

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ
„ПРОФ. Д-Р ПАРАСКЕВ СТОЯНОВ“ – ВАРНА**

**КАТЕДРА ПО ВЪТРЕШНИ БОЛЕСТИ
УНС ПО ГАСТРОЕНТЕРОЛОГИЯ, ХЕПАТОЛОГИЯ И
ХРАНЕНЕ**

Д-Р ДИАНА ТОДОРОВА ГАНЧЕВА-ТОМОВА

**ОСОБЕНОСТИ
В КЛИНИЧНИЯ ПОДХОД
ПРИ ПАЦИЕНТИ С БОЛЕСТ НА WILSON**

АВТОРЕФЕРАТ

**НА ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД ЗА ПРИСЪЖДАНЕ
НА ОБРАЗОВАТЕЛНА И НАУЧНА СТЕПЕН**

„ДОКТОР“

**Варна
2014**

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ
„ПРОФ. Д-Р ПАРАСКЕВ СТОЯНОВ“ – ВАРНА**

**КАТЕДРА ПО ВЪТРЕШНИ БОЛЕСТИ
УНС ПО ГАСТРОЕНТЕРОЛОГИЯ, ХЕПАТОЛОГИЯ И ХРАНЕНЕ**

Д-Р ДИАНА ТОДОРОВА ГАНЧЕВА-ТОМОВА

**ОСОБЕНОСТИ
В КЛИНИЧНИЯ ПОДХОД
ПРИ ПАЦИЕНТИ С БОЛЕСТ НА WILSON**

АВТОРЕФЕРАТ

НА ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД ЗА ПРИСЪЖДАНЕ НА
ОБРАЗОВАТЕЛНА И НАУЧНА СТЕПЕН „ДОКТОР“

Научна специалност „Гастроентерология“ - 03.01.14

Научен ръководител

Проф. д-р Искрен Коцев, д.м.н.

Научно жури

Проф. д-р Людмила Танкова, д.м.н.

Доц. д-р Иванка Маринова, д.м.

Доц. д-р Димитър Таков, д.м.

Проф. д-р Искрен Коцев, д.м.н.

Доц. д-р Мария Атанасова, д.м.

Варна, 2014

Дисертационният труд е от областта на специалността „Гастроентерология“ – шифър 03.01.14.

Дисертационният труд се състои от 234 страници и е онагледен с 40 фигури и 43 таблици. Цитираната литература включва 264 източника, от които 15 на кирилица и 249 на латиница. Приложенията са 24 и представляват 35 страници.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита от Катедрен съвет на Катедрата по вътрешни болести на Медицински университет, гр. Варна.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на от в аудитория „Проф. Владимир Иванов“ на МБАЛ „Св. Марина“ ЕАД – Варна. Материалите по защитата са на разположение в отдел „Научна дейност и кариерно развитие“ в Медицински университет – Варна.

СЪДЪРЖАНИЕ

1. ВЪВЕДЕНИЕ	6
2. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ	7
3. ИЗСЛЕДВАНИ ПАЦИЕНТИ	8
4. ИЗПОЛЗВАНИ МЕТОДИ	8
5. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ.....	12
5.1. Честота	12
5.2. Характеристика на изследваните пациенти	12
5.3. Определяне на клиничната характеристика на БУ	17
5.4. Анализ на резултатите от лабораторните, инструменталните и хистоморфологични изследвания.....	27
5.5. Описание на пациенти в специфични клинични ситуации, със съпътстващи заболявания и с особености в терапевтичния отговор	54
5.6. Лайпцигска точкова система за диагностика на БУ.....	61
5.7. Проследяване на пациентите – лечение, ход на заболяването. Преживяемост.....	63
5.8. Алгоритъм за диагностика, лечение и проследяване на пациентите с БУ.....	68
5.9. Регистър на пациентите с БУ, лекувани и наблюдавани в Клиниката по гастроентерологи, хепатология и хранене, Медицински университет, УМБАЛ „Света Марина“, Варна.	71
6. ИЗВОДИ.....	74
7. ПРИНОСИ.....	76
8. СПИСЪК НА НАУЧНИТЕ ПУБЛИКАЦИИ И СЪОБЩЕНИЯ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД.....	78

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

На български език:

АЛАТ – аланинаминотрансфераза
АСАТ – спартатаминотрансфераза
БР - билирубин
БУ – болест на Wilson
Вж. - виж
ГГТ – гамаглутамилтрансфераза
ДИК – дисеминирана
интравазална коагулация
ДНК – дезоксирибонуклеинова
киселина
КТ – компютърна томография
МРТ – магнитно резонансна
томография
НАСХ – неалкохолен стеатозен
хепатит
ОЧН – остра чернодробна
недостатъчност
ПИ – протромбинов индекс
ПХГ – портална хипертензивна
гастропатия
УДХК – урзодезоксихолева
киселина
ФГС – фиброгастроскопия
ФДП – фибриндеградационни
продукти

ХЕ – холинестераза
ХЧБ – хрон. чернодробни болести
ХЦК – хепатоцелуларен карцином
Цп – церулоплазмин
ЧБ – чернодробна биопсия
ЧТ – чернодробна трансплантация

На английски език:

АТР – adenosinetriphosphatase
CMV – cytomegalovirus
D-p – D-penicillamine
EASL – European Association for
the Study of the Liver
EBV – Epstein-Barr virus
HAV – hepatitis A virus
HBV - hepatitis B virus
HCV – hepatitis C virus
HDV – hepatitis D virus
HELLP - hemolysis, elevated liver
enzyme levels, low platelet count
HSV – herpes simplex virus
KF – Kayser-Fleischer
Peg IFN – pegylated interferon
UDCA – ursodeoxycholic acid
VZV – varicella zoster virus

1. ВЪВЕДЕНИЕ

Болестта на Wilson (хепатолентикуларна дегенерация) е сравнително рядко наследствено автозомно рецесивно заболяване. Развива се в резултат на нарушен метаболизъм на медта, нейното натрупване и токсично действие главно в черния дроб, мозъка, корнеята и бъбреците. Изявява се с множествени органни промени. Протича с широк спектър чернодробни нарушения – от безсимптомна хепатоспленомегалия или повишени аминотрансферази, до разгърнатата клинична картина на чернодробна цироза или фулминантен хепатит. Важни извънчернодробни прояви са невро-психичните отклонения, хемолизата, бъбречното и мускулоскелетното засягане, увреждането на сърцето и ендокринните жлези, както и кожните промени. Познаването на разнообразните клинични изяви на болестта позволява нейното навременно диагностициране и адекватно лечение.

Болестта на Wilson е генетично заболяване, което може ефективно да бъде лекувано. Специална особеност на болестта е, че медикаментозно лечение до живот се прилага както на клинично изяви, така и на пресимптомни пациенти.

При болестта на Wilson съществуват много особености: това е рядка болест, генетично обусловена и е заболяване за цял живот; налице е многоорганно засягане. Съществуват диагностични и терапевтични проблеми. Субклинично чернодробно увреждане, неясна неврологична симптоматика, съчетани заболявания и утежняващи кофактори, погрешна или късно поставена диагноза са особености, които модифицират диагностичния подход. Ранната диагноза е важна, защото специфичното лечение може да предотврати по-нататъшното медно натрупване. Неразпознаването или забавянето на диагнозата води до задълбочаване на органните увреждания в резултат на метаболитния дефект и прогресивно

влошаване на чернодробната функция до развитието на цироза и необратими фатални усложнения. Активното търсене и пълно изследване на всеки пациент при клинично подозрение за болестта на Wilson е условие за нейното ранно диагностициране и навременно и успешно лечение.

Тези характеристики на болестта на Wilson са и нашата мотивация да проведем настоящото проучване с оглед уточняване особеностите в подхода към това заболяване.

2. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

2.1. Цел на дисертационния труд

Основната цел на настоящия труд е да се дефинират **особеностите** в клиничната характеристика, диагностичните възможности, протичането, лечението и наблюдението на пациентите с болест на Wilson.

2.2. Задачи на дисертационния труд

За постигане на горната цел си поставихме следните задачи:

1. Да се определи клиничната характеристика на болестта на Wilson.
2. Да се анализират резултатите от лабораторните, инструменталните и хистоморфологични изследвания.
3. Да се опишат пациенти в специфични клинични ситуации, със съпътстващи заболявания и с особености в терапевтичния отговор.
4. Да се въведе в клиничната практика и да се определи значението на Лайпцигската точкова система за диагностика на болестта на Wilson.
5. Да се проследи хода на заболяването, лечението и преживяемостта на пациентите с болест на Wilson.
6. Да се предложи алгоритъм за диагностика, лечение и проследяване на пациентите с болест на Wilson.
7. Да се създаде регистър на пациентите с болест на Wilson към Клиниката по гастроентерология на Медицински университет, гр. Варна.

3. ИЗСЛЕДВАНИ ПАЦИЕНТИ

За постигане на целите на настоящия труд бяха изследвани 116 лица, от които 65 с болест на Wilson (БУ) и 51 с други хронични чернодробни заболявания като сравнителна група.

Клиничното наблюдение включва 65 пациента с болест на Wilson, проследени в Клиниката по гастроентерология за периода 01.01.2003 г. - 31.05.2013 г. Включени са 22 жени и 43 мъже, на средна възраст към края на периода $37,75 \pm 12,98$ години, минимална 18 г. и максимална 65 г. При всички лица е направен ретроспективен преглед и анализ на медицинската документация. От м.януари 2010 г. до края на наблюдението на всички пациенти са извършени поне два прегледа и са проведени лабораторни изследвания и абдоминална ехография. Всички пациенти са попълнили формуляр за информирано съгласие за участие в клиничното наблюдение.

Изследвахме две контролни групи от общо 51 болни. От тях 30 лица бяха с чернодробна цироза, като 5 болни включихме в първата сравнителна група. В първата (основна) контролната група бяха включени 26 пациента (14 жени и 12 мъже) на средна възраст 44,88 години (от 30 до 71 г.) с други хронични чернодробни болести (ХЧБ): чернодробна цироза (5 лица) с вирусна, автоимунна и алкохолна етиология, НАСХ, алкохолен, реактивен и автоимуен хепатит. Изследвани бяха чернодробни показатели, вирусни маркери, автоантитела, липиден статус и медна обмяна. Втората контролна група включваше 25 болни (20 мъже и 5 жени), на възраст от 28 до 82 години (ср. 61,28 г.) с чернодробна цироза с различна етиология, без БУ (наричана група с ЧЦ). В тази група за сравнение бяха използвани данните само за серумната мед и серумния церулоплазмин.

4. ИЗПОЛЗВАНИ МЕТОДИ

4.1.Основни диагностични методи

Всички пациенти с БУ бяха изследвани по класическите клинични правила с основните диагностични методи - анамнеза и физикален преглед

(оглед, перкусия, аускултация, палпация). Информацията беше нанасяна в индивидуален регистрационен фиш за всяко изследвано лице, съдържащ 116 въпроса. В този фиш бяха включени и лабораторните показатели, наличните данни от ДНК анализа, от ехографското, ендоскопското и хистологично изследване, както и резултатите от компютърната и магнитно-резонансната томография. Отразявано е цялостното проследяване на клиничната симптоматика и лечение на пациента.

4.2. Лабораторно-клинични изследвания

Преобладаващата част от лабораторните и инструментални изследвания на пациентите в дисертационния труд са извършени в УМБАЛ „Света Марина“ – гр. Варна. Изследвани бяха: **кръвна картина** – хемоглобин, еритроцити, тромбоцити; **биохимични показатели** - урея, креатинин, холестерол, триглицериди, кръвна захар, АСАТ, АЛАТ, ГГТ, АФ, ХЕ, общ и директен билирубин, серумно желязо, серумен албумин, показатели на медната обмяна – серумен церулоплазмин и серумна мед; **хемостазни показатели** – протромбинов индекс, **туморен маркер** – алфа-фетопротеин и **урина** – за белтък, глюкоза и кръв. Изследванията бяха извършени по стандартните методи, използвани в лабораторията.

Изследването на **базална и провокирана уринна медна екскреция** бе извършено в Централна клинична лаборатория на Алескандровска болница, гр. София. Използван е валидиран директен метод: пламъков атомно-абсорбционен количествен анализ.

Вирусологични изследвания - използвани бяха различни търговски ELISA тест китове за детекция на HBsAg, anti-HCV, anti-HDV, антитела срещу CMV, EBV, VZV, HSV съобразно изискванията на съответната фирма производител.

Имунологични изследвания – автоантитела (ANA, AMA, SMA, LKM, рANCA, сANCA) бяха изследвани с методите на индиректна имунофлуоресценция и Westernblot (имуноблот).

4.3. Ултразвуково изследване на коремни органи

При всички изследвани болни извършихме абдоминална ехография на паренхимните коремни органи, с насочено описание на размер, ехогенност, структура, повърхност и еластичност на черния дроб и наличие на данни за портална хипертония – диаметър на порталните съдове, спленомегалия, асцит. При 3 болни със съмнение за огнищни лезии в черния дроб, беше извършено контрастно усилено ултразвуково изследване с контрастно вещество SonoVue 2,4 ml венозно за разграничаване на малигнения от бенигнения характер на лезиите.

Ехографското изследване се извършваше с ултразвукови апарати Toshiba Echosee SSA – 340 A, Aloka ProSound 5500 и Aloka ProSound α 7, с наличие на цветен и power доплер.

4.4. Фиброезофагогастродуоденоскопия

При 23 пациента беше извършена фиброезофагогастродуоденоскопия (ФЕГДС или ФГС) с оглед установяване на белези на портална хипертония – варици на хранопровода, портална хипертензивна гастропатия. Изследването бе проведено с видеогастроскоп Olympus GT-180Q и Olympus EXERA II CLV-180.

4.5. Перкутанна аспирационна биопсия на черен дроб по Mengini

Чернодробна аспирационна биопсия по Mengini бе извършена при 23 (35,4%) от пациентите с БУ и при 5 болни от контролната група с ХЧБ. Използвана е игла Hepafix®, B.Braun Melsungen AG, с диаметър 1,2 мм, 1,4 мм и 1,6 мм.

4.6. Хистоморфологично изследване на чернодробна тъкан

Хистологичните препарати са оцветявани класически с хематоксилин-еозин и с PAS реакция за визуализиране на гликоген в ядрата на хепатоцитите. В 21 случая е извършено оцветяване с **Rhodanine** са доказване на мед.

4.7. Офталмологично изследване - прегледът е извършен от опитен специалист невроофталмолог с биомикроскоп с оглед визуализиране и проследяване еволюцията на пръстена на Kayser – Fleischer, както и за наличие на слънчогледова катаракта.

4.8. Определяне на неврологичен статус

Определяне на неврологичен статус и консултация с невролог бяха извършени при всички пациенти.

4.9. Лайпцигска точкова система за диагностика на болестта на Wilson.

През 2001 година, в Лайпциг, Германия, на 8-та международна конференция за болестта на Wilson и болестта на Menkes, е предложена точкова система за диагностика на болестта на Wilson. Разработена е комбинация от клинични и лабораторни тестове с точков диапазон от 0 до 4. Тази точкова система е включена в практическите насоки за поведение при болестта на Wilson, приети от Европейската асоциация за изучаване на черния дроб (EASL) през 2012 г. Всички пациенти са оценени съгласно с тези критерии.

4.10. Магнитно-резонансна томография (МРТ) и компютърна томография (КТ) на главен мозък и черен дроб.

При 26 пациента беше извършена МРТ на главен мозък, при 16 лица – КТ на главен мозък, при 6 лица – КТ на черен дроб и при трима – МРТ на черен дроб.

4.11. ДНК анализ

При 54 пациента е извършен ДНК анализ. Изследването е проведено в Националната генетична лаборатория, гр. София, със съдействието на Лабораторията по медицинска и молекулярна генетика на УМБАЛ „Света Марина“ - Варна.

4.12. Статистически методи

За обработка на емпиричните данни от проведените изследвания в дисертацията са приложени последователно подходящи статистически методи. Подборът на методите е направен съобразно целите и задачите на емпиричното изследване, от една страна, и вида и обема на получените данни от друга. Изпълнението на всички статистически методи в дисертацията е проведено с помощта на статистически софтуерен пакет SPSS 16.0. и MedCalc 11.6. и Statistica 5.0. В дисертацията последователно са използвани: метод на статистическа групировка на данни, графично и таблично представяне, анализ на емпирични разпределения, методи за статистическа проверка на хипотези - t-тест при независими извадки (тест на Student). За оценка на факторни влияния са използвани възможностите на Logit-моделите. Използвани са възможностите на модела на Kaplan-Meier за оценка на преживяемостта на лицата с наличие на БУ.

5. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

5.1. Честота

Установихме честота на заболяването 3,96/100 000 (1:25 252) за населението на Североизточна България към края на проучвания период, която е сходна на съобщаваната в литературата.

5.2. Характеристика на изследваните пациенти

В изследването са включени 116 лица, от които 65 - с наличие на болест на Wilson, 26 – с друга ХЧБ (основна контролна група), 25 – с наличие на ЧЦ без БУ(описани в раздел 3.). Пациентите с наличие на ХЧБ и с ЧЦ без БУ са подбрани на чисто случаен принцип и имат характер на контролни групи по отношение на някои от изследваните показатели. Разпределението на лицата според здравословното състояние към края на изследването е поместено в следващата таблица (табл. 1):

Таблица 1. Структурата на изследваната съвкупност според здравословното състояние.

<i>Диагноза по основна болест</i>	<i>Брой случаи</i>	<i>Структура %</i>
Болест на Уилсън	65	56
ХЧБ	26	22,4
ЧЦ	25	21,6
Общо	116	100

Основната група от изследвани пациенти е тази с наличие на БУ. Тя представлява 56% от наблюдаваните.

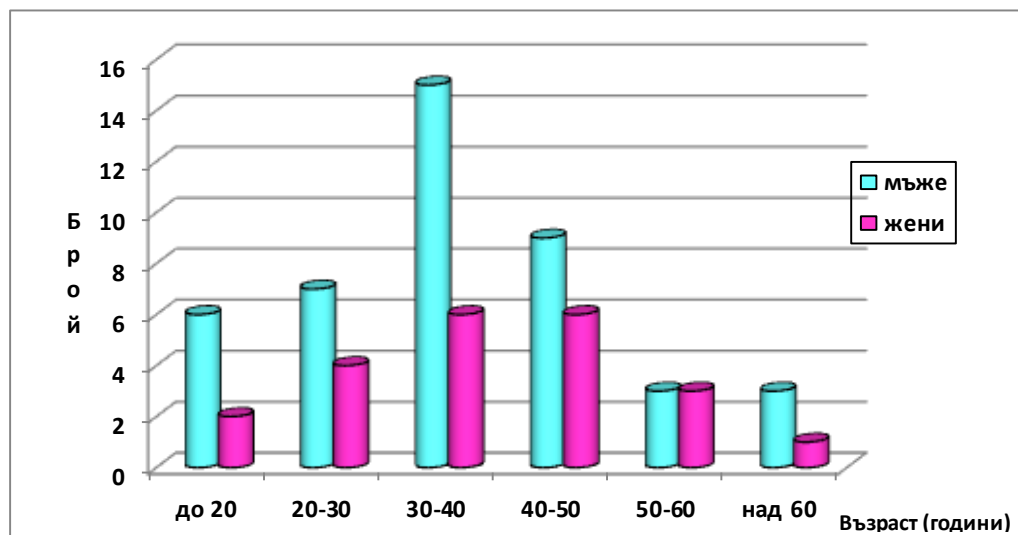
5.2.1. Разпределение на изследваните лица по пол и възраст

От пациентите с БУ 43 са мъже (66,2%) и 22 жени (33,8%). Подобно съотношение с преобладаване на мъжкия пол съобщават и други автори. Разпределението на лицата с БУ по пол и възраст към края на изследването е представено на табл.2. Независимо от установената разлика в средната възраст по пол тя не може да се приеме за статистически значима.

Таблица 2. Разпределение на пациенти с БУ по пол и възраст към края на наблюдението.

