



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.14.3.052>



Марьенко И.П., Алейникова Н.Е., Золотухина М.В.✉, Корбут Т.В., Лихачев С.А.
Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии,
Минск, Беларусь

Гепатолентикулярная дегенерация и острый понтинный и экстрапонтинный миелинолиз: клинический случай

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Марьенко И.П. – концепция, заключение, редактирование текста, утверждение окончательного варианта; Алейникова Н.Е. – обзор литературы; Золотухина М.В. – описание клинического случая; Корбут Т.В. – заключение, редактирование текста; Лихачев С.А – заключение, редактирование текста.

Информированное согласие: авторы получили подписанное информированное согласие пациентки на опубликование ее данных в медицинском издании.

Подана: 28.06.2024

Принята: 09.09.2024

Контакты: mary.zolotukhina@gmail.com

Резюме

Болезнь Вильсона – Коновалова представляет собой редкое генетическое заболевание, связанное с нарушением обмена меди, что приводит к ее накоплению в организме и оказывает токсическое воздействие на печень, головной мозг и другие органы. Клинические проявления болезни включают множество симптомов, касающихся различных систем органов: неврологические расстройства, хронические заболевания печени, психические расстройства и другие проявления.

Данное исследование направлено на описание клинического случая пациентки с известной болезнью Вильсона, у которой развились симптомы, соответствующие острому демиелинизирующему процессу в средней части основания мозга. Мы представим данные анамнеза, клинические симптомы, результаты лабораторных и инструментальных исследований, а также подходы к лечению данной пациентки. Анализ этого случая позволит лучше понять связь между гепатолентикулярной дегенерацией, трансплантацией печени и острым понтинным и экстрапонтинным миелинолизом, а также подчеркнуть значимость ранней диагностики и комплексного подхода к ведению таких пациентов.

Ключевые слова: болезнь Вильсона – Коновалова, гепатолентикулярная дегенерация, клинический случай, понтинный миелинолиз, экстрапонтинный миелинолиз, молекулярно-генетическая диагностика

Maryenko I., Aleinikova N., Zolotukhina M.✉, Korbut T., Likhachev S.
Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

Hepatolenticular Degeneration and Acute Pontine and Extrapontine Myelinolysis: A Case Report

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Maryenko I. – concept, conclusion, text editing, final version approval; Aleinikova N. – literature review; Zolotukhina M. – clinical case description; Korbut T. – conclusion, text editing; Likhachev S. – conclusion, text editing.

Informed consent: the authors have a signed informed consent of the patient to publish her data in a medical journal.

Submitted: 28.06.2024

Accepted: 09.09.2024

Contacts: mary.zolotukhina@gmail.com

Abstract

Wilson-Konowalov disease is a rare genetic disorder of copper metabolism leading to copper accumulation in the body and producing toxic effects on the liver, brain and other organs. Clinical manifestations of the disease include many symptoms affecting various organ systems: neurological disorders, chronic liver diseases, mental disorders and other manifestations.

This study aims to describe the clinical case of a patient with known Wilson's disease presenting symptoms consistent with an acute demyelinating process in the medial base of the pons. The medical history, as well as clinical symptoms, results of laboratory and instrumental studies and approaches to treatment of this patient are presented. This case analysis will provide a better understanding of relationships between hepatolenticular degeneration, liver transplantation and acute pontine and extrapontine myelinolysis, and emphasize the importance of early diagnosis and a comprehensive approach to the management of such patients.

Keywords: Wilson-Konovalov disease, hepatolenticular degeneration, clinical case, pontine myelinolysis, extrapontine myelinolysis, molecular genetic diagnosis

■ ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Вильсона – Коновалова (БВК, гепатocereбральная дистрофия, прогрессирующая гепатолентикулярная дегенерация) – редкое генетически обусловленное хроническое заболевание, в основе которого лежит нарушение обмена меди. БВК является аутосомно-рецессивно наследуемым заболеванием, причиной которого являются мутации в гене АТР7В, что приводит к нарушению транспорта меди и ее избыточному накоплению в печени, мозге и других органах.

По данным ряда авторов, частота гомозиготного носительства достигает 1 : 30 000 населения, а гетерозиготного носительства – 1 : 200 [1, 2].

