

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
СОЮЗ ПЕДИАТРОВ РОССИИ**

**ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО
ОКАЗАНИЮ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ
С БОЛЕЗНЬЮ ВИЛЬСОНА**

**Главный внештатный
специалист педиатр
Минздрава России
Академик РАН
А.А. Баранов**

2015 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
ОПРЕДЕЛЕНИЕ.....	4
КОД ПО МКБ10:.....	4
ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ БОЛЕЗНИ ВИЛЬСОНА	4
ПАТОГЕНЕЗ БОЛЕЗНИ ВИЛЬСОНА.....	5
КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА БОЛЕЗНИ ВИЛЬСОНА	7
ПОРАЖЕНИЕ ПЕЧЕНИ ПРИ БОЛЕЗНИ ВИЛЬСОНА.....	7
НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ БОЛЕЗНИ ВИЛЬСОНА.....	9
ПОРАЖЕНИЕ ГЛАЗ ПРИ БОЛЕЗНИ ВИЛЬСОНА.....	11
ПОРАЖЕНИЕ ДРУГИХ ОРГАНОВ ПРИ БОЛЕЗНИ ВИЛЬСОНА	11
КЛАССИФИКАЦИЯ БОЛЕЗНИ ВИЛЬСОНА	13
ДИАГНОСТИКА БОЛЕЗНИ ВИЛЬСОНА.....	14
ТЕРАПИЯ БОЛЕЗНИ ВИЛЬСОНА	17
ПРОГНОЗ И ИСХОДЫ БОЛЕЗНИ ВИЛЬСОНА	20

ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОКАЗАНИЮ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ С БОЛЕЗНЬЮ ВИЛЬСОНА

Данные клинические рекомендации подготовлены профессиональной ассоциацией детских врачей Союз педиатров России, актуализированы, утверждены на XVIII Конгрессе педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» 14 февраля 2015г.

Состав рабочей группы: акад. РАН Баранов А.А., чл.-корр. РАН Намазова-Баранова Л.С., проф., д.м.н. Потапов А.С., проф., д.м.н. Полякова С.И., д.м.н. Цымбалова Е.Г., к.м.н. Четкина Т.С., к.м.н. Сурков А.Н.

Авторы подтверждают отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Вильсона – редкое наследственное заболевание, связанное с нарушением метаболизма меди и избыточным ее накоплением преимущественно в печени и центральной нервной системе. Клиническая картина болезни Вильсона характеризуется многообразием симптомов с первичной манифестацией заболевания в детском возрасте.

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 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. Данный протокол по диагностике и терапии болезни Вильсона у детей создан на основании систематического обзора литературы 1996-2013 годов Medline (Pubmed version), Embase (Dialog version) и Cochrane Library databases, с использованием созданных протоколов диагностики и терапии болезни Вильсона: Guideline AASLD 2008 (American Association for the Study of Liver Diseases) и Guideline EASL 2011 (European Association for the Study of the Liver), Международные клинические рекомендации 2014 г. по диагностике, лечению и ведению больных с метаболическими болезнями (Physician's guide to the diagnosis, treatment and follow-up of inherited metabolic diseases под ред. N.Blau, M.Duran, K.M. Gibson, C. Dionisi-Vici. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2014 г.)

Болезнь Вильсона относится к редким заболеваниям, что исключает возможность проведения больших когортных и рандомизированных контролируемых исследований и для создания протоколов диагностики и терапии используются лишь тематические исследования экспертов, опубликованные в последние десятилетия.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Болезнь Вильсона - 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.

КОД ПО МКБ-10

E 83.0 - Нарушение обмена меди

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Патологический ген, ответственный за развитие болезни Вильсона – ген *ATP7B*, 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 аутосомно-рецессивный. В настоящее время известно около 500 мутаций гена *ATP7B*, из которых 380 идентифицированы в патогенезе заболевания. Частота встречаемости болезни Вильсона в популяции колеблется от 1:30000 до 1:100000, с частотой гетерозиготного носительства патологического гена 1:90. Наиболее распространенной мутацией в гене *ATP7B* среди европеоидной расы является мутация 3207C>A (H1069Q) в экзоне 14. Около 50-80% пациентов с болезнью Вильсона, 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 БВ 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 *ATP7B*.

ПАТОГЕНЕЗ

ATP7B – 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 *ATP7B* 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 гипоцерулоплазминемиию), а медь накапливается в различных органах и тканях, преимущественно в печени, головном мозге, роговице глаза, почках, обеспечивая полиморфизм клинических проявлений болезни Вильсона. Вся циркулирующая (в сыворотке крови) медь связана церулоплазмином, а парадокс БВ, при которой отмечается низкий уровень меди в сыворотке крови при перегрузке тканей, объясняется низким уровнем церулоплазмينا. При тяжелых формах БВ, 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.

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

Продукт	Медь, мг в 100г	Продукт	Медь, мг в 100г
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 АТР-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 (рис. 1).