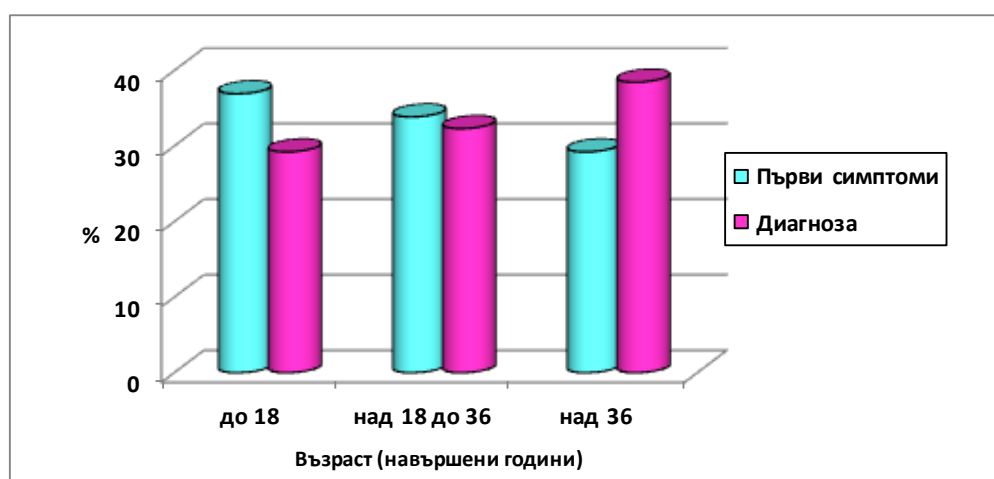
Възраст към края на изследването (навършени години)	Пациенти с болест на Wilson (брой)		
	мъже	жени	общо
до 20	6	2	8
20-30	7	4	11
30-40	15	6	21
40-50	9	6	15
50-60	3	3	6
над 60	3	1	4
Общо:	43	22	65
Средна възраст (год)	37,09	39,05	37,75
Стандартно отклонение (год)	13,01	12,97	12,98
Минимална възраст	18	18	18
Максимална възраст	65	63	65

Сравнителният анализ на средната възраст по пол е представен на графиката (фиг.1):



Фиг. 1. Възраст на лица с БУ в края на изследването (31.05.2013 г.).

В изследваната съвкупност от лица преобладават тези на възраст между 30 и 40 години, те представляват 32,31% от извадката. Резултатите от анализа показват, че до 18-сет годишна възраст симптомите са проявени за първи път при 36,92%. За изследвана съвкупност от 65 лица при 60% (39 случая) от тях симптомите на заболяването са проявени до 30-та година, а до 36-та година – при 70,77% от случаите (фиг.2).

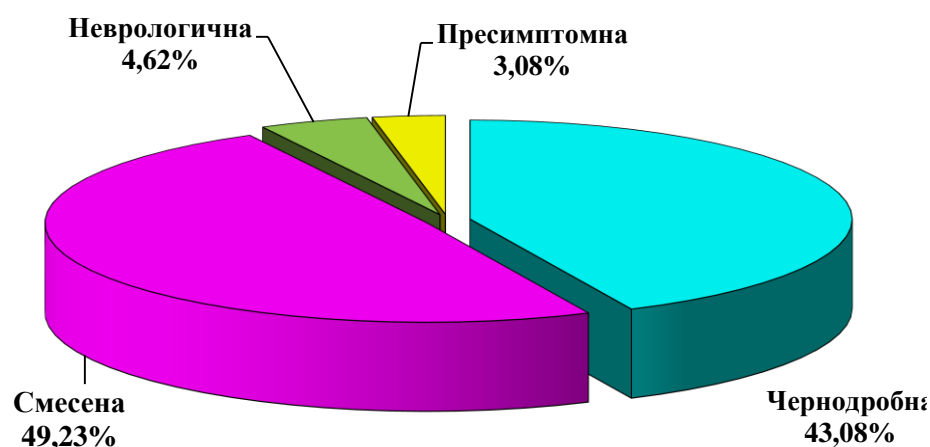


Фиг. 2. Разпределение на лица с БУ по възраст при поява на първите симптоми и при диагнозата.

Най-често първата изява на болестта е между 5 и 35 години, като е възможна по-късна проява след 40 годишна възраст. Диагнозата е поставена до 40 годишна възраст в 48 случая (73,84%), което доказва, че БУ е болест на младата възраст. Не трябва да се пренебрегва обаче фактът, че заболяването е диагностицирано между 40 – 50 г. в 16,9%, както и късно поставената диагноза над 50 г. и над 60 г. възраст. Подобни данни съобщават и други автори. Средното закъснение при поставяне на диагнозата е приблизително 3 години и 3 месеца. Лечението на лицата с болест на Wilson е започнато почти веднага след поставянето на диагнозата. Няма статистически значима разлика във възрастта към момента на поставяне на диагнозата и момента на започване на терапията.

5.2.2. Разпределение на пациентите според клиничната форма на болестта на Wilson

В изследваната съвкупност разпределението на лицата според формите на проявление е следното (фиг. 3):

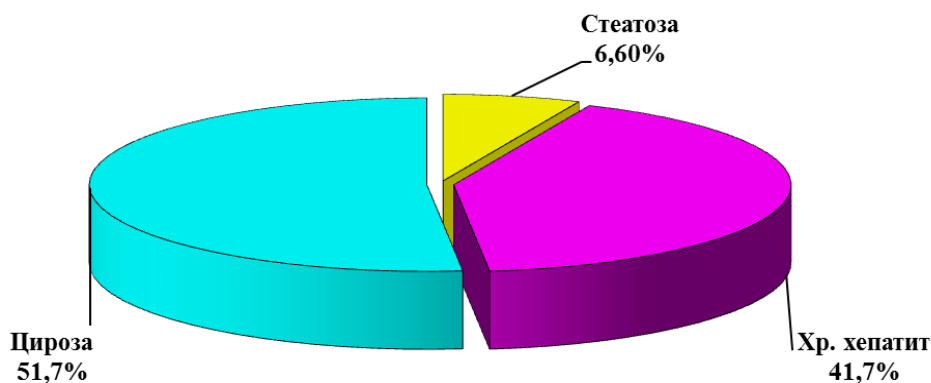


Фиг. 3. Разпределение на пациентите според клиничната форма

Чернодробна форма на заболяването се установи при 28 болни (43,08%). Относителният дял на смесената форма е 49,23% (32 болни), чисто неврологична форма, без белези на чернодробно засягане – само при 3 болни (4,62%). При 2 лица заболяването е в пресимптомен стадий (3,08%).

Форми на чернодробно засягане

Общо 60 (92,3%) пациента имат чернодробно засягане, което доказва, че БУ е заболяване предимно на черния дроб. От тях 31 (51,7%) или 47,7% от цялата група са с чернодробна цирроза, което се доближава до данните на други автори, 25 са с хроничен хепатит (41,7%), 4 - с чернодробна стеатоза (6,6%) (фиг. 4).



Фиг. 4. Форми на чернодробно засягане

Хемолитична анемия установихме при 7 от нашите болни, като при 5 от тях Coombs–негативна хемолитична анемия се разви в хода на острата чернодробна недостатъчност. При една пациентка заболяването дебютира с

декомпенсирана чернодробна цироза, кардиомиопатия и Coombs негативна хемолитична анемия.

5.2.3. Разпределение на пациентите с болест на Wilson според етническата принадлежност

От изследваните пациенти с болест на Wilson 37 бяха българи (56,9%), 15 (23,1%) - с турски произход и 13(20%) - от ромски произход.

5.2.4. Брой хоспитализации

Броят на хоспитализациите на пациентите с БУ варираше от 0 (за пресимптомните пациенти) до 14. По-големият брой хоспитализации беше регистриран за лицата в детска възраст, когато пациентите са изследвани и проследявани в стационарни условия през 6 месеца.

5.3. Определяне на клиничната характеристика на БУ

5.3.1. Клинична изява според възрастта и формата на БУ.

Нашето наблюдение установи, че в 22 случая диагнозата е поставена преди 20 годишна възраст. Двама пациента от цялата група бяха диагностицирани в пресимптомен стадий при фамилния скрининг.

При 18 болни заболяването е диагностицирано *преди* 18 годишна възраст в клиники по педиатрия. В 11 от тях (61,1%) заболяването се е проявило като чисто чернодробна форма. При други 4 деца болестта е дебютирала с чернодробна изява, но по-късно се разгръща и неврологична симптоматика. Така общо 15 от 18 деца (83,33%) са били с клинично проявена чернодробна патология. Тези наши данни потвърждават общоприетото становище, че чернодробната дисфункция е най-честата начална изява на БУ в детската възраст. Хроничен хепатит е бил диагноза при първата клинична изява в 8 случая (44,4%). В 8 случая заболяването е било диагностицирано още в началото в стадий на чернодробна цироза, подобно на данните на други автори. В края на наблюдението, вече в

групата на възрастните, всички, без един пациент, бяха в стабилно състояние – хроничен хепатит без биохимична активност и ЧЦ в компенсирани стадии А по Чайлд.

Общо 4 лица от 18, диагностицирани в детска възраст, бяха с водеща неврологична форма – двама болни с чисто неврологична и двама със смесена форма, но с предимно неврологична изява. От тези с чисто неврологично представяне на БУ, в края на наблюдението бяха без белези на чернодробно засягане. Другите двама пациента с водеща неврологична изява, при диагностицирането са имали ехографски белези за ЧЦ. До края на наблюдението не се развиха симптоми на декомпенсация.

В 9 случая (50%) при диагностицирането е имало наличие на пръстен на КФ, който изчезва в 4 от тях до края на проучвания период. При трима от диагностицираните в детска възраст болни установихме наличие на слънчогледова катаракта. При едното дете беше единствен очен белег, а при другите двама тя се появи по-късно в хода на болестта, след изчезването на пръстена на КФ.

Прави впечатление, че като цяло в детската възраст заболяването е било диагностицирано скоро след появата на първите симптоми. Това е свързано вероятно със спецификата на детската възраст, когато всяко неразположение на детето води до преглед или хоспитализация и извършване на по-голям обем лабораторни изследвания. Установяването на патологични чернодробни показатели води по-нататък до търсене включително и на отклонения в медната обмяна и достигане до правилната диагноза. Доминирането на чернодробното засягане при децата и клиничната насоченост към това заболяване допринасят за ранното диагностициране и навременно лечение.

Диагностицирани след навършване на 18 годишна възраст бяха 47 пациента от нашата група. От тях 18 бяха с чисто чернодробна форма (38,3%), само един – с неврологична изява без белези на чернодробно

засягане, 26 (55,3%) болни със смесена форма и 2-ма - в пресимптомен стадий. Диагнозата е поставена в младата възраст, до 36 години, при 23 болни (48,9% от 47). Налице са и 7 лица, диагностицирани след 50 годишна възраст. Случаи на по-голяма възраст при поставяне на диагнозата съобщават и други автори.

В стадий на чернодробна цироза са диагностицирани 19 от тези 47 болни (40,4%). От пациентите със смесена форма, но с водеща неврологична симптоматика, всички още в началото са имали белези на чернодробно заболяване - хроничен хепатит с повишени аминотрансфери и/или ехографски критерии за чернодробна цироза.

Неврологичните симптоми се развиват обикновено по-късно в сравнение с чернодробното заболяване, най-често през втората и третата декада на живота. В нашата група наличие на неврологична симптоматика имаха общо 27 от диагностицираните след 18 годишна възраст (57,4%). Седемнадесет от тези болни бяха с първоначална чернодробна болест, като неврологичните симптоми се появиха по-късно в хода на болестта. При 11 болни първата неврологична изява е била през втората и третата декада, подобно на съобщаваното в литературата. При 16 от тези 27 болни, обаче, неврологичните симптоми са се появили още по-късно – през четвъртата или петата декада на живота. Тези данни потвърждават необходимостта от неврологичен преглед на пациентите с чернодробна форма на БУ 1 път годишно за преценка развитието и прогресирането на болестта.

В групата на диагностицираните след 18 годишна възраст в 14 случая установихме наличие на пръстен на КФ. В 7 от тях той изчезна в хода на проследяването. Слънчогледова катаракта беше диагностицирана при 3-ма болни, в един от случаите – след появата на пръстена на КФ. В 13 случая, от общо 16 пациента с очни прояви в тази група, болните са имали някаква неврологична симптоматика. Тези данни съвпадат с общоприетото

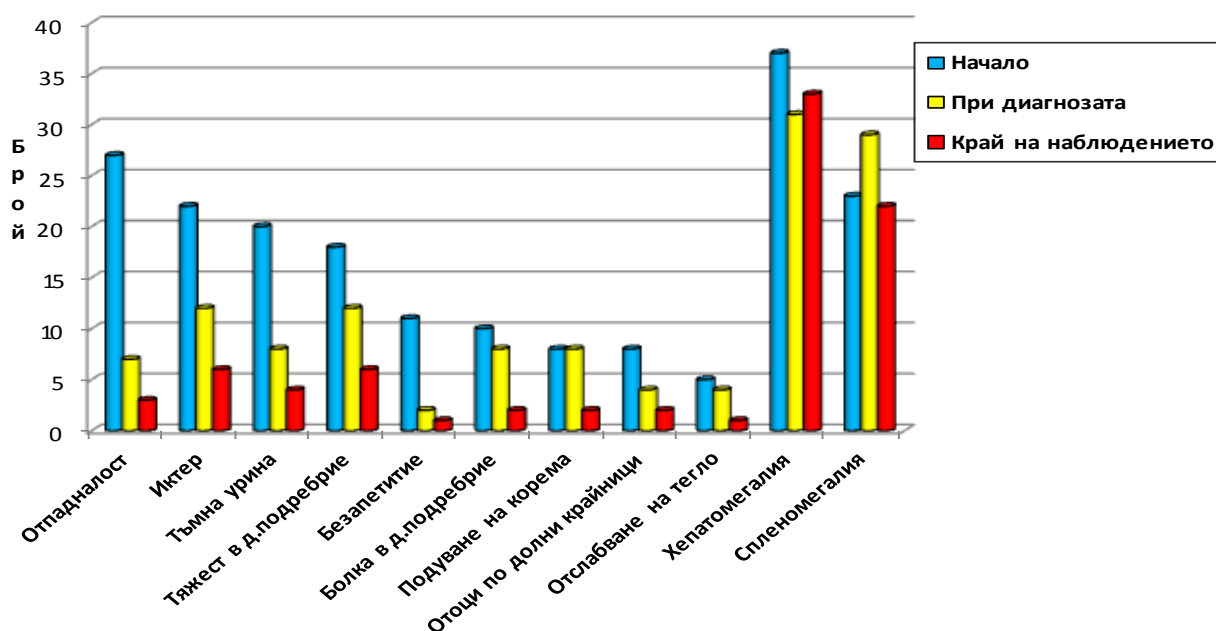
наблюдение, че очни симптоми, най-вече пръстен на КФ, се установяват в по-голямата част от пациентите с неврологично засягане.

Хемолитична анемия установихме при 7 от всички 65 болни, като при 5 от тях Coombs–негативна хемолитична анемия се разви в хода на острата чернодробна недостатъчност. В един случай хемолитичната криза предшестваще чернодробната изява на болестта. В друг случай заболяването дебютира с декомпенсирана чернодробна цироза, кардиомиопатия и неавтоимунна хемолитична анемия. Във връзка с това при наличие на лабораторни и клинични данни за хемолиза, дори без изявена анемия, особено при пациент с чернодробно заболяване, трябва в диференциално диагностично съображение да се има предвид и БУ.

Холелитиаза беше диагностицирана при 10 болни – 6 жени и 4 мъже. Клинично изявена беше при една пациентка, което наложи извършването на холецистектомия.

5.3.2. Анализ на клиничните симптоми

Субективните оплаквания и обективните находки при пациентите с БУ са представени на фиг. 5.

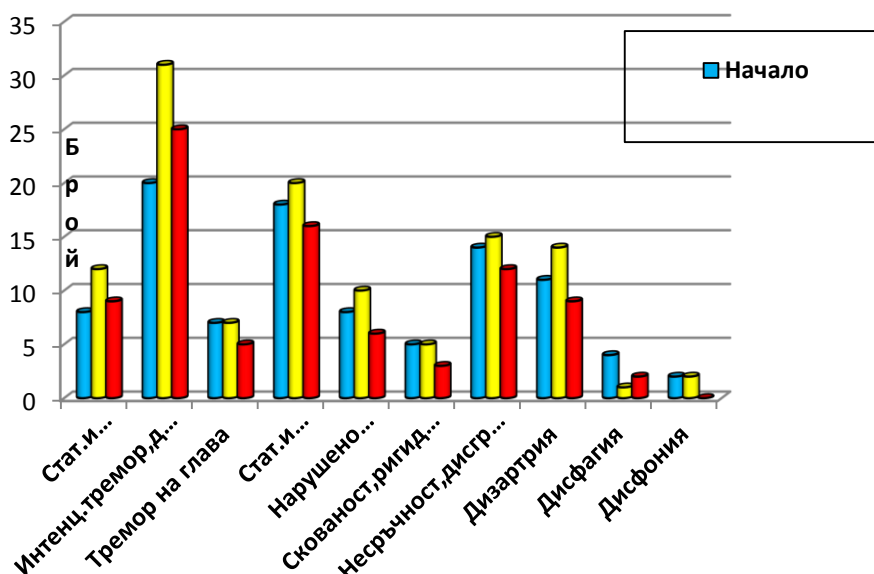


Фиг. 5. Динамика на клиничните симптоми при пациенти с БУ.

Най-често първите симптоми бяха обща отпадналост и лесна уморяемост (41,5%), следвани от пожълтяване на кожата и склерите (33,8%), тъмна урина (30,8%). Пациентите са съобщавали за тежест в дясно подребрие (27,7%), безапетитие (16,9%), болка в дясно подребрие (15,4%). Обективното изследване установи хепатомегалия в 56,9% и спленомегалия в 35,4% от пациентите. Видно е, че субективните оплаквания са неспецифични и нехарактерни. Единствено иктерът, отоците и подуването на корема, както и хепатоспленомегалията насочват към наличие на чернодробно заболяване. Проследени в динамика, честотата на тези симптоми значително намаля. В края на наблюдението почти без промяна остана относителният дял на пациентите с хепатомегалия и спленомегалия, съответно 54,1% и 36,1%. Сходни данни съобщават и други автори.

Неврологични прояви регистрирахме при 35 пациента (53,8% от всички 65). Треморът беше най-често наблюдаваният симптом – у 23 пациента (65,7%) - интенционен тремор и дизметрия при носопоказалечната проба, статичен и постурален тремор на горни крайници, тремор на глава и тяло. Други прояви бяха несръчност, нарушен почерк, дизартрия, нарушено равновесие (атаксия) (фиг. 6). Нашите данни са сходни на съобщаваните от други автори.

При 20 от пациентите бяха налице едновременно прояви на екстрапирамиден и малкомозъчен синдром (табл. 3). В 5 случая (14,3% от 35) се установи само екстрапирамиден, а при 10 болни (28,6% от 35) – само малкомозъчен синдром. Общо екстрапирамидни прояви наблюдавахме при 25 пациента (71,4% от 35). Малкомозъчни нарушения имаха 30 болни (85,7% от 35).



Фиг. 6. Динамика на неврологичните симптоми при пациенти с БУ

Таблица 3. Неврологични синдроми при пациенти с БУ

Синдром	Малкомозъчен	Екстрапирамиден	Брой (%)
Екстрапирамиден	20	5	25 (71,4)
Малкомозъчен	10	20	30 (85,7)

Общ брой пациенти с неврологична симптоматика - 35

Интерес представляват няколко клинични случая. **Един** от пациентите бе преболедувал през 2000 г. възпалителна демиелинизираща полиневропатия, предизвикана от CMV инфекция (10 години преди диагностицирането на БУ). Още тогава е имал малкомозъчни прояви – нестабилност в пробата на Ромберг. През 2004 г. е регистриран и лек постурален и интенционен тремор на горните крайници. Приета е

диагнозата есенциален тремор тип А. През 2009 г. бе диагностициран хроничен вирусен хератит В и е започнато лечение с Telbivudine. Установяват се типични отклонения в медната обмяна, но поради липсата на пръстен на КФ и нормален образ от МРТ на главен мозък, тогава не се прие диагнозата БУ. Персистирането на леко повишени аминотрансферази при минимален вирусен товар една година след началото на противовирусното лечение, отклоненията в медната обмяна, персистираща неврологична симптоматика наложи преценка на състоянието и ни дадоха основание да приемем наличие на болест БУ. Според Лайпцигската точкова система имаше сбор 4. Започнатото хелаторно лечение с D-penicillamine доведе до трайно нормализиране на аминотрансферазите. Този случай е пример за това, че наличието на едно заболяване води до забавяне на диагнозата на друго. Въпреки отклоненията в медната обмяна, поради липсата на пръстен на КФ и нормалната МРТ на главен мозък, не е приета диагнозата БУ. Известно е, че до 20% от пациентите с неврологична форма може да нямат пръстен на КФ. Липсата на МРТ промени в мозъчните структури също не изключва диагнозата. При наблюдаваните от нас болни с неврологични прояви и с проведена МРТ на главен мозък, в 33,3% установихме нормален образ на мозъчните структури. Прави впечатление, че при няколко пациента с тремор, първоначалната диагноза е есенциален тремор тип А. В тези случаи изследването на медната обмяна би предотвратило забавяне на правилната диагноза.

