

УДК 616.831-036.12-071-08

И. К. Волошин-Гапонов, П. В. Волошин
**КОМОРБИДНОСТЬ И ТАКТИКА ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ
 С ГЕПАТОЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ДИСТРОФИЕЙ**

И. К. Волошин-Гапонов, П. В. Волошин
Коморбідність і тактика діагностики та лікування хворих на гепатоцеребральну дистрофію

I. K. Voloshyn-Gaponov, P. V. Voloshyn
Comorbidity and tactics and treatment of patients with hepatocerebral dystrophy

Предлагаемая статья посвящена роли коморбидности в развитии и течении гепатоцеребральной дистрофии (ГЦД). Учитывая большой клинический и патогенетический полиморфизм у больных с ГЦД, есть основания рассмотреть это заболевание с позиций коморбидности. Прежде всего, это транссиндромальная коморбидность в связи с наличием у больных абдоминального (печеночного или почечного) и церебрального (неврологического или психического) патогенетически связанных между собой синдромов.

Также мы отметили, что при этом заболевании может быть и транснозологическая коморбидность, обусловленная тем, что у этих больных развивается нейродегенеративный процесс, приводящий к развитию различной сосудистой патологии в связи с развитием синдрома раннего сосудистого старения.

Показано, что наличие у пациентов с болезнью Вильсона — Коновалова коморбидности следует учитывать и при выборе алгоритма диагностики и схемы лечения синдроматики заболевания, что в свою очередь позволит добиться не только увеличения длительности, но и улучшения качества жизни.

Ключевые слова: гепатоцеребральная дистрофия, коморбидность, диагностика, лечение

Запропонована стаття присвячена ролі коморбідності в розвитку і перебігу гепатоцеребральної дистрофії (ГЦД). З огляду на великий клінічний і патогенетичний поліморфізм у хворих з ГЦД, є підстави розглянути це захворювання з позицій коморбідності. Перш за все, це транссиндромальна коморбідність в зв'язку з наявністю у хворих абдоминального (печінкового або ниркового) і церебрального (неврологічного або психічного) патогенетично пов'язаних між собою синдромів.

Також ми відзначали, що при цьому захворюванні може бути і транснозологічна коморбідність, зумовлена тим, що у цих хворих розвивається нейродегенеративний процес, що призводить до розвитку різної судинної патології в зв'язку з розвитком синдрому раннього судинного старіння.

Показано, що наявність у пацієнтів з хворобою Вільсона — Коновалова коморбідності слід брати до уваги і при виборі алгоритму діагностики та схеми лікування синдроматики захворювання, що передусім дозволить домогтися не тільки збільшення тривалості, але і поліпшення якості життя.

Ключові слова: гепатоцеребральна дистрофія, коморбідність, діагностика, лікування

This article is devoted to the role of comorbidity in the development and course of hepatocerebral dystrophy (GCD). Given the large clinical and pathogenetic polymorphism in patients with HCD, there is reason to consider this disease from the standpoint of comorbidity. First of all, this is transsyndromic comorbidity, due to coexistence in patients with abdominal (hepatic or renal) and cerebral (neurological or mental) pathogenetically related syndromes.

Also, we noted that this disease can also have transnosological comorbidity, due to the fact that these patients develop a neurodegenerative process, leading to the development of various vascular pathologies, due to the development of the syndrome of early vascular aging.

It was shown that the presence of comorbidity in patients with Wilson's disease should be taken into account when choosing a diagnostic algorithm and treatment for the syndrome of the disease, which in turn will make it possible to achieve not only an increase in duration, but also an improvement in the quality of life.

Key words: hepatocerebral dystrophy, comorbidity, diagnosis, treatment

Начиная с Гиппократы, классики медицины — М. Я. Мудров, Н. И. Пирогов, А. А. Богомолец и другие были убеждены в том, что лечить необходимо не болезнь, а больного. При таком подходе часть врачей недостаточно внимания обращали на основное нозологическое заболевание. В 60-е годы XX века некоторые врачи считали своим долгом и правом добавлять или убавлять в рецептуру микстуры Павлова тот или иной ингредиент и называть ее своим именем.

