

Випадки з практики

УДК 616.37-002.2:616.33-008.6]-092

О.І.Федів, М.В.Патраїтій, Л.С.Малюх, Н.М.Паліброда

ХВОРОБА ВІЛЬСОНА-КОНОВАЛОВА: ВИПАДОК ІЗ ПРАКТИКИ

Кафедра внутрішньої медицини, фізіотерапії, ендокринології та інфекційних хвороб (зав. – проф. О.І.Федів)
Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

Резюме. У статті висвітлені дані про етіологію, патогенез та клініку хвороби Вільсона-Коновалова, а також наведений складний випадок даного захворювання з неврологічною та психічною маніфестацією. Детально описані скарги хворого, анамнез, дані об'єктивно-

го обстеження, додаткових методів дослідження та наведена схема терапії даного пацієнта.

Ключові слова: хвороба Вільсона-Коновалова, маніфестація, діагностика, лікування.

Існують захворювання, діагностика яких є непростим завданням через те, що вони рідко трапляються в лікарській практиці, мають поліморфну клінічну картину та потребують специфічних методів діагностики для верифікації діагнозу. Серед таких нозологічних форм важливе місце посідає хвороба Вільсона-Коновалова (ХВК).

Хвороба Вільсона-Коновалова (гепатоцеребральна дистрофія, гепатолентикулярна дегенерація) – це спадкове захворювання, зумовлене порушенням обміну міді з накопиченням її в печінці, головному мозку, нирках та інших органах. Захворювання трапляється переважно в юнацькому віці та успадковується за автосомно-рецесивним типом – дефектний ген локалізується в довгому плечі 13-ї хромосоми.

Хвороба Вільсона-Коновалова трапляється в усіх регіонах світу з частотою близько 30 випадків на 1 млн. чоловік. У регіонах, де існують близькородні шлюби, частота зростає. Гетерозиготні носії становлять приблизно 1 % клінічно здорових людей, хоча захворювання у них не розвивається, біохімічне дослідження виявляє субклінічні порушення метаболізму міді.

У патогенезі ХВК провідну роль відіграє порушення балансу між надходженням та екскрецією міді. У пацієнтів із ХВК інтестинальна абсорбція міді не змінена, але відзначається істотне зниження екскреції міді з жовчю, що призводить до нагромадження міді в гепатоцитах. У здорових людей вміст міді в печінці становить 16-30 мкг, у хворих – 300 мкг на 1 г сухої тканини. Адсорбована в кишечнику мідь транспортується у формі лабільного комплексу з альбуміном у 5 % випадків, а в 95 % – у формі комплексу з церулоплазмінном.

При ХВК концентрація вільної міді в плазмі крові різко зменшується, порушується включення міді в апоцерулоплазмін, що проявляється низьким вмістом церулоплазміну в сироватці крові.

Токсична дія міді пов'язана з декількома механізмами. Виступаючи як прооксидант, мідь каталізує утворення вільних радикалів і запускає процес пероксидного окиснення ліпідів. Це призводить до порушення функції плазматичних мембран і мембран мітохондрій, виходу лізосома-

льних ензимів у клітину, порушення функціонування ДНК і білків, зниження вмісту антиоксидантів – глутатіону та токоферолу. Малоновий альдегід, який утворюється в результаті пероксидного окиснення ліпідів, стимулює синтез колагену, сприяючи фіброгенезу.

Нагромадження міді в головному мозку (хвостаті ядро, шкаралупа) призводить до появи психічної й неврологічної симптоматики. Відкладання міді в десцеметовій мембрані рогівки проявляється формуванням кілець Кайзера-Флейшера.

Клінічні особливості. Недостатня екскреція міді при ХВК призводить до поступового її нагромадження в органах і системах у певній послідовності. Після народження дитини з дефектним геном ХВК мідь починає накопичуватися спочатку в печінці. Тому в дітей ХВК звичайно маніфестує одним із варіантів ураження печінки, що клінічно проявляється у віці старше 4-5 років, хоча практично з народження періодично відзначається помірно підвищений рівень печінкових амінотрансфераз. Печінкова маніфестація ХВК є найбільш частою і спостерігається в 42 % хворих.

Після того, як печінка насичується міддю, що в ряді випадків відбувається безсимптомно, мідь перерозподіляється системно, накопичуючись насамперед у ЦНС, що сприяє виникненню нейропсихічних проявів, які найчастіше розвиваються у віці 20-40 років. Неврологічна й психічна маніфестації спостерігаються у 34 і 10 % хворих на ХВК відповідно. У деяких пацієнтів відбувається перехрест печінкової маніфестації із неврологічною або психічною.

