



## Болезнь Вильсона: современные и потенциально новые терапевтические стратегии

Айтбаев К. А.<sup>1</sup>, Муркамилов И. Т.<sup>2,3</sup>, Муркамилова Ж. А.<sup>3</sup>, Фомин В. В.<sup>4</sup>, Кудайбергенова И. О.<sup>2</sup>, Юсупова Т. Ф.<sup>5</sup>, Юсупов Ф. А.<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и медицины, (ул. Т. Молдо, д. 3, г. Бишкек, 720040, Кыргызстан)

<sup>2</sup> Кыргызская государственная медицинская академия им. И. К. Ахунбаева, (ул. Ахунбаева, д. 92, г. Бишкек, 720020, Кыргызстан)

<sup>3</sup> Кыргызско-Российский Славянский университет им. первого Президента России Б. Н. Ельцина, (ул. Киевская, д. 44, г. Бишкек, 720000, Кыргызстан)

<sup>4</sup> ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), (ул. Трубецкая, д. 8/2, г. Москва, 119048, Россия)

<sup>5</sup> Ошский государственный университет, (ул. Ленина, д. 331, г. Ош, 723500, Кыргызстан)

**Для цитирования:** Айтбаев К. А., Муркамилов И. Т., Муркамилова Ж. А., Фомин В. В., Кудайбергенова И. О., Юсупова Т. Ф., Юсупов Ф. А. Болезнь Вильсона: современные и потенциально новые терапевтические стратегии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024;(4): 64–73. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-224-4-64-73

✉ Для переписки:

**Муркамилов**

**Илхом**

**Торобекович**

[murkamilov.i@mail.ru](mailto:murkamilov.i@mail.ru)

**Айтбаев Кубаныч Авеневич**, д.м.н., профессор, руководитель лаборатории патологической физиологии; член правления Общества специалистов по хронической болезни почек Кыргызстана

**Муркамилов Илхом Торобекович**, д.м.н., доцент кафедры факультетской терапии; профессор кафедры терапии № 2, Председатель правления Общества специалистов по хронической болезни почек Кыргызстана

**Муркамилова Жамила Абдилалимовна**, заочный аспирант кафедры терапии № 2 медицинского факультета, врач-терапевт

**Фомин Виктор Викторович**, д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зав. каф. факультетской терапии № 1; проректор по инновационной и клинической деятельности

**Кудайбергенова Индира Орозобаевна**, д.м.н., профессор, ректор

**Юсупова Турсуной Фуркатовна**, студентка 5-го курса медицинского факультета

**Юсупов Фуркат Абдулахатович**, д.м.н., профессор, зав. каф. неврологии, нейрохирургии и психиатрии медицинского факультета; член правления Общества специалистов по хронической болезни почек Кыргызстана, главный невролог Южного региона Кыргызстана

### Резюме

Болезнь Вильсона (БВ) — редкое аутосомно-рецессивное заболевание, при котором медь накапливается в клетках печени (гепатоциты) и других органах. Развитие заболевания связано с мутациями гена *ATP7B*, который расположен на хромосоме 13q14. Продуктом этого гена является многофункциональный внутриклеточный фермент АТФаза Р1-типа, который ускоряет выведение меди через жёлчный проток при высоком уровне внутриклеточной меди. Он также метаболизирует медь другими способами, не позволяя ей накапливаться в гепатоцитах. Основные способы борьбы с болезнью Вильсона — снижение потребления меди и стимулирование её выведения из организма. Появление пероральных хелаторов произвело революцию в лечении БВ, однако они, а также диеты с низким содержанием меди не могут решить до конца многие проблемы. Так, например, существующие традиционные методы лечения не в состоянии исправить метаболизм меди и не способны преодолеть гематоэнцефалический барьер. Кроме того, многие пациенты с БВ сталкиваются с серьёзными побочными эффектами, а необходимость принимать лекарства как минимум два раза в день до конца жизни создаёт для них ещё и такую проблему, как приверженность к лечению. Всё это свидетельствует о том, что традиционные терапевтические стратегии практически исчерпали себя и требуется разработка инновационных подходов к лечению заболеваний, основанных на устранении их причины.

В настоящем обзоре рассматриваются как современные традиционные терапевтические средства, так и потенциально новые, в том числе генная терапия и генная репарация, использование которых даёт надежду на то, что полное

EDN: TAFEYY



излечение болезни Вильсона является возможным. Кроме того, обсуждаются вопросы применения командного подхода к управлению болезнью Вильсона, а также факторы, способствующие достижению хорошей приверженности пациентов к лечению.

**Ключевые слова:** болезнь Вильсона, лечение, инновация, приверженность к лечению, ATP7B

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

---



---

## Wilson's disease: current and potentially new therapeutic strategies

K. A. Aitbaev<sup>1</sup>, I. T. Murkamilov<sup>2,3</sup>, Zh. A. Murkamilova<sup>3</sup>, V. V. Fomin<sup>4</sup>, I. O. Kudaibergenova<sup>2</sup>, T. F. Yusupova<sup>5</sup>, F. A. Yusupov<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Scientific Research Institute of Molecular Biology and Medicine, (Bishkek, 720040, Kyrgyzstan)

<sup>2</sup> Kyrgyz State Medical Academy named after I. K. Akhunbayev, (Bishkek, 720020, Kyrgyzstan)

<sup>3</sup> Kyrgyz Russian Slavic University named after the First President of Russia B. N. Yeltsin, (Bishkek, 720000, Kyrgyzstan)

<sup>4</sup> FSAEI HE First Moscow State Medical University named after I. M. Sechenov, (Moscow, 119048, Russia)

<sup>5</sup> Osh State University, (Osh, 723500, Kyrgyzstan)

---

**For citation:** Aitbaev K. A., Murkamilov I. T., Murkamilova Zh. A., Fomin V. V., Kudaibergenova I. O., Yusupova T. F., Yusupov F. A. Wilson's disease: current and potentially new therapeutic strategies. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;(4): 64–73. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-224-4-64-73

---

✉ **Corresponding author:**

**Kubanich A. Aitbaev**, professor, doctor of medical sciences, Head of the Laboratory of Pathological Physiology; ORCID: 0000–0003–4973–039X

