

Адрес: 630091, г. Новосибирск, ул. Фрунзе, г. 17; тел. 8(383) 3633131 (1441); e-mail: TMylnikova@niito.ru.

Финченко Евгений Александрович – главный научный сотрудник ФГБУ Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии имени Я. Л. Цивьяна МЗ РФ.

Адрес: 630091, г. Новосибирск, ул. Фрунзе, г. 17; тел. 8(383) 3633131 (1239); e-mail: EFinchenko@niito.ru

Цыцорина Ирина Агольфовна – доктор медицинских наук, доцент кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья ФПК и ППВ ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет МЗ РФ.

Адрес: 630091, г. Новосибирск, ул. Красный проспект, г. 52; тел. 8(383) 2011301; e-mail: tsytsorina@mail.ru.

Шалыгина Лада Станиславовна – кандидат медицинских наук, заместитель директора по организационно-методической работе ФГБУ Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии имени Я. Л. Цивьяна МЗ РФ, ассистент кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья ФПК и ППВ ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет МЗ РФ.

Адрес: 630091, г. Новосибирск, ул. Фрунзе, г. 17; тел. 8(383) 2244777; e-mail: L.Shalygina@mail.ru.

Иванинский Олег Иванович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья ФПК и ППВ ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет МЗ РФ.

Адрес: 630091, г. Новосибирск, ул. Фрунзе, г. 17; тел. 89139154400; e-mail: ivaninskiy@gmail.com.

## Случаи из практики



© ЕГОРОВА А. Т., БАЗИНА М. И., МАЙСЕЕНКО Д. А., КИСЕЛЕВА Е. Ю., ЦАРЮК Е. П.  
УДК 616.36 – 008.82:546.56] – 06:618.3

### БОЛЕЗНЬ ВИЛЬСОНА-КОНОВАЛОВА И БЕРЕМЕННОСТЬ

А. Т. Егорова, М. И. Базина, Д. А. Маисеенко, Е. Ю. Киселева, Е. П. Царюк

ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения РФ, ректор – д. м. н., проф. И. П. Артюхов; кафедра акушерства и гинекологии ИПО, зав. – д. м. н., проф. А. Т. Егорова; МБУЗ ГКБ № 20 имени И. С. Берзона, гл. врач – к. м. н., В. А. Фокин.

**Резюме.** Болезнь Вильсона-Коновалова многие врачи считают очень редким заболеванием. Однако, несмотря на редкость в популяции в целом, в гепатологических стационарах доля больных, которые страдают от этого заболевания, может составлять до 7%. В статье представлен клинический случай сочетания болезни Вильсона-Коновалова и беременности с неблагоприятным перинатальным исходом и случаем материнской смертности.

**Ключевые слова:** беременность, болезнь Вильсона-Коновалова, медь, печень.

### WILSON-KONOVALOV DISEASE AND PREGNANCY

A. T. Egorova, M. I. Bazina, D. A. Maiseenko, E. Yu. Kiseleva, E. P. Tsaryuk

City hospital №20 named after I.S. Berzon, Krasnoyarsk, Russia;  
Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voino-Yasensky

**Abstract.** Wilson-Konovalov disease is considered by many doctors as a very rare disease. However, despite the rarity of the general population, in hepatology hospitals the proportion of patients who suffer from this disease, can be up to 7%. The article presents a clinical case of a combination of Wilson's disease and pregnancy with adverse perinatal outcome and maternal mortality.

**Key words:** pregnancy, Wilson's disease, copper, liver.

Болезнь Вильсона-Коновалова – (гепатоцеллюлярная дистрофия, болезнь Вильсона, гепатолентикулярная дегенерация) – редкое наследственное заболевание, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу, проявляющееся преимущественно в молодом возрасте и характеризующееся избыточным накоплением меди в организме.

Впервые заболевание описано английским невропатологом – А. К. Вильсоном в 1912 году и названо им «гепатолентикулярная дегенерация – ГЛД». Более детально данный патологический синдром был описан в 1960 году Н. В. Коноваловым под названием гепатоцеребральная дистрофия [2,5].

Число заболеваний данной патологией составляет от 10 до 30 случаев на 1 миллион населения. Чаще болеют мужчины, чем женщины (4:1). Болезнь манифестирует в возрасте 8-16 лет, однако неврологические симптомы появляются только к 19-20 годам [2, 6].

