



М.Б. Щербинина, С.Л. Меланич, Д.В. Попок  
 ГУ «Институт гастроэнтерологии АМН Украины»,  
 Днепропетровск

## Проблемы диагностики и тактика ведения пациентов с болезнью Вильсона — Коновалова

### Ключевые слова

Болезнь Вильсона — Коновалова, церулоплазмин, метаболизм меди, хронический гепатит.

Болезнь Вильсона—Коновалова (БВК), или гепатолентикулярная дегенерация, наследуется по аутосомно-рецессивному типу и характеризуется прогрессирующим накоплением меди в организме. Многие врачи считают БВК очень редким заболеванием и, как правило, не учитывают ее в дифференциальной диагностике заболеваний печени. Однако в стационарах гастроэнтерологического профиля БВК выявляют у пациентов с хроническим поражением печени в 7 % случаев [5]. БВК — редкий пример наследственного заболевания, для которого разработаны высокоэффективные методы лечения: даже при тяжелой неврологической симптоматике систематическое лечение обычно оказывает положительный эффект вплоть до исчезновения всех симптомов или резкого их уменьшения. Пациенты вновь могут полностью обслуживать себя, вести домашнюю работу, учиться, работать по профессии, создать семью и родить ребенка.

Заболевание связано с дефектом гена АТР7В 13-й хромосомы [5]. Этот ген кодирует АТФ-зависимый белок, который транспортирует медь из цитозоля через мембрану в комплекс Гольджи, где медь встраивается в апоцерулоплазмин. Вследствие генетического дефекта нарушается выделение меди в желчь, и медь начинает накапливаться в гепатоцитах. Это влечет за собой развитие цирроза печени. Не связанная с церулоплазмином (свободная) медь вызывает внепеченочное повреждение тканей, в первую очередь, головного мозга, а также почек, сердца, суставов. При быстром высвобождении меди возникает

ферментопенический гемолиз. Обращает на себя внимание то, что БВК имеется уже на момент рождения, но клинические симптомы до 5-летнего возраста возникают крайне редко. В типичных случаях БВК манифестирует в подростковом и юношеском возрасте. Клинические проявления зависят от соотношения аккумуляции меди в тех или иных органах. Выделяют пресимптоматическую форму, абдоминальную (хронический гепатит, цирроз печени, фульминантный гепатит), церебральную (аритмо-гиперкинетический, дрожательно-ригидный и дрожательно-варианты) и смешанную [5, 8]. Своевременное распознавание БВК и постоянная терапия имеют большое значение, поскольку без лечения пациенты погибают.

Нам хотелось бы поделиться с врачами опытом наблюдения нескольких случаев БВК, чтобы облегчить задачу выявления и лечения этого контингента больных.

*Клинический случай 1.* Пациент Б., 29 лет, считает себя заболевшим с ноября 1997 г., когда впервые появились отеки нижних конечностей. В декабре 1998 г. госпитализирован в стационар по месту жительства с диагнозом: «инфекционно-аллергический миокардит». На фоне лечения улучшения не наступило. Выявлены патологические изменения со стороны сердца, почек, гепатоспленомегалия с асцитом, активность трансаминаз, отеки нижних конечностей до верхней трети бедра. На ФГДС: активная язва луковицы двенадцатиперстной кишки. В связи с наличием последних данных направлен в Институт гастро-

энтерологии. Из анамнеза жизни: родная сестра пациента умерла в 19 лет от прогрессирующего заболевания неизвестного происхождения.

При поступлении в Институт гастроэнтерологии в январе 1998 г.: тромбоцитопения ( $87 \cdot 10^9/\text{л}$ ), остальные показатели общего анализа крови в норме (N); билирубинемия до  $90 \text{ ммоль/л}$  за счет прямой фракции; трансаминазы до 2N; ПТИ 27 %; фибриноген  $1,4 \text{ ммоль/л}$ , диспротеинемия. В общем анализе мочи: следы белка, микрогематурия.