**Ilkhom T. Murkamilov**

doctor of medical sciences, Acting Associate Professor; Chairman of the Board of the Society of Specialists in Chronic Kidney Disease; ORCID: 0000–0001–8513–9279

**Murkamilov**

**Zhamila A. Murkamilova**, Post-graduate Student, Therapist; ORCID: 0000–0002–7653–0433

murkamilov.i@mail.ru

**Viktor V. Fomin**, professor, doctor of medical sciences, Corresponding member RAS, Vice-Rector for Innovation and Clinical Activities; Chair of Faculty Therapy № 1. The chief freelance specialist of general medical practice of the Moscow City Health Department; ORCID: 0000–0002–2682–4417

**Indira O. Kudaibergenova**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Rector; ORCID: 0000–0003–3007–8127

**Tursunoy F. Yusupova**, 5th year student of the Faculty of Medicine; ORCID: 0000–0002–8502–2203

**Furkat A. Yusupov**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head. Department of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery; ORCID: 0000–0003–0632–6653

### Summary

Wilson disease (WD) is a rare autosomal recessive disease in which copper accumulates in liver cells (hepatocytes) and other organs. The development of the disease is associated with mutations in the ATP7B gene, which is located on chromosome13q14. The product of this gene is a multifunctional intracellular P1-type ATPase enzyme that accelerates copper excretion through the bile duct when intracellular copper levels are high. It also metabolizes copper in other ways, preventing it from accumulating in hepatocytes.

The main ways to combat Wilson's disease are to reduce copper intake and stimulate its excretion from the body. The advent of oral chelators has revolutionized the treatment of BV, but they, as well as low-copper diets, cannot fully solve many of the problems. For example, current conventional therapies are unable to correct copper metabolism and are unable to cross the blood-brain barrier. In addition, many patients with BV face serious side effects, and the need to take medication at least twice a day for the rest of their lives creates a problem of adherence to treatment. All of this indicates that traditional therapeutic strategies have been practically exhausted and that innovative approaches to disease treatment based on the elimination of the cause of the disease are required.

This review considers both current conventional therapies and potentially new therapies, including gene therapy and gene repair, which offer the hope that a complete cure of Wilson's disease is possible. In addition, a team approach to the management of Wilson's disease is discussed, as well as factors that contribute to achieving good patient adherence to treatment.

**Keywords:** Wilson's disease, treatment, innovation, treatment adherence, ATP7B

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

---



---

## Введение

История болезни Вильсона уходит своими корнями в 1912 год, когда Сэмюэл Киннир Уилсон, на основании клинических и патологоанатомических наблюдений, впервые описал «прогрессирующую лентиккулярную дегенерацию». Это смертельное нейродегенеративное заболевание было позднее переименовано в «гепатолентиккулярную дегенерацию», подчеркивая важность печеночного компонента. Середина прошлого века принесла прорывы в биохимии ВВ, позволяющие выявить этиологическую роль меди и диагностическую значимость церулоплазмينا. В середине 1950-х годов появились первые эффективные методы лечения, а трансплантация печени стала возможной в 1970-х годах. Прогресс в генетике привели к выявлению гена АТР7В, а недавно разработанные системы

оценок улучшили диагностику и прогнозирование клинических исходов. В настоящее время активно разрабатываются инновационные методы диагностики, лечения и мониторинга, предвещающие будущие биомедицинские достижения. Таким образом, история болезни Вильсона является ярким примером биомедицинского прогресса, который продолжает развиваться в наши дни.

Основная цель данного небольшого обзора заключается в освещении существующих, а также обсуждении потенциальных инновационных стратегий терапии, реализация которых в будущем позволит эффективно лечить пациентов, страдающих болезнью Вильсона. Исчерпывающие современные обзоры о болезни Вильсона можно найти в других источниках [1, 2, 3].

## Клиника и современные методы терапии

Существует большая вариабельность ВВ с учетом начала заболевания, пола, степени тяжести, ответа на терапию и органа-мишени (печень, мозг), которая делает лечение очень сложным. Болезнь может проявляться как заболевание печени, неврологическое расстройство, психическое заболевание или их сочетание. Печеночная форма ВВ, как правило, развивается раньше, чем нейропсихиатрическая форма, варьируя от легкого заболевания печени до цирроза; у детей часто встречается жировая болезнь печени. В редких случаях ВВ проявляется в виде острой печеночной недостаточности. У пациентов с ВВ неврологические двигательные расстройства включают либо повышенную подвижность с тремором или дистонией, либо пониженную подвижность, напоминающую паркинсоническую ригидность. Тремор, нарушение координации и потеря контроля над мелкой моторикой могут проявляться рано. Дизартрия часто является первым ярким симптомом. Слюнотечение и затрудненное глотание

указывают на псевдобульбарное поражение. Все чаще отмечаются нарушения сна и синдром беспокойных ног. Когнитивные функции в целом не нарушены, однако могут наблюдаться тонкие нарушения исполнительных способностей [4, 5] или интегративных способностей [6]. Неуклюжесть, потеря спортивных навыков или ухудшение успеваемости в школе могут быть первыми признаками у подростков. Психические проявления ВВ весьма разнообразны, хотя депрессия встречается часто. Может развиваться биполярное расстройство и психоз [7, 8]. Сообщалось о тревожных расстройствах, включая фобии и навязчивое поведение, а также об агрессивном или антисоциальном поведении. Основным офтальмологическим признаком являются кольца Кайзера-Флейшера. Другие проявления включают почечные, сердечные, костно-мышечные и эндокринные заболевания. Болезнь Вильсона может проявиться в любом возрасте, но обычно в возрасте до 50 лет; пожилой возраст не исключает ее наличия.