Болезнь Вильсона – наследственное заболевание, которое передается по аутосомно – рецессивному типу (оба родителя являются носителями аномального гена). Причиной заболевания является мутация гена, отвечающего за синтез белка, который осуществляет транспорт меди (церулоплазмин). Этот ген имеет название АТ-Р7В, и он находится на длинном плече хромосомы под номером 13. В случае избытка медь накапливается в печени. В то же время блокируется процесс выделения микроэлемента с желчью, что еще больше увеличивает ее количество. Постепенно избыток меди приводит к хронической интоксикации, медь накапливается в других органах и системах (нервная система) [1, 4].

В патогенезе болезни Вильсона-Коновалова основную роль играет нарушение баланса между поступлением и экскрецией меди. У пациентов с этим заболеванием процессы абсорбции меди в желудочно-кишечном тракте не нарушены, но отмечается значительное снижение активности

процесса выведения меди с желчью, что приводит к накоплению этого микроэлемента в гепатоцитах. Снижение экскреции меди при болезни Вильсона-Коновалова связано с дефицитом или полным отсутствием транспортирующего медь АТФазного протеина Р-типа (его детерминирует ген АТР7В), который в норме способствует транспорту меди в аппарат Гольджи и его высвобождению лизосомами в желчь [1, 3, 6].

При болезни Вильсона-Коновалова также нарушается включение меди в церулоплазмин, синтезируемый в печени, следствием чего является низкий уровень церулоплазмينا в сыворотке крови (определение этого показателя имеет диагностическое значение).

Снижение билиарной экскреции меди при болезни Вильсона-Коновалова приводит к ее избыточному накоплению в организме. Первоначально медь накапливается в печени, поэтому заболевание чаще всего манифестирует с появления симптомов поражения именно этого органа (в 42% случаев). Как правило, у больных это происходит в возрасте 8-12 лет (иногда раньше), хотя уже с рождения у пациентов с болезнью Вильсона-Коновалова могут повышаться уровни печеночных аминотрансфераз.

После того как печень насыщается медью, что в ряде случаев происходит бессимптомно, накопление меди происходит в других органах и системах, прежде всего в ЦНС, в базальных ганглиях головного мозга (хвостатом ядре, скорлупе, бледном шаре), в которых содержание меди увеличивается в 50 и более раз по сравнению с нормой. Это приводит к возникновению нейропсихических нарушений, которые чаще всего наблюдаются во втором и третьем десятилетиях жизни.

При быстром поступлении больших количеств меди в кровь развивается значительная купремия, и медь, фиксируясь на мембране эритроцитов и образуя комплексы с белками, провоцирует развитие гемолитической анемии. Поэтому у 15% больных заболевание проявляется гематологическими синдромами, прежде всего гемолитической анемией.

Отложение меди и накопление в десцеметовой мембране роговицы проявляется формированием колец Кайзера-Флейшера (пигментация желто-коричневого или зеленоватого цвета). В роговице отложение меди происходит почти одновременно с появлением нейропсихической симптоматики (после насыщения медью печени). Не связанная с церулоплазмином (свободная) медь вызывает внепеченочное повреждение тканей почек, сердца, суставов [2, 3].

Болезнь Вильсона-Коновалова может протекать в трех клинических формах:

- с преимущественным поражением печени;
- нервной системы;
- смешанная форма.

В детском возрасте в 42% болезнь Вильсона-Коновалова проявляется симптомами поражения печени. Примерно у 25% пациентов заболевание начинается остро, с развития желтухи, астенического синдрома, анорексии, повышения

температуры. Может наблюдаться стеатоз и развивается печеночная недостаточность (иногда фульминантная форма).

При второй форме заболевания признаки поражения нервной системы появляются чаще к 19-20 годам и позднее. Клиническая симптоматика выражается в обеднении мимики, повышенной саливации, расстройствах речи и координации движений, мелкой моторики и походки. Появление нейропсихических нарушений при болезни Вильсона-Коновалова связано с насыщением печени медью и началом накопления этого микроэлемента в ЦНС.

Неврологическая и психическая симптоматика наблюдается у 34 и 10% больных соответственно. Психические нарушения заключаются в появлении компульсивно-импульсивного поведения, агрессивных реакций, фобий, при этом интеллект, как правило, сохранен [2].

При смешанной форме заболевания у 15% пациентов болезнь Вильсона-Коновалова проявляется гематологическими синдромами и прежде всего гемолитической анемией.

Кроме того, поражаются также:

- почки;
- кожа (голубые лунки у ногтевого ложа, гиперпигментации);
- сердце (кардиомиопатии);
- кости (спонтанные переломы);
- суставы (артропатии);
- эндокринная система (гинекомастия).

Болезнь Вильсона-Коновалова может протекать в острой и хронической формах.

