

УДК 616.831-07:616.36-002

ВОЛОШИН-ГАПОНОВ И.К.
ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины»

КЛИНИКА ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ГЕПАТОЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ

Резюме. Изучена клиника церебральных нарушений у 82 больных с гепатоцеребральной дегенерацией. Показано, что, несмотря на большой полиморфизм неврологической симптоматики, ведущими нарушениями являются экстрапирамидные, мозжечковые и психические. Комбинация этих симптомов и их интенсивность чрезвычайно разнообразны. Отмечено, что нет симптомов, строго специфических только для этого заболевания, и почти не встречаются нарушения таких специфических корковых функций, как моторная афазия Брока, сенсорная афазия Вернике, апраксия, аграфия, алексия.

Ключевые слова: гепатоцеребральная дегенерация, нервная система, клиника, экстрапирамидная система, мозжечок.

Введение

Гепатоцеребральная дегенерация (ГЦД), или болезнь Вильсона — Коновалова (БВК), является редким, тяжелым, хроническим, дегенеративным заболеванием с генетически обусловленным нарушением метаболизма меди.

В настоящее время общепризнано, что развитие заболевания определяет ген АТР7В, который расположен на длинном плече 13-й хромосомы и кодирует трансмембранный белок АТФазу Р-типа, встраивающий молекулу меди в апоцерулоплазмин и осуществляющий выделение меди в желчь.

Дефект же кодируемой им АТФазы приводит к тому, что свободные ионы меди после переполнения буферных систем печени начинают поступать в кровоток и избыточно накапливаются в головном мозге, особенно в его базальных ганглиях [4, 8, 11, 20, 21].

Хроническая интоксикация свободной медью с каскадным вовлечением висцеральных органов и головного мозга способствует развитию полиморфизма клинических проявлений, что значительно затрудняет своевременную диагностику, а следовательно, и спе-

цифическое лечение заболевания. Диагностика очень часто запаздывает на годы [6, 9, 11].

Поэтому диагностика этого заболевания осуществляется в основном по данным лабораторных исследований: снижение содержания в сыворотке крови церулоплазмينا ниже 0,2 г/л, снижение содержания меди в сыворотке крови ниже 12,6 мкмоль/л (при норме 12,6–24,4 мкмоль/л), увеличение экскреции меди с мочой более 100 мкг/сут и наличие колец Кайзера — Флейшера [1, 16].

Однако для проведения этих лабораторных исследований должна быть настороженность практических врачей в отношении этого заболевания. Но полимор-

Адрес для переписки с автором:

Волошин-Гапонов Иван Константинович
61068, Харьков, ул. Академика Павлова, 46
ГУ «Институт неврологии, психиатрии
и наркологии НАМН Украины»
inpn@ukr.net

© Волошин-Гапонов И.К., 2014

© «Международный неврологический журнал», 2014

© Заславский А.Ю., 2014

физм клинических проявлений, незнание клинических вариантов болезни и редкость этого заболевания (1 случай на 100 тыс. нас.) не способствуют тому, чтобы врач заподозрил БВК и провел необходимые дополнительные исследования.

Подробное описание клиники церебральных нарушений у больных с болезнью Вильсона — Коновалова в основном принадлежит перу Н.В. Коновалова, П.Г. Лекаря и В.А. Макаровой [3, 5]. Ведущими симптомами и синдромами неврологических проявлений БВК являются различные двигательные нарушения экстрапирамидного характера. Картина экстрапирамидных двигательных расстройств у этих больных весьма разнообразна, так как она обусловлена различными сочетаниями изменения тонуса мышц, гиперкинезов различной амплитуды, а также выпадением определенных видов движений. Произвольные движения больные БВК совершают замедленно. Брадикинезия может сочетаться с экстрапирамидным парезом, при котором происходит снижение силы и уменьшение объема движений. Этот парез часто проявляется в области черепно-мозговой иннервации.

В клинической картине преобладающего большинства больных ведущее место занимает дрожание. Оно очень часто является первым признаком болезни. Возникнув вначале в одной руке, затем распространяется на ногу и другую руку, а потом может перейти на туловище и голову. В покое дрожание, как правило, отсутствует, а появляется и усиливается при смене положения тела, при выполнении произвольных движений и эмоциональном напряжении.