## Лекарственная терапия

Появление пероральных хелаторов, как уже было сказано, произвело революцию в лечении болезни Вильсона: пеницилламин (в виде D-пеницилламина) и триентин (дигидрохлорид) остаются основными препаратами (табл. 1 и 2). Недавно одобренная тетрагидрохлоридная версия триентина, по данным исследований, не уступает пеницилламину [9] и стабильна при температуре окружающей среды. Соли цинка оказались эффективными в качестве поддерживающей терапии. Обширный европейский опыт показывает, что цинк может служить в качестве основной терапии; однако он не всегда эффективен при печеночной болезни Вильсона в долгосрочной перспективе [10]. В начале приема любого из этих препаратов (в первую очередь пеницилламина) может возникнуть неврологическое ухудшение, поэтому начальная доза пероральных хелаторов должна быть низкой и повышаться постепенно.

После установления диагноза болезни Вильсона необходимо начать пожизненную медикаментозную

терапию, предпочтительно с применением хелаторов у симптоматических пациентов. Бессимптомные пациенты с признаками поражения органов при визуализации, гистологическом исследовании или биохимических анализах также должны получать хелатную терапию. Пациентов без признаков поражения органов можно лечить хелаторной терапией или цинком в меньших дозах. Когда начинать лечение детей младше 3 лет (и какое лечение выбрать) остается неясным [11]. Лечение должно быть индивидуализировано в зависимости от степени поражения органов, но при этом следует учитывать необходимость адекватной доступности меди в раннем развитии. Болезнь Вильсона не может быть успешно вылечена только за счет изменения рациона питания. Следует избегать продуктов, богатых медью. Пациентам с болезнью Вильсона, придерживающимся ограниченной диеты, например, вегетарианцам, полезно наблюдение зарегистрированного диетолога.

**Таблица 1**  
Современная лекарственная терапия болезни Вильсона [3]

Переменная	Общие хелаторы для повышения почечной экскреции с мочой			Индуктор металлотioneина, подавляющий кишечную абсорбцию и способствующий фекальной экскреции меди
	Пеницилламин	Триентин (дигидрохлорид)	Элементарный цинк	
Дозировка †	Начальная доза: 15–20 мг/кг/день (максимум 2000 мг/день), разделённая на 2–4 приёма; поддерживающая доза: 10–15 мг/кг/день, разделённая на 2 приёма (общая доза, приблизительно 750–1000 мг/день)	Начальная доза: 15–20 мг/кг/сутки (максимум 2000 мг/сутки), разделённая на 2–3 приёма; поддерживающая доза: 10–15 мг/кг/сутки, разделённая на 2 приёма	Начальная доза: 50 мг трижды в день; поддерживающая доза: 50 мг трижды в день	
Последствия начала лечения	Повышение содержания меди в моче; парадоксальное неврологическое ухудшение у 10–20% пациентов	Повышение содержания меди в моче; парадоксальное неврологическое ухудшение у 10–20% пациентов	Количество меди в моче остаётся неизменным, затем снижается; парадоксальное неврологическое ухудшение нечасто	
Побочные эффекты	Ранние: лихорадка, сыпь, протеинурия, волчаночноподобная реакция; со временем: апластическая анемия, лейкопения, тромбоцитопения, нефротический синдром, дегенеративные изменения кожи, эластоз перфорирующий серпигиозный, серозный ретинит, колит, гепатотоксичность	Гастрит, апластическая анемия (редко), сидеробластическая анемия, колит, гепатотоксичность (редко)	Гастрит, панкреатит (на основе биохимических данных), накопление цинка, возможные изменения иммунной функции	
Цель мониторинга во время лечения: экскреция меди с мочой	Приблизительно 200–500 мкг/24 часа (3–8 мкмоль/24 часа)	Приблизительно 150–500 мкг/24 часа (2,4–8,0 мкмоль/24 часа)	<100 мкг/24 часа (<1,6 мкмоль/24 часа)	
Общие соображения	Следует принимать отдельно от пищи; начинать с 5–10 мг/кг/день и постепенно увеличивать в течение 2–4 недель до полной начальной дозы; обычно назначается вместе с пероральным пиридоксином (25–50 мг/день); временно снизить дозу на 25–50% при беременности или хирургическом вмешательстве, чтобы не нарушить заживление ран	Доза указана для обычной дигидрохлоридной формы (ожидается тетрагидрохлоридная форма); следует принимать отдельно от пищи; начинать с 5–10 мг/кг/день и постепенно увеличивать в течение 2–4 недель до полной начальной дозы; временно снизить дозу на 25–50% при беременности или хирургическом вмешательстве, чтобы избежать нарушения заживления ран; может также препятствовать кишечному всасыванию меди	Конкретная соль не влияет на эффективность, но может повлиять на переносимость; не следует принимать с пищей; предпочтительна трехдневная дозировка; двухдневная дозировка является минимальной эффективной дозой; однократная дозировка неэффективна; не снижать дозу при беременности или хирургическом вмешательстве; показатели приверженности: выделение цинка с мочой >2 мг/24 ч при обычной дозировке для взрослых; уровень цинка в сыворотке >125 мкг/дл	
<b>Признаки неэффективности лечения при длительной терапии ‡</b>				
Выделение меди с мочой	>500 мкг/24 ч (ранее в пределах целевого диапазона) §	>500 мкг/24 ч (ранее в пределах целевого диапазона) §	>100 мкг/24 ч (ранее в пределах или близко к целевому диапазону)	
АСТ и АЛТ	Повышенное (ранее улучшенное или не улучшающееся с начала лечения)	Повышенное (ранее улучшенное или не улучшающееся с начала лечения)	Повышенное (ранее улучшенное или не улучшающееся с начала лечения)	
<b>Признаки избыточного лечения при длительной терапии:</b>				
Выделение меди с мочой	<100 мкг/24 ч	<100 мкг/24 ч	<20 мкг/24 ч	
Уровень церулоплазмина в сыворотке крови по сравнению с исходным уровнем	Очень низкий	Очень низкий	Очень низкий	
Другие признаки	Сидеробластическая анемия, лейкопения, накопление железа; в редких случаях – новые неврологические признаки дефицита меди	Сидеробластическая анемия, лейкопения, накопление железа; в редких случаях – новые неврологические признаки дефицита меди	Сидеробластическая анемия; лейкопения; накопление железа; в редких случаях – новые неврологические признаки дефицита меди	

**Примечания к табл. 1:**

АЛТ, аланинаминотрансфераза; АСТ, аспаратаминотрансфераза;

† Дозы указаны для взрослых. У детей дозировка следующая: пеницилламин – начинать с 5–10 мг на килограмм массы тела в сутки, постепенно увеличивая в течение 2–4 недель до 20 мг на килограмм в сутки в 2–4 разделенных дозах; триентин – начинать с 5–10 мг на килограмм в сутки, постепенно увеличивая в течение 2–4 недель до 20 мг на килограмм в сутки в 2–4 разделенных дозах (>20 мг/кг/сут связано с побочными эффектами); цинк – 25 мг три раза в день, за исключением маленьких детей, доза составляет 25 мг дважды в день (доза для младенцев не установлена). Подростки могут принимать взрослую дозу цинка.

