

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ**

**ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ
БОЛЕЗНИ ВИЛЬСОНА-КОНОВАЛОВА
(ГЕПАТОЛЕНТИКУЛЯРНАЯ ДЕГЕНЕРАЦИЯ)**

Москва-2013

В подготовке клинических рекомендаций приняли участие:

профессор Асанов А.Ю.^{1,2}, профессор Соколов А.А.^{2,3}, профессор Волгина С.Я.^{2,7}, профессор Горячева Л.Г.^{2,9}, профессор Густов А.В.³, профессор Иванова-Смоленская И.А.⁸, к.м.н. Копишинская С.В.^{2,4}, профессор Новиков П.В.⁵, к.м.н. Яблонская М.И.⁵, к.м.н. Полещук В.В.⁸, профессор Поляков А.В.⁶, к.м.н. Розина Т. П.¹, профессор Хавкин А.И.⁵,

¹ ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова», Москва

² НП «Национальный Совет экспертов по редким болезням», Санкт-Петербург, Москва

³ ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург

⁴ РГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия Минздрава России», Нижний Новгород.

⁵ ФГБУ «Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава России», Москва

⁶ ФГБУ «Медико-генетический научный центр РАМН», Москва

⁷ ФГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ

⁸ ФГБУ «Научный центр неврологии РАМН», Москва

⁹ ФГБУ "Научно-исследовательский институт детских инфекций Федерального медико-биологического агентства", Санкт-Петербург

Окончательный вариант Федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению болезни Вильсона-Коновалова (гепатолентикулярная дегенерация) обсужден и одобрен на заседании Бюро Президиума НП «Национальный Совет экспертов по редким болезням» 04.12.2013 г.

Оглавление

Методология	4
Определение	5
Код МКБ-10	5
Эпидемиология	7
Этиология	8
Патогенез	9
Классификация	10
Клиническая картина	12
Оценка тяжести состояния и прогноза развития заболевания	23
Дифференциальный диагноз	27
Диагностика	30
Лабораторный и инструментальный контроль лечения	48
Лечение	48
Гепатоцеребральная дистрофия и беременность	65
Медико-генетическое консультирование и пренатальная диагностика	67
Рекомендуемые обследования	69
Приложение	71

Методология

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств

Доказательной базой для рекомендаций является поиск в международных электронных базах данных Medline (PubMed версия), Embase (Dialog версия), Cochrane Library, Orphanet. Данные клинические рекомендации подготовлены на основании международных клинических рекомендаций по диагностике и лечению болезни Вильсона (American Association for the Study of Liver Diseases, 2004; European Association for the Study of the Liver, 2011; Wilson Disease Association), разработанных экспертами по болезни Вильсона, а также обзора публикаций клинических исследований. Глубина поиска составила 5 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств: оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой для оценки силы рекомендаций: мета-анализы высокого качества, систематизированные обзоры рандомизированных контролируемых исследований с низким риском систематических ошибок. Уровень доказательности 1++ -1+. Сила рекомендаций оценивалась по Оксфордской шкале - тип А. Для оценки качества, силы доказательств и формулирования рекомендаций использовался консенсус экспертов.

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points - GPPs) базировались на клиническом опыте рабочей группы по разработке рекомендаций.

Экономический анализ и публикации по фармакоэкономике не анализировались. Валидизация рекомендаций базировалась на внутренней экспертной оценке. Комментарии, полученные от экспертов, систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Проект рекомендаций был рецензирован независимыми экспертами.

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно прорецензированы членами рабочей группы, которые пришли к вводу, что все замечания и комментарии приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Основные рекомендации, уровни доказательности и индикаторы доброкачественной практики приводятся по ходу изложения текста рекомендаций.

Определение

Код МКБ-10 E83.0

OMIM 277900

Болезнь Вильсона – Коновалова (синонимы *гепатолентикулярная дегенерация, гепатоцеребральная дистрофия*) – тяжелое прогрессирующее наследственное заболевание, передающееся по аутосомно-рецессивному типу, в основе которого лежит нарушение экскреции меди из организма, приводящее к избыточному накоплению этого микроэлемента в тканях и сочетанному поражению паренхиматозных органов (прежде всего печени) и

головного мозга (преимущественно подкорковых ядер). Свое название болезнь получила по имени английского невролога Сэмюэля Вильсона, который в 1912 году опубликовал работу, где дал описание клинической и патологоанатомической картины нового заболевания, характеризовавшегося сочетанным поражением печени и мозга, началом в молодом возрасте с дальнейшим прогрессированием ригидности, дисфагии, дизартрии, гиперкинезов (ритмичных и аритмичных), психических расстройств при отсутствии признаков поражения пирамидных путей. Морфологически определялись двусторонние изменения чечевицеобразных ядер, а в печени во всех случаях – цирроз.

В этом же году Hall объединил прогрессирующую лентикулярную дегенерацию Вильсона и псевдосклероз Вестфалья-Штрюмпеля в одно заболевание — гепатолентикулярную дегенерацию. В России учение о гепатолентикулярной дегенерации связано в первую очередь с именем одного из крупнейших отечественных неврологов Николая Васильевича Коновалова и его школы. Скрупулезное многолетнее изучение клиники и морфологии этого заболевания дали возможность Н.В. Коновалову создать подробную оригинальную классификацию болезни (1948, 1960), а также показать, что патологические изменения в мозге не ограничиваются чечевицеобразными ядрами, а носят диффузный характер. В связи с этим Н.В. Коновалов считал, что более точно характер процесса отразило бы новое название болезни: гепатоцеребральная дистрофия. Это название

обычно употребляется в нашей стране для обозначения заболевания, которое в дальнейшем получило наименование болезнь Вильсона-Коновалова. Однако здесь мы по-прежнему используем термин “гепатолентикулярная дегенерация”, принятый во всем мире.

Первые клинические симптомы заболевания чаще всего проявляются в возрасте от 5 до 45 лет. Однако описано развитие заболевания у ребенка 2,5 лет, а также диагностирована неврологическая форма у больного старше 60 лет. Наиболее ранние клинические проявления заболевания у индивидов с патологическими мутациями могут быть индуцированы воздействием неблагоприятных факторов внешней среды, таких как инфекции (преимущественно гепатотропные), черепно-мозговая травма, токсические воздействия, в том числе антропогенной природы или при проживании в местностях, с повышенным содержанием меди в окружающей среде (например, в Кемеровской области). Заболевание носит прогрессирующий характер, сопровождается снижением качества и продолжительности жизни.

Эпидемиология

Болезнь Вильсона – Коновалова (БВК) относится к редким заболеваниям. Распространенность ее по данным Orphanet составляет 1-9 случаев на 100000 населения (в среднем 1 на 25000), ежегодная частота выявления новых случаев – от 1 на 30000 до 1 на 100000 населения. Носителем дефектного гена по ориентировочным оценкам является каждый

90 – 100-ый человек (1%). Информация о встречаемости БВК в РФ в настоящее время отсутствует. Однако, на основе ранее полученных по территориям СССР эпидемиологических данных, минимальная оценка ее может колебаться от 0,29 до 2,6 на 100000 населения.

Этиология

Причиной возникновения БВК являются мутации гена АТР7В, который локализован на 13 хромосоме в локусе 13q14.3 и кодирует медь-транспортирующую АТФ-азу Р-типа – АТР7В. К настоящему времени идентифицировано более 600 различных мутаций. Для 380 из них доказана роль в патогенезе заболевания. Чаще всего встречаются миссенс мутации. Также имеют место делеции, инсерции, нонсенс, фреймшифт мутации и мутаций сайтов сплайсинга. Наиболее частой мутацией, приводящей к возникновению БВК в европейских популяциях, является точковая мутация с.3207С>А в экзоне 14, приводящая к замене аминокислоты гистидина в положении 1069 на глутаминовую кислоту (His1069Gln). Доля мутации с.3207С>А в российской выборке больных по данным лаборатории ДНК-диагностики МГНЦ РАМН составляет 31%. Клинические симптомы заболевания наиболее выражены у пациентов-гомозигот, имеющих 2 идентичные мутации.

Однако наибольшее число пациентов являются компаунд-гетерозиготами, т.е. имеют различные мутации в гомологичных хромосомах, каждая из которых унаследована от одного из родителей. Индивидуумы,

имеющие одну мутацию, как правило, не имеют клинических симптомов заболевания, но могут передать ее половине своего потомства. Так как БВК наследуется по аутосомно-рецессивному типу, вероятность рождения больного ребенка у родителей-гетерозигот составляет 25%.

Патогенез

Основными ферментами, обеспечивающими транспорт меди в организме, являются АТФ-аза 7А и АТФ-аза 7В.

мРНК АТФ-азы 7А обнаружена в энтероцитах и сосудистом сплетении головного мозга. Этот фермент участвует в процессах всасывания меди в кишечнике и проникновении ее в головной мозг. Недостаток АТФ-аза 7А вызывает болезнь Менкеса.

мРНК АТФ-азы 7В обнаружена в гепатоцитах и капиллярах мозга. Этот фермент участвует в выведении меди организма (из крови в желчь) и из головного мозга в кровь. Именно его недостаток вызывает болезнь Вильсона-Коновалова. АТФ-аза 7В имеет 6 медь-связывающих мотивов. Она осуществляет транспорт ионов меди из клетки за счет энергии расщепления АТФ, а также участвует в образовании из апо-церулоплазмينا функционально активного церулоплазмينا, который затем выделяется в кровь. Отсутствие АТФ-азы 7В нарушает выделение меди из головного мозга в кровь, из крови в желчь и далее с калом из организма. Ведущим звеном патогенеза является хроническая интоксикация медью. Медь накапливается в

печени, селезенке, почках, головном мозге, роговице, хрусталике глаза и других органах. Накопление меди в печени приводит к некрозу гепатоцитов, воспалению, фиброзу, пролиферации желчных протоков и циррозу; в головном мозге – к некрозу нейронов с образованием полостей (кист). Изменения других органов и тканей, как правило, незначительны.

Массивный выброс меди из гепатоцитов в кровь при их разрушении под воздействие какой-либо внешней причины (инфекция, интоксикация, ятрогенная реакция на тиоловые хелаты и др.) может привести к многократному повышению ее концентрации в плазме крови, и к медь-индуцированному (на фоне гипоцерулоплазминемии) массивному гемолизу и далее к фульминантной печеночной несостоятельности.

Классификация

Клиническая картина гепатолентикулярной дегенерации характеризуется большим полиморфизмом в отношении как неврологических, так и соматических проявлений. Этот полиморфизм отражен в различных классификациях заболевания (Deiss et al., 1971; Cox et al., 1972). В нашей стране наиболее распространена классификация Н.В.Коновалова (1960). В НИИ неврологии РАМН Н.В.Коноваловым и его последователями в течение многих лет изучено более 500 больных с ББК. Этот большой опыт дает возможность выделить наиболее типичные симптомы, характерные для каждой формы, разные типы течения

заболевания, а также выявить ранние признаки, которые дают возможность заподозрить БВК еще до развития типичной клинической картины болезни.

Основными формами БВК являются *абдоминальная* и *церебральная*. *Абдоминальная форма* может проявляться гепатопатией, вильсоновским гепатитом и циррозом печени, фульминантной печеночной несостоятельностью. Вариантами *церебральной* формы являются: ригидно-аритмо-гиперкинетическая, дрожательно-ригидная, дрожательная и экстрапирамидно-корковая. У некоторых пациентов заболевание манифестирует гемолитической анемией (с кризами и без), нефропатией по типу тубулярного нефрита.

Течение заболевания можно разделить на 2 стадии: *латентную* и *стадию клинических проявлений*. При латентной стадии клинические симптомы отсутствуют и признаки заболевания (признаки накопления меди в организме) выявляются только при лабораторном обследовании. При эффективном лечении дополнительно выделяют *стадию отрицательного баланса меди*. В этом случае в результате достижения и длительного поддержания отрицательного баланса меди наблюдается регресс клинических и лабораторных проявлений заболевания.