У многих больных наряду с дрожанием или без него развиваются насильственные неритмические хореоатетодные гиперкинезы. У некоторых больных эти гиперкинезы приобретают специфическую форму, которая напоминает движение крыла птицы, поэтому они получили название flapping — «взмах крыла птицы» [5].

За исключением дрожательной формы, для всех других форм БВК характерна ригидность мышц, которая часто является первым признаком болезни. Бывают случаи, когда она охватывает нижние конечности, и это приводит к тому, что больные начинают ходить на носках. Иногда ригидность развивается раньше в верхних конечностях, и первой жалобой является расстройство письма. Н.В. Коновалов выделяет два типа ригидности. Первый тип выражается общесогнутой установкой тела, преобладанием повышения тонуса в мышцах больших суставов и отсутствием зависимости тонуса от проприоцептивных рефлексов. Второй тип ригидности характеризуется заметной зависимостью от проприоцептивных и кожных раздражений, а также от эмоционального возбуждения. Для этого типа ригидности характерна общеразгибательная установка тела, изменчивость. При раздражении или перемене положения тела происходит часто болезненное при-

ступообразное усиление мышечного тонуса. Иногда может возникать длительный спазм мышцы, только что выполнившей какое-нибудь движение. Так, например, сжав пальцы в кулак, больные не могут тотчас же разгибать их [3].

Уже в раннем периоде болезни поражение экстрапирамидных двигательных аппаратов накладывает отпечаток на лицо больного. Мимика больного становится вялой и невыразительной. К бедности мимики присоединяется ригидность мышц лица, и оно становится еще более скованным и маскообразным. Произвольное оскаливание зубов, выпячивание губ, закрывание глаз совершаются больными медленно и толчкообразно. Движение языка и нижней челюсти замедленно, часто нижняя челюсть свисает. В более позднем периоде болезни у некоторых больных на лице появляются насильственные гримасы плача или судорожного смеха по типу псевдоулыбки (risus sardonicus).

Нарушение речи — почти постоянное клиническое проявление неврологических форм БВК. При этом заболевании развивается особая специфическая подкорковая моторная афазия, при которой роль центра моторной речи Брока, расположенного в лобной доле больших полушарий мозга, не является ведущей. В основе расстройства речи у этих больных лежит нарушение содружественной, координационной деятельности голосообразующего артикуляционного, дыхательного и мозжечкового аппаратов.

Н.В. Коновалов выделяет три типа речевых расстройств при гепатocereбральной дегенерации. Первый тип характеризуется замедленностью произношения, его невыразительностью, монотонностью речи, смазанностью и носовым ее оттенком. Обычно речь у этих больных тихая, а иногда и шепотом. Второй тип нарушения речи, так же как и первый, отличается медленностью и смазанностью, однако произношение слов носит скандированный, рваный характер, что указывает на нарушение мозжечкового фактора речи. При этой форме нарушения речи больные обычно говорят более громко, чем здоровый человек. Этот тип речевого расстройства чаще встречается при дрожательно-ригидной форме заболевания. Третий тип нарушения — это дрожаще-скандированная речь. Больные говорят медленно, громко, дрожащим голосом, скандируя слоги. Эта речь характерна для дрожательной формы болезни [3].

В последние годы как в отечественной, так и в зарубежной литературе нет работ, которые бы рассматривали особенности клинического течения неврологических форм БВК. Везде идет речь лишь о полиморфизме клинической картины, о соотношении неврологической и печеночной симптоматики у этих больных. В отдельных клинических случаях дается перечисление выявленных неврологических симптомов и синдромов [8, 10, 12, 13, 24, 25].

В различных отраслях медицины, когда нет возможности количественно выразить тот или иной фактор, все чаще стали применять полуколичественный метод балльной оценки явлений.

Разрабатываются и шкалы для болезни Вильсона. Трудности заключаются в том, что эта шкала должна охватывать мультисистемное проявление этой болезни и в то же время быть легко применимой и чувствительной к небольшим клиническим изменениям.