‡ Неудачи в лечении могут быть вызваны несоблюдением режима, неэффективностью препарата или сопутствующим поражением печени.

§ Вначале 24-часовая экскреция меди с мочой может упасть ниже целевого диапазона из-за потери экскреции меди с мочой, что отражает неудачу в лечении или отсутствие приверженности к лечению. При продолжении неэффективного лечения 24-часовая экскреция меди с мочой со временем постепенно увеличивается и превышает целевой диапазон. Возобновление приема перорального хелатора приведет к значительному увеличению экскреции меди с мочой, в то время как начало терапии цинком приведет к снижению экскреции меди с мочой

**Ортотопическая трансплантация печени**

Большинство пациентов с болезнью Вильсона поддаются медикаментозному лечению, однако трансплантация печени может спасти жизнь. Ее следует проводить только пациентам с острой печеночной недостаточностью или декомпенсированным хроническим заболеванием печени, которые не отвечают на медикаментозное лечение.

**Мониторинг лечения**

Очень важно установить четкие цели лечения, а также критерии недостаточного и избыточного лечения. Мониторинг лечения основывается на клинической оценке, биохимических анализах печени и измерении 24-часовой экскреции меди с мочой (табл. 1). Новые повышения уровня аминотрансфераз в сыворотке крови часто являются самым ранним сигналом неудачного лечения.

В начале или изменении лечения, а также при высокой изменчивости симптомов мониторинг проводится чаще и индивидуализируется в зависимости от выраженности симптомов или осложнений заболевания. В дальнейшем, во время поддерживающей терапии, клинический осмотр и биохимический мониторинг используются для проверки стабильности клинической картины и выявления любых сбоев в лечении, в том числе вызванных несоблюдением режима или сопутствующими заболеваниями.

Новые методы мониторинга направлены на более точную оценку уровня меди у пациента в процессе лечения. Медь, не связанная с церулоплазмином, представляет собой биодоступную фракцию циркулирующей меди, которая слабо ассоциирована с альбумином, гистицином и различными белками.

**Новые методы лечения**

Хотя приведенные выше методы лечения обычно эффективны, тем не менее, они не способны восстановить медный дисбаланс или вылечить заболевание. К тому же, сложная клиническая и генетическая гетерогенность пациентов с БВ означает необходимость индивидуализации лечения [16]. Существующие препараты также слабо проникают в центральную нервную систему и вызывают ограниченное улучшение церебральных симптомов [17]. Кроме того, многие пациенты с БВ сталкиваются с тяжелыми побочными эффектами [18, 19]. Сочетание пожизненной терапии несколькими

Неврологическая болезнь Вильсона, как основное показание к трансплантации, остается предметом дискуссии. Не пораженные (простые) гетерозиготы могут служить живыми донорами для сегментарной трансплантации печени. Результаты в отношении выживаемости пациента и трансплантата отличные [3].

Эта биодоступная форма меди используется для клеточного поглощения и почечной экскреции. Особенно важную роль биодоступная медь играет в патогенезе внепеченочной болезни Вильсона, однако ее измерение затруднено. Расчетный показатель, хотя ранее и пропагандировался для мониторинга, заведомо ненадежен и никогда не был подтвержден в качестве диагностического теста [12, 13]. При неадекватном или неудачном лечении болезни Вильсона повышается уровень нецерулоплазмин-связанной меди. Мониторинг нецерулоплазмин-связанной меди и экскреции меди с мочой у пациентов, получающих хелатную или цинковую терапию, должен отражать адекватность лечения и даже предсказывать избыточную терапию. Последние исследования были посвящены точному измерению нецерулоплазмин-связанной меди с использованием хроматографического видообразования белков и масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой [14, 15]. Такой анализ нецерулоплазмин-связанной меди был использован в качестве первичной конечной точки в недавнем клиническом исследовании [59], но для более широкого использования в руководстве терапией он требует подтверждения.

ежедневными дозами лекарств, постоянной низкокалорийной диеты и возможных тяжелых побочных эффектов способствует плохой приверженности к лечению [20, 21], а прекращение приема лекарств может привести к острой клинической картине с быстрым ухудшением состояния [22]. Все эти факторы обусловили необходимость разработки новых стратегий терапии, направленных на усиление эффективности методов лечения, в том числе генной терапии и генной репарации, позволяющих восстановить нормальный медный баланс в организме.

Новые методы лечения включают новые хелаторы и вмешательства, направленные на лечение болезни Вильсона путем восстановления аномального АТР7В или коррекции генетической аномалии (табл. 2). Цель лечебной терапии – сделать фармакотерапию и диетические ограничения ненужными.

Некоторые новые методы лечения могут служить дополнением к существующим, а другие представляют собой усовершенствование существующих фармакотерапевтических средств. Лечение сопутствующих печеночных заболеваний также улучшает клинические результаты.

### Новые хелаторы

Тетратиомолибдат (ТТМ) – хорошо известный медь-специфический хелатор с очень высоким сродством к связыванию меди (приблизительно 10–19 кД). Бис-холиновая соль, более стабильная, чем аммонийный ТТМ, оказалась эффективной для мобилизации тканевой меди при болезни Вильсона [23], но ее дальнейшая разработка недавно была прекращена.

