

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. Красноярска, 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 — 3,4×10⁹ (э-2, п/я-2, с/я-59, л-31, м-6), тромбоциты крови — 100×10⁹, 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.