Острое течение болезни Вильсона-Коновалова отмечается, как правило, в раннем детском возрасте и протекает молниеносно. В большинстве случаев заканчивается летально, несмотря на проводимое лечение.

Хроническое течение болезни Вильсона-Коновалова проявляется в возрасте 13-16 лет, клиника развивается медленно. Заболевание начинается с признаков поражения печени: печеночная недостаточность, с последующим переходом в цирроз печени.

Диагноз заболевания устанавливается на основе:

- физического исследования;
- результатах лабораторных анализов, (снижение уровня церулоплазмينا в крови, повышение суточной экскреции меди с мочой);
- данных визуализирующих методов: (УЗИ, КТ и МРТ), при которых выявляются гепато- и спленомегалия, дегенерация базальных ганглиев головного мозга. В биоптатах печени обнаруживается повышенное содержание меди. Проводится генетическое тестирование пациента и его ближайших родственников [3].

*Описание собственного клинического случая.*

Беременная К. Н. Н., 28 лет, жительница г. Красноярск, доставлена машиной скорой медицинской помощи в городскую больницу № 4 г. Красноярск, где от госпитализации отказалась и поступила в родильный дом городской клинической больницы № 20 с диагнозом: беременность 19-20 недель. Гепатолентикулярная дегенерация

(болезнь Вильсона-Коновалова), гиперкинетическая форма, с бульбарным синдромом (наличие дизартрии, дисфагии, дисфонии), парез с преимущественным мозжечковым компонентом, с миоклоническими гиперкинезом левой руки, декомпенсация.

Соматический анамнез: наследственность не отягощена. В десятилетнем возрасте перенесла клещевой энцефалит. Простудные заболевания отмечает ежегодно. В анамнезе аппендэктомия.

Замужем, брак не зарегистрирован.

Репродуктивный анамнез: менструальная функция не нарушена.

Гинекологические заболевания: наблюдается эктопия шейки матки (не лечила). В анамнезе шесть беременностей, из них одни срочные роды в возрасте 22 лет, масса ребенка при рождении 3300 гр. Послеродовый период осложнился эндометритом, по поводу чего произведено выскабливание полости матки. Медицинских аборт — четыре, без осложнений. В 2003 году произведена резекция левого яичника в связи с эндометриоидной кистой.

Анамнез заболевания: головные боли беспокоят со школьного возраста, с тенденцией к прогрессированию. Впервые в возрасте 25 лет появился тремор рук, а через год, т. е. в 26 лет подергивания левой руки. Обратилась за медицинской помощью в Краевую клиническую больницу №1, где проведено обследование:

- исследование содержания в крови меди — 17,93 мкмоль/л (при норме — 12 - 24 мкмоль/л);
- офтальмоскопия — гипертоническая ангиоретинопатия сетчатки;
- МРТ головного мозга: нейродегенеративные изменения по типу ГЛД, умеренная заместительная гидроцефалия (симметрично в бледных ядрах-ножках мозга и мосту диффузные гиперинтенсивные в T2 и гипоинтенсивные в T1).

Больной был назначен купренил по поводу ГЛД, переносимость удовлетворительная. Однако уровень гиперкинеза оставался близким к прежнему. Через два месяца назначена Лирика по 75 мг (1 капсула) два раза в день. Отмечалось небольшое изменение выраженности гиперкинеза, но в целом недостаточное. Относительно стабильное течение наблюдалось в течение шести месяцев. Затем больная перестала принимать купренил, т.к. наступила спонтанная беременность (последняя менструация у женщины 05.09.2008 г.). У больной возник парез взора, поперхивание при питье, атаксия.

Была госпитализирована в ФГУЗ МСЧ-96 ФМБА России-46, проводимая терапия без существенного эффекта. При выписке из стационара — выраженность расстройств прогрессирует (исследование содержания в крови меди — 9,18 мкмоль/л, церулоплазмин — 33,2 (норма 20-60)

Неврологический статус. В сознании, сонлива, отмечается слабость. Критика снижена. Глазные щели D=S, зрачки D=S. Зрачковые реакции удовлетворительные. Парез вертикального взора. Тригеминальные точки безболезненные. Чувствительных расстройств нет. Носогубные

складки несколько асимметричны. Язык по средней линии, в пробе Черни дрожит, веки дрожат. Дизартрия, дисфония, слюнотечение. При питье — поперхивание. Сухожильные рефлексы высокие, выше слева, патологических рефлексов нет. Мышечный тонус дистонический. Мышечная сила сохранена. В позе Ромберга не стоит. Менингеальные симптомы — отрицательные.