Клиническая картина

Основными органами-мишенями, которые поражаются при БВК, являются печень, головной мозг и почки, заболевание, являясь мультисистемным, затрагивает многие органы и системы.

Нарушение выведения меди из организма приводит к постепенному ее накоплению в органах и системах в определенной последовательности. После рождения ребенка с дефектным геном АТФ-азы 7В медь первоначально начинает накапливаться в печени. Поэтому у детей болезнь обычно манифестирует одним из вариантов поражения печени (абдоминальная форма), которое клинически проявляется в возрасте старше 4-5 лет, хотя практически с рождения периодически отмечается умеренно повышенный уровень трансаминаз. Печеночная манифестация является наиболее частой и отмечается у 40-50% больных. После того как печень насыщается медью, что в ряде случаев происходит бессимптомно, медь перераспределяется системно, накапливаясь прежде всего в ЦНС, что ведет к нейропсихическим симптомам, которые чаще всего развиваются во 2-м и 3-м десятилетиях жизни. Неврологическая и психическая манифестации наблюдаются (соответственно) у 35 и 10% больных. У 15% больных заболевание проявляется гематологическими синдромами, прежде всего гемолитической анемией. В роговице накопление меди происходит после насыщения ею печени практически одновременно с появлением нейропсихической симптоматики. Другими органами и системами, которые

поражаются при БВ в результате накопления меди, являются почки, кожа, сердце, костно-суставная и эндокринная системы, ЖКТ.

Поражения печени

У пациентов с болезнью Вильсона может встречаться любое поражение печени. «Печеночные» проявления могут на 10 лет опережать появление неврологических симптомов. Выраженность поражений печени может варьировать от асимптомного течения с небольшими биохимическими отклонениями до явного цирроза со всеми возможными осложнениями.

Острый гепатит

Примерно у 25% пациентов заболевание начинается остро с развития желтухи, астенического синдрома, анорексии. При биохимическом исследовании определяются положительные печеночные тесты. Указанные эпизоды самостоятельно разрешаются, и наступает временное клинико-биохимическое улучшение. Из-за острого начала заболевания, а также самостоятельного разрешения часто предполагается инфекционная этиология заболевания. Исследование на предмет БВК в большинстве случаев не проводится. После клинического “выздоровления” печеночные тесты остаются измененными. При биопсии печени отмечаются отек гепатоцитов, единичные некрозы, умеренная лимфоцитарная инфильтрация.

Хронический гепатит

Хронический гепатит представляет собой наиболее частую манифестацию БВК у подростков и молодых пациентов и характеризуется всеми клиническими и биохимическими признаками данного заболевания. У половины больных с хроническим гепатитом, обусловленным болезнью Вильсона-Коновалова, определяются кольца Кайзера-Флейшера. При биопсии печени выявляются: балонная дистрофия и некрозы гепатоцитов, воспалительная инфильтрация, фиброз портальных трактов, гликогеновая вакуолизация ядер гепатоцитов, перипортальный стеатоз. Особенностью заболевания является диссоциация между умеренным повышением уровня трансаминаз и наличием выраженных гепатоцеллюлярных некрозов. Ответ этой группы больных на терапию хелатами обычно хороший.

Фульминантная печеночная несостоятельность

Фульминантная печеночная несостоятельность (ФПН) или «вильсоновский криз» представляет собой редкую и одновременно наиболее неблагоприятную в прогностическом плане манифестацию БВК. Летальность при этом патологическом состоянии достигает 60 – 95%. Пусковым фактором, как правило, являются инфекция или интоксикация. Инфекционные агенты или токсины приводят к повреждению и без того скомпрометированных избытком меди гепатоцитов. Большое количество меди, выделившееся в кровь из поврежденных гепатоцитов, приводит к гемолизу. Свободный гемоглобин и продукты его метаболизма оказывают

дополнительное воздействие на печень и могут привести к почечной недостаточности.

Обычно ФПН развивается у подростков и молодых пациентов. Также она описана у пациентов с БВК, которые получали адекватную терапию хелатами, но самостоятельно прекратили их прием на срок 9 мес. и более. Клиническая картина схожа с фульминантной печеночной несостоятельностью, вызванной инфекционными агентами или токсическими факторами, которые, как правило, предполагаются в первую очередь.

Особенностями фульминантной печеночной несостоятельности при болезни Вильсона-Коновалова являются:

- смешанная желтуха гемолитико-паренхиматозного типа,
- гемолитическая анемия с отрицательной пробой Кумбса и признаками внутрисосудистого гемолиза,
- коагулопатия, не отвечающая на парентеральное введение витамина К,
- быстрое прогрессирование почечной недостаточности,
- несоизмеримое с тяжестью состояние изменение активности трансаминаз и щелочной фосфатазы.

Обнаружение колец Кайзера-Флейшера может иметь диагностическое значение, однако их отсутствие не исключает заболевание. При биопсии печени определяются микровезикулярное ожирение, массивные коагуляционные некрозы гепатоцитов, коллапс стромы, пигментсодержащие клетки Купфера, тельца Мэллори.

Пациенты с ФПН итак имеют в крови запредельно повышенные концентрации меди, поэтому, терапия хелатами, которая обеспечивает поступление в кровь дополнительного количества меди, у них не показана. Для купирования этого патологического состояния необходимо использовать современные методы экстракорпоральной гемокоррекции. При их недостаточной эффективности единственным способом спасти жизнь пациента является пересадка печени.

Цирроз печени

Цирроз печени (ЦП) при БВК может длительное время протекать бессимптомно или малосимптомно. Однако он выявляется у всех больных с неврологическими изменениями, связанными с болезнью Вильсона. Клинические проявления цирроза печени и его осложнения, а также результаты биохимических тестов не отличаются от таковых при другой этиологии циррозов. При биопсии печени выявляются ложные дольки с фиброзными тяжами вокруг них. Могут также наблюдаться: гликогеновая вакуолизация ядер гепатоцитов, отложение темного пигмента в отдельных гепатоцитах.

Неврологические проявления

Болезни Вильсона-Коновалова свойственен широкий спектр неврологических, поведенческих и психиатрических симптомов различной степени выраженности от малозначительных и развивающихся в течение

многих лет, до стремительно нарастающих и приводящих в течение нескольких месяцев к полной инвалидности. Неврологические проявления болезни Вильсона-Коновалова манифестируют в возрасте от 10 до 35 лет, однако известны случаи манифестации и в 55 лет. Клиника включает дистонии, атаксию с постуральным и интенционным тремором, ранний паркинсонизм с гипокинезией, ригидностью и тремором покоя. Наиболее частыми являются такие симптомы, как дисдиадохокинезия, дизартрия, саливация, нарушение ходьбы, постуральный тремор.

Аритмогиперкинетическая (ранняя) форма, манифестирующая чаще в возрасте от 7 до 15 лет, характеризуется аритмичными гиперкинезами, чаще торзионно-дистонического характера, нередко сопровождающимися резкими болями. Гиперкинезы охватывают различные мышечные группы (конечности, туловище, а также мышцы, ответственные за артикуляцию и глотание), приводя к дизартрии и дисфагии. Это тяжелая форма, при которой быстро нарастает мышечная ригидность, формируются анкилозы суставов. Характерны снижение интеллекта, психические нарушения и висцеральные расстройства. Без лечения летальный исход наступает через 2-3 года.

Дрожательно-ригидная форма отличается от предыдущей более поздним началом (от 15 до 25 лет) и более доброкачественным течением. Она встречается чаще других и ближе всего соответствует форме, описанной Вильсоном. Характерно одновременное развитие ригидности и дрожания. Часты дисфагия и дизартрия. Соотношение ригидности и дрожания

варьируют: в одних случаях преобладает паркинсоноподобный синдром с развитием в первую очередь ригидности, и менее выраженным дрожанием, в других – на фоне нерезко выраженной ригидности превалирует типичное дрожание, усиливающееся в средне-физиологическом положении сгибания при удерживании рук на весу, а также при целенаправленных движениях. Психические нарушения и висцеральные проявления варьируют в своей выраженности. Без лечения заболевание прогрессирует в течение 5-6 лет и также заканчивается летальным исходом.

Дрожательная форма (соответствующая форме Вестфалья) отличается наиболее доброкачественным (10-15 лет) течением и более поздним началом (в среднем 20-25 лет, известны случаи дебюта заболевания позднее 40 и даже 50 лет). В клинической картине преобладает дрожание. Мышечный тонус чаще не изменен или снижен. По мере прогрессирования болезни дрожание резко усиливается, становится крупноамплитудным с резко выраженным интенционным компонентом. При любой попытке к активному движению оно нарастает до степени двигательной бури, превращаясь в генерализованное. Дрожание рук при этом Н.В.Коновалов сравнивал с "трепетанием крыльев птицы". При этой форме длительное время сохранен интеллект. Однако по мере прогрессирования болезни, наряду с повышением мышечного тонуса, наблюдаются и изменения психики с аффективными расстройствами. Висцеральные проявления при этой форме клинически наименее выражены.

Выделяется также *экстрапирамидно-корковая форма*. Эта форма не является самостоятельной, а может развиваться с течением времени или под воздействием внешних факторов (например, черепно-мозговой травмы) из любой основной неврологической формы БВК. Она характеризуется тем, что типичные нарушения осложняются остро развивающимися пирамидными парезами и эпилептиформными припадками, чаще очагового характера. Быстро прогрессируют психические нарушения. Для этой формы характерно возникновение в мозгу, наряду с характерными для БВК изменениями, обширных размягчений в коре больших полушарий.

Патологическая анатомия мозга. Наиболее характерным морфологическим признаком поражения мозга при БВК является прогрессирующее изменение подкорковых ганглиев, в первую очередь чечевицеобразных ядер (n. lenticularis), преимущественно скорлупы, а также хвостатого ядра, наружного членика бледного шара, зубчатых ядер и коры мозжечка, подбугорных ядер, коры больших полушарий. Таким образом, патологический процесс является весьма распространенным.

Макроскопически отмечаются сморщивание мозгового вещества и образование полостей. Микроскопически наблюдаются своеобразные изменения глии, получившие название глии Альцгеймера первого и второго типов. I тип характеризуется резким увеличением всей клетки и большим ядром, богатым хроматином. II тип отличается почти полным отсутствием цитоплазмы и гигантским ядром, очень бедным хроматином и поэтому

имеющим вид "голого" ядра.

Другой компонент поражения нервной системы – ангиотоксический, выражающийся в атонии мелких сосудов и капилляров мозга, в результате чего возникают стазы, мелкие кровоизлияния и периваскулярный отек. Эти нарушения ведут к ишемии, аноксии нервной ткани с последующей ее гибелью и образованием, так называемого, status spongiosus – особенности, весьма характерной для БВК.

Без лечения гепатолентикулярная дегенерация имеет неуклонно прогрессирующее течение с неизбежным фатальным исходом через 2-15 лет от дебюта симптомов заболевания. На фоне современных возможностей терапии наблюдается значительный патоморфоз болезни, вплоть до полного исчезновения симптоматики при своевременном назначении медьэлиминирующих препаратов.

Психиатрические проявления

Нарушения поведения и психики типичны для БВК и некоторые из них могут предшествовать неврологическим и «печеночным» симптомам. Примерно у трети пациентов заболевание начинается с нарушений психики. У детей снижается успеваемость в школе, отмечается задержка или остановка психического развития, происходят изменения личности, появляется импульсивность, лабильное настроение, сексуальный эксгибиционизм, неадекватное поведение, эйфоричность с колебанием настроения до маниакальных/депрессивных проявлений. Начальные

симптомы часто неправильно диагностируются как поведенческие проблемы, связанные с пубертатным периодом.

