

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-
Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

КАФЕДРА
Терапии ИПО

Рецензия <проф. ДМН кафедры Терапии ИПО Грищенко Елены Георгиевны> на реферат ординатора ~~первого~~ года обучения специальности Терапия <Мальцевой Анны Николаевны> по теме: <Болезнь Вильсона-Коновалова>.

Рецензия на реферат – это критический отзыв о проведенной самостоятельной работе ординатора с литературой по выбранной специальности обучения, включающий анализ степени раскрытия выбранной тематики, перечисление возможных недочетов и рекомендации по оценке. Ознакомившись с рефератом, преподаватель убеждается в том, что ординатор владеет описанным материалом, умеет его анализировать и способен аргументированно защищать свою точку зрения. Написание реферата производится в произвольной форме, однако, автор должен придерживаться определенных негласных требований по содержанию. Для большего удобства, экономии времени и повышения наглядности качества работ, нами были введены стандартизированные критерии оценки рефератов.

Основные оценочные критерии рецензии на реферат ординатора первого года обучения специальности Терапия:

Оценочный критерий	Положительный/ отрицательный
1. Структурированность	+
2. Наличие орфографических ошибок	-
3. Соответствие текста реферата его теме	+
4. Владение терминологией	+
5. Полнота и глубина раскрытия основных понятий темы	+
6. Логичность доказательной базы	+
7. Умение аргументировать основные положения и выводы	+
8. Круг использования известных научных источников	+
9. Умение сделать общий вывод	+

Итоговая оценка: положительная/отрицательная
Комментарии рецензента:

Дата: 16.01.19

Подпись рецензента:

Подпись ординатора:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
"Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-
Ясенецкого"
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Реферат на тему: Болезнь Вильсона-Коновалова

Выполнила: ординатор 1-го года
кафедры терапии ИПО
Мальцева А.Н.

Красноярск 2019

СОДЕРЖАНИЕ

Актуальность.....	3
Этиология и патогенез.....	3
Клиника и классификация.....	5
Диагностика.....	10
Дифференциальная диагностика.....	14
Лечение.....	15
Список использованной литературы.....	18

АКТУАЛЬНОСТЬ

Болезнь Вильсона относится к числу наиболее трудно диагностируемых заболеваний печени в связи с длительным латентным течением, особенно на начальных стадиях заболевания, и большим полиморфизмом клинической симптоматики. В связи с этим болезнь Вильсона необходимо исключать у каждого пациента, особенно детского и подросткового возраста с патологией печени неуточненной этиологии. Своевременное назначение патогенетической терапии при болезни Вильсона у детей сопровождается регрессом клинической симптоматики, предотвращением формирования цирроза печени и неврологической симптоматики, улучшением качества жизни и социальной адаптации ребенка. В связи с этим важнейшей медицинской и социальной задачей является ранняя диагностика и адекватная терапия болезни Вильсона.

Частота встречаемости болезни Вильсона-Коновалова в популяции колеблется от 1:30000 до 1:100000, с частотой гетерозиготного носительства патологического гена 1:90.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Болезнь Вильсона (синонимы: болезнь Вильсона-Коновалова, гепатолентикулярная дегенерация, гепатocereбральная дистрофия) – редкое наследственное заболевание, связанное с нарушением метаболизма меди и избыточным ее накоплением в различных органах и тканях, преимущественно проявляющееся симптоматикой поражения печени и центральной нервной системы.