Проводили дифференциальную диагностику между системной красной волчанкой, амилоидозом почек и БВК. Консультирован: невропатологом — БВК?; окулистом — кольца Кайзера—Флейшнера не обнаружены. В биоптате слизистой оболочки правой щеки отложения амилоида не выявлено. Уровень церулоплазмينا в крови снижен до  $43,7 \text{ мг/л}$  (N  $281\text{—}334 \text{ мг/л}$ ). Уровень общей меди в крови —  $0,4 \text{ мг/л}$  (N  $0,84\text{—}1,45 \text{ мг/л}$ ). Суточная экскреция меди с мочой —  $720 \text{ мкг/сут}$  (N менее  $50 \text{ мкг/сут}$ ).

Окончательный диагноз: БВК, абдоминальная форма. Начата медьэлиминирующая терапия («Купренил» по  $0,5 \text{ г/сут}$  с постепенным повышением каждые 7 сут на  $0,25 \text{ г}$  до  $2 \text{ г/сут}$ ). Через 1,5 года переведен на поддерживающую дозу «Купренила» —  $0,5 \text{ г/сут}$ . Состояние больного стабилизировалось. Самостоятельно прервал прием препарата. Через несколько месяцев погиб от острой печеночной недостаточности.

*Клинический случай 2.* Пациентка Н., 26 лет, считает себя больной с декабря 2005 г., когда впервые стали беспокоить общая слабость, головная боль, носовые кровотечения. Ухудшение самочувствия связывала с вредными условиями работы. В январе 2006 г. появились желтушность склер, потемнение мочи, субфебрильная температура, головокружения. При обращении к врачу госпитализирована в инфекционную больницу. Результаты обследования: гемоглобин  $87 \text{ г/л}$ , эритроциты  $2,8 \cdot 10^9/\text{л}$ , тромбоциты  $129 \cdot 10^9/\text{л}$ , билирубин  $54 \text{ ммоль/л}$  за счет прямой фракции, трансаминазы до 2 N, коагулограмма N. УЗИ: гепатомегалия, диффузные изменения в печени, асцит. По результатам исследования маркеров была исключена вирусная этиология гепатита.

Во время пребывания в стационаре состояние больной осложнилось клиникой острого аппендицита. В этой связи была переведена в хирургическое отделение, где выполнены лапароскопическая аппендэктомия, дренирование брюшной полости, взята биопсия печени. Результаты гистологического исследования: активный гепатит с выраженным фиброзом, формированием узлов регенерации. Выставлен диагноз: «хронический криптогенный гепатит, асцит». Проведено симп-

томатическое лечение с включением кортикостероидов («Метипред» по  $32 \text{ мг/сут}$ ).

На фоне терапии при обследовании в марте 2006 г. отмечались жалобы на умеренно выраженную общую слабость, ощущение дискомфорта в правом подреберье. Результаты анализов: гемоглобин  $112 \text{ г/л}$ , остальные показатели общего анализа крови N; уровень билирубина N; АЛТ до  $2,5 \text{ N}$ ; общий белок  $54 \text{ г/л}$ ; ПТИ 77 %; аутоантитела (АМА, АНА, LKM) не обнаружены. УЗИ: признаки цирроза печени, портальная гипертензия, асцит. В дальнейшем больная неоднократно проходила курсы амбулаторного и стационарного лечения, что позволило купировать асцит и добиться определенной стабилизации состояния. Постепенно был отменен «Метипред».

В начале 2008 г. у больной появилась неврологическая симптоматика. В ноябре 2008 г. госпитализирована в одну из клиник Киева с жалобами на шаткость при ходьбе, затруднение речи, письма, общую слабость, повышенную утомляемость. Результаты обследования: тромбоцитопения ( $75 \cdot 10^9/\text{л}$ ), остальные показатели общего анализа крови N; повышение трансаминаз до  $1,2 \text{ N}$ , уровень билирубина и коагулограмма N. УЗИ: признаки цирроза печени, портальная гипертензия, асцит не определяется. Заподозрена БВК. Результаты дополнительных исследований: церулоплазмин в крови  $75,9 \text{ мг/л}$  (N  $281\text{—}334 \text{ мг/л}$ ), уровень общей меди в крови  $0,34 \text{ мг/л}$  (N  $0,84\text{—}1,45 \text{ мг/л}$ ), суточная экскреция меди с мочой  $294 \text{ мкг/сут}$  (N менее  $50 \text{ мкг/сут}$ ). МРТ головного мозга: картина очагового поражения базальных ядер и ножек мозжечка, вероятнее всего, как проявление гепатолентикулярной дегенерации. Окулистом обнаружены кольца Кайзера—Флейшнера. Выставлен диагноз: «БВК с поражением печени и нервной системы».

