

## ВНЕПЕЧЕНОЧНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ БОЛЕЗНИ ВИЛЬСОНА-КОНОВАЛОВА

О.А. Жигальцова<sup>1</sup>, Н.Н. Силивончик<sup>1</sup>, А.М. Жигальцов<sup>2</sup>, О.А. Юдина<sup>3</sup>,  
С.А. Лихачев<sup>4</sup>, И.В. Плешко<sup>4</sup><sup>1</sup> ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г. Минск<sup>2</sup> УО «Гродненский государственный медицинский университет», г. Гродно<sup>3</sup> УЗ «Городское патологоанатомическое бюро», г. Минск<sup>4</sup> РНПЦ Неврологии и нейрохирургии, г. Минск

*У 71 пациента при обследовании и у 7 умерших при вскрытии, страдавших болезнью Вильсона-Коновалова изучены внепеченочные проявления заболевания. Отмечен генерализованный характер поражения органов и систем и наиболее высокая частота неврологических симптомов, малых аномалий сердца, поражения почек, эндокринных расстройств.*

**Ключевые слова:** болезнь Вильсона-Коновалова, внепеченочные проявления.

Болезнь Вильсона-Коновалова – это мультисистемное заболевание с наибольшей частотой поражения печени и нервной системы.

Печень является основным депо меди. Депонирование меди в печени сопровождается активацией специфических клеточных механизмов и цитотоксическими эффектами [23]. Медь связывается с протеинами, особенно высокую тропность проявляет медь к белкам, содержащим SH-группы, накапливается в тканях и в течение длительного периода времени может не вызывать их повреждения. По мере насыщения печени, микроэлемент поступает в кровь, откладывается в головном мозге, роговице, в других органах и тканях, вызывая патологические изменения в них.

Токсические эффекты меди на ткани реализуются по многообразным механизмам. Токсической считается только медь в ионизированной форме, которая индуцирует образование свободных радикалов, окисление липидов и блокирует множество ферментативных процессов. Это может привести к серьезным повреждениям многих органов [11, 12].

В 1-5% случаев проявления заболевания начинается с висцеральных внепеченочных изменений [1, 7, 10, 13, 15]. Внепеченочные токсические эффекты «свободной» меди реализуются уже на стадии поступления её в кровь. Альтернативное действие ионов меди сопряжено с повреждением мембран эндотелиоцитов, нарушением проницаемости сосудов и расстройством микроциркуляции. Гистологически обнаруживается утолщение эндотелия, фиброз сосудистой стенки, эритростаз, плазмостаз, периваскулярный отек. На поверхности мембран эритроцитов формируются комплексы меди с белками, развивается острый внутрисосудистый гемолиз [4, 5, 20].

Цель исследования: выявить особенности внепеченочных поражений внутренних органов при болезни Вильсона-Коновалова.

#### Материалы и методы исследования

Изучено 78 случаев болезни Вильсона-Коновалова (38 мужчин и 40 женщин в возрасте от 17 до 63 лет, медиана возраста 30 лет), из них 7 – умерших, страдавших болезнью Вильсона-Коновалова. Длительность анамнеза заболевания варьировала от нескольких месяцев до 24 лет. Признаки поражения печени имелись у всех пациентов: у 26 – признаки цирроза печени, у 52 – признаки хронического гепатита. Манифестация заболевания признаками поражения печени имела место у 47 пациентов, неврологическими расстройствами – у 24 пациентов. Все больные получали базисное лечение пеницилламином

и/или цинка сульфатом. Продолжительность лечения составляла от 1 месяца до 24 лет.

#### Результаты и обсуждение

##### Поражение нервной системы

По данным M.L. Schilsky (2002), у 34% и 10% пациентов болезнь Вильсона-Коновалова начинается неврологическими и психическими нарушениями, соответственно. Характерны двигательные нарушения по типу экстрапирамидных расстройств, изменения интеллекта, психо-эмоциональные, поведенческие расстройства [22]. Их появление объясняется отложением меди в базальных ганглиях головного мозга и токсическим её влиянием. В таблице 1 представлен спектр психоневрологических симптомов, наблюдавшихся у обследованных пациентов.

