

АНАЛИЗ ИТОГОВ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ БОЛЕЗНИ ВИЛЬСОНА-КОНОВАЛОВА ПО КОНЕЧНЫМ ТОЧКАМ

Жигальцова-Кучинская О.А.¹, Силивончик Н.Н.¹, Юдина О.А.²

¹ *ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»*

² *УЗ «Городское патологоанатомическое бюро», Минск, Беларусь*

Постоянно нарастающее экологическое давление, характерное для индустриальных стран, вызывает увеличение риска заболеваний генетической природы. В связи с цитогенетической нестабильностью и вероятностью появления новых мутаций под влиянием хронического оксидативного стресса в неблагоприятных условиях окружающей среды, что является актуальным для Беларуси, а также с улучшением возможностей диагностики в ближайшее время ожидается рост такого типа заболеваний, в частности болезни Вильсона-Коновалова (БВК) [3].

БВК – это наследственное расстройство метаболизма меди, приводящее к накоплению меди в печени, в других органах и их повреждению. Заболевание обусловлено мутацией *ATP7B* гена 13-й хромосомы, наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Распространенность БВК в мире составляет 1:30 000 [5]. По расчетным данным, в Республике Беларусь можно ожидать около 300–350 случаев заболевания. В настоящее время известно более 300 вариантов мутаций *ATP7B*. В Европе наиболее распространенной мутацией является замещение аминокислоты гистидин на глутамин (*H1069Q*). В Беларуси *H1069Q* встречается в 63% мутантных аллелей [1].

Заболевание чаще развивается в молодом возрасте. Клиническая картина отличается широким полиморфизмом и часто неспецифична. Это приводит к позднему распознаванию БВК, часто спустя 10 лет после появления первых симптомов [6]. Поражение основного депо меди (печени) проявляется гепатомегалией, повышением активности трансаминаз, стеатозом печени, хроническим гепатитом, циррозом печени (ЦП), фульминантной печеночной недостаточностью, но может иметь место и бессимптомное течение. Типичны для БВК также поражение нервной системы, глаз, возможны психические расстройства, нарушения со стороны эндокринной, половой систем и других органов. БВК может проявляться острой печеночно-клеточной недостаточностью (ОПН), ассоциированной с гемолитической анемией с отрицательной реакцией Кумбса. Известны случаи, когда БВК манифестировала гемолитической анемией в детском возрасте [6]. Однако эпизод желтухи часто расценивался как острый вирусный гепатит, несмотря на отрицательные маркеры вирусных гепатитов. Эпизоды гемолиза в исследованиях J.M. Walse (1989) были зарегистрированы у 25 из 220 пациентов с БВК, в других наблюдениях отмечались реже – у 3 из 283 пациентов [7, 8].

Цель исследования – проанализировать исходы БВК по конечным точкам заболевания.

Материалы и методы. Изучены 102 случая БВК: обследованы 89 пациентов с установленным диагнозом БВК (41 мужчина и 48 женщин в возрасте от 3 до 59 лет, медиана возраста (Me)=32 года) и ретроспективно проанализированы 13 случаев летальных исходов пациентов с БВК (5 мужчин и 8 женщин в возрасте от 17 до 63 лет, Me=25 лет). В зависимости от преобладания симптомов в дебюте заболевания выделили две группы пациентов: с печеночной (симптомами поражения печени) и со смешанной формой (с симптомами поражения печени и нервной системы). В обеих группах было по 51 пациенту.

Патогенетическое лечение не проводилось 7 пациентам (4 случая манифестации БВК ОПН, закончившиеся летальным исходом, и 3 случая, когда диагноз был установлен в терминальной стадии поражения печени, при которой была выполнена ортотопическая трансплантация печени, единственно эффективная в данной ситуации).