Диагноз при выписке: гепато-лентикулярная дегенерация (болезнь Вильсона-Коновалова), гиперкинетическая форма с бульбарным синдромом (наличием дизартрии, дисфагии, дисфонии), парезом вертикального взора, атаксией, с миоклоническим гиперкинезом левой руки, декомпенсация.

С 2007 года лечилась по поводу болезни Вильсона — Коновалова купренилом. Неоднократно находилась на стационарном лечении.

Состояние при поступлении тяжелое, в сознании, контакту недоступна, заторможена, нарушено глотание, выраженное слюнотечение, отмечаются речевые расстройства. В течение последних трех дней отмечалось ухудшение состояния, рвота после еды, выраженная заторможенность.

Объективно: правильного телосложения, пониженного питания. Кожные покровы бледные. Отмечаются гиперкинетические сокращения мышц. АД 105/70 мм рт. ст., 106/74 мм рт. ст. Пульс 75 уд/мин.

В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Сердечные тоны ясные, ритмичные. Живот увеличен за счет беременной матки. Матка в нормотонусе. Окружность живота (ОЖ) — 69 см, высота дна матки (ВДМ) — 20 см. Шевеления плода не ощущает. Сердечные тоны плода не выслушиваются. При вагинальном исследовании особенностей не выявлено.

Выставляется DS: Беременность 19-20 недель. Маловодие. Гепатолентикулярная дегенерация (болезнь Вильсона-Коновалова), декомпенсация на фоне беременности.

Неврологом назначен прием купренила до 10-12 таблеток в сутки, частая санация ротоглотки отсосом, кормление через зонд (до 2 л в сутки), инфузионная терапия плазмолитом до 1000 мл в сутки.

По заключению анестезиолога показаний для реанимационных мероприятий на момент осмотра не было.

На вторые сутки больная осмотрена консилиумом в составе зав. кафедрой акушерства и гинекологии ИПО, главного акушера-гинеколога г. Красноярск, зам. главного врача ГКБ № 20 по родовспоможению, невролога, реаниматолога. Заключение консилиума: родоразрешить больную в экстренном порядке путем операции малого кесарева сечения в условиях реанимационного отделения МУЗ Родильный дом № 1 с дальнейшим лечением основного заболевания в условиях многопрофильной больницы.

17.01.2009 г. проведена лапаротомия. Малое кесарево сечение. Извлечен мертвый плод массой 370,0 грамм. В послеоперационном периоде проводилась: антибактериальная (цефтриаксон по 0,1 внутривенно капельно), обезболивающая, инфузионно — трансфузионная (альбумин 10% — № 2), утеротоническая терапия (окситоцин 5ЕД

внутривенно × 2 раза), низкомолекулярные гепарины (фраксипарин по 0,3 п/к), терапия основного заболевания (купренил 2 табл. × 3 раза и цинка сульфат 1 капсула в день). Послеоперационный период протекал на фоне анемии II ст. Швы сняты на девятые сутки заживление первичным натяжением.

Результаты обследования: УЗИ матки от 26.01.2009 г. – матка 84×57×76 см, миометрий однородный. Заключение – рубец на матке после корпорального кесарева сечения.

Группа крови А(II); Rh (+) положительный от 17.01.2009 г. Развернутый анализ крови от 22.01.2009 г.: гемоглобин – 97 г/л, лейкоциты – 3,4×10<sup>9</sup> (э-2, п/я-2, с/я-59, л-31, м-6), тромбоциты крови – 100×10<sup>9</sup>, СОЭ – 14 мм/час. Биохимический анализ крови от 21.01.2009 г.: сахар – 5,5 ммоль/л, общий белок – 56,8 г/л, мочевины – 2,2 ммоль/л, креатинин – 53,3 ммоль/л, билирубин – 6,6 ммоль/л, АлТ – 10,7, АсТ – 19,6, ЩФ – 107,0. Учитывая положительную динамику в состоянии, по заключению консилиума специалистов 27.01.2009 г. больная переведена в неврологическое отделение МУЗ ГКБ № 20 на лечение основного заболевания, где находилась в течение одного месяца, получала специфическое лечение. Однако положительной динамики в течении основного заболевания не отмечалось, и пациентка была выписана домой под наблюдение врачей с рекомендациями продолжить прием специфических препаратов. Через шесть месяцев наступил летальный исход в результате декомпенсированной печеночной недостаточности и тяжелых бульбарных расстройств.