**Таблица 1** – Неврологические и психические проявления болезни Вильсона-Коновалова

Симптомы	Количество пациентов, имевших неврологические симптомы, n = 71	
	абс.	(%)
Тремор	31	44
Нарушение походки и равновесия	21	30
Дизартрия, дисфония	19	27
Нарушение мелкой моторики	18	25
Слабость в конечностях	13	18
Нарушение координации движений	13	18
Мышечная дистония	13	18
Замедление и монотонность речи	10	14
Нарушение памяти	8	11
Дисфагия	7	10
Нарушение концентрации внимания	7	10
Снижение работоспособности	6	8
Головные боли	5	7
Судороги конечностей по типу крампи	5	7
Дистимия	5	7
Гиперсаливация	4	6
Затруднения в усвоении нового материала	3	4
Головокружение	3	4
Брадикардия	2	3
Мышечные контрактуры	2	3
Двоение	2	4
Бессонница	1	3
Психические расстройства	7	10

Как видно из таблицы 1, у большинства пациентов наблюдались двигательные расстройства. У всех 7-ми умерших при морфологическом исследовании секционного материала обнаружены отек и дислокация головного мозга.

### Поражение почек

Согласно литературным данным, поражение почек при болезни Вильсона-Коновалова не является редким симптомом. У 1% пациентов болезнь манифестирует признаками поражения почек [6, 17]. В исследовании О.Ю. Рахимовой (2003) у 56% пациентов с болезнью Вильсона-Коновалова выявлялись различные варианты поражения почек: синдром Фанкони (34%), интерстициальный нефрит (18%), хронический гломерулонефрит (6%), мочекаменная болезнь (3%) [6]. Поражение почек может развиваться на любой стадии болезни Вильсона-Коновалова. Механизмы поражения их окончательно не установлены. Считается, что медь откладывается преимущественно в проксимальных извитых канальцах, что приводит к повреждению их эпителия и базальной мембраны и к развитию проксимальной канальцевой дисфункции (синдром Фанкони), проявляющейся аминоацидурией, глюкозурией, гиперфосфатурией, гиперкальциурией, гиперурикозурией [6]. Следует иметь в виду нефротоксичность пенициллина, который может вызывать повреждение почек с развитием протеинурии, гематурии, вплоть до почечной недостаточности [6, 17].

Признаки проксимальной канальцевой дисфункции в нашем исследовании отмечались у 25% пациентов (у 18 из 71); у пятерых она проявлялась оксаллурией и у троих – сочетанием оксаллурии и фосфатурии. Сочетание умеренной протеинурии и лейкоцитурии наблюдалось у двух пациентов, протеинурии и микрогематурии – у четырех, также у четырех пациентов микрогематурия была изолированным проявлением мочевого синдрома.

У 16 из 53 пациентов (30%), получающих лечение пенициллинами, отмечался патологический мочевой осадок.

У пациентов с холестазом, независимо от его причины и от наличия/отсутствия обструкции желчевыводящих путей, наблюдается почечная канальцевая дисфункция с поражением проксимальных канальцев. Для таких пациентов характерны урикозурия, фосфатурия, глюкозурия, глобулинурия при нормальном уровне креатинина сыворотки крови [16, 21].

В настоящем исследовании из 21 пациента с холестазом у 10 (48%) имелись признаки проксимальной канальцевой дисфункции. Однако линейной зависимости оксаллурии, урикозурии, аминоацидурии от уровня билирубина сыворотки крови выявлено не было.

При ультразвуковом исследовании диффузные изменения паренхимы почек зарегистрированы у 4-х пациентов, также у 4-х пациентов были выявлены кисты почек. У 2-х пациентов были признаки хронического пиелонефрита, у 1-го – мочекаменной болезни с гидронефрозом, у 2-х – признаки нефроптоза, у 1-го – ангиомиолипомы.