У более старших пациентов часто наблюдается эйфория, депрессия, могут быть фобии, компульсивное поведение, агрессия и антисоциальное поведение. У пожилых пациентов выявляются такие психопатологические симптомы, как прогрессирующая дезорганизация личности с тревогой и аффективными проявлениями, лабильность настроения. Может быть снижение интеллекта, трудности абстрактного мышления, затруднение внимания. Чаще отмечаются субпсихотические проявления.

Большие развернутые психозы с психопродукционной симптоматикой неспецифичны для данного заболевания. У больных могут наблюдаться когнитивные нарушения, проявляющиеся замедленностью психических процессов, снижение психической активности, слабость побуждений. При этом память на прошлые события и способность к запоминанию остаются относительно сохранными. В стадии деменции свойственные более ранним этапам развития заболевания раздражительность и конфликтность уступают место беспечной эйфории, а затем эмоциональной тупости. В это же время выявляются такие характерные для гепатолентикулярной дегенерации симптомы, как насильственный плач и смех, оральные и хватательные автоматизмы.

Около половины пациентов с неврологическими и психическими проявлениями имеют распространенный фиброз или явный цирроз печени. У

другой половины признаки заболевания печени могут полностью отсутствовать.

Гемолиз

Кумбс-негативная гемолитическая анемия примерно у 15% пациентов может быть единственным начальным симптомом БВК. Эпизоды гемолиза могут быть острыми выраженными, рекуррентными (повторяющимися) или хроническими. Выраженный гемолиз обычно связан с тяжелым поражением печени. Распад гепатоцитов приводит к высвобождению большого количества депонированной меди, которая усиливает гемолиз. Легкие эпизоды гемолиза могут наблюдаться при отсутствии явных признаков поражения печени.

Поражение почек

С БВК ассоциированы различные нарушения функции почек. Снижается величина гломерулярной фильтрации. В результате токсического действия меди на клетки канальцев развиваются дисфункции проксимальных и/или дистальных канальцев. Они проявляются аминоацидурией, гиперфосфатурией, гиперкальциурией, глюкозурией, урикозурией, потерей калия, дефицитом бикарбоната, почечным тубулярным ацидозом. Дистальный тубулярный ацидоз является фактором, предрасполагающим к развитию нефролитиаза, который встречается у 16% пациентов с болезнью Вильсона. Нефролитиаз, в свою очередь, обуславливает высокую частоту

микрогематурии. Терапия хелатами у большинства пациентов приводит к улучшению функции почек, но может способствовать протеинурии.

Другие клинические симптомы

Клинические симптомы поражения других органов и систем возникают при БВК менее часто. Они включают: изменения ЭКГ, аритмии, кардиомиопатию, панкреатит и недостаточность экзокринной функции поджелудочной железы, холелитиаз, медь-индуцированный рабдомиолиз, остеопороз и остеомаляцию, артрит и артралгии, аменорею, самопроизвольные аборты, голубые лунки у ногтевого ложа, *acantosis nigricans*, гиперпигментацию кожи.

Оценка тяжести состояния и прогноза развития заболевания

Для оценки тяжести состояния пациентов с болезнью Вильсона-Коновалова можно использовать шкалу Н.П.Гольдштейна в модификации В.В.Полещука (табл. 1). Если сумма баллов ≤ 10 , степень поражения расценивается как легкая, от 11 до 24 баллов – как средней тяжести, от 25 баллов – как тяжелая.

Таблица 1

Шкала оценки тяжести состояния больных БВК
(по N.P.Goldstein, в модификации В.В.Полещука)

Симптом	Выраженность	Балл
Тремор	Отсутствует	0
	Легкий и редко возникающий в среднефизиологическом положении	1
	Средний по амплитуде, не постоянный, охватывающий одну или две конечности	2
	Средний по амплитуде с распространением на руки и ноги, фолопирующего типа, значительно затрудняющий бытовую реабилитацию	3
	Выраженный, генерализованный, дрожательный гиперкинез, крупноамплитудный, распространяющийся на мышцы туловища, шеи, конечностей, не позволяющий больному обходиться без посторонней помощи	4
Мышечный тонус	Не нарушен	0
	Легкая вязкость в пронаторах-супинаторах, сгибателях-разгибателях рук и ног, гипотония	1
	Мышечная ригидность от умеренной до средней	2
	Значительное изменение мышечного тонуса по пластическому типу, но с сохранением возможности производить движения в полном объеме	3
	Тяжелая экстрапирамидная ригидность, полный объем движений достигается с трудом или невозможен	4
Способность ходить	Нормальная	0
	Незначительная замедленность при ходьбе или отдельные изменения в походке при передвижении вперед	1
	Выраженная замедленность при наличии способности к прохождению всего расстояния без посторонней помощи	2
	Способность к прохождению всего расстояния, но лишь с посторонней помощью	3
	Неспособность ходить даже с посторонней помощью	4
Речь	Нормальная	0
	Смазанная, монотонная, с недостаточной артикуляцией	1
	Скандированная речь, голос с гнусавым оттенком, дрожание голоса	2
	Выраженная дизартрия, произнесение отдельных слов, дизартрия	3
	Произнесение отдельных звуков, анартрия	4
Глотание	Не нарушено	0
	Замедленно	1
	Поперхивание, псевдобульбарный синдром	2
	Затруднение при глотании, глотание в фиксированной позе (лежа и т.д.)	3
	Дисфагия, значительное затруднение при глотании	4

Равновесие	Нарушений нет	0
	Аномальное, не восстанавливаемое без посторонней помощи	1
	Падение в случае отсутствия поддержки	2
	Неспособность стоять на ногах, поставленных вместе	3
	Неспособность стоять даже на широко расставленных ногах без посторонней помощи	4
Уровень сознания	Ясное	0
	Оглушение I степени	1
	Оглушение II степени, сопор	2
	Кома I	3
	Кома II - III	4
Поражение печени	Без изменений	0
	Г Гепатомегалия	1
	уменьшение размера печени	2
	Гипертрофия или гипотрофия печени в сочетании с отеками, асцитом, гепато-лиенальным синдромом, иктеричностью склер	3
	Желтуха, нарушение сознания, гемолиз, билирубинемия, гепато-ренальный синдром	4
Поражение селезенки	Без изменений	0
	Синдром скенирующей селезенки	1
	Спленомегалия	2
	Тромбоцитопения, активное накопление РФП (Тс-98) в плоских и трубчатых костях при скенировании	3
	Гепато-лиенальный синдром, анемия, лейкопения	4
Осложнения при терапии d-ПАМ	Нет осложнений	0
	Дерматозы, диспепсия	1
	Экзацербация неврологической симптоматики	2
	Экзацербация соматической симптоматики	3
	Экзацербация неврологической и соматической симптоматики, гемолиз, печеночно-почечная недостаточность, нефротический синдром, цитопения	4
Поражение почек	Нет нарушений	0
	Умеренная эритроцитурия (до 10 в поле зрения)	1
	Лейкоцитурия	2
	Протеинурия	3
	Повышение уровня мочевины, креатинина, олигурия	4
Лечение d-ПАМ	Отсутствует	0
	Не менее 1 года	1
	От 1 до 3 лет	2
	От 3 до 5 лет	3
	Более 5 лет	4

Сумма баллов:

0 – нет клинических проявлений,

1 – 10 баллов,

2 – 15 баллов,

3 – 25 баллов,

4 – 30 и более баллов

На смену ей в ближайшее время может прийти новая шкала – Unified Wilson's disease Rating Scale (UWDRS), которая в настоящее время дорабатывается и уточняется.

Прогноз развития заболевания при своевременной диагностике и начале лечения, соблюдении пациентом рекомендаций по лечению и мониторингу благоприятный. Пациенты ничем не отличаются от окружающих людей. Чем позднее поставлен диагноз и позже начато лечение, тем более выражены и менее обратимы проявления заболевания. Без лечения болезнь Вильсона-Коновалова является хроническим прогрессирующим заболеванием, приводящим к инвалидности и сокращению продолжительности жизни пациентов. Наиболее частой причиной смерти являются фульминантная печеночная несостоятельность и печеночная недостаточность вследствие декомпенсированного цирроза печени. Реже летальный исход наступает в результате осложнений прогрессирующего поражения нервной системы. Ожидаемая продолжительность жизни у пациентов с церебральной формой заболевания, выше чем с абдоминальной.

Для оценки прогноза выживаемости при острой печеночной недостаточности, связанной с болезнью Вильсона-Коновалова, может быть использован прогностический индекс King в модификации Dhawan (табл. 2). Чувствительность этого показателя при уровне ≥ 11 баллов составляет 93%, а специфичность 96%.

Таблица 2

Расчет прогностического индекса при гепатоцеребральной дистрофии (болезни Вильсона-Коновалова) (Dhawan A. et al., 2005)

Показатель	1 балл	2 балла	3 балла	4 балла
Общий билирубин сыворотки, мкм/л	100-150	151-200	201-300	>300
АсАТ (МЕ/мл)	100-150	151-300	301-400	>400
МНО	1,3-1,6	1,7-1,9	2,0-2,4	>2,4
Число лейкоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	6,8-8,3	8,4-10,3	10,4-15,3	>15,3
Альбумин, г/л	34-44	25-33	21-24	<21

* Сумма баллов ≥ 11 ассоциируется с высокой вероятностью смерти без пересадки печени.

Дифференциальный диагноз

Заподозрить ГЛД (болезнь Вильсона-Коновалова) можно в случаях, когда имеет место сочетание признаков поражения печени и неврологических и/или психических симптомов. Предполагать заболевание следует у молодых пациентов в возрасте моложе 35 лет с острыми и хроническими гепатитами и циррозом печени при отсутствии инфекционной причины заболевания, имеющих неврологические и/или психические симптомы, эпизоды гемолиза, Кумбс-отрицательную гемолитическую анемию, кольца Кайзера-Флейшера на радужной оболочке глаза, семейный анамнез.

На ранней стадии БВК и при неактивном циррозе функциональные печеночные тесты могут быть нормальными или минимально измененными. В таких случаях, особенно в отсутствие признаков поражения ЦНС и колец Кайзера-Флейшера, диагностика заболевания затруднена. Отличительным признаком поражения печени при данном заболевании является

относительно небольшое увеличение активности трансаминаз при наличии тяжелых некрозов и воспаления в ткани печени. Исключать БВК следует у всех пациентов в возрасте до 50 лет с признаками хронического гепатита или цирроза печени, независимо от наличия «другой» более частой причины заболевания печени, т.к. в литературе имеются описания сочетания болезни Вильсона-Коновалова, например, с хроническим гепатитом С. Заподозрить БВК помогает сочетание симптомов поражения печени с неврологическими, психическими, а также другими внепеченочными признаками заболевания, такими как Кумбс-негативная гемолитическая анемия, в том числе с гемолитическими кризами, нарушения функции проксимальных и дистальных канальцев почек, мочекаменная болезнь, дисфункция яичников.

У трети больных с абдоминальной формой БВК могут наблюдаться гиперпротеинемия, гипергаммаглобулинемия, повышение уровня IgG, наличие различных аутоантител, что может затруднять дифференциальный диагноз с аутоиммунным гепатитом. При проведении медьэлиминирующей терапии обычно через 6-12 месяцев лечения отмечается полная нормализация уровней гамма-глобулинов и аутоантител, что свидетельствует об этиологической связи иммунных нарушений с БВК. У всех больных аутоиммунным гепатитом, не отвечающих на иммуносупрессивную терапию, следует исключить БВК.

БВК необходимо исключать при любом типе гиперкинеза. Для нее типичны разнообразные экстрапирамидные нарушения, в первую очередь

тремор, дистония, хорей, атетоз, олигобрадикинезия. Эти симптомы могут иметь различные сочетания, и развиваются одновременно с нарушениями речи, глотания (по типу псевдобульбарного синдрома), ходьбы, когнитивными нарушениями. В развернутых стадиях можно наблюдать пирамидные, мозжечковые симптомы, эписиндром.