Метанобактерин, пептид, продуцируемый бактерией *Methylosinus trichosporium* OV3b, связывает медь с очень высоким сродством (10–19–21 кД) [24]. Введение метанобактерина крысам LPP в фазе острого повреждения печени снижало печеночную

медь и увеличивало ее выведение с желчью, останавливая, таким образом, процесс и уменьшая повреждение печеночных митохондрий [25]. Другое исследование на крысах LPP показало, что метанобактерин ослабляет кумулятивное окислительное повреждение, вызванное диетой, стеатозом печени, дополненным повреждением, вызванным медью [26]. Эти результаты подчеркивают важность печеночных митохондрий при болезни Вильсона и показывают конвергенцию митохондриального окислительного повреждения, вызванного медью, с другими цитотоксическими процессами.

Таблица 2

Статус современных и будущих методов лечения болезни Вильсона [27]

**Примечание.** CRISPR означает кластеризованные регулярно перемежающиеся короткие палиндромные повторы, а ТТМ – тетратиомолибдат.

Терапия	Статус	Комментарии
<b>Лекарственное лечение</b>		
Хелаторы: пеницилламин, триентин, цинк (ацетат, глюконат, сульфат или другая соль); термостабильный триентин	Доступно	Требуется пожизненное применение; со временем может произойти обратное развитие поражения печени
<b>Новые хелаторы</b>		
Бис-холин ТТМ	Разработка прекращена	Требуется пожизненное лечение
Метанобактерин	В разработке	Может быть полезным для интермиттирующей терапии; способен снижать содержание меди в печеночной паренхиме за счет выведения с желчью
<b>Фармакологическая реабилитация мутировавшего АТР7В</b>		
Усиление защитных реакций клеток	В разработке	
<b>Трансплантация печени</b>		
Умерший донор; живой донор (сегментарная трансплантация)	Доступно	Восстановление нормального метаболизма; требуется пожизненная иммуносупрессия с ее возможными осложнениями; донор может быть простой гетерозиготой (одна мутация АТР7В)
Вспомогательная трансплантация	Доступно	Разработан для пациентов с острой печеночной недостаточностью; возможна ограниченная иммуносупрессия
Трансплантация гепатоцитов от человека, не страдающего заболеваниями	В разработке	Требуется пожизненная иммуносупрессия; могут потребоваться клетки от более чем одного донора; может потребоваться повторное лечение, если выживаемость клеток недостаточна или если популяция клеток не расширяется; необходимо разработать безопасные методы селективного расширения популяции донорских клеток
<b>Трансплантация гепатоцитов плюс восстановление генов (с помощью технологии CRISPR) или замена генов</b>		
Индукцированные плюрипотентные стволовые клетки пациента, обработанные для устранения мутации АТР7В или замены на АТР7В дикого типа, затем трансформированные в гепатоциты и повторно введенные в организм	В разработке	Пожизненная иммуносупрессия, вероятно, не нужна; необходимо разработать безопасные методы селективного увеличения популяции восстановленных клеток
Гепатоциты пациента перепрограммированы в клетки-предшественники печени, обработаны для устранения мутации АТР7В или замены на АТР7В дикого типа, затем трансформированы в гепатоциты и введены повторно	В разработке	Пожизненная иммуносупрессия, вероятно, не нужна; необходимо разработать безопасные методы селективного увеличения популяции восстановленных клеток
Замена гена: дикий тип АТР7В экспрессируется в гепатоцитах пациента после введения <i>in vivo</i>	В разработке	Трансфекция всех гепатоцитов, вероятно, не обязательна, но высокая скорость трансфекции желательна; безопасность интеграции вируса доставки в геном реципиента не ясна; возможность развития антител к вирусным или трансфицированным белкам у реципиента; неизвестно, потребуется ли многократная трансфекция

### Восстановление функции АТР7В

Восстановление или улучшение транспортной функции АТР7В является целью как для повторно используемых старых терапевтических препаратов, так и для новых, которые были протестированы только *in vitro*. Куркумин был использован *in vitro* для восстановления субклеточной локализации продуктов неправильно сформированного гена, таких как p.R778L и некоторых других мутантов АТР7В [28, 29]. Некоторые молекулы, а именно, ингибиторы стресс-киназ p38 и JNK, которые в настоящее

время находятся в разработке, восстанавливают внутриклеточный трафик мутированного АТР7В. В этих клеточных моделях мутировавший белок АТР7В ограничен эндоплазматическим ретикулумом; фармакологический эффект заключается в ингибировании некоторых путей деградации эндоплазматического ретикула [30]. Только специфические мутации могут быть подвержены такому восстановлению; к подходящим мутациям относятся p.H1069Q и p.R778L.

### Уменьшение медь-индуцированного повреждения печени

Снижение медь-индуцированного клеточного повреждения – еще один вариант усиления лечения пациентов с болезнью Вильсона. У мышей *Atp7b*<sup>-/-</sup> активация комплекса рецептор печени X – ретиноидный рецептор печени X агонистом рецептора печени X T0901317 уменьшила маркеры фиброза печени и воспалительные цитокины, улучшив функцию печени, липидный профиль

и гистологические характеристики печени [31]. По-видимому, можно уменьшить воспаление и повреждение путем воздействия на другие клеточные пути, участвующие в реакции повреждения на медь. Вызванное медью снижение регуляции функции ядерного рецептора фарнезоида X и ретиноидного рецептора X было отменено лечением цинком у мышей *Atp7b*<sup>-/-</sup> [32].

### Генная терапия и генная репарация

Достижения молекулярной генетики и генной терапии дают надежду на то, что излечение болезни Вильсона возможно. Трансплантация печени позволила доказать, что только воздействие на печень может восстановить нормальный баланс меди. Доклинические исследования с использованием вирусных векторов с модифицированными конструкциями АТР7В в моделях болезни Вильсона на грызунах показали восстановление баланса меди и предотвращение медь-индуцированного повреждения печени. Естественно гепатотропные вирусные векторы, такие как лентивирус, позволяют напрямую воздействовать на клетки печени и дают возможность однократного лечения. Однако современный опыт применения лентивиральной доставки генов ограничен. Сохраняется опасения по поводу возможности внецелевой интеграции введенной ДНК. Использование аденоассоциированного вируса для внехромосомной доставки ДНК первоначально было ограничено размером ДНК, которую можно было упаковать. Однако были созданы более компактные, но функциональные конструкции АТР7В4, которые теперь можно использовать для лечения болезни Вильсона. Успешная трансфекция гепатоцитов и коррекция метаболического дефекта в моделях грызунов, определяемая по продолжительности выживания, улучшению гистологических характеристик и снижению уровня печеночной меди, была продемонстрирована различными группами независимо друг от друга [33, 34, 35].