При морфологическом исследовании секционного материала у 7 умерших пациентов, страдавших болезнью Вильсона-Коновалова, обнаруживались клубочки с пролиферацией мезангия и уменьшением мочевого пространства (в 6-ти из 7 случаев), очаговый некроз эпителия извитых канальцев, полнокровные сосуды микроциркуляторного русла интерстиция и круглоклеточная инфильтрация (в 4-х из 7 случаев). Склеротические изменения не были выражены. Отмечалась дистрофия эпителия извитых канальцев. В одном случае обнаружены геморрагические инфаркты. В одном случае секционной находкой стали коралловидные желтые камни в проксимальном отделе мочеточника.

### Сердечно-сосудистая система

Известно, что поражение сердца ассоциировано с

накоплением различных металлов: железа, свинца, кобальта. Относительно немного известно о влиянии перегрузки медью миокарда. В отдельных исследованиях показана высокая встречаемость гипертрофии левого желудочка при болезни Вильсона-Коновалова [18].

Всем пациентам с болезнью Вильсона-Коновалова проведено электрокардиографическое исследование сердца.

Нарушения сердечного ритма и проводимости широко распространены в общей популяции. При регистрации обычной электрокардиограммы аритмии сердца встречаются у 0,9% взрослого здорового населения [3]. По нашим данным, при электрокардиографическом исследовании у пациентов с болезнью Вильсона-Коновалова нарушения сердечного ритма зарегистрированы у 4-х пациентов (6%), нарушения проводимости – также у 4-х пациентов (6%), диффузные изменения миокарда – у 13 пациентов (18%).

Ультрасонографическое исследование сердца выполнено 19 пациентам с болезнью Вильсона-Коновалова. Результаты морфологических изменений сердца, выявленных при ультразвуковом исследовании, представлены в таблице 2.

**Таблица 2** – Морфологические изменения сердца у пациентов с болезнью Вильсона-Коновалова, выявленные при ультразвуковом исследовании

Характер изменений		Число случаев, n=19
Фиброз клапана	трикуспидального	7
	митрального	3
	аортального	1
Регургитация на клапане	митральном	9
	трикуспидальном	7
	аортальном	6
	легочной артерии	4
Дилатация камер		2
Нарушение сократительной способности миокарда		2

Следует отметить, что более чем у половины пациентов при ультразвуковом исследовании выявлены фиброзные изменения клапанов сердца (преимущественно трикуспидального). У всех пациентов с болезнью Вильсона-Коновалова обнаружены признаки регургитации на клапанах, причем в ряде случаев одновременно на 2-х или 3-х клапанах.

В общей популяции достаточно точных данных о распространенности синдрома соединительнотканной дисплазии сегодня не существует. Можно полагать, что частота выявления этого синдрома велика и во многом зависит от используемых методологических подходов и технической оснащенности. Наиболее распространенными соединительнотканными дисплазиями сердца являются пролапс митрального клапана (ПМК) и аномально расположенные хорды левого желудочка. В зависимости от метода обследования, используемых критериев и обследуемого контингента распространенность ПМК составляет от 1,8% до 38%, а аномально расположенные хорды левого желудочка выявляются у 8,27% и 17,1% обследованных (Трисветова Е.Л., Юдина О.А., 2006; Barlow J.R., 1992) [8, 9]. В то же время при патологоанатомическом исследовании частота выявления малых аномалий сердца составляет от 16,95% до 50% [8, 19].

По данным S.M. Factor et al. (1982), при аутопсии умерших пациентов с болезнью Вильсона-Коновалова (без сопутствующей артериальной гипертензии) выявлена гипертрофия миокарда в 5 из 9 случаев, аномалии аортального клапана – у 4-х, и аномалии митрального клапана у 7-ми из 9 пациентов [14].