Прогресс науки привел к появлению новых дорогостоящих лечебных и диагностических процедур и лекарственных препаратов. В связи с этим возникла необходимость в создании информационной системы, которая бы достоверно давала оценку эффективности, безопасности и стоимости медицинских вмешательств.

Наиболее достоверными и доказательными являются результаты качественных клинических исследований, проведенных в соответствии со строгой стандартной методологией. Были разработаны принципы стандартного лечения того или иного заболевания.

Однако практика показала, что при принятии клинических решений принципы доказательной медицины должны сочетаться с опытом врача и индивидуальными особенностями больного. Таким образом, стандарты лечения должны быть персонализированы.

К необходимости перехода на стандартное персонализированное лечение больных привело и развивающееся в настоящее время учение о коморбидности заболеваний.

Коморбидность (*лат.* «со» — вместе + «*morbus*» — болезнь) — наличие нескольких заболеваний, связанных между собой единым патогенетическим механизмом. Понятие коморбидности предложил в 1970 году американский врач А. R. Feinstein [6].

Некоторые авторы противопоставляют друг другу понятия коморбидности и мультиморбидности, определяя первую как множественное наличие заболеваний, связанных единым патогенетическим механизмом, а вторую — как наличие множественных заболеваний, но не связанных между собой патогенетическими механизмами [7]. Другие же не делают акцента на единстве или разнице их патогенеза [4, 5].

Н. С. Kraemer и Van den Akker определяют коморбидность как сочетание у одного больного двух и более хронических заболеваний, патогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени, вне зависимости от активности каждого из них [7, 8].

Причинами коморбидности могут быть анатомическая близость пораженных болезнью органов, единый патогенетический механизм нескольких болезней, системные метаболические изменения, временная причинно-следственная связь, генетическая предрасположенность, одна болезнь — как осложнение другой [5, 10, 11].

Некоторые авторы предлагают коморбидность делить не только по нозологическому, но и по синдромальному принципу. Это позволяет понять, что коморбидность может быть связана как с единой причиной, так и с единичными механизмами патогенеза этих состояний [10].

Большой клинический и патогенетический полиморфизм у больных с гепатоцеребральной дистрофией дает основания для рассмотрения этого заболевания с позиций коморбидности.

В последнее время внимание терапевтов и неврологов все больше привлекают различные аспекты гепатоцеребральной дистрофии (болезни Вильсона — Коновалова). Это обусловлено, прежде всего, трудностью диагностирования, а следовательно — поздней диагностикой заболевания, что приводит к несвоевременной и недостаточно патогенетически обоснованной терапии, к ранней инвалидизации, а часто — и к гибели этих больных в молодом возрасте [3, 12].

Болезнь Вильсона — Коновалова (БВК) — тяжелое, хроническое прогрессирующее заболевание с генетически обусловленным нарушением метаболизма меди [9].

Печень является центральным регулятором гомеостаза меди, в ней осуществляется хранение и экскреция металла. Лизис перегруженных медью гепатоцитов приводит к повышению уровня свободной токсической меди в сыворотке крови, что приводит к накоплению меди в структурах головного мозга и других органах-мишенях. В связи с этим преневрологическая (печеночная) активная стадия заболевания переходит в активную неврологическую стадию [1].

Как показали наши исследования, у пациентов с БВК накапливающаяся в организме свободная токсическая медь запускает нейродегенеративный процесс, который в дальнейшем может поддерживаться за счет других эндо- и экзогенных факторов, а также гемодинамическими и иммунными нарушениями.

В подтверждение сказанного могут служить следующие два клинических случая.

Двадцатилетняя **больная П.** поступила в клинику Института с диагнозом: состояние после ортотопической трансплантации печени, в связи с прогрессирующей печеночной недостаточностью у больной с БВК. Проведенное в клинике комплексное обследование показало, что все показатели функционального состояния печени (АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ) у больной после операции пришли к норме. На уровне верхней границы нормы у больной были как показатель церулоплазмينا, так и показатель содержания меди в сыворотке крови.