В 2004 году был основан Европейский комитет по проблеме заболевания Вильсона, на котором была создана европейская база данных и подготовлена шкала болезни Вильсона — Unified Wilson's Disease Rating Scale (UWDRS). Эта шкала содержит три секции: сознание, исторический обзор (анамнез) и неврологическую оценку больного. В разработке шкалы использовались элементы других применяемых шкал оценки. Данная шкала очень детализована и имеет 143 пункта, и естественно, требуется много времени для ее заполнения, что затрудняет применение шкалы в практической деятельности [17].

U. Merle et al., проведя ретроспективный анализ 163 пациентов с болезнью Вильсона, использовали полуколичественный способ определения психо-неврологического статуса по шкале, предложенной W. Oderg et al. Они оценивали по 4-балльной системе такие симптомы, как тремор, дизартрия, атаксия, дискинезия, неподвижность мышц, ухудшение познавательных функций и нарушения настроения. Показатели тяжести колебались от 0 (абсолютная норма) до 3 баллов (тяжелая форма). Печеночные симптомы также были классифицированы в четкие категории: 0 — абсолютная норма, 1 — повышенный уровень ферментов печени без цирроза и нарушения функции печени, 2 — компенсированный цирроз печени, 3 — декомпенсированный цирроз печени или острая печеночная недостаточность [18, 19].

В 2009 году M. Aggarlal et al. предложили новую международную двухуровневую шкалу оценки болезни Вильсона (МШО для БВ). На первом уровне оцениваются общие нарушения 4 областей: печени, когнитивной деятельности и поведения, двигательных функций и костно-мышечной системы. Второй уровень дает оценку неврологических дисфункций больного и состоит из 14 пунктов: мимика лица больного болезнью Вильсона (пункт 1), когнитивная деятельность и поведение (пункты 2–4), двигательные расстройства (пункты 5–8), бульбарные симптомы (пункты 9–11), положение тела и походка (пункт 12), кольца Кайзера — Флейшера (пункт 13) и другие нарушения (пункт 14). Каждый пункт набирает баллы по возрастающей шкале из 5 пунктов (0–4) и составляет суммарный балл 0–56. Данная шкала менее детализована, чем Unified Wilson's Disease Rating Scale, но охватывает мультисистемное проявление этой болезни и более приемлема для клинической практики [14].

Существует несколько классификаций БВК, построенных на клинических признаках заболевания, последовательности их манифестации и сочетании поражения печени и мозга.

Согласно классификации A.G. Vearn, существуют 2 формы заболевания: вариант Вильсона (прогрессирующая лентиккулярная дегенерация) и вариант Вестфала — Штрюмпеля (псевдосклероз) [15].

Н.В. Коновалов выделяет 5 форм БВК: абдоминальную, ригидно-аритмогиперкинетическую (раннюю), дрожательно-ригидную, дрожательную (позднюю), экстрапирамидно-корковую [3].

J.M. Walshe, M. Yealland выделяют 4 формы: бессимптомную, абдоминальную, церебральную и смешанную [22].

Г.В. Сухарева сообщает о 6 вариантах развития заболевания с различной степенью поражения печени: печеночный (45%), эндокринный (22%), неврологический (16%), психоэмоциональный (7%), гемолитический (6%) и почечный (3%) [11].

На основании молекулярно-генетических исследований некоторые авторы выделяют 3 генетических типа БВК. Славянский тип характеризуется поздним началом неврологических симптомов (в 20–35 лет) и незначительным поражением печени, выявляют его чаще в России, Белоруссии, Польше, Словакии. Западный тип дебютирует в 10–16 лет и начинается с поражения печени с более поздним появлением неврологических нарушений, встречается во Франции, Германии, Англии, Италии, а также в Китае и Средней Азии. Атипичический тип проявляется только снижением уровня церулоплазмينا без клинических признаков заболевания [2, 7, 9, 17].

Материалы и методы

На обследовании и лечении в клинике Института неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины находились 82 пациента с ГЦД. Из них 20 человек наблюдались в динамике от одного до пяти лет.

