

ИСХОДЫ БОЛЕЗНИ ВИЛЬСОНА-КОНОВАЛОВА

**Жигальцова О.А.¹, Силивончик Н.Н.¹, Лихачев С.А.²,
Жигальцов А.М.³, Медведник Н.В.⁴, Плешко И.В.²,
Придыбайло Е.А.⁵, Ситник Г.Д.², Сосновский А.Г.⁶,
Тимашова В.Р.⁷, Тишко Н.Х.⁸, Шульга Н.А.⁹, Юдина О.А.¹⁰,
Якубчик Т.Н.³**

¹ *ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»*

² *УЗ «РНПЦ Неврологии и нейрохирургии»*

³ *УО «Гродненский государственный медицинский университет»*

⁴ *УЗ «Могилевская областная больница»*

⁵ *УЗ «Борисовская ЦРБ»,*

⁶ *УЗ «Минская областная клиническая больница»*

⁷ *УЗ «Гомельская областная клиническая больница»*

⁸ *УЗ «Минская центральная районная больница» Колодищанская амбулатория,*

⁹ *УЗ «9-я городская клиническая больница г. Минск»,*

¹⁰ *УЗ «Городское патологоанатомическое бюро», Минск*

Болезнь Вильсона-Коновалова (БВК) – наследственное расстройство метаболизма меди, приводящее к накоплению меди в печени, 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. Так, по расчетным данным, в Республике Беларусь можно ожидать около 300–350 случаев заболевания.

Заболевание начинает развиваться в молодом возрасте (в большинстве случаев от 5 до 35 лет). Клиническая картина болезни отличается широким полиморфизмом и часто неспецифична, что приводит к поздней диагностике (в среднем спустя 10 лет после появления первых симптомов). Поражение основного депо меди – печени – проявляется гепатомегалией,

стеатозом, повышением активности аминотрансфераз, хроническим гепатитом, циррозом, фульминантной печеночной недостаточностью, но может иметь место и бессимптомное течение. Типичными проявлениями БВК являются поражение нервной системы, глаз, возможны психические расстройства, гемолитическая анемия, нарушения со стороны эндокринной, половой систем и других органов. Слабовыраженный гемолиз может быть ассоциирован с БВК, тогда как признаки поражения печени не выражены. БВК может начинаться в виде острой печеночной недостаточности, ассоциированной с гемолитической анемией с отрицательной реакцией Кумбса и острой почечной недостаточности [6].

Отдаленный прогноз пациентов с БВК зависит от ранней диагностики, своевременности и непрерывности терапии, комплаентности пациента. Brewer G.J. et al (2005) описывают нескольких пациентов, получающих медь-элиминирующую терапию, в возрасте старше 70 лет. В мировой литературе имеются данные о больных, сохранивших на фоне непрерывного лечения трудоспособность в течение более 30 лет. Выживаемость в течение одного года после трансплантации печени составляет 79–87%. При поздней диагностике прогноз неблагоприятный. Без лечения заболевание неуклонно прогрессирует, приводя к летальному исходу спустя 5–10 лет от момента появления первых симптомов. У 50% пациентов неврологические симптомы прогрессируют при назначении пенициллина в качестве начальной монотерапии. A. Czlonkowska et al. (2005) отмечают, что некоторые пациенты с БВК умирают даже на фоне адекватного лечения, большинство из них имеют психические нарушения, это требует более агрессивной терапии и более тщательного контроля. Причинами смерти больных, как правило, являются осложнения цирроза печени, фульминантная печеночная недостаточность [4-8].

Цель исследования: проанализировать исходы БВК.

Материалы и методы. Изучено 102 случая БВК: обследовано 89 пациентов с установленным диагнозом (41 мужчина и 48 женщин в возрасте от 3 до 59 лет, медиана (Me) = 32) и проанализировано 13 секционных случаев (5 мужчин и 8 женщин в возрасте от 17 до 63 лет, Me = 25).

Результаты обработаны методами непараметрической статистики (минимальные и максимальные значения, медиана) с использованием пакета программ Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение. БВК манифестировала в возрасте от 1 до 51 года (Me = 24). При обследовании у всех пациентов выявлено поражение печени. Поражение печени варьировало от незначительного повышения активности аминотрансфераз, билирубина, снижения протромбинового индекса и факторов свертывания крови до фульминантной печеночной недостаточности. Неврологические проявления были представлены экстрапирамидными расстройствами: мышечной дистонией, тремором головы и конечностей, непроизвольными движениями конечностей, нарушением мелкой моторики, ходьбы и равновесия, дизартрией, дисфонией, дисфагией. Психические проявления включали расстройства поведения, депрессию, когнитивные расстройства. У 8 пациентов в дебюте доминировали внепеченочные проявления: нарушения менструального цикла, артралгии, гипогонадизм и гинекомастия.

Учитывая полиморфность клинических проявлений заболевания, правильный диагноз сразу было выставить затруднительно. Время от момента появления первых симптомов до установления диагноза в отдельных случаях достигало 24 лет. У 9 пациентов заболевание манифестировало фульминантной печеночной недостаточностью и у 6 закончилось летальным исходом в силу поздней диагностики заболевания.

Пациентам с установленным диагнозом назначалась патогенетическая терапия: 70 пациентов получали пеницилламин, 8 – цинка сульфат и 17 – комбинацию этих препаратов. Длительность лечения колебалась от 1 месяца до 34 лет (Me = 2 года). 7 пациентам лечение не проводилось. Это были случаи манифестации БВК фульминантной печеночной недостаточностью (n=4) закончившиеся летальным исходом, и случаи позднего установления диагноза в терминальной стадии поражения печени (n=3), в которых была выполнена ортотопическая трансплантация печени.