Однако нейровизуализация показала наличие у больной наружно-внутренней гидроцефалии, вызванной диффузным нейродегенеративным процессом как белого, так и серого ве-

щества головного мозга. Клинически отмечалось нарушение речи, глотания и статики.

Несмотря на проводимую хелатную медь-элиминирующую терапию, продолжали нарастать явления бульбарного синдрома, с выраженным нарушением акта глотания и больная через год в домашних условиях погибла.

О роли сосудисто-гемодинамического фактора может говорить следующий клинический пример.

Больная Н., поступила в клинику Института, где на основании классических симптомов — снижение содержания церулоплазмينا в сыворотке крови, повышенная суточная экскреция меди с мочой и наличие колец Кайзера — Флейшера — был поставлен диагноз: болезнь Вильсона — Коновалова. До этого больная лечилась с диагнозами: инфекционно-аллергический энцефалит, эпилепсия, органическое биполярное расстройство и др. Больной была назначена хелатная медь-элиминирующая терапия. Через три года больная в эпистатусе поступает в клинику скорой и неотложной помощи и через 2 дня погибает. На секции обнаружена аневризма левой средней мозговой артерии с прорывом крови в субарахноидальное пространство и желудочковую систему мозга. Мелкоузловой цирроз печени.

На наш взгляд, это не случайная микст-патология, а результат развития дегенеративного процесса, обусловленного гепатоцеребральной дегенерацией. Ведь проведенное ранее нами комплексное исследование показало, что у больных БВК имеются как структурные, так и функциональные нарушения в системе обеспечения церебральной гемодинамики. У этих больных развивается синдром раннего сосудистого старения [2].

Таким образом, как видно из приведенных данных, болезнь Вильсона — Коновалова может быть отнесена к различным коморбидным состояниям. Прежде всего это транссиндромальная коморбидность, в связи с наличием у больных абдоминального (печеночного или почечного) и церебрального (неврологического или психического) патогенетически связанных между собой синдромов.

При этом заболевании может быть и транснозологическая коморбидность, обусловленная тем, что у этих больных развивается нейродегенеративный процесс, приводящий к развитию различной сосудистой патологии, в связи с развитием синдрома раннего сосудистого старения.

Активность функционального (клинического) или патоморфологического проявления этих синдромов чаще всего не однозначна. При абдоминальной форме более чем у 70 % больных отмечаются гепатомегалии, спленомегалии, отечно-асцитический синдром, боли в животе и значительные изменения таких показателей функционального состояния печени как АЛТ, АСТ, ГГТ. В то время как со стороны головного мозга больные жалоб не предъявляют, и даже кольца Кайзера — Флейшера выявляются не более чем у 20 % больных.

При активной церебральной форме, наоборот, больные, как правило, абдоминальных жалоб не предъявляют. И несмотря на то, что около 90 % этих больных имеют различной степени выраженности структурные изменения печени, биохимические и функциональные показатели печени находятся на верхней границе нормы. Таким образом, у этих больных отмечается картина лишь малой и умеренной активности патологического процесса в печени.

К сожалению, такое явление приводит к тому, что в существующей практике наиболее распространенной ошибкой является лечение только профильного, в настоящее время наиболее активно проявляющегося заболевания.

Таким образом, наличие у пациентов с болезнью Вильсона — Коновалова коморбидности следует учитывать при выборе алгоритма диагностики и схемы лечения синдрома заболевания. У всех больных необходимо уточнять степень функциональных нарушений и морфологического статуса всех вовлеченных в патологический процесс органов и систем. Коморбидность требует комплексного лечения всех вовлеченных в процесс органов, а это одновременное лечение требует строгого учета сочетаемости и стоимости препаратов.

Прогноз коморбидных заболеваний во многом связан с особенностями поведения самого пациента, его комплаентностью и может быть в значительной степени скорректирован врачом. Это позволит добиться не только увеличения длительности, но и улучшения качества жизни.