Диагноз ГЦД устанавливали или подтверждали на основании снижения содержания в сыворотке крови церулоплазмينا менее 0,2 г/л (при норме 0,2–0,6 г/л), снижения содержания меди (Cu) в сыворотке крови менее 12,6 мкмоль/л (норма 12,6–24,4 мкмоль/л), повышения суточной экскреции меди с мочой более 60 мкг/24 ч (норма ≤ 60 мкг/24 ч), а также наличия колец Кайзера — Флейшера. У отдельных больных проводилось молекулярно-генетическое исследование с целью подтверждения диагноза, а также учитывались и такие относительно специфические для БВК неврологические симптомы, как тремор по типу биения крыльев и мимические гримасы по типу псевдоулыбки (risus sardonius).

Из 82 пациентов 40 — женщины, 42 — мужчины. На период госпитализации в клинику возраст больных находился в пределах 5–50 лет, в среднем

27,3 ± 5,6 года. Возраст больных на момент дебюта заболевания составил от 1 года до 40 лет, в среднем 21,3 ± 3,2 года.

Время от появления первых симптомов заболевания до установки окончательного диагноза БВК, а следовательно, до начала этиопатогенетической терапии составило в среднем 2,5 года и колебалось в пределах 0–7 лет. В зависимости от клинических проявлений до поступления в институт больные лечились в медицинских учреждениях различного профиля с разными диагнозами: болезнь Боткина — 6 (7,3 %) чел., хронический гепатит — 7 (7,3 %), цирроз печени — 5 (6,1 %), болезнь Паркинсона — 6 (7,3 %), энцефалит — 11 (13,4 %), рассеянный склероз — 2 (2,4 %), торсионная дистония — 1 (1,2 %), шизофрения — 1 (1,2 %), детский церебральный паралич — 6 (7,3 %). 9 больных (11 %) начало заболевания связывают с различными психотравмирующими факторами, а 10 (12,2 %) — с перенесенными черепно-мозговыми травмами. У некоторых больных до установления диагноза БВК на протяжении нескольких лет диагноз менялся 3–4 раза.

В клинике института, кроме контроля обмена меди, больным были проведены магнитно-резонансная томография и магнитно-резонансная спектроскопия головного мозга, спиральная компьютерная томография органов брюшной полости. С помощью ультразвукового исследования (УЗИ) изучена гемодинамика головного мозга и печени. Функциональное состояние печени оценивалось с помощью таких показателей, как общий билирубин (прямой, непрямой), аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаратаминотрансфераза (АСТ), щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтранспептидаза.

Результаты

Анализ клинической картины у больных выявил полиморфную неврологическую симптоматику с преобладанием поражения экстрапирамидной системы. В зависимости от ведущих неврологических симптомов и синдромов больные были распределены согласно классификации Н.В. Коновалова.

Наибольшее количество больных (28 — 34,1 %) имели дрожательно-ригидную форму ГЦД. Возраст этих больных в среднем составил 30,4 года (диапазон от 21 до 47 лет). Возраст начала заболевания — от 13 до 39 лет, в среднем 24,7 года. У всех больных отмечались изменения со стороны печени: у 17 пациентов (58,6 %) были признаки хронического гепатита, а у 12 (41,4 %) — переход хронического гепатита в вильсоновский цирроз печени. Однако активность патологического процесса в печени была низкой или умеренной, и такие показатели, как АЛТ и АСТ в сыворотке крови, находились близко к верхней границе нормы.

Характерные отложения меди на границе роговицы и склеры (мембрана Десцемета) — кольца Кайзера — Флейшера были выявлены у 24 (82,8 %) больных этой формой ГЦД.

Со стороны неврологического статуса у всех больных почти одновременно развивалось дрожание как верхних, так и нижних конечностей, преимущественно верхних, и отмечалось повышение в них мышечного тонуса. Согласно МШО для БВ, средний балл выраженности дистонии составил 2,6, а тремора — 2,5. Дрожание почти всегда первоначально появлялось в пальцах рук, а затем распространялось на нижние конечности и голову. У 4 больных (14,3 %) пластическая гипертензия осложнилась развитием контрактур. Положение тела и походка были нарушены почти у всех больных (92,9 %) со средним баллом патологии 2,4. У некоторых больных (14,3 %) при статическом напряжении мышц, двигательной активности и эмоциональном напряжении появлялись насильственные движения, которые по своей выраженности оценены в 1,0–1,5 балла. У одного больного отмечалось нарушение экстероцептивной чувствительности в виде анальгезии, термоанестезии.

