

УДК 616.8-056.7-071-08

І. К. Волошин-Гапонов, Н. П. Волошина
СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ВИЛЬСОНА — КОНОВАЛОВА

І. К. Волошин-Гапонов, Н. П. Волошина
Випадки із практики лікування пацієнтів з хворобою Вільсона — Коновалова

I. K. Voloshyn-Gaponov, N. P. Voloshyna
Cases from the practice of treating patients with Wilson's disease

Болезнь Вильсона — Коновалова — относительно редкое, генетически обусловленное, с аутосомно-рецессивным типом наследования. В основе развития заболевания лежит нарушение метаболизма меди с избыточным накоплением ее в печени и головном мозге.

Клинически — это хроническое, прогрессирующее заболевание с большим разнообразием соматических и неврологических проявлений в молодом возрасте.

Выраженный клинический полиморфизм этого заболевания значительно затрудняет своевременную постановку диагноза, которая часто затягивается на несколько лет, в то время как только ранняя диагностика позволяет проводить эффективную терапию.

Ключевые слова: болезнь Вильсона — Коновалова, клиника, лечение

Хвороба Вільсона — Коновалова — відносно рідкісне, генетично зумовлене, з аутосомно-рецесивним типом успадкування. В основі розвитку захворювання лежить порушення метаболізму міді з надлишковим накопленням її в печінці і головному мозку.

Клінічно — це хронічне, прогресуюче захворювання з великою різноманітністю соматичних і неврологічних проявів у молодому віці.

Виразений клінічний поліморфізм цього захворювання значно ускладнює своєчасне встановлення діагнозу, яке часто затягується на кілька років, тоді як тільки рання діагностика дозволяє проводити ефективну терапію.

Ключові слова: хвороба Вільсона — Коновалова, клініка, лікування

Wilson's disease is a relatively rare, genetically determined autosomal-recessive disease. The base of the formation of the disease is impairments of metabolism of copper with its excessive accumulation in liver and brain.

From the clinical point of view, this is a chronic progressing disease with a great diversity of somatic and neurological manifestations in young age.

A prominent clinical polymorphism of this disease makes significantly difficult its timely diagnosis, which often takes several years. Along with this, only an early diagnosis enables an effective therapy

Key words: Wilson's disease, clinical features, treatment

В последние годы обсуждается вопрос о показаниях и противопоказаниях применения такого радикального метода лечения болезни Вильсона — Коновалова (БВК) как пересадка печени. Schilsky M. L. et al. (1994) и Egthesad B. et al. (1999), Готье и др. (1995, 2003) считают, что ортотопическая трансплантация печени показана больным БВК, если у них имеется острая или прогрессирующая печеночная недостаточность, не поддающиеся консервативному лечению [2, 3, 8, 15]. Такого же мнения придерживаются и Kassam N. et al. (1998), Emre S. et al. (2001), Четкина Т. С. (2011) и Guillard O. et al. (2014) [6, 9, 10, 12].

В работах Vax R. T. et al. (1998), Egthesad B. et al. (1999) и Sorbello O. et al. (2011) пересадка печени рекомендуется и больным БВК, у которых отсутствует печеночная недостаточность, но не эффективна медикаментозная терапия психоневрологических проявлений болезни. Свои рекомендации они обосновывают тем, что у больных после пересадки печени отмечается улучшение психоневрологического статуса. Однако в работах не приведены катамнез этих больных, не указано, сколько месяцев или лет они прожили после пересадки печени и каково дальнейшее качество жизни этих больных [7, 8, 16].

Ноогенгад Т. У. (2006) вообще считает, что хотя пересадка печени может быть необходима и может спасти жизнь некоторым пациентам с декомпенсированной болезнью печени, пересадка печени является неадекватным методом лечения отравления медью при болезни Вильсона [11].

Приводим собственный клинический пример оперативного лечения БВК.

Больная П., 1992 года рождения, находилась на стационарном обследовании и лечении в ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины» в отделе-

нии нейроинфекций и рассеянного склероза с 10.10.2012 по 26.10.2012 г. и повторно — с 20.02.2013 по 20.03.2013 г.

Больная поступила с диагнозом состояния после ортотопической трансплантации печени, спленомегалия и болезнь Вильсона — Коновалова под вопросом.

При поступлении жаловалась на выраженное нарушение речи по типу анартрии, выраженное поперхивание при еде как твердой, так и жидкой пищи, скованность во всем теле, ограничение движений, шаткость при ходьбе, дрожание туловища и конечностей, частые болезненные судороги в конечностях, общую слабость, нарушение сна, снижение памяти, раздражительность и эмоциональную лабильность.

Считает себя больной с мая 2009 года, когда появились боли в брюшной полости и начал увеличиваться живот. Обратилась за медицинской помощью в Институт хирургии и трансплантологии НАМН Украины им. Шалимова, где был поставлен диагноз: цирроз печени, отечно-асцитический синдром и болезнь Вильсона — Коновалова под вопросом.