При этом ранняя диагностика БВК имеет решающее значение для обеспечения своевременной терапии, предотвращения инвалидизации и ранней гибели пациентов. Было установлено, что среди всей популяции пациентов с БВК независимо от соблюдения режима лечения, клинических симптомов, начальной стадии заболевания уровень смертности на 5–6,1% выше, чем у здоровых людей [3].



Медь необходима для нормальной физиологии человека, она служит кофактором ферментов, которые участвуют в дыхании (цитохром с-оксидаза), активации нейроэндокринных пептидов (пептидил- α -монооксигеназа), пигментации (тирозиназа), синтезе и клиренсе катехоламинов (дофамин-оксидаза) и ряде других процессов. В норме медь абсорбируется в тонком кишечнике энтероцитами и поступает в кровь, откуда через портальную вену переносится в печень. Излишки удаляются гепатоцитами путем экскреции меди в желчь. Этот процесс нарушается мутациями в гене АТР7В, кодирующем медь-транспортирующий трансмембранный белок АТФ-азу Р-типа, который встраивает молекулу меди в апоцерулоплазмин и осуществляет элиминацию меди в желчь. Свободная, не связанная с церулоплазмином медь, присутствующая в крови, постоянно поглощается практически всеми тканями, что приводит к ее накоплению в печени, почках, головном мозге и других органах, при этом клинические проявления зависят от количества накопившейся свободной токсической меди [4, 5]. Токсичность меди связана с ее окислительно-восстановительной активностью, которая запускает окислительный стресс, индукцию апоптоза, повреждение липидов, белков, молекул ДНК и РНК [3].

Заболевание развивается при наличии либо гомозиготных мутаций, либо компаунд-гетерозиготных мутаций (двух разных мутантных аллелей) [3]. Мутации, которые приводят к полному отсутствию или нефункциональной активности белка АТР7В, связаны с ранним началом БВК, обычно проявляются тяжелой печеночной формой заболевания и встречаются относительно редко. Множественность мутаций гена АТР7В приводит к выраженной вариабельности клинических проявлений заболевания, при этом установить четкую корреляцию между генотипом (мутациями гена АТР7В) и фенотипическими проявлениями болезни на сегодняшний день не удастся [6]. Каждая из множества генных мутаций влечет за собой неодинаковую степень нарушений транспорта меди, что приводит к различным биохимическим и клиническим проявлениям заболевания.

У большинства пациентов первые симптомы БВК развиваются в возрасте от 5 до 35 лет. Примерно у 45–50% пациентов заболевание манифестирует признаками поражения печени. В 50% случаев заболевание начинается с развития неврологической симптоматики или изменения психики наряду с латентно протекающим поражением печени. В 1–5% случаев манифестация заболевания проявляется внепеченочными висцеральными поражениями – поражением почек, системы крови или эндокринной системы. Хорошо известна абдоминальная форма БВК, которая может привести к смерти до развития симптомов поражения нервной системы [7].

Печень имеет самую высокую тканевую экспрессию АТР7В и является центральным органом, регулирующим системный баланс меди. Нарушение экскреции меди с желчью в первую очередь приводит к ее накоплению в печени, как следствие, возрастает концентрация меди в ней в 5–20 раз по сравнению со здоровыми людьми. Доказана значительная степень корреляции между содержанием меди в головном мозге и тяжестью неврологических проявлений. Длительное воздействие высоких концентраций меди приводит к повреждению астроцитов, олигодендроцитов и нейронов головного мозга, дисфункции гематоэнцефалического барьера. Патологические изменения, включающие астроглиоз, демиелинизацию и некроз тканей, чаще всего наблюдаются в базальных ганглиях, таламусе, мозжечке и верхних отделах ствола мозга [3].

