

БОЛЕЗНЬ ВИЛЬСОНА–КОНОВАЛОВА: ОСОБЕННОСТИ ДЕБЮТА И ДИАГНОСТИКИ

О.А. Жигальцова¹, Н.Н. Силивончик¹, С.А. Лихачев², Е.И. Адаменко³, В.И. Адамович⁴,
Д.Д. Афанасьева⁴, В.В. Валувич⁵, И.В. Гайсенюк⁶, Ю.В. Горгун¹, И.А. Дергачева⁷,
А.М. Жигальцов⁸, Е.Г. Малаева⁹, Т.В. Малая¹⁰, Н.В. Медведник¹¹, И.В. Плешко²,
Е.А. Придыбайло¹², Г.Д. Ситник², А.Г. Сосновский¹³, В.Р. Тимашова¹⁴, Н.Х. Тишко¹⁵,
В.М. Цыркунов⁸, Н.А. Шульга¹⁶, О.А. Юдина¹⁷, Т.Н. Якубчик⁸

¹Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск

²РНПЦ неврологии и нейрохирургии, Минск

³Белорусский государственный медицинский университет, Минск

⁴Могилевский областной диагностический центр

⁵432 Главный военный клинический медицинский центр Вооруженных Сил Республики Беларусь, Минск

⁶Минский консультационно-диагностический центр

⁷1-я городская клиническая больница г. Минска

⁸Гродненский государственный медицинский университет

⁹Гомельский государственный медицинский университет

¹⁰6-я городская клиническая больница г. Минска

¹¹Могилевская областная больница

¹²Борисовская ЦРБ

¹³Минская областная клиническая больница

¹⁴Гомельская областная клиническая больница

¹⁵Минская центральная районная больница, Колодищанская амбулатория

¹⁶9-я городская клиническая больница г. Минска,

¹⁷Городское патологоанатомическое бюро г. Минска

Цель исследования – выявление особенностей манифестации болезни Вильсона–Коновалова. Проанализировано 70 случаев болезни Вильсона–Коновалова (35 мужчин и 35 женщин). Установлено, что манифестация болезни Вильсона–Коновалова наблюдалась в возрасте от 5 до 49 лет ($Me = 24$). Начало болезни Вильсона–Коновалова полиморфно. Наиболее частые симптомы дебюта – неврологические и психические расстройства (69%). Период времени от момента манифестации до установления диагноза в некоторых случаях достигал 24 лет. У всех пациентов выявлены признаки поражения печени: цирроза – у 41 (59%), хронического гепатита – у 29 (41%). Для диагностики заболевания необходимо учитывать комплекс лабораторных и клинических данных.

Ключевые слова: болезнь Вильсона–Коновалова, заболевания печени.

Болезнь Вильсона–Коновалова – 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 болезни Вильсона–Коновалова в мире составляет 1:30 000. Гетерозиготное носительство дефектных генов встречается с частотой 1:100–1:200. 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, 8].

В большинстве случаев появление первых симптомов болезни наблюдается в возрасте от 5 до 35 лет. Клиническая картина отличается широким полиморфизмом и часто неспецифична, что приводит к позднему распознаванию заболевания – в среднем спустя

10 лет после возникновения первых симптомов. Типичные проявления – поражение печени, нервной системы, глаз. Возможны психические расстройства, гемолитическая анемия, нарушения со стороны эндокринной, половой систем и других органов. Поражение основного депо меди – печени – проявляется гепатомегалией, повышением активности трансаминаз, стеатозом печени, хроническим гепатитом, циррозом, фульминантной печеночной недостаточностью, но может иметь бессимптомное течение. Согласно рекомендациям Американской ассоциации по изучению болезней печени (AASLD), болезнь Вильсона–Коновалова должна быть исключена у всех пациентов в возрасте от 3 до 45 лет с поражением печени неясной этиологии [3–5, 13].

Цель исследования – выявить особенности манифестации болезни Вильсона–Коновалова.

