

ПОЗДНЯЯ И РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА БОЛЕЗНИ ВИЛЬСОНА-КОНОВАЛОВА. ДВА КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЯ

С.А. Соколов, И.А. Воробьев, Л.В. Чеснокова*

Тюменское отделение Южно-Уральского научного центра Российской академии медицинских наук, г. Тюмень; *Тюменская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию, г. Тюмень

В статье описаны два клинических случая болезни Вильсона-Коновалова у пациенток молодого возраста. В первом случае поздняя диагностика и не своевременное лечение Д-пеницилламином привели только к уменьшению клинических проявлений болезни. Во втором случае раннее выявление и патогенетическое лечение способствовали регрессу заболевания.

Ключевые слова: болезнь Вильсона-Коновалова, цирроз печени.

Редкая встречаемость болезни Вильсона-Коновалова (1–2 % в структуре хронических диффузных заболеваний печени [4]) приводит к поздней его диагностике, тогда как раннее начало патогенетической терапии Д-пеницилламином способствует благоприятному прогнозу, улучшению качества жизни и, в ряде случаев, регрессу заболевания. Преимущественное поражение лиц молодого и трудоспособного возраста, делает проблему раннего выявления и своевременного лечения при данном заболевании актуальной.

Болезнь Вильсона-Коновалова (гепатоцеребральная дистрофия) представляет собой генетически обусловленное нарушение метаболизма меди в печени, ведущее к снижению её экскреции в желчь и избыточному накоплению в печени, головном мозге, почках, глазах и других органах. Болезнь Вильсона-Коновалова опосредуется рецессивным геном, расположенным в 13-й хромосоме. Данное заболевание распространено повсеместно с приблизительно частотой 1 на 30 000 населения [5–8].

Диагностические критерии [3, 5, 7, 9, 10]:

- низкий уровень церулоплазмينا сыворотки (ниже 20 мг/дл);
- увеличение экскреции меди с мочой (выше 100 мкг/сут);
- концентрация меди в ткани печени более 250 мкг/г сухой массы;
- наличие роговчатого «медного» кольца Кайзера-Флейшера.

Кольцо Кайзера-Флейшера представляет собой отложение коричневатого-зеленоватого пигмента в десметовой оболочке по периферии задней поверхности роговицы. При вовлечении ЦНС кольцо выявляется почти в 100 % случаев, а в отсутствии признаков поражения ЦНС у 55–70 % больных [3].

Первые признаки болезни Вильсона-Коновалова обычно появляются у детей старшего возраста,

подростков и молодых людей. Манифестация с признаков поражения печени отмечена у 42 %, ЦНС у 44 % (неврологические симптомы у 34 %, психические у 10 %), системы крови у 12 %, эндокринных расстройств у 12 % и почек у 1 % больных. В 35 % случаев абдоминальной формы болезни наблюдается нормальный уровень церулоплазмينا и отсутствует кольцо Кайзера-Флейшера. В этом случае определение суточной экскреции меди с мочой, магнитно-резонансная томография (МРТ) или компьютерная томография (КТ) головного мозга могут помочь в установлении диагноза [3].

При болезни Вильсона-Коновалова наблюдаются три основных клинических варианта поражения печени: фульминантная печёночная недостаточность, хронический гепатит и цирроз печени. В большинстве случаев длительное время поражение печени протекает латентно и без лечения приводит к циррозу.

Морфологические изменения в ткани печени выявляются даже у маленьких детей без клинических признаков заболевания. Самые ранние повреждения включают накопление гликогена в ядрах перипортальных гепатоцитов и умеренную жировую инфильтрацию. В биоптате печени находят тельца Мэллори в 25–86 % случаев. У большинства пациентов обнаруживают фиброз различной степени и картину хронического гепатита высокой степени активности [3].

Клиническая проблема болезни Вильсона-Коновалова заключается в том, что в практике врача она встречается нечасто, и на момент выявления, пациент находится уже в тяжёлой стадии болезни с необратимыми изменениями, как в центральной нервной системе, так и в печени. Поэтому лечение зачастую не ведёт к выздоровлению, а лишь к некоторой стабилизации процесса. Это иллюстрирует первый клинический случай.