Представленный клинический случай свидетельствует о том, что отмена специфического лечения самой женщиной из-за наступившей беременности привело к резкому ухудшению ее состояния, декомпенсации болезни и летальному исходу.

Беременность абсолютно противопоказана при синдроме Вильсона-Коновалова:

- при наличии активного гепатита;
- циррозе печени;
- при поражении нервной системы;
- при отсутствии специфической терапии.

В целях снижения материнской и перинатальной заболеваемости и смертности, врачам у пациенток с болезнью Вильсона-Коновалова необходимо своевременно решить вопрос о методе контрацепции, так как беременность на фоне данного заболевания протекает неблагоприятно, а правильно подобранный метод контрацепции служит профилактикой развития тяжелых осложнений для жизни женщины.

### Литература

1. Валикова Т. А., Филимонова М. Н., Корягина О. Ю., Диденко Л. И., Котельникова О. А., Гордеева Н. М., Пугаченко Н. В. Болезнь Вильсона – Коновалова // Бюллетень сибирской медицины. – 2008. – приложение № 1. – С. 191-194.
2. Пономарев В. В. Болезнь Вильсона-Коновалова: «великий хамелеон» // Международный неврологический журнал. – 2010. – № 3. – С. 161-165.
3. Щербинина М. Б., Меланич С. Л., Попок Д. В. Проблемы диагностики и тактика ведения пациентов с болезнью

Вильсона – Коновалова // Современная гастроэнтерология. – 2009. – № 3 (47). – С. 107-113.

4. Kazemi K., Geramizadeh B., Nikeghbalian S. et al. Effect of D-penicillamine on liver fibrosis and inflammation in Wilson disease // Exp. Clin. Transplant. – 2008. – Vol. 6, № 4. – P. 261-263.
5. Linn F. H., Houwen R. H., Hattum J., van der Kleij S., van Erpecum K. J. Long-term exclusive zinc monotherapy in symptomatic Wilson disease: experience in 17 patients // Hepatology. – 2009. – Vol. 50, № 5. – P. 1442-1452.
6. Wilson A. M., Schlade-Bartusiak K., Tison J. L., Macintyre G., Cox D. W. A minigene approach for analysis ATP7B splice variants in patients with Wilson disease // Biochemie. – 2009. – Vol. 91, № 10. – P. 1342-1345.

### References

1. Valikova T. A., Filimonova M.N, Koryagina O. Yu., Didenko L.I., Kotelnikova O. A., Gordeeva N. M., Pugachenko N.V. Wilson-Konovalov disease // Bulletin of Siberian Medicine. – 2008. – Application number 1. – P. 191-194.
2. Ponomarev V.V. Wilson-Konovalov disease: «the great chameleon» // International Journal of Neurological – 2010. – № 3. – P. 161-165.
3. Scherbinina M.B., Melanich S.L., Popok D.V. Problems of diagnosis and treatment tactics of patients with Wilson – Konovalov disease / / Contemporary Gastroenterology . – 2009. – № 3 (47). – P. 107-113.
4. Kazemi K., Geramizadeh B., Nikeghbalian S. et al. Effect of D-penicillamine on liver fibrosis and inflammation in Wilson disease // Exp. Clin. Transplant. – 2008. – Vol. 6, № 4. – P. 261-263.
5. Linn F. H., Houwen R. H., Hattum J., van der Kleij S., van Erpecum K. J. Long-term exclusive zinc monotherapy in symptomatic Wilson disease: experience in 17 patients // Hepatology. – 2009. – Vol. 50, № 5. – P. 1442-1452.
6. Wilson A. M., Schlade-Bartusiak K., Tison J. L., Macintyre G., Cox D. W. A minigene approach for analysis ATP7B splice variants in patients with Wilson disease // Biochemie. – 2009. – Vol. 91, № 10. – P. 1342-1345.

### Сведения об авторах

Егорова Антонина Тимофеевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ИПО ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391) 2360621; e-mail: fetus@krasgma.ru.

Базина Марина Ивановна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии ИПО ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391) 2642983; e-mail: sonya189@mail.ru.

Маисеенко Дмитрий Александрович – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии ИПО ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391) 2642983; e-mail: dmitrij.maiseenko@pochta.ru.

Киселева Елена Юрьевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии ИПО ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391) 2376389; e-mail: kiselevae.kgmu@yandex.ru.

Царюк Елена Павловна – заместитель главного врача по акушерству и гинекологии МБУЗ ГКБ №20 имени И. С. Берзона.

Адрес: 660014, г. Красноярск, ул. Инструментальная, 12; тел. 8(391) 2642487; e-mail: roddomgkb20@mail.ru.