У 15 % хворих захворювання проявляється гематологічними синдромами, насамперед, гемолітичною анемією.

У рогівці нагромадження міді відбувається після насичення печінки практично одночасно з появою нейропсихічної симптоматики. Тому кільця Кайзера-Флейшера можуть бути відсутніми в дітей і підлітків із печінковою маніфестацією ХВК.

Іншими органами й системами, які уражаються при ХВК у результаті нагромадження міді, є нирки, шкіра, серце, кістково-суглобова й ендокринна системи.

Враховуючи те, що ХВК рідко трапляється в практиці лікаря, а також різноманітність варіантів маніфестації та клінічних проявів, наводимо власні спостереження.

Хворий А., 22 роки, карта стаціонарного хворого № 15286/1415, поступив зі *скаргами* на тремор лівої кисті, погіршення мови, пам'яті, зміни голосу, посилене слиновиділення, потовиділення, різку втрату маси тіла, загальну слабкість, швидку втомлюваність.

З *анамнезу* відомо, що до 11 років пацієнт був практично здоровим. Стан погіршився в 1996 році, коли після травми коліна пройшов курс лікування кеналогом. Після проведеного лікування відзначав збільшення маси тіла, а через три тижні почав різко худнути, прогресувала атрофія м'язів ураженої кінцівки та сідниці, зупинився ріст (у десятому класі хворий мав вигляд 11-річної дитини). У 2000 році після сеансів мануальної терапії поступово відновився ріст, почала збільшуватися маса тіла. З листопада 2006 року знову почав худнути, незважаючи на задовільний апетит (впродовж півроку хворий втратив 25 кг). У червні 2007 року почали наростати зазначені вище скарги. Хворий неодноразово лікувався в невропатолога, проходив низку обстежень, проте остаточного діагнозу виставлено не було. У серпні 2007 р. знаходився на лікуванні в неврологічному відділенні Чернівецької обласної психіатричної лікарні.

Анамнез життя: у дитинстві переніс вірусні інфекції (паротит, краснуха, герпес), хвороба Боткіна – у 1994 р., дизентерія у 2006 р. Туберкульоз, ревматизм, цукровий діабет, венеричні захворювання заперечує.

Сімейний анамнез: по материнській лінії – лейкомія (три випадки), розсіяний склероз, псоріаз, ревматизм, екстрапірамідні порушення (у двох родичів).

Алергологічний анамнез не обтяжений.

Об'єктивне обстеження: Загальний стан середньої тяжкості. Положення в ліжку активне. Свідомість ясна. Вгодованість знижена. Щитоподібна залоза не збільшена. Периферичні лімфовузли не збільшені. Шкірні покриви звичайного кольору, чисті, сухі. Склері фізіологічного забарвлення. Язик вологий, обкладений білим на шаруванням. Пульс – 80 уд. за 1 хв, ритмічний, задовільного наповнення. АТ – 130/80 мм рт. ст. Межі серця відповідають віковій нормі. Тони серця звучні, акцент II тону над аортою, ЧСС – 80 за 1 хв, систолічний шум на верхівці. Над легеньми перкуторно ясний звук, аускультативно – везикулярне дихання, хрипів немає. Живіт м'який, чутливий в епігастрії, правому підребер'ї. Нижній край печінки щільно-еластичний, чутливий, +5 см. Селезінка не пальпується. Відділи кишечника без особливостей. Симптом Пастернацького негативний з обох боків. Периферичних набряків немає.

Неврологічний статус: легка слабкість конвергенції зліва; дистонія, дизартрія. Ковтання порушено, глотковий та піднебінний рефлексі неістотно знижені. Сухожилкові рефлексі пожвавлені.

Ульнарний феномен Вендеровича зліва. Позитивний симптом Штрумпеля зліва. Дистонія м'язів. Позитивна проба Нойка з обох боків. У спокої спостерігається тремор лівої кисті. Гіперсалівація. Елементи гіпомімії, брадилалії. Похитування в позі Ромберга. Порушень чутливості не виявлено. Хворий ейфоричний, елементи брадифренії.

Офтальмологічний статус: передні оптичні середовища прозорі. На рогівці відзначається смужка зі специфічним світінням – кільце Кайзера-Флейшера. Очне дно без патології.