Список литературы

1. Волошин-Гапонов И. К. Состояние печени у больных с церебральными формами болезни Вильсона — Коновалова // Украинский медицинский часопис. 2013. № 4 (96). С. 158—161.
2. Волошин-Гапонов И. К., Линская А. В. Вклад нарушений гемодинамики головного мозга в формирование клинической картины неврологической стадии болезни Вильсона — Коновалова // Международный неврологический журнал. 2013. № 7 (61). С. 11—16.
3. Волошин-Гапонов И. К. Клиника церебральных нарушений у больных при гепатоцеребральной дегенерации // Там же. 2014. № 2 (64). С. 18—24.
4. Губанова Г. В., Беляева Ю. Н., Шеметова Г. Н. Коморбидный пациент: этапы формирования, факторы риска и тактика ведения // Современные проблемы науки и образования: Электронный научный журнал. 2015. № 6. URL : <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id = 23986>.
5. Чуприна Г. М. Розсіяний склероз: клініко-патогенетичні характеристики та терапевтичні підходи з урахуванням коморбідності : автореф. дис. на здобуття наукового ступеня д-ра медичних наук : спец. 14.01.15 — Нервові хвороби ; Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України. К. : Вид-во «Науковий світ», 2017. 39 с.
6. Feinstein A. R. Pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease // Journal Chronic Disease. 1970; 23(7): 455—468. PMID: 26309916.
7. Kraemer H. C. Statistical issues in assessing comorbidity // Stat Med. 1995; 14: 721—723. URL: <https://doi.org/10.1002/sim.4780140803>.
8. Van den Akker M., Buntinx F., Roos S., Knottnerus J. A. Comorbidity or multimorbidity: what's in a name? A review of the literature // Eur J Gen Pract. 1996; 2(2): 65—70. PMID: 7644854.
9. Roberts E. A., Schilsky M. L. Diagnosis and treatment of Wilson's disease: an update // Hepatology. 2008 Jun; 47(6): 2089—2111. DOI: 10.1002/hep.22261.
10. Comorbidity and repeat admission to hospital for adverse drug reactions in older adults: retrospective cohort study / Zhang M., Holman C. D., Price S. D. [et al.] // BMJ. 2009; 338: a2752. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.a2752>.
11. Effects of noncardiovascular comorbidities on antihypertensive use in elderly hypertensives / Wang P. S., Avorn J., Brookhart M. A. [et al.] // Hypertension. 2005; 46(2): 273—279. DOI: 10.1161/01.HYP.0000172753.96583.e1.
12. Розина Т. П. Клиническая характеристика, течение и прогноз абдоминальной формы болезни Вильсона — Коновалова : дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук : спец. 14.00.05 — Внутренние болезни / Розина Тэона Павловна ; ГОУВПО «Московская медицинская академия». М., 2005. 116 с.: ил.

Надійшла до редакції 19.03.2019 р.

ВОЛОШИН-ГАПОНОВ Иван Константинович, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела нейрорепсихоники Государственного учреждения «Институт неврологии, психиатрии и наркологии Национальной академии медицинских наук Украины» (ГУ «ИНПН НАМН Украины»), профессор кафедры клинической неврологии, психиатрии и наркологии Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина, г. Харьков, Украина; e-mail: voloshingaponov.ivan@gmail.com

ВОЛОШИН Петр Власович, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отдела сосудистой патологии головного мозга и реабилитации ГУ «ИНПН НАМН Украины», г. Харьков, Украина

VOLOSHYN-GAPONOV Ivan, Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher of the Department of neuropsychocybernetics of State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" ("INPN of the NAMS of Ukraine" SI), Professor at the Department of clinical neurology, psychiatry and narcology of V. N. Karazin's Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: voloshingaponov.ivan@gmail.com

VOLOSHYN Petro, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head Researcher of the Department of Vessels Pathology of Brain and rehabilitation of the "INPN of the NAMS of Ukraine" SI, Kharkiv, Ukraine