



Болезнь Вильсона: обзор клинических рекомендаций, литературных данных и собственное наблюдение

Лузина Е. В.¹, Емельянова О. Н.¹, Щербак В. А.¹, Федорова Л. В.², Боровик Н. Н.³

¹ ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия Минздрава России, г. Чита, улица Горького, 39а, Россия

² ГУЗ Краевая клиническая больница, г. Чита, 672038, улица Коханского, 7, Россия

³ ГУЗ Краевая детская клиническая больница, г. Чита, 627027, улица Новобульварная, 20, Россия

Для цитирования: Лузина Е. В., Емельянова О. Н., Щербак В. А., Федорова Л. В., Боровик Н. Н. Болезнь Вильсона: обзор клинических рекомендаций, литературных данных и собственное наблюдение. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;203(7): 239–245. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-203-7-239-245

✉ Для переписки:

Лузина

Елена

Владимировна

el.luz@list.ru

Лузина Елена Владимировна, к.м.н., доцент кафедры терапии факультета дополнительного профессионального образования; председатель Забайкальского научного общества гастроэнтерологов

Емельянова Ольга Николаевна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии лечебного и стоматологического факультетов

Щербак Владимир Александрович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой

Федорова Лариса Викторовна, главный внештатный гастроэнтеролог Министерства Здравоохранения Забайкальского края, заведующая отделением гастроэнтерологии

Боровик Наталья Николаевна, заведующая отделением гастроэнтерологии

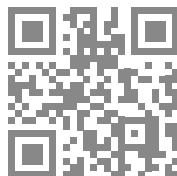
Резюме

Болезнь Вильсона (гепатоцеребральная дистрофия) является довольно редким наследственным заболеванием, которое обусловлено нарушением метаболизма меди с поражением многих органов, но преимущественно печени и нервной системы. Интерес к проблеме не утихает, т.к. диагностика и ведение пациентов представляет определенные трудности. В статье освещены данные литературы, клинические рекомендации при обсуждении собственного клинического наблюдения двух пациентов (брата и сестры), у которых заболевание было диагностировано в детском возрасте. Представлены клинические данные, динамика лабораторных показателей в течение 15 лет наблюдения на фоне адекватной хелирующей терапии D-пенициламином и сульфатом цинка, а также при прерывании лечения. Подчеркивается необходимость соблюдения пожизненного режима терапии, т.к. именно такая тактика демонстрирует эффективность в улучшении прогноза заболевания.

Ключевые слова: болезнь Вильсона, генетические особенности, географические различия, приверженность терапии

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: UUOXEV



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-203-7-239-245>

Wilson's disease: a review of clinical guidelines, literature and a case report

E. V. Luzina¹, O. N. Yemelyanova¹, V. A. Shcherbak¹, L. V. Fyodorova², N. N. Borovik³

¹ Chita State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia, build.39a, Gorky Str., Chita, 672000, Russia

² Chita Regional Clinical Hospital, 7, Kokhansky Str., Chita, 672038, Russia

³ Chita Regional Children's Clinical Hospital, build.20, Novobul'varnaya Str., Chita, 672027, Russia

For citation: Luzina E. V., Yemelyanova O. N., Shcherbak V. A., Fyodorova L. V., Borovik N. N. Wilson's disease: a review of clinical guidelines, literature and a case report. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;203(7): 239–245. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-203-7-239-245

✉ **Corresponding author:**

Elena V. Luzina
el.luz@list.ru

Elena V. Luzina, MD, PhD, associate Professor of Therapeutic Department of Postgraduate training; Chairman of the Trans-Baikal scientific society of gastroenterologists; ORCID: 0000-0002-8282-3056, SPIN: 6748-9361

Olga N. Yemelyanova, MD, associate Professor of the Department of Pediatrics of Faculty of Medicine; ORCID: 0000-0002-3353-5824

Vladimir A. Shcherbak, PhD, Head of Pediatric Department of Postgraduate training; ORCID: 0000-0002-2032-7612, Researcher ID: K-4626-2017, Scopus Author ID: 56175430800

Larisa V. Fyodorova, chief off-staff gastroenterologist of the Ministry of Health of the Trans-Baikal region, head of the Department of gastroenterology; ORCID: 0000-0003-2975-0617

Natalia N. Borovik, head of the Department of gastroenterology; ORCID: 0000-0002-4051-2081

Summary

Wilson's disease (hepatocerebral dystrophy) is a rare hereditary disease that is caused by impaired copper metabolism affecting many organs, but mainly the liver and nervous system. Interest in the problem does not subside, because diagnosis and management of patients presents certain difficulties. The article highlights the literature data, clinical recommendations when discussing their own clinical observation of two patients (brother and sister) in whom the disease was diagnosed in childhood. Presented are clinical data, dynamics of laboratory parameters during 15 years of follow-up against the background of adequate chelation therapy with D-penicillamine and zinc sulfate, as well as during interruption of treatment. The necessity of adherence to a lifelong regimen of therapy is emphasized, since it is this tactic that demonstrates effectiveness in improving the prognosis of the disease.

