

# Болезнь Вильсона-Коновалова: медь здесь правит бал

**Медь – это микроэлемент, жизненно необходимый для нормального функционирования организма человека: образования гемоглобина, транспорта железа в костный мозг и тканевого дыхания, созревания ретикулоцитов, процессов роста и размножения. Избыточное накопление меди в клетках обладает цитотоксическим действием и приводит к повреждению клеточных мембран, дестабилизации ядерной ДНК, разрушению лизосом, активации перекисного окисления липидов и фиброгенеза. На системном уровне перечисленные процессы обуславливают формирование жировой дистрофии печени, хронического гепатита, цирроза печени, поражение головного мозга и органа зрения, появление острой/хронической печеночной недостаточности, разрушение эритроцитов и возникновение острых эпизодов внутрисосудистого гемолиза, а также вторичное поражение почек, суставов, сердца. Все это – яркие клинические проявления болезни Вильсона-Коновалова (БВК), «великого хамелеона» и «неуловимого злодея». Как распознать признаки нарушения обмена меди у молодого пациента, страдающего гепатитом и депрессией? Можно ли совладать с разрушениями, вызванными накоплением меди во внутренних органах? Ответы на эти и некоторые другие вопросы призвана дать настоящая статья.**

## Почему происходит избыточное накопление меди?

Нарушение обмена меди обусловлено мутацией гена АТР7В, кодирующего синтез АТРФ-азы Р-типа, предназначенной для осуществления обратного транспорта этого микроэлемента из гепатоцитов и других клеток. Нарушение билиарной экскреции меди приводит к ее накоплению практически во всех органах и системах с преимущественным отложением в печени, головном мозге и органе зрения.

## В каком возрасте появляются первые признаки заболевания?

Манифестация БВК может развиваться практически в любом возрасте (известны случаи диагностики БВК у пациентов 3 и 80 лет), но пик заболеваемости приходится на 5-35 лет, при этом только 3% больных старше 40 лет.

## Поражение каких органов и систем доминирует в клинике заболевания?

В клинической картине заболевания, как правило, преобладают признаки нарушения функции печени (печеночная форма) или симптомы поражения головного мозга (нейропсихиатрическая форма). Существует некоторая очередность в появлении симптомов заболевания, что связано с определенной последовательностью накопления меди в организме. Первоначально медь откладывается в печени, провоцируя тем самым возникновение в ней воспалительно-деструктивных изменений. После насыщения печени медью этот микроэлемент начинает накапливаться в других органах, сначала в центральной нервной системе, а затем в почках, коже, суставах. Именно поэтому у детей и подростков чаще развивается «печеночная» манифестация заболевания, а симптомы поражения головного мозга появляются на втором-третьем десятилетии жизни.

## Какие возрастные особенности печеночной формы БВК?

Симптомы поражения печени при БВК не имеют каких-либо специфических характеристик, позволяющих отличить медь-индуцированное поражение печени от повреждения этого органа другой этиологии. Однако, если заболевание манифестирует в раннем детском возрасте, то у 65% больных клиника БВК очень напоминает острый вирусный гепатит (желтуха, абдоминальный дискомфорт), у 60% пациентов на первый план выходят признаки отечного синдрома, тогда как неврологическая симптоматика и геморрагический синдром развиваются довольно редко (соответственно, 30 и 35% случаев) (Idrissi M. et al., 2013). Коварство БВК состоит в том, что в ряде случаев симптомы заболевания могут разрешиться самостоятельно и наступает временное клинико-биохимическое улучшение, которое может явиться причиной ошибочной диагностики другого заболевания. У части пациентов бурная манифестация БВК может спровоцировать развитие острой печеночной недостаточности, которая в 6-12% случаев протекает настолько тяжело, что для спасения жизни ребенка необходимо проведение трансплантации печени.

У подростков и молодых пациентов печеночная манифестация заболевания

проявляется, как правило, в виде хронического гепатита. Доминирующие жалобы (слабость, желтуха, абдоминальный дискомфорт) весьма неспецифичны. В ряде случаев при объективном осмотре обращает на себя внимание изолированная спленомегалия, обусловленная бессимптомным циррозом печени с портальной гипертензией. У ряда больных при объективном осмотре могут быть выявлены признаки компенсированного/декомпенсированного цирроза печени, поэтому при проведении дифференциального диагноза и выяснения этиологии гепатита/цирроза у больных моложе 40-летнего возраста необходимо принять во внимание возможное нарушение метаболизма меди и исключить БВК.