В марте 2009 г. больная находилась на лечении в Институте гастроэнтерологии. При поступлении жаловалась на общую слабость, повышенную подвижность левой руки и ноги, болезненность в этих же конечностях, затруднение речи. При осмотре обращали внимание на спастичность и болезненность левой руки и ноги. Результаты анализов: гемоглобин  $116 \text{ г/л}$ , остальные показатели общего анализа крови N; показатели печеночного комплекса и коагулограммы N. УЗИ: признаки цирроза печени, портальной гипертензии, асцита нет. Больной проведена комплексная терапия («Дуфалак», «Верошпирон», «Анаприлин», «Урсофальк», «Нейрорубин»). Начат системный прием «Купренила» с  $0,25 \text{ г/сут}$  с постепенным повышением каждые 7 сут на  $0,25 \text{ г}$ . При дозе «Купренила»  $0,75 \text{ г/сут}$  усилилась неврологическая симптоматика, что потребовало

медикаментозной коррекции неврологического статуса. На сегодня удалось достичь дозы «Купренила» 1 г/сут. В настоящее время находится под наблюдением.

*Клинический случай 3.* Больной М., 21 год, клиническая симптоматика появилась в конце ноября 2005 г., после того, как был избит хулиганами. В это время на первый план выступали изменения неврологического статуса: нарушение речи, письма, шаткая походка, ухудшение памяти (не мог вспомнить простые слова), эмоциональная лабильность, дрожь в теле, усиливающаяся при волнении. Отмечались высокое артериальное давление, носовые кровотечения, выраженная общая слабость. Заключение невропатолога: закрытая черепно-мозговая травма, сотрясение головного мозга.

При более глубоком обследовании установлены следующие изменения: анемия, лейкопения, тромбоцитопения, повышение уровня трансаминаз, гипербилирубинемия, коагулопатия. УЗИ: гепатомегалия, диффузные изменения паренхимы печени, спленомегалия. Больной лечился в отделениях кардиоревматологии, гематологии, неврологии. При осмотре окулистом обнаружены кольца Кайзера—Флейшнера. Направлен на исследование обмена меди: церулоплазмин крови 170 мг/л (N 281—334 мг/л), уровень общей меди в крови 0,5 мг/л (N 0,84—1,45 мг/л). Выставлен диагноз: БВК. Проводилась только симптоматическая терапия. От назначения медьэлиминирующей терапии воздерживались из-за выраженной коагулопатии с тромбоцитопенией и высокого риска развития депрессии костно-мозгового кроветворения на фоне применения «Купренила». Кортикостероиды не назначали.

На момент поступления в Институт гастроэнтерологии в феврале 2009 г. у больного ухудшился неврологический статус: усилились затруднение речи и походки, спастичность левой руки; добавились слюнотечение, эпилептиформные припадки, судороги икроножных мышц, отеки рук, ног, лица. При обследовании: гемоглобин 102 г/л, лейкоциты  $3,0 \cdot 10^9$ /л, тромбоциты  $160 \cdot 10^9$ /л; трансаминазы до 2,5 N; билирубин до 53 ммоль/л за счет непрямой фракции;  $\gamma$ -ГП 12 N; диспротеинемия; ПТИ 75 %; фибриноген 1,8 г/л. УЗИ: признаки хронического гепатита с трансформацией в цирроз печени, портальной гипертензией, с расширенной печеночновенозной системой, спленомегалия, асцит, холецистит. Мочекаменный диатез, хронический пиелонефрит. ФГДС не проводили из-за склонности к кровотечению.

Заключение невропатолога (16.02.09): БВК, смешанная форма, умеренно выраженный акине-

тико-ригидный, судорожный синдром. Окулист (13.02.09) еще раз подтвердил наличие колец Кайзера—Флейшнера.