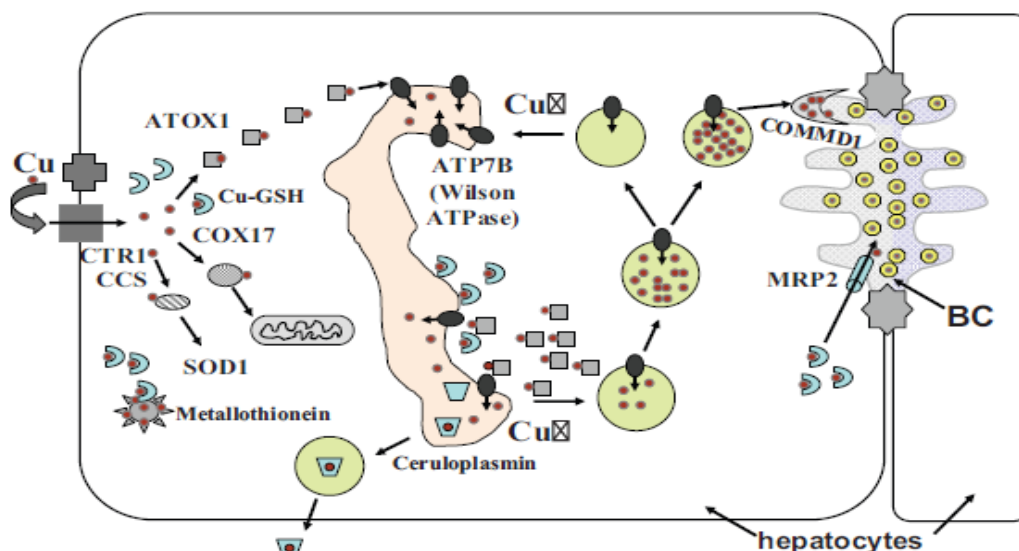


Рис. 1. Транспорт меди внутри гепатоцита

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 ретикулаума, 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.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА (табл. 2)

Клиническая картина болезни Вильсона характеризуется многообразием симптомов и редко манифестирует до 5-летнего возраста. Однако, описаны случаи дебюта болезни Вильсона у ребенка до достижения 2-х лет, цирроза печени в исходе болезни Вильсона у 3-х летнего ребенка и развитие острой печеночной недостаточности у ребенка 5 лет.

Развернутая клиническая симптоматика болезни Вильсона характеризуется значительным разнообразием, обусловленным избыточным накоплением меди в различных органах и тканях и преимущественно проявляется симптомами поражения печени, центральной нервной системы, глаз, реже почек, костей, сердца, желез внутренней секреции. Неврологическая симптоматика болезни Вильсона манифестирует позже, чем поражение печени, в большинстве случаев на втором – третьем десятилетии жизни, но может проявляться и в детском возрасте с частотой до 26%. Наиболее ранний возраст дебюта неврологической симптоматики болезни Вильсона описан у ребенка 4 лет, печеночной – у ребенка 2 лет.

Поражение печени при болезни Вильсона

Симптомы поражения печени при болезни Вильсона у детей весьма вариабельны и имеют тенденцию к более ранней манифестации, чем неврологическая симптоматика. Первичная манифестация болезни Вильсона может протекать в виде острого фульминантного гепатита, проявляющегося коагулопатией, энцефалопатией, Кумбс-негативной гемолитической анемией, печеночноклеточной и почечной недостаточностью, с выявлением значительного превышения меди в сыворотке крови и моче.

Клиническая картина хронического гепатита при болезни Вильсона мало отличима от поражения печени другого генеза и без патогенетической терапии приводит к формированию цирроза печени, что диктует необходимость исключения болезни Вильсона у всех пациентов с хроническим поражением печеночной паренхимы с или без цирроза печени. Характерной чертой хронического гепатита при болезни Вильсона является *умеренное повышение биохимических маркеров цитолиза, холестаза и*

билирубинового обмена с высоким уровнем структурных изменений печеночной паренхимы при морфологическом исследовании биоптатов печени. Болезнь Вильсона может клинически протекать по типу аутоиммунного гепатита, с выявлением повышенного уровня сывороточных иммуноглобулинов и неспецифических аутоантител, следовательно, необходимо исключать болезнь Вильсона и у больных с аутоиммунным гепатитом при неэффективности кортикостероидной терапии.

Поражение печени при болезни Вильсона у детей при отсутствии патогенетической терапии характеризуется высокой частотой (44%) формирования цирротической трансформации печени в пубертатном периоде. При отсутствии цирроза печени отмечено преобладание симптомов хронического гепатита минимальной и умеренной степени активности.

Морфологические изменения печени при болезни Вильсона не являются патогномоничными и включают в себя на ранних стадиях *признаки жировой инфильтрации гепатоцитов (крупнокапельной и мелкокапельной), гликогеновой дегенерации ядер и фокальный гепатоцеллюлярный некроз, а также преобладание минимальной и низкой степени активности воспалительного процесса в сочетании с высокой долей выраженных фибротических изменений (рис.2-4)*. Как полагают, жировая дегенерация гепатоцитов при болезни Вильсона связана с оксидативным повреждением митохондрий с последующим нарушением метаболизма липидов, а воспалительные проявления – с перекисным окислением липидов, генерацией свободных радикалов и истощением запасов глутатиона в результате накопления избытка меди в гепатоцитах. Описаны гистологические изменения печеночной паренхимы по типу аутоиммунного гепатита, вирусного, алкогольного и лекарственного поражения печени. По мере прогрессирования повреждений паренхимы, формируется фиброз и, впоследствии, цирроз печени. Обычно встречается гистологическая картина крупноузлового цирроза печени в исходе болезни Вильсона, однако, описаны случаи и мелкоузлового цирроза.