## БВК свойственно только длительное, хроническое течение заболевания?

Течение БВК может быть острым, а иногда и молниеносным. Это одна из редких и наиболее неблагоприятных в прогностическом отношении манифестаций БВК. Как правило, фульминантная форма БВК развивается у детей и подростков, при этом острую печеночную недостаточность у девочек диагностируют в 4 раза чаще, чем у мальчиков. Кроме того, острая печеночная недостаточность при БВК часто сопровождается развитием острой почечной недостаточности; такое течение заболевания наиболее неблагоприятно, так как в 95% случаев заканчивается летальным исходом.

В практическом руководстве Европейской ассоциации по изучению печени (EASL), посвященном БВК (2012), отмечается, что фульминантную форму заболевания можно заподозрить, если наряду с клиникой острого гепатита быстро развивается выраженная желтуха и гемолитическая анемия. Первыми лабораторными признаками служат: снижение концентрации гемоглобина, умеренное повышение уровня аминотрансфераз и незначительное падение активности щелочной фосфатазы. По данным Y. Tian et al. (2011), проведение интенсивной терапии (плазмаферез, дезинтоксикация с использованием димеркапрола, короткий курс метилпреднизолона/дексаметазона) позволяет выиграть немного времени для проведения urgentной трансплантации печени. «Невозможность проведения трансплантации печени в силу разных причин равносильна вынесению смертного приговора больному БВК – летальность среди таких больных превышает 82%», – отмечает профессор Z. Bariš (2012), имеющий 20-летний опыт ведения детей с острой печеночной недостаточностью.

Таблица 1. Рутинные тесты для диагностики БВК (EASL, 2012)

Тест	Типичные значения для БВК	Ложноотрицательный результат	Ложноположительный результат
Сывороточный церулоплазмин	Снижение на 50% от нижней границы нормы	Беременность Терапия эстрогенами	Мальабсорбция Ацерулоплазминемия Гетерозиготы
Суточная экскреция меди с мочой	>1,6 мкмоль/сут	Неправильный сбор мочи	Холестаз Гепатоцеллюлярный некроз
Свободная медь сыворотки крови	>1,6 мкмоль/л	Заболевание печени в стадии обострения Узлы регенерации в печени	Синдром холестаза
Содержание меди в ткани печени	>4 мкмоль/г сухого веса		
ККФ	Наличие	Нет у 50% больных с печеночной формой БВК Нет у асимптоматических больных	Первичный билиарный цирроз

## Существуют ли гендерные различия в клинической картине БВК?

До настоящего времени бытовало мнение, что клинические проявления БВК лишены каких-либо гендерных различий. Проведя ретроспективный анализ результатов магнитно-резонансного исследования головного мозга пациентов, страдавших невропсихиатрической (n=105), печеночной (n=67) и асимптоматической (n=32) формами БВК, T. Litwin et al. (2013) установили, что в когорте больных с невропсихиатрическими проявлениями заболевания атрофию коры головного мозга и мозжечка чаще диагностировали у мужчин, чем у женщин (соответственно, p=0,09 и p<0,05). В то же время у женщин чаще выявляли поражение бледного шара, чем у мужчин (p=0,054). Среди больных с первичным поражением печени гендерные различия в поражении центральной нервной системы отсутствовали.

## Возможно ли развитие стеатоза печени при БВК?

Бытует мнение, что патогномичным признаком печеночной формы БВК является развитие острого/хронического гепатита или цирроза печени. Однако итальянские ученые установили, что метаболические изменения, присущие больным БВК, могут спровоцировать развитие стеатоза печени (Liggi M. et al., 2013). К такому выводу исследователи пришли, проанализировав результаты гистологического исследования биоптатов печени у больных БВК (n=35) и неалкогольным стеатогепатитом (n=44). Наибольшая концентрация меди в паренхиме печени была выявлена у пациентов с выраженным стеатозом печени по сравнению с больными, страдавшими стеатозом легкой (p=0,004) или умеренной степени тяжести (p=0,038). Зафиксированная положительная корреляционная взаимосвязь между содержанием меди в ткани печени и выраженностью стеатоза (r=0,87; r(2)=0,76) позволила ученым предположить, что метаболические нарушения могут являться кофакторами в патогенезе формирования стеатоза печени у больных БВК.