Материал и методы. Изучено 70 случаев болезни Вильсона–Коновалова: обследовано 59 пациентов (31 мужчина и 28 женщин в возрасте от 18 до 55 лет, медиана (Me) = 31) и проанализировано 11 секцион-



ных случаев (4 мужчин и 7 женщин в возрасте от 17 до 63 лет, Me = 24). Проведен анализ клинических симптомов и возраста начала заболевания, времени его распознавания и обстоятельств диагностики, оценка базовых для болезни Вильсона–Коновалова лабораторных тестов. Результаты обработаны методами непараметрической статистики (минимальные и максимальные значения – min и max, Me) с использованием пакета программ Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение. Появление первых признаков болезни Вильсона–Коновалова наблюдалось в возрасте от 5 до 49 лет (Me = 24). Наиболее частые симптомы манифестации и причины обращения пациентов за медицинской помощью приведены в табл. 1 (у большинства пациентов наблюдалось сочетание одного или нескольких симптомов).

Как видно из табл. 1, наиболее частыми начальными проявлениями болезни Вильсона–Коновалова были признаки поражения нервной системы: неврологические и психические нарушения присутствовали у 42 (60 %) пациентов. Изолированная абдоминальная форма дебюта наблюдалась у 28 (40 %). Неврологические расстройства были представлены главным образом экстрапирамидными симптомами. Их появление объясняется отложением меди в базальных ганглиях головного мозга и токсическим ее влиянием. Нарушения психической сферы выражались аффективными расстройствами, изменением поведения, затруднением в усвоении нового материала, снижением памяти, внимания, способности к концентрации. В единич-

ных случаях в дебюте заболевания присутствовали снижение аппетита, повышение температуры тела, пигментация кожи, кожный зуд, олигобрадикинезия, гипомимия, двоение в глазах, снижение работоспособности, головокружение. Интересен факт, что у 13 (19 %) пациентов появлению первых симптомов заболевания предшествовали травма (переломы костей конечностей, черепно-мозговая травма) или психосоциальный стресс.

Не всегда первые признаки болезни Вильсона–Коновалова, даже такие, как желтушность кожи и склер, увеличение живота в объеме, дисменорея, аменорея, некоторые двигательные нарушения, заставляли пациентов обращаться за медицинской помощью.

Типичные клинические симптомы болезни Вильсона–Коновалова у ряда пациентов отсутствовали или не были выраженными, и заболевание обнаруживалось случайно. Некоторые ситуации выявления болезни Вильсона–Коновалова представлены в табл. 2.

Вот некоторые примеры.

Пациент 15 лет, после обморока в школе обследован амбулаторно, эндоскопически обнаружены изменения в желудке. На протяжении года осуществлялось наблюдение по поводу хронического гастрита, при биохимическом исследовании крови неоднократно регистрировалось повышение активности щелочной фосфатазы. Углубленное обследование, включавшее биопсию печени, выявило цирроз. В целях уточнения причины тяжелого поражения печени проведено исследование показателей обмена меди.

Таблица 1

Наиболее частые симптомы манифестации болезни Вильсона–Коновалова и причины обращения пациентов за медицинской помощью

Симптомы	Количество пациентов	
	имевших симптомы в дебюте, абс. (%) n = 70	имевших симптомы, которые заставили обратиться к врачу, абс. (%)
Тремор	19 (27)	16 (23)
Психические расстройства	18 (26)	6 (9)
Дизартрия, дисфония	12 (17)	12 (17)
Нарушение мелкой моторики	10 (14)	6 (9)
Слабость в конечностях	8 (11)	3 (4)
Нарушение походки и равновесия	8 (11)	8 (11)
Нарушение координации движений	6 (9)	1 (1)
Непроизвольные движения головы и конечностей	4 (6)	4 (1)
Головные боли	4 (4)	0 (0)
Гиперсаливация	2 (3)	0 (0)
Дисфагия	2 (3)	1 (1)
Замедление и монотонность речи	2 (2)	0 (0)
Судороги конечностей	2 (2)	1 (1)
Абдоминальные боли	13 (19)	11 (16)
Общая слабость	13 (19)	1 (1)
Желтушность кожи и склер	13 (19)	4 (6)
Менструальная дисфункция	7 (10)	1 (1)
Отеки нижних конечностей	6 (9)	4 (6)
Увеличение живота в объеме	5 (7)	1 (1)
Геморрагические проявления	4 (6)	4 (6)

