

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
"Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого"
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра терапии ИПО

Реферат на тему: «БОЛЕЗНЬ ВИЛЬСОНА-КОНОВАЛОВА»

Выполнила ординатор 1 года

Кафедры терапии ИПО Серен-оол Саяна Васильевна

На проверку: ДМН, профессор Грищенко Елена Георгиевна

Красноярск-2019

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
"Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-
Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра терапии ИПО

Рецензия профессора, ДМН кафедры Терапии ИПО Грищенко Елены Георгиевны на реферат ординатора первого года обучения специальности терапия Серен-оол Саяна Васильевича по теме: «БОЛЕЗНЬ ВИЛЬСОНА-КОНОВАЛОВА».

Рецензия на реферат-это критический отзыв о проведенной самостоятельной работе ординатора с литературой по выбранной специальности обучения, включающий анализ степени раскрытия выбранной тематики, перечисление возможных недочетов и рекомендации по оценке. Ознакомившись с рефератом, преподаватель убеждается в том, что ординатор владеет описанным материалом, умеет его анализировать и способен аргументировано защищать свою точку зрения. Написание реферата производится в произвольной форме, однако, автор должен придерживаться определенных негласных требований по содержанию. Для большего удобства экономии времени и повышения наглядности качества работ, нами были введены стандартизированные критерии оценки рефератов.

Основные оценочные критерии рецензии на реферат ординатора первого года обучения специальности Терапия:

П/п	Оценочный критерий	Положительный/ отрицательный
1.	Структурированность	+
2.	Наличие орфографических ошибок	-
3.	Соответствие текста реферата	+
4.	Владение терминологией	+
5.	Полнота и глубина раскрытия основных понятий темы	+
6.	Логичность доказательной базы	+
7.	Умение аргументировать основные положения и выводы	+
8.	Круг использования известных научных источников	+
9.	Умение сделать общий вывод	+

Итоговая оценка: положительная/отрицательная

Комментарии рецензента:

Дата

Подпись рецензента:

Подпись ординатора:

СОДЕРЖАНИЕ

1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ	3
2. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ	3
3. КЛАССИФИКАЦИЯ	4
4. КЛИНИКА	5
5. ДИАГНОСТИКА	8
6. ЛЕЧЕНИЕ	10
7. ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА	16

КОЛЕТТИНЬ ВИЛЬСОНА-КОНОНАЛОВА (БВК)

В 1912 г. С.А. Вильсон впервые описал несколько семейных случаев синдрома прогрессирующей дентиккулярной дегенерации у больных циррозом печени. Патогенез этого заболевания был раскрыт в 1948 г., когда впервые появились данные Кумингса о пониженном уровне меди в печени и головном мозге пациентов с болезнью Вильсона (БВ). С этого времени достигнут значительный прогресс в понимании физиологической функции меди и механизма ее гепатотоксичности, расшифрован генетический дефект БВ. Эффективная и своевременная лекарственная терапия, направленная на снижение содержания меди в организме, позволила отнести это заболевание к немногим метаболическим патологиям печени, которые поддаются лечению.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ. БВ представляет собой редкое наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, проявляющееся преимущественно в молодом возрасте и характеризующееся избыточным накоплением меди в организме. На начальных стадиях болезни медь накапливается в печени, что приводит к развитию гепатита, цирроза печени (ЦП) или фульминантной печеночной недостаточности (ФПН). На следующих стадиях избыток меди попадает в другие органы и системы, вызывая их повреждение, прежде всего в головной мозг, приводя к нервно-психическим изменениям.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ. БВ опосредуется рецессивным геном, расположенным в 13-й хромосоме. Болезнь распространена повсеместно с приблизительно частотой 30 случаев заболевания на 1 млн человек. В регионах, где существуют близкородственные браки, частота возрастает. Охоты гетерозиготных носителей 1 на 90 человек.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ. Содержание меди в обычной диете составляет 2–5 мг в день. К продуктам с высоким ее содержанием относятся: необработанная пшеница, бобы, горох, фасоль, моллюски, шоколад, печень, почки. В желудочно-кишечном тракте медь активно транспортируется в эпителий проксимальной части тонкой кишки, где ее часть меди (40–75%) остается в клетке связанной со специфическим белком, затем экскретируется с фекалиями при десквамации эпителия. Другая часть (25–60%) абсорбируется в систему воротной вены при участии специфического переносчика. Медь, связанная с белками и аминокислотами, транспортируется по воротной вене в печень (около 90%). Лишь небольшая часть альбуминсвязанной меди (<50 мкг/сут), минуя печень, попадает в системный кровоток и экскретируется почками. При этом основная роль в регуляции внутриклеточной концентрации металла отводится медь-транспортирующей АТФазе, которая быстро реагирует на избыток меди, осуществляя ее транспорт из аппарата Гольджи к мембране. Следствием генетического дефекта является различной степени выраженности нарушения функции медь-транспортирующей АТФазы, внутриклеточного транспорта меди, что ведет к резкому снижению экскреции меди с желчью, накоплению ее в гепатоцитах.