Для качественного выявления депозитов меди в печеночной ткани используются различные гистохимические методы окраски (*родамин, рубеоановая кислота, орсеин, метод Тиммса с серой*), однако, все они имеют низкую диагностическую ценность

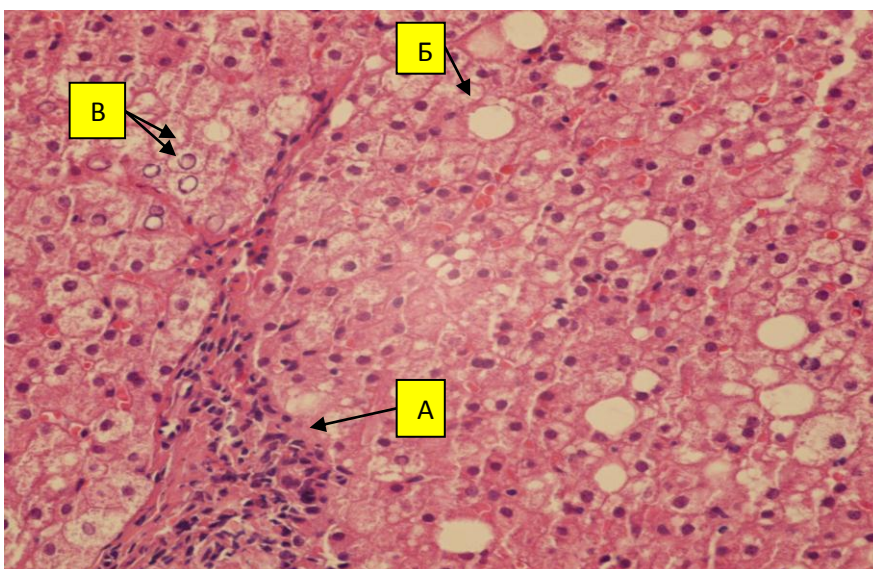


Рис. 2. Морфологическое исследование ткани печени у ребенка 14 лет с болезнью Вильсона (окраска гематоксилином и эозином, увеличение x400):
А- слабо выраженная инфильтрация портального тракта
Б - крупно- и мелкокапельное ожирение гепатоцитов
В – вакуолизация ядер гепатоцитов.

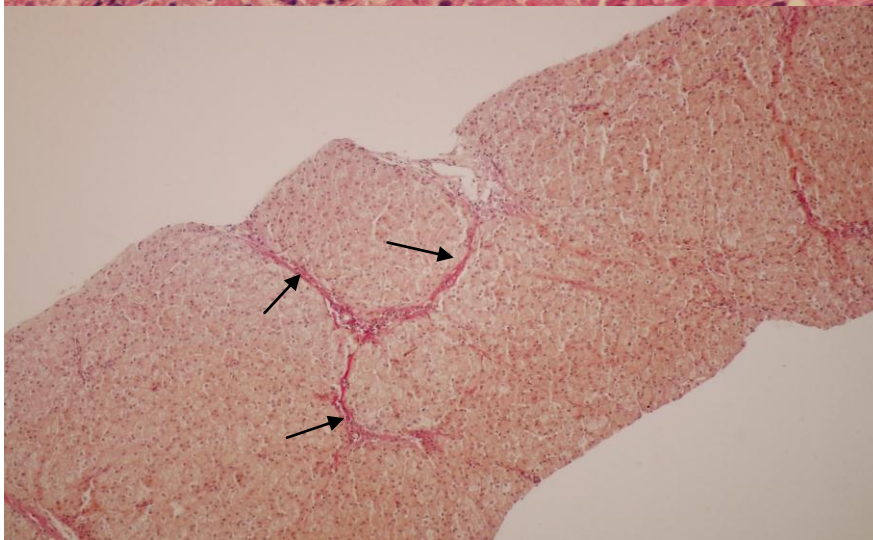


Рис.3. Морфологическое исследовании ткани печени у ребенка 14 лет с болезнью Вильсона (окраска по Ван-Гизон, увеличение x100):
 Множественные порто-портальные септы

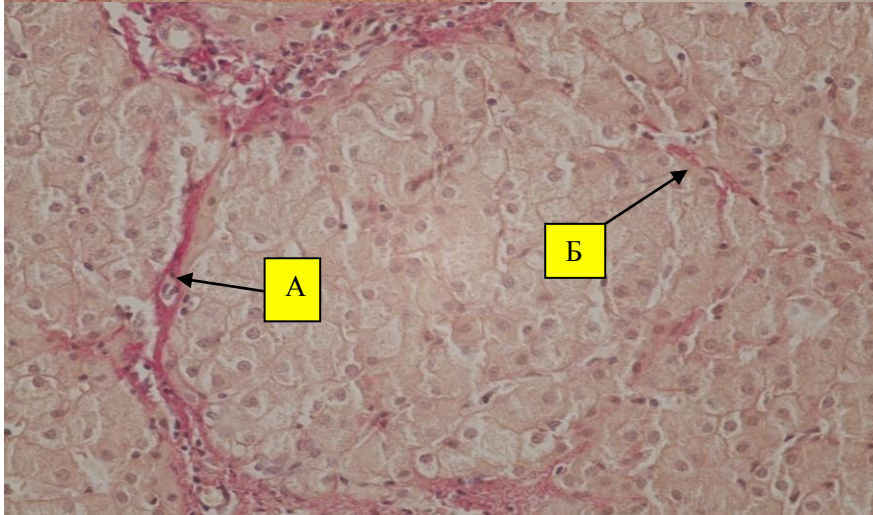


Рис. 4. Морфологическое исследовании ткани печени у ребенка 9 лет с болезнью Вильсона (окраска по Ван-Гизон, увеличение x400):
А- порто-портальная септа
Б – Зоны перигепатоцеллюлярного фиброза.