При БВК выделяют три основных неврологических синдрома: дистонический синдром, атаксический и паркинсонический синдромы, при этом в клинической картине чаще наблюдается их комбинация. Наиболее распространенным при БВК считается дистонический тремор. Дистония присутствует у 30% пациентов с БВК и может быть генерализованной, сегментарной, мультифокальной или фокальной. Паркинсонический синдром проявляется замедленностью движений, гипомимией, брадикинезией, шаркающей походкой. Нарушения психики проявляются повышенной раздражительностью или расторможенностью, изменением личности, тревогой и депрессией. Психоз встречается редко. Когнитивные нарушения могут быть выраженными у пациентов с тяжелой нелеченой формой БВК, но обычно проявляются нарушением исполнительных функций и дефицитом внимания [4].

В настоящее время общепризнанным стандартом постановки диагноза БВК является наличие колец Кайзера – Флейшера, снижение церулоплазмينا в сыворотке крови ниже 0,200 г/л (норма 0,200–0,600 г/л); увеличение экскреции меди с мочой более 60–100 мкг/сутки (норма менее 60 мкг/сут), концентрация меди в сухом остатке биоптата ткани печени – более 100 мкг/г. Дополнительными методами диагностики являются генетические исследования, нейровизуализационные методы – магнитно-резонансная томография (МРТ), магниторезонансная спектроскопия (МР-спектроскопия), ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, определение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови [8].

Однако, несмотря на высокую специфичность показателей общепризнанного стандарта, ни один из них не может иметь самостоятельного диагностического значения. Обычно наличие колец Кайзера – Флейшера и сывороточного церулоплазмينا (ЦП) <10 мг/дл достаточно для установления диагноза. Промежуточные уровни церулоплазмينا, при которых он ниже нормального диапазона, но выше 0,5 мг/дл, могут указывать на то, что пациент является гетерозиготным носителем мутации АТР7В. Однако кольца Кайзера – Флейшера отсутствуют примерно у половины всех пациентов с признаками поражения печени [4].

Типичными для данного заболевания изменениями МРТ считают гиперинтенсивные очаги в области базальных ганглиев на T1-ВИ (парамагнитные свойства меди), симметричное повышение интенсивности сигнала на T2-ВИ (или неоднородный сигнал) от скорлупы (с гиперинтенсивным ободком по периферии скорлупы билатерально), хвостатых ядер, таламуса, бледных шаров. Характерный симптом «лицо гигантской панды»: красные ядра с нормальной интенсивностью сигнала на фоне гиперинтенсивности покрывки среднего мозга [9].

Лабораторные исследования включают определение параметров метаболизма меди в сыворотке крови, медь в моче, а также функциональные пробы печени. Низкие уровни меди в моче и панцитопения, указывающие на чрезмерно интенсивное лечение, так же как и вновь возникшие клинические печеночные или неврологические симптомы на фоне стабилизации, требуют коррекции дозы и схемы лечения. С целью выявления гепатоцеллюлярной карциномы проводят регулярный ультразвуковой скрининг печени [4, 10].

Генетическое тестирование играет важную роль в подтверждении клинического диагноза БВК. В исследованиях было показано, что две патогенные мутации АТР7В могут быть обнаружены у 98% пациентов с клинически подтвержденным заболеванием [4].



Существует концепция последовательного лечения, которая включает первоначальную интенсивную терапию по устранению избытка меди и последующую поддерживающую терапию, направленную на поддержание нормального гомеостаза меди.

Как правило, для лечения применяют хелаторы меди (D-пеницилламин, триентин и тетратиомолибдат) и/или соли цинка. Хелатирующие агенты связывают медь непосредственно в крови и тканях и облегчают ее выведение, цинк препятствует всасыванию меди в кишечнике. Примерно 1/3 всех пациентов с неврологическими проявлениями БВК нуждаются в симптоматической терапии неврологических проявлений заболевания. Трансплантацию печени с целью восстановления способности гепатоцитов к экскреции меди и коррекции генотипа печени рассматривают у пациентов с острой (фульминантной) печеночной недостаточностью или хроническим декомпенсированным циррозом печени. Роль трансплантации печени как варианта лечения пациентов с тяжелыми неврологическими симптомами остается спорной [4, 11, 12].

Центральный понтинный миелинолиз (ЦПМ) – это синдром, в основе которого лежит разрушение миелиновых оболочек моста (в основном повреждение и гибель олигодендритных клеток), обычно вызванное быстрым повышением осмолярности плазмы крови. Нередко демиелинизирующий процесс может также протекать в других отделах центральной нервной системы (ЦНС) – экстрапонтинный миелинолиз (ЭПМ).