Нами проведен анализ аномалий сердца у пациентов с болезнью Вильсона-Коновалова по данным аутопсии и прижизненных исследований (результаты приведены в таблице 3).

**Таблица 3** – Аномалии и варианты развития сердца, выявленные у пациентов в результате аутопсии и прижизненных исследований

Вариант аномалии	Число секционных случаев, n=7	Число пациентов, n=19
Клапан венечного синуса в виде нитчатых остатков	1	0
Открытое овальное окно	1	0
Расщепление папиллярных мышц левого желудочка	3	0
Аномально расположенные хорды в полостях желудочков сердца (левом/правом)	3/1	10/0
Пролапс митрального клапана	0	9
Аневризма синуса Вальсальвы	1	0

Таким образом, признаки малых аномалий сердца обнаружены у всех 19 пациентов, которым проведено ультразвуковое исследование. Малые аномалии сердца, выявленные у пациентов в нашем исследовании, представлены аномально расположенными хордами в левом желудочке и пролапсом митрального клапана. В одном случае при ультрасонографии обнаружена жидкость в полости перикарда.

Малые аномалии сердца при патоморфологическом исследовании секционного материала были представлены широким спектром отклонений и наблюдались у 6 из 7 умерших. Одиночные варианты малых аномалий сердца не встречались, наблюдались разнообразные их сочетания: аномально расположенные хорды правого и левого желудочков, расщепление папиллярных мышц левого желудочка, открытое овальное окно, неполное утробное папиллярных мышц левого желудочка, аневризма синуса Вальсальвы. Следует отметить, что обнаружение аномально расположенной хорды в правых отделах сердца встречается реже, чем в левых. Аномалии синуса Вальсальвы также относятся к числу редких малых аномалий сердца (таблица 3). В единичных случаях имелись и другие признаки недифференцированной соединительнотканной дисплазии (арахнодактилия – 2 случая из числа 71 обследованного пациента). В нашем исследовании связи концентрации меди в сыворотке крови и частоты малых аномалий сердца обнаружено не было, однако установлена обратная зависимость уровня церулоплазмина и частоты малых аномалий сердца.

Нами проведена оценка микро- и макроскопических изменений в сердце у 7 умерших пациентов с болезнью Вильсона-Коновалова при патологоанатомическом исследовании. Результаты секционных исследований были следующими: кровоизлияния в ткань сердца выявлены у 4-х умерших (в некоторых случаях кровоизлияния обнаруживались в области проводящей системы), диффузный мелкоочаговый кардиосклероз у 2-х, отек миокарда у 4-х умерших. В ряде случаев отмечались «дряблый» миокард (2 случая), инфильтрация миокарда полиморфноядерными клетками (2 случая), тромб в полости правого желудочка (1 случай), в единичных случаях выявлялись отложения пигмента зеленовато-коричневого цвета в эндокарде желудочков.

#### **Поражение других органов и систем**

Из других органов и систем наиболее частыми и значимыми были изменения в бронхолегочной, половой и эндокринной системах.

#### **Органы дыхания**

Изменения органов дыхания были представлены, главным образом, осложнениями поражения печени. У 9-ти пациентов с асцитом регистрировался гидроторакс одно- или двусторонний, также у одной пациентки с асцитом наблюдались застойные явления в малом круге кровообращения.

#### **Половая и эндокринная система**

Из 36 опрошенных пациенток 12 указывали на наличие менструальной дисфункции, одна – на гирсутизм в начале лечения пеницилламином. У одного пациента при осмотре выявлена гинекомастия слева, развившаяся через 6 месяцев после начала приема пеницилламина, у одной пациентки выявлена киста яичника. У 4-х пациентов обнаружены стрии: у 3-х – на коже живота после асцита и у одного на коже поясничной области (пациент страдает ожирением первой степени). Увеличение щитовидной железы выявлено у 4-х пациентов, в одном случае установлен аутоиммунный тиреоидит.