Проводимое по месту жительства консервативное лечение эффекта не дало и состояние продолжало ухудшаться. В связи с этим 25.07.2012 года была проведена в Центре хирургии и трансплантологии г. Минска ортотопическая трансплантация печени. После проведенной операции у больной резко усилилось неврологическое проявление болезни, и больная была направлена в наш институт.

В неврологическом статусе: атрофия и фибриллярное подергивание мышц языка, тонус мышц конечностей повышен по пластическому типу, шаткость при ходьбе, частые болезненные судороги в конечностях, грубые тонические сокращения мышц лица и туловища, выраженная атаксия.

Ультразвуковое и компьютерно-томографическое (КТ) исследования брюшной полости показали состояние после трансплантации печени с повышением жесткости ее паренхимы и резкое увеличение селезенки.

На КТ головного мозга очаговых изменений в веществе головного мозга не выявлено. Желудочковая система расширена, симметрична. Конвекситальные субарахноидальные

пространства расширены за счет субатрофических изменений коры. То есть, имеется наружно-внутренняя гидроцефалия, вызванная диффузным нейродегенеративным процессом как белого, так и серого веществ головного мозга.

Таким образом, анализируя анамнестические, клинические и лабораторные данные, есть все основания говорить о смешанной абдоминально-церебральной форме БВК у нашей больной.

Лабораторно-биохимические исследования показали, что такие показатели функционального состояния печени как аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартат-аминотрансфераза (АСТ), и гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ) у нашей больной после операции пришли к норме.

Одной из ведущих составляющих диагностики БВК является белок церулоплазмин, синтезируемый в печени и дефицит которого патогномичен для данного заболевания. Уровень этого белка в сыворотке крови нашей больной находился почти на уровне нормы (19 мг/дл, норма — выше 20 мг/дл).

На верхней границе нормы у нашей больной находились и показатели содержания меди в сыворотке крови (28,7 мкмоль/л при норме 13,4—24,4 мкмоль/л).

Важным диагностическим тестом БВК являются кольца Кайзера — Флейшера, которые представляют собой отложения меди в десцеметовой мембране роговой оболочки глаза. У нашей больной мы этих колец не выявили. Однако, у больных, особенно с абдоминальной формой, они могут отсутствовать почти у половины больных [13].

Началом заболевания у нее было fulminantное течение вильсоновского цирроза печени. В связи с чем ей была произведена ортотопическая трансплантация трупной печени. В послеоперационный период состояние больной несколько улучшилось, так как ушли клинические проявления цирроза печени, а осталась лишь спленомегалия. Однако вскоре обострился процесс со стороны головного мозга и началось развитие преимущественно дрожательного-ригидной формы БВК с выраженными акинетико-ригидным, брадикинетическим, бульбарным и депрессивным синдромами.

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.

Следует отметить, что наша больная была из наследственноотягощенной по патологии печени семьи. Ее старшему брату был поставлен диагноз: криптогенный цирроз печени. В 2005 году ему была проведена трансплантация печени от двоюродного брата. На момент наблюдения нашей больной (2013 г.) ее брат был практически здоров и к нам не обращался.

Как видно из приведенного клинического случая, при БВК нейродегенеративный процесс, запущенный токсическим воздействием свободной, не нейтрализованной церулоплазмином печени медью, в дальнейшем, несмотря на нормализацию функции печени (после трансплантации), может и дальше развиваться уже за счет других факторов, в том числе и за счет сосудисто-гемодинамических нарушений.

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

Больная Н., с 35 летнего возраста, страдала БВК. До поступления в наш институт лечилась в лечебных учреждениях с различными диагнозами: инфекционно-аллергический

энцефалит, эпилепсия, органическое биполярное расстройство. С 2010 года наблюдалась и лечилась в нашем институте, где на основании классических симптомов: снижения содержания церулоплазмина в сыворотке крови, повышенной суточной экскреции меди с мочой и наличии колец Кайзера — Флейшера, был поставлен диагноз: болезнь Вильсона — Коновалова.

Через три года в журнале: «Медицина неотложных состояний» появилась дискуссионная статья Савицкой И. Б. с соавторами: «Острое нарушение мозгового кровообращения у больных с гепатоцеребральной дистрофией (болезнь Вильсона — Коновалова): микст-патология или результат развития нейродегенерации?» [5].

В статье сообщается, что в приемное отделение ХГКБСНМП была доставлена эта больная после судорожного генерализованного приступа. Вскоре больная вошла в коматозное состояние и, несмотря на комплекс неотложных лечебных мероприятий, умерла через 48 часов.

На основании клиники и МРТ-данных ей был поставлен диагноз: Геморрагический инсульт в левой гемисфере головного мозга из аневризмы левой средней мозговой артерии с прорывом крови в желудочковую систему мозга.

На секции обнаружена аневризма левой средней мозговой артерии, размерами 2 см с прорывом крови в субарханоидальное пространство и желудочковую систему мозга. Мелкоузловой цирроз печени.