Нарушения внутриклеточного транспорта меди приводят к снижению ее включения в церулоплазмин. В результате этого последний быстро деградирует в плазме крови, а уровень церулоплазмينا резко снижается. Таким образом, не имея патогенетического значения, снижение уровня церулоплазмина является характерным признаком болезни Вильсона и ее важным диагностическим критерием. Ген БВ был впервые идентифицирован в 1993 г. Первично он экспрессируется в печени, почках, плаценте. Продукт гена БВ представляет собой катионтранспортирующий Р-тип АТФазного протеина. К настоящему моменту описано более 40 мутаций гена БВ, что объясняет различную степень нарушения транспорта меди и соответственно различие в клинической картине и биохимических показателях в семьях больных БВ. В патогенезе БВ ведущую роль играет нарушение баланса между поступлением и экскрецией меди. Попреждающее значение накопления меди в гепатоцитах связывают с повышением свободных радикалов, которые запускают процесс перекисного окисления липидов. Нарушаются функции плазматической и митохондриальной мембран, функции ферментных систем, истощаются клеточные запасы глутатиона, витамины Е, что ведет к повреждению клеточных структур гепатоцита, формированию фиброза. Медь, высвободившаяся из поврежденных гепатоцитов, поступает в кровь, повышается уровень свободной нецерулоплазминовой фракции меди в сыворотке крови, что предшествует отложению и накоплению меди в тканях головного мозга, роговицах, увеличению экскреции с мочой, отложению в почечных канальцах.

МОРФОЛОГИЯ. Степень морфологических изменений ткани печени может быть различной – от жировой инфильтрации гепатоцитов и умеренного перипортального фиброза до субмассивного некроза и крупноузлового цирроза печени. Морфологическая картина в целом неспецифична (соответствует картине хронического гепатита или цирроза), однако выявление у молодых больных описанных изменений, а также как правило, малая степень выраженности воспалительных реакций позволяет заподозрить болезнь Вильсона. Изменения в головном мозге (преимущественно в базальных ганглиях, чеченицеобразных ядрах, хвостом ядра) характеризуются воспалением, отеком, глиозом, потерей нейронов и замещением их глиалиновой тканью. Описанное немецким офтальмологом Б.Кайзером (1902 г.) и Б.Флейшером (1903) кольцо представляет собой отложение содержащего медь зеленовато-бурого пигмента в десцеметовой оболочке, не вызывающее патологических изменений.

КЛАССИФИКАЦИИ. Основными формами БВК являются абдоминальная и церебральная. Абдоминальная форма может проявляться гепатопатией, вильсоновским гепатитом и циррозом печени, фульминантной печеночной несостоятельностью. Вариантами церебральной формы являются: ригидно-аритмо-гиперкинетическая, дрожательно-ригидная, дрожательная и экстрапирамидно-корковая. У некоторых пациентов заболевание

манифестирует гемолитической анемией (с кризами и без), нефропатией по типу тубулярного нефрита.

Течение заболевания можно разделить на 2 стадии: латентную и стадию **клинических проявлений**. При латентной стадии клинические симптомы отсутствуют и признаки заболевания (признаки накопления меди в организме) выявляются только при лабораторном обследовании. При эффективном лечении дополнительно выделяют стадию **отрицательного баланса меди**. В этом случае в результате достижения и длительного поддержания отрицательного баланса меди наблюдается регресс клинических и лабораторных проявлений заболевания.

