

Болезнь Вильсона — Коновалова как причина фульминантной печеночной недостаточности

Е.Ю. Еремина

Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева, Саранск

В статье представлены современные данные об особенностях клинической симптоматики и методах диагностики болезни Вильсона — Коновалова, а также клиническое наблюдение автора.

Ключевые слова: болезнь Вильсона — Коновалова, клиника, диагностика.

Болезнь Вильсона — Коновалова (БВК) — аутосомно-рецессивное наследственное заболевание, в основе которого лежит генетически обусловленное нарушение обмена меди с избыточным (токсичным) ее накоплением преимущественно в печени и нервной системе [1]. Больные дети рождаются у пары родителей, оба из которых клинически здоровы, но являются носителями патологического гена. Заболевают только гомозиготные носители мутации. Лица, которые от одного из родителей получили мутантный ген, а от другого — нормальный, являются гетерозиготными носителями мутации. Заболевание у них не развивается, хотя при биохимическом исследовании могут отмечаться изменения в метаболизме меди [2]. Распространенность БВК составляет 30 больных на 1 млн человек, а носителем патологического гена является 1 человек на 90 [2, 3]. За последние годы наблюдается тенденция к увеличению числа диагностируемых случаев БВК. Считается, что она является причиной 15–20% всех болезней печени у детей, а 5% больных моложе 35 лет с картиной хронического активного гепатита неясной этиологии страдают БВК [2, 4]. Средний возраст дебюта БВК 11–25 лет [5, 6]. Считается, что чем раньше проявляется заболевание, тем агрессивнее оно протекает [5]. Клиника БВК многогранна и включает в себя, прежде всего, печеночные и неврологические симптомы, а также психические, гематологические, почечные, офтальмологические, кожные, эндокринные и сердечно-сосудистые [1, 2].

Под нашим наблюдением в настоящее время находятся 10 пациентов с БВК в возрасте от 17 до 49 лет. 5 из них перенесли ортотопическую трансплантацию печени в связи с развившимся циррозом печени и печеночной недостаточностью, в том числе 2 — в связи с фульминантной печеночной недостаточностью. Одна из пациенток, 1986 года рождения, перенесшая в 2004 г. ортотопическую трансплантацию печени от живого родственного донора (отца) по поводу фульминантной печеночной недостаточности в исходе БВК, в 2008 г. родила здорового ребенка. Состояние женщины и ребенка в настоящее время удовлетворительное. Получает иммуносупрессивную терапию. Второй случай фульминантной печеночной недостаточности при БВК произошел в июне 2010 г. Больная А., 1992 года рождения, 16.06.2010 поступила в клинику с жалобами на слабость, увеличение живота в объеме, чувство наполнения в эпигастральной области. Первые признаки недомогания появились полгода назад (нарушение менструального цикла, слабость, периодические носовые кровотечения). За 10 дней до госпитализации появились ноющие боли и чувство переполнения в эпигастральной области, вздутие живота, жидкий стул до 3 раз в сутки. Перенесенные заболевания: ОРВИ, пиелонефрит. Кровь и плазму не переливали, инъекции за последний год не получала, желтухой не болела, в контакте с лихорадящими больными и больными с желтухой не