Со стороны лица наблюдались гипомимия и элементы насильственного плача и смеха (risus sardonicus), которые были отмечены у 46,4 % больных со средним баллом патологии 2,8. Нарушения акта глотания были выявлены у 46,4 % больных со средним баллом патологии 2,4. Гиперсаливация была у 35,7 % больных с баллом патологии 1,1. Особо следует отметить, что почти у всех больных (92,9 %) со средним баллом патологии 2,6 отмечалось нарушение речи различной степени выраженности.

Дрожательная форма болезни отмечена у 26 пациентов (31,7 %). Возраст этих больных в среднем составил 30,9 года с колебаниями от 19 до 49 лет. Возраст начала заболевания составил от 5 до 47 лет, в среднем 24,6 года. У всех больных отмечались изменения со стороны печени. Признаки хронического гепатита были выявлены у 15 (57,7 %) больных, а у 11 (42,3 %) отмечалась трансформация хронического гепатита в вильсоновский цирроз печени. Однако, как и при дрожательно-ригидной форме, активность патологического процесса в печени была низкой или умеренно выраженной.

Кольца Кайзера — Флейшера были обнаружены у 24 (92,3 %) больных этой формой ГЦД. У всех больных отмечалось дрожание различной степени выраженности, которое начиналось в конечностях, преимущественно верхних, а затем распространялось на голову и даже туловище. Сила дрожания в среднем составляла 2,6 балла. У 6 (23,1 %) больных при попытке к активному движению наблюдалось нарастание амплитуды гиперкинезов по типу биения крыльев. Мышечный тонус у 18 (69,2 %) больных был в пределах нормы или даже несколько понижен.

У 8 (30,8 %) больных он был несколько повышен, но не более чем на 1 балл. У 7 (26,9 %) больных дрожание захватывало и мышцы лица. У этих пациентов во время аффективных расстройств мог появляться насильственный плач и смех по типу *risus sardonicus*. Умеренно выраженное затруднение акта глотания отмечено у 4 (15,4 %) пациентов. Неустойчивость в позе Ромберга отмечена у 18 (69,2 %) больных со средним баллом патологии 1,3. Нарушение речи отмечено более чем у половины больных (65,4 %) со средним баллом патологии 2,25. Характерной особенностью этой формы речи является то, что она скандированная и имеет дрожащий характер.

Ригидно-аритмогиперкинетическая (ранняя) форма была выявлена у 11 больных (13,4 %). Возраст этих больных колебался от 5 до 22 лет и в среднем составил 17 лет. Средний возраст начала заболевания составил 12,5 года с колебаниями от 4 до 19 лет. Таким образом, ригидно-аритмогиперкинетическая форма развивалась у наших больных даже несколько раньше, нежели преневрологическая брюшная форма ГЦД. По данным УЗИ и функциональных печеночных проб, у всех этих больных был низкой или умеренной активности хронический гепатит. У 6 больных (54,5 %) отмечались гепаторенальный синдром и лихорадочные состояния.

Кольца Кайзера — Флейшера были отмечены у 8 больных (72,7 %).

В неврологическом статусе больных этой формой ГЦД доминировали: мышечная ригидность, приводящая к контрактурам, бедность и замедленность движений, выраженные насильственные неритмические гиперкинезы, которые часто приобретали хореоатетодный и торсионный характер. Средний патологический балл этих гиперкинезов составил 3 единицы из 5 возможных. Экстрапирамидные гиперкинезы распространялись на мышцы лица и на мышцы речевого, жевательного и глотательного аппаратов. Средний балл речевых нарушений — 3,2. Два пациента вообще не могли говорить. Глотание было нарушено у 6 больных (54,5 %) с патологией в 3 балла. Гиперсаливация также была отмечена у 6 больных (54,5 %). Тремор наблюдался менее чем у половины больных (45,5 %), и выраженность его была 2,5 балла. У всех 11 больных отмечалась ригидность различной степени выраженности. Мышечная ригидность у этих больных, так же как и у больных с дрожательно-ригидной формой, была представлена как восковидной пластичностью, так и феноменом «зубчатого колеса». Обращает на себя внимание тот факт, что у 8 больных (72,7 %) был выражен психоорганический синдром. По нашим наблюдениям, данная форма заболевания является одной из самых неврологически тяжелых и прогностически неблагоприятных для пациентов с ГЦД.