Неврологические проявления болезни Вильсона

Накопление меди в головном мозге при болезни Вильсона приводит к повреждению базальных ганглиев с развитием *гипо- или гиперкинетической экстрапирамидной симптоматики* в виде *акинетико-ригидного синдрома, атаксии,*

тремора, дистонического синдрома. Неврологические нарушения развиваются постепенно и без лечения неуклонно прогрессируют. Психические нарушения при болезни Вильсона встречаются в 10% случаев и включают в себя *нарушение поведения, агрессию, фобии, мании, психозы, интеллектуальную и когнитивную недостаточность,* а также синдромальные состояния: *биполярные расстройства, депрессии, дистимии.* Описаны также *мигрени, головные боли, бессонница, эпилептические приступы* у детей с неврологической симптоматикой болезни Вильсона.

Для выявления структурных изменений головного мозга при неврологической симптоматике болезни Вильсона используют **МРТ** и **КТ** головного мозга. Наиболее часто выявляются *понижение плотности на КТ и гиперинтенсивность сигнала в T2 и T1* (рис.5) режимах МРТ в области базальных ядер головного мозга. Также выявляются *изменения сигнала в области ствола головного мозга, таламуса, мозжечка в сочетании с диффузной атрофией коры и белого вещества головного мозга.* Изменения МР-сигнала от структур головного мозга могут отсутствовать у 7-17% детей со смешанной формой болезни Вильсона при наличии неврологической симптоматики в виде тремора, дизартрии и изменения мышечного тонуса по экстрапирамидному типу. В тоже время изменения на МРТ и КТ головного мозга могут опережать развитие неврологической симптоматики в 10% случаев болезни Вильсона и быть обратимыми на фоне медьхелатирующей терапии.

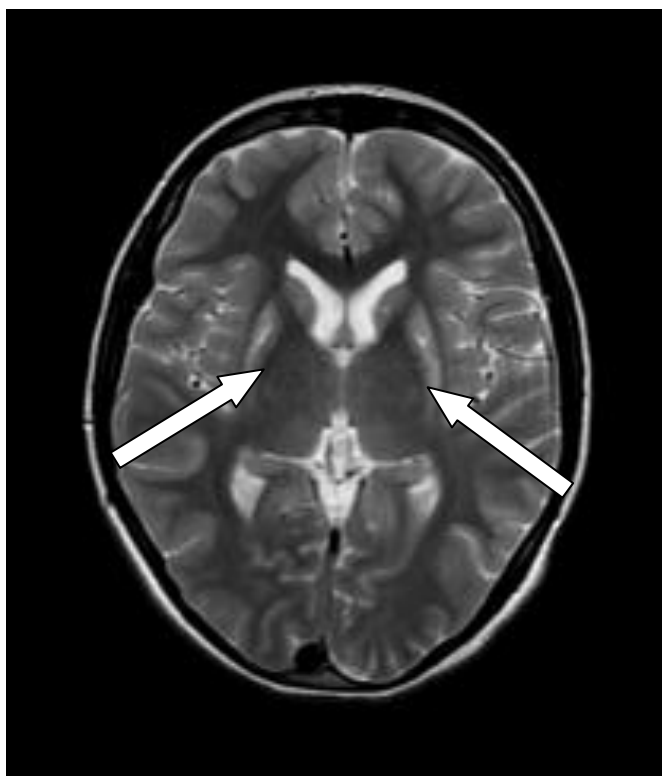
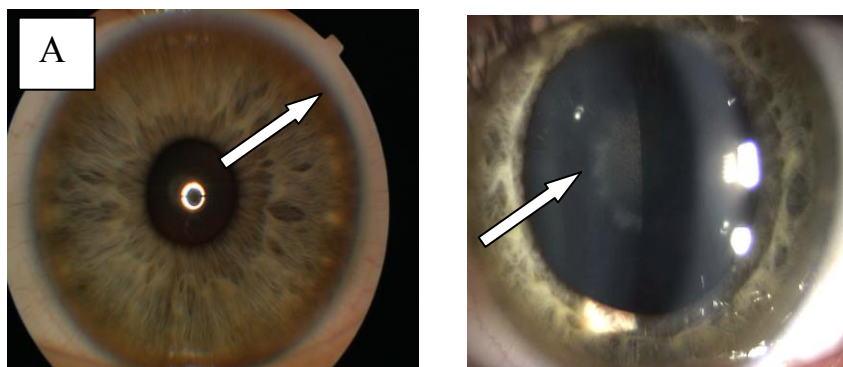


Рис.5. Усиление МР сигнала в T-2 режиме от подкорковых ядер головного мозга у девочки 11 лет со смешанной формой болезни Вильсона

Поражение глаз при болезни Вильсона

Офтальмологические проявления при болезни Вильсона включают в себя кольца Кайзера-Флейшера и медную катаракту по типу «подсолнух» (рис.3). Кольца Кайзера-Флейшера представляют собой отложение депозитов меди на внутренней поверхности роговицы в десцеметовой оболочке. Визуализация кольца Кайзера-Флейшера производится при офтальмологическом осмотре при помощи щелевой лампы, иногда при помощи гониолинз, в далеко зашедших стадиях заболевания можно видеть кольцо невооруженным взглядом.