Клиническая манифестация поражений ЦНС у больных БВК в 85% происходит на 2-3 десятилетия жизни. При наличии экстрапирамидных нарушений в соответствующей возрастной группе необходимо проводить дифференциальную диагностику с такими наследственными болезнями ЦНС как ювенильный паркинсонизм, болезнь Гентингтона, нейроакантоцитоз, болезнь Мачадо-Джозефа (спиноцеребеллярная атаксия 3 типа), болезнь Любага, нейрональный цероидный липофусциноз, митохондриальные болезни, болезнь Сегавы, пантотенаткиназа-ассоциированная нейродегенерация, осложнения ВИЧ-инфекции.

Хорей типична для атаксии-телангиэктазии, синдрома Леша-Нихана, миоклонической эпилепсии, глутаровой ацидемии, митохондриальных болезней, ганглиозидозов, пантотенаткиназа-ассоциированной нейродегенерации, нейроакантоцитоза, болезни Гентингтона, хореи Сиденхайма, осложнений ВИЧ-инфекции.

Тремор может быть при таких заболеваниях, как болезнь Паркинсона, эссенциальный тремор, рассеянный склероз, эндокринные заболевания, очаговые поражения мозжечка.

Дистония характерна для первичных дистоний, болезни Паркинсона, болезни Гентингтона, пантотенаткиназа-ассоциированной нейродегенерации, спиноцеребеллярной дегенерации, нейроакантоцитоза, синдрома Леша-Нихана, атаксии-телангиэктазии, лизосомальных болезней, органических аминокислотурий, митохондриальных заболеваний.

Диагностика

Наиболее известным диагностическим симптомом ГЛД (болезни Вильсона-Коновалова) являются кольца Кайзера-Флейшера на радужной оболочке глаза. Они наблюдаются у 95% пациентов с церебральной и примерно у половины пациентов с абдоминальной формой заболевания. У детей элементы колец могут выглядеть в виде пигментных вкраплений или дуг вокруг радужки.

Основными тестами, используемыми для диагностики заболевания, являются показатели обмена меди: церулоплазмин сыворотки, общая и свободная медь сыворотки, суточная экскреция меди с мочой, содержание меди в ткани печени (табл. 3).

Таблица 3

Основные диагностические показатели гепатоцеребральной дистрофии
(болезни Вильсона-Коновалова)

Показатель	Типичное изменение	Ложно «отрицательный»	Ложно «положительный»
Церулоплазмин (ЦП) сыворотки	Снижение на 50% и более от нижней границы нормы	Может быть нормальным у пациентов с системной воспалительной реакцией при воспалительных процессах в печени или другой локализации Может быть завышенным при определении иммунологическими методами, а также во время беременности и при терапии эстрогенами	Низкий уровень ЦП может быть при синдроме мальабсорбции, при аутоиммунном гепатите, при тяжелой печеночной недостаточности вследствие прогрессирующего заболевания печени, при семейной ацерулоплазминемии и у гетерозигот
Суточная экскреция меди с мочой	>1,6 мкМ/сут. или >100 мкг/сут.* > 0,64 мкМ/сут. или > 40 мкг/сут. у детей	Может быть нормальной при неправильном сборе мочи и у детей без поражения печени	Может быть повышена при некрозе гепатоцитов, холестазах, контаминации при неправильном сборе мочи
«Свободная» медь сыворотки	> 1,6 мкМ/л	Может быть нормальной если завышен уровень ЦП при его определении иммунологическими методами	-
Медь ткани печени	> 4 мкМ/г или > 250 мкг/г сухого веса	Может иметь локальные различия у пациентов с острым поражением печени и при наличии регенеративных узлов	Может быть повышена при холестатическом синдроме

Кольца Кайзера-Флейшера при офтальмобиомикроскопии	Наличие	Отсутствуют более чем у 50% пациентов с абдоминальной формой заболевания и у большинства пациентов на бессимптомной стадии	Могут наблюдаться при первичном билиарном циррозе
--	---------	--	---

** для повышения диагностической ценности показателя необходимо пересчитывать суточную экскрецию меди с мочой на стандартную поверхность тела $1,73 \text{ м}^2$. Для этого величину суточной экскреции меди с мочой нужно разделить на поверхность тела пациента (рассчитывается по номограммам или формулам, см. Приложение) и умножить на стандартную поверхность тела $1,73 \text{ м}^2$ – поверхность тела человека с ростом 170 см и весом 70 кг. В этом случае диагностически значимый уровень суточной экскреции меди $> 1,6 \text{ мкМ/сут.} \times 1,73 \text{ м}^2$ или $> 100 \text{ мкг/сут.} \times 1,73 \text{ м}^2$. Различий у детей и взрослых нет.*

Церулоплазмин сыворотки

Церулоплазмин (ЦП) сыворотки является главным транспортным белком – переносчиком меди в плазме крови. Он относится к острофазовым белкам с ферроксидазной активностью. Одна молекула ЦП способна связывать 6 атомов меди. Уровень церулоплазмينا может быть измерен ферментным методом на основе его медь-зависимой оксидазной активности, а также иммунологическим (антителозависимым) методом (радиоиммунный анализ, радиальная иммунодиффузия, иммунотурбодиметрия). При использовании ферментного метода определяется только голоцерулоплазмин – ЦП, связанный с атомами меди, а при иммунологических методах – голоцерулоплазмин и апоцерулоплазмин – ЦП, не содержащий меди.

Нормальная концентрация церулоплазмينا, измеренная энзиматическим методом составляет 150 – 480 мг/л. При БВК концентрация ЦП обычно ниже 100 мг/л (при церебральной форме ниже, чем при абдоминальной). Она может быть повышена при системной воспалительной реакции, при беременности и гиперэстрогемии, может быть снижена при состояниях, сопровождающихся потерей белка с мочой или кишечным содержимым, синдроме мальабсорбции, конечных стадиях заболевания печени любой этиологии, при семейной ацерулоплазминемии, примерно у 20% гетерозиготных носителей мутации болезни Вильсона.

Таким образом, церулоплазмин сыворотки не может быть надежным маркером для подтверждения или исключения ГЛД (болезни Вильсона-Коновалова).

Медь сыворотки

Показатель общей меди сыворотки включает и медь, связанную с церулоплазмином (в норме 90-95% от общей меди). Поэтому, хотя при БВК наблюдается избыток меди в организме, концентрация общей меди сыворотки снижена пропорционально снижению концентрации церулоплазмينا. При этом концентрация «нецерулоплазминовой» свободной меди повышается выше 2 мкмоль/л (в норме 0,8-1,6 мкмоль/л) и составляет от 40 до 80% общей меди сыворотки. Исключение составляет фульминантная печеночная несостоятельность или «вильсоновский криз».

При этом патологическом состоянии происходит массивный выброс меди из разрушенных гепатоцитов. Концентрация свободной меди может возрастать в десятки раз (до 40 мкмоль/л и выше). Соответственно увеличивается и концентрация общей меди.

Концентрация свободной меди определяется расчетным способом по формуле:

$$C_{Cu(d)} = C_{Cu(t)} - C_{Cu(ЦП)} = C_{Cu(t)} - 49,4 \times C_{ЦП}, \text{ где}$$

$C_{Cu(d)}$ – концентрация свободной меди в мкмоль/л, $C_{Cu(t)}$ – концентрация общей меди в мкмоль/л, $C_{Cu(ЦП)}$ – концентрация церулоплазминовой меди в мкмоль/л, $C_{ЦП}$ – концентрация церулоплазмина в г/л, 49,4 – коэффициент пересчета (зависит от молекулярной массы церулоплазмина и количества молекул меди, связываемых церулоплазмином, в разных источниках колеблется от 49,26 до 49,6).

Концентрация свободной меди является важным диагностическим тестом при ГЛД (болезни Вильсона-Коновалова). У нелеченных пациентов ее уровень обычно превышает 3 мкмоль/л (200 мкг/л). Свободная медь сыворотки может также увеличиваться при острой печеночной недостаточности любой этиологии, хроническом холестазе, а также в случаях отравления медью.

Основная проблема свободной «нецерулоплазминовой» меди как диагностического теста – это зависимость от адекватности определения

общей меди и церулоплазмина сыворотки. Это показатель чаще используют для мониторинга фармакотерапии, чем для диагностики заболевания.

Суточная экскреция меди с мочой

Определение концентрации меди в суточной моче может быть полезно как для диагностики заболевания, так и для мониторинга лечения. У нелеченных пациентов суточная экскреция меди с мочой отражает количество свободной «нецерулоплазминовой» меди в циркулирующей крови. Для точного определения суточной экскреции меди с мочой необходимо аккуратное измерение объема суточной мочи и суточной экскреции креатинина. При почечной недостаточности тест не применим.

У нелеченных пациентов, имеющих симптомы заболевания, диагностическое значение имеет уровень суточной экскреции меди выше 1,6 мкмоль/сут или 100 мкг/сут. Суточная экскреция меди с мочой может быть меньше 1,6 мкмоль/сут у 16-23% пациентов, особенно в латентной стадии заболевания и у детей. В этом случае диагностически значимым считается уровень суточной экскреции меди $> 0,64$ мкМ/сут или > 40 мкг/сут.

Для повышения диагностической ценности показателя необходимо пересчитывать суточную экскрецию меди с мочой на стандартную поверхность тела 1,73 м². Для этого величину суточной экскреции меди с мочой нужно разделить на поверхность тела пациента (рассчитывается по номограммам или формулам, см. Приложение) и умножить на стандартную

поверхность тела $1,73\text{м}^2$ – поверхность тела человека с ростом 170 см и весом 70 кг. В этом случае диагностически значимый уровень суточной экскреции меди $> 1,6 \text{ мкМ/сут.} \times 1,73\text{м}^2$ или $> 100 \text{ мкг/сут.} \times 1,73\text{м}^2$. Различий у детей и взрослых нет.

Проблемы при измерении суточной экскреции меди с мочой связаны с ошибками при сборе мочи (неполный сбор мочи, попадание меди со стенок сосуда, в который собирается моча). Для уменьшения ошибки необходимо собирать мочу в специальные контейнеры, а если такие отсутствуют, в пластиковые емкости из под питьевой воды.

Увеличение суточной экскреции меди с мочой возможно также при других заболеваниях печени (аутоиммунный гепатит, хронические активные заболевания печени, холестаза, острая печеночная недостаточность другого генеза), у некоторых гетерозиготных носителей мутации болезни Вильсона, а также при использовании препаратов тиоктовой кислоты.

Очень полезным тестом для фенотипической диагностики заболевания является *проба с d-пеницилламином* – суточная экскреция меди с мочой на фоне приема тестовой дозы (500 мг ~ 7 мг/кг массы тела) d-пеницилламина. При отклонении веса пациента более чем на 10% от стандартного (70 кг) тестовая доза должна быть скорректирована или на массу тела или на площадь поверхности тела (принцип см. выше). Рассчитанная доза d-пеницилламина делится на 2 приема: 1/2 – в начале сбора мочи и 1/2 – через 12 часов после начала сбора.

Диагностически значимым уровнем для нелеченных пациентов с БВК является повышение экскреции меди с мочой на фоне приема тестовой дозы d-пенициллина > 500 мкг/сут $\times 1,73\text{м}^2$ или >8 мкМ/сут $\times 1,73\text{м}^2$. В этом случае проба с d-пенициллинамином считается положительной.

Положительная проба с d-пенициллинамином является отражением существования в организме запасов меди. Этот показатель может также использоваться для подбора дозы d-пенициллина и мониторинга терапии.

Кроме болезни Вильсона проба может быть положительной при хроническом отравлении медью. Но в этом случае будет нормальной концентрация церулоплазмина и повышена концентрация общей меди сыворотки.