Keywords: Wilson's disease, genetic features, geographic differences, adherence to therapy

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

Болезнь Вильсона (гепатоцеребральная 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 [1]. История изучения заболевания насчитывает более 100 лет. В 1912 г. Samuel Alexander Kinnier Wilson подробно описал клиническую и патологоанатомическую картину болезни с дебютом в молодом возрасте у 12 пациентов. Затем последовало открытие нарушений метаболизма меди как причины болезни Вильсона (БВ) и аутосомно-рецессивного наследования. В 1956 году D-пеницилламин стал первым пероральным препаратом для лечения заболевания. В 1993 году обнаружен мутантный ген, детерминирующий развитие данной патологии [2]. Этот ген АТР7В локализуется на длинном плече 13 хромосомы (13q14.3-q21.1), экспрессируется, в основном, в печени и кодирует

медь-транспортирующую АТФ-азу. Снижение функции фермента приводит к уменьшению гепатобилиарной экскреции меди и нарушению встраивания меди в церулоплазмин, в результате чего циркулирует апоцерулоплазмин (ненагруженный медью), срок полувыведения которого сокращается вдвое, что и объясняет гипоцерулоплазминемия. Медь накапливается в различных органах и тканях, преимущественно в печени, головном мозге, роговице глаза, почках, обеспечивая полиморфизм клинических проявлений [1, 3].

В России учение о БВ связано с именем Н. В. Коновалова, который подробно описал характерные изменения со стороны мозга [4].

В настоящее время выделяют четыре клинко-патоморфологические формы болезни: бессимптомную (около 10% случаев), абдоминальную (печёночную) (около 40% случаев), церебральную (неврологическую) (около 40–50% случаев) и смешанную [1].

Диагностика БВ представляет довольно сложную задачу, т.к. клинические проявления очень разнообразны. Характерны изменения показателей обмена меди. Регистрируется низкое количество сывороточного церулоплазмينا. Общее содержание меди в крови уменьшается пропорционально снижению содержания этого белка. Нормальные или повышенные уровни меди в сыворотке крови при снижении уровня церулоплазмينا указывают на увеличение концентрации микроэлемента, который не связан с церулоплазмином в крови. У большинства пациентов, имеющих симптомы болезни, 24-часовая экскреция меди с мочой обычно составляет более 100 мкг/24 часа (1,64 мкмоль/24 часа), и это является важным диагностическим критерием у взрослых. У детей для диагностики БВ используется пороговый показатель экскреции меди с мочой, превышающий 40 мкг/24 часа (0,64 мкмоль/24 часа) [5]. Диагноз подтверждается молекулярно-генетическим тестированием. В 2001 году на 8-м Международном совещании по БВ, состоявшемся в Лейпциге (Германия), была разработана система оценки диагностики БВ [6]. Эта система обеспечивает превосходную диагностическую точность и была включена в руководство по клинической практике Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) [3]. «Лейпцигская шкала» также отражена в Российских рекомендациях по

диагностике и лечению БВ в 2021 г. [1]. Диагноз БВ устанавливается, когда общий балл по этой шкале достигает 4 или более.

Однако разнообразие клинических проявлений БВ затрудняет дифференциальную диагностику от других заболеваний. В литературе с определенной периодичностью появляются публикации, где приводятся описания многообразных симптомов и вариантов течения болезни. Иркутские исследователи в 2011 г. описали случай поздней диагностики БВ у молодого человека 21 года при наличии уже сформированного цирроза печени и выраженных неврологических проявлений [7]. В 2012 г. в журнале «Нервные болезни» имеется клиническое описание БВ с дебютом неврологической формы после 45 лет [8]. В 2021 г. представлено наблюдение БВ у пациентки 17 лет, погибшей от острой печеночной недостаточности [9]. В 2016 г. опубликовано семейное наблюдение БВ у двух сестер с разными клиническими вариантами течения заболевания: тяжелая абдоминальная форма у младшей сестры и преимущественно неврологическая форма у старшей [10]. Эти случаи демонстрируют вариативность клинической картины, сложности диагностики и ведения таких больных.

Приводим собственное клиническое наблюдение семейной формы БВ у двух пациентов в течение 15 лет.