Гораздо реже при болезни Вильсона встречается развитие медной катаракты в виде «подсолнуха». Катаракта не влияет на остроту зрения и визуализируется при помощи щелевой лампы в виде серого или золотого диска на передней оболочке хрусталика, от которого радиально отходят лучи на периферию хрусталика.



A

B

A: Кольца Кайзера-Флейшера (отложение депозитов меди во всех квадрантах роговицы) у девочки 14 лет.

B: Медная катаракта «подсолнух» у девочки 14 лет.

Рис. 6. Кольца Кайзера-Флейшера и медная катаракта «подсолнух» при офтальмологическом осмотре у детей с болезнью Вильсона

Поражение других органов при болезни Вильсона

При болезни Вильсона наблюдается широкий спектр внепеченочных проявлений, однако частота их выявления в педиатрической практике не превышает 10%. К ним относят поражение опорно-двигательного аппарата с выявлением симптомов остеомаляции, остеопороза, остеоартритов, хондропатии, спонтанных переломов, субхондральных кистозных формаций. Наиболее частой локализацией является позвоночник и коленный сустав.

Описаны повреждения мышц при болезни Вильсона, протекающие по типу рабдомиолиза, вследствие поражения мышечных митохондрий. Отложение избытка меди

в сердечной мышце приводит к формированию *кардиомиопатий, аритмий, дисфункции синусового узла.*

Другими редкими проявлениями болезни Вильсона являются симптомы повреждения желез внутренней секреции, характеризующиеся симптомами *гипопаратиреодизма, гиперпролактинемии, аменореи, бесплодия, повторными эпизодами невынашивания беременности.*

Поражение почек при болезни Вильсона связано с воздействием избытка меди на проксимальные каналцы. Спектр тубулярных дисфункций разнообразен от выявления *повышения экскреции мочевой кислоты с мочой до формирования синдрома Фанкони с аминоацидурией, почечным канальцевым ацидозом, глюкозурией и электролитными нарушениями.* Нарушение экскреции электролитов может приводить к *нефрокальцинозу.*

Гемолитическая анемия выявляется при болезни Вильсона с частотой 1-12% и связана с повышением сывороточного уровня меди в результате некроза гепатоцитов. Гемолитическая анемия может быть острой и ассоциироваться с резким подъемом уровня билирубина, сочетаться с фульминантной печеночной недостаточностью, а также носить слабо выраженный персистирующий характер, приводя к хронической анемии и являясь первым симптомом манифестации болезни Вильсона. Повторные эпизоды гемолитических кризов приводят к развитию *желчекаменной болезни.* Камни смешанного типа, образованы солями билирубина и холестерина.

Таблица 2.
Клинические признаки болезни Вильсона

Проявления болезни Вильсона	Симптомы
Поражение печени	<ul style="list-style-type: none"> • Бессимптомная гепатомегалия • Изолированная спленомегалия • Цитолитическая активность биохимических показателей • Стеатогепатит • Острый (фульминантный) гепатит • Аутоиммуноподобный гепатит • Цирроз печени
Поражение ЦНС	<ul style="list-style-type: none"> • Двигательные нарушения (тремор, непроизвольные движения) • Слюнотечение, дизартрия • Ригидная дистония • Псевдобульбарный синдром • Вегетососудистая дистония • Мигреноподобные головные боли • Бессоница • Дистонические атаки

Психиатрические симптомы	<ul style="list-style-type: none"> • Депрессия • Невротическое поведение • Изменения личности • Психоз
Другие системы	<ul style="list-style-type: none"> • Офтальмология: кольца Кайзера-Флейшера, «медная» катаракта • Гемолитическая анемия • Дерматологические проявления: «голубые ногтевые луночки» • Патология почек: аминоацидурия, нефролитиаз • Патология скелета: ранний остеопороз, артрит • Поражение сердца: кардиомиопатия, нарушения ритма • Панкреатит, желчекаменная болезнь • Гипопаратиреодизм, гигантизм • Нарушение менструального цикла, бесплодие, повторные выкидыши

КЛАССИФИКАЦИЯ

В соответствии с международной классификацией и МКБ 10 используется номенклатура **болезнь Вильсона (E83.0 – нарушение обмена меди)**. Однако в отечественной литературе также применяется следующая терминология: *болезнь Вильсона-Коновалова, гепатолентикулярная дегенерация, гепатоцеребральная дистрофия*.

В настоящее время используется классификация, построенная на клинических признаках болезни, сочетания поражения печени и центральной нервной системы, предложенная J.Walsh (1983):

Формы болезни Вильсона (классификация J.Walsh, 1983):

- бессимптомная форма;
- печеночная форма;
- церебральная форма;
- смешанная форма.

Согласно классификации Н.В. Коновалова распознают 5 форм гепато-церебральной дистрофии (1960), в зависимости от вовлечения в патологический процесс печени и центральной нервной системы и характера экстрапирамидной симптоматики.

- **Брюшная (абдоминальная) форма** - тяжёлое поражение печени, приводящее к смерти раньше появления симптомов со стороны нервной системы; заболевают дети. Её продолжительность от нескольких месяцев до 3-5 лет при отсутствии терапии.
- **Ригидно-аритмогиперкинетическая, или ранняя форма** отличается быстрым течением; начинается также в детском возрасте. В клинической картине

преобладают мышечная ригидность, приводящая к контрактурам, бедность и замедленность движений, хореоатетоидные или торсионные насильственные движения. Характерны дизартрия и дисфагия, судорожный смех и плач, аффективные расстройства и умеренное снижение интеллекта. Заболевание длится 2-3 года, без лечения заканчивается летально.

