

УДК: 616.831-007.17:616.36-004:546.56-056.7-07

## Болезнь Вильсона. Значимость ранней диагностики.

Т.А. Цапьяк

Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского, Симферополь

**Ключевые слова:** наследственные заболевания печени, болезнь Вильсона, нарушение обмена меди, церулоплазмин, Д-пеницилламин

**П**о мнению экспертов еще древние египтяне страдали заболеванием, поражающим нервную систему и внутренние органы. Дошедшее до наших

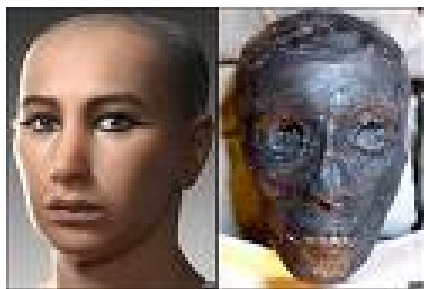


Рис. 1

времен изображение египетского фараона Тутанхамона (Рис. 1), по мнению крупнейшего специалиста J.Walsh, не исключает вероятности, что он страдал гепатоцеребральной дистрофией.

История изучения этой патологии начинается с конца XIX века, когда Westthal C., Strumpel A. описали заболевание по клинической картине напоминающее рассеянный склероз, но без демиелинизации белого вещества. В 1902-1903гг. Kayser B., Fleisher D обнаружили кольцо на роговице у больного с заболеванием «рассеянно-склеротического характера». Как самостоятельная нозологическая

форма заболевание впервые описано в 1912г. английским невропатологом S.A.K. Wilson, как несколько семейных случаев синдрома прогрессирующей лентиккулярной дегенерации у больных циррозом печени. В 1948г. поражение печени и ЦНС впервые связали с повышенным содержанием меди в этих органах. Вклад в изучение болезни внес советский невропатолог Н. Коновалов. 1993 г. - идентифицирован ген заболевания.

Сегодня болезнь Вильсона (син. degeneration hepatolenticularis, degeneration hepaticocerebralis, degeneratio neurohepatica) определяется как наследственное заболевание (рис.1), в основе которого лежит генетический дефект метаболизма меди, приводящий к избыточному накоплению данного элемента в организме и токсическому поражению вовлеченных в процесс органов и тканей, преимущественно печени и головного мозга. Наследуется заболевание по аутосомно-рецессивному типу и встречается повсеместно с различной частотой (1:30000 – 1:100000). Гетерозиготное носительство дефектного гена достигает частоты 1: 100 и может иметь субклинические проявления в виде лабораторных нарушений обмена меди.

С пищей за сутки в организм поступает 2—5 мг меди. Она всасывается в кишечнике, поступает в печень, где связывается с церулоплазмином, циркулирует в крови, избирательно захватывается органами,

которые в ней нуждаются, а экскретируется с желчью. С желчью экскретируется до 80% всей поступившей в печень меди. В желчи медь связана с крупномолекулярными белками, которые препятствуют ее реабсорбции в тонкой кишке. Таким образом предотвращается энтерогепатическая циркуляция меди, а соотношение между ее поступлением и выделением становится практически равным. Незначительная часть меди находится в крови в ионизированной форме или связанной с альбумином и выделяется с мочой. Биологическое значение меди определяется важной функциональной ролью ферментов, в состав которых она входит. Однако избыточное ее накопление в органах приводит в токсическому повреждению клеточных мембран, разрушению лизосом, дестабилизации ядерной ДНК. В патогенезе болезни Вильсона (БВ) ведущую роль играет нарушение баланса между поступлением и экскрецией меди.