была. Привита от вирусного гепатита «В» в 2004 г. Объективно при поступлении: состояние средней тяжести, сознание ясное. Кожные покровы чистые, бледные, сыпи нет, пальмарная эритема. Склеры субиктеричные. Питание умеренно повышенное. В легких и сердце без патологических изменений. Живот увеличен в объеме за счет асцита. Печень выступает из-под края правой реберной дуги на 2 см, плотноватая на ощупь, край закруглен, безболезненный. УЗИ органов брюшной полости: умеренная гепатоспленомегалия, диффузные изменения паренхимы печени, асцит, признаки портальной гипертензии, увеличенный желчный пузырь, отек стенки желчного пузыря, увеличенные лимфатические узлы в воротах печени и перигастральной зоне. ЭГДС: варикозное расширение вен нижней трети пищевода 1 ст., поверхностный гастрит. Анализ крови на маркеры гепатитов А, В, С, D, G, ТТ, вирус Эпштейна — Барр, цитомегаловирус, вирусы простого герпеса, антитела к ВИЧ методами ИФА и ПЦР — отрицат. R-графия легких: без особенностей. УЗИ матки и яичников: признаки асцита. Эхо-КС: без патологии. Общий анализ крови: Hb — 120 г/л, эритроциты — $3,58 \cdot 10^{12}$ /л, тромбоциты — $200 \cdot 10^9$ /л, лейкоциты — $5,6 \cdot 10^9$ /л, э — 6%, с — 69%, л — 19%, м — 6%, СОЭ — 5 мм/ч. Анализ мочи — б/п, содержание уробилина резко повышено. Биохимические показатели крови: общий белок — 68 г/л, альбумины — 50%, глобулины: α_1 — 2,4%, α_2 — 9,3%, β_1 и β_2 — 10,5%, γ — 27,5%; билирубин общий — 27 мкмоль/л (прямой — 18,0 мкмоль/л, непрямой — 9,0 мкмоль/л); АСТ — 0,91 ммоль/л, АЛТ — 1,58 ммоль/л, щелочная фосфатаза — 603 нмоль/с, ПИ 84%; мочевина — 5,5 ммоль/л, креатинин — 103 ммоль/л. Маркеры опухолевого роста: α -фетопротеин 72,12 нг/мл (в N 0,9–8,1 нг/мл), СА 125 — 204 нг/мл (в N 2,6–18,0 нг/мл), СА 15-3 — 51,4 нг/мл (в N 9,0–51,0 нг/мл), СА 19-9 — 87,22 нг/мл (в N 0–32,0 нг/мл). ANA, AMA M2 в норме. Церулоплазмин сыворотки крови — 1,480 г/л (N 0,2–0,4 г/л), общая медь сыворотки крови — 10,8 мкмоль/л (N 12,56–24,34 мкмоль/л).

С учетом представленных данных проводился дифференциальный диагноз аутоиммунного гепатита 2-го типа с исходом в цирроз печени, холангиокарциномы, БВК, криптогенного цирроза печени. Больная консультирована онкологами, онкогинекологом в связи с высокой концентрацией онкомаркеров; диагноз онкопатологии снят, повышение уровня онкомаркеров было расценено как следствие активного гепатита. Осмотрена окулистом, в том числе с помощью щелевой лампы — кольцо Кайзера — Флейшера не обнаружено. В итоге, с учетом повышенного уровня сывороточного церулоплазмينا, не характерного для большинства случаев БВК, был выставлен диагноз: аутоиммунный гепатит 2-го типа с исходом в цирроз печени. Портальная гипертензия. Асцит. Варикозное расширение вен пищевода. Для уточнения диагноза было запланировано проведение чрескожной биопсии печени, однако 02.07.2010 состо-

яние больной резко ухудшилось – появились резкая слабость, заторможенность, кожные геморрагии, признаки гемолитической анемии, усилилась желтуха. Анализ крови 02.07.2010: Нб – 60 г/л (далее – 45 г/л), эритроциты – $1,4 \cdot 10^{12}$ /л, ретикулоциты – 43% (далее – 297% и 534%), тромбоциты – $120 \cdot 10^9$ /л, Нт – 19%, лейкоциты – $9,8 \cdot 10^9$ /л (формула не изменена) (далее – $27,5 \cdot 10^9$ /л, $17,5 \cdot 10^9$ /л), СОЭ – 8 мм/ч (далее – 40 мм/ч), анизоцитоз, полихроматофилия, нормоцитоз. Биохимические исследования в динамике представлены в табл. 1. Больная переведена в реанимационное отделение в крайне тяжелом состоянии, с явлениями энцефалопатии. Кожные покровы и склеры желтушные, телеангиоэктазии, в местах инъекций небольшие гематомы. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Отеков нет. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет, ЧД 18 в 1 мин. Тоны сердца приглушены, выслушивается систолический шум во всех точках, ритм правильный. АД 110 и 70 мм рт. ст., ЧСС 80 в 1 мин. Язык влажный, слегка обложен белым налетом. Живот увеличен в объеме за счет асцита, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не пальпируется. Пальпируется край селезенки. Моча по катетеру темного цвета. ЭГДС от 02.07.2010: данных за кровотечение из пищевода и желудка нет. УЗИ от 02.07.2010: диффузное уплотнение печени по типу гепатита, псевдоотек желчного пузыря, портальная гипертензия, спленомегалия, асцит. С учетом развития гемолитической анемии и гемолитического криза сложилось впечатление об абдоминальной форме БВК, дебютировавшей на стадии цирроза печени и осложнившейся тяжелой гемолитической анемией, гемолитическим кризом, портальной гипертензией, асцитом, фульминантной печеночно-клеточной недостаточностью, печеночной энцефалопатией 2 ст., гепаторенальным синдромом. Принято решение о необходимости экстренной трансплантации печени в отделении трансплантации печени НИИ СП им. Н.В. Склифосовского (Москва). С целью стабилизации состояния в течение 2 дней до транспортировки проводилось лечение: метипред 1000 мг/сут внутривенно капельно, квател 40 мг/сут внутривенно капельно, альбумин 10% 300 мл/сут, свежезамороженная плазма 500 мл/сут, отмытые эритроциты 50 мл/сут, даларгин 2 мг внутривенно, рифаксимин 200 мг/сут, лазикс 20 мг/сут, лактулоза 30 мл/сут, энтеросгель, фосфалюгель, УДХК 750 мг/сут, цефазолин 3 г/сут.