Додаткові методи обстеження: Мідь плазми крові – 51 мкг/дл (N: 70,0-140,0 мкг/дл). Церулоплазмін – 9,86 мг/мл (N: 22,0-61,0 мг/мл). Біохімічне дослідження крові: заг. білок – 72 г/л, білірубін заг. – 18 мкмоль/л, АлАТ – 0,1 ммоль/год/л, тимолова проба – 2,1 ОД; сечовина – 6,0 ммоль/л, креатинін – 96 мкмоль/л. Коагулограма: ПІ – 88 %, час рекальцифікації – 110 с, фібриноген – 4,44 г/л, гематокрит – 48,8 %. Заг. аналіз крові: ер. – 4,2 Т/л, Нв – 148 г/л, КП – 0,9; тр. – 182 Г/л, лейкоц. – 6,9 Г/л, п. – 3 %, сегм. – 58 %, лімф. – 38 %, мон. – 1 %, ШОЕ – 1 мм/год. Діагностичні сечі: 18 мг/сл. УЗД органів черевної порожнини і нирок: Вертикальний розмір правої частки печінки 156 мм, лівої частки – 87 мм, контури рівні, край заокруглений, ехогенність підвищена, паренхіма дрібнозерниста, дрібновогнищево дифузно ущільнена, судинна сітка не змінена. Жовчні ходи ущільнені, спільна жовчна протока не змінена. Жовчний міхур скорочений, товщина стінки 5 мм, мало жовчі, у тілі перетинка. Підшлункова залоза не змінена. Вірсунгова протока не розширена. Селезінка 128*46 мм, однорідна. Нирки нормальних розмірів, опущені, співвідношення синуса до паренхіми порушене, чашечки ущільнені, пісок. КТ головного мозку: ознаки розширення III шлуночка.

На підставі скарг хворого, даних анамнезу, об'єктивних даних, даних додаткових методів дослідження виставлений діагноз: хвороба Вільсона-Коновалова з двобічними пірамідними та екстрапірамідними порушеннями, переважно зліва, елементами бульбарного синдрому.

Хворому призначене лікування: 1) дієта №5 з обмеженням продуктів, що містять багато міді (кури, гуси, баранина, ковбаси, риба, раки, шампінйони, бобові, горіхи, чорнослив, курага, мед, какао, шоколад); 2) купреніл (D-пеніциламін) за схемою: по 1 капс. (0,15 г) 3 рази на добу за 30 хв до їжі, з подальшим збільшенням дози на 0,15 г/тиждень до досягнення клінічного ефекту; 3) віт. В₆ по 1 мл в/м 1 раз на добу; 4) ентеросгель – по 1 ст. л. 3 рази на добу за 1,5-2 години до прийому лікарських засобів; 5) есенціале Н – по 2 капс. 3 рази на добу; 6) дезінтоксикаційна терапія (реосорбінат; 0,9 % NaCl; 5 % глюкоза в/в краплинно); 7) ноотропіл – по 200 мг 4 рази на добу; 8) гліцисед – по 1 табл. 3 рази на добу сублінгвально.

Під час лікування стан хворого дещо покращився: зменшилась інтенсивність тремору, запаморочення, відчуття тяжкості в голові, зросла маса тіла. Побічних ефектів від фармакотерапії не

виявлено. При виписці рекомендована підтримуюча терапія купренілом у дозі 0,75 мг на добу.

Отже, зважаючи на низьку частоту виникнення ХВК у популяції, а також поліморфізм клінічного перебігу захворювання із залученням у патологічний процес центральної нервової системи, органів травлення, нирок та кістково-суглобової системи, важливе значення набувають відповідні діагностичні тести (табл.).

Перспективними напрямками лікування, окрім застосування дієти та купренілу, вважають використання триєнтину, препаратів цинку, тетратіомолібдату.

Триєнтин. Використовується як альтернативний мідь-хелатуючий агент у пацієнтів, інтолерантних до D-пеніциламіну. При переході на триєнтин більшість із побічних ефектів D-пеніциламіну зникає. Дози триєнтину становлять 1-2 г у день, розділених на три прийоми. Препарат приймається натще. Найбільш небезпечним побічним ефектом є сидеробластна анемія.

Цинк. Використання цинку при ХВК ґрунтується на його здатності збільшувати синтез металотіонеїну в епітелії тонкої кишки й гепатоцитах. Це перешкоджає абсорбції міді із шлунково-кишкового тракту і забезпечує перехід міді в нетоксичний стан. Щоденні дози сульфату або ацетату цинку становлять 150 мг у день, розділених на два-три прийоми. Препарат призначається між прийомами їжі. Цинк відносно безпечний, з побічних ефектів найбільш частими є розлади з боку травного каналу та головний біль. Доцільне використання цинку в

асимптомних хворих на ранніх стадіях захворювання і як підтримуюча терапія в пацієнтів, яким попередньо проводилася терапія мідь-хелатуючими препаратами.