Проведена комплексная терапия («Дуфалак», «Этамзилат», «Верошпирон», «Анаприлин», «Урсофальк», «Метипред» по 32 мг/сут, нейровитан; внутривенно капельно 10 % раствор альбумина). Через 3 нед после восстановления на фоне приема «Метипреда» показателей периферической крови до значений N принято решение о начале терапии «Купренилом» с дозы 0,25 г/сут. Увеличивая дозу на 0,25 г/сут в неделю, достигнута доза «Купренила» 2,0 г/сут. При этом доза «Метипреда» снижена до 16 мг/сут. На фоне лечения отмечается нормализация показателей периферической крови и печеночного комплекса, несколько уменьшилась по выраженности проявлений неврологическая симптоматика, за время лечения не наблюдалось эпилептиформных приступов. В настоящее время находится под наблюдением.

*Клинический случай 4.* Больной С., 18 лет, заболел в марте 2008 г., когда после ОРВИ появились общая слабость, желтушность кожи и склер. Госпитализирован в инфекционное отделение по месту жительства. Маркеры вирусных гепатитов не обнаружены. По данным анализов: гемоглобин 110 г/л, повышение билирубина до 90 ммоль/л за счет прямой фракции, трансаминазы до 6,7 N, снижение ПТИ до 43 %. Был обследован на аутоантитела — выявлено незначительное повышение антимитохондриальных антител (11,4), антинуклеарные антитела не обнаружены. УЗИ: гепатоспленомегалия. Выставлен диагноз: «аутоиммунный гепатит с высокой активностью». Направлен для дальнейшего лечения у гастроэнтеролога.

В августе 2008 г. госпитализирован в одну из клиник Днепропетровска. Результаты анализов: гемоглобин 81 г/л; билирубин 57 ммоль/л за счет прямой фракции; трансаминазы 9,2 N;  $\gamma$ -ГП 1,5 N; ПТИ до 78 %. УЗИ: признаки хронического гепатита, гепатоспленомегалии, начальные проявления портальной гипертензии. Выставлен диагноз: «аутоиммунный гепатит с высокой активностью, исходом в цирроз печени с признаками портальной гипертензии и холестатическим синдромом». Проведены лечение гепатопротекторами, а также гормонотерапия в малых дозах («Метипред» по 4 мг/сут). На этой дозе пациент находился и после выписки.

В связи с отсутствием эффекта от проводимой терапии в ноябре 2008 г. пациент поступил в Институт гастроэнтерологии. Выяснилось, что родная тетя пациента умерла в возрасте 29 лет от цирроза печени неясной этиологии, вредных привычек не имела. Результаты анализов: гемо-

глобин 98 г/л, билирубин 51 ммоль/л за счет обеих фракций, трансаминазы до 13,5 N,  $\gamma$ -ГП 2N. Были обнаружены антинуклеарные антитела. УЗИ: гепатомегалия, признаки хронического гепатита с трансформацией в цирроз печени, спленомегалия. Пациент обследован на предмет исключения БВК: церулоплазмин крови N, уровень общей меди в крови 0,76 мг/л (N 0,84–1,45 мг/л). Окулист кольца Кайзера — Флейшнера не обнаружил. Оставлен диагноз аутоиммунного гепатита с выраженной активностью с переходом в цирроз печени. Проводили комплексную терапию, в т. ч. назначали «Метипред» с начальной дозы 32 мг/сут. Пациент выписан с улучшением: уменьшилась слабость, нормализовался уровень гемоглобина, общий уровень билирубина снизился до 36 ммоль/л, трансаминазы — в 2 раза.

В январе 2009 г. пациенту планировали провести пункционную биопсию печени в целях уточнения диагноза, в первую очередь, исключения БВК. Однако в связи с коагулопатией и высоким риском кровотечения от биопсии отказались.