## Какие особенности неврологической и психиатрической симптоматики при БВК?

Неврологические проявления у больных БВК могут развиваться постепенно на протяжении нескольких лет, но возможно также быстрое, стремительное нарастание неврологической симптоматики, приводящее уже через несколько месяцев к полной нетрудоспособности пациента.

Неврологические проявления при БВК условно подразделяют на: 1) акинетико-ригидный синдром, подобный болезни Паркинсона; 2) псевдосклероз с доминирующим тремором; 3) атаксию; 4) дистонический синдром. Появление амимии, дисграфии, слонотечения, дизартрии у больных с печеночной манифестацией БВК иногда ошибочно расценивают как развитие печеночной энцефалопатии.

Психиатрическая симптоматика обнаруживается еще в подростковом возрасте. Появление таких симптомов, как снижение успеваемости в школе, изменение личности, импульсивность, лабильное настроение, эксгибиционизм часто объясняют поведенческой неустойчивостью, связанной с пубертатным кризом. У взрослых больных часто развиваются паранойя, шизофрения, депрессия, изредка – тяжелые когнитивные нарушения.

## Поражение каких еще органов и систем возможно при БВК?

Наиболее часто у больных БВК развиваются сопутствующая патология почек (аминоацидурия, нефролитиаз, гиперкальциурия и нефрокальциноз), Кумбс-отрицательная гемолитическая анемия, кардиомиопатия, миопатия, хондрокальциноз и остеоартрит, гипопаратиреоз, панкреатит, бесплодие.

## Можно ли установить диагноз БВК, выявив патогномичный для этой патологии симптом?

Существует мнение, что специфическим проявлением БВК являются кольца Кайзера-Флейшнера (ККФ). Однако золотисто-коричневое или зеленоватое окрашивание лимба десцеметовой оболочки роговицы выявляется также у больных с хроническими холестатическими заболеваниями печени (внутрипеченочным холестазом у детей, первичным билиарным циррозом). Кроме того, ККФ формируются далеко не у всех больных БВК: наиболее часто они обнаруживаются у пациентов с превалированием неврологической симптоматики (90-95% случаев), тогда как у больных с печеночной формой заболевания ККФ выявляют только в 50% случаев. Характерной особенностью ККФ является

Таблица 2. Балльная система диагностики БВК

Параметр	Балл	
ККФ	Есть	2
	Нет	0
Неврологическая симптоматика	Выраженная	2
	Легкая	1
	Нет	0
Сывороточный церулоплазмин	Норма (>0,2 г/л)	0
	0,1-0,2 г/л	1
	<0,1 г/л	2
Кумбс-негативная гемолитическая анемия	Есть	1
	Нет	0
Другие диагностические тесты		
Содержание меди в ткани печени (при условии отсутствия холестаза)	>5 мкмоль/г	2
	0,8-4 мкмоль/г	1
	Норма (<0,8 мкмоль/г)	-1
Суточная экскреция меди с мочой (при условии отсутствия острого гепатита)	Норма	0
	1-2 нормы	1
	>2 норм	2
Выявление мутаций	Наличие на 2 хромосомах	4
	Наличие на 1 хромосоме	1
	Мутация не выявлена	0
Сумма баллов, определяющая диагноз: ≥4 балла – диагноз определен, 3 балла – диагноз вероятен, требуются дополнительные лабораторные тесты; ≤2 балла – диагноз сомнителен.		



этапность их формирования: сначала образуются два пятна на 6 и 12 часах, которые затем вытягиваются и с течением времени замыкаются в кольцо.

Еще одно проявление БВК, так называемая «подсолнечная», или медная, катаракта, также не является патогномичным симптомом нарушения обмена меди. Проникновение осколков медного предмета в глазное яблоко при механической травме может привести к появлению золотистого/зеленоватого диска в передней капсуле хрусталика с радиальными «лепестками» из задней капсулы, напоминающими цветок подсолнечника.