Медь ткани печени

Накопление меди в печени – один из основных признаков ГЛД (болезни Вильсона-Коновалова). Однако, специфические красители, такие как родамин или орцеин, обнаруживают очаговые отложения меди меньше чем у 10% пациентов, вследствие того, что они выявляют только отложения меди в лизосомах. Таким образом, факт накопления меди в печени не может быть исключен только гистохимическим исследованием биоптата ткани печени.

Методом выбора для диагностики болезни Вильсона является измерение концентрации меди в ткани печени. Биоптат для количественного

определения меди должен быть помещен в сухой, не содержащий медь контейнер. Транспортировка образца не требует специальных условий, таких как замораживание. Точность измерения повышается при использовании адекватного количества материала: для анализа должен быть взят цилиндр биоптата печени длиной не менее 1 см. Парафинизированные образцы также могут быть исследованы на содержание меди, однако надежность измерения может быть снижена при малом размере образца. Содержание меди в ткани печени > 4 мкмоль/г (> 250 мкг/г) сухого веса является наилучшим доказательством наличия болезни Вильсона. Снижение диагностического порога с 4 мкмоль/г (250 мкг/г) сухого веса до 1,2 мкмоль/г (75 мкг/г) сухого веса повышает чувствительность метода с 83,3 до 96,5%, в то время как специфичность остается достаточно высокой (95,4% против 98,6%). У нелеченных пациентов нормальное содержание меди в печени ($< 0,64 - 0,8$ мкмоль/г сухого веса или $< 40-50$ мкг/г сухого веса) исключает диагноз БВК.

Главная проблема определения концентрации меди в ткани печени – неравномерное распределение меди в печени на поздних стадиях болезни Вильсона. То есть концентрация меди может быть занижена при ошибке в заборе образца. Метод также не показателен у детей с циррозом печени. Концентрация меди в ткани печени может быть высокой при длительно существующем холестазае, а также при синдромах идиопатического медного токсикоза, таких как Индийский детский цирроз печени.

Медь ликвора

Концентрация меди в ликворе не является пока широко используемым показателем. Однако, она хорошо отражает содержание меди в головном мозге и связана с активностью АТФ-азы 7В в капиллярах мозга. В норме концентрация меди в ликворе $< 0,4$ мкмоль/л, т.е. существует градиент концентраций меди в ликворе и свободной меди сыворотки крови ($0,4$ мкмоль/л – $1,6$ мкмоль/л). При церебральной форме ГЛД (болезни Вильсона-Коновалова) концентрация меди в ликворе обычно > 1 мкмоль/л, а при быстро прогрессирующей аритмо-ригидно-гиперкинетической форме может превышать 10 мкмоль/л. Динамика концентрации меди в ликворе на фоне терапии комплексонами демонстрирует более медленное удаление меди из ЦНС по сравнению с удалением меди из организма в целом. Этот показатель целесообразно использовать для дифференциальной диагностики при быстром нарастании неврологической симптоматики, а также для мониторинга терапии при церебральных формах заболевания.

Все вышеперечисленные показатели, характеризующие обмен меди, по отдельности имеют не 100-процентную диагностическую ценность, но все вместе формируют у нелеченных пациентов характерный биохимический фенотип болезни Вильсона-Коновалова.

8-я Международная конференция по болезни Вильсона (Лейпциг, 2001) рекомендует для диагностики данного заболевания бальную количественную шкалу (табл. 4)

Таблица 4

Лейпцигская количественная шкала
для диагностики болезни Вильсона-Коновалова
(8th International Meeting on Wilson's disease, Leipzig, 2001)

Признак	Выраженность	Балл
<i>Типичные клинические симптомы и признаки</i>		
Кольца Кайзера-Флейшера на роговице глаза	Имеются	2
	Отсутствуют	0
Неврологические симптомы или характерные проявления при МРТ головного мозга	Тяжелые	2
	Легкие	1
	Отсутствуют	0
Концентрация церулоплазмينا сыворотки	Нормальная (> 0,2 г/л или (> 200 мг/л)	0
	0,1-0,2 г/л или 100-200 мг/л	1
	< 0,1 г/л или < 100 мг/л	2
Гемолитическая анемия с отрицательно пробой Кумбса	Имеются	1
	Отсутствуют	0
<i>Другие методы исследования</i>		
Содержание меди в печени (при отсутствии холестаза)	В 5 раз выше верхней границы нормы (> 4 мкмоль/г или > 250 мкг/г)	2
	0,8-4 мкмоль/г или 50-250 мкг/г	1
	Нормальное (<0,8 мкмоль/г или < 50 мкг/г)	-1
	Наличие роданин- позитивных гранул (при отсутствии возможности количественного определения меди)	1
Экскреция меди с мочой (при отсутствии острого гепатита)	Нормальная (< 0,9 мкмоль/сут x 1,73 м ² или < 57 мкг/сут. x 1,73 м ²)	0
	Выше верхней границы нормы в 2 раза и меньше	1
	Более чем в 2 раза выше верхней границы нормы	2
	Нормальная, но повышается более чем в 5 раз выше верхней границы нормы при приеме d-пенициллина	2
Молекулярно-генетическая диагностика	Мутации в 2-х хромосомах	4
	Мутации в 1 хромосоме	1
	Дефекты мутаций не выявлены	0
<i>Интерпретация результата</i>		
Диагноз установлен		≥ 4
Диагноз сомнителен, необходимо исследование большего числа показателей		3
Диагноз маловероятен		≤ 2

Ее диагностическая чувствительность 94%, специфичность 94%, положительная прогностическая ценность 91%, отрицательная прогностическая ценность 97%.

Особенности диагностики фульминантной печеночной несостоятельности при болезни Вильсона

При фульминантной печеночной несостоятельности при болезни Вильсона-Коновалова основным диагностическим показателем является многократное повышение концентрации свободной меди в сыворотке крови. Об этом можно судить, рассчитав это показатель, или косвенно на основе повышения концентрации общей меди при низком уровне церулоплазмينا. К большому сожалению, в настоящее время очень немногие лечебные учреждения РФ определяют эти простые и недорогие показатели.

Другими диагностическими показателями являются: снижение концентрации гемоглобина крови, повышение концентрации свободного гемоглобина плазмы крови (часто можно определить визуально), индекс щелочная фосфатаза (в МЕ/л) / общий билирубин (в мг/дл) < 4 , индекс АсАТ/АлАТ $> 2,2$. Комбинация двух последних индексов имеет почти 100%-ую диагностическую чувствительность и специфичность при этом жизнеугрожающем патологическом состоянии.

Гистологическое исследование печени

Биопсия печени с диагностической целью показана только в том случае, если клинические симптомы и неинвазивные тесты не позволяют поставить окончательный диагноз, а также при подозрении на другое или сопутствующее заболевание печени.

Оценка содержания меди в гепатоцитах гистохимическими методами весьма вариабельна и отсутствие ее отложений не исключает БВК.

На ранних стадиях развития БВК медь диффузно распределяется в цитоплазме гепатоцитов и редко выявляется при окраске родамином или рубеоановой кислотой. Орсеин, который, как полагают, окрашивает полимеризованные металлотионеины, секвестрированные в лизосомах, дает характерное гранулярное окрашивание только у половины больных с ранними проявлениями БВК. По мере прогрессирования болезни медь секвестрируется в лизосомах гепатоцитов и выявляется посредством рутинной гистохимической техники, хотя концентрация в тканях на самом деле ниже, чем на ранних стадиях болезни.

Морфологические изменения в ткани печени выявляются даже у маленьких детей без клинических признаков заболевания. Самые ранние повреждения, определяемые при световой микроскопии, включают накопление гликогена в ядрах перипортальных гепатоцитов и умеренную жировую инфильтрацию. Прогрессирующее увеличение количества и размеров липидных капель, состоящих из триглицеридов, в некоторых

случаях напоминают стеатоз, индуцированный этанолом. В биоптате печени находят тельца Мэллори в 25-86 % случаев.

У части больных поражение печени длительно может оставаться на стадии жировой дистрофии гепатоцитов. У большего числа развивается гистологическая картина, неотличимая от хронического гепатита высокой степени активности, с развитием ступенчатых некрозов и лимфо-плазмоцитарных инфильтратов в портальных трактах. В ряде случаев отмечаются мостовидные некрозы или мостовидный фиброз. Без лечения эти изменения приводят к формированию крупноузлового ЦП. Развитие цирроза может происходить в отсутствие значительной паренхимальной воспалительной инфильтрации или некрозов в ткани печени с формированием мелкоузлового варианта ЦП. У подавляющего большинства больных при биопсии печени выявляют фиброз различной степени тяжести.

Обнаружение аномалий митохондрий гепатоцитов с помощью ультраструктурного анализа (изменения размера, формы, присутствие микрогранул и т.д.) в случае отсутствия холестаза может рассматриваться как патогномоничный признак БВК. При электронной микроскопии митохондрии гепатоцитов обычно выглядят гетерогенными по размерам и форме, с увеличенной плотностью матрикса, разделением склеенных в норме наружной и внутренней митохондриальных мембран, расширенными межкristовыми пространствами, с множеством вакуолизированных и кристаллических включений в матриксе. Сходные изменения могут

наблюдаться при других заболеваниях, однако, одновременное наличие нескольких вышеуказанных признаков в одних и тех же митохондриях является специфичным для ранней стадии БВК. Изменения митохондрий обычно становятся менее выраженными или исчезают после длительной терапии d-пеницилламином, что косвенно подтверждает медь-индуцированный характер их повреждения.

Методы визуализации

Для выявления характерных структурных изменений в ЦНС целесообразно использовать магнитно-резонансную томографию (МРТ) или компьютерную томографию (КТ) головного мозга. Расширение желудочков, атрофия коры и ствола мозга при КТ головного мозга наблюдаются чаще, чем билатеральные зоны пониженной плотности в области базальных ганглиев. Более важным диагностическим методом при церебральной форме заболевания является магнитно-резонансная томография. Патология головного мозга на МРТ обнаруживается у всех пациентов с болезнью Вильсона-Коновалова. МРТ выявляет характерные очаги в головном мозге, а также неспецифическую диффузную атрофию мозга. Типична гиперинтенсивность сигнала в T2-режиме в области чечевицеобразных, таламических и хвостатых ядер, ствола мозга, мозжечка и белого вещества. Характерным, но редким МРТ-симптомом в срезах среднего мозга является

картина, напоминающая «лицо гигантской панды». КТ- и МРТ-симптомы в ряде случаев могут опережать появление клинических симптомов.

Для выявления накопления меди и неинвазивной оценки метаболизма головного мозга может быть использована магнитно-резонансная спектроскопия (МРС). Характерными изменениями при МРС являются снижение индексов N-ацетиласпартат/креатин и холин/креатин в бледных шарах.

При позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) может быть выявлено снижение активности допа-декарбоксилазы, свидетельствующее о нарушениях в нигростриарной допаминергической системе.

Перспективными методами раннего обнаружения повреждений головного мозга могут быть транскраниальное УЗИ головного мозга и однофотонная эмиссионная компьютерная томография.

Изменения, которые могут быть выявлены при УЗИ, КТ и МРТ печени не являются специфичными для БВК. Поэтому, эти методы исследования не имеют диагностического значения, но могут быть полезны для неинвазивной оценки структурных изменений в печени и мониторинга эффективности лечения.

Новым методом оценки прогрессирования цирроза (фиброза) печени является эластометрия печени. Максимальная диагностическая точность эластометрии отмечена у больных со стадией фиброза печени F3 и F4, что

сопоставимо с результатами полуколичественной оценки фиброза (по гистологической шкале Metavir).