Описание клинического случая

Пациент В. впервые обследован в 2005 году в возрасте 9 лет. Ребенок предъявлял жалобы на слабость и быструю утомляемость, периодические боли в эпигастриальной области после приема пищи, метеоризм. Обнаружено увеличение размеров печени (по Курлову 13,5х9,5х10 см). В биохимическом анализе крови отмечалось повышение АЛТ до 296 ед/л, АСТ до 175 ед/л. Определялись антитела (АТ) к цитомегаловирусу IgM (–), IgG (+). Диагностирован вирусный гепатит неуточненной этиологии, легкой степени. Цитомегаловирусная инфекция, хроническое течение, период ремиссии. Однако несмотря на успешное лечение цитомегаловирусной инфекции, в течение двух лет сохранялись повышенные цифры трансаминаз (АЛТ – 100,2 ед/л, АСТ – 82,4 ед/л). Через 2 года в возрасте 11 лет при обследовании в общих анализах крови и мочи изменений не зарегистрировано. Абдоминальное УЗИ обнаружило обеднение сосудистого рисунка печени, уплотнение мелких сосудов, повышение эхоплотности печени и селезенки, застой желчи. Эхоангиографическое исследование сосудов портальной системы признаков портальной гипертензии не выявило. При неврологическом исследовании на электроэнцефалографии (ЭЭГ) зарегистрированы общемозговые легкие ирритативные изменения, очаг эпилептоподобной активности по затылочным отведениям, без вторичной генерализации. Офтальмологом кольца Кайзера-Флейшера не обнаружены. Неврологом установлен синдром вегетативной дисфункции. Несмотря на отсутствие характерных признаков со стороны нервной системы и глаз проведено исследование обмена меди, которое показало снижение

уровня церулоплазмينا на 25%, меди в крови – почти на 30% от нижней границы нормы, повышение меди в суточной моче до 1,58 мкмоль/24 часа при рекомендуемом пороговом значении для детей 0,64 мкмоль/24 часа (Табл. 1).

Из анамнеза: ребенок родился в срок, масса при рождении 3000 г, длина тела 50 см. Оценен по шкале Апгар в 7–8 баллов. Находился на грудном вскармливании до 18 месяцев. Физическое, нервно-психическое развитие соответствовало возрасту. Из перенесенных заболеваний в детстве: ОРВИ до 5 раз в год, фолликулярная ангина, дизентерия Зонне, ветряная оспа. Наследственность не отягощена. Родители здоровы. Дедушка по линии отца по происхождению был китаец.

В связи с подозрением на БВ был активно обследован второй ребенок в семье. На тот период времени девочке было 9 лет. Ребенок от 2 нормально протекавшей беременности, роды в срок, вес при рождении 2897 г, рост – 49 см. Находилась на грудном вскармливании до 2 месяцев. Нервно-психическое развитие соответствовало возрасту.

Самочувствие девочки не страдало, жалоб не предъявляла. При осмотре кожные покровы бледные, желтушность склер, на передней поверхности живота в зоне эпигастрия выражена венозная сеть. Аускультативно дыхание везикулярное. Тоны сердца ритмичные с ЧСС – 68 в минуту. Язык обложен белым налетом, живот мягкий. Печень выступала из-под края реберной дуги на 2 см. Селезенка не пальпировалась.

При обследовании в общих анализах крови и мочи без изменений. Зарегистрировано

Таблица 1.
Динамика показателей обмена меди в течение 15 лет наблюдения у пациента В.

Table 1
Dynamics of copper metabolism indicators for 15 years observations in patient B.

Показатель	Референтные значения	2007 г. (11 лет)	2014 г. (18 лет)	2021 г. (24 года)	2022 г. (25 лет)	
Медь сыворотки крови, мкмоль/л	11–22	7,88	3,02	0,6	1,69	Blood serum copper, μmol/l
Медь в суточной моче, мкмоль/24 часа	<1,64 (<0,64 у детей / in children) [5]	1,58	3,12	7,12	1,82	Copper in daily urine, μmol/24 hours
Церулоплазмин, мкмоль/л	1,52–3,31	1,14	4,87	0,01	0,22	Ceruloplasmin, μmol/l
	Reference values	2007 (11 years)	2014 (18 years)	2021 (24 years)	2022 (25 years)	Indicator

увеличение АЛТ до 174 ед/л., АСТ до 92,3 ед/л. При абдоминальном УЗИ выявлена деформация желчного пузыря, умеренное увеличение печени, повышение плотности ее паренхимы, тенденция к увеличению селезенки. При эхоангиографии признаков портальной гипертензии обнаружено не было. ЭЭГ и ЭХОЭГ без патологии. Офтальмологом кольцо Кайзера-Флейшера не обнаружено. Неврологом диагностирован синдром вегетативной дисфункции. При исследовании показателей обмена меди уровень микроэлемента в сыворотке крови составил 6,2 мкмоль/л, в суточной моче – 1,97 мкмоль/24 часа, церулоплазмин сыворотки крови – 0,66 мкмоль/л.