Тетратіомолібдат. Механізмом дії цього препарату служить утворення комплексів з міддю в травному каналі та сироватці крові, що відповідно перешкоджає її абсорбції та проникненню в тканини. Розглядається як потенційно більш ефективний хелатор міді, ніж D-пеніциламін і триєнтин. У цей час є обмежені дані про клінічне використання даного препарату. Добова доза становить 120-200 мг. Побічні ефекти: пригнічення кісткомозкового кровотворення.

Трансплантація печінки. Показаннями до трансплантації печінки при ХВК є фульмінантна печінкова недостатність, асоційована з гемолізом і гіперурикемією, а також прогресування печінкової недостатності при хронічному гепатиті або цирозі печінки, що не корегується медикаментозно.

Література

1. Госпітальна терапія / Середюк Н.М., Нейко Є.М., Вакалюк І.П. та ін.; За ред. Нейка Є.М. – К.: Здоров'я, 2003. – С. 794-796.
2. Григор'єв П.Я., Яковенко А.В. Клиническая гастроэнтерология. – М.: Медицинское информационное агенство, 2004. – С. 331-332.
3. Надинская М. Ю. Болезнь Вильсона-Коновалова // Справочник поликлинического врача. – 2005. – Т. 5, № 6. – С. 6-12.

Таблиця

Діагностичні тести для хвороби Вільсона-Коновалова (за Schoen зі змінами та доповненнями)

Тест	Зміни при ХВК	Причини хибнопозитивних результатів	Причини хибно-негативних результатів
Кільця Кайзера-Флейшера*	Наявні	Холестаз, асоційований із перевантаженням печінки міддю: внутрішньо-печінковий холестаз у дітей, часткова біліарна атрезія, ПБЦ, ПСХ	Ранні стадії ХВК, до розвитку неврологічних симптомів
Церулоплазмін сироватки*	<20 мг/дл	Стани, пов'язані з низьким вмістом сироваткового білка: зниження синтезу як наслідок печінкової недостатності, нефротичний синдром, хвороба Уіппля, мальабсорбція, діти віком до 2 років, уроджена гіпо- або ацерулоплазмінемія, хвороба Менкеса, гетерозиготи за геном ХВК	Гостре запалення (гепатит). Пухлини, вагітність, терапія естрогенами
24-годинна екскреція міді з сечею	>100 мкг	Хронічний холестаз, особливо ПБЦ, хронічний гепатит, активний, цироз печінки, нефротичний синдром, терапія хелатуючими агентами: контамінація міддю ззовні	Лікована ХВК Ранні стадії ХВК
Включення радіоізопа міді в церулоплазмін	Дуже низьке (відсутність другого піку)	Гетерозиготні носії гена ХВК, гіпо- та ацерулоплазмінемія	Гостре запалення, вагітність, терапія естрогенами

Примітка: * – скринінг-тест; ПБЦ – первинний біліарний цироз; ПСХ – первинний склерозивний холангіт.

БОЛЕЗНЬ ВИЛЬСОНА-КОНОВАЛОВА: СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ*О.И.Федив, М.В.Патратий, Л.С.Малиух, Н.М.Палиброда*

Резюме. В статье освещены данные об этиологии, патогенезе и клинике болезни Вильсона-Коновалова, а также описан сложный случай данного заболевания с неврологической и психической манифестацией. Детально описаны жалобы больного, анамнез, данные объективного обследования, дополнительных методов исследования и приведена схема терапии данного пациента.

Ключевые слова: болезнь Вильсона-Коновалова, манифестация, диагностика, лечение.

WILSON-KONOVALOV'S DISEASE: A CASE FROM PRACTICE*O.I.Fediv, M.V.Patratii, L.S.Maliuh, N.M.Palibroda*

Abstract. The paper elucidates findings pertaining to the etiology, pathogenesis and clinical picture of Wilson-Konovalov's disease, as well as a complicated case of this disorder with a neurological and psychic manifestation is presented. The patient's complaints, anamnesis, the findings of an objective examination, supplementary methods of investigation are described in detail and the therapy regimen of this patient is presented.

Key words: Wilson-Konovalov's disease, manifestation, diagnostics, treatment.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. О.І.Волошин

Buk. Med. Herald. – 2008. – Vol.12, №1.–P.166-169

Надійшла до редакції 28.12.2007 року