Клинические симптомы поражения печени, центральной нервной системы при БВК также не имеют специфических характеристик. Поэтому установление диагноза БВК основывается на комплексной оценке данных семейного анамнеза, объективного осмотра и результатов лабораторно-инструментального обследования.

#### Какие методы исследования целесообразно использовать в диагностике БВК?

Установление диагноза БВК невозможно без проведения тщательного лабораторно-инструментального исследования, однако особую актуальность в диагностике приобретают именно лабораторные тесты (сывороточный церулоплазмин, свободная медь в сыворотке крови, суточная экскреция меди с мочой). В то же время ни один из перечисленных методов не является патогномичным для БВК. К такому выводу пришли иранские ученые, сравнившие результаты указанных лабораторных тестов с данными атомной абсорбционной спектрометрии (Mahjoub F. et al., 2012). Оказалось, что чувствительность определения содержания меди в сыворотке крови, концентрации сывороточного церулоплазмина, суточной экскреции меди с мочой, обнаружения ККФ составляет соответственно 85, 83, 53 и 44%. По мнению исследователей, при обследовании пациентов с вероятной БВК целесообразно проводить определение всех перечисленных лабораторных тестов, а также учитывать семейный анамнез, данные объективного осмотра.

В практическом руководстве EASL, освещающем вопросы диагностики и лечения БВК, приводится перечень рутинных методов обследования, необходимых для установления диагноза БВК (табл. 1).

Можно ли считать, что пациент страдает БВК, если при объективном осмотре у него не обнаружены ККФ, имеет место легкая

неврологическая симптоматика на фоне незначительного снижения уровня сывороточного церулоплазмина?

В такой неоднозначной ситуации эксперты EASL рекомендуют воспользоваться модифицированной балльной системой диагностики БВК, принятой на 8-й Международной конференции, посвященной БВК (Лейпциг, 2001).

#### Как оценить прогноз у больного БВК?

Прогноз при БВК зависит от тяжести поражения печени и приверженности пациента к проводимому медикаментозному лечению. Для оценки прогноза у больных БВК эксперты EASL рекомендуют определить несколько лабораторных показателей и рассчитать значения соответствующего прогностического индекса (табл. 3).

Медьхелатирующая терапия у больных БВК-индуцированным циррозом печени в стадии компенсации позволяет добиться нормализации функции печени на протяжении 1-2 лет, а дальнейшая поддерживающая терапия способствует стабилизации функционального состояния этого органа. В то же время хелатирование в редких случаях эффективно у больных с острой печеночной недостаточностью, так как необходимо длительное время для выведения избытка меди из организма, что снижает вероятность выживания таких пациентов.

#### Какие рекомендации по лечению БВК приводятся в практическом руководстве EASL?

Суммарные рекомендации EASL по лечению БВК приведены в таблице 4.

#### Какие препараты используются для лечения больных БВК?

Арсенал медикаментов для лечения БВК относительно невелик и включает D-пеницилламин, триентин, цинк, тетраиомолибдат аммония, димеркапрол. Основным механизмом действия первых трех указанных препаратов состоит в увеличении экскреции меди с мочой. Несмотря на то что тетраиомолибдат аммония обладает максимально выраженными хелатирующими свойствами по сравнению с другими медикаментами, возможность применения этого препарата в клинической практике до сих пор продолжает изучаться в экспериментальных исследованиях. Эксперты EASL рассматривают димеркапрол только в качестве средства дезинтоксикационной терапии и не включают его в перечень препаратов, показанных для

проведения инициальной или поддерживающей терапии больных БВК.

В практическом руководстве EASL указаны следующие дозы хелатирующих препаратов. При проведении инициальной терапии с использованием D-пеницилламина суточная доза этого лекарственного средства должна составлять 1-2 г/сут, триентина – 900-2700 мг/сут, простого цинка – 150 мг/сут. Каждый из указанных препаратов желателно принимать за 1-2 ч до еды для достижения максимальной абсорбции в желудочно-кишечном тракте. При проведении поддерживающей терапии используются меньшие дозы D-пеницилламина и триентина: 750-1500 мг/сут и 900-1500 мг/сут соответственно.