Нерешенными вопросами для использования этой терапии у людей являются дозировка, которая зависит от упаковки вектора и эффективности трансфекции, а также продолжительность экспрессии трансгена. Пока неизвестно, можно ли

преодолеть барьеры, препятствующие применению терапии у пациентов, ранее подвергавшихся воздействию определенных серотипов, в частности, у пациентов с нейтрализующими антителами, которые могут блокировать поглощение, чтобы терапия могла проводиться многократно. Исследования 1 и 2 фазы с использованием аденоассоциированных вирусных векторов для лечения болезни Вильсона продолжаются (клинические испытания NCT04884815 и NCT04537377).

Генная репарация – еще одно привлекательное направление для лечения болезни Вильсона в будущем [36]. Соматическая модификация генов может быть достигнута с помощью таких методов, как CRISPR-Cas (кластеризованные регулярно перемежающиеся короткие палиндромные повторы, связанные с эндонуклеазой Cas) редактирование генома, позволяющее исправить соответствующие мутации в гене АТР7В и, тем самым, восстановить функциональный транспорт меди в гепатоцитах. Цель состоит в том, чтобы добиться транспорта меди, эквивалентного таковому у незатронутой простой гетерозиготы, без изменения половых клеток. Большое количество патогенных вариантов АТР7В делает потенциально дорогостоящим создание методики для пациентов с редкими мутациями. Новые технологии позволят восстанавливать, путем замены, более крупные сегменты, охватывающие регионы с множественными мутациями, что потенциально снизит стоимость разработки и расширит круг пациентов, которые являются кандидатами на такое лечение. Поскольку некоторые типы мутаций не подходят для генной репарации, этот терапевтический подход будет ограничен подгруппой пациентов с болезнью Вильсона.

### Инновационные стратегии трансплантации клеток печени

Трансплантация гепатоцитов была опробована на грызунах в рамках модели болезни Вильсона [37, 38]. В настоящее время трансплантация гепатоцитов человеку требует иммуносупрессии для предотвраще-

ния отторжения пересаженных клеток. В отличие от трансплантации печени, трансплантация гепатоцитов не может устранить осложнения портальной гипертензии. В настоящее время разрабатываются

инновационные стратегии трансплантации клеток, позволяющие избежать необходимости иммуносупрессии. Исследуется пригодность аутологических клеток-предшественников печени (образующихся из гепатоцитов) или непеченочных стволовых клеток, которые могут трансформироваться в гепато-

циты. Перед повторным введением клеток пациенту проводится генная терапия *ex vivo* для экспрессии АТР7В дикого типа или исправления существующих мутаций АТР7В. Недавно были опубликованы результаты доказательных исследований на животных моделях для каждой стратегии [39, 40].

## Руководство лечением пациентов с болезнью Вильсона

В целом лечение болезни Вильсона основывается на командном подходе. Команда обычно подбирается в соответствии с потребностями пациента. В нее могут входить специалисты по гепатологии, неврологии, психиатрии и клинической генетике; терапевт, педиатр или семейный врач; а также вспомогательные специалисты, такие как дипломированный диетолог, физиотерапевт или трудотерапевт, логопед и генетический консультант. Может потребоваться дополнительная медикаментозная терапия неврологических симптомов болезни Вильсона, таких как паркинсонизм, дистония и хорей. Некоторым пациентам могут помочь психотропные препараты или консультации. Врач-диетолог может упорядочить режим питания и помочь предотвратить излишнее беспокойство по поводу избыточного потребления меди. Физические и трудовые терапевты могут помочь в разработке стратегий удовлетворения особых потребностей в школе и на рабочем месте. Пациентам с болезнью Вильсона и циррозом печени следует пройти

скрининг на печеночную неоплазию, и, возможно, потребуются лечение портальной гипертензии и ее осложнений.

Важность работы мультидисциплинарной команды особенно очевидна в контексте заботы о беременных женщинах. У пациенток с клинически стабильной болезнью Вильсона фертильность, как правило, нормальная, а исход беременности обычно благоприятный [41–43]. Лечение должно продолжаться в течение всей беременности. Терапевтический риск имеющихся препаратов, за исключением пенициллина, изучен недостаточно. Во время беременности дозы пенициллина и триентина должны быть снижены на 25–50%. Сопутствующие заболевания печени могут потребовать лечения у специалиста. Болезнь Вильсона может первично проявиться во время беременности, и ее следует отличать от синдрома HELLP (гемолиз, повышенные уровни печеночных ферментов и низкое количество тромбоцитов), тромботической тромбоцитопении с пурпурой и подобных редких заболеваний.

## Приверженность к лечению как новая проблема

Все большее признание получает важность соблюдения режима лечения болезни Вильсона. Приверженность к лечению является серьезной проблемой для пациентов, которые должны принимать лекарства как минимум два раза в день до конца жизни, рискуя, в противном случае, получить серьезное клиническое ухудшение [44]. Хотя пациенты, которым диагноз был поставлен на ранней стадии с помощью молекулярно-генетического тестирования, имеют наилучший результат при хорошо переносимом и эффективном лечении, однако и они могут стать неприверженцами, поскольку могут не осознавать риски, связанные с нелеченной болезнью Вильсона. Инновационные методы поддержки приверженности к лечению разрабатываются для других хронических заболеваний и требуют тестирования для болезни Вильсона.

Факторами, способствующими достижению хорошей приверженности лечению, являются

регулярные клинические обследования и широкий подход, основанный на поддержке, по возможности в команде. Усовершенствованные методы мониторинга лечения, а также четкие контрольные показатели адекватности лечения облегчают общее управление. Мониторинг должен быть более тщательным для пациентов, у которых есть подозрения на несоблюдение режима лечения. Сопутствующие заболевания, повышенное содержание меди в рационе, прием лекарств слишком близко по времени к употреблению пищи или социальные барьеры, такие как нехватка или дороговизна лекарств, могут быть причиной неудач в лечении, которые, в противном случае, могут быть объяснены неприверженностью. Очень важна сильная семейная и социальная поддержка, а также четкое информирование всех медицинских работников и пациента.