Патологический ген, ответственный за развитие болезни Вильсона-Коновалова – ген АТР7В, локализован на длинном плече 13 хромосомы (13q14.3-q21.1), состоит из 21 экзона и примерно 7,5 тысяч гетероциклических оснований нуклеиновой кислоты. Тип наследования заболевания аутомно-рецессивный. В настоящее время известно около 500 мутаций гена АТР7В, из которых 380 идентифицированы в патогенезе заболевания. Наиболее распространенной мутацией в гене АТР7В среди европеоидной расы является мутация 3207C>A (H1069Q) в экзоне 14. Около 50-80% пациентов с болезнью Вильсона-Коновалова, проживающих в странах Центральной, Восточной и Северной Европы являются носителями по крайней мере одной аллели с данной мутацией. Среди европейского населения встречаются также мутации в экзоне 8 (2299insC, G710S), в экзоне 15 (3402delC), в экзоне 13 (R969Q). Однако, частота встречаемости данных мутаций составляет менее 10%. Частота встречаемости мутации H1069Q в российской популяции составляет 30,5%, мутации 3402delC – 2,2%. В Бразилии в 30% случаев болезни Вильсона-Коновалова определяется мутация 3402delC, среди монголоидной расы – мутация 2333G>T (R778L) в 8 экзоне, идентифицируемая с частотой 12-45,6% в зависимости от территориального ареала проживания.

Заболевание проявляется при гомозиготном или компаунд-гетерозиготном носительстве мутаций гена АТР7В. 7 АТР7В – ген экспрессируется, в основном, в печени и кодирует медьтранспортирующую АТФ-азу (АТФ-аза 7В, АТФ-аза 2, АТФ-аза Р-типа). Генетически детерминируемое снижение функции медь-транспортирующей АТФ-азы в результате молекулярных дефектов в гене АТР7В приводит к снижению гепатобилиарной экскреции меди и нарушению встраивания меди в церулоплазмин, в результате экскретируется и циркулирует апоцерулоплазмин (ненагруженный медью, срок полувыведения которого сокращается вдвое, что и объясняет гипоцерулоплазминемию), а медь накапливается в различных органах и тканях, преимущественно в печени, головном мозге, роговице глаза, почках, обеспечивая полиморфизм клинических проявлений болезни Вильсона-Коновалова. Вся циркулирующая (в сыворотке крови) медь связана церулоплазмином, а парадокс болезни Вильсона-Коновалова, при которой отмечается низкий уровень меди в сыворотке крови при перегрузке тканей, объясняется низким

уровнем церулоплазмина. При тяжелых формах болезни Вильсона-Коновалова, протекающих с цитолизом, повышение концентрации меди до нормы и выше связано с распадом перегруженных медью гепатоцитов, свободная (не связанная церулоплазмином) медь крайне токсична и провоцирует гемолитические кризы. В организм медь поступает в основном с пищей (табл.1). Наиболее богаты медью следующие продукты: печень, моллюски, крабы, креветки, устрицы, лобстеры, соевые бобы, шоколад, орехи.

А

Таблица 1 - Содержание меди (мг) в некоторых продуктах питания (на 100г).

Продукт	Медь, мг в 100 г	Продукт	Медь, мг в 100 г
Печень телячья жареная	23,9	Малина	0,170
Печень баранья жареная	13,5	Абрикос	0,170
Устрицы	7,5	Редис	0,150
Угри вареные	6,6	Яйца куриные	0,150
Дрожжи сухие	5,0	Картофель	0,140
Какао-порошок	3,9	Свекла	0,140
Пюре томатное	2,9	Баклажан	0,135
Семена подсолнечника	2,3	Киви	0,135
Орехи кешью	2,1	Чеснок	0,130
Креветки вареные	1,9	Крыжовник	0,130
Крабы вареные	1,8	Смородина черная	0,130
Орехи бразильские	1,8	Земляника садовая	0,125
Семена тыквенные	1,6	Салат	0,120
Семена кунжута	1,5	Груша	0,120
Тахини	1,5	Капуста брокколи	0,120
Омары вареные	1,4	Яблоки	0,110
Орехи грецкие	1,3	Помидор	0,110
Орехи кедровые	1,3	Редька	0,100
Фундук	1,2	Огурцы	0,100
Арахис	1,0	Перец красный сладкий	0,100
Кальмары	1,0	Вишня	0,100
Миндаль	1,0	Лук зеленый	0,092
Фисташки жареные соленые	0,8	Слива	0,087
Смородина	0,8	Лук репчатый	0,085
Горошек зеленый	0,75	Морковь	0,080
Арахисовое масло	0,7	Виноград	0,080
Грибы	0,7	Капуста зеленая	0,075
Чечевица	0,66	Сыр Чеддер	0,070
Греча ядрица	0,64	Сыр российский	0,070
рис	0,560	Сыр рассольный	0,070