ДНК-диагностика

В настоящее время известно более 600 различных мутаций в гене АТР7В. Частота и характер мутаций в гене болезни Вильсона-Коновалова существенно варьируют в различных популяциях. Наиболее частой мутацией в европейских популяциях, является точковая замена с.3207С>А в экзоне 14, приводящая к замене аминокислоты гистидина в положении 1069 на глутамин (р.His1069Gln). Доля мутации с.3207С>А в российской выборке больных по данным лаборатории ДНК-диагностики ФГБУ «МГНЦ» РАМН составляет 48%. Также, частыми являются мутации с.3190G>А (р.Glu1064Lys), с.3402delС и с.2304insС, частота встречаемости которых среди российских больных составляет 3,9%, 2,4% и 4,6%, соответственно.

На данный момент ДНК-диагностика болезни Вильсона-Коновалова проводится рутинно методом прямого автоматического секвенирования всей кодирующей последовательности и экзон-интронных областей гена АТР7В. Однако, с целью снижения экономических и временных затрат при проведении диагностики, рекомендуется начинать диагностический поиск патогенных мутаций гена АТР7В с исследования четырех наиболее частых мутаций: с.3207С>А, с.3190G>А, с.3402delС и с.2304insС (мутации с.3207С>А, с.3190G>А детектируются методом MLPA-анализа, мутации

c.3402delC, c.2304insC – методом ПДАФ-анализа). Суммарная информативность данного диагностического протокола исследования среди российских больных составляет 58,9%.

Для верной интерпретации результатов анализа необходимо помнить, что обнаружение у больного распространенной мутации на одной из двух гомологичных хромосом само по себе не позволяет с достоверностью поставить диагноз, но при наличии характерных клинических и биохимических изменений является весомым аргументом в пользу диагноза «болезнь Вильсона-Коновалова». Если у больного обнаружены две разные мутации гена АТФ-азы 7В, или одна и та же мутация в гомозиготном состоянии, диагноз подтверждается.

Комплексная ДНК-диагностика в семьях включает в себя поиск наиболее распространенных мутаций у больного и косвенную ДНК-диагностику для других детей той же супружеской пары. В случае если в клиническом диагнозе больного ребенка не возникает сомнений, однако причиной заболевания не являются частые мутации, косвенная ДНК-диагностика позволяет определить, унаследовали ли другие дети в семье хромосомы 13, совпадающие с хромосомами больного ребенка.

В качестве основных биохимических тестов для оценки эффективности лечения необходимо использовать концентрацию свободной меди сыворотки крови и суточную экскрецию меди с мочой, а при лечении препаратами цинка – также суточную экскрецию цинка с мочой. При абдоминальной форме дополнительно целесообразно исследовать активность трансаминаз и МНО, при церебральной форме – уровень меди ликвора. Для оценки прогрессирования цирроза (фиброза) печени методом выбора является эластометрия печени.

Для своевременного выявления побочных эффектов хелатной терапии необходимо контролировать клинический анализ крови (включая уровень тромбоцитов) и общеклинический анализ мочи в начале лечения каждые 3 дня, потом каждую неделю в течение месяца, затем 1 раз в 2 недели в течение первых 6 месяцев лечения, в дальнейшем – ежемесячно; биохимические показатели крови (общий билирубин, АлАт, АсАТ, щелочная фосфатаза, креатинин, мочевины) в фазу начала терапии – 1 раз в 3 мес., в последующем – 1 раз в полгода. Не реже, чем 1 раз в год осуществлять рентгенологическое или ультразвуковое исследование почек и мочевыводящих путей.

Лечение

Основными методами лечения БВК является применение медьэлиминирующих препаратов, соблюдение строгой диеты со сниженным

количеством меди в рационе и, при необходимости, проведение трансплантации печени.

Целью терапии в бессимптомной стадии развития заболевания является предотвращение появления признаков заболевания и нормализация измененных лабораторных показателей; в стадии клинических проявлений – стабилизация и частичная регрессия основных симптомов заболевания и нормализация лабораторных показателей..

Весь период лечения можно разбить на 2 фазы: *начальную фазу* и *фазу поддерживающей терапии*. **Критерием перехода на поддерживающую терапию является** нормализация показателей обмена меди при 2-х последовательных исследованиях, выполненных с интервалом в 3 мес.: снижение уровня свободной меди ($< 1,6$ мкмоль/л) и отрицательная проба с d-пеницилламином (повышение экскреции меди с мочой на фоне приема тестовой дозы (500 мг ~ 7 мг/кг массы тела) d-пеницилламина < 500 мкг/сут. $\times 1,73\text{м}^2$ или < 8 мкМ/сут. $\times 1,73\text{м}^2$). Нормализация показателей обмена меди свидетельствует об истощении запасов меди в организме (за исключением ЦНС). Обычно сопровождается нормализацией активности трансаминаз (АлАТ, АсАТ), что является признаком восстановления целостности клеток печени.

Диета

Медь содержится во всех пищевых продуктах, поэтому полное исключение ее поступления с пищей невозможно. Кратко диету при ГЛД

можно охарактеризовать как молочно-растительную. Рекомендуется исключение продуктов, содержание меди в которых превышает 0,5 мг/100г (табл. 5), таких как грибы, ракообразные, моллюски, орехи, шоколад, печень и другие субпродукты, особенно в начальной фазе терапии (суточное потребление меди в этот период не должно превышать 1 мг/сут). Крайне осторожно нужно относиться к поливитаминным препаратам, содержащим микроэлементы, пищевым добавкам, средствам искусственного питания. Многие из них содержат суточную норму потребления меди взрослым человеком (2 мг/сут.) и, по существу, являются токсичными для пациентов с БВК. Имеются сообщения о том, что у вегетарианцев наблюдаются более поздний дебют заболевания и медленное прогрессирование. Однако, для контроля за болезнью только соблюдения диеты недостаточно. При наличии централизованного водоснабжения контролировать содержание меди в воде не требуется, тогда как при наличии колодцев, скважин и других индивидуальных источников водоснабжения необходимо определять концентрацию меди в воде и, при необходимости, использовать соответствующие фильтры. Следует также избегать хранения пищи в медьсодержащей посуде.

Таблица 5

Содержание меди в продуктах питания (мг/100 г продукта)

Продукты	Содержание	Продукты	Содержание
Печень трески	12,50	Груши	0,12
Какао-порошок	4,55	Салат, помидоры	0,12
Печень говяжья	3,80	Ставрида	0,11
Кальмар	1,15	Яблоки, пюре яблочное	0,11
Фундук	1,15	Мука ржаная, сеяная	0,11
Горох	0,75	Перец красный и зеленый сладкий	0,10
Макароны, в.с.	0,70	Огурцы	0,10
Крупа гречневая	0,64	Мука пшеничная, в.с.	0,10
Орехи грецкие	0,53	Сок томатный	0,10
Крупа овсяная	0,50	Свинина жирная	0,10
Паста томатная	0,46	Сухари	0,09
Сердце и почки говяжьи	0,45	Лук зеленый и репчатый	0,09
Крупа «Геркулес»	0,45	Сыр «Голландский»	0,09
Крупа пшеничная и ячневая	0,37	Сыр «Чеддер»	0,09
Изюм	0,36	Сыр «Пошехонский»	0,09
Хлеб пшеничный зерновой	0,32	Яйцо куриное	0,08
Дрожжи	0,32	Сыр плавленый	0,08
Крупа перловая	0,28	Морковь	0,08
Крупа рисовая	0,25	Хлеб пшеничный, в.с.	0,08
Баранина	0,24	Виноград	0,08
Мука ржаная	0,23	Кура	0,08
Хлеб ржаной	0,22	Капуста белокочанная	0,08
Консервы рыбные в масле	0,21	Творог, брынза	0,07
Кони́на	0,21	Крупа манная	0,07
Мозги говяжьи	0,20	Апельсины, грейпфрукты	0,07
Колбаса полукопченая	0,18	Сыр «Рокфор»	0,06
Сосиски, колбаса вареная	0,18	Сливки сухие	0,06
Говядина	0,18	Сок яблочный	0,06
Мука пшеничная, 1с.	0,18	Сыр «Российский»	0,05
Тыква	0,18	Сыр «Прибалтийский»	0,05
Редис, редька	0,15	Персики, арбуз, дыня	0,05
Треска	0,15	Сок виноградный	0,04
Картофель, свекла, баклажаны	0,14	Молоко сгущенное	0,03
Абрикосы	0,14	Бифидолакт	0,03
Батон, булка сдобная	0,14	Сливки	0,02
Хлеб пшеничный, 1с.	0,13	Сметана	0,02
Мясо кролика	0,13	Мороженое сливочное	0,02
Горошек зеленый, чеснок	0,13	Кефир, простокваша	0,01
Клубника	0,13	Масло сливочное	0,01
Молоко сухое	0,12		

Хелатная терапия

Основным элементом терапии БВК является хелатная терапия. На данный момент в мире для лечения ГЛД (болезни Вильсона-Коновалова) используются следующие комплексообразующие препараты: d-пеницилламин, триентин, тетратиомолибдат и унитиол. Из таблетированных лекарственных средств в РФ зарегистрированы препараты d-пеницилламина, готовится регистрация триентина.

D-пеницилламин

D-пеницилламин – первый из препаратов комплексообразователей, который начал использоваться при БВК. Именно с началом его применения в 1956 году связано кардинальное изменение прогноза при данном заболевании.

Форма выпуска: таблетки, покрытые оболочкой, по 250 мг, в упаковке 15 шт., по 2 упаковке в коробке или по 100 шт. во флаконе; капсулы по 150 или 250 мг, в упаковке 50 капсул. В настоящее время в Государственном реестре лекарственных средств содержится информация о препарате Купренил® (Тева Фармацевтические Предприятия Лтд., Израиль), регистрационный номер П №13649/01, зарегистрирован 08.10.2008, перерегистрирован 15.01.2013 г. Препарат входит в перечень ЖНВЛП.

D-пеницилламин является одним из самых мощных, ***но неселективных***, комплексонов, имеющих высокое сродство к двухвалентным металлам, прежде всего меди и цинку. При его введении в

организм происходит быстрая мобилизация меди из тканей и элиминация с мочой в виде комплекса медь-пеницилламин.

Он быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта с двухпиковой кривой абсорбции в кишечнике. При приеме d-пеницилламина с пищей всасываемость уменьшается в целом на 50%. Общая биодоступность оценивается в 40–70%. После всасывания около 80% препарата находится в циркуляции в виде связанных с плазменными белками или олигопептидами комплексов. Свободного d-пеницилламина в плазме мало, так как он формирует неактивные димеры или связывается с цистеином. Более 80% препарата выводится из организма через почки. Период его полувыведения составляет 1,7–7 ч.

В начальной фазе терапии d-пеницилламин обычно назначается в дозе 750-1500 мг/сут., разделенной на 2-3 приема. У детей доза рассчитывается на кг массы тела и составляет 20 мг/кг массы тела в сутки.. Так как при приеме с пищей всасывание d-пеницилламина уменьшается, препарат необходимо принимать за 1 час до, либо через 2 часа после еды, запивая водой. Поскольку известно, что d-пеницилламин выводит пиридоксин из организма, необходимо дополнительно назначать пиридоксин в дозе 25-50 мг в день.

Начало приема d-пеницилламина часто сопровождается ухудшением неврологической симптоматики пациента (в 10-50% случаев). Особенно часто это происходит при церебральных формах заболевания. Показано, что данный феномен связан с повышенной проницаемостью

гематоэнцефалического барьера у нелеченных пациентов с болезнью Вильсона-Коновалова. Медь, поступившая из тканей в кровь в ответ на прием d-пенициллина, оказывает токсическое воздействие на головной мозг. По мере лечения заболевания функция гематоэнцефалического барьера восстанавливается, и токсическое действие препарата уменьшается.

Переносимость d-пенициллина в начале лечения можно улучшить, начиная терапию с минимальных доз препарата (125-250 мг/сут.) с последующим периодичным еженедельным повышением дозы препарата на 250 мг/сут. Еще одним способом уменьшения частоты побочных реакций в начале лечения является применения d-пенициллина на фоне экстракорпоральной гемокоррекции.