При **друг пациент** с екстрапирамиден синдром с давност 2 години, хипокупремия, хиперкуприурия и долногранични стойности на церулоплазмина, през 1998 г. е поставена диагнозата хепатолентикуларна дегенерация, чернодробна цироза и е започнато лечение с Д-пенициламин. Съпътстващо заболяване - преболедуван остър вирусен хепатит В през 1972 г. Поради персистиране на неврологичната симптоматика, след 4

месеца е хоспитализиран в друго болнично заведение и във връзка с нормалните стойности на серумния церулоплазмин при второто изследване БУ е отхвърлена и е приета паркинсонова болест. През следващите години е лекуван в неврологични клиники и не е проследяван от гастроентеролог. През 2010 г. е хоспитализиран в нашата клиника с активна декомпенсирана чернодробна цироза, с екстрапирамиден и малкомозъчен синдром. Започнато бе противовирусно лечение с Lamivudine и хелаторна терапия с Д-пенициламин. Този случай е показателен в два аспекта – от една страна преустановено лечение с хелатор поради нормални стойности на церулоплазмина, при предшестващи регистрирани отклонения в медната обмяна. От друга страна – едновременно наличие на второ чернодробно заболяване – HBV инфекция, за която не е провеждано специфично лечение. В резултат на тази коморбидност чернодробното заболяване прогресира до декомпенсиран стадий.

При **пациент** с детска церебрална парализа новопоявилата се и прогресивно засилваща се неврологична симптоматика, въпреки наличие на промени на МРТ, насочващи към невродегенеративно заболяване, е пренебрегната, което води до забавяне на правилната диагноза.

Показателни са и **два случая**, при които е диагностицирана **епилепсия**. При едната пациентка заболяването се проявява на 14 годишна възраст с подобно на тик тласкане и треперене на дясна ръка. На 18 годишна възраст, с проявите на церебеларен и екстрапирамиден синдром, е поставена диагноза хепатоцеребрална дистрофия. Хистоморфологичното изследване установява отлагане на мед в хепатоцитите, започнато хелаторно лечение с Д-пенициламин. По-късно е приета диагноза епилепсия с парциални автономни и двигателни пристъпи, преустановено е хелаторното лечение, което води до засилване на неврологичната симптоматика. Втората пациентка, на 49 години, беше с анамнестични данни за ситерна консумация на неголеми количества алкохол, епилепсия с

давност от три години, поддържащо лечение с трилептал. Постъпи в клиниката по повод астенодинамичен и изразен иктеричен синдром. Установиха се данни за прогресираща анемия от хемолитичен тип, церулоплазмин под долна референтна граница, хипоурикемия, хипербилирубинемия, хепатоцитоза, леко повишена АФ, несъответно на степента на билирубинемията, силно позитивни SMA. Отхвърли се вирусна генеза на чернодробната болест. Офталмологичният преглед установи наличие на пръстен на KF двустранно. Неврологичният преглед регистрира церебеларен синдром – интенционен тремор двустранно. КТ данни за високостепенна за възрастта корова атрофия. МРТ на главен мозък – също с данни за корова атрофия и промени в сигналния интензитет в областта на двата таламуса. С проявите на задълбочаваща се чернодробна недостатъчност и мозъчен оток, заболяването завърши с фатален край.

Епилептични припадъци се срещат рядко при БУ - в около 6% от случаите. Появяват се като ранна или късна изява на БУ. Могат да съпътсват лечението с Д-пенициламин. При втората болна е налице и малкомозъчен синдром, а при първата пациентка епилептичните пристъпи се съчетават с малкомозъчен и екстрапирамиден синдром.

Представените случаи са в подкрепа на необходимостта при неврологична симптоматика, независимо от съпътстващи други заболявания, наличие на утежняващи кофактори като алкохол, медикаменти и др., клиницистът да заподозре и да проведе изследвания с оглед БУ. Това би довело до по-ранно диагностициране и навременно лечение.

С подробно снетата анамнеза и прегледа на медицинската документация установихме при 16 (24,6%) от нашите пациенти с БУ наличие на психични нарушения (табл. 4). Тези данни са подобни на съобщаваните от други автори.

Таблица 4. Психични симптоми при пациенти с БУ

<i>Симптоми</i>	<i>Брой пациенти n =16</i>
Забравяне	9
Трудно запаметяване	8
Трудно концентриране	3
Влошаване на успеха в училище	3
Емоционална лабилност	3
Депресия	3
Дементни прояви	2
Страхова невроза	1
Изоставане в нервно-психическото развитие	1
Халюцинации и психотични изживявания	1

5.3.3. Закъснение в поставянето на диагнозата БУ

Анализът на данните на пациентите с БУ показва забавяне при поставянето на диагнозата. Сравнявана е средната продължителност от време от появата на първите симптоми до периода на поставяне на диагнозата, както и средната продължителност от време от поставянето на диагнозата и започването на лечение. Установи се, че забавянето при поставяне на диагнозата варира в широки граници. В нашата група средното закъснение възлиза на 39,2 месеца или приблизително три години и три месеца, с отклонение от 66 месеца (измерено в години повече от пет години). Разликата в средното време от появата на симптомите и средното време за поставяне на диагнозата е статистически значима. Диагнозата е поставена със закъснение над 1 година от появата на симптомите в 43 % от случаите. Забавянето при диагностицирането с 2 – 3 години е в 16,9%, между 4 и 5 години – в 7,7% и над 6 години – в 18% от пациентите. Най-дългият период на късно поставена диагноза е 30 години. Налице са двама болни с диагностицирано заболяване съответно 24 и 15 години след

появата на първите симптоми. Възможна причина за пропускане на болестта, особено при възрастните пациенти, е, че триадата нисък церулоплазмин, наличие на пръстен на КФ и екстрапирамидни симптоми е твърде неточна за установяване на болестта. Церулоплазминът може да е и нормален - в нашата група при 15% от болните. Пръстен на КФ липсва в около 1/3 от пациентите. Неврологична симптоматика също липсва в немалка част от случаите. В тези случаи са необходими допълнителни изследвания - базална и провокирана куприурия, ДНК анализ, морфологично изследване. Друга причина за закъснението на диагнозата е, че БУ е бавно прогресиращо заболяване. Някои проучвания показват, че забавянето на диагнозата не е свързано с по-лоша прогноза. Трета възможност е, че диагнозата лесно се пренебрегва при симптомни пациенти поради разнообразието в клиничната изява на заболяването – понякога липсата на ясно изразена симптоматика или наличието на симптоми, имитиращи други заболявания, което води до поставяне на неправилна начална диагноза. Резултатите показват, че няма разлика във времето от момента на поставяне на диагнозата до момента на започване на лечението при нашите пациенти.

За една хипотетична генерална съвкупност от лица с БУ закъснение при поставяне на диагнозата за 95% от случаите може да се очаква в граници средно между 23 и 56 месеца. Подобни данни за забавяне при диагностициране на болестта съобщават и други автори.

5.4. Анализ на резултатите от лабораторните, инструменталните и хистоморфологични изследвания

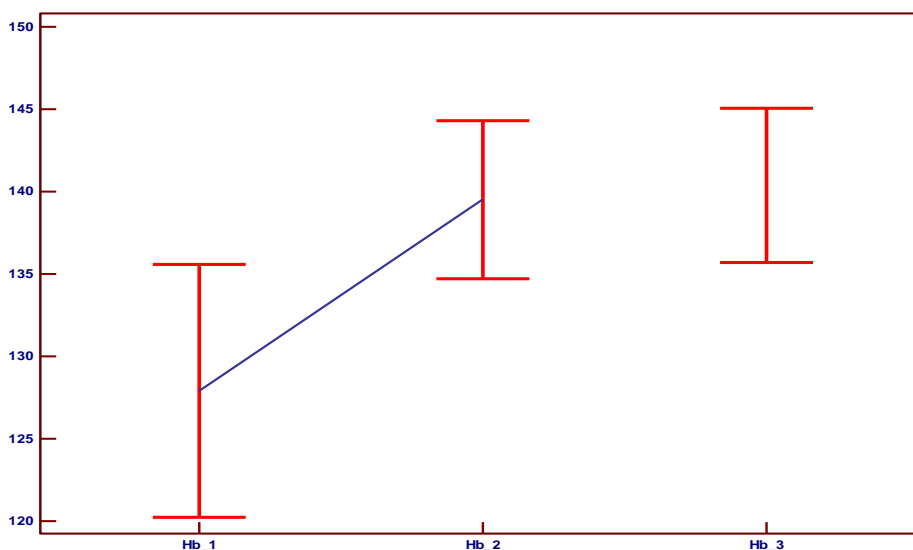
5.4.1. Сравнителен анализ на лабораторните показатели на лицата с БУ

Извършен е сравнителен анализ на лабораторните показатели на пациентите с БУ в началото (при диагнозата), в хода на наблюдението и в края на проучването.

5.4.1.1. Сравнителен анализ на хематологични показатели на лицата с БУ

Хемоглобин

Средните равнища на хемоглобина през периода на проучването се характеризират с тенденция към повишаване. За лицата с БУ средните нива на хемоглобина при поставяне на диагнозата са 127,9 g/L, които са по-близо до долната граница на нормата. В края на проучването нивата са в референтни граници – средна стойност $140,4 \pm 2,3$ g/L. Сравняването на стойностите в края на проучването спрямо началото (при поставянето на диагнозата) регистрира повишение в средните стойности на хемоглобина (фиг. 7). Разликата в средните равнища е статистически значима ($p=0,001$).

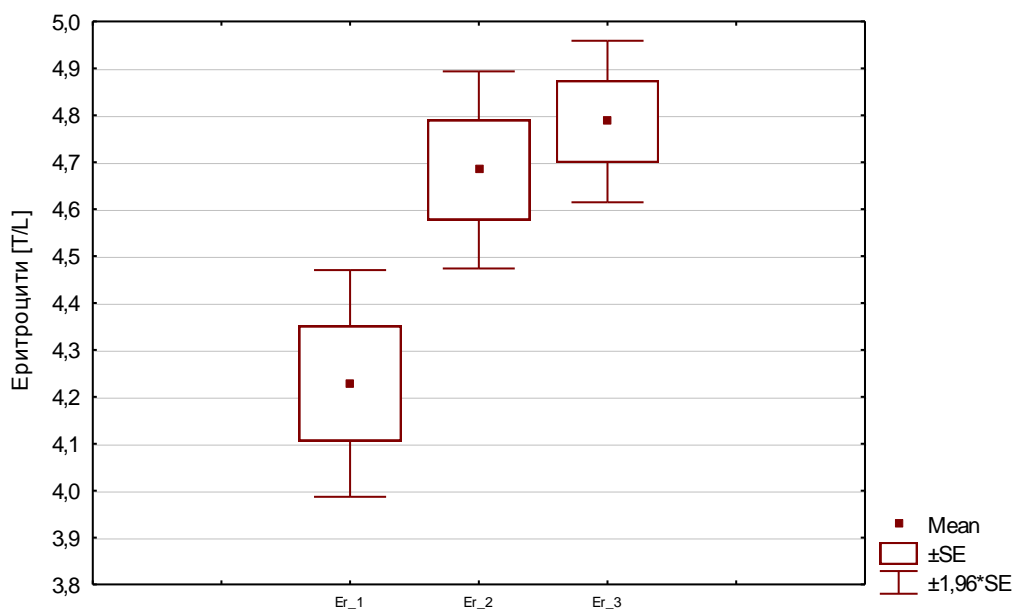


Фиг. 7. Динамика в стойностите на хемоглобина.

Еритроцити

Анализът на резултатите от средните стойности на еритроцитите показва, че в приблизително 100% от случаите има статистически значима разлика между тези стойности при поставянето на диагнозата и в хода на

проследяването ($p=0,0001$). Доказана е тенденция към повишаване на средните стойности и понижаване на вариацията в края спрямо началото на наблюдението (фиг. 8).



Фиг. 8. Промяна в броя на еритроцитите в хода на лечението.

Наблюдаваната лекостепенна анемия най-често е проява на хиперспленизъм, както и израз на хемолиза в резултат на токсичното въздействие на медта върху еритроцитите. Тенденцията към трайно нормализиране на нивото на хемоглобина е в резултат на стабилизиране на чернодробната функция в хода на лечението, с по-слабо изразения хиперспленен синдром. Намалването на медния свръхтовар в резултат на хелаторното лечение стабилизира еритроцитната мембрана, редуцира проявите на хемолиза, което допринася за стабилизирането на тези показатели. Повишаването на броя на еритроцитите е възможно да се дължи и на намаляване на степента на хиперспленизма. Тези данни са подобни на резултатите от наблюденията на други автори.

Левкоцити

Няма статистически значима разлика в стойностите на левкоцитите.

Тромбоцити

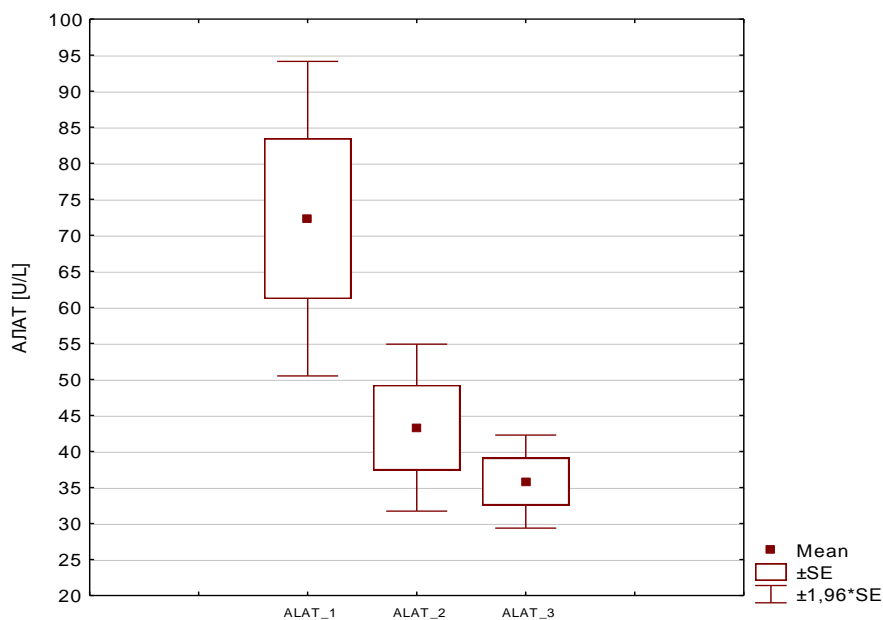
Средните стойности на тромбоцитите при лицата с БУ са в границите на референтните както при поставянето на диагнозата, така и в края на изследването. Отчита се тенденция към повишаване към края, като разликата е статистически значима при равнище на значимост 0,0005. Тази тенденция към повишаване на броя на тромбоцитите се обяснява с по-слабо изявения хиперспленизъм като резултат на стабилизиране на чернодробната функция, забавяне на фиброзообразуването и оттам намаляване на порталната хипертония, респективно - на хиперспленизма.

5.4.1.2 Сравнителен анализ на биохимични показатели на лицата с БУ.

АЛАТ

Средните равнища на АЛАТ през периода на проучването се характеризират с намаляваща тенденция, което се дължи на подобряване на чернодробната функция в резултат на лечението (фиг. 9).

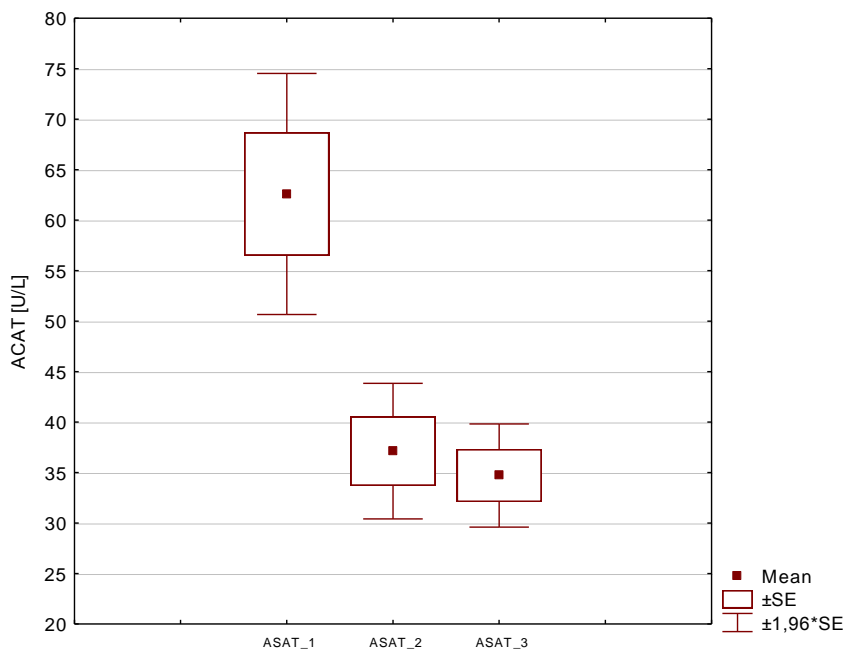
За лицата с БУ средните нива на АЛАТ при поставянето на диагнозата са $75,6 \pm 12,44$ U/L. В края на проучването нивата на АЛАТ се стабилизират в граници, сходни с референтните, т.е. $36,24 \pm 3,41$ U/L, а за 95% от лицата с БУ те са в интервала 29,39 U/L - 43,09 U/L. Средните нива на АЛАТ при поставянето на диагнозата са с 31,83 U/L по-високи спрямо тези в хода на наблюдението. В стойностите в края на проучването спрямо началото (при поставянето на диагнозата), се регистрира един спад в средните стойности на АЛАТ с 39,370 U/L. Установената разлика в средните равнища е статистически значима ($p=0,002$).



Фиг. 9. Последователна динамика във времето на АЛАТ при пациенти с БУ.

АСАТ

При поставянето на диагнозата средното равнище е $64,39 \pm 6,48$ U/L, докато в края на наблюдавания период стойностите са в референтни граници (ср. $34,75 \pm 2,71$ U/L). Установена е статистически значима разлика в средните равнища ($p=0,0001$) (фиг. 10).



Фиг. 10. Динамика във времето на АСАТ при пациенти с БУ.

ГГТ

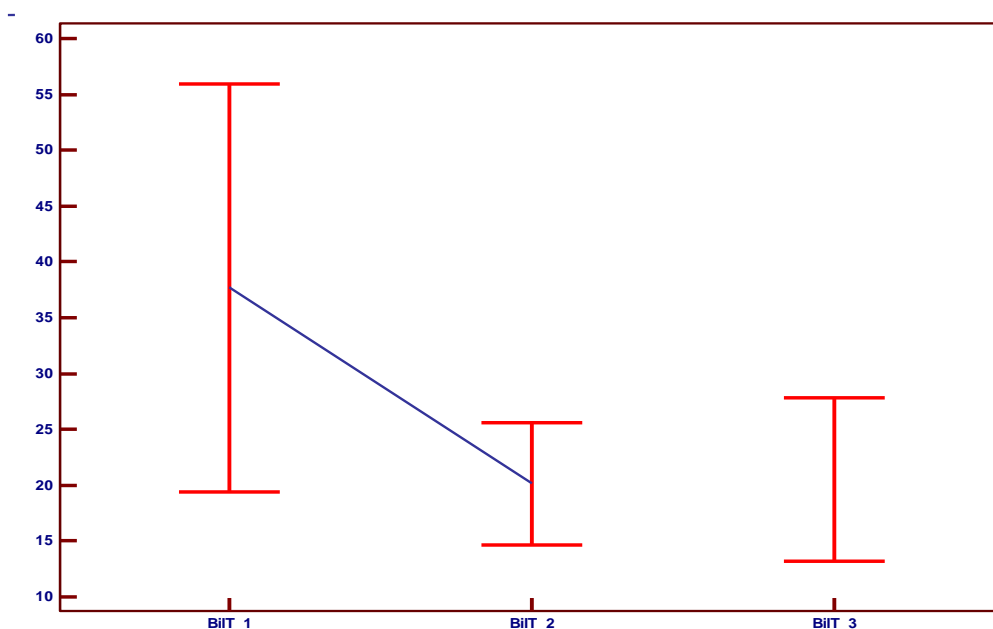
Установи се тенденция към понижаване на средната стойност на ГГТ в края на проучването в сравнение с периода на поставяне на диагнозата, като разликата в тези стойности е статистически значима при равнище на значимост $p=0,037$.