Обоим детям проведено генетическое тестирование, которое выявило гетерозиготное носительство мутации H1069Q (His1069Gln) в 14 экзоне гена АТР7В.

Диагностирована болезнь Вильсона, абдоминальная форма. Рекомендована диета с ограничением продуктов, содержащих медь. Начато лечение D-пеницилламином 250 мг в сутки и сульфатом цинка 10 мг в сутки.

На фоне лечения состояние обоих детей значительно улучшилось, нормализовались показатели ферментов печени. Дополнительно дети получали пиридоксин, курсы метаболической терапии, препараты уродезоксихолевой кислоты. Через год после начала терапии родители самостоятельно стали пропускать прием D-пенициллама, рекомендации выполняли не полностью. Заболевание стало прогрессировать. Проведена беседа с матерью о тяжести состояния детей, необходимости пожизненной терапии. Доза D-пенициллама увеличена до 375 мг в сутки. Родители возобновили лечение в полном объеме. Состояние улучшилось. При неоднократных обследованиях кольцо Кайзера-Флейшера не выявлялось, неврологических проявлений не было.

Пациент В. в 18-летнем возрасте на фоне хорошего самочувствия прекратил прием D-пенициллама и постепенно стали появляться неврологические симптомы в виде нарушения речи, походки, тремора конечностей. По ЭЭГ были выявлены признаки дисфункции диэнцефально-стволовых структур мозга. Однако колец Кайзера-Флейшера на роговице глаз не находили. Ферменты печени регистрировались на нормальных значениях: общий билирубин – 4,0 мкмоль/л, АСТ – 33 ед/л, АЛТ – 30 ед/л, щелочная фосфатаза (ЩФ) – 94 ед/л, ГГТП – 44 ед/л. Вместе с тем, при ультразвуковом исследовании обнаружено увеличение площади селезенки до 57 см². Регистрировались

низкие цифры меди и церулоплазмينا в сыворотке крови (Табл. 1). В дальнейшем лечился нерегулярно. Неврологическая симптоматика нарастала. В возрасте 24 лет при МРТ головного мозга диагностирован экстрапонтитный миелолиз. Регистрировались умеренно повышенные цифры печеночных ферментов: билирубин общий – 11,7 мкмоль/л, прямой – 2,0 мкмоль/л, АСТ – 51,1 ед/л, АЛТ – 58,0 ед/л, ЩФ – 86,33 ед/л, ГГТП – 160,89 ед/л. Изменения показателей обмена меди усугубились: медь в крови снизилась до 0,6 мкмоль/л, церулоплазмин – до 0,01 мкмоль/л, повысилась экскреция меди с мочой (Табл. 1). Отмечено увеличение площади селезенки до 74 см², расширение воротной вены до 17 мм при УЗИ. Эластометрия печени показала изменения эластичности печеночной ткани, соответствующие стадии фиброза F4 по METAVIR. Впервые обнаружены кольца Кайзера-Флейшера. Однако за все время наблюдения печеночная недостаточность не нарастала: уровень белка в сыворотке крови регистрировался на цифрах 64–67 г/л, альбумина – 37,5–39,8 г/л, МНО – 1,05–1,12. Анемии не было (гемоглобин 140 г/л), количество тромбоцитов 138х10⁹/л. Возобновлен прием D-пенициллама в дозе 1000 мг в сутки, сульфата цинка 150 мг в сутки. На фоне лечения отмечено улучшение неврологической симптоматики, уменьшение активности печеночных ферментов (АСТ – 28,0 ед/л, АЛТ – 47,0 ед/л, ГГТП – 157,85 ед/л, ЩФ – 56,8 ед/л). При контрольном обследовании через год в январе 2022 г. отмечается улучшение неврологических симптомов (улучшилась речь, уменьшился тремор), печеночные ферменты остаются на прежнем уровне (АЛТ – 44,2 ед/л, АСТ – 33,3 ед/л, ГГТП – 95,68 ед/л, ЩФ – 46,53 ед/л), количество церулоплазмينا и меди в крови несколько повысилось (Табл. 1). Однако появились выраженные кожные изменения в виде плоского лишая, вульгарной угревой сыпи, буллезной стрептодермии в области спины, на лице.