В феврале 2009 г. пациент повторно поступил в Институт гастроэнтерологии. При обследовании: уровень гемоглобина и показатели коагулограммы N; билирубин 49 ммоль/л за счет непрямой фракции; трансаминазы 2,5 N. Данные УЗИ без динамики. Суточная экскреция меди с мочой 160 мкг/сут (N менее 50 мкг/сут). Повторно консультирован окулистом: кольца Кайзера — Флейшнера не обнаружены. Невропатолог четкого заключения не дал, рекомендовано наблюдение в динамике. Выставлен диагноз: «БВК, абдоминальная форма». Назначен «Купренил» в дозе 0,5 г/сут. Увеличивая дозу на 0,25 г/сут, удалось достичь суточной дозы до 2,0 г/сут. Для стабилизации показателей крови сохранен прием «Метипреда» по 16 мг/сут. На фоне приема «Купренила» суточная экскреция меди с мочой повысилась в 10 раз, что является подтверждением диагноза БВК. Кроме того, отмечена нормализация активности трансфераз, сохраняется повышение общего билирубина до 30 ммоль/л за счет непрямой фракции. В настоящее время находится под наблюдением.

#### *Каковы первые симптомы БВК?*

В половине случаев БВК манифестирует поражением печени, при этом у большинства пациентов с желтухой, что определяет первичное обращение к инфекционисту (клинические случаи (КС) 2 и 4). Приблизительно около 30 % пациентов имеют в дебюте проявления со стороны ЦНС. Это хорошо прослеживается в КС 3, хотя первоначально складывалось впечатление о на-

личии у больного посттравматических изменений ЦНС. Значительно реже (в 10–15 % случаев) на фоне поражения печени БВК проявляется Кумбс-отрицательной гемолитической анемией, которая может быть как умеренной, так и тяжелой вследствие повторных кризов (КС 4). Изменения, характерные для аутоиммунного гепатита — гепатоспленомегалия, повышение уровня общего белка,  $\gamma$ -глобулинов, иммуноглобулина G, наличие аутоантител в низких титрах при отсутствии маркеров вирусных гепатитов, — являются основанием для постановки ошибочного диагноза (КС 4). К редким начальным симптомам БВК (до 1 %) относят изменения сердца, почек, кожи, костно-мышечной системы [1, 3]. При этом они, являясь, по сути, токсическими, обязательно сочетаются с поражением печени (КС 1).

#### *Каковы проявления неврологической симптоматики при БВК?*

Снижение интеллекта и изменения психики в виде чередования дурашливости и пониженного настроения, трудности усвоения нового материала, проблемы с успеваемостью в школе на фоне поражения печени позволяют заподозрить раннюю стадию БВК. Примерно у 40–50 % больных при латентно протекающем поражении печени БВК проявляется неврологической симптоматикой, манифестирующей, как правило, на 2–3-м десятилетии жизни [2, 3, 6]. Среди неврологических форм наиболее тяжелый ритмо-гиперкинетический вариант, который характеризуется ранним началом развития (в 7–15 лет) и быстрым прогрессирующим течением. Характерной особенностью этого варианта являются ритмичные гиперкинезы разных групп мышц торзионно-дистонического характера, иногда сопровождающиеся болезненными спазмами, дизартрией, дисфагией.

Дрожательно-ригидная и дрожательная формы характеризуются дрожанием рук, усиливающимся при волнении (КС 2, 3), изменением тембра голоса, походки, затруднением письма, гипомимии, гиперсаливации, умеренной дизартрией, нарушением в эмоциональной сфере. Эти варианты заболевания имеют более доброкачественное течение и сравнительно поздний возраст дебюта (в 15–25 лет). Наиболее мягким является дрожательный вариант — возраст дебюта при этой форме может достигать 40–45 лет, а длительность заболевания достигать 10–15 лет.

Выявить поражение ЦНС при БВК, в том числе при отсутствии клинической симптоматики, помогает компьютерная или магнитно-резонансная томография головного мозга, позволяющая визуализировать гиподенсивные очаги преимуще-

щественно в базальных ганглиях и лентикулярном ядре на фоне некоторой атрофии коркового вещества [2].