#### Появление каких побочных действий можно ожидать при приеме хелатирующих препаратов?

Применение хелатирующих агентов может сопровождаться возникновением различных побочных действий. Самым неприятным для пациентов, как правило, оказывается усиление неврологической симптоматики в инициальной фазе терапии, которое развивается у 10-50% больных, принимающих D-пеницилламин, и у 5-10% пациентов, получающих триентин. Кроме того, первые три недели терапии D-пеницилламином могут сопровождаться появлением лихорадки, кожной сыпи, лимфоаденопатии, нейтропении или тромбоцитопении, протеинурии, тогда как на более поздних сроках чаще возникает нефротоксичность, волчаночноподобный синдром (гематурия, протеинурия, появление антиядерных антител), синдром Гудпасчера. В некоторых случаях прием D-пеницилламина может провоцировать развитие тяжелой тромбоцитопении или тотальной алазии, что является абсолютным показанием к немедленной отмене препарата. Следует отметить, что в 30% случаев побочные эффекты при приеме D-пеницилламина настолько серьезны, что для их нивелирования необходимо отменить прием препарата. Терапия триентином и цинком гораздо лучше переносится больными, так как побочные явления возникают гораздо реже и достаточно быстро и легко купируются.

#### Какой из медьхелатирующих агентов обладает наибольшей эффективностью и безопасностью?

Эффективность и безопасность перорального хелатирования была тщательно исследована германскими учеными, проанализировавшими особенности течения БВК у пациентов, принимавших D-пеницилламин или триентин (Weiss K.H. et al., 2013). Хелатирование в качестве монотерапии было назначено 471 пациенту (326 получали D-пеницилламин, 141 пациент принимал триентин); трансплантация печени была проведена у 9 больных из группы D-пеницилламина и у 3 пациентов из группы триентина. Побочные эффекты, требовавшие отмены проводимой терапии, чаще регистрировались при приеме D-пеницилламина, чем при лечении триентином (p=0,039). После 48 месяцев терапии ухудшение состояния печени было зафиксировано только у 4 из 333 пациентов, принимавших какой-либо хелатирующий препарат. Пероральный прием указанных медикаментов позволил добиться улучшения функционального состояния печени в 90% случаев, что сопровождалось регрессом неврологической симптоматики в 55% случаев.

Основываясь на полученных данных, ученые пришли к выводу, что хелатирование является эффективным методом лечения БВК у большинства пациентов, при этом эффективность D-пеницилламина сопоставима с таковой триентина, однако применение последнего более безопасно.

#### В каком случае наиболее целесообразно использовать D-пеницилламин, а когда лучше назначить другой хелатирующий препарат?

Раньше для лечения БВК использовали только D-пеницилламин, позже был

синтезирован триентин и его назначали только тем пациентам, которые не переносят прием D-пеницилламина или имели клинические признаки возможной интолерантности (любое заболевание почек в анамнезе, застойная спленомегалия и выраженная тромбоцитопения, склонность к возникновению аутоиммунных реакций). В настоящее время получены убедительные доказательства эффективности триентина в качестве препарата инициальной терапии БВК даже у больных с декомпенсированным циррозом печени. Поэтому в действующих рекомендациях EASL предусматривается возможность назначения этого хелатора в качестве первичной терапии БВК.

#### Как оценить эффективность проводимой терапии?

Эффективность хелатирующей терапии оценивается по данным суточной экскреции меди с мочой. Первые дозы D-пеницилламина или триентина приводят к значительному усилению экскреции меди вплоть до 16 ммоль (1000 мкг) в сутки, в дальнейшем скорость выведения меди несколько уменьшается и колеблется в пределах 3-8 ммоль/сут. Еще одним показателем эффективности назначения хелатирующих препаратов является снижение концентрации сывороточного церулоплазмина.

#### Какую роль играет поддержание диеты в лечении БВК?

Соблюдение диетических рекомендаций не является панацеей в лечении БВК, так как ограничение поступления в организм продуктов с высоким содержанием меди (моллюски, орехи, шоколад, грибы и т.д.) может только отсрочить начало заболевания и не всегда дает возможность контролировать его течение. Именно поэтому в руководстве EASL упор в лечении больных БВК делается на прием хелатирующих препаратов, а строгое поддержание диеты рекомендуется только в течение первого года терапии.