05.07.2010 больная доставлена в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского. При поступлении (выписка из истории болезни № 11387) состояние крайне тяжелое. В сознании, заторможе-

на. Очаговой неврологической симптоматики нет. Выраженная пальмарная эритема. Кожные покровы желтушной окраски, гематомы в местах инъекций, умеренной влажности. Единичные телеангиоэктазии на коже груди, умеренные отеки на передней поверхности живота, нижних конечностях. Аускультативно дыхание жесткое, проводится над всеми отделами, ослаблено в базальных отделах. Хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритмичные, АД 105 и 80 мм рт. ст., ЧСС 74 в мин. Язык влажный, обложен белым налетом. Живот увеличен в объеме за счет асцита, участвует в акте дыхания, перистальтика выслушивается, перитонеальные симптомы отсутствуют, печень не увеличена, селезенка + 3 см. Стул жидкий до 3 раз в сутки. Моча по катетеру концентрированная.

Исследования крови 05.07.2010: эритроциты – $1,14 \cdot 10^{12}$ /л, гемоглобин – 45 г/л, гематокрит 14%, тромбоциты – $129 \cdot 10^9$ /л, лейкоциты – $7,81 \cdot 10^9$ /л, п/я – 16%, с/я – 72%, лимфоциты – 5%, мочевины – 19,2 ммоль/л, креатинин – 201,3 ммоль/л, общий белок – 55,5 г/л, альбумины – 26,2 г/л, γ -глобулины – 29,3 г/л, холестерин 1,09 ммоль/л, билирубин общий – 391 мкмоль/л, не прямой – 201,1 мкмоль/л, прямой – 190 мкмоль/л, КФК – 311 Е/л, ЩФ – 17,3 нмоль/с, ГГТП – 79,4 Е/л, сывороточное железо – 8,69 мкмоль/л, АЛТ – 59,9 ммоль/л, АСТ – 121,3 ммоль/л, ЛДГ – 622 Е/л, желчные кислоты – 136,19 мкм/л, АЧТВ – 82 с, МНО – 4,78, фибриноген – 0,75 г/л, церулоплазмин крови – 0,19 г/л, медь в плазме – 1,32 мг/л, медь в моче – 985 мг/л.

Выставлен диагноз: Цирроз печени в исходе абдоминальной формы БВК, фульминантное течение (гемолитический криз). Осложнения: печеночно-клеточная недостаточность, желтуха, портальная гипертензия (асцит, варикозное расширение вен пищевода, спленомегалия), печеночная энцефалопатия 2 ст. Гемолитическая анемия, тромбоцитопения, коагулопатия. Гепаторенальный синдром 1 типа. 09.07.2010 произведена операция – ортотопическая трансплантация печени. Послеоперационный период осложнялся нагноением послеоперационной раны, перикардитом, острым почечным повреждением 1 ст. На 50-й день пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии с рекомендациями пожизненной иммуносупрессии циклоспорином (сандимун-неорал 250 мг/сут) + майфортин 720 мг 2 раза в сутки и симптоматическая терапия (омепразол, тромбо-АСС). В настоящее время состояние пациентки удовлетворительное, она приступила к учебе в столичном вузе. При генетическом исследовании у нее выявлена наиболее распространенная в России «европейская» мутация гена БВК в