Таблица 2

Некоторые обстоятельства установления диагноза болезни Вильсона–Коновалова

Обстоятельства	Количество пациентов
Обморок в школе	1
Обморок во время срочной службы в армии	1
Прохождение призывной комиссии	2
Черепно-мозговая травма	1
Острое воспалительное заболевание глаза	1
Прохождение водительской комиссии	1
Прохождение профосмотра	1
Обследование родных братьев и сестер пациентов с установленным диагнозом болезни Вильсона–Коновалова	4

В другом случае обморок произошел во время срочной службы в армии. При стационарном обследовании выявлен хронический гепатит, в ходе уточнения этиологии которого установлено нарушение обмена меди.

У двоих пациентов во время прохождения призывной комиссии отмечены иктеричность склер и невыраженный тремор кистей у одного из них, что стало причиной обследования.

Пациент 21 года, ранее считавший себя здоровым, госпитализирован в связи с черепно-мозговой травмой. В стационаре впервые развились и начали быстро прогрессировать экстрапирамидные симптомы. Диагноз был установлен после осмотра окулистом, обнаружившим кольца Кайзера–Флейшера.

Пациент, прежде не имевший жалоб со стороны органов желудочно-кишечного тракта, неврологических и психических расстройств, обратился в поликлинику по поводу острого воспалительного заболевания глаза. Окулист обнаружил кольца Кайзера–Флейшера.

У другого пациента с детского возраста отмечались замедление речи и тремор при волнении, а в 27 лет при прохождении водительской комиссии врачом-неврологом были зафиксированы неустойчивость в позе Ромберга и тремор кистей, заподозрена болезнь Вильсона–Коновалова. Пациента направили к окулисту, который обнаружил кольца Кайзера–Флейшера. В одном из случаев тремор верхних конечностей развился в 33-летнем возрасте, в течение нескольких месяцев пациент не обращался за медицинской помощью, хотя было известно, что его родной брат страдает болезнью Вильсона–Коновалова. При профосмотре назначено обследование, установлен диагноз болезни Вильсона–Коновалова.

Период времени от момента возникновения первых симптомов, которые могли быть проявлением болезни Вильсона–Коновалова, до установления диагноза у большинства пациентов не превышал 4 года, однако в некоторых случаях был

более продолжительным (max 24 года). Болезнь Вильсона–Коновалова у 9 пациентов с экстрапирамидными симптомами была заподозрена сразу. Первоочередное предположение о возможном наследственном заболевании возникло у двух пациентов с изолированным поражением печени (оба с циррозом печени, у одного из них заболевание носило фульминантный характер с летальным исходом), еще в двух случаях диагностику упростило сочетание признаков поражения печени и нервной системы. Ошибочные диагнозы и неверная трактовка проявлений болезни Вильсона–Коновалова представлены в табл. 3.

Так, у 6 пациентов в возрасте 7–12 лет отмечались эпизоды желтухи и/или повышения активности трансаминаз, которые в зависимости от глубины обследования и продолжительности наблюдения расценивались как острый или хронический гепатит неясной этиологии и острый вирусный гепатит, несмотря на отсутствие сывороточных маркеров вирусных гепатитов. Подозрение на болезнь Вильсона–Коновалова возникало спустя 5–11 лет при прогрессировании поражения печени или появлении неврологических симптомов.

Таблица 3

Клинические ситуации ошибочной трактовки проявлений болезни Вильсона–Коновалова

Клинические ситуации	Количество пациентов
Острый или хронический гепатит неясной этиологии	15
Цирроз печени неясной этиологии	5
Острый вирусный гепатит	2
Хронический гастрит	2
Токсическое поражение печени с вторичной аутоиммунной анемией	1
Хронический холецистит	1
Гепатоцеллюлярный рак	1
Неуточненная гепатоспленомегалия, гиперспленизм	2
Острый аппендицит	1
Фолликулярная киста яичника	1
Нейроинфекция и последствия перенесенной нейроинфекции	6
Острое нарушение мозгового кровообращения	3
Последствия черепно-мозговой, перинатальной травмы	4
Тремор Минора	1
Синдром Паркинсона	1
Боковой амиотрофический склероз	1
Последствия употребления психоактивных веществ	1
Острая токсическая энцефалопатия	1
Соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы	2
Депрессивный эпизод	1
Шизотипическое расстройство	1



Вклад различных специалистов в распознавание болезни Вильсона–Коновалова представлен в табл. 4.