## Выводы

Современные достижения в лечении и междисциплинарном управлении болезнью Вильсона имеют большое значение. Новые методы лечения позволяют удовлетворить неудовлетворенные потребности и предоставят новые возможности для индивидуализации лечения. Генная терапия или восстановление генов могут стать первы-

ми полноценными методами излечения болезни Вильсона, дополняя традиционные методы, такие как трансплантация печени. Тонкий мониторинг позволит установить эффективность и долговечность этих методов лечения. Продолжение усилий по описанию сложной патологии болезни Вильсона предполагает расширение фокуса на

экспрессию генов и дисфункцию мутировавших генных продуктов, чтобы включить оценку того, как различные ткани реагируют на внутриклеточные изменения, вызванные дефектом АТР7В.

Такой подход расширяет рамки исследования от геномных до постгеномных вопросов и позволит еще больше углубить наше понимание болезни Вильсона.

## Литература | References

- Disorders of copper metabolism (Wilson's disease). Clinical recommendations. (In Russ.) Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/376\\_2/](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/376_2/) / accessed 01.21.2022.  
Нарушения обмена меди (болезнь Вильсона). Клинические рекомендации. Доступно на: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/376\\_2/](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/376_2/) доступ 21.01.2022.
- Kerkar N., Roberts E. A. Clinical and translational perspectives on Wilson disease. New York: *Academic Press*. 2018.
- Schilsky M.L., Roberts E. A., Bronstein J. M. et al. A multidisciplinary approach to the diagnosis and management of Wilson disease: executive summary of the 2022 practice guidance on Wilson disease from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2023;77:1428–1455. doi: 10.1002/hep.32805.
- Wenisch E., De Tassigny A., Trocetto J.-M. et al. Cognitive profile in Wilson's disease: a case series of 31 patients. *Rev Neurol (Paris)*. 2013;169:944–949. doi: 10.1016/j.neurol.2013.06.002.
- Iwański S., Seniów J., Leśniak M. et al. Diverse attention deficits in patients with neurologically symptomatic and asymptomatic Wilson's disease. *Neuropsychology*. 2015;29:25–30. doi: 10.1037/neu0000103.
- Shribman S., Burrows M., Convery R. et al. Neuroimaging correlates of cognitive deficits in Wilson's disease. *Mov Disord*. 2022;37:1728–1738. doi: 10.1002/mds.29123.
- Zimbrea P.C., Schilsky M. L. The spectrum of psychiatric symptoms in Wilson's disease: treatment and prognostic considerations. *Am J Psychiatry*. 2015;172:1068–1072. doi: 10.1176/appi.ajp.2015.15030371.
- Camarata M.A., Ala A., Coskun A. K. et al. Major depressive disorder in an international multisite Wilson disease registry. *J Acad Consult Liaison Psychiatry*. 2023;64:106–117. doi: 10.1016/j.jaclp.2022.12.001.
- Schilsky M.L., Czlonkowska A., Zuin M. et al. Trientine tetrahydrochloride versus penicillamine for maintenance therapy in Wilson disease (CHELATE): a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022;7:1092–1102. doi: 10.1016/S2468–1253(22)00270–9.
- Weiss K.H., Gotthardt D. N., Klemm D. et al. Zinc monotherapy is not as effective as chelating agents in treatment of Wilson disease. *Gastroenterology*. 2011;140(4):1189–1198.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2010.12.034.
- Valentino P.L., Roberts E. A., Beer S. et al. Management of Wilson disease diagnosed in infancy: an appraisal of available experience to generate discussion. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020;70:547–554. doi: 10.1097/MPG.0000000000002608.
- Czlonkowska A., Rodo M., Wierzchowska-Ciok A. et al. Accuracy of the radioactive copper incorporation test in the diagnosis of Wilson disease. *Liver Int*. 2018;38:1860–1866. doi: 10.1111/liv.13715.
- Duncan A., Yacoubian C., Beetham R. et al. The role of calculated non-caeruloplasmin-bound copper in Wilson's disease. *Ann Clin Biochem*. 2017;54:649–654. doi: 10.1177/0004563216676843.
- Solovyev N., Ala A., Schilsky M. et al. Biomedical copper speciation in relation to Wilson's disease using strong anion exchange chromatography coupled to triple quadrupole inductively coupled plasma mass spectrometry. *Anal Chim Acta*. 2020;1098:27–36. doi: 10.1016/j.aca.2019.11.033.
- Del Castillo Busto M. E., Cuello-Nunez S., Ward-Deitrich C. et al. A fit-for-purpose copper speciation method for the determination of exchangeable copper relevant to Wilson's disease. *Anal Bioanal Chem*. 2022;414:561–573. doi: 10.1007/s00216–021–03517-y.
- Dong Y., Ni W., Chen W.-J. et al. Spectrum and classification of ATP7B variants in a large cohort of Chinese patients with Wilson's disease guides genetic diagnosis. *Theranostics*. 2016; 6: 638–649. doi: 10.7150/thno.14596.
- Weiss K.H., Stremmel W. Clinical considerations for an effective medical therapy in Wilson's disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2014; 1315: 81–85. doi: 10.1111/nyas.12437.
- Iorio R., M. D'Ambrosi M., Marcellini M. et al. Serum transaminases in children with Wilson's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;39:331–336. doi: 10.1097/00005176–200410000–00006.
- Beinhardt S., Leiss W., Stättermayer A. F. et al. Long-term outcomes of patients with Wilson disease in a large Austrian cohort. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12:683–689. doi: 10.1016/j.cgh.2013.09.025.
- Zhou Z.-H., Y.-F., Wu Y.-F., Yan Y. et al. Persistence with medical treatment for Wilson disease in China based on a single center's survey research. *Brain Behav*. 2021;11:e02168. doi: 10.1002/brb3.2168.
- Jacquelet E., Beretti J., De-Tassigny A. et al. Compliance with treatment in Wilson's disease: on the interest of a multidisciplinary closer follow-up. *Rev Med Interne*. 2018;39:155–160. doi: 10.1016/j.revmed.2017.11.010.
- Roberts E.A., Schilsky M. L. American Association for Study of Liver Diseases (AASLD) Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. *Hepatology*. 2008;47:2089–2111. doi: 10.1002/hep.22261.
- Weiss K.H., Schilsky M., Czlonkowska A. et al. Efficacy and safety of ALXN1840 versus standard of care in Wilson disease: primary results from an ongoing phase 3, randomized, controlled, rater-blinded trial. *J Hepatol*. 2022;77: Suppl 1: S1-S1. abstract.
- Dassama L.M., Kenney G.E., Ro S. Y. et al. Methanobactin transport machinery. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113:13027–13032. doi: 10.1073/pnas.1603578113.
- Einer C., Munk D. E., Park E. et al. ARBM101 (Methanobactin SB2) drains excess liver copper via biliary excretion in Wilson's disease rats. *Gastroenterology*. 2023;165(1):187–200.e7. doi: 10.1053/j.gastro.2023.03.216.
- Einer C., Leitzinger C., Lichtmannegger J. et al. A high-calorie diet aggravates mitochondrial dysfunction and triggers severe liver damage in Wilson disease rats. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2019;7:571–596. doi: 10.1016/j.jcmgh.2018.12.005.
- Schilsky M. L. Wilson disease: current status and the future. *Biochimie*. 2009;91:1278–1281. doi: 10.1016/j.biochi.2009.07.012.