Его сестра наблюдалась менее интенсивно в связи с более благоприятным течением болезни, т.к. лечение практически не прерывала. В настоящее время ей 23 года. Неврологическая симптоматика у ней такая же, как у брата. Имеет место дрожательная форма болезни. При МРТ регистрируется гиперинтенсивный сигнал на T2-изображениях и изоинтенсивный – на T1-изображениях в области задних структур головного мозга с переходом на ножки мозга. Печеночные ферменты повышены умеренно (АСТ – 44,7 ед/л, АЛТ – 52,0 ед/л, ГГТП – 80,57 ед/л, ЩФ – 90,49 ед/л, билирубин общий – 11,7 мкмоль/л; прямой – 2,0 мкмоль/л). Эластометрия печени

соответствует стадии фиброза F3–4 по METAVIR. Показатели обмена меди: количество микроэлемента в крови – 4,9 мкмоль/л, в суточной моче – 0,74 мкмоль/л, уровень церулоплазмينا – 0,65 мкмоль/л.

Обсуждение

БВ считается редким заболеванием. Мировая распространенность оценивается как 1:30000. Самая высокая заболеваемость в мире регистрируется в Коста-Рике (4,9 на 100000 жителей) и на Сардинии (1:10000–1:7000) [11]. Еще одной страной с высоким числом больных считают Индию. Среди расстройств гепатобилиарного тракта в Северной Индии БВ составляет 7,6% [12]. Связывают данный факт с относительной изоляцией людей на островах и с высокими показателями смешанных браков. Более высокая распространенность заболевания имеет место в странах Восточной Азии, чем в западных странах. Скрининговые исследования, проведенные в Южной Корее и Японии, показывают относительно более высокую частоту болезни (1 из 3667 и 2 из 2789 соответственно) у детей на основе концентраций церулоплазмينا в сыворотке крови [5]. В России в 2014–2015 году было зарегистрировано всего 572–602 пациентов с БВ, что составило 0,39–0,41 на 100000 населения. Из них детей 16,9%. Предполагается, что реальная распространенность является более высокой [1].

Наибольший риск заболевания наблюдается у братьев и сестер, т.к. гепатоцеребральная дистрофия наследуется аутосомно-рецессивным путем, риск наличия генетического дефекта составляет 25%. Представленное клиническое наблюдение демонстрирует наличие мутантного гена сразу у двух детей в одной семье. Определенную роль могло сыграть китайское происхождение деда, однако сведений о наличии заболевания у него мы не имеем. Считается, что распространенность заболевания в Китае выше, чем в западных странах. При обследовании 153370 человек в трех округах провинции Аньхой показатель распространенности составил 5,87 на 100000. Опираясь на анализ гаплотипов 660 китайцев Гонконга заболеваемость оценена как 1:5400 [13]. Однако было показано, что генетические мутации в гене АТР7В, ответственном за формирование БВ, сильно различаются в разных географических регионах. Точечная мутация Н1069Q в экзоне 14, вызывающая замену гистидина глутаминовой кислотой в N-домене АТР7В, является одной из наиболее распространенных мутаций у пациентов с БВ из европейских стран. Хотя бы один аллель Н1069Q имеют 50–80% пациентов из центральной, восточной и северной Европы, 38% – из Северной Америки. Наиболее распространенной мутацией в странах Восточной Азии с частотой аллелей 13–49% является R778L в экзоне 8. Мутации R778L, P992L и T935M встречаются более чем у 70% пациентов в китайской популяции [5].

Забайкальский край является пограничным регионом с Китайской народной республикой, и можно было предположить особенности генетических мутаций, однако у пациента В. и его сестры

Обоим пациентам выставлен диагноз: Болезнь Вильсона, смешанная форма. Дрожательная форма поражения нервной системы. Цирроз печени, класс А по Чайлд-Пью.

была обнаружена мутация Н1069Q (His1069Gln) в 14 экзоне гена АТР7В, наиболее характерная для европейцев. В России среди пациентов с подтвержденным диагнозом БВ доля больных с вариантом Н1069Q в гетерозиготном состоянии составляет 50%, а доля гомозигот с этим вариантом – 26,3% [14]. Корреляции между генотипами и фенотипами распространенных мутаций АТР7В четко не установлены. Вместе с тем, имеются сообщения о том, что гомозиготная мутация R778L коррелирует с ранним началом болезни с печеночной недостаточностью и более низкой концентрацией церулоплазмينا. Мутации Н1069Q, характерные для европейской популяции, связывают с преимущественно неврологическими проявлениями болезни во втором или третьем десятилетии жизни [13]. До полового созревания преобладают желудочно-кишечные симптомы с признаками печеночной или гемолитической недостаточности [15].