Ген болезни Вильсона (ATP7B) локализуется на 13 хромосоме. При болезни обнаруживается генетический дефект синтеза церулоплазмينا, который относится к альфа-2-глобулинам. В связи с этим у 95% больных обнаруживается уменьшение синтеза церулоплазмينا и экскреции меди с желчью, при этом увеличивается содержание в крови и тканях свободной меди, а также выделение ее с мочой. Снижение или отсутствие активности церу-

Табл. 1

Клинические варианты болезни Вильсона

Клинический вариант	Регион	Характеристика
Славянская (поздняя)	Россия, Польша, Чехия, Словакия (восточная европейская популяция)	Позднее начало с преимущественным поражением нервной системы и поздним поражением печени
Западная (ювенильная)	Франция, Германия, Англия, Италия, описания в Китае, Средней Азии	Раннее начало (10-16 лет) с ведущим поражением печени и последующим быстро прогрессирующим развитием неврологической симптоматики
Атипичная	Германия, Англия	Снижение уровня церулоплазмينا у родителей больных ГЦД

лоплазмина нарушает поступление достаточных количеств меди к ферментам тканевого дыхания, кроветворным органам; свободная медь, накапливающаяся в тканях, блокирует SH-группы многих ферментов. Следствием недостаточного использования меди является депонирование ее в печени, мозге, почках, роговице. Складывается парадоксальная ситуация: нарушение биологических процессов из-за недостаточного количества меди и накопление меди в тканях с симптоматикой интоксикации металлом. Патогенетически первичный дефект локализуется в печени, что подтверждается исчезновением симптоматики заболевания после трансплантации. Однако точная мишень токсического действия меди в клетке неизвестна.

**Нарушение обмена меди при болезни Вильсона характеризуется следующими изменениями:**

- Снижением уровня церулоплазмينا в сыворотке крови
- Снижением уровня "общей" меди в сыворотке крови
- Повышением уровня "прямой" меди в сыворотке крови
- Повышением количества меди в ткани печени, ликворе
- Повышением суточной экскреции меди с мочой

Особенностями клиники болезни Вильсона являются длительный бессимптомный период течения заболевания и выраженный полиморфизм. Отмечены различные клинические характеристики заболевания в зависимости от региона распространенности (табл.1).

Нарушение экскреции меди приводит к ее токсическому накоплению в различных органах в определенной последовательности. После рождения ребенка с дефектным геном первоначально медь накапливается в печени. У таких детей практически с рождения наблюдается периодическое повышение активности трансаминаз. Однако манифестация заболевания в виде патологии печени наблюдается только у 42 % больных. Неврологическая и психическая манифестация заболевания наблюдается в 34 и 10% соответственно. Эти варианты болезни Виль-

сона обусловлены накоплением меди в ЦНС после «насыщения» печени. У некоторых пациентов происходит перекрест печеночной манифестации БВ с неврологической или психической. У 15% больных заболевание проявляется гематологическими синдромами, прежде всего гемолитической анемией. Другими органами и системами, которые поражаются при БВ в результате накопления меди, являются почки, кожа, сердце, костно-суставная и эндокринная системы (табл.2).

Вместе с тем, наибольший удельный вес в клиническом полиморфизме болезни Вильсона приходится на «печеночную» симптоматику. Варианты поражения печени могут колебаться от бессимптомной трансаминаземии до фульминантной печеночной недостаточности на фоне цирроза печени и имеют свои клинико-лабораторные особенности :

- ✓ Частота отечно-асцитического синдрома не коррелирует с наличием и выраженностью синдрома портальной гипертензии
  - ✓ Часто-гемолитические «кризы»
  - ✓ Часто-геморрагический синдром
  - ✓ Преимущественное снижение белково-синтетической функции печени
  - ✓ Невысокие показатели активности трансаминаз
- Болезнь Вильсона должна предполагаться у каждого индивидуума в возрасте от 3 до 45 лет с патологией печени неустановленной этиологии. Алгоритм верификации болезни Вильсона включает следующие диагностические тесты:

**Алгоритм верификации болезни Вильсона**

1. Развернутый анализ крови
2. Сывороточный церулоплазмин
3. Обнаружение колец Кайзера-Флейшера (осмотр щелевой лампой)
4. Базальная 24-часовая экскреция меди в моче
5. Пробное лечение пеницилламином у детей
6. Содержание меди в паренхиме пече-