Алкална фосфатаза (АФ)

Средните стойности на АФ показват тенденция към понижаване и доближаване до референтните граници. Разликата между началото и края на наблюдението не е значима.

Общ билирубин

Средната стойност на общия билирубин при поставянето на диагнозата е $37,67 \mu\text{mol/L}$, при отклонение $\pm 9,08 \mu\text{mol/L}$, докато в края средното ниво е $20,48 \pm 3,63 \mu\text{mol/L}$ (фиг. 11). Резултатите от статистическата проверка на хипотези при взаимно свързани извадки показват, че тази видна разлика между стойностите на билирубина в началото и в края е статистически незначима. В случая е важна благоприятната тенденция към нормализиране на този показател.

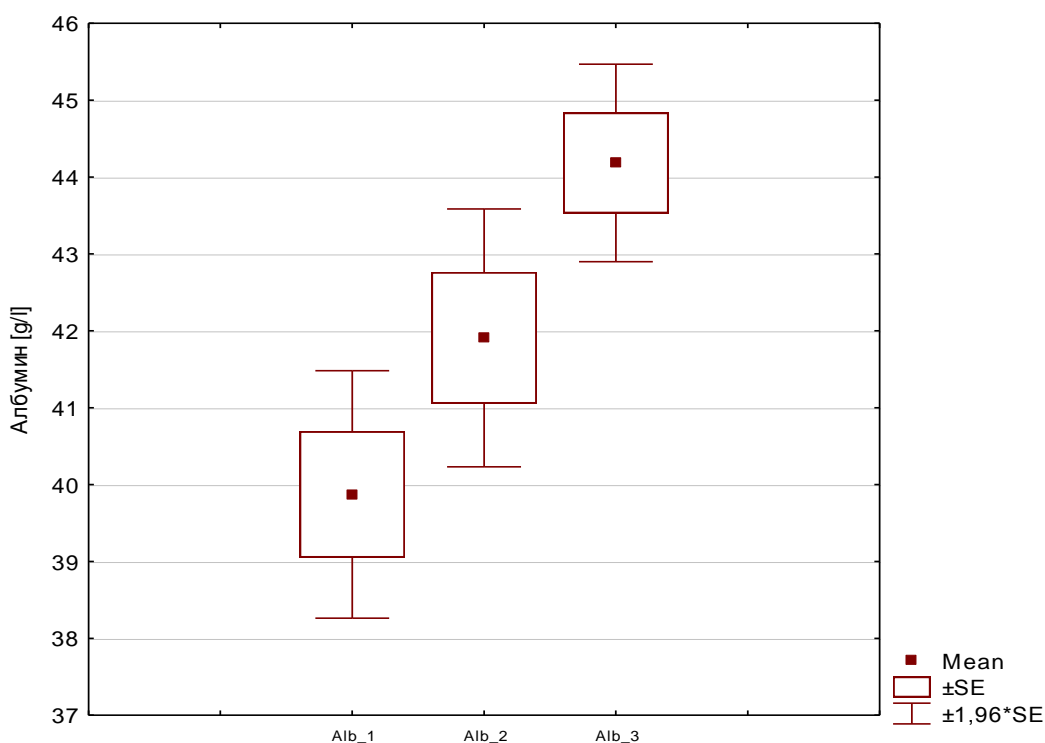


Фиг. 11. Динамика в стойностите на общия билирубин.

Аналогична е тенденцията към нормализиране и приближаване на стойностите към референтните и на директния билирубин.

Албумин

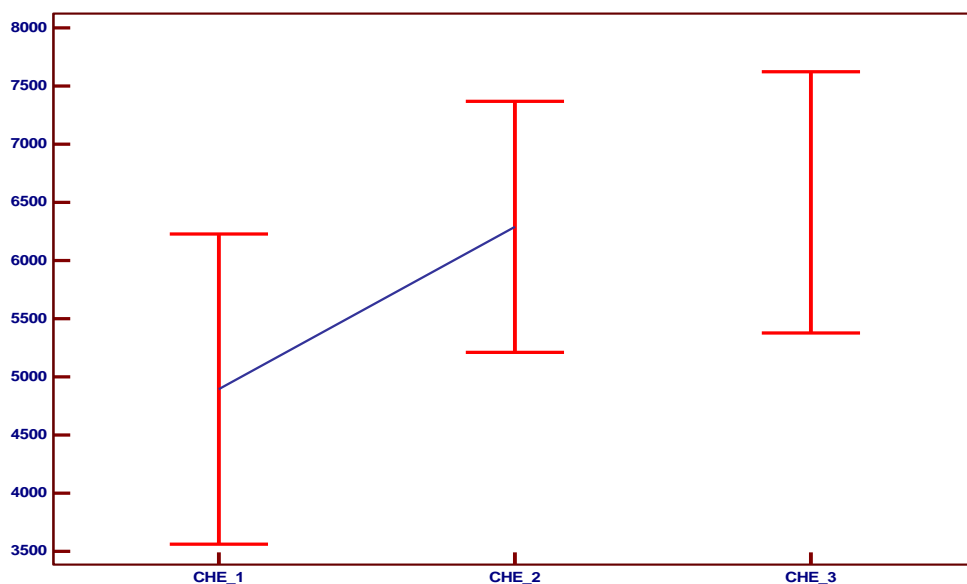
За лицата с БУ средното ниво на албумина при поставянето на диагнозата е $39,42 \pm 0,92$ g/L. Прави впечатление, че средната стойност на този показател е около референтната граница. Това съответства на данните, че повечето пациенти са в компенсиран стадий на чернодробното заболяване при диагностицирането. В края на проучването нивата на албумина са по-високи – $43,94 \pm 0,7$ g/L (фиг.12). При сравняване на стойностите в края на проучването спрямо началото (при поставянето на диагнозата) се регистрира увеличение в средните стойности на албумина с $4,52$ g/L. Установената разлика в средните равнища е статистически значима, при равнище на значимост $0,0001$, което клони към нула.



Фиг. 12. Динамика в нивото на албумина при пациенти с БУ.

Холинестераза (ХЕ)

Налице е тенденция към повишаване на нивата на серумната холинестераза (фиг. 13). Съществува статистически значима разлика между стойностите в началото и в хода на проучването, както и между тези в началото и края на наблюдението ($p=0,006$).



Фиг. 13. Динамика в нивото на ХЕ при пациенти с БУ.

Не се установи статистически значима разлика между средните стойности на **урей и креатинин**, както и на **холестерол и триглицериди** при последователните наблюдения в края спрямо началото.

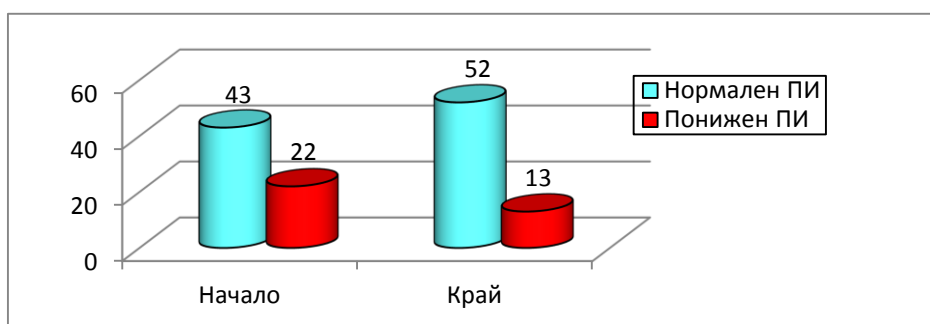
Кръвната глюкоза и серумното желязо също са в референтни граници.

Динамиката на биохимичните показатели отразява подобрения функционален резерв на черния дроб в резултат на лечението. Ензимните показатели почти се нормализират, като при някои пациенти остават леко повишени. Описани са случаи на персистиращи повишени аминотрансферази при деца с БУ, независимо от адекватното лечение с Д-пенициламин или с цинк. Авторите (Iorio et al., 2004) са установили, че 36% от децата с чернодробна болест имат флукутираща хипер-трансаминаземия. Независимо от това нито един пациент не е показал

влошаване на чернодробната болест. В нашата група показателна е и тенденцията за нормализиране на билирубина, което е израз на възстановената функция на чернодробната клетка. Вероятно значение има и намаляване на хемолизата в резултат на хелаторното лечение. Налице е тенденция към напълно възстановяване на синтетичната функция, чието отражение е повишаване на стойностите на серумния албумин и серумната холинестераза. Тези благоприятни промени в биохимичните параметри показват обратимостта на процеса и ни дават основание да приемем наличието на добър отговор на провежданата терапия. Нашите данни съвпадат с резултатите на други автори.

5.4.1.3. Хемостазни показатели

При всички пациенти беше изследвано протромбиново време като протромбинов индекс (ПИ). При поставяне на диагнозата стойностите на този показател бяха в референтни граници в 43 случая (66,2%), а в 22 случая имаше понижени нива, като при 6 наблюдавахме по-нататъшна тенденция към намаляване. В края на наблюдението при 13 пациента стойностите останаха под долна граница на нормата. От тези 22 болни, при 12 този показател показва тенденция към повишаване и нормализиране, като това бяха лица с ЧЦ. При тях регистрирахме благоприятно развитие, с подобряване и нормализиране на синтетичната чернодробна функция. Тези болни преминаха в по-висок функционален стадий на ЧЦ. В края на наблюдението 52 болни (80%) са с нормален показател (фиг. 14).



Фиг. 14. Динамика в стойностите на протромбиновия индекс при БУ.

5.4.1.4. Уринен анализ

Изследване на урина за протеинурия, глюкозурия и хематурия с полуколичествено определяне беше извършено при всички пациенти с БУ. Незначителни находки бяха регистрирани при диагностициране на заболяването при част от пациентите (табл. 5). От тези данни е видно, че в началото на заболяването отклоненията в бъбречната функция са по-често срещани, макар и леко изразени, като израз на тубулна дисфункция. В хода на лечението с Д-пенициламин установените находки се редуцираха. Не наблюдавахме сериозни лекарствени нежелани реакции от страна на бъбреците.

Таблица 5. Резултати от изследване на урина при поставяне на диагнозата и в края на наблюдението.

<i>Показател</i>	<i>Начало</i>	<i>Край</i>
Протеинурия	21	10
Хематурия (микроскопска)	8	1
Глюкозурия	4	3

5.4.1.5. Сравнителен анализ на показатели на медната обмяна на лица с БУ

Серумен церулоплазмин

Средните нива на церулоплазмина при лицата с болест на Wilson са 0,149 g/L при станд. отклонение 0,067 g/L. Серумният церулоплазмин обичайно е понижен при това заболяване. Данните от изследваната група пациенти с БУ са сходни със съобщаваните в литературата и показват, че този тест полезен диагностичен показател. От друга страна налице са пациенти с БУ, при които нивата на серумния церулоплазмин са в нормални граници. При 84,62% (55 случая) от изследваните лица с БУ

стойността на този показател е под референтите граници и при 15,38% (в 10 случая) е в границите на нормата, което е сходно на литературните данни. Steindl et al. (1997), в наблюдаваните от тях 55 болни, установяват съществено по-висок процент на пациенти с нормален церулоплазмин в сравнение с други съобщения – за цялата група 27%, а за тези с чернодробна форма – 40%. Тези данни подкрепят схващането, че нормалното ниво на серумния церулоплазмин не изключва диагнозата БУ. В случаите на ниски нормални нива вероятно е налице друг, недефиниран, път на инкорпориране на медта в церулоплазмина, заобикалящ пътя на АТР7В протеина, дори извън Golgi-мрежата (Weiss et al., 2006). Освен това изследването с имунологичен метод измерва както активния церулоплазмин (свързания с мед холоцерулоплазмин), така и апоцерулоплазмина. По този начин истински ниският церулоплазмин може да бъде пропуснат, тъй като методът може да отчете фалшиво високи нива (Gow et al., 2000). В нашата група пациенти разликата между средните стойности на церулоплазмина при поставянето на диагнозата и в края на проучването бе статистически незначима.

По време на лечението с Д-пенициламин серумният церулоплазмин може да покаже тенденция към понижаване. По-нататък в хода на терапията или остава нисък или се повишава. Нарастването може да се наблюдава при някои пациенти с тежка чернодробна недостатъчност и да е израз на възстановяване на синтетичната функция при лечение, което е логично обяснение. Обратно, намаляването на серумния церулоплазмин у хронично лекуваните с Д-пенициламин пациенти може да бъде израз на ексцесивно медно изчерпване и често е свързано с неутропения, сидеробластна анемия и хемосидероза (Roberts, Schilsky 2008; Schilsky 2013).

Серумна мед

Анализът на средните стойности на серумна мед при поставянето на диагнозата и края на проучването показва, че няма статистически значима разлика между тях. Резултатите от нашите изследвания показаха, че самостоятелното определяне на общото ниво на медта в серума е с ниска диагностична стойност. Подпомага диагнозата при стойности близо до и под долната референтна граница, но винаги в комбинация с другите показатели на медната обмяна.

Уринна екскреция на мед (куприурия)

24-часовата куприурия отразява количеството на несвързаната с церулоплазмин мед в кръвта.

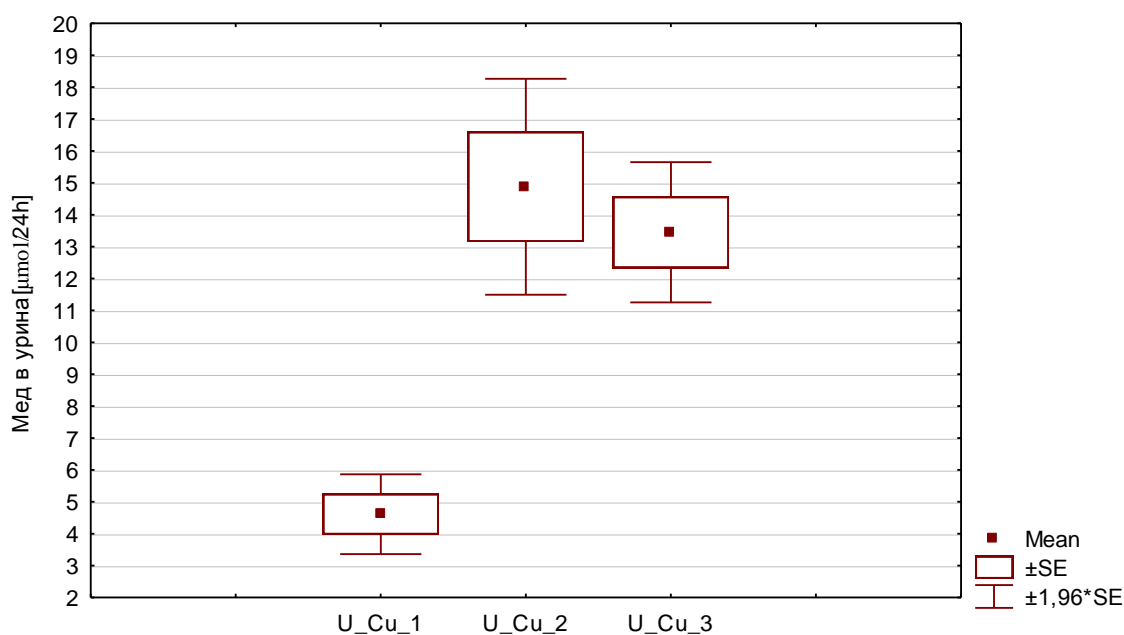
Базална (спонтанна) куприурия

Дескриптивният анализ показва, че средното равнище на спонтанна куприурия при нашите болни е в граници $4,64 \pm 4,66 \mu\text{mol}/24\text{h}$. В изследваните пациенти с БУ нивата варират в широки граници, което вероятно е свързано с хетерогенността на групата (разлика във възрастта, времето от началото на симптомите до поставяне на диагнозата, формата и тежестта на болестта), като средната стойност е над 4 пъти над горната граница на нормата.

Провокирана (стимулирана) куприурия

Провокираната 24-часова куприурия е изследвана при 43 лица с БУ. Средните нива на провокираната медна екскреция при пациентите с БУ е $17,40 \mu\text{mol}/24\text{h}$ при отклонение $\pm 13,13 \mu\text{mol}/24\text{h}$. Стойностите на провокираната куприурия в изследваната група пациенти е статистически значимо по-висока по отношение на горната референтна граница. Средното повишение е 15,81 пъти спрямо горната граница на нормата. Налице е над 5-кратно повишение над горната граница на нормата при 38 болни, като в 32 случая повишението е над 10 пъти над горната референтна граница. Освен това значение има и нарастването на екскрецията спрямо изходното

ниво. Средното нарастване на провокираната спрямо базалната уринна екскреция е 8,54 пъти. В 24 от изследваните болни нарастването на куприурията е над 5 пъти спрямо изходното ниво. По данни на Коларски (1990) висока диагностична значимост има провокираната куприурия, когато надвишава най-малко 3 пъти базалната. Нашите резултати се доближават до тези наблюдения и ни дават основание да приемем теста като полезен, необходим и приложим диагностичен показател. В хода на хелаторното лечение с Д-пенициламин наблюдавахме съществено повишаване на куприурията в края спрямо началото на изследването (фиг. 15).



Фиг. 15. Динамика в стойностите на уринната медна екскреция при пациенти с БУ.

5.4.2. Сравнителен анализ на лабораторните показатели на лица с БУ, ХЧБ и ЧЦ.

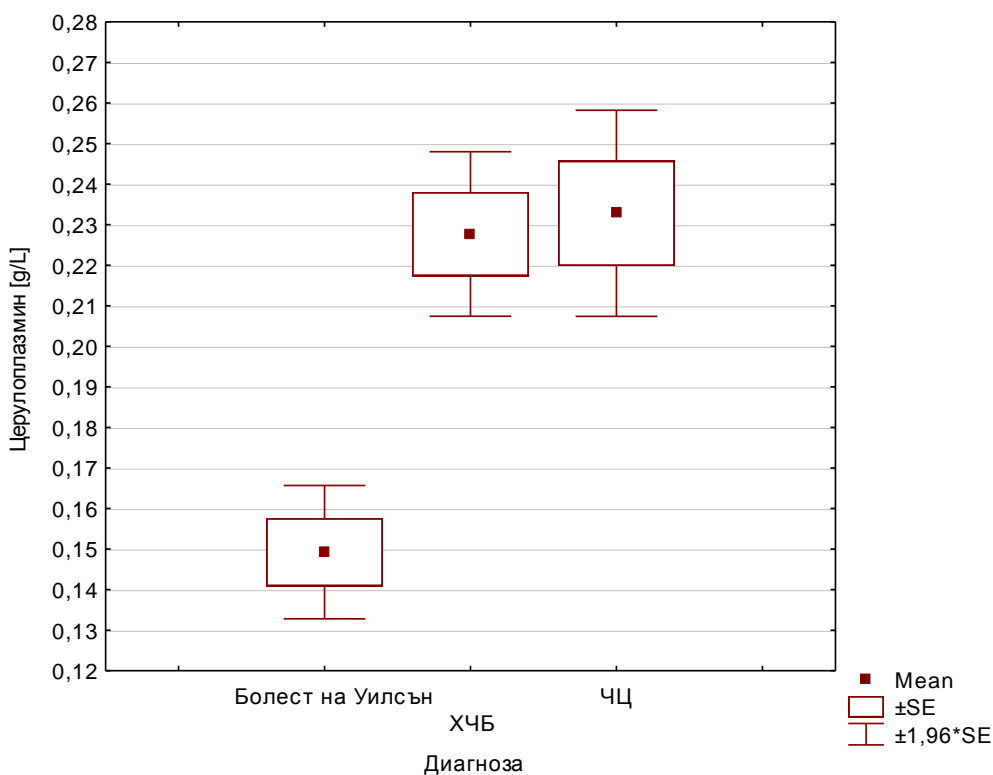
5.4.2.1. Сравнителен анализ на стойностите на серумния церулоплазмин и серумната мед на лица с БУ, ХЧБ и ЧЦ.

Средните нива на церулоплазмина при лицата с наличие на БУ са $0,149 \pm 0,068$ g/L. При лицата с ХЧБ тези стойности са $0,228 \pm 0,053$ g/L. При

лицата с наличие на цирроза без БУ, церулоплазминът е $0,233 \pm 0,65 \text{ g/L}$.

Резултатите от проверката на хипотези по отношение на сравняваните кръвни показатели – церулоплазмин и серумна мед за групите лица с БУ и тези с ЧЦ (без БУ), както и с БУ и ХЧБ показва, че е налице статистически значима разлика. При лицата с наличие на ХЧБ и тези с ЧЦ без БУ може да се твърди, че не съществува различие в средните стойности на церулоплазмин и серумна мед (фиг. 16).