#### *Что представляют собой кольца Кайзера — Флейшера?*

После насыщения медью печени практически одновременно с поражением ЦНС происходит накопление меди в виде пигментации золотисто-коричневого и зеленоватого цвета по периферии роговицы глаза (кольцо Кайзера — Флейшера). Эти изменения могут быть либо в виде замкнутого кольца, либо в виде формирующихся в кольцо полудуг или даже точек на 6 и 12 ч. Осмотр роговицы проводят обязательно с помощью щелевой лампы. Кольца Кайзера — Флейшера появляются достаточно поздно. Они обнаруживаются у большинства пациентов с неврологическими нарушениями и лишь у трети — с изолированными печеночными проявлениями [4]. В наблюдениях КС 2, 3. Отсутствие колец Кайзера — Флейшера не исключает диагноз БВК (КС 1, 4). Характерным для БВК является также помутнение хрусталика, напоминающее цветок подсолнуха.

#### *Каких пациентов следует обследовать на БВК?*

БВК следует исключать с 5 до 40 лет при патологии печени неустановленной этиологии [5, 8]. На БВК должны обследовать пациентов с типичным аутоиммунным гепатитом, которые плохо реагируют на стандартную кортикостероидную терапию (КС 4), лиц с неалкогольной жировой болезнью печени. О БВК необходимо думать у всех пациентов с фульминантной печеночной недостаточностью, при негативной пробе Кумбса на внутрисосудистый гемолиз; умеренном повышении печеночных сывороточных аминотрансфераз, низком уровне щелочной фосфатазы и соотношении щелочной фосфатазы и билирубина менее 2 [8]; при семейном анамнезе по БВК.

#### *Какие направления должен включать диагностический поиск БВК?*

Изучение семейного анамнеза. Исключение другой этиологии заболевания (вирусной, токсической и т. д.). Объективизация типичных поражений при БВК (печени, крови, глаз, ЦНС). Подтверждение нарушений обмена меди.

#### *Каковы генетические особенности БВК?*

БВК одинаково часто встречается как у мужчин, так и у женщин, составляя в среднем 1 : 30 000 населения при гетерозиготном носительстве патологического гена от 1 % [7]. При близкородственных браках частота этой патологии увеличивается. Типом наследования объясняется тот

факт, что БВК наиболее часто выявляют у сестер и братьев больного. Нередки указания на их смерть в молодом возрасте от поражения печени при отсутствии вредных привычек (КС 1, 4). Риск рождения больного ребенка у клинически здоровых гетерозиготных носителей мутации составляет 25 %. Если один из родителей болен БВК, а второй — гетерозиготный носитель, риск рождения больного ребенка возрастает до 50 % и составляет 100 %, если оба родителя больны БВК [5]. При семейном анамнезе скрининговое обследование на БВК необходимо проводить детям с 5 лет, до этого возраста манифестация БВК неизвестна.

#### *Какие исследования позволяют выявить нарушения обмена меди?*

Определение церулоплазмينا сыворотки крови, уровня общей и свободной меди в сыворотке крови, суточной экскреции меди с мочой. Пункционная биопсия печени с гистохимическим исследованием (окрашивание рубеоановой кислотой, роданином или орсеином). Количественное определение меди в биоптатах печени методами атомно-абсорбционной спектрофотометрии, рентгено-структурного анализа [6]. Радионуклидное исследование поглощения печенью радиоактивной меди (тест включения нуклида меди ( $^{64}\text{Cu}$ ) в церулоплазмин).

#### *Как правильно оценивать содержание церулоплазмينا в крови?*

Временное снижение концентрации церулоплазмينا в крови наблюдается при любом заболевании с тяжелым течением, однако с улучшением общего состояния пациента содержание церулоплазмينا в крови возвращается к N. Для БВК патогномично постоянно низкое содержание церулоплазмينا в крови, как правило, сниженное более чем на 50 % N. В редких случаях (у 5—15 % больных) наблюдаются нормальные показатели церулоплазмينا, что не исключает заболевания. Такая ситуация обычно наблюдается при высокой активности гепатита (КС 4), при этом уровень церулоплазмينا остается в пределах нормы за счет интенсивного разрушения гепатоцитов.