В представленном наблюдении у обоих пациентов болезнь манифестировала в возрасте 9 лет с печеночных проявлений. Поражение печени является первым клиническим симптомом у 40–60% пациентов. Спектр патологии печени весьма variabelen: от бессимптомного течения до тяжелого цирроза с осложнениями портальной гипертензии и даже острой печеночной недостаточности. При отсутствии установленной корреляции между генотипом и фенотипом, симптомы и тяжесть заболевания варьируют как у разных пациентов, так и в одной семье. Возраст и пол могут оказывать модифицирующее действие, поскольку у женщин чаще наблюдается острая печеночная недостаточность, а у взрослых пациентов вероятность цирроза печени выше, чем у детей [2]. В представленном клиническом наблюдении тяжесть поражения печени была более выраженной у брата.

К 17 годам у него присоединились неврологические симптомы. Наиболее распространенные проявления со стороны нервной системы включают тремор, дистонию, дизартрию, паркинсонизм, хорею и атетоз. Неврологические симптомы могут быть очень слабыми и сохраняться в течение многих лет. Вместе с тем, их возникновение и прогрессирование может быть быстрым, приводя к полной инвалидности в течение нескольких месяцев. Тремор является одним из характерных признаков гепатоцеребральной дистрофии. Н. В. Коноваловым было выделено 5 форм заболевания, четыре из которых связаны с поражением нервной системы: ригидно-аритмогиперкинетическая (ранняя) форма, дрожательно-ригидная, дрожательная и экстрапирамидно-корковая форма [4].

У брата и сестры В. диагностирована дрожательная форма, которая характеризуется резким преобладанием дрожания, медленным течением

(10–15 лет и больше), развитием амимии, медленной монотонной речью. Ригидность появляется лишь в конце болезни.

В возрасте 24 лет у пациента В. при офтальмологическом исследовании стали определяться кольца Кайзера-Флейшера по периферии роговицы.

Этот феномен встречается почти у 100% пациентов с неврологическими проявлениями, у 40–50% пациентов с печеночной формой болезни и у 20–30% пациентов с бессимптомным течением. У детей с печеночными проявлениями болезни изменения на роговице глаза обычно не визуализируются [3].

У сестры В. в возрасте 23 лет офтальмологическое исследование так и не обнаружило колец Кайзера-Флейшера, что может свидетельствовать о более благоприятном течении болезни.

Прогрессированию гепатоцеребральной дистрофии у старшего брата могло способствовать несоблюдение режима терапии, которое было спровоцировано еще родителями, а в дальнейшем и самим пациентом на длительный срок.

Лечение БВ должно начинаться немедленно после установления диагноза и продолжаться всю жизнь. Текущие руководства европейской ассоциации по изучению болезней печени (EASL) и Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (AASLD) [16] рекомендуют использовать хелаторы в качестве начального лечения. D-пеницилламин является одним из наиболее эффективных препаратов и широко используется во всем мире. D-пеницилламин может образовывать комплексы со свободной медью через сульфгидрильные группы и выводить их с мочой. Цинк обычно зарезервирован для поддерживающего лечения, хотя он также используется в качестве терапии первой линии, чаще всего для бессимптомных или предсимптомных пациентов [3, 16, 17]. На фоне лечения D-пеницилламином симптомы заболевания печени улучшаются в течение нескольких месяцев, неврологические проявления уменьшаются медленнее. Вместе с тем, аномалии МРТ головного мозга могут полностью регрессировать после эффективной терапии [5]. Во время лечения D-пеницилламином рекомендуют контролировать 24-часовую экскрецию меди с мочой.

Заключение

Ведение пациентов с БВ имеет определенные трудности. Помимо наиболее распространенных поражений печени и головного мозга, изменения могут затрагивать практически любую систему организма, включая глаза, опорно-двигательный аппарат, эндокринную, гематологическую, иммунологическую систему, кожу и даже сердце. БВ является мультисистемным расстройством, и возможность наличия заболевания следует учитывать при патологии внутренних органов, при которых традиционное лечение неэффективно. В клинических рекомендациях по диагностике и лечению БВ, разработанных шестью Российскими профессиональными сообществами и утвержденных в 2021 году, рекомендуется участие в диагностике и ведении пациентов с БВ мультидисциплинарной