7. Печеночная биопсия (обсуждается, но специально не рекомендуется)

8. Неврологическое и радиологическое визуализирующее магниторезонансное исследование мозга (magnetic resonance imaging - MRI)

9. Генетическое исследование родственников первого уровня родства на основании анализа гаплотипа

**Критерии диагностики БВ**

Критериями диагностики БВ являются снижение уровня церулоплазмينا в сыворотке крови (<20мг/дл; избыточное содержание меди в ткани печени (>250 мг/г сухой ткани); наличие колец Кайзера-Флейшера; наличие неврологической симптоматики; экскреция меди с мочой >100 мкг/сут; увеличение уровня нецерулоплазминовой «прямой» фракции меди >10 мкг/дл. Однако трудности постановки диагноза БВ обусловлены не только асимптомным течением на протяжении десятилетий, но и вероятностью ложноположительных или ложноотрицательных результатов диагностических тестов (табл.3).

Прогноз течения заболевания можно изменить начав как можно раньше патогенетически направленное лечение. Большинство клинических проявлений обратимы. Ранняя клиническая диагностика основывается на своевременной правильной интерпретации таких неспецифических симптомов как

- повторные кровотечения из носа, кровоточивость десен либо множественные кровоподтеки;
- сосудистые «звездочки» на коже груди и спины;
- своеобразные «полоски» (белые, меняющие периодически свою окраску на красновато-синюшную) на бедрах и в подмышечных областях;
- гормональные нарушения в виде аменореи или дисменореи у девушек, гинекомастии у юношей;
- акромегалия (увеличение носа, подбородка, утолщение губ);
- снижение интеллекта и изменение психики в виде чередования дурашливости и пониженного настроения, трудностей усвоения нового материала, проблем с успеваемостью в школе.

Табл. 2

**Клинические проявления накопления меди в органах и системах**

<b>Ренальные</b> Канальцевая дисфункция, ацидоз, мочекаменная болезнь, снижение клубочковой фильтрации
<b>Ортопедические</b> Хондрокальцинозы, остеоартрозы, ювенильный полиартрит, патологические переломы костей
<b>Эндокринные</b> Первичная и вторичная аменорея, спонтанные аборты, гинекомастия, задержка полового развития, ожирение, гипопаратиреоидизм
<b>Глазные</b> Кольцо Кайзера-Флейшера, "подсолнечная" катаракта
<b>Кожные</b> Гиперпигментация, голубоватый цвет ногтей лунок, acanthosis nigricans, кожные васкулиты, acne vulgaris

Стратегии лечения БВ основаны на применении комплексонов (Д-пеницилламина и триентина), препаратов цинка, тетратиомолибдата и трансплантации печени. Вариантами лечения, которые нужно иметь в виду, но которые специально не рекомендуются являются назначение антиоксидантов и диетотерапия. Абсолютно запрещены: грибы, орехи, печень, ракообразные, моллюски, бобы, фасоль, патока. Следует ограничить: шоколад, соевые продукты, рис, репчатый лук, жареное мясо.

## Диагностическая значимость тестов

Тест	Изменения при БВ	Причины ложноположительных результатов	Причины ложноотрицательных результатов
Кольца Кайзера-Флейшера	Присутствуют	Холестаз, ассоциированный с перегрузкой печени медью: *внутрипеченочный холестаз у детей *частичная билиарная атрезия *первичный билиарный цирроз *склерозирующий холангит	Ранние стадии БВ до развития неврологической симптоматики
Концентрация меди в ткани печени	>250 мкг на 1 г сухого в-ва	Внутрипеченочный холестаз: *внутрипеченочный холестаз у детей *частичная билиарная атрезия *первичный билиарный цирроз *склерозирующий холангит Индийский детский цирроз Идиопатический токсикоз медью	Леченная БВ Недостаточное кол-во образца ткани печени
Суточная экскреция меди с мочой	>100 мкг	Хр. холестаз (ПБЦ); цирроз печени; активный гепатит; нефротический синдром; конкурентная терапия хелатирующими агентами	Леченная БВ Ранние стадии БВ
Церулоплазмин в сыворотке (скрининг-тест)	< 20 мг/дл	Состояния, связанные с низким содержанием сывороточного белка: *снижение синтеза как следствие тяжелых заболеваний печени *нефротический синдром *протеинурическая нефропатия *мальабсорбция Дети до 2-х лет Врожденная гипо- и ацерулоплазминемия Гетерозиготы по БВ	Острый гепатит Опухоли Беременность Терапия эстрогенами