КЛИНИКА. Первые клинические симптомы заболевания наблюдаются в возрасте от 5 до 35 лет. Поражение печени, клинически явное или латентное, имеет место у всех больных БВ, и предшествует поражению других органов и систем. Однако только у 45% пациентов БКВ манифестирует клиническими признаками поражения печени, что чаще наблюдается в детском возрасте. У 10-15% больных в дебюте заболевания наблюдаются гемолитическая Кумбс-отрицательная анемия, гемолитические кризы (внутрисосудистый гемолиз). Примерно, у 40-45% больных при наличии латентно протекающего поражения печени БВ манифестирует с неврологической симптоматики (дрожание рук, усиливающееся при волнении, умеренная дизартрия, изменение тембра голоса, походки, затруднение в письме, гипомимия, гиперсаливация) или изменения психики (изменения в эмоциональной сфере, психозы нарушения поведения, познавательной деятельности).

При БВК выделяют 3 основных варианта клинического течения поражения печени: 1) течение по типу острого и хронического гепатита (клинически и биохимически может не отличаться от хронического гепатита другой этиологии); 2) наиболее частый вариант характеризуется длительным латентным течением, проявляется на стадии цирроза печени или его осложнений; 3) по типу фульминантного гепатита.

Особенностями фульминантной печеночной несостоятельности при болезни Вильсона-Коновалова являются:

- смешанная желтуха гемолитико-паренхиматозного типа,
- гемолитическая анемия с отрицательной пробой Кумбса и признаками внутрисосудистого гемолиза,
- коагулопатия, не отвечающая на парентеральное введение витамина К,
- быстрое прогрессирование почечной недостаточности,
- несоизмеримое с тяжестью состояние изменение активности трансаминаз и щелочной фосфатазы.

Гемолиз

Кумбс-негативная гемолитическая анемия встречается у 15% пациентов и может быть единственным начальным симптомом БВК. Эпизоды гемолитизиса могут быть острыми выраженными, рекуррентными (повторяющимися) и/или хроническими. Выраженный гемолитизис связан с тяжелым поражением печени. Распад гепатоцитов приводит к высвобождению большого количества депонированной меди, которая усиливает гемолитизис. Легкие эпизоды гемолитизиса могут наблюдаться при отсутствии явных признаков поражения печени.

Неврологические проявления (Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Вильсона-Коновалова, 2013)

Болезнь Вильсона-Коновалова свойственен широкий спектр неврологических, поведенческих и психиатрических симптомов различной степени выраженности от малоизменяющихся и развивающихся в течение многих лет, до стремительно нарастающих и приводящих в течение нескольких месяцев к полной инвалидности. Неврологические проявления болезни Вильсона-Коновалова манифестируют в возрасте от 10 до 35 лет, однако известны случаи манифестации и в 55 лет. Клиника включает дистонию, атаксию с постуральным и интенционным тремором, ранний паркинсонизм с гипокинезией, ригидностью и тремором покоя. Наиболее частыми являются такие симптомы, как дисдиадохокинезия, дизартрия, саливация, нарушение ходьбы, постуральный тремор.

Аритмогиперкинетическая (ранняя) форма, манифестирующая чаще в возрасте от 7 до 15 лет, характеризуется аритмичными гиперкинезами, чаще торзионно-дистонического характера, нередко сопровождающимися резкими болями. Гиперкинезы охватывают различные мышечные группы (конечности, туловище, а также мышцы, ответственные за артикуляцию и глотание), приводя к дизартрии и дисфагии. Это тяжелая форма, при которой быстро нарастает мышечная ригидность, формируются анкилозы суставов. Характерны снижение интеллекта, психические нарушения и висцеральные расстройства.

Без лечения летальный исход наступает через 2-3 года.

Дрожательно-ригидная форма отличается от предыдущей более поздним началом (от 15 до 25 лет) и более доброкачественным течением. Она встречается чаще других и ближе всего соответствует форме, описанной Вильсоном. Характерно одновременное развитие ригидности и дрожания.

Часты дисфагия и дизартрия. Соотношение ригидности и дрожания варьируют: в одних случаях преобладает паркинсоноподобный синдром с развитием в первую очередь ригидности, и менее выраженным дрожанием, в других – на фоне нерезко выраженной ригидности превалирует типичное дрожание, усиливающееся в средне-физиологическом положении сгибания при удерживании рук на весу, а также при целенаправленных движениях.