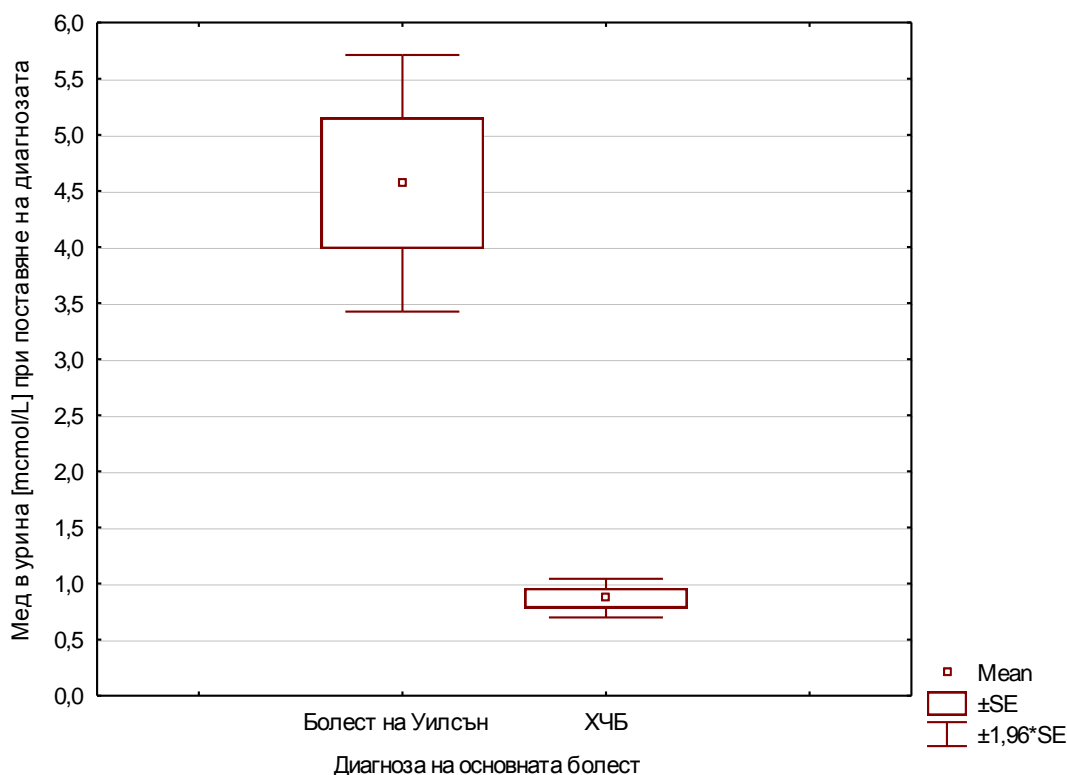
При пациенти с ЧЦ niskият церулоплазмин обичайно се интерпретира като свързан с намалената синтетична функция. Нашето изследване установи, че, изненадващо, при пациенти с чернодробна цирроза без БУ, въпреки понижения функционален капацитет, средните стойности на церулоплазмина бяха в референтни граници и са значимо по-високи от тези на пациентите с БУ. Тези данни определят необходимостта при болни с ЧЦ и церулоплазмин около или под долна референтна граница да се изследва спонтанна и провокирана куприурия.



Фиг. 16. Сравнителен анализ на стойностите на серумния церулоплазмин на пациенти с БУ, ХЧБ и ЧЦ.

5.4.2.2. Сравнителен анализ на биохимичните показатели на лица с БУ и ХЧБ.

Резултатите показват статистически значима разлика в стойностите на серумния церулоплазмин, серумната мед, базалната (фиг. 17) и провокираната куприурия (sign.=0,000) (фиг. 18) и АФ (sign.=0,004).



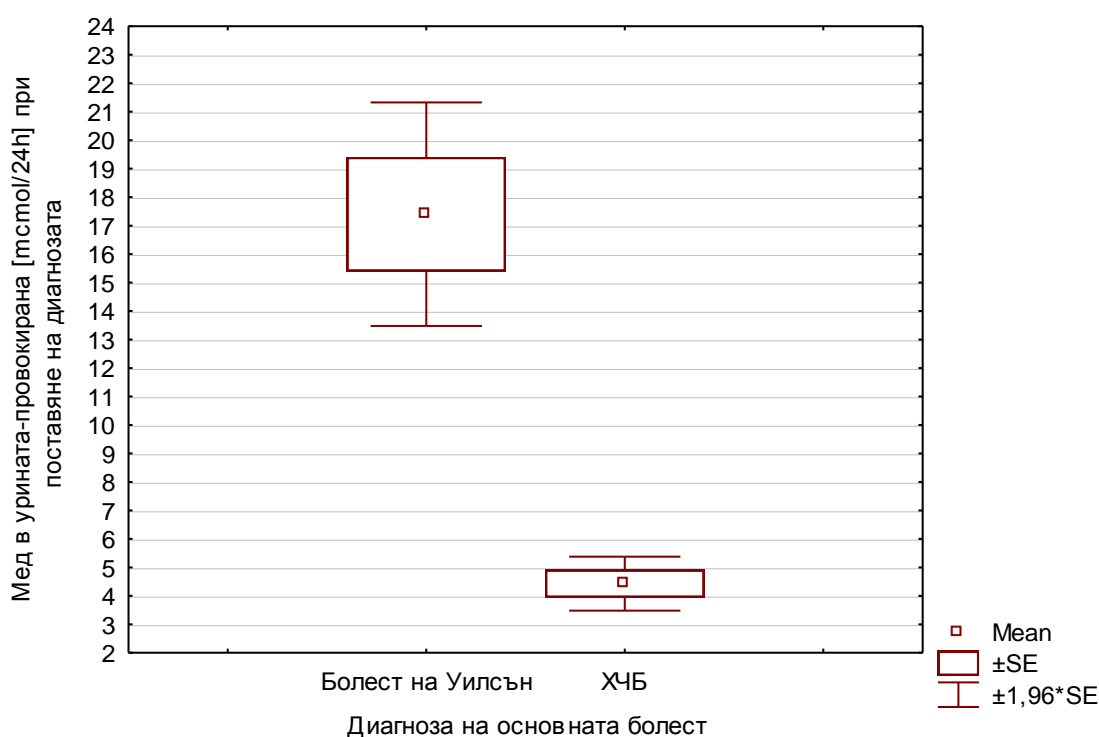
Фиг. 17. Сравнителен анализ на базалната куприурия при лица с БУ и ХЧБ.

Средната стойност на базалната куприурия при нашите пациенти с БУ е $4,64 \pm 4,66 \mu\text{mol}/24\text{h}$, в сравнение със значимо по-ниската средна стойност при лица с други ХЧБ ($0,87 \pm 0,4 \mu\text{mol}/24\text{h}$). Средната стойност е над 4 пъти над горната граница на нормата и е значимо по-висока в сравнение с контролната група. Поради това този параметър допринася за правилната диагноза.

Стойността на провокираната куприурия в изследваната група пациенти с БУ е $17,4 \pm 13,13 \mu\text{mol}/24\text{h}$ и е статистически значимо по-висока

както по отношение на горната референтна граница, така и в сравнение с контролната група с ХЧБ ($4,43 \pm 2,46 \mu\text{mol}/24\text{h}$).

Установихме **чувствителност 96,35%**, **специфичност 69,23%**, и **точност 85,51%** за този параметър. Позитивната предсказваща стойност е 83,67%, а отрицателната предсказваща стойност – 90%. Тези данни ни дават основание да приемем теста като точен и приложим диагностичен показател, особено в случаите на необяснима хепатомегалия, неясно чернодробно заболяване, елементи на хемолиза или неуточнена неврологична болест.



Фиг. 18. Сравнителен анализ на провокираната куприурия при лица с БУ и ХЧБ.

Сравнителната оценка на останалите показатели – АСАТ, АЛАТ, ГГТ, общ и директен билирубин не показва статистически значима разлика между пациентите с БУ и контролната група ХЧБ.

Използван е логистичен регресионен анализ (*Logit*-модел) за оценка на влиянието, което оказват вариациите в стойностите на церулоплазмин и

серумната мед, заедно с възрастта на пациента при първите симптоми, както и провокираната куприурия при поставянето на диагнозата, върху „шанса“ за разпознаване на БУ спрямо други ХЧБ.

Резултатите от това оценяване показват, че:

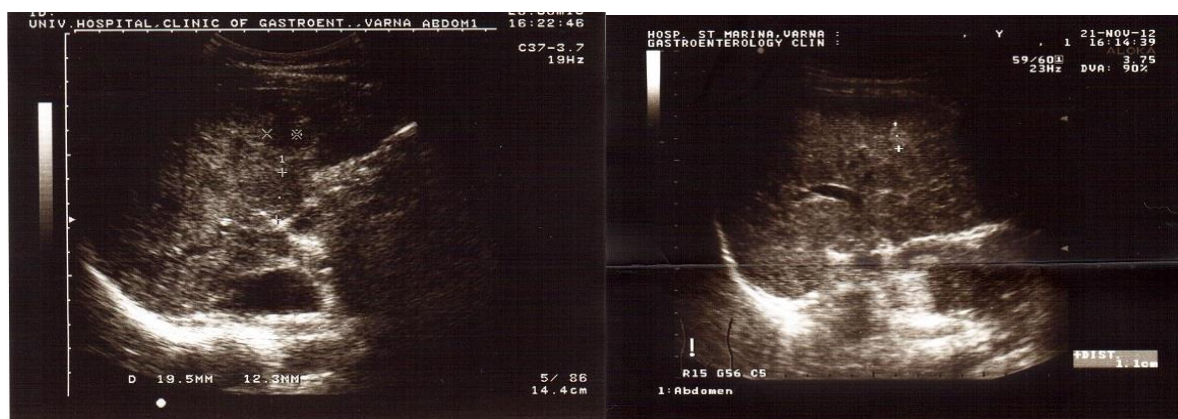
- шансът да се разпознае БУ при средно увеличение на серумната мед с 1 $\mu\text{mol/L}$ намалява с приблизително 15%;
- при увеличаване на церулоплазмина с 0,1 g/L шансът пациент да има БУ практически клони към нула;
- при увеличаване на възрастта с 1 година – шансът дадено лице да бъде диагностицирано с БУ намалява с 8,7% (между 8 и 12%);
- при повишаване на провокираната куприурия с 1 $\mu\text{mol/24h}$ при поставяне на диагнозата шансът да се разпознае БУ спрямо други ХЧБ се увеличава приблизително 2,32 пъти (от 1,46 до 3,68).

5.4.3. Място на изобразителните методи в диагностиката на БУ – абдоминална ехография, МРТ и КТ.

5.4.3.1. Анализ на данните от абдоминалната ехография

Абдоминална ехография е извършена на всички пациенти. Най-често наблюдаваните ехографски находки бяха: стеатоза, дифузно нехомогенна ехоструктура, неравна нодулирана повърхност, намалена еластичност, наличие на хипоехогенни и хиперехогенни дребни нодули. Динамиката на ехографските находки е отразена в таблица 6. Видно е, че в хода на лечението се увеличава броят на пациентите с нормална ехогенност на чернодробния паренхим, съответно намаляват случаите с лека и умерена степен на чернодробна стеатоза. Подобна благоприятна тенденция се установява и по отношение на ехографски преценената еластичност на черния дроб. Увеличава се броят на лицата с нормална еластичност и намалява този с понижена еластичност и ригидност, което най-вероятно е израз на възстановяване на функционалния паренхим и намаляване на

фиброзата в резултат на хелаторната терапия. В хода на наблюдението при 14 от пациентите (21,5%) установихме наличието предимно на дребни нодули в чернодробния паренхим, като в края на наблюдението преобладават случаите с хипоехогенни нодули (при 13 болни), следвани от хиперехогенни (7 случая) и изоехогенни нодули (5 случая)(фиг. 19-А, Б). Тези ехографски находки съответстват на описаните в литературата. Akin et al. (2012) съобщават за изчезване на нодуларните лезии 5 години след началото на лечението. Подобна динамика с напълно нормализиране на ехографската характеристика на черния дроб наблюдавахме при един пациент. Съществува становище, че наличието на хипоехогенни нодули е до известна степен предиктор за благоприятен отговор на терапията. В нашата серия пациентите, при които е установена такава находка, имат стабилно протичане на заболяването. Единадесет от 13 болни с установени хипоехогенни нодули са с компенсирана чернодробна цироза, а при двама чернодробното представяне е хроничен хепатит. Описаните благоприятни промени в ехографската картина в резултат на лечението – възстановяване на хомогенността или намаляване на нееднородността на ехоструктурата, намаляване на степента на стеатозата, нормализиране на еластичността - съпътстват клиничното подобрене при пациентите.



А

Б

Фиг. 19-А, Б. Ехография на черен дроб – хипо-, изо- и хиперехогенни дребни нодули.

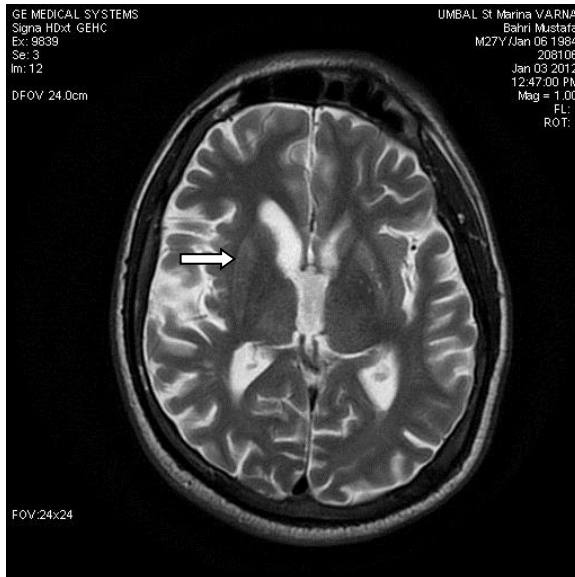
Таблица 6. Динамика на ехографските находки

<i>Характеристика</i>		<i>Начало</i>	<i>Край</i>
Хомогенност	Хомогенен	43	38
	Нехомогенен	23	21
Ехогенност	Нормална	30	36
	Повишена	35	22
	Лека	21	14
	Умерена	11	6
	Изразена	3	2
Еластичност	Нормална	19	26
	Понижена	30	23
	Ригидност	16	10
Ръб	Остър	25	23
	Заоблен	37	35
Неравна нодулирана повърхност		28	22
Хипоехогенни нодули		5	13
Изоехогенни нодули		3	5
Хиперехогенни нодули		7	7
Асцит		14	2

5.4.3.2. Резултати от МРТ и КТ

Магнитно-резонансна томография (МРТ) на главен мозък

МРТ на главен мозък беше извършена на 26 пациента (40%), от които 22 с неврологични симптоми. Нормален образ е описан при 11 (42,2%). Патологични находки се установиха при останалите 15 пациента (в 57,7% от изследваните). От тях с водеща неврологична симптоматика са 10 (от 15) болни (66,6%). Налице са абнормни базални ганглии (фиг. 20), корова атрофия, промени в мозъчния ствол и в таламуса. Прави впечатление, че преобладаващият брой от нашите пациенти с изменения в мозъчните структури са с предимно неврологична проява на заболяването. Значително по-малък е броят на случаите с промени в главния мозък при болните с чернодробна форма. При пациентите с предимно чернодробната форма най-често няма изменения.



Фиг. 6.25. Дискретни хиперинтенсни промени в putamen и caput n.caudati двустранно.

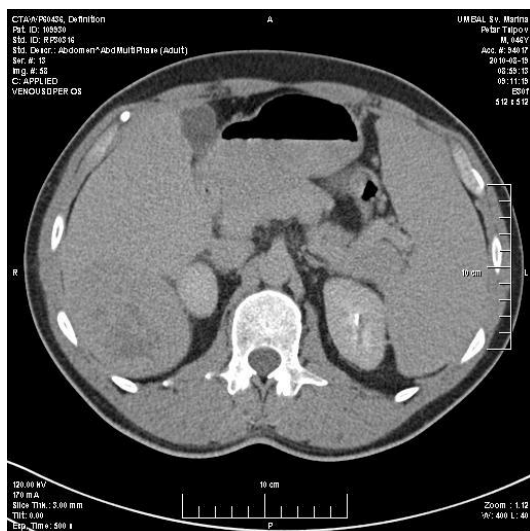
Тези данни се различават от резултатите на други автори (Kozic et al., 2003), които установяват абнормни МРТ находки в главния мозък в 75% от пациенти с чернодробна форма на болестта. Освен това някои от нашите пациенти с неврологична симптоматика са без промени в мозъчните структури. Трябва да отбележим, че при част от болните изследването е извършено месеци или години след началото на хелаторното лечение, което най-вероятно води до обратно развитие на измененията. Поради тези факти приемаме, че липсата на патологични промени в главния мозък не изключва диагнозата БУ.

КТ на главен мозък

При 17 болни беше извършена КТ на главен мозък. Установи се атрофия на мозъчната кора и базални гаглии, калцификати по falx cerebri, хиподенсни зони перивентрикуларно. Тук отново промени се наблюдават предимно (в 9 случая) при пациенти с водеща неврологична симптоматика.

КТ на черен дроб

КТ на черен дроб е проведена само в 6 случая. При всички се установиха характерни за циротичната преустройство находки. В хода на наблюдението абдоминалната ехография установи огнищни лезии в черния дроб при двама болни, потвърдени с КТ и МРТ. При единия пациент се доказва хепатоцелуларен карцином (фиг. 21). Вторият случай беше на пациентка с метастази от карцином на млечната жлеза.



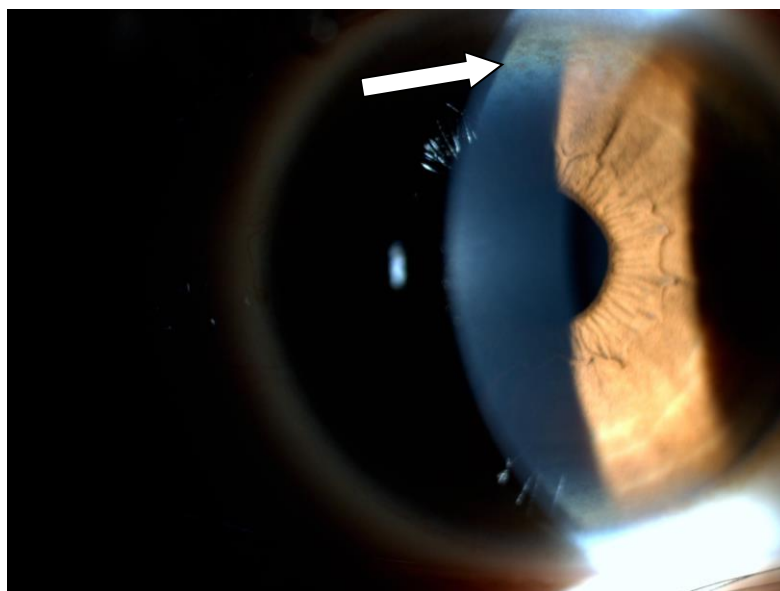
Фиг. 21. КТ на корем – портална фаза - голяма туморна формация в десния чернодробен дял.

МРТ на черен дроб бе проведена само при трима болни.

Образните методи са важни в диагностиката на БУ. Находките, отразяващи чернодробното засягане, варират в зависимост от стадия на болестта. Повишената чернодробна ехогенност, паренхимна хетерогенност с множество нодули, неравност на чернодробния контур, нормално съотношение на лобус каудатус към десния дял и наличието на перихепатален мастен слой се считат за образни находки при БУ. Въпреки че някои от тези образи не са патогномонични, последните две изглеждат много важни за поставяне на точна диагноза при диференциалната диагноза на БУ (Акрпинар, Акхам, 2007).