28. van den Berghe P. V., Stapelbroek J. M., Krieger E. et al. Reduced expression of ATP7B affected by Wilson disease-causing mutations is rescued by pharmacological folding chaperones 4-phenylbutyrate and curcumin. *Hepatology*. 2009;50:1783–1795. doi: 10.1002/hep.23209.
29. Zhang S., Chen S., Li W. et al. Rescue of ATP7B function in hepatocyte-like cells from Wilson's disease induced pluripotent stem cells using gene therapy or the chaperone drug curcumin. *Hum Mol Genet*. 2011;20:3176–3187. doi: 10.1093/hmg/ddr223.
30. Chesi G., Hegde R. N., Iacobacci S. et al. Identification of p38 MAPK and JNK as new targets for correction of Wilson disease-causing ATP7B mutants. *Hepatology*. 2016;63:1842–1859. doi: 10.1002/hep.28398.
31. Hamilton J. P., Koganti L., Muchenditsi A. et al. Activation of liver X receptor/retinoid X receptor pathway ameliorates liver disease in *Atp7B*( $-/-$ ) (Wilson disease) mice. *Hepatology*. 2016;63:1828–1841. doi: 10.1002/hep.28406.
32. Wooton-Kee C. R., Jain A. K., Wagner M. et al. Elevated copper impairs hepatic nuclear receptor function in Wilson's disease. *J Clin Invest*. 2015;125:3449–3460. doi: 10.1172/JCI78991.
33. Murillo O., Moreno D., Gazquez C. et al. Liver expression of a miniATP7B gene results in long-term restoration of copper homeostasis in a Wilson disease model in mice. *Hepatology*. 2019;70:108–126. doi: 10.1002/hep.30535.
34. Leng Y., Li P., Zhou L. et al. Long-term correction of copper metabolism in Wilson's disease mice with AAV8 vector delivering truncated ATP7B. *Hum Gene Ther*. 2019;30:1494–1504. doi: 10.1089/hum.2019.148.
35. Greig J. A., Nordin J. M. L., Smith M. K. et al. A gene therapy approach to improve copper metabolism and prevent liver damage in a mouse model of Wilson disease. *Hum Gene Ther Clin Dev*. 2019;30:29–39. doi: 10.1089/humc.2018.219.
36. Merico D., Spickett C., O'Hara M. et al. ATP7B variant c.1934T>G p.Met645Arg causes Wilson disease by promoting exon 6 skipping. *NPJ Genom Med*. 2020;5:16–16. doi: 10.1038/s41525-020-0123-6.
37. Filippi C., Dhawan A. Current status of human hepatocyte transplantation and its potential for Wilson's disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2014;1315:50–55. doi: 10.1111/nyas.12386.
38. Jaber F. L., Sharma Y., Gupta S. Demonstrating potential of cell therapy for Wilson's disease with the Long-Evans cinnamon rat model. *Methods Mol Biol*. 2017;1506:161–178. doi: 10.1007/978-1-4939-6506-9\_11.
39. Cai H., Cheng X., Wang X. P. ATP7B gene therapy of autologous reprogrammed hepatocytes alleviates copper accumulation in a mouse model of Wilson's disease. *Hepatology*. 2022;76:1046–1057. doi: 10.1002/hep.32484.
40. Wei R., Yang J., Cheng C. W. et al. CRISPR-targeted genome editing of human induced pluripotent stem cell-derived hepatocytes for the treatment of Wilson's disease. *JHEP Rep*. 2022;4:100389–100389. doi: 10.1016/j.jhepr.2021.100389.
41. Iorio G. G., Conforti A., Vallone R. et al. Reproductive function of long-term treated patients with hepatic onset of Wilson's disease: a prospective study. *Reprod Biomed Online*. 2021;42:835–841. doi: 10.1016/j.rbmo.2020.12.012.
42. Pfeifferberger J., Beinhardt S., Gotthardt D. N. et al. Pregnancy in Wilson's disease: management and outcome. *Hepatology*. 2018;67:1261–1269. doi: 10.1002/hep.29490.
43. Litwin T., Bembenek J., Antos A. et al. The maternal and fetal outcomes of pregnancy in Wilson's disease: a systematic literature review and meta-analysis. *Biomedicine*. 2022;10:2072–2072. doi: 10.3390/biomedicine10092072.
44. Jacquelet E., Poujois A., Pheulpin M. C. et al. Adherence to treatment, a challenge even in treatable metabolic rare diseases: a cross sectional study of Wilson's disease. *J Inherit Metab Dis*. 2021;44:1481–1488. doi: 10.1002/jimd.12430.