Психические нарушения и висцеральные проявления варьируют в своей выраженности. Без лечения заболевание прогрессирует в течение 5-6 лет и также заканчивается летальным исходом.

Дрожательная форма (соответствующая форме Вестфalia) отличается наиболее доброкачественным (10-15 лет) течением и более поздним началом (в среднем 20-25 лет, известны случаи дебюта заболевания позднее 40 и даже 50 лет). В клинической картине преобладает дрожание. Мышечный тонус чаще не изменен или снижен. По мере прогрессирования болезни дрожание резко усиливается, становится крупноамплитудным с резко выраженным интенционным компонентом. При любой попытке к активному движению оно нарастает до степени двигательной бури, превращаясь в генерализованное. Дрожание рук при этом Н.В.Коновалов сравнивал с "трепетанием крыльев птицы". При этой форме длительное время сохранен интеллект. Однако по мере прогрессирования болезни, наряду с повышением мышечного тонуса, наблюдаются и изменения психики с аффективными расстройствами.

Висцеральные проявления при этой форме клинически наименее выражены. Выделяется также экстрапирамидно-корковая форма. Эта форма не является самостоятельной, а может развиваться с течением времени или под воздействием внешних факторов (например, черепно-мозговой травмы) из любой основной неврологической формы БВК. Она характеризуется тем, что типичные нарушения осложняются остро развивающимися пирамидными парезами и эпилептиформными припадками, чаще очагового характера. Быстро прогрессируют психические нарушения. Для этой формы характерно возникновение в мозгу, наряду с характерными для БВК изменениями, обширных размягчений в коре больших полушарий.

Психиатрические проявления

Нарушения поведения и психики типичны для БВК и некоторые из них могут предшествовать неврологическим и «печеночным» симптомам. Примерно у трети пациентов заболевание начинается с нарушений психики. У детей снижается успеваемость в школе, отмечается задержка или остановка психического развития, происходят изменения личности, появляется импульсивность, лабильное настроение, сексуальный эксгибиционизм, неадекватное поведение, эйфоричность с колебанием настроения до маниакальных/депрессивных проявлений. Начальные симптомы часто неправильно диагностируются как поведенческие проблемы, связанные с пубертатным периодом.

У более старших пациентов часто наблюдается эйфория, депрессия, могут быть фобии, компульсивное поведение, агрессия и антисоциальное поведение. У пожилых пациентов выявляются такие психопатологические симптомы, как прогрессирующая дезорганизация личности с тревогой и аффективными проявлениями, лабильность настроения. Может быть снижение интеллекта, трудности абстрактного мышления, затруднение внимания. Чаще отмечаются субпсихотические проявления.

Большие развернутые психозы с психопродукционной симптоматикой неспецифичны для данного заболевания. У больных могут наблюдаться когнитивные нарушения, проявляющиеся замедленностью психических процессов, снижение психической активности, слабость побуждений. При

этом память на прошлые события и способность к запоминанию остаются относительно сохранными. В стадии деменции свойственные более ранним этапам развития заболевания раздражительность и конфликтность уступают место беспечной эйфории, а затем эмоциональной тупости. В это же время выявляются такие характерные для гепатолентикулярной дегенерации симптомы, как насильственный плач и смех, оральные и хватательные автоматизмы.

Около половины пациентов с неврологическими и психическими проявлениями имеют распространенный фиброз или явный цирроз печени. У другой половины признаки заболевания печени могут полностью отсутствовать.

ДИАГНОСТИКА

Скрининг на БВ необходимо проводить у пациентов в возрасте от 3 до 40 лет, имеющих следующие признаки и симптомы:

- необъяснимое повышение активности аминотрансфераз, ФПН, хронический гепатит, цирроз печени;
 - неврологические изменения неустановленной этиологии: нарушение поведения, некоординированность, тремор, дискинезия;
 - психические симптомы в комбинации с неврологическими изменениями или признаками заболевания печени, а также рефрактерность к традиционной терапии;
 - кольца Кайзера-Флейшера, определяемые при обычном исследовании;
 - необъяснимая приобретенная Кумбс-отрицательная гемолитическая анемия;
 - семейный анамнез по БВ.
- Физикальное обследование проводится терапевтом и неврологом

Диагноз предполагают по снижению уровня сывороточного церулоплазмينا ($< 0,2$ г/л) и наличию кольца Флейшера при исследовании роговицы щелевой лампой.