Как правило, этот показатель быстро увеличивается после приема препарата и может достигать 16 мкмоль/24 часа или выше, а затем со временем уменьшаться. Экскреция меди с мочой во время поддерживающей терапии обычно составляет 3–8 мкмоль/24 часа. Снижение уровня микроэлемента менее 3 мкмоль/24 часа, может свидетельствовать о чрезмерном лечении или несоблюдении пациентами режима терапии, в том числе из-за нежелательных явлений [5]. Распространенные побочные лекарственные реакции включают лихорадку, нейтропению, тромбоцитопению, протеинурию и лимфаденопатию. Поздние реакции, такие как нефротоксичность, волчаночный синдром, полимиозит и потеря вкуса, встречаются редко [3]. Часто развиваются изменения со стороны кожи в виде пузырчатки, пузырчаткоидных поражений, афтозного стоматита. Дозозависимыми реакциями являются серпигиозный эластоз, плоский лишай, прогериоподобные изменения [18]. На фоне лечения D-пеницилламином на ранних этапах может быть парадоксальное ухудшение неврологических симптомов [5, 18]. В исследовании W. Maselbas et al. показано, что до 45% пациентов с гепатоцеребральной дистрофией, получающих современные методы лечения, имеют плохую или проблематичную долгосрочную приверженность [19].

У пациента В. появились кожные изменения, которые можно расценить, как побочную лекарственную реакцию на прием D-пеницилламина. Однако подобные нежелательные явления не требуют отмены препарата. Прекращение терапии может привести к серьезным последствиям, включая смерть в течение короткого времени [11]. Несоблюдение пожизненного лечения является независимым фактором вероятности развития и прогрессирования симптомов, влияет на выживаемость. Отношение шансов (ОШ) составляет 24,0 (95% ДИ: 6,0–99,0) [20]. Представленное наблюдение как раз демонстрирует ухудшение течения болезни, ее неуклонное прогрессирование с присоединением неврологических симптомов и формированием цирроза печени у молодого пациента после прерывания приема D-пеницилламина еще в детском и юношеском возрасте.

команды специалистов ввиду того, что заболевание характеризуется поражением многих органов и систем, требует комплексной терапии, что диктует необходимость совместного ведения пациента специалистами разных профилей [1]. Всестороннее понимание БВ является основой для ранней диагностики и успешного лечения. Использование в лечении хелаторов меди и солей цинка изменило фатальный характер болезни. Терапия этими препаратами должна проводиться пожизненно, т.к. именно такая тактика демонстрирует эффективность в улучшении печеночных проявлений, оказывает ограниченное влияние на неврологические симптомы и абсолютно необходима для улучшения прогноза. Однако режим лечения соблюдается не всегда, поэтому приверженность

терапии у пациентов с БВ со всеми формами проявления заболевания рекомендуется тщательно контролировать и подбирать индивидуальную схему с учетом клинических особенностей, эффективности и развития нежелательных явлений [3, 16]. При неэффективности медикаментозной терапии рассматривается возможность трансплантации

печени, как спасательного метода. Несмотря на более высокие показатели смертности у пациентов с БВ (на 5–6,1% выше, чем у здоровых людей) [2], в целом перспективы для этих больных довольно хорошие, поскольку в наше время существует достаточно возможностей для ранней диагностики заболевания и успешного лечения.