Изменения органов, выявленные при патологоанатомическом исследовании, представлены в таблице 4.

**Таблица 4** – Морфологические изменения различных органов при болезни Вильсона-Коновалова

Характер изменений	Число секционных случаев, n=7
Инфаркты легких	2
Тромбы в сосудах легких	5
Пневмония	6
Воспалительные изменения поджелудочной железы	2
Стеатонекрозы поджелудочной железы	3
Стеатонекрозы парапанкреатической клетчатки	1
Аутолиз поджелудочной железы	2
Признаки отложения меди в поджелудочной железе	2
Дистрофия надпочечников	3
Аутолиз мозгового вещества надпочечников	6
Признаки отложения меди в печени	5
Камни в желчном пузыре	3
Признаки отложения меди в селезенке	1
Варикозное расширение вен пищевода	6
Эрозии, язвы слизистой желудка и 12-перстной кишки	6
Признаки отложения меди в пищеводе, желудке, кишечнике	5

Как видно из таблицы 4, у большинства умерших наблюдались варикозное расширение вен пищевода, эрозии и язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, пневмония, тромбы в ветвях легочной артерии, признаки отложения меди в печени и желудочно-кишечном тракте.

На аутопсии в 50% случаев поджелудочная железа была со слабым междольковым склерозом и очаговой круглоклеточной инфильтрацией. В клетках коркового вещества надпочечников выявлены признаки мелкофокусной баллонной дистрофии, в большинстве случаев обнаружены явления аутолиза мозгового вещества надпочечников (у 6 из 7 умерших). Отличительными изменениями половых органов были: гипоплазия эндометрия по смешанному типу и кистозная атрезия фолликулов яичников (33%).

#### **Выводы**

1. Клинические и патоморфологические проявления болезни Вильсона-Коновалова имеют генерализованный характер.

2. Наиболее частыми внепеченочными проявлениями болезни Вильсона-Коновалова являются поражения нервной системы, почек и сердца.

3. Отложение меди в органах и системах не имеет патогномоничных специфических клинических проявлений и часто является патологоанатомической находкой.