геркулес	0,450	Апельсин	0,067
кукуруза	0,290	Сыр адыгейский	0,060
лимон	0,240	Дыня	0,047

Суточная потребность - 2-4 мг меди в сутки. Верхний допустимый уровень потребления меди - 5 мг (Данные Госсанэпиднадзора России). Дефицит меди в организме может развиваться при недостаточном поступлении этого элемента (1 мг/сутки и менее), а порог токсичности для человека равен 200 мг/сутки. Различные мутации могут влиять на разные функции АТФ-азы 7В в разной степени, поэтому, можно предположить, что при некоторых мутациях нарушается экскреция меди в желчь, но при этом встраивание меди в церулоплазмин и его экскреция в кровь не изменяется. Патогенные эффекты избытка меди в клетке опосредованы генерацией свободных радикалов, которые истощают клеточные запасы глутатиона и токоферола, окисляют липиды, ферменты и белки цитоскелета. Вследствие повышения внутриклеточной концентрации меди повреждается множество внутриклеточных систем, хотя точная клеточная мишень, на которую воздействует избыток меди, неизвестна. На ранних стадиях печеночно-клеточного повреждения вовлечение в процесс эндоплазматического ретикулума, митохондрий, пероксисом и ядрышек в сочетании со снижением активности митохондриальных ферментов ведет к перекисному окислению липидов, накоплению триглицеридов, а далее – к некрозу гепатоцитов. Образующийся в результате перекисного окисления липидов малоновый диальдегид стимулирует синтез коллагена, способствуя фиброгенезу. Лизис перегруженных медью гепатоцитов приводит к повышению уровня свободной меди в сыворотке крови и, следовательно, компенсаторному повышению суточной экскреции ее с мочой и накоплению в органах-мишенях.

КЛИНИКА И 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 БВК. 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:

- ригидноаритмо-гиперкинетическая,
- дрожательно-ригидная, дрожательная
- 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.

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 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. Особенности 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 и так 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 предыдущего более позднего начала (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 Вестфали)** 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.

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 клубочковой 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 Проект 05.12.13 23 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 остеомалацию, артрит и артралгии, аменорею, самопроизвольные аборт, голубые лунки у ногтевого ложа, acanthosis 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. 2). Если сумма баллов ≤ 10 , степень поражения расценивается как

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

Симптом	Балл
Тремор	0-4
Мышечный тонус	0-4
Способность ходить	0-4
Речь	0-4
Глотание	0-4
Равновесие	0-4
Уровень сознания	0-4
Поражение печени	0-4
Поражение селезенки	0-4
Осложнения при терапии D-ПАМ	0-4
Поражение почек	0-4
Лечение D-ПАМ	0-4

Степень тяжести	Сумма баллов
0	Нет клинических проявлений
1	10
2	15
3	25
4	30 и <

легкая, от 11 до 24 баллов – как средней тяжести, от 25 баллов – как тяжелая.

Табл. 2. Шкала оценки тяжести состояния больных БВК (по N.P.Goldstein, в модификации В.В.Полещука)

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

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.

93%, а специфичность 96%.

прогностический индекс King в модификации Dhawan (табл. 3). Чувствительность этого показателя при уровне ≥ 11 баллов составляет

Основные диагностические показатели гепатоцеребральной дистрофии (болезни Вильсона-Коновалова) табл. 4

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

Табл. 3. Прогностический индекс King в модификации Dhawan Для оценки прогноза выживаемости при острой печеночной недостаточности.

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. 4).