#### *Каковы критерии постановки диагноза БВК?*

Снижение концентрации церулоплазмينا плазмы крови менее 180 мг/л, уровня более чем на 50 % от нормы является достоверным признаком. Снижение содержания общей меди в сыворотке крови менее 0,8 мг/л (N 0,84—1,45 мг/л). Увеличение концентрации свободной меди, не связанной с церулоплазмином, более 0,15 мг/л

(N 0,10–0,15 мг/л). Увеличение экскреции меди с мочой более 100 мкг/сут (N менее 50 мкг/сут). Повышение содержания меди в биоптатах печени более 250 мкг/г сухой массы. Кольца Кайзера – Флейшера – специфический признак БВК [8].

#### *В чем заключается цель лечения БВК?*

Основу лечения составляет принцип выведения из организма избыточной меди и предотвращение ее накопления. Это служит профилактикой развития необратимых изменений в организме, которые приводят к летальному концу.

#### *Когда следует начинать лечение?*

Установление диагноза БВК является показанием к немедленному началу лечения.

#### *Как следует проводить лечение?*

Препаратом выбора является D-пеницилламин (DPA) (торговое название препарата, зарегистрированного в Украине – «Купренил»). Назначают внутрь за полчаса до еды по 0,25–0,5 г/сут с постепенным увеличением дозы на 0,25 г каждые 7 сут до 1,5–2 г/сут в 3–4 приема. При прекращении повышения уровня экскреции меди с мочой и нормализации состояния DPA принимают пожизненно в поддерживающей дозе по 0,75–1,25 г/сут. В течение 2 первых месяцев лечения общий анализ крови (количество форменных элементов) и общий анализ мочи (величина протеинурии) проводят каждые 2 нед, в течение следующих 6 мес – ежемесячно. Учитывая, что DPA является специфическим антагонистом пиридоксина (витамин B<sub>6</sub>), необходим параллельный прием пиридоксина по 0,25 г/сут. Лечение DPA не должно прекращаться во время беременности. Рекомендуемые дозы DPA (0,75–1 г/сут) не опасны для плода.

Побочные явления DPA могут проявляться ухудшением неврологической симптоматики, что связано с мобилизацией меди из депо (в этом случае дозу препарата снижают), в виде дерматитов, угнетения кроветворения, анемии и др.

При непереносимости DPA применяют альтернативные методы лечения. Например, «Цинктерал» (внутри по 150 – 375 мг/сут), триентин (не зарегистрирован в Украине), препараты молибдена (тетратиомолибдат, не зарегистрированный в Украине).

#### *Какой диеты следует придерживаться пациенту с БВК?*

Строгое соблюдение «печеночной» диеты (стол № 5а) с исключением продуктов, богатых

медью (баранины, курятины, утятин, колбасы, печени, рыбы (трески), ракообразных, грибов (шампиньонов), какао, шоколада, кофе, орехов, бобовых, капусты брокколи, кресс-салата, щавеля, лука-порея, редиса, чернослива, каштанов, меда, перца и др.).

#### *Как долго должно проводиться лечение БВК?*

Терапия DPA должна продолжаться пожизненно. При поздней диагностике БВК, тяжелой портальной гипертензии, создающей риск тяжелых осложнений и необратимой при консервативном лечении, развитии острой печеночной недостаточности, а также при неэффективности адекватной терапии и в случае непереносимости препаратов показана трансплантация печени. Рекомендуют родственную трансплантацию печени [6]. Успешная трансплантация устраняет метаболический дефект печени и полностью излечивает заболевание. В нашей стране такие операции проводят в Институте хирургии и трансплантологии АМН Украины (Киев).

#### *Чем грозит прекращение медьэлиминирующей терапии?*

При стабилизации состояния пациенты самовольно, а иногда и по совету врача прекращают лечение DPA. Через несколько месяцев при отсутствии клинических симптомов повышается уровень трансаминаз, после этого спустя короткое время внезапно разворачивается драматическая картина прогрессирующей печеночной недостаточности, приводящей к смерти (КС 1). Таким образом, прекращение терапии DPA, мотивированное «нормализацией печеночного комплекса», хорошим самочувствием или значительной регрессией неврологических симптомов, является серьезной ошибкой. Пациентам с БВК необходимо регулярно наблюдаться у постоянного лечащего врача.