- **Дрожательно-ригидная форма** встречается чаще других; начинается в юношеском возрасте, протекает медленнее, порой с ремиссиями и внезапными ухудшениями, сопровождающимися субфебрильной температурой; характеризуется одновременным развитием тяжёлой ригидности и дрожания, дрожание очень ритмичное (2-8 дрожаний в секунду), резко усиливается при статическом напряжении мышц, движениях и волнении, в покое и во сне исчезает. Иногда обнаруживаются атетоидные хореоформные насильственные движения; наблюдаются также дисфагия и дизартрия. Средняя продолжительность жизни около шести лет.
- **Дрожательная форма** начинается в возрасте 20-30 лет, протекает довольно медленно (10-15 лет и больше); дрожание резко преобладает, ригидность появляется лишь в конце болезни, а порой наблюдается гипотония мышц; отмечается амимия, медленная монотонная речь, тяжёлые изменения психики, часты аффективные вспышки. Наблюдаются эпилептиформные припадки.
- **Экстрапирамидно-корковая форма** встречается реже других форм. Типичны для гепато-церебральной дистрофии нарушения в дальнейшем осложняются апоплектиформно развивающимися пирамидными парезами, эпилептиформными припадками и тяжёлым слабоумием (обнаруживаются обширные размягчения в коре больших полушарий). Длится 6-8 лет, заканчивается летально.

ПРИМЕРЫ ДИАГНОЗОВ:

1) Болезнь Вильсона, печеночная форма. Цирроз печени.

2) Болезнь Вильсона, смешанная форма, ригидно-аритмогиперкинетическая форма. Цирроз печени.

ДИАГНОСТИКА

Скрининг на болезнь Вильсона должен проводиться у детей в возрасте от 2 до 18 лет, имеющих необъяснимое повышение сывороточных аминотрансфераз, проявления фульминантной печеночной недостаточности, хронического гепатита, цирроза печени,

неврологические нарушения неустановленной этиологии, Кумбс-негативную гемолитическую анемию, отягощенный семейный анамнез по болезни Вильсона.

Диагностика болезни Вильсона базируется на комбинации клинических симптомов, данных лабораторного обследования и молекулярно-генетического тестирования и включает в себя следующие параметры:

- Снижение уровня церулоплазмينا в сыворотке крови (менее 20 мг/дл);
- Повышение суточной экскреции меди с мочой;
 - ✓ базальной (более 50 мкг/сут);
 - ✓ в пробе с Д-пеницилллином (500 мг x 2 раза /сут) – более 1600 мкг/сут
- Повышение количественного содержания меди в ткани печени более 250 мкг/г (или положительная гистохимическая окраска на медь печеночной ткани);
- Наличие колец Кайзера-Флейшера (медная катаракта по типу «подсолнух») при офтальмологическом осмотре;
- Наличие специфической нейропсихиатрической симптоматики (или изменения на МРТ ГМ);
- Гомозиготное/компаундгетерозиготное носительство мутаций гена *ATP7B*.

Диагноз болезнь Вильсона ставится на основании совокупности клинических данных, результатов лабораторного исследования и молекулярно-генетического анализа.

Утверждена балльная шкала диагностики болезни Вильсона (2001г., табл. 3).

Таблица 3.
Балльная шкала диагностики болезни Вильсона

I. Симптомы	Баллы	II. Лабораторные тесты	Баллы
1.Кольца Кайзера-Флейшера - присутствуют - отсутствуют	2 0	1.Экскреция меди с мочой - норма - 1-2 нормы - более 2 норм - норма, но увеличение более 5 норм при пробе с <i>пеницилламином</i>	0 1 2 2
2.Нейропсихиатрическая симптоматика (изменения на МРТ) - присутствует - отсутствует	2 0	2. Количественное определение меди в биоптатах печени - норма - 50-250 мкг/г Более 250 мкг/г	-1 1 2
3.Кумбс-негативная гемолитическая анемия - присутствует - отсутствует	1 0	3.Родамин – позитивные гепатоциты (при невозможности количественного определения меди в печени) - присутствуют - отсутствуют	0 1
		4.Уровень церулоплазмينا в сыворотке крови (при норме более 20 мг/дл) - норма - 10-20	0 1

	- менее 10	2
III. Молекулярно-генетическое исследование (выявление мутаций гена <i>ATP7B</i>)		
- гомозигота, компаунд-гетерозигота		4
- гетерозигота		1
- мутаций не обнаружено		0

Суммарные баллы:

4 и более: высокая вероятность болезни Вильсона;

2-3: Болезнь Вильсона вероятна, но требуется дальнейшее обследование пациента;

0-1: Болезнь Вильсона сомнительна.

При наличии колец Кайзера-Флейшера, снижения уровня церулоплазмينا и повышения базальной экскреции меди с мочой диагноз болезни Вильсона не вызывает сомнений. Однако, в ряде случаев клинические симптомы могут отсутствовать или быть неспецифичными, а лабораторные данные находиться в пределах нормальных величин, что затрудняет скрининговую диагностику болезни Вильсона и требует дальнейшего углубленного обследования пациентов с проведением пункционной биопсии печени с количественной оценкой меди в биоптатах печени и молекулярно-генетического тестирования с целью выявления мутаций гена *ATP7B* (табл. 4).