Таблица 1. Биохимические исследования крови больной А. в динамике

Показатель	Единицы измерения	19.06.2010	02.07.2010	03.07.2010	04.07.2010
Общий белок	г/л	68	71	73	63
Альбумин	%	50	44	42	55
Мочевина	моль/л	5,5	13,0	13,7	14,8
Креатинин	моль/л	0,1	0,11	0,12	0,09
Билирубин	мкмоль/л	31,4	341	423	439
Прямой	мкмоль/л	13,5	116,7	268,8	259,4
Непрямой	мкмоль/л	17,9	224,5	154,2	180
АЛТ	ммоль/л	1,16	0,9	0,4	0,5
АСТ	ммоль/л	1,49	0,6	0,5	0,39
Щелочная фосфатаза	нмоль/с	112	226	489	603
Тимолова проба	ед.	3,27	3,93	2,5	5,9
Протромбиновый индекс	%	84	29	20,5	18
Фибриноген	мг/л	3552	1500	1250	1250

14-м экзоне H1069G. Родители и младший брат пациентки – гетерозиготны по гену БВК.

Анализируя данный случай, необходимо еще раз остановиться на сложности диагностики БВК. Ее печеночная симптоматика проявляется в виде острого или хронического активного гепатита, цирроза печени с портальной гипертензией и печеночно-клеточной недостаточностью [7]. У 25% пациентов заболевание начинается внезапно, с желтухи, повышения температуры тела, слабости, расстройств аппетита [8]. Уровень церулоплазмينا и меди в сыворотке крови обычно снижены, содержание меди в суточной моче повышено. Уровень церулоплазмينا в крови может быть нормальным, так как он – не только белок-переносчик меди, но и реагент острой фазы, с этим могут быть связаны диагностические ошибки [9]. Печеночная недостаточность при БВК может иметь молниеносное (фульминантное) течение, и тогда в большинстве случаев болезнь заканчивается смертельным исходом, несмотря на лечение. Показатель смертности среди больных с развившейся фульминантной печеночной недостаточностью составляет 70% [8]. При фульминантном течении, которое чаще встречается у детей и молодых людей, наблюдается прогрессирующая желтуха, асцит, тяжелая печеночная и почечная недостаточность. Для него характерно выраженное повышение прямого и непрямого билирубина вследствие внутрисосудистого гемолиза, повышение активности трансаминаз (в основном АСТ), щелочной фосфатазы, низкий уровень альбумина [10]. Фульминантная печеночная недостаточность чаще наблюдается у женщин, чем у мужчин (4:1). Единственный эффективный метод лечения – трансплантация печени [2, 9].

Картина поражения печени при БВК неспецифична, поэтому требует серьезной дифференциальной диагностики. Вообще БВК относится к числу наиболее трудно диагностируемых заболеваний в связи с длительным латентным течением на начальных стадиях и большим полиморфизмом клинической картины. Заподозрить раннюю стадию болезни, при наличии настороженности, можно на основании следующих признаков: перенесенной желтухи неустановленного генеза, повторных кровотечениях из носа, кровоточивости десен либо множественных кровоподтеков, сосудистых «звездочек» на коже груди и спины, своеобразных «полосок» (белых, меняющих периодически окраску на красновато-синюшную) на бедрах и в подмышечных областях; гормональных нарушений в виде аменореи или дисменореи у девушек, гинекомастии у юношей, а также снижения интеллекта и изменений психики в виде чередования дурашливости и пониженного настроения, проблем с успеваемостью в школе [5]. По данным клиники им. Е.М. Тареева ММА им. И.М. Сеченова при анализе сроков постановки диагноза БВК в 86% случаев диагноз был поставлен на стадии цирроза печени, что подтверждает позднее распознавание заболевания. Основными ошибочными диагнозами до поступления в клинику были: аутоиммунный гепатит (в 90% случаев) и цирроз печени вирусной или неуточненной этиологии (в 5% каждый). Более частое предположение о наличии у пациентов аутоиммунного гепатита можно объяснить наличием гипер-γ-глобулинемии, повышением уровней иммуноглобулинов, иногда аутоантител (ANA и др.) в низких титрах при отсутствии маркеров вирусов гепатита. Эти лабораторные признаки наблюдаются при циррозе печени любой этиологии, являясь вторичными, обусловленными деструкцией ткани и поликлональной активацией В-лимфоцитов цитокинами [7].