#### *Заключение*

Подводя итоги, необходимо отметить, что приведенные клинические наблюдения БВК и вопросы, которые рассмотрены в статье, позволили подробно остановиться на практических аспектах диагностики и лечения этого заболевания. Важным является тот факт, что эффективное лечение позволяет предотвратить тяжелые, прогностически значимые поражения печени и других органов, а это возможно при условии ранней диагностики заболевания. В этой связи врачу необходимо приложить максимум усилий для своевременных диагноза и начала адекватной терапии.

**Список літератури**

1. Болезни печени и желчевыводящих путей / Под ред. В.Т.Ивашкина.— М.: М-Вести, 2005.— 536 с.
2. Залылова З.А., Богданов Э.И. Клинико-МРТ анализ различных вариантов болезни Коновалова-Вильсона // Неврологический вестн.— 2002.— Т. XXXIV, Вып. 1—2.— С. 5—10.
3. Иванова-Смоленская И.А. Болезнь Вильсона — Коновалова // Нервы.— 2006.— № 4.— С. 12—17.
4. Игнатова Т.М. Ранняя диагностика болезни Вильсона — Коновалова: радикальное улучшение прогноза // Врач.— 2004.— № 12.— С. 36—39.
5. Клинические разборы : Внутренние болезни / Под ред. Н.А. Мухина.— М.: Литтерра, 2005.— 608 с.
6. Майер К.-П. Гепатит и последствия гепатита.— М.: Гэотар-Мед, 2004.— 720 с.
7. Brewer G.J. Wilson's disease: a clinician's guide to recognition, diagnosis, and management.— Boston, MA: Kluwer Academic Publishers, 2001.— 120 p.
8. Roberts E.A., Schilsky M.L. A practice guideline on Wilson disease // Hepatology.— 2003.— Vol. 37 (6).— P. 1475—1492.

М.Б. Щербиніна, С.Л. Меланич, Д.В. Попок

## Проблеми діагностики й тактика ведення пацієнтів з хворобою Вільсона — Коновалова

Хвороба Вільсона — Коновалова (ХВК) — спадкове захворювання, що характеризується прогресуючим нагромадженням міді в організмі. У типових випадках ХВК маніфестує в підлітковому і юнацькому віці. Клінічні вияви залежать від співвідношення акумуляції міді в тих чи інших органах, у першу чергу, від ураження печінки і головного мозку. ХВК часто не враховують у диференційній діагностиці захворювань печінки. У статті у вигляді питань і відповідей розглянуто основні моменти, пов'язані з діагностикою цього захворювання і тактикою лікування пацієнтів. Приведено опис 4 клінічних випадків ХВК.

ХВК — рідкісний приклад спадкоємного захворювання, для якого розроблено високоефективні методи лікування. Навіть при тяжких виявах симптоматичне лікування зазвичай справляє позитивний ефект. Без лікування пацієнти гинуть. Тому своєчасне розпізнавання ХВК і постійна терапія мають визначальне значення.

M.B. Shcherbinina, S.L. Melanich, D.V. Popok

## Problems of diagnosis and treatment tactics of patients with Wilson's — Konovalov's disease

Wilson's — Konovalov's disease (WKD) is a hereditary disease, characterized as progressive copper accumulation in organism. In the typical cases WKD manifests in young age. Clinical signs depends on the ratio of copper accumulation in one or another organ, and first of all in the degree of liver and brain injury. WKD is often not taken into consideration in differential diagnosis of liver diseases. The article in a form of questions and answers highlights the issues of the disease diagnostics diagnosis and tactics of treatment of patients. The description of four clinical WKD cases has been presented.

WKD is a rare example of hereditary disease when the highly effective methods of treatment have been worked out. Even in case of severe symptoms the systematic treatment usually gives the positive effect. In the case of treatment absence the patients die. That is why the timely identification of WKD and permanent therapy has the defining value.

### Контактна інформація

Щербиніна Марина Борисівна, д. мед. н., проф., заст. директора з науково-організаційної та методичної роботи  
E-mail: scherbiniina@ua.fm

Стаття надійшла до редакції 12 квітня 2009 р.