Таблица 4.
Диагностические критерии болезни Вильсона
(причины ложноотрицательных и ложноположительных результатов)

Тест	Изменения при болезни Вильсона	Причины ложноположительных результатов	Причины ложноотрицательных результатов
Церулоплазмин сыворотки	Менее 20 мг/дл	Болезнь Менкеса, печеночная недостаточность, мальабсорбция, длительное парентеральное питание, гетерозиготное носительство <i>ATP7B</i> , ацерулоплазминемия, нефротический синдром, детский возраст менее 2 лет	Острое воспаление, гиперэстрогемия, беременность, опухоли
Кольца Кайзера-Флейшера	Присутствуют	Хронические холестатические заболевания печени, неонатальный холестаз,	Ранние стадии болезни Вильсона, печеночные формы болезни Вильсона
Экскреция меди с мочой	Более 50 мкг/сут	Хронический активный гепатит, хронические холестатические заболевания печени, загрязнение медью пробы мочи или тары извне	Асимптоматическое течение болезни Вильсона, ранние стадии болезни Вильсона, терапия хелаторами
Экскреция меди с мочой на фоне Д-пенициллина (500 мг x 2 раза)	Более 1600 мкг/сут		
Количественное содержание меди в ткани печени	Более 250 мкг/г	Внутрипеченочный холестаз, Частичная билиарная атрезия, ПБЦ, ПСХ Индийский детский цирроз Идиопатический токсикоз медью	Терапия хелаторами Недостаточный образец печеночной ткани

Родственники по прямой линии вновь выявленного больного с болезнью Вильсона должны проходить скрининг на наличие у них заболевания. При тщательном сборе анамнеза необходимо уделять внимание выявлению эпизодов желтухи, заболеваний печени, ранней симптоматике неврологических отклонений. Проводится лабораторно-инструментальное обследование пациента с исследованием метаболизма меди (уровень церулоплазмينا в сыворотке крови, показатели суточной экскреции меди с мочой, офтальмологический осмотр с целью выявления наличия/отсутствия колец Кайзера-Флейшера), по результатам которого решается вопрос о необходимости проведения биопсии печени с количественной оценкой меди и молекулярно-генетического исследования мутаций гена АТР7В.



Рис. 7. Алгоритм диагностики болезни Вильсона

КФ-кольца Кайзера – Флейшера; Цер – церулоплазмин; 24-h Cu – суточная экскреция меди с мочой.

ТЕРАПИЯ

Диагностика и терапия болезни Вильсона у детей осуществляется на базе специализированных стационаров гастроэнтерологического (гепатологического) профиля с привлечением следующих специалистов: гастроэнтеролог (гепатолог), окулист,

психоневролог, психолог, трансплантолог. Первичная диагностика и начало терапии у детей с болезнью Вильсона осуществляется на базе специализированного стационара и включает в среднем 30 койко-дней с обязательной оценкой метаболизма меди, степени фиброзирования печеночной паренхимы и нарушения психо-неврологических функций, с определением показаний для своевременного выполнения ортотопической трансплантации печени.

Консервативная терапия проводится на базе круглосуточного или дневного стационара с обязательным контролем лабораторных показателей и последующей преемственностью с амбулаторным звеном здравоохранения: на 1 месяце терапии осуществляется еженедельный контроль лабораторных показателей, на 1 году – ежемесячный, далее 1 раз в 3 месяца, с преемственностью между стационарным и амбулаторным этапом наблюдения.

Специализированное стационарное наблюдение осуществляется 2 раза в год на базе круглосуточного стационара или на базе дневного стационара при отсутствии необходимости заместительной инфузионной терапии, с ежемесячным амбулаторным наблюдением пациентов по месту жительства врачей специалистов: педиатра и гастроэнтеролога при печеночной и смешанной формах заболевания, психоневролога и психолога при смешанной форме болезни Вильсона.

Лечение болезни Вильсона следует начинать с диеты, направленной на уменьшение поступления меди в организм. Ограничиваются продукты с высоким содержанием меди (печень, креветки, орехи, шоколад, грибы). Как минимум, в течение первого года лечения, используется свободная от меди вода, при необходимости устанавливаются очистительные фильтры для контроля уровня содержания меди в водопроводной воде, т.к. при ее доставке могут использоваться медные трубы. Запрещается использовать медную посуду для приготовления пищи. Необходимо избегать приема витаминных и минеральных препаратов, содержащих медь. Диетические рекомендации приводят к замедлению прогрессирования заболевания, однако не могут использоваться как единственная линия терапии.

В настоящее время используются различные препараты для лечения болезни Вильсона, обладающие различным строением и механизмом действия. *Д-пеницилламин* (Код АТХ: M01CC01) является *препаратом выбора* при лечении болезни Вильсона. *Д-пеницилламин* представляет собой производное пенициллина, молекула которого содержит свободную сульфидрильную группу, с помощью которой осуществляется хелаторная активность данного препарата. *Д-пеницилламин* мобилизует медь из печени и других органов и увеличивает ее мочевую экскрецию, а также индуцирует синтез

металлотионинов. *Д-пеницилламин* назначается за 1 час или через 2 часа после приема пищи, т.к. еда снижает кишечную абсорбцию препарата. Начальные дозы при терапии составляют 250-500 мг/сут с постепенным (каждые 4-7 дней) увеличением дозы на 250 мг до лечебной дозировки 1000-1500 мг/сут, которая дается в 2-4 приема. Для детей терапевтическая дозировка *Д-пеницилламина* составляет 20 мг/кг/сут. Коррекция дозы препарата производится по мере снижения уровня экскреции меди с мочой.