Для подтверждения диагноза проводят:

Исследование экскреции меди с суточной мочой (> 100 мкг за 24 часа) и биоптатов печени – накопление меди в гепатоцитах, определяемое специальной окраской. Нормальное содержание меди в ткани печени 15–55 мкг на 1 г сухого вещества ткани печени. У пациентов с БВ эти значения увеличены и колеблются от 250 до 3000 мкг/г. Тест является дополнительным в диагностике БВ.

Специальное генетическое исследование: члены семьи больного должны быть обследованы на болезнь Вильсона.

К обязательным исследованиям относятся:

- Общий анализ крови с подсчетом тромбоцитов
- Альфафетопrotein
- Биохимические показатели, характеризующие функцию почек (креатинин, мочевины)
- Микроальбуминурия/

- протеинурия (суточная потеря белка)
- изучение маркеров вирусных гепатитов, АИГ, ПБЦ, биохимических синдромов хронических диффузных заболеваний печени:
- **Синдрома цитолиза** проявляется увеличением aminотрансфераз (АЛТ и АСТ). Для хронических форм гепатита диагностическое значение имеет увеличение АЛТ. Считается, что увеличение АЛТ в 1,5-2 раза, по некоторым данным, до 5 раз (исследование ферментов на биохимическом анализаторе), соответствует минимальной активности процесса, в 3-4 раза (5-10 раз) - умеренно выраженной, более 5 раз (более 10 раз) - выраженной. У 10% больных, особенно ХГС, выраженные изменения в печени не проявляются увеличением АЛТ. Поэтому оценка степени активности должна проводиться комплексно с учетом морфологических данных.
- **Синдрома холемии и холестаза.** Проявляется увеличением в сыворотке крови билирубина за счет прямой фракции, холестерина, β -липопротеидов, щелочной фосфатазы, γ -глутамилтранспептидазы.
- **Синдрома мезенхимально-воспалительный.** Повышение СОЭ, лейкоцитов (в пределах 8-10 на 10 в 9 степени/л), тимоловой пробы, иммуноглобулинов G (повышение при хроническом процессе) и M (маркер острой фазы инфекции), A (повышен при алкогольном поражении печени), ЦИК.
- **Синдрома печеночно-клеточной недостаточности.**
Для характеристики функционального состояния печени определяют уровень билирубина, альбумина, мочевины, факторов свертывающей системы крови, протромбиновое время, индекс, фибриноген, исследуют осадочные пробы печени (тимоловая).

Инструментальные методы исследования

Обязательные инструментальные методы исследования:

- УЗИ органов брюшной полости: печень, селезенка, система воротной вены, желчный пузырь, поджелудочная железа, почки (повышение эхогенности сигнала указывает на наличие жировой дистрофии или фиброз, показатель неспецифичный. Увеличение длинны селезенки более 12,5 см, расширение воротной вены более 1,4 см в диаметре, асцит свидетельствуют о наличии портальной гипертензии и возможно цирроза печени);
- МРТ печени и головного мозга
- Эластография на аппарате «Фиброскан» для определения степени фиброза (F0 - F4 – цирроз)
- ФЭГДС (наличие варикозно-расширенных вен нижней трети пищевода свидетельствует о портальной гипертензии и цирроза печени);
- Биопсия печени с гистологическим исследованием биоптата (определение индекса гистологической активности и индекса фиброза, результаты классифицируются по Кноделю и Метавиру соответственно). Хотя установление диагноза возможно и без данного исследования, оно

безусловно, целесообразно в большинстве случаев для оценки степени активности, фиброза.

ЛЕЧЕНИЕ

Диета. Назначают диету, направленную на уменьшение поступления меди в организм:

- исключаются продукты с высоким содержанием меди;
- используется деионизированная или дистиллированная вода, если питьевая вода содержит значительные количества меди;
- исключается использование нетестированной и немягченной воды.

Лекарственная терапия

Лекарственная терапия проводится на протяжении всей жизни с момента установления диагноза БВ или обнаружения гомозиготного носительства дефектного гена и является залогом увеличения выживаемости.