5.4.4. Офталмологично изследване

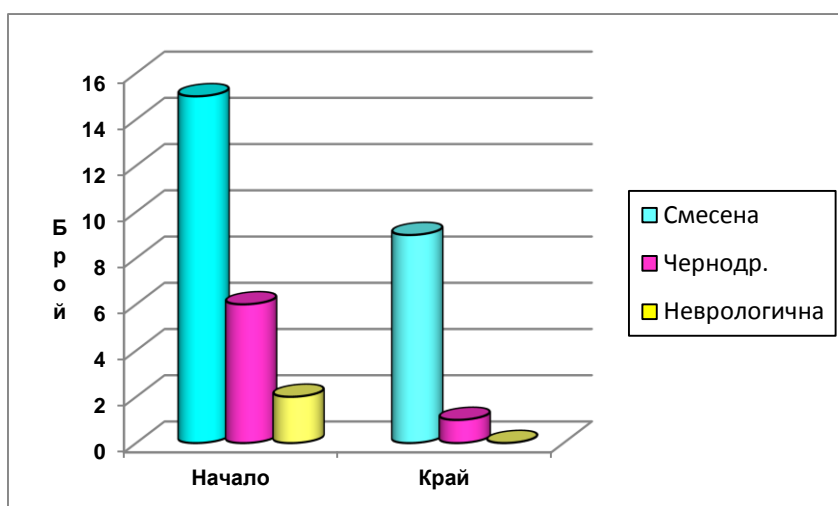
Офталмологичен преглед бе извършен при 64 пациенти. В 25 болни бяха диагностицирани очни прояви. При 23 болни (35,4% от всички 65) е установен пръстен на Kayser – Fleischer (KF). Пръстен на KF е налице предимно при пациентите с неврологична симптоматика - общо 17 болни (73,9% от 23)(фиг.22). Тези данни се доближават до съобщаваните в литературата (Fenu et al., 2012; Schilsky, 2013). При нашите пациенти пръстенът изчезна в общо 11/от 23 (47,8%) случая в хода на лечението и при двама болни намаля, т.е. общо в 13/от 23 случая (56,5%) има регресия на тази находка (фиг. 23).



Фиг. 22. Представеният оптичен срез на роговицата демонстрира наличието на пръстен на Kayser-Fleischer в горните квадранти на роговицата (болна с неврологична форма на БУ, провеждаща лечение от 2 г).

Въпреки че пръстенът на KF се смяташе за патогномоничен за БУ, допуска се, че може да се срещне и при други състояния – най-вече при заболявания с продължителна холестаза (Schilsky, 2013). От друга страна липсата на пръстен на KF не изключва диагнозата БУ дори при пациенти с предимно неврологична форма на болестта (Kumar et al., 2010). Така е и при двама от нашите пациенти с изразена неврологична симптоматика и

чернодробна цироза. Не се установява пръстен на KF при наличие на типични промени в мозъчните структури от МРТ на главен мозък. В скорошно проучване на Youn et al. (2012) се съобщава за липса на пръстен на KF в 26,7% от пациенти с неврологична форма на болестта. При тези пациенти са установили по-високи нива на церулоплазмина и серумната мед. Освен това чернодробна цироза и типични промени на МРТ на главен мозък са били по-рядко срещани при болни с неврологична форма на БУ без пръстен на KF. Подобни са и нашите данни. От 26 болни с МРТ на главен мозък, 22 имат неврологични симптоми. От тях 8 (36,4%) нямат пръстен на KF и са с нормален МРТ образ на главния мозък. Нито един не е с ЧЦ. Тези данни показват, че липсата на пръстен на KF може да се разглежда като форма на неврологична БУ с по-малко участие на медта и подчертават необходимостта да се предприемат по-нататъшни изследвания, ако при пациенти без пръстен на KF се подозира неврологична форма на БУ.



Фиг. 23. Динамика на пръстена на Kayser-Fleischer

Не наблюдавахме зависимост между модификациите на пръстена на KF и клиничния ход на болестта.

Слънчогледова катаракта, която е по-рядко описвана очна проява на болестта, установихме при 6 болни. В два от случаите бе налице заедно с пръстен на КФ. При двама болни се появи след изчезването на пръстена. В два случая установихме наличие само на слънчогледова катаракта.

5.4.5. Данни от ДНК анализ

ДНК анализ бе извършен при 56 от болните. В 26 (46,4%) от тях се установиха мутации в АТР7В гена. Най-честата за българската популация мутация Н1069Q беше налице в 23 пациента. При 14 от нашите пациенти с мутации (в 53,8% от 26) беше установен пръстен на КФ. От друга страна при 9 от болните с наличие на очни прояви (36% от 25) - пръстен на КФ и слънчогледова катаракта - не се установиха мутации.

От пациентите с чисто чернодробна форма (28 случая), при 10 се доказаха мутации и 6 имаха пръстен на КФ. В 8 случая от тази група установихме позитивно оцветяване с Rhodanine за мед в хепатоцитите. Това бяха пациенти, при които не се установиха мутации и нямаша пръстен на КФ. При тях хистохимичното изследване, с позитивния резултат за мед в хепатоцитите, потвърди диагнозата.

Нашите данни доказват, че липсата на характерни за заболяването находки – а именно пръстен на КФ и установими мутации на АТР7В гена, не изключват болестта. При клинично подозрение липсата им налага допълнителни изследвания и проследяване на пациентите.

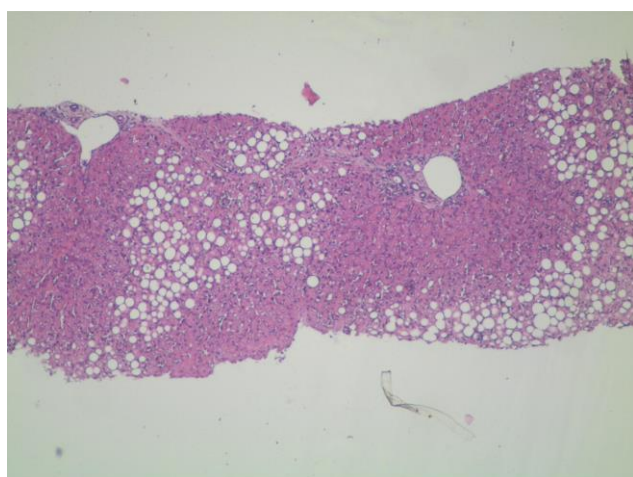
5.4.6. Диагностична стойност на хистоморфологичното изследване

Сляпа чернодробна биопсия извършихме при 23 (35,4%) от наблюдаваните пациенти. Най-често се срещаха стеатоза, възпалителна инфилтрация и фиброза с формиране на фиброзни септи (фиг. 24). Друга характерна находка бе наличието на гликогенизирани (вакуолизирани)

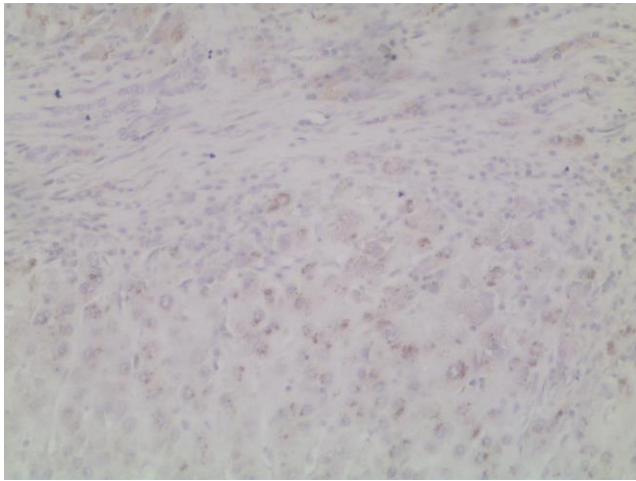
ядра на перипорталните хепатоцити. Описани бяха и некроза, дегенеративни промени на хепатоцитите и телца на Mallory (табл. 7). Хистохимичното изследване с *Rhodanine* за доказване на мед бе извършено при 21 болни. Позитивен резултат се установи при 10 случая (фиг.25).

Таблица 7. Хистологични находки при пациенти с БУ

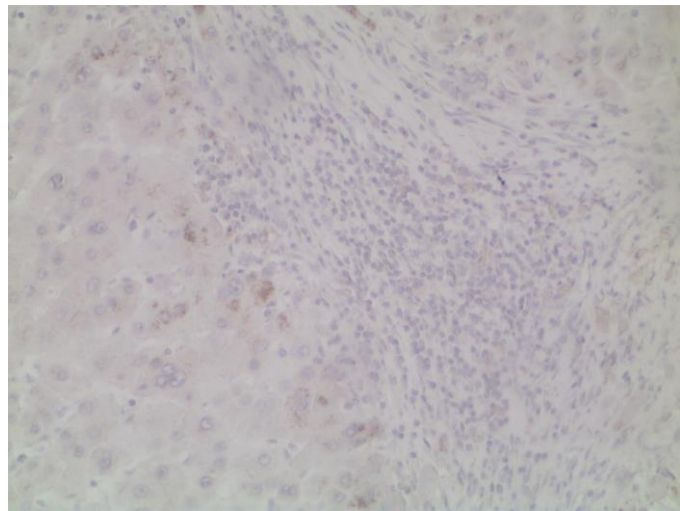
Хистологична находка	Брой пациенти n=23
Стеатоза	16
Фиброза	11
Гликогенизирани (вакуолизирани) ядра	11
Възпалителна инфилтрация	11
Некроза	5
Телца на Mallory	2
Регенераторни възли	2
Псевдоделчета	2
Rhodanine -позитивни гранули	10/21



Фиг. 24. Мастна дегенерация и фиброза, Оцв. HE, x160



А



Б

Фиг. 25. А, Б. Кафеникави гранули в перипорталните хепатоцити, Оцветяване с Rhodanine, x200.

В 10 от биопсираните 23 болни се установиха клиничко-лабораторни данни и за неалкохолен стеатозен хепатит, с дислипидемия, които най-вероятно съучастват в еволюцията на морфологичните промени – стеатоза – възпаление – некроза - фиброза.

Въпреки малкия брой биопсирани пациенти, данните от хистологичното изследване съвпадат с описваните в литературата морфологични промени в черния дроб при болестта на Wilson. Наличието на мед в биопсичен материал предоставя подкрепящи доказателства за диагнозата БУ. Подобно на описаното в литературата (Sherlock, Doodley, 2002; Stromeyer, Ishak, 1980), в нашите биоптати медта обикновено бе

разпределена перипортално под формата на кафеникави гранули, като в някои случаи се установиха и атипични липофусцинови отлагания. По литературни данни установяването на положителен резултат при това оцветяване е патогномонично за БУ. Липсата на установими медни отлагания в хепатоцитите при това оцветяване не може да отхвърли диагнозата БУ, ако в полза на това заболяване има други диагностични критерии, особено наличието на характерните отклонения в медната обмяна. Негативният хистохимичен резултат не изключва диагнозата, тъй като медта се разпределя неравномерно в паренхима, особено при наличие на циротична преустройство (Schilsky, 1997, 2013).

Нашето наблюдение потвърждава, че в съчетание с клинично-лабораторните данни, морфологичните промени подпомагат поставянето на правилната диагноза.

5.4.7. Значение на ФГС в стадиране на чернодробното заболяване

ФГС беше извършена при 25 от пациентите с БУ с оглед установяване на белези на портална хипертония, като 19 от тях са болни с ЧЦ. Варици на хранопровода се регистрираха в 12 случая (в 63,2% от 19-те с ЧЦ или 50% от всички ендоскопирани) или в 38,7% от всички болни с ЧЦ. Портална хипертензивна гастропатия (ПХГ) беше налице в 11 случая (35,5% от ЧЦ).

Прави впечатление, че варици на хранопровода и ПХГ имат малко повече от една трета от болните с ЧЦ. Този относително малък дял може да се обясни с факта, че преобладаващата част (74,2%) от пациентите с ЧЦ са в компенсирани стадий А по Чайлд.

ФГС остава основен метод за диагностика и лечение на вариците на хранопровода и стомаха и е единствен метод за диагностициране на порталната хипертензивна гастропатия.

5.5. Описание на пациенти в специфични клинични ситуации, със съпътстващи заболявания и с особености в терапевтичния отговор

5.5.1. Развитие на остра декомпенсация (остра чернодробна недостатъчност) след прекъсване на лечението

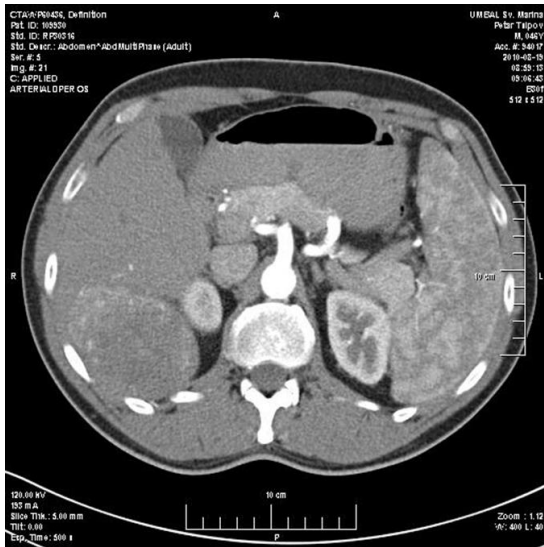
Наблюдавахме развитие на ОЧН при двама болни след преустановяване на хелаторната терапия. При единия пациент (мъж) заболяването е диагностицирано на 12 годишна възраст с клинични данни за чернодробна цироза. Липсва пръстен на КФ. След 18 г. възраст лечението е преустановено за 6 години. На 24 г. възраст пациентът бе хоспитализиран в нашата клиника с разгърнатата картина на тежка хемолитична анемия, оточно-асцитен синдром и остра чернодробна и бъбречна недостатъчност, усложнена със синдром на дисеминирана интравазална коагулация (ДИК). В резултат на активното лечение с хепатопротектори, възстановеното лечение с Д-пенициламин, множество плазмопреливания, хемотрансфузии, хемосорбция, плазмафереза, кортикостероиди, лечение на ДИК общото състояние се подобри. Бавно бе преодолян хемолитико-уремичният синдром и острата бъбречна недостатъчност, оточно-асцитният синдром бе овладян. При по-нататъшното проследяване кръвната картина и функционалните чернодробни показатели напълно се нормализираха. Остана нисък серумният церулоплазмин (0,05 g/L). Пациентът се чувства напълно здрав и продължава лечението с хелатор. Абдоминалната ехография установява почти нормална ехографска структура на черния дроб.

При втория пациент (мъж) заболяването се проявява с неврологична симптоматика на 18 г. възраст. На 20 годишна възраст е хоспитализиран в Клиника по неврология. Въз основа на данните за екстрапирамиден синдром, отклоненията в медната обмяна, наличие на пръстени на КФ, ехографските данни за чернодробна цироза, портална хипертония, колатерална съдова мрежа, спленомегалия, е приета диагнозата болест на

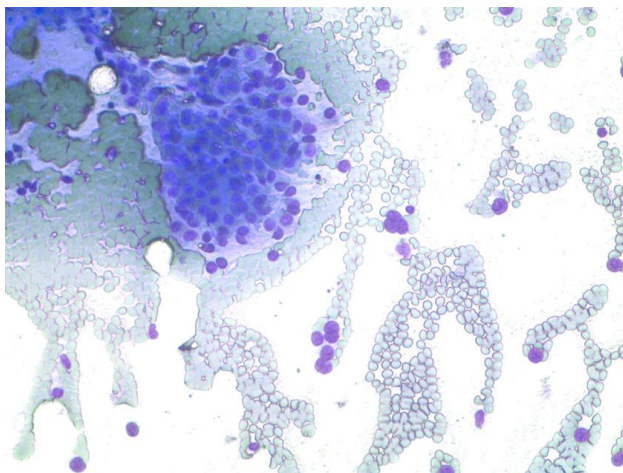
Wilson – неврологична и чернодробна форма. Започнато е лечение с Д-пенициламин, на фона на което се наблюдава значително редуциране на неврологичната симптоматика. През следващите години пациентът многократно е прекъсвал лечението, с продължителност от няколко месеца до 2 години. Болният беше хоспитализиран в клиниката с прояви на декомпенсация на чернодробната цироза – оточно-асцитен синдром, изразена хипербилирубинемия, хиперспленизъм, коагулопатия. Състоянието се влоши от бронхопневмония. Въпреки активната терапия стойностите на билирубина и трансaminaзите нарастнаха, поради което се добави кортикостероид, с временен ефект. С прояви на задълбочаваща се остра дихателна недостатъчност, въпреки активната реанимация и кардиопулмонална ресусцитация, пациентът загина с терминални прояви на белодробен и мозъчен оток. В този случай бяха налице данни за остър тласък на БУ във връзка с прекъснатото лечение, довел до декомпенсация на чернодробната цироза. Като причина, ускоряваща неблагоприятния изход, приехме развитието на хепатопулмонален синдром, усложнен с насложената белодробна инфекция.

5.5.2. Развитие на хепатоцелуларен карцином и други малигнени заболявания.

Рискът от развитие на ХЦК при пациенти с БУ е относително много по-нисък в сравнение с тези с хемохроматоза. Може да се появи в рамките на чернодробната цироза и хроничното възпаление. При един от нашите пациенти със смесена чернодробна и неврологична форма на болестта се разви хепатоцелуларен карцином на фона на компенсирана чернодробна цироза. Ехографски установените новопоявили се огнищни лезии се потвърдиха и от КТ на черен дроб (фиг. 26). Извършената ТАБ на лезията с цитологично изследване доказва нискодиференциран ХЦК (фиг. 27)



Фиг. 26. КТ на корем – артериална фаза – голяма туморна формация в десния чернодробен дял.



Фиг. 27. ТАБ на черен дроб. Нискодиференциран ХЦК. Група от атипични хепатоцити с тенденция за формиране на трабекуларни структури (Giemsa, x200).

Пациентът беше успешно опериран. Три месеца след това се установиха белодробни метастази. Проведено беше лечение със Sorafenib за една година. То беше преустановено поради прогресиране на заболяването – нарастване по големина и брой на белодробните метастази и поява на чернодробни лезии. Проведена бе химиотерапия с епирубицин, а след това

- с ramucirumab в рамките на клинично изпитване. Регистрира се прогресиране на болестта с увеличаване броя на чернодробните метастази и поява на метастаза в шиен прешлен, което наложи неврохирургично лечение. Подобни данни за единични случаи на развитие на ХЦК в изследваните кохорти съобщават и други автори (Merle et al., 2007; Bruha et al., 2012). В хода на хелаторното лечение пръстенът на КФ изчезна. Към края на проучвания период пациентът е в компенсиран стадий на заболяването, в добро общо състояние.

Пациентка със смесена форма на заболяването бе оперирана по повод карцином на млечната жлеза. По-късно се появиха метастази в черния дроб. Започната беше системна химиотерапия и хормонално лечение.

Не наблюдавахме други малигнени заболявания през периода на проучването.

5.5.3. Съпътстващи заболявания

Болест на Wilson беше диагностицирана при пациенти с установени други чернодробни заболявания. Наличието на предшестваща чернодробна болест, насложена върху метаболитното нарушение, може да доведе до заблуда и забавяне на диагнозата и закъснение в лечението. Наблюдавахме следните съпътстващи заболявания: холелитиаза (10 пациента) – най-вероятно свързана с основното заболяване, дислипидемия (24 случая), неалкохолен стеатозен хепатит (НАСХ) (11 болни), хроничен вирусен хепатит В (5 случая) и С (1 болен), първична билиарна цироза (1 болен), автоимунен хепатит (3 случая). С комбинирана чернодробна патология бяха общо 21 (32,3%) болни (табл. 8).

Таблица 8. Съпътстващи заболявания при пациенти с БУ

<i>Заболяване</i>	<i>брой</i>	<i>пол</i>	<i>Лечение</i>
Хепатоцелуларен карцином при чернодробна цирроза	1	м	Sorafenib Ramucirumab
Хр. вирусен хепатит В	1	м	Tenofovir
Хр. вирусен хепатит В	1	м	Telbivudine
Хепатит В вирусна чернодробна цирроза	1	м	Lamivudine
	1	м	нелекуван
	1	м	нелекуван
Хр. вирусен хепатит С	1	м	Peg IFN+Ribavirin
Автоимунен хепатит	1	м	Budesonide, UDCA
	2	ж	UDCA
Първична билиарна цирроза	1	м	Budesonide UDCA
Холелитиаза	10	6ж, 4м	
НАСХ	11	2ж, 9м	
Дислипидемия	24	5ж, 19м	Статини Фибрати

При 11 болни бяха налице данни за НАСХ, с дислипидемия при 6 от тях. Провежданото хепатопротективно и хиполипидемично лечение не бе довело до нормализиране на чернодробните показатели. Допълнителните изследвания установиха нарушения в медната обмяна. При 10 от тези болни (9 мъже, 1 жена) извършихме чернодробна биопсия. Най-чести находки бяха: стеатоза (10 болни), фиброза (7 болни), възпалителна инфилтрация (6 болни), гликогенизирани ядра (5 случая). Положителен резултат при оцветяване с Rhodanine за доказване на мед беше налице при 4 от тези 11 болни.