Литература | References

1. Narusheniya obmena medi (bolezni' Vil'sona). Klinicheskie rekomendacii [Disorders of copper metabolism (Wilson's disease. Clinical guidelines)]. (in Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/376_2/ (accessed 21 January 2022)
Нарушения обмена меди (болезнь Вильсона). Клинические рекомендации. Доступно на: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/376_2/ Доступ 21.01.2022
2. Członkowska A., Litwin T., Dusek P., et al. Wilson disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):21. Published 2018 Sep 6. doi:10.1038/s41572-018-0018-3
3. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *Journal of Hepatology*. 2012; 56(3): 671–685. doi:10.1016/j.jhep.2011.11.007.
4. Konovalov N. V. Gepatolentikuljarnaya distrofiya [Hepatolenticular dystrophy]. Moscow, Medgiz Publ., 1960. 556 p. (in Russ.).
Коновалов Н. В. Гепатолентикулярная дистрофия. М.: Медгиз; 1960. 556 с.
5. Yuan X-Z., Yang R-M., Wang X-P. Management Perspective of Wilson's Disease: Early Diagnosis and Individualized Therapy. *Curr Neuropharmacol*. 2021; 19(4): 465–485. doi:10.2174/1570159X18666200429233517
6. Ferenci P., Caca K., Loudianos G., et al. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. *Liver Int*. 2003;23(3):139–42. doi:10.1034/j.1600-0676.2003.00824.x
7. Kozlova N.M., Gvak K. V., Gadzhibalayeva L. S. Wilson's disease. *Sibirskij medicinskij žurnal*. 2011; 5: 125–129. (in Russ.)
Козлова Н. М., Гвак К. В., Гаджибалаева Л. Ш. Болезнь Вильсона-Коновалова. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2011; 5: 125–129.
8. Poleshchuk V.V., Fedotova E. Yu., Ivanova-Smolenskaya I. A. Sluchaj hepatolentikuljarnoj degeneracii s debyutom nevrologicheskoy formy posle 45 let [A case of hepatolenticular degeneration with the onset of a neurological form after 45 years]. *Nervnye bolezni – Nervous diseases*. 2012; 2: 40–44. (in Russ.)
Полещук В. В., Федотова Е. Ю., Иванова-Смоленская И. А. Случай гепатолентикулярной дегенерации с дебютом неврологической формы после 45 лет. *Нервные болезни*. 2012; 2: 40–44.
9. Khlynova O.V., Stepina E. A., Vorobyeva N. N., et al. "Wilson's crisis" in a 17-year-old patient. *Farmateka*. 2021; 2: 110–114. (in Russ.) doi: 10.18565/pharmateca.2021.2.110–114
Хлынова О. В., Степина Е. А., Воробьева Н. Н. и др. «Вильсоновский криз» у 17-летней пациентки. *Фарматека*. 2021; 2: 110–114. doi: 10.18565/pharmateca.2021.2.110–114
10. Ignatova T.M., Solov'eva O.V., Arion E. A., Balashova M.S., Rozina T.P. Wilson – Konovalov's disease in two sisters: differences in the clinical picture and successful therapy. *Klin. med*. 2016; 94 (1): 70–73. (in Russ.) doi:10.18821/0023-2149-2016-94-1-70-73
Игнатова Т. М., Соловьева О. В., Арион Е. А. и др. Болезнь Вильсона-Коновалова у двух сестер: различия клинического течения болезни, успешная терапия. *Клиническая медицина*. 2016; 94 (1): 70–73. doi:10.18821/0023-2149-2016-94-1-70-73
11. Kasztelan-Szczerbina B., Cichoz-Lach H. Wilson's Disease: An Update on the Diagnostic Workup and Management. *J Clin Med*. 2021; 10(21): 5097. doi:10.3390/jcm10215097
12. Kumar N., Prashant L. K., Goyal V. Wilson's Disease Update: An Indian Perspective. *Ann Indian Acad Neurol*. 2021; 24(5): 652–663. doi:10.4103/aian.AIAN_171_21
13. Xie J-J., Wu Z-Y. Wilson's Disease in China. *Neurosci Bull*. 2017; 33(3): 323–330. doi:10.1007/s12264-017-0107-4
14. Baiazutdinova G.M., Shchagina O. A., Poliakov A. V. The study of common mutation p.H1069Q in ATP7B gene in Russian WD-patients. *Medical Genetics*. 2018; 17(4): 25–30. (in Russ.) doi:10.25557/2073-7998.2018.04.25-30
Баязутдинова Г. М., Щагина О. А., Поляков А. В. Мутация с. 3207C>А гена АТР7В – наиболее частая причина гепатолентикулярной дегенерации в России: частота и причина распространения. *Медицинская генетика*. 2018;17(4):25–30. doi:10.25557/2073-7998.2018.04.25-30
15. Hermann W. Classification and differential diagnosis of Wilson's disease. *Ann Transl Med*. 2019; 7(Suppl 2): S63. doi: 10.21037/atm.2019.02.07
16. Roberts E.A., Schilsky M. L. Diagnosis and treatment of Wilson disease: An update. *Hepatology*. 2008; 47: 2089–2111.
17. Golovanova E.V., Lazebnik L. B., Konev Y. V., Shaposhnikova N. A. [Wilson's disease (hepatolenticular degeneration, dystrophia hepatocerebralis) diagnosis, treatment and dispensary observation. Guidelines were approved by the XV Gastroenterological Scientific Society of Russia in 2015]. *Eksp Klin Gastroenterol*. 2015;(7):108–111. (in Russ.)
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; 119(7): 108–111.
18. Lucena-Valera A., Perez-Palacios D., Muñoz-Hernandez R., et al. Wilson's disease: Revisiting an old friend. *World J Hepatol*. 2021; 13(6): 634–649. doi:10.4254/wjh.v13.i6.634
19. Maselbas W., Chabik G., Członkowska A. Persistence with treatment in patients with Wilson disease. *Neurol Neurochir Pol*. 2010;44(3):260–3. doi:10.1016/s0028-3843(14)60040-2
20. Dzieżyc K., Karliński M., Litwin T., Członkowska A. Compliant treatment with anti-copper agents prevents clinically overt Wilson's disease in pre-symptomatic patients. *Eur J Neurol*. 2014;21(2):332–7. doi:10.1111/ene.12320