Экстрапирамидно-корковая форма ГЦД выявлена у 8 больных (9,8 %). Средний возраст этих больных составил 35,9 года и колебался от 24 до 49 лет. Средний возраст начала заболевания составил 28,1 года с колебаниями от 6 до 40 лет. Следует отметить, что и возраст начала заболевания, и возраст в настоящее время у пациентов с этой формой ГЦД были значительно выше, чем у пациентов с другими формами. У 6 больных (75 %) в анамнезе были средней или тяжелой степени выраженности перенесенные закрытые черепно-мозговые травмы. По данным УЗИ и функциональных печеночных проб, у 3 больных был хронический гепатит, а у 5 — цирроз печени.

Роговичные кольца Кайзера — Флейшера были выявлены у 50 % больных.

Неврологическая корковая патология (гемиплегия — 1 пациент, гемипарез — 4 пациента, эпилептиформные синдромы — 3 пациента) развивалась у этих больных на фоне уже имеющейся экстрапирамидной патологии. У всех больных был умеренно выраженный тремор (2,1 балла), у 7 больных — нарушение речи (2,7 балла), дистонические нарушения составили в среднем 2 балла. У всех больных имелись различной степени выраженности интеллектуальные и поведенческие нарушения. У 2 пациентов постоянно появлялись немотивированные вспышки злобности и агрессивности.

У 5 больных (6,1 %) была установлена абдоминальная форма БВК. Возраст этих больных в среднем составил 19 лет с колебаниями от 11 до 26 лет. Средний возраст начала заболевания составил 12,8 года с колебанием от 7 до 17 лет. Обращает на себя внимание тот факт, что у 4 из 5 больных имелись родственные связи с лицами, которые тоже болеют или болели гепатоцеребральной дегенерацией или хроническим гепатитом неустановленного генеза. По данным УЗИ и КТ, у всех этих больных имеется хронический гепатит без цирроза. Функциональные печеночные пробы АЛТ и АСТ у всех были выше нормы, а уровень церулоплазмينا — ниже нормы.

У всех 5 больных не было колец Кайзера — Флейшера. Со стороны неврологического статуса патологические изменения были в основном мало выражены. У 4 из 5 больных отсутствовали такие основные симптомы ГЦД, как тремор и гиперкинезы, изменения мимики, нарушение речи и нарушение глотания. У двух больных были нерезко выражены ригидность мышц и нарушение установки тела. И лишь у 1 больной, у которой абдоминальная форма трансформировалась в дрожательно-ригидную форму ГЦД, после проведения ортотопической трансплантации трупной печени развились грубая ригидность мышц лица по типу псевдоулыбки (*risus sardonicus*), грубая

дизартрия, дисфония, дисфагия, дрожание как верхних, так и нижних конечностей, преимущественно в дистальных отделах, а также отмечались произвольные движения туловища и выраженные болезненные тонические судороги в конечностях. Согласно новой международной шкале оценки состояния неврологических функций больных ГЦД, у этой пациентки неврологическая патология составила 20 баллов из 56 возможных. Через год после операции больная умерла.

Обсуждение

Подводя итог описания клиники церебральных нарушений у больных ГЦД, необходимо отметить, что, несмотря на большой полиморфизм неврологической симптоматики, ведущими нарушениями являются экстрапирамидные, мозжечковые и психические. Комбинация этих симптомов и их интенсивность чрезвычайно разнообразны. Даже в пределах расширенной классификации Н.В. Коновалова нередко приходится испытывать затруднения при решении вопроса о форме ГЦД. По этому поводу J. Walshe заявил: «Нет двух одинаковых пациентов, даже если они кровные родственники, и нет такой вещи, как типичная картина болезни Вильсона» [22].