В 5 случая БУ бе диагностицирана при пациенти с предшестваш HBV хепатит. Трина от тях – двама с хроничен хепатит, един с чернодробна цирроза, провеждаха (и продължават) противовирусно лечение с нуклеоз(т)идни аналози (Lamivudine, Telbivudine, Tenofovir). На фона на тази терапия и недоловима или минимална вирусна репликация,

персистиращата лека активност на аминотрансферазите наложи търсене на друга чернодробна болест. Отклоненията в медната обмяна ни дадоха основание да приемем наличието и на БУ при тези пациенти.

БУ е с широк клиничен спектър и поставя диагностични и терапевтични предизвикателства. Поради относителната си рядкост и недоброто познаване правилната диагноза често е забавена. Съществуват маски на болестта, както по отношение на неврологичните симптоми, така и при чернодробните прояви. Диагнозата НАСХ се поставя при наличие на повишени чернодробни ензими, чернодробна стеатоза с или без хепатомегалия при ехографското изследване и се потвърждава чрез чернодробна биопсия, която определя чернодробното възпаление и стадия на фиброзата. Понякога е налице метаболитен синдром. Неповлияването на биохимичните чернодробни показатели при нашите пациенти в продължение на няколко месеца адекватно лечение доведе до клиничното подозрение за БУ, налагащо изследване на медната обмяна. Хистоморфологичните находки при двете заболявания са сходни. Първата морфологична изява на БУ е чернодробната стеатоза. В нашите случаи, при които сме приели съпътстващ НАСХ, тя е налице при всички. Установяването на мед-съдържащи перипортални хепатоцити бе в подкрепа на диагнозата БУ в 4 случая. На фона на хелаторното лечение наблюдавахме нормализиране или трайна тенденция към понижаване на аминотрансферазите.

Аналогична е картината при пациентите с хроничен вирусен хепатит В и С. Предшестващата вирусна инфекция доведе логично до провеждане на специфично противовирусно лечение. В хода на проследяването според приетите изисквания, се установиха минимални или недоловими нива на вирусна репликация, но с персистираща лека до умерена активност на аминотрансферазите. Това доведе до допълнително изследване на медна обмяна и до диагнозата БУ.

Тези случаи показват възможността за комбинирана чернодробна патология, което представлява предизвикателство пред клинициста. Подчертават необходимостта при всеки пациент с установено чернодробно заболяване да се проведе пълен чернодробен скрининг с оглед ранно диагностициране и навременно лечение на БУ.

5.5.4. Особени случаи на терапевтичен отговор

При двама болни с чернодробна форма на заболяването наблюдавахме частичен биохимичен отговор на терапията. Налице беше персистираща флукутираща активност на аминотрансферазите. Единият пациент съобщи за мускулни болки. При него персистираща завишена нива на креатинфосфокиназата, което приехме като проява на рабдомиолиза. Поради липса на друг хелатор, намалихме дозата на Д-пенициламин'а, с което миалгията намаля и прибавихме цинкова сол, която обаче пациентът трудно понася поради стомашен дискомфорт и гадене. Въпреки абнормните показатели, тези пациенти не показаха влошаване на чернодробната функция. Подобни наблюдения съобщават и други автори (Iorio et al., 2004; Kleine et al., 2012).

Една пациентка прояви алергия към D-penicillamine и премина на лечение с Trientine и цинк. На фона на тази терапия поддържа нормални стойности на аминотрансферазите и адекватна куприурия.

5.5.5. Болест на Wilson и бременност

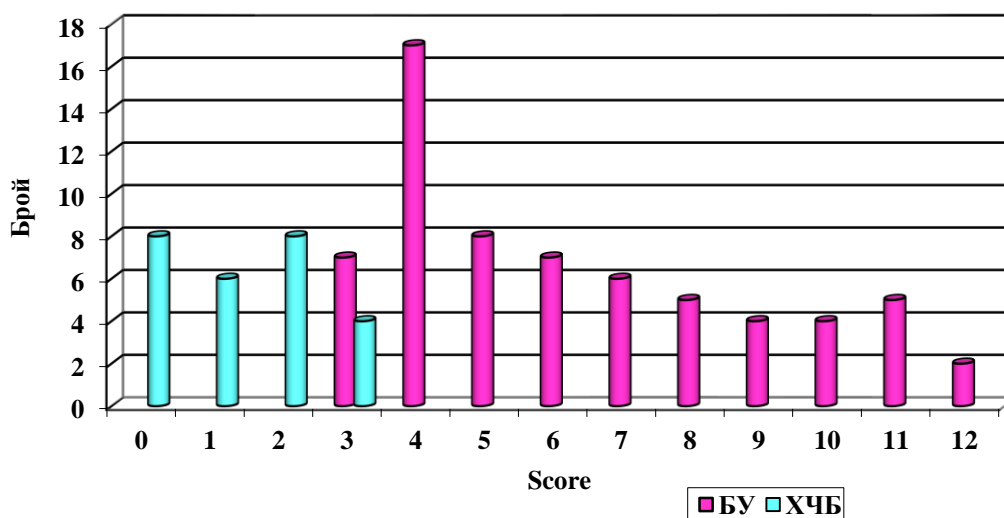
По време на целия анализиран период наблюдавахме бременности при 4 пациентки. При една от тях с водеща неврологична форма и чернодробна стеатоза лечението с Д-пенициламин е било преустановявано до раждането. Останалите 3 пациентки бяха с чернодробна цироза. При тях терапията продължи с 50% редукция на дозата на хелатора, системен контрол от акушер-гинеколог и от наблюдаващия гастроентеролог. Не се наблюдаваха усложнения по време на бременностите. През последния

месец дозата беше редуцирана с още 250 mg за избягване на медния дефицит на плода. Пациентките останаха в трайно компенсирано чернодробно заболяване. Бременностите завършиха с нормално раждане на здраво дете. Нашето наблюдение потвърждава становището, че продължителното лечение с хелатор е безопасно, понася се добре и е свързано с добър изход за майката и новороденото (Schilsky, 2013).

5.6. Лайпцигска точкова система за диагностика на БУ

Всички пациенти с БУ и ХЧБ бяха оценени по Лайпцигската точкова система за диагностика на болестта на Wilson, която е въведена в Клиниката по гастроентерология през 2010 г.

Разпределението на лица с наличие на други чернодробни заболявания (ХЧБ) и лица с болест на Wilson според критериите на Лайпцигската система е представено на фиг.28.



Фиг. 28. Разпределение на пациентите според Лайпцигската точкова система.

Съгласно тази система 58 (89,2%) от нашите пациенти с БУ имаха сбор от точки ≥ 4 , което доказва диагнозата. Седем болни (10,8%) имаха скор 3. При тях беше изключена вирусна, автоимунна и токсична причина

за хронична чернодробна болест. Клиничното наблюдение и благоприятното повлияване на лабораторните показатели от лечението потвърди диагнозата при тези пациенти. В контролната група пациенти с други чернодробни заболявания само 4 болни имаха сбор от точки 3. Останалите 22 (84,6%) бяха със сбор ≤ 2 . Тези данни представят нашия опит в диагностиката на БУ, прилагайки Лайпцигската точкова система. В достъпната литература няма данни, сравняващи резултатите с други чернодробни заболявания за тази възрастова група.

Установяването на диагнозата БУ може да бъде проблематично в нетипичните случаи поради липса на неврологични находки или на пръстен на КФ, както и поради факта, че няма един единствен надежден биохимичен тест. Диагностичният скор за БУ е полезен в тези случаи (Хуан et al., 2007).

Оценени са серумен церулоплазмин и провокирана куприурия при пациенти с БУ спрямо контролната група с други ХЧБ съгласно Лайпцигските критерии (табл. 9).

Таблица 9. Оценка на серумен церулоплазмин и провокирана куприурия на пациенти с БУ спрямо други ХЧБ.

<i>Показател</i>	<i>Чувствителност</i> %	<i>Специфичност</i> %	<i>Точност</i> %	<i>ППС</i> %	<i>ОПС</i> %
Серумен церулоплазмин	84,62	65,38	79,12	85,94	62,96
Провокирана куприурия	96,35	69,23	85,51	83,67	90

ППС – позитивна предсказваща стойност, ОПС – отрицателна предсказваща стойност

Резултатите от нашето наблюдение са в подкрепа на високата диагностична значимост на показателите, включени в Лайпцигската точкова система, които са надеждна комбинация от критерии за диагностика на БУ. С голяма точност може да се постави сигурна диагноза. Нашият опит показва, че комплексната оценка, клиничното наблюдение, а

в някои случаи и терапевтичният тест с пенициламин подпомагат правилното изграждане на диагнозата. Подобни наблюдения съобщават и други автори (Seo, 2012; Patil et al., 2013; Schilsky, 2013).

5.7. Проследяване на пациентите – лечение, ход на заболяването.

Преживяемост.

Лечение

Д-пенициламин е основното патогенетично лекарствено средство при БУ. Води до стабилизиране на процеса и функционална компенсация. Хелаторно лечение с Д-пенициламин са започнали 63 пациенти, със средна начална доза 1000 мг дневно. В края на наблюдението лечение с този медикамент провеждаха 55 болни, със средна дневна доза 1000 мг. По време на лечението дозата е претърпявала корекции в зависимост от повлияването на аминотрансферазите, наличието на странични ефекти или бременности. Нашето наблюдение потвърждава добрата ефикасност на Д-пенициламин при пациенти както с чернодробна, така и с неврологична изява на болестта. Във връзка с антипиридоксиновия ефект на пенициламина пациентите приемаха витамин В6 в доза 50 мг дневно. Хепатопротективно лечение беше включвано при наличие на биохимична активност на заболяването. При част от пациентите беше включено и антиоксидантно допълнително лечение с витамин Е предвид допусканата протективна роля в условията на оксидативен стрес при тези пациенти.

Различни по продължителност периоди на прекъсване на лечението са имали 23 пациента. Установихме, че средният срок на прекъсване е 27 месеца, като най-дългият период без лечение е 144 месеца (т.е. 12 години). Най-честата причина за спиране на лечението е била липсата на медикамент или невъзможността на пациента да си го закупи (в 16 случая). Самоволно прекъсване е имало в 4 случая. При един пациент лечението е

преустановено поради страничен ефект – алергична реакция към Д-пенициламина.

Нежелани реакции по време на лечението с Д-пенициламин наблюдавахме при 7 пациента (11,1%) – гадене (2-ма), обрив (2-ма), рабдомиолиза, главоболие, гинекомастия (по 1). Сходна честота съобщават и други автори (Manolaki et al., 2009). Само при 1 пациент се прояви сериозна нежелана реакция - генерализиран алергичен кожен обрив, което беше причина за преминаване към лечение с цинк, а по-късно - към триентин. При останалите 6 болни страничните ефекти бяха леко изразени.

Ход на заболяването

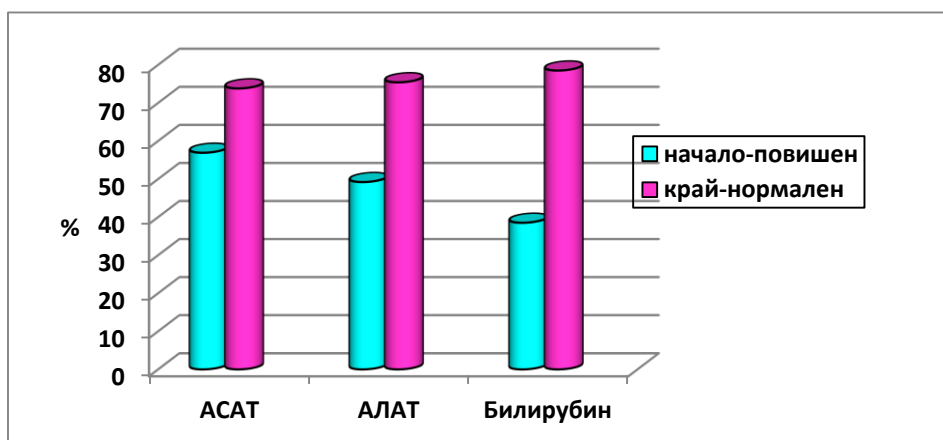
Регистрирахме значимо намаляване на субективните оплаквания на пациентите в края на наблюдението.

Установената хепатоспленомегалия персистира през този период.

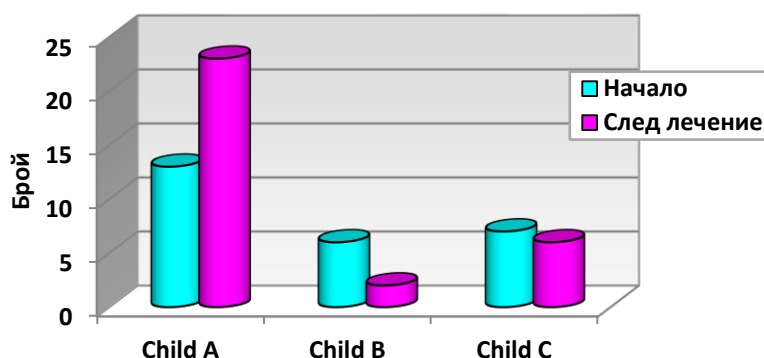
Повлияването от лечението, подобно на други автори (Tryambak et al., 2009; Mansoor et al., 2012; Rodriguez et al. 2012;), бе оценено чрез подобренieto/нормализирането на чернодробните функционални тестове (аминотрансферазите) или изчезването на белезите на чернодробна недостатъчност. При пациентите с неврологична изява отчитаме клиничното подобрене на неврологичната симптоматика, преценено като субективни оплаквания и регистрирано от невролог. В някои случаи изчезването на пръстена на КФ също бе показател за добър отговор на лечението. При преобладаващата част от пациентите с неврологична симптоматика наблюдавахме подобрене в степента на изразеност на симптомите на фона на лечението с D-penicillamine. Не се наложи преустановяване на терапията поради влошаване на състоянието.

В хода на наблюдението наблюдавахме благоприятна динамика на лабораторните показатели при повечето пациенти (вж.5.4). Средните нива на хемоглобина и тромбоцитите значимо се повишиха, като в края на

проучването нивата са в референтни граници. Биохимичен отговор на чернодробното нарушение се дефинира с намаляване на аминотрансферазите до под 2 пъти горна граница на нормата (Trymbak et al., 2009). Подобно на съобщаваните данни от други автори (Socio et al., 2009; Altraif et al., 2012; Rodriguez et al. 2012), в хода на лечението наблюдавахме трайна тенденция към нормализиране на аминотрансферазите и билирубина. В края на наблюдението АСАТ бе в референтни граници при 73,8%, АЛАТ – при 75,4% от болните, а билирубинът – в 78,5% от случаите (фиг.29). В хода на наблюдението при 5 пациента се регистрира прогресиране на чернодробното заболяване от хроничен хепатит към чернодробна цироза. Увеличи се делът на пациентите с компенсиран стадий Child A на чернодробната цироза (74,2%), като намаля този с Child B и C (фиг. 30). В един случай се разви трайна декомпенсация на заболяването – от Child A в Child C. При един пациент със смесена чернодробна и неврологична форма на болестта се разви хепатоцелуларен карцином.



Фиг. 29. Динамика на аминотрансферазите и билирубина на фона на лечение с Д-пенициламин.



Фиг. 30. Стадии на ЧЦ при поставяне на диагнозата и в края на наблюдението.

В периода на клиничното наблюдение тежка декомпенсация с остра чернодробна недостатъчност се разви при 7 болни, двама от тях – след прекъсване на лечението, като при единия се наблюдава пълно възстановяване на чернодробната функция. При останалите 6 болни заболяването завърши с фатален край.

Оценка на преживяемост по метода на Kaplan-Meier

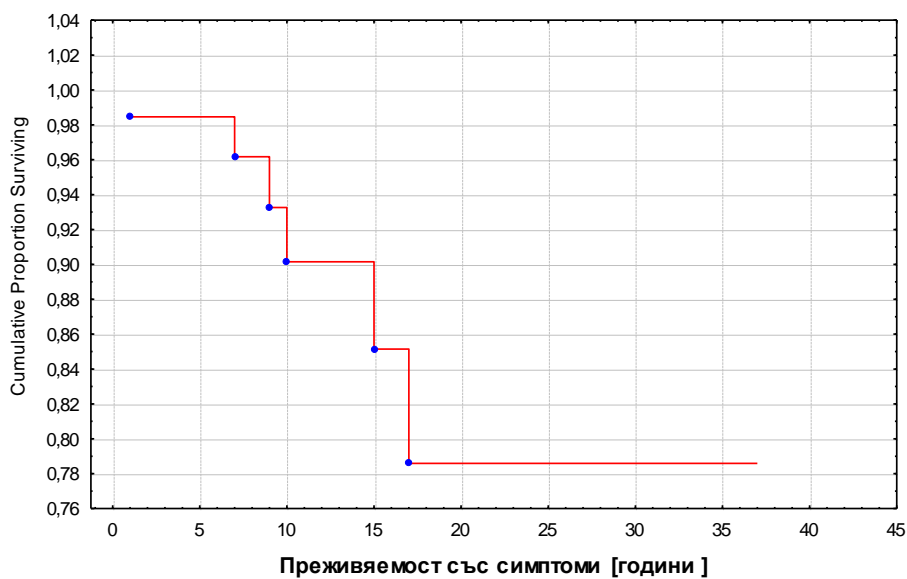
Пациентите с БУ са проследени в различно дълъг период от време. Тринадесет от болните са били под лекарско наблюдение повече от 15 години след поставянето на диагнозата. Този период излиза извън обхвата на настоящото наблюдение, тъй като част от лицата са имали преди това вече установена диагноза. Осемнадесет от тях са диагностицирани преди навършването им на 18 годишна възраст в клиники по педиатрия.

За изследвания период на наблюдението са починали 6 пациента, 4 мъже и 2 жени. Всички бяха в декомпенсиран стадий на ЧЦ.

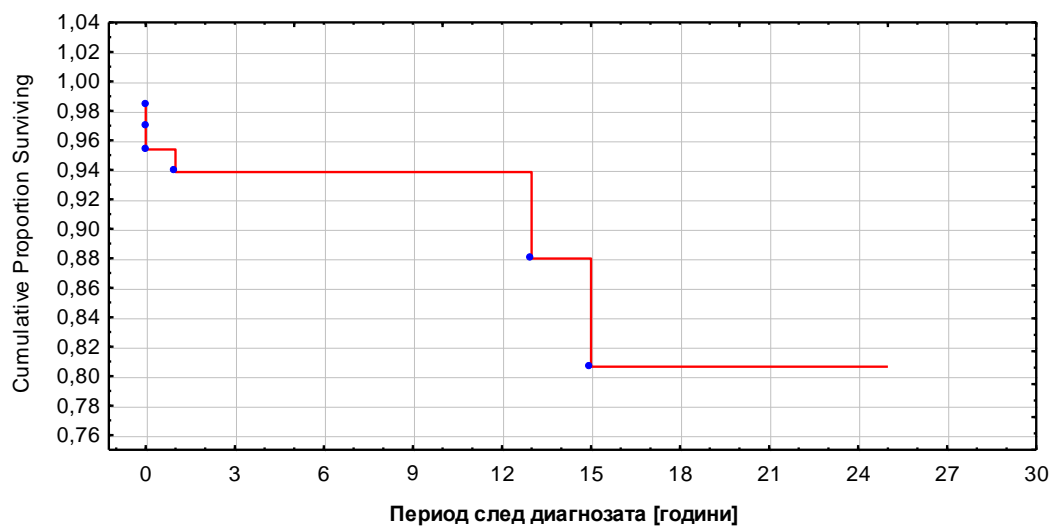
Общата преживяемост на лицата с БУ е 90,77%.

Кумулативната преживяемост на лицата с БУ след поява на първите симптоми достига до 78,2% в края на 15-та година (фиг. 31), а тази след поставянето на диагнозата – 80,3% (фиг. 32). Двама от починалите болни

не са провели лечение (единият само е започнал), останалите са лекувани за кратък период от време или с големи интервали на прекъсване.



Фиг. 31. Преживяемост на пациенти с БУ след първите симптоми



Фиг. 32. Преживяемост на пациенти с БУ след поставяне на диагнозата.

Оценено е въздействието, което оказва закъснението при диагностицирането на БУ върху общата преживяемост. За оценката е

използван *Logit*-модел. При всяка година забавяне в диагнозата вероятността за настъпване на летален изход се увеличава с приблизително 10% на година забавяне. Този анализ показва, че БУ има много малък дял в причините за смърт - възможността при тези болни да настъпи летален изход поради БУ е едва 7,8%.

5.8. Алгоритъм за диагностика, лечение и проследяване на пациентите с БУ.