* 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) 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. 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 гиперэстрогенемии, 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 возрасть в десятки раз (до 40 мкмоль/л и выше). Соответственно увеличивается и концентрация общей меди. Концентрация свободной меди определяется расчетным способом по формуле: $\text{CCu(d)} = \text{CCu(t)} - \text{CCu(ЦП)} = \text{CCu(t)} - 49,4 \times \text{СЦП}$, где CCu(d) – концентрация свободной меди в мкмоль/л, CCu(t) – концентрация общей меди в мкмоль/л, CCu(ЦП) – концентрация церулоплазминовой меди в мкмоль/л, СЦП – концентрация церулоплазмينا в г/л, 49,4 – коэффициент пересчета (зависит от молекулярной массы церулоплазмينا 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 34 общей меди и церулоплазмينا 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. 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. 36 Диагностически значимым уровнем для нелеченных пациентов с БВК является повышение экскреции меди с мочой на фоне приема тестовой дозы d-пеницилламина $> 500 \text{ мкг/сут} \times 1,73 \text{ м}^2$ или $> 8 \text{ мМ/сут} \times 1,73 \text{ м}^2$. В этом случае проба с d-пеницилламином считается положительной. Положительная проба с d-пеницилламином является отражением существования в организме запасов меди. Этот показатель может также использоваться для подбора дозы d-пеницилламина 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). Методом выбора для диагностики болезни Вильсона является измерение концентрации меди в ткани печени. Содержание меди в ткани печени $> 4 \text{ мкмоль/г}$ ($> 250 \text{ мкг/г}$) сухого веса является наилучшим доказательством наличия болезни Вильсона. У нелеченных пациентов нормальное содержание меди в печени ($< 0,64 - 0,8 \text{ мкмоль/г}$ сухого веса или $< 40-50 \text{ мкг/г}$ 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 холестазе, 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 $< 0,4 \text{ мкмоль/л}$, т.е. существует градиент концентраций меди в ликворе и свободной меди сыворотки крови ($0,4 \text{ мкмоль/л} - 1,6 \text{ мкмоль/л}$). При церебральной форме ГЛД (болезни Вильсона-Коновалова) концентрация меди в ликворе обычно $> 1 \text{ мкмоль/л}$, а при быстро прогрессирующей аритмо-ригидно-гиперкинетической форме может превышать 10 мкмоль/л .

Все вышеперечисленные показатели, характеризующие обмен меди, по отдельности имеют не 100-процентную диагностическую ценность, но все вместе формируют у нелеченных пациентов характерных биохимический фенотип болезни Вильсона-Коновалова. 8-я Международная конференция по болезни Вильсона (Лейпциг, 2001) рекомендует для диагностики данного заболевания бальную количественную шкалу (табл. 5)

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

Признак	Выраженность	Балл
Типичные клинические симптомы и признаки		
Кольца Кайзера-Флейшера на роговице глаза	Имеются	2
	Отсутствуют	0
Неврологические симптомы или характерные проявления при МРТ головного мозга	Тяжелые	2
	Легкие	1
Концентрация церулоплазмينا сыворотки	Отсутствуют	0
	Нормальная (> 0,2 г/л или > 200 мг/л)	0
	0,1-0,2 г/л или 100-200 мг/л	1
Гемолитическая анемия с отрицательно пробой Кумбса	< 0,1 г/л или < 100 мг/л	2
	Имеются	1
	Отсутствуют	0
Другие методы исследования		
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
Интерпретация результата		
Диагноз установлен		≥ 4
Диагноз сомнителен, необходимо исследование большего числа показателей		3
Диагноз маловероятен		≤ 2

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 ATR7B. Частота и характер мутаций в гене болезни Вильсона-Коновалова существенно варьируют в различных популяциях. На данный момент ДНК-диагностика болезни Вильсона-Коновалова проводится рутинно методом прямого автоматического секвенирования всей кодирующей последовательности и экзон-интронных областей гена ATR7B. Однако, с целью снижения экономических и временных затрат при проведении диагностики, рекомендуется начинать диагностический поиск патогенных мутаций гена ATR7B с исследования четырех наиболее частых мутаций: с.3207C>A, с.3190G>A, с.3402delC и с.2304insC (мутации с.3207C>A, с.3190G>A детектируются методом MLPA-анализа, мутации с.3402delC, с.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,

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.