Адекватность лечения должна мониторироваться посредством измерения суточной экскреции меди с мочой. Доза препарата адекватна, если суточная экскреция меди с мочой на фоне приема d-пенициллина находится в интервале от 500 до 1000 мкг/сут $\times 1,73 \text{ м}^2$ или 8-16 мкмоль/сут $\times 1,73 \text{ м}^2$. Если суточная экскреция меди с мочой выше 1000 мкг/сут. $\times 1,73 \text{ м}^2$ (16 мкмоль/сут. $\times 1,73 \text{ м}^2$), для профилактики поражения почек необходимо снижение дозы. Фактически речь идет о титровании дозы препарата. По мере выведения избытка меди из организма в ходе лечения суточная экскреция меди снижается. В фазу поддерживающей терапии она должна колебаться от 200 до 500 мкг/сут. $\times 1,73 \text{ м}^2$.

Еще одним критерием эффективности лечения является суточная экскреция меди с мочой после 2-х дней отмены d-пенициллина ≤ 100 мкг/сут. $\times 1,73 \text{ м}^2$ или $\leq 1,6$ мкмоль/сут. $\times 1,73 \text{ м}^2$ и нормализация концентрации свободной меди сыворотки.

Побочные эффекты. Основным недостатком d-пенициллина являются его многочисленные побочные эффекты (табл.6), которые наблюдаются в 20-30% случаев. Полагают, что большинство из них связаны с неселективностью (неспецифическими эффектами снижения концентрации меди) удаления меди. Кроме меди d-пенициллин способен связывать и выводить из организма многие другие микроэлементы, и прежде всего цинк. Симптомы гипомикроэлементозов и побочные эффекты d-пенициллина во многом совпадают (табл. 6).

Таблица 6

Сопоставление побочных эффектов d-пенициллина с симптомами гипомикроэлементоза

Побочный эффект d-пенициллина	Элементы, с известными аналогичными симптомами гипомикроэлементоза
Анорексия	Mg, Zn
Тошнота, рвота	Mg
Диарея	Mg, Zn
Афтозный стоматит, глоссит	Zn
Дерматит, экзема, кожная сыпь	Zn, Mn, Se, Ni
Искажение вкуса	Zn
Невралгии, периферические невропатии	Cr
Иммунодефицит	Mg, Zn, Se
Анемия	Zn, Co, Ni
Аллергические реакции	Zn, Mn
Артралгии	Ca, Mn, Se
Миалгии, мышечные спазмы	Ca, Mg, Mn
Остеопороз	Ca, Mn

Исходя из этого для уменьшения побочных эффектов d-пенициллина необходимо мониторировать терапию и использовать его минимально эффективную дозу, комбинировать его использование с препаратами цинка (это нужно не только для уменьшения всасывания меди в кишечнике, но и для компенсации потерь цинка при терапии хелатами).

Важным моментом для уменьшения количества побочных эффектов терапии является своевременный переход к поддерживающей фазе лечения (снижение дозы d-пенициллина до 250-500 мг/сут. или переход на триентин, или переход на препараты цинка). Показанием к переходу является отрицательная проба с d-пенициллином и нормализация концентрации свободной меди сыворотки в 2-х парных с интервалом в 3 мес. исследованиях обмена меди¹. Стойкое уменьшение суточной экскреции меди с мочой на фоне высокой дозы d-пенициллина свидетельствует об истощении тканевых запасов меди (за исключением ЦНС). Запаздывание со снижением дозы в этот период может способствовать повышению экскреции с мочой других элементов и повышать вероятность развития побочных эффектов.

Своевременный переход на поддерживающую терапию особенно важен у детей. Запасы меди в организме у них существенно меньше, чем у взрослых

¹ *Правильно проведенная отрицательная проба с d-пенициллином при повышенной концентрации свободной меди свидетельствует о неэффективности препарата и является показанием к его замене на препарат другой партии или другой фирмы производителя.*

и их истощение происходит быстрее, т.к. часть меди используется на рост организма.

Противопоказаниями к применению d-пенициллина являются агранулоцитоз, почечная недостаточность, нарушения гемопоэза, повышенная чувствительность к d-пенициллину и другим компонентам препарата.

В случае появления побочных эффектов, о которых пациент обязан сообщить врачу, лекарственное средство следует немедленно отменить, а после их прекращения его можно по решению врача применить повторно, начиная с самой низкой дозы. Следует соблюдать меры предосторожности при одновременном применении d-пенициллина и противовоспалительных или других средств, которые могут вызвать нарушения функции костного мозга.

Пациентам с нарушениями функции почек следует соответственно снижать дозу лекарственного средства и применять его с осторожностью. В случае развития на фоне лечения лихорадки, нарастания протеинурии, появления гематурии, поражения легких, выраженных гематологических или неврологических нарушений, миастенических симптомов, гематурии, волчаночно-подобных реакций или других тяжелых побочных реакций препарат отменяют и при необходимости назначают глюкокортикостероиды. В случае развития изолированной протеинурии, если она не нарастает и не

превышает 1 г/л, лечение d-пеницилламином продолжают, в других случаях - отменяют.

Триентин

Триентин (триэтилен тетрамин дигидрохлорид, или 2,2,2-тетрамин), является представителем семейства хелаторов с полиаминоподобной структурой. Химически он отличается от d-пеницилламина. В нем отсутствуют сульфгидрильные группы и медь хелатируется с формированием стабильного комплекса с четырьмя составляющими молекулами азота в плоском кольце.

Форма выпуска: капсулы по 250 мг или 300 мг, в упаковке 100 капсул.

В настоящее время в РФ не зарегистрирован.

Как и d-пеницилламин, триентин усиливает выделение меди почками. Данные о силе воздействия этих агентов противоречивы и подбор дозы может устранить разницу. Оба препарата могут воздействовать на различные запасы меди в организме.

Триентин представляет собой эффективное средство для лечения ГЛД (болезни Вильсона-Коновалова) и особенно показан при непереносимости d-пеницилламина, а также больным с клиническими признаками потенциальной его непереносимости (при любом заболевании почек в анамнезе, застойной спленомегалии, вызвавшей тяжелую тромбоцитопению, тенденции к аутоиммунным процессам). В некоторых работах отмечалось усиление неврологической симптоматики после начала лечения триентином,

но эти явления встречаются реже, чем при применении d-пенициллина. Триентин доказал также свою эффективность как средство первичной терапии даже у пациентов с декомпенсированным заболеванием печени.

Побочные эффекты. Побочные эффекты при терапии триентином встречаются гораздо реже, чем при лечении d-пенициллинамом. Не сообщается о наличии гиперчувствительных реакций. Указания на панцитопению также редки. Поскольку триентин одновременно с медью хелатирует железо, необходимо избегать совместного введения этого препарата и препаратов железа, так как их комплекс токсичен. Последствием избыточной терапии может стать обратимая сидеробластическая анемия. В целом можно сказать, что побочные реакции, наблюдаемые при терапии d-пенициллинамом, уменьшаются при замене его триентином, и их рецидива при длительном приеме препарата не отмечается.

В начальной фазе терапии триентин обычно назначается в дозе 750-1500 мг/сут., в фазе поддерживающей терапии – в дозе 250-500 мг/сут., разделенной на 2-3 приема. У детей доза рассчитывается на кг массы тела и составляет 20 мг/кг массы тела в сутки. Препарат необходимо принимать за 1 час до, либо через 2 часа после еды. Эффект таблетированной формы может быть нестабилен при высокой температуре окружающей среды. Принципы мониторинга терапии и оценки ее эффективности такие же, как при использовании d-пенициллина.

Препараты цинка

Препараты цинка впервые были использовано для лечения БВК в начале 1960-х годов. Механизм их действия отличается от d-пенициллина и триентина. Цинк связывает медь в кишечнике и таким образом индуцирует энтероцитный металлотионеин – белок, богатый цистеином, который представляет собой эндогенный хелатор металлов. Связанная медь не абсорбируется и выводится из организма с калом. Поскольку медь попадает в ЖКТ также со слюной и желудочным соком терапия цинком может способствовать отрицательному балансу меди и снижать ее накопление в организме. Цинк может эффективно действовать, индуцируя повышение уровня металлотионеина.

В настоящее время в Государственном реестре лекарственных средств содержится информация о препарате Цинктерал® (Тева Фармацевтические Предприятия Лтд., Израиль), регистрационный номер П №11693/01-2001, зарегистрирован 25.09.2008, перерегистрирован 18.05.2012 г. и препарате Цинктерал (Польфа, АО Кутновский фармацевтический завод, Польша), регистрационный номер П №11693/01-2001, зарегистрирован 25.09.2008.

Принимаемая доза рассчитывается в миллиграммах простого цинка. Для взрослых и детей старшей возрастной группы она составляет 150 мг/сут. в 3 приема (допускается 2-разовый прием) за 30 минут до еды. Используемая соль цинка (сульфат, ацетат или глюконат) не меняет эффективность препарата, но может повлиять на его переносимость. В отношении побочных

реакций со стороны ЖКТ отмечается, что ацетат и глюконат цинка лучше переносятся, чем сульфат, но у разных больных это может варьировать. Для маленьких детей (масса тела менее 50 кг) доза составляет 75 мг/сут в 3 приема. Для детей младше 5 лет доза на данный момент полностью не установлена.

При совместном применении препаратов цинка с d-пеницилламином или триентином интервал между приемом должен составлять не менее 2 часов.

Адекватность терапии цинком оценивается на основе динамики клинических и лабораторных показателей (нормализация концентрации свободной меди, уменьшение суточной экскреции меди с мочой < 100 мкг/сут. $\times 1,73$ м² или $< 1,6$ мкмоль/сут $\times 1,73$ м² – при монотерапии препаратами цинка). На фоне лечения суточная экскреция цинка с мочой должна превышать 2 мг/сут. $\times 1,73$ м² (30 мкмоль/сут. $\times 1,73$ м²).

Побочные эффекты. При применении препаратов цинка регистрируется незначительное количество побочных реакций. Главной из них является раздражение слизистой оболочки желудка, что может зависеть от воздействия соли металла. В некоторых работах сообщается о случаях повышения уровня трансаминаз в начале лечения. Цинк может обладать иммуносупрессивным эффектом и уменьшать хемотаксис лейкоцитов. Может произойти повышение уровня сывороточной липазы и/или амилазы без клинических проявлений панкреатита. Усиление неврологической

симптоматики при применении цинка встречается редко. Безопасность высоких доз цинка для пациентов с нарушениями функции почек, пока не определена.

Экстракорпоральная гемокоррекция

Показаниями к использованию методов экстракорпоральной гемокоррекции (ЭГК) при ГЦД (болезни Вильсона-Коновалова) являются: фульминантная печеночная несостоятельность, гемолитический криз, декомпенсированный цирроз печени в рамках подготовки к ее трансплантации, начало или возобновление медь-элиминирующей терапии, висцеральные или неврологические осложнения медь-элиминирующей терапии. Целью лечения является максимально быстрое снижение концентрации свободной меди в сыворотке крови и коррекция вторичных гомеостатических нарушений.

Учитывая, что основным патогенетическим фактором повреждения при ГЦД является свободная медь, предпочтение следует отдавать перфузионным операциям, направленным на ее эффективное удаление. Так как свободная медь находится в сыворотке крови в виде комплексов с аминокислотами и олигопептидами методами выбора являются конвекционные методы: гемофильтрация и селективная плазмофильтрация (последняя при отсутствии гепато-ренального синдрома), а также методы экстракорпоральной поддержки печени: MARS (молекулярная адсорбционная рециркулирующая

система), Prometheus (FPSA – сепарация и адсорбция фракционированной плазмы) и плазмодиафильтрация. Перфузионные процедуры не должны снижать уровень церулоплазмина, альбумина и факторов свертывания крови. Объем и кратность процедур зависят от концентрации свободной меди в плазме крови и необходимой скорости ее удаления.