Большая Л., 1974 г.р. на момент обращения 26 лет.

Обратилась к гастроэнтерологу в октябре 2000 года, когда появились: резкая слабость, быстрая утомляемость, невозможность выполнять работу (работала воспитателем в детском саду), бессонница, тремор головы, кистей рук, увеличение живота, тяжесть в правом подреберье. Тремор кистей рук появился в 1997 году.

При физикальном исследовании: состояние средней тяжести, несколько заторможена. Положение активное. Кожные покровы бледные, склеры иктеричны, обращало внимание значительное расширение венозной сети на передней брюшной стенке (до 1,0 см). Голени отёчны, на коже их гиперпигментация. При пальпации живота отмечалась небольшая болезненность в правом подреберье. Печень увеличена незначительно (+1,5 см из-под края рёберной дуги). В то время как селезёнка значительно увеличена (+11 см), уплотнена, чувствительна при пальпации. Асцита нет.

Неврологически: выраженный тремор рук и головы, нистагма нет, лёгкая рассогласованность сухожильных рефлексов.

Лабораторно: в биохимическом анализе крови незначительное повышение общего билирубина за счёт связанной фракции до 29–33 ммоль/л, АЛТ и АСТ не превышали норму, отмечалась небольшая диспротеинемия (гамма-глобулины 24 %). В общем анализе крови нормохромная анемия лёгкой степени тяжести.

По фиброгастроуденоскопии: выявлены варикозно расширенные вены пищевода 2 степени.

По данным ультразвукового исследования: печень незначительно увеличена, контур бугристый, выраженные фиброзные изменения. Сосудистый рисунок деформирован. Портальная вена расширена (V.porta – 1,4 см). Селезёнка увеличена с размерами 21,0 см на 7,7 см. Расширены ветви селезёночной вены (V.lienalis – 1,2 см). Свободной жидкости в брюшной полости не определяется.

Учитывая выраженные признаки портальной гипертензии, пациентка направлена на дальнейшее обследование в стационар.

При дообследовании в анализе крови обнаружены маркёры вирусного гепатита В (HBsAg, HBeAg, HBV-DNA-качественным методом). И, таким образом, цирроз печени верифицировался как вирусный. Была предпринята попытка противовирусной терапии ламивудином, на фоне которой у пациентки резко ухудшилось самочувствие, и лечение было отменено. При повторном исследовании маркёры гепатита В не определились.

Биопсия печени не проводилась из-за высокого риска кровотечения.

В течение года больной назначались мочегонные препараты (верошпирон 100 мг/сут, фуросемид 40 мг через два дня, бета-блокаторы (анаприлин 80 мг/сут), пищеварительные ферменты,

лактолоза, гепатопротекторы. Однако состояние больной прогрессивно ухудшалось, и в октябре 2001 года она была госпитализирована в гастроэнтерологическое отделение для проведения дополнительного обследования. Обращало внимание усиление тремора и нарастание признаков портальной гипертензии (асцит). Пациентка с трудом держала равновесие, могла сидеть только с посторонней помощью. Учитывая клинические данные, была выполнена КТ головного мозга, где определялась диффузная и очаговая атрофия серого и белого вещества. По результатам данного исследования была заподозрена болезнь Вильсона-Коновалова. При осмотре с помощью щелевой лампы обнаружено кольцо Кайзера-Флейшера в лимбической зоне роговицы глаз, в анализе крови снижен уровень церулоплазмينا. Проконсультирована нейрохирургом. Консилиумом выставлен диагноз:

Болезнь Вильсона-Коновалова в стадии цирроза печени, декомпенсация. Класс С по Чайлд-Пью. Портальная гипертензия 3 степени. Энцефалопатия 2–3 степени. Экстрапирамидная недостаточность. Гиперкинетический синдром.

Учитывая диагноз, больной была назначена патогенетическая терапия.

Диета с исключением продуктов, богатых медью: печень, почки, колбасы, шоколад, какао, орехи, грибы, бобовые, ракообразные.