Необоснованное прекращение лечения может привести к необратимым изменениям и летальному исходу.

Д-пеницилламин. Используется в лечении БВ с середины 50-х годов. До сих пор этот препарат остается средством выбора и “золотым стандартом” в лечении БВ. Механизмы действия Д-пеницилламина: образование хелатных комплексов с медью, которые выделяются с мочой, и перевод внутриклеточной меди в неактивное состояние. Препарат рекомендуется принимать натощак (за 30 мин до еды), так как пища уменьшает его абсорбцию. Учитывая, что Д-пеницилламин дает антипиридоксиновый эффект, к терапии необходимо добавлять пиридоксин в дозе 25 мг/л внутрь.

Схема лечения: Первый этап – начальная фаза лечения. Начальная доза препарата составляет 250–500 мг/сут, ее делят на 4 приема. Затем дозу постепенно увеличивают до 1–2 г/сут (каждые 7 дней на 250 мг), пока экскреция меди с мочой не повысится до 2000–5000 мкг/сут. После достижения клинического улучшения, которое наступает через несколько месяцев от начала лечения, и снижения экскреции меди с мочой, переходят на поддерживающую терапию. В течение двух первых месяцев лечения клинический анализ крови (количество форменных элементов) и мочи (величина протеинурии) проводят каждые 2 нед, в течение следующих 6 мес – ежемесячно.

Второй этап – поддерживающая терапия. Поддерживающие дозы составляют 0,75–1,25 г/сут. Экскреция меди с мочой уменьшается до 500–1000 мкг/сут. Ежегодно проводится исследование ККФ в щелевой лампе. При адекватном лечении происходит уменьшение и полное исчезновение ККФ у 80% больных через 3–5 лет после начала лечения.

Побочные эффекты при лечении Д-пеницилламином делятся на ранние, являющиеся в начальной фазе лечения, и поздние, развивающиеся во время поддерживающей терапии.

Ранние побочные эффекты. В течение первого месяца терапии у 20% больных наблюдается появление или ухудшение неврологической

симптоматики. Это связано с мобилизацией меди из печени, повышением ее концентрации в ЦНС. В этой ситуации необходимо снизить дозу до 250 мг/сут и постепенно повышать ее до увеличения экскреции меди с мочой. Если неврологическая симптоматика продолжает ухудшаться, то D-пеницилламин заменяют другим медьхелатирующим препаратом. Ухудшение неврологической симптоматики в первые месяцы лечения необходимо дифференцировать с прогрессированием самого заболевания при применении низких доз D-пеницилламина.

— В течение первого месяца лечения у 20% больных развиваются реакции гиперчувствительности — лихорадка, кожный зуд, сыпь и редко лимфаденопатия. Эти симптомы проходят после временной отмены препарата. Терапию D-пеницилламином возобновляют в дозе 250 мг/сут в комбинации с преднизолоном в дозе 20–30 мг/сут. В течение месяца дозу D-пеницилламина увеличивают, постепенно отменяя преднизолон.

Поздние побочные эффекты. Развиваются у 5–7% пациентов и обычно манифестируют после года лечения. Наиболее частыми из них являются кожные изменения: пеницилламиновая дерматопатия, пемфигус, *acanthosis nigricans*, *elastosis perforans serpiginosa*, *lichen planus*. У 3–5% больных развиваются синдромы, сходные с аутоиммунными заболеваниями: синдромом Гудпасчера, системной красной волчанкой, миастенией. При развитии этих осложнений, а также при появлении значительной протеинурии (более 1 г/сут) D-пеницилламин отменяют и назначают триентин.

Триентин. Используется с 1969 г. как альтернативный медьхелатирующий агент у пациентов, intolerантных к D-пеницилламину. При переходе на триентин большинство побочных эффектов D-пеницилламина исчезает. Дозы триентина составляют 1–2 г в день, разделенных на 3 приема. Препарат принимают натощак. Наиболее тяжелым побочным эффектом является сидеробластная анемия.