Доказанными в медикаментозной терапии являются следующие факты:

- Лечение должно быть начато сразу после верификации диагноза

- Необходим тщательный лабораторный контроль за эффективностью и переносимостью терапии

- Регресс симптомов болезни развивается медленно (к 6-12 мес. лечения)

Со второй половины XX столетия и по сей день «золотым» стандартом лечения БВ остается D-пеницилламин. Механизм его действия основан на образовании хелатных соединений с медью, которые легко экскретируются почками; перевод внутриклеточной меди в нетоксичное состояние. Начальная дозировка составляет 1,5-2 г/сут (до снижения уровня свободной меди менее 1,6 мкмоль/л), поддерживающая - 750-1000 мг/сут пожизненно; рациональная «щадящая» от 250 мг/сут. Однако развитие нежелательных явлений при применении D-пеницилламина требует постоянного клинико-лабораторного контроля за лечением. Ухудшение неврологической симптоматики наблюдается в 10 - 50% случаев в начальной фазе лечения.

Серьезные побочные действия, требующие отмены лечения наблюдаются у 20 - 30% пациентов. К ним относятся ранние реакции в виде лихорадки и кожных поражений, лимфаденопатии, нейтропении и тромбоцитопении, протеинурии во время первой - третьей недели. Поздние реакции включают нефротоксичность, обычно проявляющуюся протеинурией или появлением других клеточных элементов в моче. Тяжелые проявления токсических поражений костного мозга включают тяжелую тромбоцитопению и тотальную аплазию.

Триентин является эффективным методом лечения БВ в тех случаях, когда па-

циент не переносит пеницилламин или имеются клинические основания для того, чтобы предвидеть непереносимость (различные почечные заболевания, застойная спленомегалия, вызывающая тяжелую тромбоцитопению и аутоиммунные реакции). Он может быть рекомендован в качестве эффективной инициальной терапии даже у пациентов, с декомпенсированным заболеванием печени. Редко сообщается о панцитопении.

Цинк имеет очень мало побочных эффектов. Хотя цинк в основном применяют для поддерживающей терапии, но иногда его применяют в качестве терапии первой линии у малосимптомных и асимптомных пациентов. Сообщения о расширенных исследованиях взрослых демонстрируют его хорошую эффективность. Дети с асцитом и коагулопатией эффективно лечились только цинком; относительно других вариантов имеется меньше позитивных сообщений.

#### Мониторинг лечения включает следующие обязательные исследования:

1. Медь сыворотки и церулоплазмин
  2. Биохимические пробы печени
  3. Физикальное исследование
  4. Развернутый анализ крови с дифференцированным подсчетом клеток
  5. Анализ мочи для пациентов, получающих комплексоны
  6. Повторное исследование кольца Кайзера - Флейшера у пациентов с сомнительным комплаенсом.
  7. Ежегодное исследование 24-часовой экскреции меди (у пациентов получающих лечение чаще, если нет уверенности в комплаенсе)
  8. Пожизненное лечение, до проведения трансплантации печени
- Превентивное назначение D-пеницил-

ламина позволяет полностью предотвратить соматические и неврологические проявления заболевания.

#### Случай из клинической практики

Больная А., 27 лет в ноябре 2005 года на фоне полного здоровья после психоэмоционального стресса развилось кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода. После консервативной остановки кровотечения переведена на дообследование и лечение в гастроэнтерологическое отделение РКБ им. Н.А.Семашко для установления генеза портальной гипертензии.