Въз основа на нашия опит в диагностиката на пациентите с БУ, използвайки Лайпцигските критерии, предлагаме следния диагностичен подход:

В случаи на неясно чернодробно заболяване – хепатомегалия с нормални или леко повишени аминотрансферази, ехографски данни за чернодробна стеатоза, както и при наличие на неврологични и/или психични симптоми задължително изследваме цитолитични и холестазни ензими, билирубин, показателите на медната обмяна – церулоплазмин (Цп), серумна мед. В хепатологичния скрининг включваме изследване на вирусни маркери и автоантитела. Следваща стъпка е изследването на базална (БК) и провокирана 24-часова куприурия (ПК). Всички пациенти са оценени по Лайпцигската точкова система. При сбор от точки ≥ 4 приемаме диагнозата БУ. Наличието на слънчогледова катаракта също носи 2 точки, както пръстенът на КФ.

При нормални показатели на медната обмяна и липса на пръстен на КФ диагнозата БУ се отхвърля.

Диагнозата БУ се поставя лесно при установяване на класическите находки – нисък Цп, наличие на пръстен на КФ, в съчетание с повишена стимулирана куприурия, с или без неврологични симптоми.

В случаите на комбинация от лабораторни показатели със сбор от точки ≤ 3 , проследяваме лабораторните показатели след 3 до 6 месеца. При

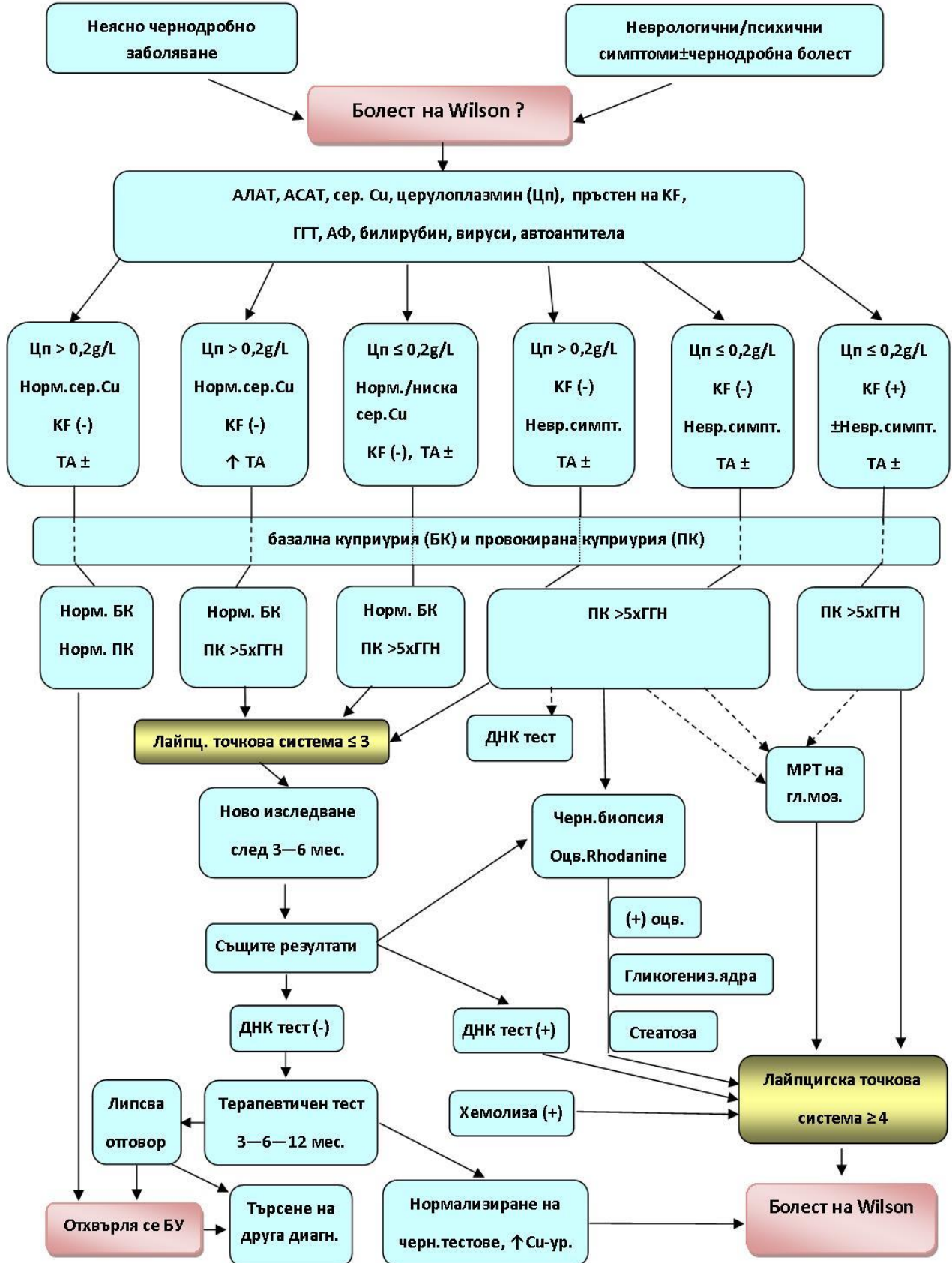
сходни с изходните данни, провеждаме по възможност ДНК тест и обсъждаме чернодробна биопсия. Наличието на положителен резултат от оцветяването с Rhodanine потвърждава диагнозата, въпреки че сборът от точки може да е 3. Наличието на стеатоза, гликогенизирани ядра също е в подкрепа на диагнозата, въпреки че не носи точки. В случаите на неустановими мутации или невъзможност за генетично изследване, прилагаме терапевтичен тест – започваме лечение с хелатор – Cuprenil, в продължение на 3, 6 или 12 месеца. Нормализирането на чернодробните показатели и повишената куприурия ни дават основание да приемем диагнозата БУ. Липсата на терапевтичен отговор отхвърля диагнозата БУ и налага отново търсене друга причина за чернодробното заболяване.

В случаите на липса на пръстен на КФ, наличие на неврологични симптоми, повишена стимулирана куприурия над 5xГГН, чернодробната биопсия и МРТ на главен мозък са полезни диагностични методи.

Във всички случаи с гранични показатели е важно клиничното проследяване, повторни тестове и преоценка на диагнозата.

След започване на лечението с Cuprenil, проследяваме кръвна картина, чернодробни показатели, бъбречна функция – креатинин и урина - 1 път месечно до 3-я месец, след това на 6-ти и 12-ти месец. Нивото на уринната медна екскреция изследваме по възможност на 1-ви месец и задължително на 3-ти и на 12-ти месец от началото на лечението. След това кръвна картина, биохимични показатели, бъбречна функция и куприурия проследяваме 1 път годишно. Офталмологичен и неврологичен преглед извършваме също 1 път годишно. Системният контрол дисциплинира пациентите за регулярно провеждане на лечението.

Диагностичен подход при болест на Wilson



5.9. Регистър на пациентите с БУ, лекувани и наблюдавани в Клиниката по гастроентерологи, хепатология и хранене, Медицински университет, УМБАЛ „Света Марина“, Варна.

Създаден е регистър на пациентите с болест на Wilson с помощта на Excel. Регистърът съдържа подробна информация за най-важните показатели и данни от проведените изследвания. Позволява да се направи обобщена извадка за всеки пациент. Информацията се извлича от множество таблици посредством идентификационен номер (ЕГН). За улеснено намиране на номера на всеки пациент е създаден филтър за търсене по имена, адрес и др.

Инструментите на Excel позволяват лесното надграждане на регистъра и добавянето на нови данни и репорти.

Заклучение

Болестта на Wilson е рядко наследствено заболяване. Диагностицирането изисква интердисциплинарен подход – тясно сътрудничество между гастроентеролог, невролог, офталмолог, патоморфолог, генетик и специалист по образна диагностика. Влиза в хепатологичния диагностичен скрининг във всяка възраст при пациенти с повишени аминотрансфери, независимо от предшестваща друга етиология на чернодробното заболяване.

Диагнозата е лесна в случаите с чернодробно заболяване, типична неврологична симптоматика и наличие на пръстен на Kayser – Fleischer. Нашето наблюдение установи забавяне в поставянето на диагнозата в случаите на нетипична изява поради пренебрегване или недооценяване на клиничната симптоматика. Затруднение и предизвикателство представляват особените форми, със субклинична изява – леки отклонения в чернодробните параметри, наличие само на безсимптомна стеатоза с или без хепатоспленомегалия, белези на хемолиза без изявена анемия, случаите

на комбинирана чернодробна патология, дискретна или неясна неврологична симптоматика или психична болест.

Нашите резултати показаха, че церулоплазминът остава основен диагностичен тест, но в около 15% от болните той е с нормални нива, което не изключва диагнозата БУ. Поради това изследваме този показател заедно с уринната медна екскреция.

Сравнителният анализ потвърди високата диагностична значимост на провокираната куприурия. Установихме чувствителност 96,35% и точност 85,51% за този показател, поради което приемаме теста за важен и надежден критерий за диагнозата.

Наблюдението установи наличие на пръстен на КФ в около 36% от болните. Немалка част от пациентите, особено тези с чернодробна форма на болестта, нямат корнеално отлагане на мед. Липсата на установими мутации също не отхвърля диагнозата.

Наличието на абнормни МРТ находки в главния мозък при изследваните болни подкрепиха диагнозата. Преобладаващата част от тях бяха с неврологична форма на БУ. Някои случаи обаче с типична неврологична изява няха изменения. Поради това приемаме, че липсата на промени в главния мозък не изключва БУ.

Нашето проучване доказва, че липсата на характерни за заболяването находки – а именно пръстен на КФ, установими мутации, МРТ промени в главния мозък, изявена неврологична симптоматика – не изключва БУ. В случаите на атипична изява диагнозата бе поставена чрез изключване на други чернодробни заболявания, проследяване на показателите и в някои случаи - провеждане на терапевтичен тест с пенициламин.

Хистоморфологичното изследване с оцветяване с Rhodanine се използва при неясни и трудни случаи. Извършено бе в около една трета от нашите болни. Позитивната реакция доказва диагнозата, но отрицателният резултат не я отхвърли. Наличието на гликогенизирани ядра, стеатоза,

фиброза, в съчетание с клинично-лабораторните данни, подкрепят диагнозата.

Резултатите от нашето наблюдение са в подкрепа на високата диагностична значимост на Лайпцигската точкова система, която е надеждна комбинация от критерии за диагностика на БУ.

Установихме много добра ефективност на Д-пенициламин (Cuprenil) като основно патогенетично лекарствено средство, със стабилизиране на заболяването и функционална компенсация както при пациентите с чернодробна, така и при неврологичната форма на болестта. Лечението по време на бременност потвърди безопасността на Д-пенициламин по отношение на плода и майката.

Болестта на Wilson е заболяване с висока преживяемост. В нашата група общата преживяемост е 90,77%. Основната причина за летален изход е тежката декомпенсация на чернодробната цироза, с развитие на остра чернодробна недостатъчност.

Необходима е висока степен на клинично подозрение, дори при установена предшестваща болест, за да не се допусне пропускане на това потенциално лечимо заболяване.

Нашият опит показва, че увеличаването на знанията за болестта на Wilson и клиничната насоченост към нея води до диагностициране на леките и нетипични форми. Познаването на особеностите на болестта и възможността за комбинирана чернодробна патология водят до по-ранно поставяне на диагнозата. Като резултат „късните“ последствия (пръстен на Kayser-Fleischer или тежки неврологични симптоми) в бъдеще може да се срещат все по-рядко. Качественият мултидисциплинарен подход осигурява правилната диагноза и навременно лечение. С това се дава възможност на пациентите да достигнат пълно функционално възстановяване и добро качество на живот.

6. ИЗВОДИ

Въз основа на резултатите от клиничното наблюдение можем да направим следните изводи:

1. Болестта на Wilson е рядко заболяване, с честота към края на наблюдението 3,96/100 000 души население в Североизточна България.
2. Установихме забавяне средно с 3 години и 3 месеца в поставянето на диагнозата, което се дължи на разнообразната клинична симптоматика, маски на болестта и комбинирана чернодробна патология.
3. Промените в клинично-лабораторните изследвания са сходни с тези при други чернодробни заболявания, но съчетанието на чернодробни отклонения с хемолиза и неврологична симптоматика насочват към болест на Wilson.
4. Въпреки че серумният церулоплазмин остава основен диагностичен параметър, около 15% от пациентите са с нормални серумни нива.
5. Серумната мед има диагностична стойност предимно при понижени ва, в комбинация с останалите показатели на медната обмяна.
6. Базалната куприурия е повишена при 86,9% от пациентите с болест на Wilson. Провокираната куприурия е повишена средно 15,81 пъти спрямо горната граница на нормата и средно 8,54 пъти над базалната, поради което приемаме теста за надежден диагностичен показател.
7. Лайпцигската точкова система показва висока надеждност и приложимост в клиничната практика. В диагностичния процес установихме следната точност: на провокираната куприурия – 85,51% и на серумния церулоплазмин – 79,12% съгласно Лайпцигските критерии.
8. Хистоморфологичното изследване с оцветяване с Rhodanine се използва при трудни и неясни случаи за потвърждаване на диагнозата, но отрицателният резултат не изключва диагнозата болест на Wilson.

9. Пръстенът на Kayser-Fleischer, считан за патогномоничен за болестта, се среща в 35,4% от болните и изчезва в 47,8% от тях в хода на лечението.
10. Образните изследвания (абдоминална ехография, МРТ на главен мозък) подпомагат диагностичния процес, но не могат да се използват като дефинитивни диагностични методи.
11. Правилно проведената терапия по време на бременността доведе до благоприятен край с нормално раждане.

7. ПРИНОСИ

Приноси с научно-приложен характер

1. Оценена е епидемиологията, кумулативната преживяемост и ролята на закъснението при поставяне на диагнозата върху вероятността за летален изход.
2. Направена е оценка на диагностичната стойност на показателите на медната обмяна.
3. Потвърждава се високата диагностична значимост на провокираната куприурия.
4. Направен е анализ на диагностичната значимост на хистоморфологичното изследване при пациенти с болест на Wilson.
5. За първи път в България е въведена Лайпцигската точкова система за диагностика на болестта на Wilson.
6. Описани са благоприятни промени в ехографската находка, свързани с лечението – възстановяване на хомогенността или намаляване на нееднородността на ехоструктурата на черния дроб, намаляване на степента на стеатозата, нормализиране на еластичността в хода на лечението, съпътстващи клиничното подобрене на пациентите.
7. Предложен е диагностичен алгоритъм при съмнение за болест на Wilson.

8. СПИСЪК НА НАУЧНИТЕ ПУБЛИКАЦИИ И СЪОБЩЕНИЯ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Публикации, свързани с дисертационния труд

1. **Ганчева, Д.,** И. Коцев. Болест на Wilson – етиопатогенетични и патоморфологични аспекти.- *JCM*, **4**, 2011, № 3, 22-27.
2. **Gancheva, D.,** M. Atanasova, I. Shalev, I. Kotzev, A. Kaprelian, A. Tzoukeva, B. Balev, E. Softova, D. Konstantinova. Hepatocellular carcinoma in Wilson's disease liver cirrhosis – a clinical case.- *Arch. Balkan Med. Union*, **46**, 2011, No 4, Suppl. 1, 115-117.
3. **Gancheva, D.,** I. Kotzev. Clinical peculiarities of Wilson's disease.- *Bulg. Med.*, **2**, 2012, № 4, 13-18.
4. **Ганчева Д.,** М. Стамболийска, И. Коцев. Остра чернодробна недостатъчност при болестта на Wilson след прекъсване на лечението с D-penicillamine – два клинични случая.- *Бълг. хепатогастроентерол.*, 2012, № 2, 59-63.
5. **Ганчева, Д.,** И. Коцев. Болест на Wilson. – В: Съвременна хепатология (избрани глави). Под ред. И. Коцев, Варна, Контур, 2013, 138-159.
6. **Gancheva, D.,** I. Kotzev. Wilson's disease – a diagnostic and therapeutic approach.- *Bulg. Med.*, **3**, 2013, № 2, 11-19.
7. **Gancheva, D.,** I. Kotzev, M. Kaneva. Evaluation of some parameters of copper metabolism and Leipzig scoring system in the diagnosis of Wilson disease.- *Scri. Sci. Med.*, **46**, 2014, № 1, 47-53.
8. **Gancheva, D.,** I. Kotzev, A. Kaprelyan, M. Grudkova, E. Softova, R. Georgiev. Clinical value of the Leipzig scoring system in the diagnosis of Wilson disease. - *Bulg. Med.*, **4**, 2014, № 2, 8-13.
9. **Ганчева, Д.,** И. Коцев, А. Капрелян, М. Кънева. Диагностичен подход и проследяване на пациентите с болест на Wilson. - *Бълг. хепатогастроентерол.*, 2014, № 1, 24-29.

Научни съобщения на международни и национални симпозиуми и конференции, свързани с дисертационния труд

1. **Gancheva, D.**, M. Atanasova, I. Shalev, I. Kotzev, A. Kaprelian, A. Tzoukeva, B. Balev, E. Softova. Hepatocellular carcinoma in Wilson's disease liver cirrhosis – clinical case. 18th Session of the Balkan medical days, 16-18 September 2011, Varna, Bulgaria. Oral presentation.

1.1. **Gancheva, D.**, M. Atanasova, I. Shalev, I. Kotzev, A. Kaprelian, A. Tzoukeva, B. Balev, E. Softova. Hepatocellular carcinoma in Wilson's disease liver cirrhosis – clinical case. - *Scr. Sci. Med.*, **43**, 2011, № 6, O-66, 54. Abstract.

2. **Ганчева, Д.**, М. Стамболийска, И. Коцев. Остра чернодробна недостатъчност при болестта на Wilson след прекъсване на лечението с D-penicillamine – два клинични случая. Трета Национална Конференция за Редки Болести – 14-15 септември 2012, Пловдив. Постер. Сборник с постери и презентации, 2013, бр.14, 89.

3. **Gancheva, D.**, M. Atanassova, M. Stamboliyska, I. Kotzev, M. Kaneva. Clinical approach in Wilson disease using Leipzig scoring system. 21st United European Gastroenterology Week, Berlin, 2013. - *UEG Journal*, Vol.1, Suppl. 1, Abstr. P056, A149. Poster presentation.

4. **Gancheva, D.**, M. Atanassova, M. Stamboliyska, I. Kotzev, M. Kaneva. Diagnostic approach in Wilson disease using ceruloplasmin and urinary copper excretion according to Leipzig scoring system. VI Falk Gastro-Conference (Part II). Liver Diseases in 2013: Advances in Pathogenesis and Treatment. Falk Symposium 191, October 4-5, 2013, London, United Kingdom, Abstract 27.

5. **Ганчева, Д.** Болест на Wilson. Гастро Форум Варна 2013, 22 – 24.11.2013, Хотел „Интернационал“, Кк „Златни пясъци“, Варна. Устен доклад.

С благодарност за оказаното съдействие на:

Проф. Д-р Искрен Коцев, д.м.н, научен ръководител, Ръководител на Клиника по гастроентерология, хепатология и хранене към УМБАЛ „Св. Марина“, МУ, гр. Варна

Проф. Д-р Георги Върбанов, д.м.н.

Доц. Д-р Мария Атанасова, д.м., Клиника по гастроентерология, хепатология и хранене към УМБАЛ „Св. Марина“, МУ, гр. Варна

Доц. Д-р Екатерина Софтова, д.м., Катедра по обща и клинична патология към УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна

Проф. Д-р Ара Капрелян, д.м., Ръководител на Катедра по нервни болести към УМБАЛ „Св. Марина“, МУ, гр. Варна

Доц. Д-р Александра Цукева, д.м., невроофтальмолог, I Клиника по нервни болести към УМБАЛ „Св. Марина“, Варна

Д-р Мариана Кънева, д.и., гл. асистент в Катедра по статистика, Икономически университет – Варна

Доц. Д-р Боян Балев, д.м., Ръководител на Катедра по образна диагностика и лъчелечение към УМБАЛ „Св. Марина“, МУ, гр. Варна

Доц. Д-р Светослав Балев, д.м., Началник „Лаборатория по клинична имунология“ към УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна

Доц. Д-р Лили Иванова, д.м., Вирусологична лаборатория към УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна

Проф. Д-р Христина Групчева, д.м.н., Ръководител на Катедра по очни болести и зрителни науки, МУ, гр. Варна

Доц. Д-р Димитър Томов, д.ф., МУ, гр. Варна

Колегите от Клиниката по гастроентерология, хепатология и хранене

Колегите от Централна клинична лаборатория и от Лабораторията по медицинска и молекулярна генетика към УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна

Колегите от клиниките по неврология

Колегите от Катедрата по образна диагностика

Моето семейство и моите родители за търпението и подкрепата