Цинк. Использование цинка при БВ основано на его способности увеличивать синтез медьсвязывающих белков в эпителии тонкой кишки и в гепатоцитах. Это препятствует абсорбции меди из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и обеспечивает перевод меди в нетоксичное состояние. Ежедневные дозы сульфата или ацетата цинка составляют 150 мг в день, разделенных на два–три приема. Препарат назначают между приемами пищи. Цинк относительно безопасен, из побочных эффектов наиболее частыми являются расстройства со стороны ЖКТ и головная боль. Целесообразно использование цинка у асимптомных больных на ранних стадиях заболевания и в качестве поддерживающей терапии у пациентов, которым предварительно проводилась терапия медьхелатирующими препаратами. Одновременное назначение хелаторов меди и препаратов цинка не рекомендуется.

Тетратномолибдат. Механизмами действия этого препарата являются: образование комплексов с медью в ЖКТ и сыворотке крови, что препятствует соответственно ее абсорбции и проникновению в ткани. Рассматривается как потенциально более эффективный хелатор меди, чем D-пеницилламин и

триентин. В настоящее время имеются только ограниченные данные о клиническом использовании этого препарата. Суточная доза составляет 120-200 мг. В качестве побочных эффектов описано угнетение костномозгового кроветворения.

Трансплантация печени

Показаниями к трансплантации печени при БВ являются:

- ФНН, ассоциированная с гемолитом и гиперурикемией.
- Прогрессирование печеночной недостаточности, не поддающейся медикаментозной коррекции.

Показатели однолетней выживаемости после трансплантации составляют около 80%.

Беременность при болезни Вильсона-Коновалова (Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Вильсона-Коновалова, 2013)

Болезнь Вильсона-Коновалова не является противопоказанием для беременности. Во время беременности, а в последующем и в период кормления грудью, отрицательный баланс меди кроме соблюдения диеты и медикаментозной терапии поддерживается дополнительным расходом меди на строительство тканей плода, а в последующем на лактацию.

Наступление беременности желательно только после нормализации активности трансаминаз и перехода в фазу поддерживающей терапии.

Лечение не должно прекращаться, т.к. риск прекращения лечения во время беременности превосходит риск при его продолжении.

К настоящему времени накоплен достаточный опыт терапии d-пеницилламином, триентином, препаратами цинка во время беременности.

Тератогенность препаратов не доказана. Риск развития фульминантной печеночной недостаточности или гемолитических кризов при отмене терапии (и как следствие материнской и перинатальной смертности) существенно перевешивает риск развития аномалий плода.

Наибольший риск тератогенных воздействий на плод приходится на I триместр беременности. Хотя тератогенное воздействие d-пеницилламина на плод не доказано, рекомендуется снижение дозы препарата в I триместре беременности до 250 мг или переход на терапию препаратами цинка (возможна комбинация этих препаратов). Продолжение приема прежней дозы хелатов может привести к дефициту важных для формирующегося организма плода микроэлементов.

В III триместре увеличение дозы d-пеницилламина также не целесообразно. Это связано с тем, что он нарушает синтез коллагена и при проведении кесарева сечения или перинеотомии возможно ухудшение заживления послеоперационных ран.

Для индивидуализации и возможной коррекции терапии во время беременности необходимо регулярно (не реже, чем 1 раз в 3 мес.) контролировать лабораторные показатели обмена меди (церулоплазмин,

общая и свободная медь сыворотки, базальная и стимулированная d-пеницилламином суточная экскреция меди с мочой).

Пристальное внимание нужно уделять наличию варикозного расширения вен пищевода (при необходимости контролировать степень расширения во время беременности в специализированном учреждении с участием опытного эндоскописта). При наличии высокой степени расширения вен пищевода рекомендуется их лигирование до беременности и последующее тщательное наблюдение, особенно на стыке 2-3 триместров.

Применение d-пеницилламина во время лактации не рекомендовано ни американской, ни европейской ассоциациями по изучению заболеваний печени. Однако в литературе имеется достаточно сообщений (накоплен также и собственный опыт) о приеме препарата во время лактации без негативного воздействия на ребенка. Поэтому, все рекомендации по лечению и мониторингу во время беременности распространяются и на период кормления грудью.

Медико-генетическое консультирование и пренатальная диагностика
В любой семье, в которой родился ребенок с редким наследственным заболеванием или серьезными нарушениями или отклонениями в развитии неизбежно возникают вопросы: почему это произошло именно в данной семье, каковы шансы родить здорового ребенка или что нужно предпринять, для того чтобы избежать повторения подобной ситуации в будущем.