При оценке течения БВК учитывали динамику лабораторных показателей и данных инструментальных методов исследования (ФГДС, УЗИ). За полную регрессию лабораторных синдромов принимали ситуацию, при которой нормализовались показатели, характеризующие цитолитический, мезенхимально-воспалительный и синдром снижения объема функциональной ткани печени. За частичную регрессию лабораторных синдромов принимали ситуацию, при которой данные показатели улучшались, по сравнению с исходными, но не все или не полностью приходили к нормальным значениям. За отсутствие динамики принимали отсутствие изменений показателей и/или усиление выраженности лабораторных синдромов.

Результаты обработаны методами непараметрической статистики: минимальные и максимальные значения – Min и Max, Me; частоты оценивались в процентах (%) с помощью доверительного интервала (95% ДИ) и сравнивались с помощью критерия хи-квадрат (χ^2) с поправкой Йетса. Обработка данных производилась при помощи пакета программ Statistica 6.0. Вероятность справедливости нулевой гипотезы признавалась при $p > 0,05$.

Результаты и их обсуждение. В изученных случаях БВК развивалась в возрасте от 1 до 51 года (Me=24). Медиана длительности заболевания на момент включения в исследование составляла 2 года (от 1 месяца до 34 лет). При обследовании у всех пациентов выявлены признаки поражения печени.

Проанализированы итоги прогрессирования БВК у 102 пациентов независимо от длительности анамнеза заболевания на момент включения в исследование по конечным точкам: 1) развитие ОПН, 2) включение в лист ожидания трансплантации печени, 3) трансплантация печени, 4) летальный исход, 5) социальные последствия: показатели инвалидности и степени утраты трудоспособности.

Всего случаев ОПН зарегистрировано 8 (все пациенты с печеночной формой БВК, 7,8%; 95% ДИ 2,5-13,1). Все случаи фульминантной печеночно-клеточной недостаточности пациентов были первым проявлением заболевания. 4 из них закончились летальным исходом в силу поздней диагностики.

По состоянию на 01.01.2014 г. в листе ожидания трансплантации находилось 7 пациентов. Все пациенты, включенные в лист ожидания трансплантации печени, имели декомпенсированный ЦП. По количеству включенных в лист ожидания трансплантации печени группы пациентов с печеночной и смешанной формой манифестации заболевания статистически не различались ($\chi^2=0,61$; $p=0,434$).

Всего трансплантация печени выполнена 7 пациентам (все с печеночной формой БВК ($\chi^2=7,44$; $p=0,006$)), из них 4 – по поводу ОПН. В этих случаях диагноз был установлен уже в терминальной стадии заболевания. У этих пациентов БВК манифестировала фульминантной печеночно-клеточной недостаточностью и сразу потребовалась трансплантация. Трое других пациентов (от 26 до 39 лет) наблюдались по поводу ЦП на протяжении от полугода до 7 лет. Нарушения обмена меди с помощью биохимических тестов при первом обследовании у них не выявлено. Диагноз наследственного нарушения обмена меди выставлен на стадии декомпенсации ЦП и тогда же было принято решение о необходимости трансплантации печени. Из 4-х пациентов, которым трансплантация выполнена по поводу ОПН, один пациент умер, у остальных операция завершилась успешно.

У всех умерших диагноз БВК был выставлен прижизненно. Всего умерли 13 (12,7%; 6,2–19,3) пациентов с БВК. У большинства умерших стаж заболевания был непродолжительным (от 3-х месяцев до 3-х лет) ($Me=2$ года). У шестерых пациентов первые признаки БВК появились незадолго до летального исхода. У 7 умерших время появления первых симптомов заболевания, установление диагноза и смерти ограничивается одним годом. Поражение печени у всех умерших было представлено ЦП. Достоверных различий по возрасту смертельного исхода, а также по количеству летальных исходов в группах пациентов с разными формами дебюта не установлено ($\chi^2=0,35$; $p=0,553$). Анализ выживаемости по методу Каплана-Мейера показал, что среди умерших пациентов, независимо от возраста манифестации, возраста диагностики заболевания и проводимого патогенетического лечения, 30-летний рубеж пережили лишь 4 пациента.