#### Список использованной литературы

1. Биохимическая и молекулярно-генетическая диагностика болезни Коновалова-Вильсона / К.У. Вильчук [и др.] // Современные методы диагностики, лечения и профилактики заболеваний: сб. инструктив.-метод. док. / ГУ РНМБ. – Минск, 2008. – Вып. 9. – Т. 2. – С. 124 – 136.
2. Земцовский, Э.В. Соединительнотканые дисплазии сердца / Э.В. Земцовский. – СПб: ТОО «Политекс-Норд-Вест», 2000. – 115 с.
3. Руководство по кардиологии / Н.А. Манака [и др.]; под общ. ред. Н.А. Манака. – Мн.: Беларусь, 2003. – 624 с.
4. Надирова, К.Г. Болезнь Вильсона. Современные аспекты. Анализ клинического опыта / К.Г. Надирова, А.А. Аринова. – СПб.: Санкт-Петербургское медицинское издательство, 2001. – 128 с.
5. Подымова, С.Д. Болезни печени: (Руководство для врачей) / С.Д. Подымова. – М.: Медицина, 1984. – 480 с.
6. Рахимова, О.Ю. Нефролитиаз как первое клиническое проявление болезни Вильсона-Коновалова / О.Ю.Рахимова, Т.П. Розина, Т.М. Игнатова // Терапевтический архив. – 2003. – №6. – С. 60 – 62.
7. Розина, Т.П. Клиническая характеристика, течение и прогноз абдоминальной формы болезни Вильсона-Коновалова / Т.П. Розина, О.Ю. Рахимова, Т.Н. Лопаткина // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2005. – №6. – С. 68 – 74.
8. Трисветова, Е.Л. Анатомия малых аномалий сердца / Е.Л. Трисветова, О.А. Юдина. – Минск: ООО «Белпринт», 2006. – 104 с.
9. Barlow, J.R. Mitral valve billowing and prolapse – an overview / J.R. Barlow // Aust N Z J Med. – 1992. – Vol. 22, Suppl. 5. – P. 541 – 549.
10. Brewer, G.J. Wilson's disease: clinical management and therapy / G.J. Brewer, F.K. Askari // J. Hepatol. – 2005. – Vol. 42. – P. 13 – 21.
11. Britton, R.S. Metal-induced hepatotoxicity / R.S. Britton // Semin. Liver Dis. – 1996. – Vol. 16. – P. 3 – 12.
12. Cox, D.W. Disorders of copper transport / D.W. Cox // Br. Med. Bull. – 1999. – Vol. 55 (3). – P. 544 – 555.
13. Emre, S. Orthotopic liver transplantation for Wilson's disease: a single-center experience / S. Emre [et al.] // Transplantation. – 2001. – Vol. 72. – P. 1232 – 1236.
14. Factor, S.M. The cardiomyopathy of Wilson's disease: myocardial alterations in nine cases / S.M. Factor [et al.] // Virchow's Arch A. Pathol. Anat. – 1982. – Vol. 397. – P. 301.
15. Ferency, P. Regional distribution of mutations of the ATP7B gene in patients with Wilson disease: impact on genetic testing / P. Ferency // Hum. Genet. – 2006. – Vol. 120. – P. 151 – 159.
16. Gflatt, T. An increased familial frequency of gall stones / T. Gflatt [et al.] // Gastroenterology. – 1983. – Vol. 84. – P. 242 – 246.
17. Gollan, Y.L. Wilson disease in 1998: genetic, diagnostic and therapeutic aspects / Y.L. Gollan, T.J. Gollan // J. Hepatol. – 1998. – Vol. 28. – P. 28 – 36.
18. Kuan, P. Cardiac Wilson's disease / P. Kuan // Chest. – 1987. – Vol. 91. – P. 579.
19. Luetmer, P.H. Incidence and distribution of left ventricular false tendons: on autopsy study of 483 normal human hearts / P.H. Luetmer [et al.] // J. Amer. Coll. Cardiol. – 1986. – Vol. 8. – P. 179 – 183.
20. Roberts, E.A. A practice guideline on Wilson disease / E.A. Roberts, M.L. Schilsky // Hepatology. – 2003. – Vol. 37. – P. 1475 – 1491.
21. Rosenfield, N. Cholelithiasis and Wilson's disease / N. Rosenfield [et al.] // Pediatr. – 1978. – Vol. 92. – P. 210 – 213.
22. Schilsky, M.L. Diagnosis and treatment of Wilson's disease / M.L. Schilsky // Pediatr. Transpl. – 2002. – Vol. 6. – P. 15 – 19.
23. Steindl, P. Wilson's disease in patients with liver disease: a diagnostic challenge / P. Steindl [et al.] // Gastroenterology. – 1997. – Vol. 113. – P. 212 – 218.

## Extrahepatic manifestations of Wilsons disease

O.A. Zhyhaltsova<sup>1</sup>, N.N. Silivonchik<sup>1</sup>, A.M. Zhihaltsov<sup>2</sup>, O.A. Udina<sup>3</sup>,  
S.A. Likhachev<sup>4</sup>, I.V. Pleshko<sup>4</sup>

<sup>1</sup> SEE «Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education», Minsk

<sup>2</sup> EE «Grodno State Medical University», Grodno

<sup>3</sup> HI «Municipal Pathological Anatomy Bureau», Minsk

<sup>4</sup> The Republican Scientific and Practical Center for Neurology and Neurosurgery, Minsk

*Extrahepatic manifestations of Wilson's disease were investigated in 71 patients during examination and in 7 section cases. Generalized character of the affected organs and systems and higher frequency of neurological symptoms, small heart abnormalities and endocrinal disturbances were revealed.*

**Key words:** Wilson's disease, extrahepatic manifestations

Поступила 25.04.2012