Предположение о наличии у пациента болезни Вильсона–Коновалова было ключевым моментом постановки диагноза, так как позволило выполнить надлежащие исследования – определение уровня церулоплазмينا и концентрации меди в сыворотке крови, суточную экскрецию меди с мочой, а также обнаружить отложений меди в роговице глаза (кольца Кайзера–Флейшера). Вместе с тем, в части случаев пациенты не имели всего набора характерных базовых для болезни Вильсона–Коновалова клинико-лабораторных показателей (частота негативных результатов представлена в табл. 5).

Таким образом, для диагностики болезни Вильсона–Коновалова недостаточно отклонения одного из показателей, необходимо учитывать комплекс лабораторных и клинических данных.

Таблица 4

Вклад врачей различных специальностей в распознавание болезни Вильсона–Коновалова

Специалисты	Количество заподозренных и диагностированных случаев (%)
Невролог	37 (53)
Гастроэнтеролог	24 (34)
Инфекционист	3 (4)
Окулист	3 (4)
Психиатр	1 (1)

Следует отметить, что, несмотря на разнообразие клинических проявлений во время дебюта, различную длительность заболевания, в ходе сбора анамнеза у всех пациентов выявлены признаки поражения печени: цирроза – у 41 (59 %), хронического гепатита – у 29 (41 %). Морфологическое подтверждение получено в 17 случаях.

У всех умерших диагноз болезни Вильсона–Коновалова был выставлен прижизненно. Во всех случаях поражение печени было представлено циррозом. Описание умерших по возрасту манифестации болезни Вильсона–Коновалова, диагностики и смерти, а также причины смертельных исходов, по данным протоколов вскрытия, приведены в табл. 6.

Как видно из табл. 6, заболевание имело фульминантный характер у 6 пациентов. Помимо разделения болезни Вильсона–Коновалова по вариантам дебюта, существует классификация по генотипическим типам. «Западный» тип встречается во Франции, Англии, Германии, Италии, также в Китае и Средней Азии, характеризуется появлением признаков поражения печени в детском и юношеском возрасте и более поздними неврологическими симптомами. Происхождение «славянского» типа – Россия, Польша, Чехия, Словакия, его особенности – позднее начало заболевания, манифестация неврологическими симптомами и незначительное поражение печени. Из анализируемых случаев проявления болезни Вильсона–Коновалова соответствовали «западному» типу у 14 (20 %) пациентов, «славянскому» – у 16 (23 %), у остальных определить генотипический вариант было затруднительно.

Таблица 5

Частота негативных базовых тестов у пациентов на момент установления диагноза

Показатель	Характеристика показателя	Количество пациентов, абс. (%)	Частота встречаемости подобных отклонений (по литературным данным и комментариям)
Церулоплазмин сыворотки крови	Отсутствие снижения	22 (31)	12–36 % Является белком острой фазы воспаления, повышение его уровня в крови наблюдается: при активных воспалительных процессах любой локализации; гиперэстрогении (беременность, лечение эстрогенами, прием оральных контрацептивов); приеме других стероидных гормонов [10–12, 14–16]
Кольца Кайзера–Флейшера	Отсутствие	41 (59)	50–62 % – при абдоминальной форме заболевания; 5 % – у пациентов с начальными признаками поражения нервной системы. Отсутствуют в бессимптомной стадии заболевания и у детей [6, 11]
Медь в сыворотке крови	Отсутствие снижения	11 (16)	Нормальные и повышенные значения меди при низком уровне церулоплазмينا указывают на поступление в кровь токсичной не связанной с церулоплазмином меди из основного депо (печени) [7, 13]
Суточная экскреция меди с мочой	Отсутствие повышения	4 (6)	16–23 % Суточная экскреция меди с мочой отражает количество не связанной с церулоплазмином меди в сыворотке крови и на ранних стадиях заболевания может не превышать референтные значения [9, 14, 16]
	Повышена, но не превышает диагностический уровень (0,1 мг)	5 (7)	