На наш взгляд, авторы обоснованно связывают формирование аневризмы головного мозга у этой больной с нейродегенерацией, обусловленной болезнью Вильсона — Коновалова.

Проведенное нами на большом материале комплексное исследование различных параметров и факторов, влияющих на состояние мозгового кровообращения, 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.

Таким образом, как показывают эти два клинических случая, пациенты с БВК должны пожизненно наблюдаться у врачей и, в зависимости от динамики клинической картины и данных лабораторных исследований, кроме специфической терапии хелаторами, не реже чем 1—2 раза в год проводить курс лечения нейропротекторами, гепатопротекторами и вазоактивными препаратами. Ибо только стабилизация медьдепонирующего баланса не может решить проблему лечения и реабилитации этих больных.

Трансплантация печени при неврологических формах БВК показана только тем больным, у которых развивается острая или прогрессирующая печеночная недостаточность, и которая не поддается консервативному лечению.

Список литературы

1. Волошин-Гапонов И. К. Эпидемиологические и клинико-неврологические аспекты болезни Вильсона — Коновалова // Украинский медицинский часопис. 2012. № 6 (92). С. 72—75.
2. Ортотопическая трансплантация печени при болезни Вильсона — Коновалова / С. В. Готье, А. К. Ерамышанцев, О. М. Цырульникова [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии. 1995. № 92. С. 89—92.
3. Одномоментная трансплантация печени и почек / С. В. Готье, М. М. Каабак, О. М. Цырульникова [и др.] // Актуальные вопросы донорства и трансплантации органов. М., 2003. С. 35—36.
4. Значение аллельных вариантов генов системы свертывания крови и тромбоцитарных рецепторов в развитии болезни

Вильсона — Коновалова / Розина Т. П., Фастовец С. В., Старостина Е. Е. [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018. № 28 (2). С. 50—55.

5. Острое нарушение мозгового кровообращения у больных с гепатocereбральной дистрофией (болезнь Вильсона — Коновалова): микст-патология или результат развития нейродегенерации / Савицкая И. Б., Л. В., Ивлева В. И., Григорьев А. Ю. [и др.] // Медицина неотложных состояний. 2013. 5 (52). С. 139—142.

6. Четкина, Т. С. Болезнь Вильсона у детей: диагностика, течение и прогноз : дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук. Москва, 2011.

7. Bax R.T. Cerebral manifestation of Wilson's disease successfully treated with liver transplantation // Neurology. 1998. Vol. 51. P. 863—865.

8. Liver transplantation for Wilson's disease: a single-center experience / Eghtesad B., Nezakatgoo N., Geraci L. C. [et al.] // Liver Transpl. 1999. P. 136—139.

9. Orthotopic liver transplantation for Wilson's disease: A single centre experience / Emre S. Atillasoy E. O., Ozdemir S. [et al.] // Transplantation. 2001. Vol. 72. P. 1232—6.

10. Long term results of liver transplantation for Wilson's disease: experience in France / Guillaud O., Dumortier J., Sobesky R. [et al.] // J Hepatol. 2014. Vol. 60 (3). P. 79—89.

11. Hoogenraad, T. U. Paradigm shift in treatment of Wilson's disease: zinc therapy now treatment of choice // Brain Dev. 2006. Vol. 28. P. 141—146.

12. Kassam N., Witt N., Kneteman N., Bain V. G. Liver transplantation for neuropsychiatric Wilson disease // Can J Gastroenterol. 1998. Vol. 12 (1). P. 65—8.

13. Merle U., Schaefer M., Ferenci P., Stremmel W. Clinical presentation, diagnosis and long-term outcome of Wilson's disease: a cohort study // Gut. 2007. Vol. 56. P. 115—20.

14. Rodriguez-Castro K. I., Hevia-Urrutia F. J., Sturniolo G. C. Wilson's disease: A review of what we have learned // World J Hepatol. 2015. 7 (29). P. 2859—70.

15. Schilsky M. L., Scheinberg I. H., Sternlieb I. Liver transplantation for Wilson's disease: indications and outcome // Hepatology. 1994. Vol. 19. P. 583—587.

16. Resolved psychosis after liver transplantation in a patient with Wilson's disease / Sorbello O., Riccio D., Sini M. [et al.] // Case Report. Clin Pract Epidemiol Ment Health. 2011. Vol. 7. P. 182—4.

Надійшла до редакції 27.04.2018 р.

ВОЛОШИН-ГАПОНОВ Иван Константинович, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела нейропсихокрибернетики 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

ВОЛОШИНА Наталья Петровна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела нейроинфекций и рассеянного склероза ГУ «ИНПН НАМН Украины», г. Харьков, Украина; e-mail: proapril@ukr.net.

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

VOLOSHYNA Nataliya, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Department of Neuroinfections and Multiple Sclerosis of the "INPN of the NAMS of Ukraine" SI, Kharkiv, Ukraine; e-mail: proapril@ukr.net