Трансплантация печени была выполнена 6 пациентам. В трех случаях диагноз был установлен уже в терминальной стадии заболевания, и сразу же потребовалась трансплантация печени.

Трое других пациентов наблюдались по поводу цирроза печени в течение 2-6 лет. Нарушение обмена меди у них с помощью биохимических тестов при первом обследовании не было выявлено и лечение по поводу БВК пациенты не получали. Диагноз БВК у них был выставлен только тогда, когда было принято решение о трансплантации печени. После трансплантации печени 1 пациент умер через 1 год (причина смерти неизвестна, вскрытие не производилось), 5 пациентов живы по настоящее время (продолжительность жизни составляет от 1 до 13 лет (Me = 2 года)).

На фоне терапии улучшение клинико-лабораторных и/или неврологических показателей наблюдалось у 47 пациентов. У 3 пациентов наблюдалось прогрессирование неврологических и психических расстройств. На фоне лечения целевые уровни суточной экскреции меди были достигнуты у 70 пациентов. У 6-ти на фоне патогенетической терапии отмечено прогрессирование поражения печени, и пациенты поставлены в лист ожидания трансплантации печени.

Проведен анализ 13 летальных исходов пациентов с БВК. Характеристики умерших по полу, возрасту манифестации и времени диагностики заболевания, возрасту смерти и причинам летальных исходов представлены в таблице.

Таблица 1 – Характеристика умерших по возрасту манифестации заболевания, диагностики и смерти, причинам смертельных исходов

	Пол	Возраст манифестации, лет	Возраст диагностики, лет	Возраст смерти, лет	Причины смерти, по данным аутопсии
1	Ж	33	33	33	Отек и дислокация головного мозга. Синдром диссеминированного сосудистого свертывания (ДВС-синдром)
2	Ж	25	25	25	ДВС-синдром
3	Ж	18	18	18	ДВС-синдром
4	М	20	36	36	Отек головного мозга. Тромбоэмболия легочной артерии. Инфаркт-пневмония с деструкцией
5	Ж	22	23	23	Отек легких. Отек головного мозга
6	Ж	8	17	17	Прогрессирующая печеночная недостаточность

	Пол	Возраст манифестации, лет	Возраст диагностики, лет	Возраст смерти, лет	Причины смерти, по данным аутопсии
7	М	26	26	26	Не вскрывался
8	М	8	14	18	Кровотечение из варикозных вен пищевода
9	М	28	28	63	Не вскрывался
10	Ж	22	22	23	Не вскрывался
11	Ж	19	19	19	Острый фульминантный гепатит на фоне цирроза печени
12	Ж	15	20	27	Прогрессирующая печеночная недостаточность
13	М	17	35	44	Не вскрывался

Возраст манифестации заболевания среди умерших составил от 8 до 33 лет (Me= 18 лет). Диагноз в этой группе был установлен в возрасте от 14 до 36 лет (Me=23 года). Среди умерших пациентов, независимо от возраста манифестации, возраста диагностики заболевания и проводимого патогенетического лечения 30-летний рубеж пережили лишь 4 пациента. У 7 умерших время появления первых симптомов заболевания, установления диагноза и смерти ограничивается одним годом.

По результатам вскрытия наиболее частыми причинами смерти были отек головного мозга и легких, ДВС-синдром, прогрессирующая печеночная недостаточность, осложнения цирроза печени, что совпадает с результатами наблюдений других авторов [4, 6].

Выводы

1. На фоне патогенетической терапии у большинства пациентов с БВК достигается положительная динамика клинических симптомов и лабораторных показателей (52,8% и 78,7%, соответственно).

2. В случаях дебюта заболевания с фульминантной печеночной недостаточностью или позднего установления диагноза продолжительность жизни пациентов резко сокращается.

Литература

1. Розина Т.П., Рахимова О.Ю., Лопаткина Т.Н. Клиническая характеристика, течение и прогноз абдоминальной формы болезни Вильсона-Коновалова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2005. – №6. – С. 68 – 74.
2. Brewer G.J., Askari F.K. Wilson's disease: clinical management and therapy // J. Hepatol. – 2005. – Vol. 42. – P. 13 – 21.
3. Brewer G.J., Terry C.A., Aisen A.M., Hill G.M. Worsening of neurologic syndrome in patients with Wilson's disease with initial penicilamine therapy // Arch. Neurol. – 1987. – Vol.44. – P. 490 – 493.
4. Czlonkowska A., Tarnacka B., Litwin T. et al. Wilson's disease – case of mortality in 164 patients during 1992 – 2003 observation period // Journal of Neurology. – 2005. – Vol. 252. – P. 698 – 703.
5. Emre S., Atillaoy E.O., Ozdemir S. et al. Orthotopic liver transplantation for Wilson's disease: a single-center experience // Transplantation. – 2001. – Vol. 72. – P. 1232 – 1236.
6. Roberts E.A., Schilsky M.L. A practice guideline on Wilson disease // Hepatology. – 2003. – Vol. 37. – P. 1475 – 1491.
7. Saito T. Presenting symptoms and natural history of Wilson's disease // Eur. J. Pediatr. – 1987. – Vol. 146. – P. 261 – 265.
8. Schilsky M.L., Scheinberg I.R., Sternlieb I. Prognosis of wilsonian chronic active hepatitis //Gastroenterology. – 1991. – Vol. 100. – P. 762 – 767.
9. Stremmel W., Meyerrose K.W., Niederau C. et al. Wilson disease: clinical presentation, treatment, and survival // Ann Intern.Med. – 1991. – Vol. 115. – P. 720 – 726.