Наиболее частые локализации поражения – стык коры и белого вещества мозжечка и коры больших полушарий, коленчатые тела, несколько реже – таламус, ножки мозга, наружные и внутренние капсулы. Описано также поражение базальных ганглиев, хвостатых ядер, перивентрикулярного белого вещества. ЭПМ в отдельных случаях может развиваться изолированно. Наряду с ЭПМ, ЦПМ является частью осмотического демиелинизирующего синдрома (ОДС). ОДС, хотя и встречается редко, регистрируется у 0,4–0,56% пациентов, поступивших в неврологические отделения, и 0,05% от общего числа поступивших в стационары общего профиля.

В большинстве случаев ОДС возникает у пациентов с хронической (>24 часов) гипотонической (гипоосмолярной) гипонатриемией, которая корректируется слишком быстро. Самыми известными предрасполагающими факторами являются тяжелая гипонатриемия (<120 ммоль/л), злоупотребление алкоголем, прием тиазидных диуретиков, гипокалиемия и недоедание. Описываются менее распространенные факторы риска, на фоне которых развился ОДС: трансплантация печени; БВК и другие заболевания печени; анорексия; ожоговая болезнь; сахарный диабет 1-го типа, гестационный диабет; целиакия; гипофосфатемия; психогенная полидипсия; гемодиализ; острый панкреатит; первичная надпочечниковая недостаточность; аневризматическое субарахноидальное кровоизлияние.

Прогноз ЦПМ и ЭПМ варьирует от почти полного выздоровления до частичного или полного отсутствия выздоровления, вплоть до летального исхода в ближайшей (в первые 2 недели) или отдаленной перспективе (в течение года).

■ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка К., 39 лет, поступила в неврологическое отделение № 2 РНПЦ неврологии и нейрохирургии в январе 2024 г. с жалобами на изменение походки из-за отклонения туловища кзади, нарушение речи, шаткость при ходьбе, усиление тремора в руках. На момент обращения пациентка не работала, являлась инвалидом 1-й группы.

В 2008 г. (16 лет назад) установлен диагноз БВК. Дебют заболевания с повышения печеночных трансаминаз, которое было выявлено после рождения пациенткой ребенка. Тогда же был выполнен генетический анализ и подтверждена БВК. Наблюдалась амбулаторно длительно с печеночной формой болезни. Поражение печени не сопровождалось яркой клинической симптоматикой, отмечались незначительные изменения в биохимических анализах крови, диффузные изменения печени при ультразвуковой диагностике. Неврологических проявлений не отмечалось. В качестве лечения принимала цинктерал (нерегулярно), купренил не назначался. Таким образом, симптомы поражения печени на много лет опередили неврологическую симптоматику.

Однако в августе 2021 г. пациентка отметила выраженное ухудшение состояния в виде нарастания общей слабости, появления нечеткости речи, шаткости при ходьбе. Была госпитализирована в реанимационное отделение больницы по месту жительства, где были выявлены печеночная недостаточность и диагностирован цирроз печени. Пациентка была переведена для дальнейшего лечения в ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», где был установлен диагноз: цирроз печени в исходе БВК. Внутривенная форма портальной гипертензии. Варикозное расширение вен пищевода 0–1-й ст. Спленомегалия. Гиперспленизм. Портосистемная энцефалопатия 1–2-й ст. (при поступлении). 01.09.2021 произведено оперативное лечение – ортотопическая трансплантация печени. В послеоперационном периоде развились ишемическое повреждение билиарного тракта с деструкцией внепеченочных желчных протоков, разлитой желчный перитонит, динамическая кишечная непроходимость. Операция билиарной реконструкции от 14.09.2021. Нагноение раны. Неполный наружный инфицированный желчный свищ. Папиллосфинктеротомия, стентирование желчевыводящих путей от 09.03.2022.