В настоящее время единственной возможностью предупреждения болезни Вильсона является медико-генетическое консультирование.

Болезнь Вильсона-Коновалова (БВК) наследуется как аутосомно-рецессивный признак. В этой связи родители больного БВК являются облигатными гетерозиготами, поскольку каждый из них имеет по одному мутантному аллелю в гомологичной хромосоме. Гетерозиготные индивиды в абсолютном числе случаев не имеют клинических проявлений БВК (в некоторых случаях обнаруживается снижение уровня сывороточного церулоплазмينا и повышенная экскреция меди в моче).

В каждой последующей беременности братья и сестры родившегося больного с вероятностью 25% могут также быть больными, в 50% быть асимптоматическими носителями (т.е. гетерозиготами) и в 25% родиться непораженными и не носителями. Потомки больного являются облигатными гетерозиготами.

Поскольку частота гетерозигот в общей популяции примерно равна 1:90-100 человек, вероятность того, что больной с БВК будет иметь больного ребенка, составляет около 1:180 новорожденных. Так как риск родить больного ребенка минимальный, в качестве адекватного скринингового теста может рассматриваться определение концентрации церулоплазмينا сыворотки после достижения ребенком возраста одного года (исключая популяции с высокой частотой родственных браков). В возрасте после трех лет настоятельно рекомендуется повторное биохимическое исследование (включая определение концентрации церулоплазмينا сыворотки и экскреции меди с мочой). Если в

семье были идентифицированы причинные мутации гена *ATP7B*, диагностика носительства может быть проведена молекулярно-генетическими методами.

Таблица. Диагностические тесты для болезни Вильсона (по Schoen с изменениями и дополнениями)			
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 неврологических симптомов
Церулоплазмин сыворотки*	<20 мг/дл	Состояния, связанные с низким содержанием сывороточного белка: * снижение синтеза как следствие тяжелых заболеваний печени * нефротический синдром * протеинурная энтеропатия * мальабсорбция Дети в возрасте до 2 лет Врожденная гипо, или ацерулоплазминемия Болезнь Манкевса Гетерозиготы по гену БВ	Острое воспаление (гепатит) Опухоли Беременность Терапия эстрогенами
Концентрация меди в ткани печени	>250 мкг на 1 г сухого вещества	Внутрипеченочный холестаз * внутрипеченочный холестаз у детей * частичная билиарная атрезия * первичный билиарный цирроз * первичный склерозирующий холангит Индийский детский цирроз Идиопатический токсикоз медью	Леченная БВ Недостаточное количество образца ткани печени
Суточная экскреция меди с мочой	>100 мкг	Хронический холестаз, особенно ПБЦ Хронический гепатит, активный Цирроз печени Нефротический синдром Конкурентная терапия холатирующими агентами Контаминация медью извне	Леченная БВ Ранние стадии БВ
Включение радиоизотопа меди в церулоплазмин	Очень низкое (отсутствие второго пика)	Гетерозиготные носители гена БВ Гипоцерулоплазминемия	Беременность Терапия эстрогенами Воспаление
* Скрининг-тест			

Литература

1. Гастроэнтерология. Национальное руководство / Под ред. В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной. –М.: ГЭОТАР Медиа, 2017. – 754 с.
1. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Вильсона-Коновалова (гепатолентикулярная дегенерация) //М., 2018.- 71 с.
2. Гастроэнтерология. Национальное руководство / Под ред. В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной. –М.: ГЭОТАР Медиа, 2018. – 754 с.
- 3.
4. Розина, Т.П., Игнатова, Т. Н. Болезнь Коновалова –Вильсона// Гепатологический форум.- 2017,- № 4.- с.16-25
5. Еремина Е.Ю. Болезнь Коновалова –Вильсона //Вестник современной клинической медицины.- 2016.- № 1(4).- с. 11-23
6. Еремина, Е.Ю. Болезнь Вильсона – Коновалова как причина фульминантной печеночной недостаточности // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга.- 2016.- № 2–3.-с.24-26
7. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease// Journal of Hepatology.- 2016.- vol. 56 . — P. 671– 685.