 мг/л (норма – 0,10-0,15 мг/л).
- Увеличение экскреции меди с мочой более 100 мкг/сут (норма – менее 50 мкг/сут).
- Повышение содержания меди в биоптатах печени более 250 мкг/г сухой массы.
- Наличие колец Кайзера-Флейшера – поздний патогномоничный признак БВК [8].

\* Временное снижение концентрации церулоплазмينا в крови наблюдается при любом заболевании с тяжелым течением, однако с улучшением общего состояния пациента содержание церулоплазмينا в крови возвращается к норме. У 5-15% больных БВК наблюдаются нормальные показатели церулоплазмينا. Такая ситуация характерна для активного воспалительного процесса в печени, при этом уровень церулоплазмينا остается в пределах нормы за счет интенсивного разрушения гепатоцитов.

К январю 2009 г. значительно увеличилась скованность, усилились расстройства речи, существенно ограничили двигательные возможности, общее состояние – тяжелое. Неврологический статус: в сознании, грубые интеллектуально-мнестические расстройства, акинетический мутизм, выраженный в умеренной степени, ввиду чего контакт формальный (речевой контакт невозможен, только на уровне глазного формализованного контакта), команды выполняет со значительным запаздыванием, менингеальные симптомы отрицательны. Зрачки D=S, недостаточность конвергенции, горизонтальный средне-размашистый нистагм D>S при взгляде в стороны. Асимметрия оскала, язык по средней линии. Сухожильные рефлексы S>D высокие, положительный двусторонний симптом Бабинского. Координационные пробы оценить невозможно ввиду дистонии и психоорганических расстройств. Грубо выраженный генерализованный дистонический гиперкинез по типу торсионной дистонии перенной латерализации, оромандибулярной дистонии. Функцию тазовых органов контролирует частично (периодически использует подгузники).

Результаты анализа крови: тромбоцитопения –  $85 \times 10^9/л$ , остальные показатели общего анализа в норме; повышение трансаминаз до 1,2 нормы, уровень билирубина и коагулограмма в норме. УЗИ органов брюшной полости и почек: признаки диффузных изменений паренхимы печени, портальной гипертензии, спленомегалии, застойного желчного пузыря, деформации желчного пузыря, асцит не определяется, мочекаменная болезнь обеих почек, солевой диатез, признаки хронической задержки мочи. Заподозрена БВК.

Результаты дополнительных исследований: церулоплазмин крови – 52,7 мг/л (норма – 281-334 мг/л), уровень общей меди в крови – 0,36 мг/л (0,84-1,45 мг/л), суточная экскреция меди с мочой – 132 мкг/сут (норма – менее 50 мкг/сут).

МРТ головного мозга: картина очагового поражения базальных ядер и ножек мозжечка, вероятнее всего, как проявление гепатолентикулярной дегенерации. Окулист кольца Кайзера-Флейшера не обнаружил.

Клинический диагноз: болезнь Вильсона-Коновалова, грубый генерализованный дистонический синдром (торсионная дистония), акинетический мутизм, цирроз печени минимальной активности, мочекаменная болезнь: конкременты обеих почек, хроническая почечная недостаточность 0 стадии.

\*\*\*

Наблюдения нескольких случаев БВК приведено нами также в некоторых статьях [9, 10].

Консультации по поводу диагностики и лечения пациентов, страдающих БВК, можно получить в Институте гастроэнтерологии АМН Украины (49074, г. Днепрпетровск, просп. им. Газеты «Правда», 96).

Полезную информацию для врачей и пациентов можно найти в российском Интернет-ресурсе: <http://iawd.sitecity.ru>.

**!** В заключение хотелось бы напомнить врачам, что своевременное распознавание БВК и пожизненная терапия имеют большое значение, поскольку без лечения пациенты всегда погибают.

#### Литература

1. Болезни печени и желчевыводящих путей/Под ред. В.Т. Ивашкина. Изд. 2-е. – М.: М-Вести, 2005. – 536 с.
2. Залялова З.А., Богданов Э.И. Клинико-МРТ анализ различных вариантов болезни Коновалова-Вильсона//Неврологический вестник. – 2002. – Т. XXXIV, вып. 1-2. – С. 5-10.
3. Иванова-Смоленская И.А. Болезнь Вильсона-Коновалова//Нервы. – 2006. – № 4. – С. 12-17.
4. Игнатова Т.М. Ранняя диагностика болезни Вильсона-Коновалова: радикальное улучшение прогноза//Врач. – 2004. – № 12. – С. 36-39.
5. Клинические разборы: Внутренние болезни/Под ред. Н.А. Мухина. – М.: Литтерра, 2005. – 608 с. – (Серия «Клинические разборы»).
6. Майер К.-П. Гепатит и последствия гепатита. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 720 с.
7. Brewer G.J. Wilson's disease: a clinician's guide to recognition, diagnosis, and management. – Boston, MA: Kluwer Academic Publishers, 2001. – 120 p.
8. Roberts E.A., Schilsky M.L. A practice guideline on Wilson disease //Hepatology. – 2003 Jun. – Vol. 37 (6). – P. 1475-1492.
9. М.Б. Щербинина, С.В. Швец. Болезнь Вильсона-Коновалова: трудности своевременной постановки диагноза//Новости медицины и фармации. – 2009. – № 279 – С. 40-44.
10. М.Б. Щербинина, С.Л. Меланич, Д.В. Попок. Проблемы диагностики и тактики ведения пациентов с болезнью Вильсона-Коновалова//Сучасна гастроентерологія. – 2009. – № 3. – С. 107-113.