Побочные эффекты на терапию *Д-пеницилламином* развиваются в 30% наблюдений. У больных со смешанной (неврологической) формой болезни Вильсона в 30% случаев отмечается ухудшение неврологической симптоматики, что связано с индуцированной высокой мобилизацией меди из печени и отложением ее в базальных ядрах головного мозга, что провоцирует или усиливает неврологическую симптоматику. Около 25-30 % пациентов с болезнью Вильсона на фоне терапии развивают острую аллергическую реакцию в виде сыпи, лихорадки, крапивницы. Возможно развитие подострой токсической реакции в виде протеинурии, угнетения костномозгового кровообращения или хронического токсического действия на кожу (преждевременное старение, дефекты в формировании рубцовой ткани, серпингинозный перфорирующий эластоз, вследствие токсического воздействия на коллагеновые волокна, возможно развитие слабости сосудистой стенки), иммунную систему с развитием аутоиммунных заболеваний (системная красная волчанка, артриты, повышение антинуклеарного фактора), а также снижение резистентности к инфекциям. При применении *Д-пеницилламина* развивается недостаточность пиридоксина, что требует назначения витамина В6 (пиридоксин) в дозе 25-50 мг/сут. При развитии побочных действий *Д-пеницилламина* назначается другое альтернативное лечение.

Цинк подавляет всасывание меди в кишечнике и применяется как альтернативное лечение при болезни Вильсона. *Препараты цинка (сульфат, окись, ацетат цинка, код АТХ: А12СВ)* индуцируют металлотионины энтероцитов, обладающих высоким сродством к меди, что приводит к захвату меди из пищи металлотионинами, связыванию в эпителии кишечника, и препятствию абсорбции металла в системный кровоток с выделением избытка меди с калом. *Препараты цинка* менее токсичны, чем хелаторы.

За рубежом для лечения болезни Вильсона используются *Триентин (триэтилен тетрамин)* и *Тетрамолибдат аммония*, однако на Российском фармакологическом рынке данные препараты не зарегистрированы.

Трансплантация печени при болезни Вильсона

Трансплантация печени при болезни Вильсона выполняется по следующим показаниям:

- развитие фульминантной печеночной недостаточности;
- неэффективность терапии хелаторами меди в течение нескольких месяцев у пациентов с декомпенсированным циррозом печени;
- возникновение тяжелой прогрессирующей печеночной недостаточности при самостоятельном прекращении лечения, прогрессирующих и необратимых неврологических нарушениях.

Выживаемость пациентов в течение года после ургентной трансплантации по поводу фульминантной печеночной недостаточности при болезни Вильсона достигает 70%, в отсутствие трансплантации выживаемость составляет единичные случаи. При трансплантации печени на стадии декомпенсированного цирроза печени выживаемость пациентов в течение года составляет 95%, через 5 лет – 83%, через 10 лет – 80%. Улучшение неврологической симптоматики после трансплантации наблюдается более чем в 50% случаев. Однако, если неврологическая симптоматика персистирует более 2 лет на фоне лечения, улучшение результатов после проведения ортотопической трансплантации печени или продолжения хелаторной терапии маловероятно. Выживаемость пациентов со смешанной формой болезни Вильсона после проведения трансплантации печени ниже по сравнению с печеночной формой. Трансплантация печени приводит к нормализации обмена меди, повышению уровня церулоплазмينا в первые месяцы после операции, снижению экскреции меди с мочой после трансплантации с полной нормализацией данных показателей к 6-9 месяцу послеоперационного периода, исчезновению колец Кайзера-Флейшера у большинства пациентов.

ПРОГНОЗ И ИСХОДЫ

Болезнь Вильсона является прогрессирующим заболеванием и при отсутствии своевременной терапии больные умирают от осложнений цирроза печени и/или реже от прогрессирующей неврологической симптоматики. При хелирующей терапии и трансплантации печени длительная выживаемость пациентов с болезнью Вильсона стала нормой, хотя и не оценивалась проспективно.

Прогноз при болезни Вильсона связан со степенью декомпенсации печеночных функций, тяжестью неврологической симптоматики и приверженностью терапии. Нормализация печеночных функций происходит на 1-2 году терапии и не прогрессирует при полном выполнении всех рекомендаций. Консервативная терапия не эффективна при фульминантном течении заболевания. Был разработан прогностический индекс болезни Вильсона (Dhawan et al.), согласно которому оценка свыше 11 баллов связана с высокой

вероятностью летального исхода при отсутствии срочной ортотопической трансплантации печени.

Таблица 5.

Прогностический индекс болезни Вильсона (в модификации Dhawan et al.)

Показатель	1 балл	2 балла	3 балла	4 балла
Билирубин (мкмоль/л)	100-150	151-200	201-300	>300
АСТ (Ед/л)	100-150	151-300	301-400	>400
МНО	1.3-1.6	1.7-1.9	2.0-2.4	>2.4
Лейкоциты (10^9)	6.8-8.3	8.4-10.3	10.4-15.3	>15.3
Альбумин г/л	34-44	25-33	21-24	<21

**-Суммарная оценка свыше 11 баллов связана с высокой вероятностью летального исхода без трансплантации печени.*

Неврологическая симптоматика болезни Вильсона частично обратима при терапии хелаторами и проведении трансплантации печени, что связано с необратимыми поражениями подкорковых ядер головного мозга токсическими концентрациями меди.