но при наличии характерных клинических и биохимических изменений является весомым аргументом в пользу диагноза «болезнь Вильсона-Коновалова».

Лабораторный и инструментальный контроль лечения

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.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Заподозрить 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 Сегава, пантотенаткиназа-ассоциированная нейродегенерация, осложнения ВИЧ-инфекции. Хорея 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.

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. 1), 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.

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. 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 53 гематоэнцефалического барьера у нелеченных пациентов с болезнью Вильсона-Коновалова. Медь, поступившая из тканей в кровь в ответ на прием d-пеницилламина, оказывает токсическое воздействие на головной мозг. По мере лечения заболевания функция гематоэнцефалического барьера восстанавливается, и токсическое действие препарата уменьшается. Переносимость d-пеницилламина 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-пеницилламина на фоне экстракорпоральной гемокоррекции. Адекватность лечения должна мониторироваться посредством измерения суточной экскреции меди с мочой

Триентин

Триентин (триэтилен тетрамин дигидрохлорид, или 2,2,2-тетрамин), является представителем семейства хелаторов с полиаминоподобной структурой. 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.

Препараты цинка

Препараты цинка впервые были использовано для лечения БВК в начале 1960-х годов. Механизм их действия отличается от d-пеницилламина 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. 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. 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. $\times 1,73 \text{ м}^2$ или $< 1,6 \text{ мкмоль/сут} \times 1,73 \text{ м}^2$ – при монотерапии препаратами цинка). На фоне лечения суточная экскреция цинка с мочой должна превышать $2 \text{ мг/сут.} \times 1,73 \text{ м}^2$ ($30 \text{ мкмоль/сут.} \times 1,73 \text{ м}^2$).

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.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, болезнь Вильсона-Коновалова – это патология, сложно верифицируемая на ранних этапах развития, требующая тщательного сбора анамнеза, в частности – семейного, скрупулёзного осмотра и выбора правильных методов диагностики. Важным является именно диагностика на первых этапах данного заболевания, когда терапия наиболее эффективна. Необходима настороженность не только врачей-педиатров, но и терапевтов у пациентов с неясной этиологией поражения печени.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Клинические рекомендации «Нарушения обмена меди (болезнь Вильсона) у детей», 2016г.
2. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Вильсона-Коновалова (гепатолентикулярная дегенерация), 2015г.
3. Sturm E., Piersma F.E., Tanner M.S., Socha P., Roberts E.A., Shneider B.L. Controversies and Variation in Diagnosing and Treating Children With Wilson Disease: Results of an International Survey. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2016; 63 (1): 82-7.
4. European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. J Hepatol. 2012; 56 (3): 671-85.
5. Голованова Е.В., Лазебник Л.Б., Конев Ю.В., Шапошникова Н.А. Болезнь Вильсона-Коновалова (гепатоцеребральная дистрофия, гепатолентикулярная дегенерация): диагностика, лечение и диспансерное наблюдение. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015; 7 (119): 108-111.
6. Корой П.В. Болезнь Вильсона. Часть I: этиология, патогенез, клинические проявления и скрининг. Вестник молодого ученого. 2014; 7 (3-4): 56-63.
7. Корой П.В. Болезнь Вильсона. Часть II: диагностические тесты, диагностика в специфических популяциях. Вестник молодого ученого. 2015; 8 (1): 21-30.
8. Корой П.В. Болезнь Вильсона. Часть III: общие принципы терапии, лечение в специальных ситуациях, мониторинг терапии и прогноз. Вестник молодого ученого. 2015; 9 (2): 35-44.