Следует помнить, что при наличии терминального поражения печени ЭГК является лишь «мостиком» к трансплантации печени и дает больному время дождаться донорского органа. Существующие в настоящее время экстракорпоральные методы не способны полностью заместить функцию печени, а обеспечивают лишь ее поддержание в течение нескольких месяцев.

Сочетание ЭГК с терапией хелатами позволяет интенсифицировать удаление меди из организма и нивелировать их побочные эффекты.

Критериями эффективности лечения являются улучшение общего состояния, уменьшение выраженности висцеральной и неврологической симптоматики (ослабление гиперкинезов и экстрапирамидных симптомов, снижение мышечного тонуса, улучшение координации движений, артикуляции, почерка, уменьшением тяжести в правом подреберье), снижение уровня свободной меди, нормализация других гомеостатических показателей.

При правильном выборе вида перфузионной операции, тактики инфузионно-трансфузионной терапии и оптимальной схемы стабилизации крови риск проведения ЭГК у пациентов ГЦД сводится к минимуму.

Трансплантация печени

Трансплантация печени представляет собой радикальный метод лечения пациентов с болезнью Вильсона. Он показан при фульминантной печеночной несостоятельности, а также больным с декомпенсированным циррозом печени, не ответившим на медикаментозное лечение в течение 3 месяцев. Донорская печень не содержит метаболического дефекта, ответственного за развитие заболевания, поэтому после пересадки печени восстанавливается механизм выведения меди из организма и наблюдается регресс обратимых симптомов заболевания. Выживаемость в течение года после операции колеблется в пределах 79-87%, пятилетняя – сопоставима с годовой. Возможно проведение трупной трансплантации или пересадка доли печени от живого родственного донора.

Менее определенные показания к трансплантации печени имеются у больных с выраженной неврологической симптоматикой. У некоторых пациентов с психическими или неврологическими симптомами тяжесть последних после трансплантации печени уменьшается, иногда степень выраженности патологических симптомов сохраняется прежней. Имеются примеры случаев усугубления неврологических проявлений заболевания после трансплантации, в том числе с полной инвалидизацией больных. Описано также развитие тяжелого поражения нервной системы *de novo*. Кроме того, у больных с психическими проявлениями заболевания может отсутствовать приверженность к иммуносупрессивной терапии, необходимой

для профилактики реакции отторжения трансплантата, что ведет к потере последнего.

Беременность при болезни Вильсона-Коновалова

Болезнь Вильсона-Коновалова не является противопоказанием для беременности. Во время беременности, а в последующем и в период кормления грудью, отрицательный баланс меди кроме соблюдения диеты и медикаментозной терапии поддерживается дополнительным расходом меди на строительство тканей плода, а в последующем на лактацию.

Наступление беременности желательно только после нормализации активности трансаминаз и перехода в фазу поддерживающей терапии. Лечение не должно прекращаться, т.к. риск прекращения лечения во время беременности превосходит риск при его продолжении.

К настоящему времени накоплен достаточный опыт терапии d-пеницилламином, триентином, препаратами цинка во время беременности. Тератогенность препаратов не доказана. Риск развития фульминантной печеночной недостаточности или гемолитических кризов при отмене терапии (и как следствие материнской и перинатальной смертности) существенно перевешивает риск развития аномалий плода.

Наибольший риск тератогенных воздействий на плод приходится на I триместр беременности. Хотя тератогенное воздействие d-пеницилламина на плод не доказано, рекомендуется снижение дозы препарата в I триместре беременности до 250 мг или переход на терапию препаратами цинка

(возможна комбинация этих препаратов). Продолжение приема прежней дозы хелатов может привести к дефициту важных для формирующегося организма плода микроэлементов.

В III триместре увеличение дозы d-пенициллина также не целесообразно. Это связано с тем, что он нарушает синтез коллагена и при проведении кесарева сечения или перинеотомии возможно ухудшение заживления послеоперационных ран.

Для индивидуализации и возможной коррекции терапии во время беременности необходимо регулярно (не реже, чем 1 раз в 3 мес.) контролировать лабораторные показатели обмена меди (церулоплазмин, общая и свободная медь сыворотки, базальная и стимулированная d-пенициллинамом суточная экскреция меди с мочой).

Пристальное внимание нужно уделять наличию варикозного расширения вен пищевода (при необходимости контролировать степень расширения во время беременности в специализированном учреждении с участием опытного эндоскописта). При наличии высокой степени расширения вен пищевода рекомендуется их лигирование до беременности и последующее тщательное наблюдение, особенно на стыке 2-3 триместров.

Применение d-пенициллина во время лактации не рекомендовано ни американской, ни европейской ассоциациями по изучению заболеваний печени. Однако, в литературе имеется достаточно сообщений (накоплен также и собственный опыт) о приеме препарата во время лактации без

негативного воздействия на ребенка. Поэтому, все рекомендации по лечению и мониторингу во время беременности распространяются и на период кормления грудью.

Медико-генетическое консультирование и пренатальная диагностика

В любой семье, в которой родился ребенок с редким наследственным заболеванием или серьезными нарушениями или отклонениями в развитии неизбежно возникают вопросы: почему это произошло именно в данной семье, каковы шансы родить здорового ребенка или что нужно предпринять, для того чтобы избежать повторения подобной ситуации в будущем.

В настоящее время единственной возможностью предупреждения болезни Вильсона является медико-генетическое консультирование.

Болезнь Вильсона-Коновалова (БВК) наследуется как аутосомно-рецессивный признак. В этой связи родители больного БВК являются облигатными гетерозиготами, поскольку каждый из них имеет по одному мутантному аллелю в гомологичной хромосоме. Гетерозиготные индивиды в абсолютном числе случаев не имеют клинических проявлений БВК (в некоторых случаях обнаруживается снижение уровня сывороточного церулоплазмينا и повышенная экскреция меди в моче).

В каждой последующей беременности братья и сестры родившегося больного с вероятностью 25% могут также быть больными, в 50% быть асимптоматическими носителями (т.е. гетерозиготами) и в 25% родиться

непораженными и не носителями. Потомки больного являются облигатными гетерозиготами.

Поскольку частота гетерозигот в общей популяции примерно равна 1:90-100 человек, вероятность того, что больной с БВК будет иметь больного ребенка, составляет около 1:180 новорожденных.

Так как риск родит больного ребенка минимальный, в качестве адекватного скринингового теста может рассматриваться определение концентрации церулоплазмينا сыворотки после достижения ребенком возраста одного года (исключая популяции с высокой частотой родственных браков). В возрасте после трех лет настоятельно рекомендуется повторное биохимическое исследование (включая определение концентрации церулоплазмينا сыворотки и экскреции меди с мочой). Если в семье были идентифицированы причинные мутации гена АТР7В, диагностика носительства может быть проведена молекулярно-генетическими методами.

Пренатальная диагностика при беременности с риском рождения больного с БВК проводится путем молекулярно-генетического анализа фетальных клеток, полученных при амниоцентезе (обычно осуществляемым на 15-18 неделе беременности) или клеток ворсин хориона (на 10-12 неделе). Важно, чтобы оба мутантных аллеля, являющихся причинами заболевания в данной конкретной семье были идентифицированы до проведения дородовой диагностики.

Преимплантационная генетическая диагностика (ПГД) БВК может быть выбором в ситуации, когда в семье уже идентифицированы причинные мутации. Однако в связи с возможностью лечения заболевания запросы на ПГД не будут востребованы.

Рекомендуемые обследования

Учитывая системность и прогрессирующее течение заболевания и возможность развития новых висцеральных проявлений с возрастом, пациенты с болезнью Вильсона-Коновалова должны находиться под постоянным наблюдением врача, желательно имеющего опыт ведения таких больных. Список исследований, которые необходимо проводить исходно и в динамике, приведен в табл.7. Интервалы между исследованиями могут быть сокращены с учетом течения болезни у конкретного больного.

Таблица 7

План обследования и наблюдения пациентов
с болезнью Вильсона-Коновалова в начальную фазу терапии

Показатель, метод исследования	Исходно (и до начала терапии)	Каждый мес ¹	Каждые 3 мес ²	Каждые 6 мес ³	Каждые 12 мес
Анамнез, клинические симптомы	+	+	+	+	
Физикальное обследование (терапевтом, неврологом)	+	+	+	+	
Общий анализ крови с тромбоцитами	+	+	+	+	
Общеклинический анализ мочи	+	+	+	+	
Биохимические показатели, характеризующие функцию печени (альбумин, общий и прямой билирубин, щелочная фосфатаза, АЛАТ, АсАТ)	+		+	+	
Альфафетопротеин	+				+
Показатели свертывающей системы крови (протромбин, МНО, фибриноген)	+		+	+	
Общая медь сыворотки	+		+	+	
Церулоплазмин сыворотки	+		+	+	
Нецерулоплазминовая (свободная) медь сыворотки	+		+	+	
Суточная экскреция меди с мочой	+		+	+	
Проба с d-пеницилламином	+		+	+	
Суточная экскреция цинка с мочой ⁴	+ ⁴		+ ⁴	+ ⁴	
Концентрация меди в ликворе ⁵	+				+
Биохимические показатели, характеризующие функцию почек (креатинин, мочевины)	+		+	+	
Микроальбуминурия/ протеинурия (суточная потеря белка)	+		+	+	
Амилаза, липаза ⁴	+ ⁴		+ ⁴	+ ⁴	
Консультация окулиста с офтальмобиомикроскопией	+				+
УЗИ печени	+		+	+	
КТ или МРТ печени	+				+
Эластометрия печени	+				+
КТ или МРТ головного мозга (лучше МРТ)	+				+
Rh или УЗИ почек и МВП	+				+
ДНК диагностика	+				

¹ – в первые 6 месяцев терапии,
² – в начальную фазу терапии,
³ – в фазу поддерживающей терапии,

⁴ – при терапии препаратами цинка,
⁵ – при церебральных формах.

Приложение

Формулы для расчета площади поверхности тела (ППТ)

- Формула Мостеллера (Mosteller, 1987):

$$\text{ППТ(м}^2\text{)} = \sqrt{\text{вес(кг)} \times \text{рост(см)} \div 3600}$$

- Формула Дюбуа и Дюбуа (DuBois & DuBois, 1916):

$$\text{ППТ(м}^2\text{)} = 0.007184 \times \text{вес(кг)}^{0.425} \times \text{рост(см)}^{0.725}$$

- Формула Дюбуа и Дюбуа (модификация):

$$\text{ППТ(м}^2\text{)} = \text{вес(кг)}^{0.425} \times \text{рост(см)}^{0.725} \div 139.2$$

- Формула Хейкока (Heусock, 1978):

$$\text{ППТ(м}^2\text{)} = 0.024265 \times \text{вес(кг)}^{0.5378} \times \text{рост(см)}^{0.3964}$$

- Формула Гехана и Джорджа (Gehan & George, 1970):

$$\text{ППТ(м}^2\text{)} = 0.0235 \times \text{вес(кг)}^{0.51456} \times \text{рост(см)}^{0.42246}$$

- Формула Бойда (Byrd, 1935). Внимание! Вес указан в граммах:

$$\text{ППТ(м}^2\text{)} = 0.0003207 \times \text{вес(г)}^{(0.7285 - 0.0188 \log_{10} \text{вес(г)})} \times \text{рост(см)}^{0.3}$$

- **Формула Фудзимото (Fujimoto, 1968):**

$$\text{ППТ(м}^2\text{)} = 0.008883 \times \text{рост(см)}^{0.663} \times \text{вес(кг)}^{0.444}$$

- Формула Такахира (Takahira, 1925):

$$\text{ППТ(м}^2\text{)} = 0.007241 \times \text{рост(см)}^{0.725} \times \text{вес(кг)}^{0.425}$$