#### Эффективны ли другие методы лечения БВК?

Эксперты EASL считают, что в лечении БВК могут также использоваться антиоксиданты, витамин E, однако высказывают предположение, что эффективность такого лечения будет невысока.

В то же время китайские ученые убеждены, что эффективным методом лечения БВК является фитотерапия с использованием китайских лекарственных трав. К такому выводу Wang Y. et al. (2012) пришли, проведя систематический обзор девяти РКИ с общим количеством пациентов 687 человек, которые принимали растительные лекарственные средства в качестве монотерапии или дополнения к традиционным методам лечения. Исследователи считают, что уменьшения выраженности клинической симптоматики, повышения экскреции меди с мочой, улучшения функции печени можно добиться посредством применения китайских лекарственных трав.

#### Эффективна ли трансплантация печени при БВК?

Среди больных БВК медиана выживания после проведения трансплантации печени не превышает 2,5 года, наибольшая продолжительность жизни после этого вмешательства составила 20 лет. Выживаемость в течение года после трансплантации составляет 79%, при этом показатели выживаемости выше у пациентов с хронической патологией печени (90%), чем у больных с острой печеночной недостаточностью (73%).

Диагностическая настороженность в отношении БВК позволит не только заметить неврологическую симптоматику или признаки поражения печени, увидеть другие проявления заболевания, но и собрать их воедино, установив правильный диагноз – наследственное нарушение обмена меди.

Подготовила **Лада Матвеева**



Таблица 3. Прогностический индекс БВК, модифицированный Dhawan и соавт. (2005)

Показатель	1 балл	2 балла	3 балла	4 балла
Сывороточный 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 <sup>9</sup> /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

Примечание. МНО – международное нормализованное отношение. Сумма баллов, определяющая прогноз:  $\geq 11$  баллов – высокая вероятность летального исхода без проведения трансплантации печени.

Таблица 4. Рекомендации EASL по лечению БВК (2012)

- Инициальная терапия симптоматических больных БВК должна включать медьхелатирующий агент (D-пеницилламин или триентин); триентин лучше переносится. GRADE II-1, B, 1.
- Цинк используется в качестве препарата для терапии первой линии у больных с неврологической симптоматикой. GRADE II-2, C, 2.
- Лечение бессимптомных больных или поддерживающая терапия пациентов с неврологической манифестацией заболевания должна проводиться с использованием хелатирующего препарата или цинка. GRADE II-1, B, 1.
- Медикаментозное лечение БВК – пожизненное, оно не должно прерываться, несмотря на проведение трансплантации печени. GRADE II-1, B, 1.
- Пациенты должны избегать приема пищи и воды с высоким содержанием меди, особенно на протяжении первого года терапии. GRADE II-3, B, 2.
- Пациентам с острой печеночной недостаточностью, индуцированной БВК, показано проведение трансплантации печени, если сумма баллов по шкале King  $\geq 11$  баллов. GRADE II-2, B, 1.
- Пациентам с декомпенсированным циррозом, не отвечающим на хелатирующую терапию, показана ургентная трансплантация печени. GRADE II-2, B, 1.
- Лечение БВК должно продолжаться во время беременности, но дозу D-пеницилламина и триентина необходимо снизить. GRADE II-3, B, 1.
- Рутинный мониторинг состояния больных БВК включает определение сывороточной меди и церулоплазмина, ферментов печени и МНО, развернутый анализ крови и мочи, объективный и неврологический осмотры; частота мониторинга – минимум два раза в год. GRADE II-2, B, 1.

Примечание. В руководстве использована система уральной оценки и определения степени обоснованности клинических рекомендаций GRADE. Римскими цифрами указана степень доказательности (II-1 – контролируемые исследования без рандомизации, II-2 – когортные исследования или аналитические исследования случай-контроль; II-3 – неконтролируемые экспериментальные исследования), заглавными буквами – качество доказательств (A – высокое, B – умеренное, C – низкое), арабскими цифрами – сила рекомендаций (1 – сильная, 2 – слабая).