Медикаментозная терапия включала в себя два препарата:

- Д-пеницилламин (образует с медью легко экскретируемые хелатные соединения) внутрь по 500 мг 4 раза в день за 30 минут до еды. Суточная доза составляет 2000 мг. Препарат пациентке назначен для постоянного приема.

- Цинктерал (предотвращает поступление меди в портальный кровоток и увеличивает её экскрецию с калом) назначен по 50 мг 3 раза в день за 30 минут до еды для постоянного приёма.

Назначенную терапию пациентка переносила удовлетворительно.

В продолжение трёх лет (2001–2003 гг.) лечения заболевания отмечалась некоторая стабилизация и регресс неврологических проявлений: уменьшился тремор головы и рук, пациентка самостоятельно ходила и сидела, но явления портальной гипертензии не купировались. Сохранялась спленомегалия, и, как следствие, гиперспленизм (анемия, тромбоцитопения).

В настоящее время пациентка наблюдается гастроэнтерологом и неврологом. Прогноз для жизни благоприятный, но трудоспособность стойко утрачена (инвалид 2 группы 3 степени). У больной есть родной брат 20 лет. В настоящее время признаков болезни Вильсона-Коновалова у него нет.

Второй случай болезни Вильсона-Коновалова демонстрирует то, как ранняя диагностика и своевременно начатое лечение ведет к регрессу заболевания.

Больная Н., 1995 г.р. на момент обращения 15 лет.

Обратилась к инфекционисту в мае 2010 года, с единственной жалобой на желтушность склер и периодическое ее усиление. При физикальном исследовании: состояние удовлетворительное, сознание ясное, положение активное. Кожные покровы смуглые, склеры иктеричны. Лимфатические узлы не увеличены. Со стороны органов дыхания и сердечно-сосудистой системы физикальных отклонений не выявлено. При пальпации живота отмечалась небольшая болезненность в правом подреберье. Печень увеличена незначительно (+1,0 см из-под края реберной дуги). Размеры селезенки несколько увеличены. Асцит нет.

Лабораторно: в общем анализе крови нормохромная анемия легкой степени тяжести, в биохимическом анализе крови выявлено повышение общего билирубина до 35 ммоль/л (прямого до 8,0 ммоль/л), АЛТ и АСТ превышали норму в 1,5 раза, показатели щелочной фосфатазы в норме, ПТИ 85 %.

По данным УЗИ: печень незначительно увеличена, контур ровный, диффузные изменения паренхимы. Портальная вена незначительно расширена (V_{porta} – 1,3 см). Селезенка увеличена с размерами 15,0 см на 8,5 см. Небольшое расширение ветви селезеночной вены ($V_{lienalis}$ – 1,0 см). Свободная жидкость в брюшной полости не определялась.

Маркеры гепатитов HAV, HBV, HCV, HGV, TTV отрицательные, обследование на описторхоз, лямблиоз, токсоплазмоз, токсокароз, активное цитомегаловирусной инфекции и вируса Эпштейн-Барра ничего не выявило. В динамике выявлено колебание уровня билирубина крови, преимущественно за счет непрямой фракции.

Назначены гепатопротекторы (гептрал по 1 табл. 2 раза в день, фосфоглив по 2 капс. 3 раза в день), глюкоза внутривенно капельно, ферментные препараты. На фоне лечения существенной положительной динамики АСТ и АЛТ не отмечено.

Осмотрена гематологом, выполнена стерильная пункция, данных о заболевании крови не установлено, рекомендовано наблюдение у гастроэнтеролога.

Осмотрена невропатологом – неврологические отклонения не выявлены.

Учитывая отсутствие убедительных данных за инфекционное поражение печени, пациентка направлена к гастроэнтерологу (гепатологу) для уточнения диагноза. Гастроэнтерологом проведено дополнительное обследование: кровь на аутоантитела (антиядерные, антигладкомышечные, к печеночно-почечным микросомам) – не обнаружены, исследование сыворотки крови на церулоплазмин выявило значительное его снижение, исследование мочи установило повышение уровня экскреции меди. При осмотре с помощью щелевой лампы кольцо Кайзера-Флейшера не обнаружено. Исследование печени с помощью аппарата «Фиб-

роскан» выявило незначительный фиброз органа (F1 по METAVIR).