Таблица 6

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

Умерший	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. ДВС-синдром
2	Ж	25	25	25	Синдром диссеминированного сосудистого свертывания (ДВС-синдром)
3	Ж	18	18	18	ДВС-синдром
4	М	12	36	36	Отек головного мозга. Тромбоэмболия легочной артерии. Инфаркт-пневмония с деструкцией
5	Ж	17	23	23	Отек легких. Отек головного мозга
6	Ж	12	17	17	Прогрессирующая печеночная недостаточность
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

Заключение. Симптомы манифестации и течение болезни Вильсона–Коновалова полиморфны и часто неспецифичны. У большинства пациентов (60 %) дебютом заболевания были неврологические и психические нарушения. На момент установления диагноза характерные для болезни Вильсона–Коновалова клинико-лабораторные изменения в ряде случаев отсутствовали. «Западный» тип манифестации наблюдался у 20 % пациентов, «славянский» – у 23 %.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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.)*. – 2008. – Вып. 9. – Т. 2. – С. 124–136.
2. Надирова К.Г., Аринова А.А. Болезнь Вильсона. Современные аспекты. Анализ клинического опыта. – СПб.: С.-Петербург. мед. изд-во, 2001. – 128 с.
3. Розина Т.П., Рахимова О.Ю., Лопаткина Т.Н. Клиническая характеристика, течение и прогноз абдоминальной формы болезни Вильсона–Коновалова // *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. – 2005. – № 6. – С. 68–74.
4. Brewer G.J., Askari F.K. Wilson's disease: clinical management and therapy // *J. Hepatol.* – 2005. – Vol. 42. – P. 13–21.
5. Danks D.M., Metz G., Sewell R. et al. Wilson's disease in adults with cirrhosis but no neurological abnormalities // *Br. Med. J.* – 1990. – Vol. 301. – P. 331–332.
6. Emre S., Atillasoy E.O., Ozdemir S. et al. Orthotopic liver transplantation for Wilson's disease: a single-center experience // *Transpl.* – 2001. – Vol. 72. – P. 1232–1236.
7. Cox D.W. *Falk symposium Gastroenterology yesterday – today – tomorrow Wilson disease: from gene to patient*. – 2004. – P. 148–157.
8. Ferency P. Regional distribution of mutations of the ATP7B gene in patients with Wilson disease: impact on genetic testing // *Hum. Genet.* – 2006. – Vol. 120. – P. 151–159.
9. Giacchino R., Marazzi M.G., Barabino A. et al. Syndromic variability of Wilson's disease in children. Clinical study of 44 cases // *Ital. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 1997. – Vol. 29. – P. 155–161.
10. Gibbs K., Walshe M. A study of the ceruloplasmin concentrations found in 75 patients with Wilson's disease, their kinships and various control groups // *Q. J. Med.* – 1979. – Vol. 48. – P. 447–463.
11. Gow P.J., Smallwood R.A., Angus P.W. et al. Diagnosis of Wilson's disease: an experience over three decades // *Gut.* – 2000. – Vol. 46. – P. 415–419.
12. Perman J.A., Werlin S.L., Grand R.J. et al. Laboratory measures of copper metabolism in the differentiation of chronic active hepatitis and Wilson disease in children // *J. Pediatr.* – 1979. – Vol. 94. – P. 564–568.
13. Roberts E.A., Schilsky M.L. A practice guideline on Wilson disease // *Hepatology.* – 2003. – Vol. 37. – P. 1475–1491.
14. Sanchez-Albisua I., Garde T., Hierro L. et al. A high index of suspicion: the key to an early diagnosis of Wilson's disease in childhood // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 1999. – Vol. 28. – P. 186–190.
15. Schilsky M.L. Diagnosis and treatment of Wilson's disease // *Pediatr. Transpl.* – 2002. – Vol. 6. – P. 15–19.
16. Steindl P., Ferenci P., Dienes H.P. et al. Wilson's disease in patients presenting with liver disease: a diagnostic challenge // *Gastroenterology.* – 1997. – Vol. 113. – P. 212–218.

Поступила 11.04.2011