В раннем послеоперационном периоде у пациентки появились такие неврологические симптомы, как тетрапарез с нарушением функции ходьбы, бульбарный синдром, стволово-мозжечковый синдром, когнитивные нарушения. При МРТ головного мозга в этот период имелись МР-признаки понтинного и экстрапонтинного миелинолиза с признаками ишемизации области ствола и таламусов. Проводилась терапия: медрол, амантадин, ипигрикс, цералин, фраксипарин, гептрал, колистин. В неврологическом статусе при выписке 16.03.2022: состояние удовлетворительное, в сознании, доступна продуктивному контакту, активна. Предъявляет жалобы на тремор рук при волнении. Передвигается по палате с поддержкой (ходунки) на широкой базе. Черепные нервы: нистагма нет, движения глазных яблок в полном объеме, язык по средней линии, мягкое нёбо подвижно, глотание и фонация не нарушены. Сухожильно-периостальные рефлексy с рук вызываются, равновеликие, средней живости, с ног снижены, ахилловы рефлексy оживлены. Силовых парезов нет. Тонус в конечностях повышен по экстрапирамидному типу, чувствительность не изменена. В позе Ромберга неустойчива, пальце-носовую пробу выполняет с интенцией, хуже слева, пяточно-коленную пробу – с интенцией. Для лечения хелаторы меди (D-пеницилламин, триентин и тетраиомолибдат) и/или соли цинка не назначались.

Ухудшение состояния пациентка отметила в течение 3–4 месяцев до госпитализации в РНПЦ неврологии и нейрохирургии в виде изменения походки, нарастания координаторных нарушений, уменьшения дистанции при ходьбе (до 500 м), нарушения речи, появления переразгибания в спине при ходьбе, усиления тремора в руках.



На момент обращения постоянно принимала таб. адаграф 5,5 мг в сутки, таб. урсодезоксихолевой кислоты.

На момент поступления состояние удовлетворительное, АД 120/80 мм рт. ст., пульс 74 уд/мин, температура тела 36,2 °С. Рост 156 см, масса тела 57 кг, ИМТ 23,4 (норма).

Неврологический статус: высшая нервная деятельность: сознание ясное. Ориентирована верно. Контакт доступен. Дизартрия. ЧН: зрачки D=S, реакция зрачков на свет сохранена. При визуальном осмотре кольца Кайзера – Флейшера не определяются. Глазные щели D=S. Движения глазных яблок в полном объеме. Диплопии нет. Нистагма нет. Носогубные складки симметричны. Язык по средней линии. Глоточный рефлекс сохранен. Мягкое нёбо подвижно. Мышечная сила в верхних конечностях 5 баллов, в нижних конечностях 5 баллов, снижена сила в разгибателях левой стопы до 4 баллов. Верхняя и нижняя проба Барре отрицательные. Мышечный тонус в верхних конечностях не изменен, в нижних конечностях незначительно повышен по экстрапирамидному типу. Глубокие рефлексы D=S, средней живости, без расширенных зон. Подошвенные рефлексы вызываются D=S. Патологических рефлексов не выявлено. В позе Ромберга пошатывается, легкий тремор кистей. Пальценосовую пробу выполняет с интенцией с двух сторон, пяточно-коленную пробу выполняет с выраженной интенцией с двух сторон. Убедительных расстройств чувствительности не выявлено. Суставно-мышечная чувствительность не нарушена. Менингеальные симптомы отрицательные. Походка атактическая, легкий дистонический гиперкинез в виде отклонения туловища кзади при ходьбе.

За время госпитализации пациентке проводились лабораторные и инструментальные исследования, а также консультации врачами-специалистами.

УЗИ органов брюшной полости: состояние после ортотопической трансплантации печени (2021 г.). Незначительные диффузные изменения печени (трансплантата). Спленомегалия. Дилатация селезеночной вены.

МРТ головного мозга: в таламусах, стволе мозга на T2ВИ и FLAIR определяются гиперинтенсивные участки. Снижен сигнал на T2ВИ, T1ВИ и SWAN от головок хвостатых ядер, скорлупы, бледных шаров, красных ядер, черных субстанций и зубчатых ядер. Заключение: МР-картина последствий токсико-метаболических изменений в головном мозге (болезнь Вильсона – Коновалова) (см. рисунок).