Был выставлен окончательный диагноз: болезнь Вильсона - Коновалова в стадии хронического гепатита. Печеночно-клеточная недостаточность 0. Гемолитические кризы.

Учитывая диагноз, больной была назначена патогенетическая терапия:

- соответствующая диета;
- медикаментозная терапия Д-пеницилламином в суточной дозе 1500 мг;
- антиоксиданты (витамин Е) и витамины В1 и В6 в течение месяца.

Назначенную терапию пациентка переносила удовлетворительно.

В течение двух месяцев проводимой терапии у больной нормализовались показатели билирубина, АСТ и АЛТ. Размеры печени и селезенки, а также диаметры воротной и селезеночной вен сократились до нормальных значений. Больной рекомендован пожизненный прием Д-пеницилламина с последующей коррекцией дозы в зависимости от клинических проявлений заболевания и уровня экскреции меди с мочой.

Выводы

1. Раннее выявление болезни Вильсона-Коновалова и незамедлительное назначение патогенетической терапии Д-пеницилламином способствует благоприятному прогнозу, улучшению качества жизни и регрессу заболевания на стадии гепатита у данной категории пациентов.

2. Всем пациентам, особенно в возрасте до 35 лет, с клиническими признаками поражения печени и ЦНС необходимо выполнять исследование уровня церулоплазмина сыворотки, уровня экскреции меди с мочой и проводить осмотр роговицы с помощью щелевой лампы. Данное обследование целесообразно проводить родственникам пациента с болезнью Вильсона-Коновалова.

3. В обоих случаях отсутствовал положительный клинический эффект от назначения гепатопротекторов, что может служить дополнительным косвенным критерием, позволяющим заподозрить данное заболевание.

4. Больные с тяжелой формой заболевания на стадии декомпенсированного цирроза печени должны включаться в лист ожидания трансплантации печени.

Литература

1. Подымова, С.Д. Болезни печени: руководство для врачей / С.Д. Подымова. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 1998. – 704 с.
2. Поражение почек при болезни Вильсона-Коновалова, обусловленные заболеванием и медь-элиминирующей терапией / О.Ю. Рахимова, Т.Н. Краснова, Т.П. Розина и др. // Врач. – 2004. – № 10. – С. 29–32.
3. Розина, Т.П. Болезнь Вильсона-Коновалова. Обзор литературы / Т.П. Розина // Клиническая гепатология. – 2006. – № 2(1). – С. 23–28.

4. Розина, Т.П. Внепеченочные проявления абдоминальной формы болезни Вильсона-Коновалова / Т.П. Розина, О.Ю. Рахимов, Т.Н. Лопаткина // *Клиническая гепатология*. – 2006. – № 2(3). – С. 11–14.

5. Шерлок, Ш. Заболевания печени и желчных путей: практич. руководство: пер. с англ. / Ш. Шерлок, Дж. Дули; под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 864 с.

6. Durand, F. Wilson's disease: an old disease keeps its old secrets / F. Durand // *Eur. J. of Gastroenterology and Hepatology*. – 2007. – Vol. 19, № 2. – P. 97–99.

7. *Diagnosis of Wilson's disease: an experience over three decades* / P.J. Grow, R.A. Smallwood, P.W. Angus et al. – *Gut*, 2000. – Vol. 46. – P. 415–419.

8. *Late onset of Wilson's disease in a family with genetic haemochromatosis* / N. Did, E. Valsesia, M.C. Malinger et al. // *Eur. J. of Gastroenterology and Hepatology*. – 2006. – Vol. 18, № 1. – P. 43–48.

9. Roberts, E.A. A practice guideline on Wilson disease / E.A. Roberts, M.L. Schilsky // *Hepatology*. – 2003. – Vol. 37 (6). – P. 1475–1492.

10. Schilsky, M.L. *Diagnosis and treatment of Wilson's disease* / M.L. Schilsky // *Pediatr Transplantation*. – 2002. – Vol. 6. – P. 15–19.

Поступила в редакцию 7 июня 2010 г.