При обследовании в стационаре выявлены признаки гиперспленизма в виде панцитопении, умеренная гипербилирубинемия до 28,2 мкмоль/л, показатели трансаминаз крови, щелочной фосфатазы,  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы, меди в пределах нормы. Уровень ПТИ -80%. При исследовании крови методом ИФА маркеры вирусных и аутоиммунного гепатитов не обнаружены. Вирусологическое исследование крови методом ПЦР на вирусы гепатитов В,С также отрицательное. При ФГС: в нижней трети пищевода отмечаются извитые подслизистые, местами узловатые, вены синюшного цвета. По данным УЗИ ОБП: печень не увеличена, контуры волнистые, паренхима диффузно-неоднородной структуры, средней эхогенности. По периферии сосудов печени определяются зоны повышенной эхогенности (фиброзные изменения). Портальная вена 14-15мм. Селезенка увеличена, длиной 200мм. Селезеночная вена расширена, 13мм. Свободной жидкости в брюшной полости нет.

Консультация окулиста (осмотр щелевой лампой): колец Кайзера-Флейшера не обнаружено

Диагноз клинический: 10.11.2005г. Консультирована невропатологом, Дз:

Основной: Цирроз печени, криптоген- Назначен купренил 250мг в сутки с по- Гепатоцеребральная дистрофия (болезнь

ного генеза, класс В по Чайлд-Пью, выра- степенным повышением дозы до терапев- Вильсона- Коновалова), гиперкинетиче-

женная портальная гипертензия, гиперсп- тической под контролем общего анализа ский синдром.

ленизм, варикозное расширение вен пи- и тромбоцитов крови. Освидетельствова- Возобновлен прием купренила в дозе

щевода. на на II группу инвалидности. 750 мг/сут. В дальнейшем доза была уве-

Осложнения: Кровотечение из варикоз- Пациентка принимала препарат нерегу- личена до 1500 мг/сут, проведено эндо-

но-расширенных вен пищевода 10.11.05 лярно, после 2-х мес. от начала терапии скопическое лечение варикозного расши-

При выписке направлена на исследова- самостоятельно прекратила его прием. рения вен пищевода для профилактики

ние церулоплазмина крови в лаборато- В мае 2006г. развился тремор рук, в ав- рецидива кровотечения.

рию др. Редгера густе- повторное крововечение из вари- Ноябрь 2008г.-состояние стабильное,

Ан.крови на церулоплазмин крови: козно расширенных вен пищевода. тремор рук значительно уменьшился, по-

12,5 (диапазон нормы 22 – 58мг/дл ) После остановки кровотечения переве- казатели «печеночных» проб в пределах

Консультирована повторно, верифици- дена в гастроэнтерологическое отд. КРУ референтных значений, уменьшились

рован диагноз: «КБ им.Семашко». проявления гиперспленизма. Пациентка

Болезнь Вильсона на стадии цирроза При обследовании: Нв-90 г/л, эр.-3,04 х стабильно принимает купренил

печени с выраженной портальной гипер- 1012/л, лейкоц.-2,2 x 10<sup>9</sup>/л, тром.-110 x 10<sup>9</sup>/ 1500мг/сут.

тензией, осложнившейся кровотечением л. ФГС, УЗИ ОБП – без патологической динамики.

#### Хвороба Вільсона. Значення ранньої діагностики.

*Т.А. Цапяк*

У статті представлений сучасний погляд на проблему спадкового порушення обміну міді з його токсичним впливом та ураженням внутрішніх органів, головного мозку. Описані клінічні прояви і алгоритм проведення діагностичних тестів, стратегії лікування і його моніторинг.

#### Wilson's disease. The importance of early diagnostics.

*T.A. Tsapyak*

The modern view at a problem of hereditary infringement of an exchange of copper with its toxic defeat of internal organs and brain is presented in the article. Clinical displays and algorithm of carrying out of trouble-shooting tests, strategy of treatment and its monitoring are described