С учетом того, что ГЦД является хроническим, длительно текущим заболеванием с пожизненным лечебным процессом, возникает необходимость постоянного мониторинга не только показателей обмена меди, но и клинической картины болезни. Для этого может быть использована двухуровневая международная шкала оценки болезни Вильсона. Данная шкала позволяет полуколичественным методом балльной оценки отражать динамику заболевания.

Выводы

Согласно нашим данным и данным литературы, в неврологическом статусе больных ГЦД нет симптомов, специфических только для этого заболевания. Однако если у больных имеются гиперкинезы по типу *tremor sardonicus* и биения крыльев, а также специфический подкорковый тип моторной афазии, то в таком случае необходимо заподозрить у этих пациентов ГЦД. В связи с этим необходимо проверить у них наличие колец Кайзера — Флейшера и определить в сыворотке крови уровень церулоплазмينا, а в моче — содержание меди.

Также, согласно нашим и литературным данным, у больных ГЦД не встречаются нарушения таких модально-специфических корковых функций, как моторная афазия Брока, сенсорная афазия Вернике, апраксия, аграфия и алексия. Поэтому при установке диагноза ГЦД необходимо учитывать и этот дифференциальный признак.

Список литературы

1. Иванова-Смоленская И.А. Болезнь Вильсона-Коновалова / И.А. Иванова-Смоленская // *Нервы*. — 2006. — № 4. — С. 12-15.
2. Карабанов А.В., Иванова-Смоленская И.А., Овчинников И.В. и др. Значение молекулярно-генетического анализа в диагностике гепатоцеребральной дистрофии // *Актуальные вопросы неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики*. — Уфа, 1998. — С. 102-103.
3. Коновалов Н.В. Гепатоцеребральная дистрофия. — М.: Медицина, 1960. — 555 с.
4. Крайнова Т.А., Ефремова Л.М. Церулоплазмин. Биологические свойства и клиническое применение. — Н. Новгород: НГМА, 2000. — 31 с.
5. Лекарь П.Г., Макарова В.А. Гепатоцеребральная дистрофия. — Л.: Медицина, 1984. — С. 206.
6. Мартынюк Г.А., Хорунжеская И.С. Клинико-диагностические особенности семейного случая болезни Вильсона — Коновалова. Хронический гепатит В: практические рекомендации Американской ассоциации по изучению заболеваний печени // *РЖГГК*. — 2008. — № 1. — С. 4-25.
7. Надирова К.Д., Аринова А.А. Болезнь Вильсона. Современные аспекты, анализ клинического опыта. — М.; СПб.: СПб. медицинское издательство, 2001. — С. 126.
8. Полещук В.В., Федотова Е.Ю., Иванова-Смоленская И.А. Случай гепатоленцикулярной дегенерации с дебютом неврологической формы после 45 лет // *Новости медицины и фармации*. — 2013. — № 458. — С. 39-42.
9. Пономарев В.В. Болезнь Вильсона — Коновалова: «великий хамелеон» / Пономарев В.В. // *Міжнародний неврологічний журнал*. — 2010. — Т. 3(33). — С. 10-15.
10. Рибак Н.В., Кузик Ю.І., Паснок А.В. Гепатоленцикулярна дегенерація (хвороба Коновалова — Вільсона): клініко-патоморфологічний аналіз / Інститут клінічної патології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького // *МЛ*. — 2011. — № 3(79).
11. Сухарева Г.В. Гепатоленцикулярная дегенерация // *Избранные главы клинической гастроэнтерологии*. — М., 2005. — С. 199-209.
12. Труфанов Е.А., Пеннер В.А., Мищенко М.В., Ломова И.В. Клинический случай болезни Коновалова — Вильсона: трудности диагностики // *Український медичний альманах*. — 2012. — Т. 15, № 5 (додаток). — С. 460-462.
13. Шербинина М.Б., Дмитренко Л.П. Болезнь Вильсона — Коновалова: своевременная диагностика означает жизнь // *Здоров'я України*. — 2009. — № 21/1. — С. 40-41.
14. Annu Aggarwal, Nitin Aggarwal, Aabha Nagral et al. A Novel Global Assessment Scale for Wilson's disease (GAS for WD) // *Movement Disorders*. — 2009. — Vol. 24. — P. 509-518.
15. Bearn A.G. A genetic analysis of thirty families with Wilson's disease (Hepatolenticular degeneration) // *Ann. Hum. Genet.* — 1960. — Vol. 24. — P. 33-43.
16. Carta M.G., Sorbello O., Moro M.F. et al. Bipolar disorders and Wilson's disease // *BMC Psychiatry*. — 2012. — 12(1). — 52.
17. Członkowska A., Tarnacka B., Möller J.C. et al. Unified Wilson's Disease Rating Scale — a proposal for the neurological scoring of Wilson's disease patients // *Neurol. Neurochir. Pol.* — Jan — Feb 2007. — 41(1). — 1-12.