Как показал анализ, у 50 (49%) пациентов на фоне патогенетической терапии отмечалась полная регрессия клинических проявлений, из них у 32 (68%) – неврологической, 18 (49%) – печеночной симптоматики. У 6 (7%) пациентов наблюдалась частичная регрессия симптомов. Аналогичные результаты лечения пациентов с БВК обнаружены и у других исследователей [6]. У 11% пациентов динамика неврологических симптомов отсутствовала и у 13% наблюдалось ее прогрессирование.

Инвалидность имели 1/3 пациентов с БВК, у большей части была определена II группа. Количество пациентов, имеющих инвалидность в группе с печеночной и смешанной формами заболевания, не различалось ($\chi^2=3,59$; $p=0,061$). На фоне патогенетической терапии у 28 пациентов наступило полное, а у 7 – частичное восстановление трудоспособности. Установлено статистически достоверное различие в группах пациентов, у которых полностью была восстановлена трудоспособность в результате лечения (7 в печеночной группе и 21 – в смешанной) ($\chi^2=11,53$; $p=0,006$).

Выводы. Пациенты с печеночной формой болезни Вильсона-Коновалова имеют более тяжелое течение заболевания, проявляющееся развитием острой печеночной недостаточности и декомпенсированным циррозом печени, требующим трансплантации печени.

Отмечены значительные негативные социальные последствия болезни Вильсона-Коновалова (33% пациентов имеют инвалидность, 12,7% пациентов умерли в молодом возрасте (до 33 лет), имея стаж заболевания менее 3 лет).

При адекватно подобранном патогенетическом лечении у большинства пациентов (56%) наблюдается полная или частичная регрессия клинических проявлений заболевания и/или отдельных лабораторных синдромов.

Установлено достоверное различие в группах пациентов, у которых полностью была восстановлена трудоспособность в результате лечения (7 в печеночной группе и 21 – в смешанной) ($\chi^2=11,53$; $p=0,006$).

Литература:

1. Вильчук К.У. Биохимическая и молекулярно-генетическая диагностика болезни Коновалова-Вильсона / К.У. Вильчук, Н.Б. Гусина, С.В. Дубовик, Е.С. Будейко // Современные методы диагностики, лечения и профилактики заболеваний: сб. инструктив.-метод. док. (офиц. изд.). — Минск: ГУ РНМБ, 2008.—Вып. 9.—Т. 2.—С. 124—136.
2. Современные методы диагностики, лечения и профилактики заболеваний: сб. инструктив.-метод. док. (офиц. изд.) / Вильчук, К.У. Биохимическая и молекулярно-генетическая диагностика болезни Коновалова-Вильсона / К.У. Вильчук, Н.Б. Гусина, С.В. Дубовик, Е.С. Будейко //—Минск: ГУ РНМБ.-2008.—Вып. 9.—Т. 2.—С. 124—136.
3. Надирова, К.Г., Болезнь Вильсона. Современные аспекты и анализ клинического опыта / К.Г. Надирова, А.А. Аринова.-С-Пб.: Санкт-Петербургское медицинское издательство.-2001 г.-128 с.
4. High frequency of the c.3207>A (p.H1069Q) mutation in ATP7B gene of Lithuanian patients with hepatic presentation of Wilson's disease/L. Kucinskis [et al.] // World J. Gastroenterol.—2008.—Vol. 14 (38).—P. 5876–5879.
5. Huster D. Wilson disease/D. Huster // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.—2010.—Vol. 24.—P. 531.
6. Roberts, E.A. A practice guideline on Wilson disease / E.A. Roberts, M.L. Schilsky // Hepatology.—2003.—Vol. 37.—P. 1475–1491.
7. Saito, T. Presenting symptoms and natural history of Wilson's disease / T. Saito // Eur. J. Pediatr.—1987.—Vol. 146.—P. 261–265.
8. Walse, J.M. The liver in Wilson's disease/J.M. Walse // Diseases of the liver / Ed. by Schiff L., Schiff E.R.- 6th ed.-Philadelphia: Lippincott, 1987.—P. 1037–1050.