ЭКГ: ритм регулярный, синусовый. ЧСС 82/мин. Горизонтальное положение ЭОС.

Консультация врача-офтальмолога: Visus OD/OS = 1,0/1,0. БТМ OD/OS = 17/16 (норма). Движение глазных яблок в полном объеме. Зрачки D=S, фотореакция живая. Передний отрезок: ОУ – спокойны, среды прозрачны. По периферии роговицы кольцевидно (за исключением участков на 3 и 9 часах) отложение зелено-коричневых гранул пигмента. Глазное дно: ОУ – ДЗН бледно-розовые, контуры четкие. Ход и калибр сосудов не изменены, а : в = 2 : 3. Макула без патологии. Видимая периферия глазного дна без особенностей. Заключение: кольца Кайзера – Флейшера ОУ.

Биохимический анализ крови: АЛТ – 10,3 ЕД/л, АСТ – 13,3 ЕД/л, медь – 15,39 мкмоль/л, церулоплазмин – 22,26 мг/л (норма 20,0–60,0 мг/л).

На основании анализа жалоб, данных анамнеза жизни и заболевания, клинической картины и данных дополнительных методов исследования был установлен клинический диагноз: гепатолентикулярная дегенерация, состояние после хирургического лечения (трансплантация печени по поводу цирроза печени в исходе болезни



МРТ головного мозга (аксиальная проекция), режим T2 FLAIR. Снижен сигнал от головок хвостатых ядер, скорлупы, бледных шаров, красных ядер, черных субстанций и зубчатых ядер
MRI of the brain (axial projection), T2 FLAIR mode. The signal from the heads of the caudate nuclei, putamen, globus pallidus, red nuclei, substantia nigra and dentate nuclei is reduced

Вильсона – Коновалова от 01.09.2021; ишемическое повреждение билиарного тракта с деструкцией внепеченочных желчных протоков; операция билиарной реконструкции от 14.09.2021; папиллосфинктеротомия, стентирование желчевыводящих путей от 09.03.2022, холедохолитозэкстракция, стент удален 23.08.2022; стентирование печеночной артерии по поводу стеноза артериального анастомоза 15.09.2021) на фоне последствий перенесенного pontinного и экстраpontинного миелинолиза (09.2021 г.), легкая дизартрия, умеренные координаторные нарушения, легкий дистонический синдром, легкий парез разгибателей левой стопы.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

В приведенном клиническом случае у пациентки длительное время отмечалась абдоминальная форма БВК, проявлявшаяся в течение 16 лет преимущественно симптомами поражения печени. Однако пациентка нерегулярно принимала патогенетическую терапию, что привело к декомпенсации заболевания и развитию печеночной недостаточности и циррозу печени и послужило показанием для трансплантации печени (01.09.2021).

Трансплантация печени в раннем послеоперационном периоде сопровождалась развитием ЦПМ и ЭПМ с неврологической симптоматикой, в частности развились тетрапарез с нарушением функции ходьбы, бульбарный синдром, стволово-мозжечковый синдром, когнитивные нарушения. Постоянный прием гепатопротекторов, нейрорпротекторов и иммуносупрессоров привел к стабилизации состояния в течение 3 лет. Хелаторы меди и препараты цинка не назначались, т. к. трансплантация печени у данной пациентки привела к нормализации обмена меди и функции печени, что подтверждается результатами проведенных исследований в 2021–2023 гг.



В течение 2023 г. пациентка отметила усиление симптомов заболевания, появление отклонения туловища при ходьбе. Указанные неврологические симптомы соотносятся и с изменениями на МРТ ГМ в динамике: наличие очагов понтинного и экстрапонтинного миелолиза с признаками ишемизации области ствола и таламусов (09.2021 г.) и выявление на фоне ранее установленных изменений снижения сигнала в T2ВИ, T1ВИ и SWAN от головок хвостатых ядер, скорлупы, бледных шаров, красных ядер, черных субстанций и зубчатых ядер (17.01.2024) как последствия токсико-метаболических изменений головного мозга при болезни БВК.