18. Merle U. et al. *Clinical presentation, diagnosis and long-term outcome of Wilson's disease: a cohort study* // *Gut*. — 2007. — 56. — 115-120.

19. Oder W. et al. *Neurological and neuropsychiatric spectrum of Wilson's disease: a prospective study of 45 cases* // *J. Neurol.* — 1991. — 238. — 281-287.

20. Roberts E.A., Schilsky M.L. *Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update* // *Hepatology*. — 2008. — 47(6). — 2089-2111.

21. Tsivkovskii R., Eisses J.F., Kaplan J.H., Lutsenko S. *Functional properties of the copper-transporting ATPase ATP7B (the Wilson's disease protein) expressed in insect cells* // *J. of Biol. Chem.* — 2002. — Vol. 277, № 2. — P. 976-983.

22. Walshe J.M., Yealland M. *Wilson's disease: the problem of delayed diagnosis* // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. — 1992. — 55. — 692-696.

23. Walshe J.M., Yelland M. *Chelation treatment of neurological Wilson's disease* // *Q. J. Med.* — 1993. — 86. — 197-204.

24. Weiss K.H. et al. *Zinc monotherapy is not as effective as chelating agents in treatment of Wilson disease* // *Gastroenterology*. — Apr 2011. — 140(4). — P. 1189-1198.

25. Zaman Atif, Linn F.H.H. et al. *Zinc monotherapy in Symptomatic Wilson disease* // *Hepatology*. — 2009.

Получено 07.11.13 ■

Волошин-Гапонов І.К.

ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України»

КЛІНІКА ЦЕРЕБРАЛЬНИХ ПОРУШЕНЬ ПРИ ГЕПАТОЦЕРЕБРАЛЬНІЙ ДЕГЕНЕРАЦІЇ

Резюме. Вивчено клініку церебральних порушень у 82 хворих із гепатоцеребральною дегенерацією. Показано, що, незважаючи на великий поліморфізм неврологічної симптоматики, провідними порушеннями є екстрапірамідні, мозочкові та психічні. Комбінація цих симптомів і їх інтенсивність надзвичайно різноманітні. Відзначено, що немає симптомів, строго специфічних тільки для цього захворювання, і майже не зустрічаються порушення таких специфічних кіркових функцій, як моторна афазія Брока, сенсорна афазія Верніке, апраксія, аграфія, алексія.

Ключові слова: гепатоцеребральна дегенерація, нервова система, клініка, екстрапірамідна система, мозочок.

Voloshin-Gaponov I.K.

State Institution «Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

CLINICAL PRESENTATION OF CEREBRAL DISORDERS IN HEPATOLENTICULAR DEGENERATION

Summary. The clinical picture of cerebral disorders was examined in 82 patients with hepatolenticular degeneration. It is shown that, despite the great polymorphism of neurological symptoms, the leading ones are extrapyramidal, cerebellar and mental disorders. The combination of these symptoms and their intensity are extremely diverse. We noted that there are no symptoms that are strictly specific only for this disease, and violations of such specific cortical functions, such as Broca's aphasia, Wernicke's aphasia, apraxia, agraphia, alexia, almost never occur.

Key words: hepatolenticular degeneration, nervous system, clinical picture, extrapyramidal system, cerebellum.