Скрининг БВК должен проводиться при неуточненной этиологии хронического гепатита и цирроза печени, особенно у мо-

лодых пациентов; при фульминантной печеночной недостаточности; необъяснимом повышении уровня печеночных трансаминаз; наличии характерных неврологических симптомов (дисартрия, дисфагия, расстройства моторики, атетоз) неустановленной этиологии; психических симптомов (нарушения поведения) в комбинации с неврологическими проявлениями или признаками поражения печени; при необъяснимой приобретенной гемолитической анемии, особенно при отрицательной пробе Кумбса; при отягощенном семейном анамнезе по БВК [2, 5]. Целью диагностики является установление наличия заболевания у пациента и выявление бессимптомных гомозиготных носителей патологического гена с целью оценки прогноза и раннего назначения эффективной терапии. Основные (скрининговые) тесты для диагностики БВК: обнаружение колец Кайзера – Флейшера, определение содержания меди и церулоплазмينا в сыворотке крови, суточной экскреции меди с мочой. Однако все эти тесты не являются 100% специфичными для БВК. В сложных случаях должны применяться дополнительные исследования: определение нецерулоплазминовой меди сыворотки крови, D-пеницилламиновый тест, исследование содержания меди в биоптатах печени, генетические исследования [9, 10].

Приведенный клинический случай еще раз подчеркивает необходимость включения БВК в круг дифференциального диагноза заболеваний печени, особенно у больных молодого возраста, с использованием максимально широкого спектра исследований. БВК – одно из немногих наследственных заболеваний, при котором отмечен благоприятный прогноз в случае ранней диагностики и своевременного начала лечения, при этом продолжительность жизни больных не отличается от таковой в общей популяции. Прогноз при поздней диагностике БВК всегда неблагоприятен, так как патогенетическая терапия D-пеницилламином, начатая на стадии цирроза печени, не вызывает обратного развития портальной гипертензии и гиперспленизма.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Подъмова С.Д.* Болезни печени. – М.: Медицина, 2005. – 768 с.
2. *Шерлок Ш., Дули Дж.* Заболевания печени и желчных путей / Под редакцией З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. – М.: Гэотар Медицина, 1999. – 864 с.
3. *Brewer G.* Wilson Disease // A. Fauci et. al.: Harrison's Principles of Internal Medicine. Vol. 2. – New York, 2008. – P. 2449–2552.
4. *Merle U., Schaefer M., Ferenci P. et al.* Clinical presentation, diagnosis and long-term outcome of Wilson's disease: a cohort study // *Gut.* – 2007, Vol. 56, No. 1. – P. 115–120.
5. *Изнатова Т.М.* Ранняя диагностика болезни Вильсона-Коновалова: радикальное улучшение прогноза // *Врач.* – 2004. – № 12. – С. 36–39.
6. *Aftab A., Walker A., Ashkan K. et al.* Wilson's Disease // *Lancet.* – 2007. – Vol. 3. – P. 397–408.
7. *Brewer G.J., Askari F.K.* Wilson's disease: clinical management and therapy // *Journ. of Hepatology.* – 2005. – Vol. 42 (Suppl. 1). – P. 13–21.
8. *Cox D.W., Roberts E.A.* Wilson disease // *Feldman M., Friedman L.S., Brandt L.J.* (eds). *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management.* – Vol. 3. – Philadelphia, 2006.
9. *Perri R.E., Hahn S.H., Ferber M.J. et al.* Wilson Disease – keeping the bar for diagnosis raised // *Hepatology.* – 2005. – Vol. 42. – P. 974.
10. *Ala A., Borjigin J., Rochwarger A. et al.* Wilson disease in septuagenarian siblings: Raising the bar for diagnosis // *Hepatology.* – 2005. – Vol. 41. – P. 668–670.