Прогноз неврологических проявлений у пациентов с БВК после трансплантации печени зависит от нескольких факторов, включая тяжесть неврологических симптомов на момент трансплантации, степень повреждения тканей, своевременность и правильность лечения, а также соблюдение постоперационных рекомендаций.

Трансплантация печени позволяет устранить основной источник накопления меди, что может привести к улучшению симптомов и даже к обратному развитию неврологических нарушений. Однако степень этого улучшения варьируется и зависит от конкретного клинического случая.

У пациентов с выраженными неврологическими симптомами, такими как серьезные когнитивные расстройства или двигательные нарушения (например, хорea или дистония), прогноз может быть менее благоприятным. В некоторых случаях улучшение может быть неполным или замедленным.

Более молодой возраст на момент трансплантации может способствовать более положительному прогнозу. Наличие других заболеваний, а также интраоперационных и постоперационных осложнений может влиять на развитие неврологических симптомов, а также восстановление нарушенных функций после трансплантации.

В представленном клиническом наблюдении было предотвращено прогрессирование печеночной недостаточности, достигнуты значительный регресс неврологических симптомов заболевания, обусловленный сопутствующими ЦПМ и ЭПМ, нормализация обмена меди, что подтверждалось отсутствием повышения печеночных ферментов в крови пациентки.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Течение БВК прогрессирует и ведет к инвалидности. Учитывая связь между печенью и нервной системой, неврологи должны обратить внимание на возможность гепатолентикулярной дегенерации у пациентов с печеночной недостаточностью, особенно если присутствуют неврологические симптомы. Это требует междисциплинарного подхода и активного сотрудничества между неврологами и гастроэнтерологами для оптимальной диагностики и лечения.

Прогноз неврологических проявлений у пациентов с гепатолентикулярной дегенерацией после трансплантации печени может быть положительным, особенно если до операции неврологические симптомы были менее выражены. Представлены данные выживаемости пациентов в течение года после urgentной трансплантации по поводу фульминантной печеночной недостаточности при БВК, которая достигает 70%, через 10 лет – 80%, в отсутствие трансплантации выживают только отдельные пациенты. Общий результат трансплантации оценивается как отличный, причем у пациентов рецидивов заболевания не наблюдается.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sukhareva G.V. Hepatolenticular degeneration. *Selected Chapters of Clinical Gastroenterology*. Moscow; 2005:199–209. (In Russian)
2. Sternlieb I. Wilson's disease. *Clin. Liver Dis*. 2000;4(1):229–239.
3. Czlonkowska A., Litwin T., Dusek P., et al. Wilson disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):21. DOI: 10.1038/s41572-018-0018-3.
4. Illarionov S.N., Ivanova-Smolenskaya I.A., Markova E.D. DNA diagnostics and medical genetic counseling in neurology. Moscow; 2002:250–261. (In Russian)
5. Roberts E.A., Schilsky M.L. Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. *Hepatology Baltimore, Md*. 2008;47(6):2089–2111.
6. Bandmann O., Weiss K.H., Kaler S.G. Wilson's disease and other neurological copper disorders. *Lancet Neurol*. 2015;14(1):103–113. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70190-5.
7. Ignatova T.M., Solovyova O.V., Arion E.A., et al. Wilson – Kononov disease in two sisters: differences in the clinical course of the disease, successful therapy. *Clinical medicine*. 2016;94(1):70–73. (In Russian). DOI 10.18821/0023-2149-2016-94-1-70-73.
8. Voloshina N.P., Voloshin-Gaponov I.K., Vazhova E.A. Algorithms for diagnosis and management of patients with Wilson-Kononov disease. *Ukrainian journal of psychoneurology*. 2015;23(82):23–28. (In Russian)
9. Karmazanovsky G.G., Ternova S.K. (eds.) *Radiation diagnostics and therapy in gastroenterology: national guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media, 2014. 920 p. (In Russian)
10. Eremina E.Yu. Wilson – Kononov disease. *Bulletin of modern clinical medicine*. 2011;1:38–46. (In Russian)
11. Rozina T.P. (2005) *Clinical characteristics, course and prognosis of the abdominal form of Wilson – Kononov disease*. Moscow, 25p. (In Russian)
12. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *Journal of Hepatology*. 2012; 56:671–685.