

УДК:616.831.616-071-02



МИЩЕНКО Т.С.,

ВОЛОШИН-ГАПОНОВ И.К.

ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины», г. Харьков

## СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ БОЛЕЗНИ ВИЛЬСОНА

**Резюме.** Представлены современные данные мировой литературы об этиологии, эпидемиологии, патогенезе, особенностях клинического течения, диагностики и лечения болезни Вильсона. Это относительно редкое хроническое, прогрессирующее аутосомно-рецессивное заболевание с генетически обусловленным нарушением обмена меди и ее избыточным отложением в печени, головном мозге и почках. Без своевременно установленного правильного диагноза и адекватно подобранного лечения болезнь неуклонно прогрессирует, что приводит к ранней инвалидизации и смерти в молодом возрасте.

**Ключевые слова:** болезнь Вильсона, этиология, эпидемиология, патогенез, генетика, мутации, клиника, диагностика, лечение.

Достижения генетики и новые технологические возможности последних десятилетий существенно изменили наши представления о механизмах развития и течения болезни Вильсона (БВ). В 1993 году был идентифицирован ген этого заболевания [8]. Этот аномальный ген АТР7В кодирует металлопереносящую аденозин-трифосфатазу (АТФазу) Р-типа, которая в основном экспрессируется в гепатоцитах и действует как транс-мембранный переносчик меди. Отсутствующая или ослабленная функция АТФазы приводит к снижению гепатоцеллюлярного выделения меди в желчь. Кроме того, при нарушении функции АТФазы снижается и способность встраивать медь в церулоплазмин — белок, который синтезируется в печени и является основным переносчиком меди в крови (содержит 90 % меди крови). Эти два фактора приводят к тому, что свободная токсическая медь из печени поступает в кровоток и откладывается в мозге, почках и роговой оболочке глаза [10].

Эта болезнь распространена по всему миру, и в среднем частота гомозиготного носительства гена БВ составляет 1 : 100 тыс. населения. В отдельных регионах и этнических группах имеет место повышение частоты

заболевания, видимо связанное с эффектом инбридинга. В последних работах приводятся данные, что этот показатель значительно больше и достигает 1 : 30 тыс. населения [6]. Распространенность гетерозиготного носительства на несколько порядков выше и составляет 1 : 200 населения.

В Украине эпидемиологические исследования относительно БВ не проводились. Тем не менее анализ полученных нами данных свидетельствует о том, что среди пролеченных в клинике института пациентов с БВ (всего 104 человека за последние 23 года) пропорционально представлены жители всех регионов страны (западного, центрального, восточного и южного). Важно отметить, что в течение первой половины этого

### Адреса для переписки с авторами:

Волошин-Гапонов Иван Константинович  
61068, Харьков, ул. Академика Павлова, 46  
ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины»  
E-mail: npn@ukr.net

© Мищенко Т.С., Волошин-Гапонов И.К., 2015

© «Международный неврологический журнал», 2015

© Заславский А.Ю., 2015

периода (1992–2002 гг.) в институт поступило всего 16 пациентов с БВ, а в течение второй (2003–2013 гг.) — 66 больных, то есть в 4,13 раза больше. Такая же тенденция к неуклонному росту количества впервые выявленных больных с болезнью Вильсона сохраняется и в последние полтора года (2014–2015 гг.) — 22 больных. Данный факт можно объяснить, во-первых, улучшением диагностики заболевания, а во-вторых — истинным повышением заболеваемости и распространенности БВ в Украине.

Истинное повышение может быть обусловлено как накоплением измененной наследственной информации в связи с более эффективным лечением болезни Вильсона, а следовательно, и увеличением длительности жизни этих больных, так и появлением новых мутаций гена АТР7В, обусловленных неблагоприятными экологическими факторами, в том числе и воздействием ионизирующего излучения. Ведь в настоящее время выявлено более 350 мутаций этого гена. Такая лавина новых мутаций гена АТР7В, очевидно, связана не только с совершенствованием технологии генетических исследований, но и с тем, что в последние годы принципиально изменилась среда обитания человека. Появились новые генетически модифицированные растения и организмы, используемые для производства продуктов питания, новые химические вещества для бытового применения, отмечается большая миграция лиц, отягощенных грузом мутаций [1, 4, 10].

Хотя в настоящее время описано более 350 мутаций гена АТР7В, в большинстве популяций мира БВ возникает в результате небольшого количества мутаций, специфических для этих популяций. В Европе, в том числе и в России, мутация His1069 Gln (замена гистидина на глутамин в позиции 1069) присутствует в 37–63 % случаев заболевания. В Украине такие молекулярно-генетические исследования БВ раньше не проводились. Как показали наши молекулярно-генетические исследования, ведущей мутацией в Украине также является His1069 Gln, которая была обнаружена у 70 % наших пациентов с болезнью Вильсона. Поэтому в Украине при генетическом методе диагностики БВ прежде всего необходимо определять наличие этой мутации.

Несмотря на то что БВ является наследственным заболеванием, диагноз ставится преимущественно на основании не генетического, а комплексного клинико-лабораторного исследования. Данная ситуация обусловлена тем, что генетическая диагностика весьма дорогостояща и довольно трудна из-за большого количества (около 350) мутаций гена АТР7В.

В настоящее время общепризнанным стандартом постановки диагноза БВ является наличие колец Кайзера — Флейшера, снижение в сыворотке крови церулоплазмينا ниже 20 мг/дл, суточное выделение меди с мочой более 100 мкг/сут, концентрация меди в сухом остатке биоптата печени более 100 мкг/г. Дополнительными методами диагностики являются: генетические исследования; нейровизуализационные методы (МРТ

головного мозга, МР-спектроскопия головного мозга); ультразвуковая диагностика (УЗД) органов брюшной полости, определение уровня мочевого кислоты. Важно отметить, что, несмотря на высокую специфичность показателей общепризнанного стандарта, ни один из них не может иметь самостоятельного диагностического значения [5, 9].

Выраженный клинический полиморфизм неврологических и соматических проявлений БВ затрудняет и задерживает на несколько лет постановку правильного диагноза, а следовательно, и эффективное лечение. Как показывает наш опыт, от появления первых симптомов заболевания до постановки диагноза БВ в среднем проходило 2,5 года (0–7 лет). В зависимости от клинических проявлений больные лечились в медицинских учреждениях различного профиля с разными диагнозами: энцефалит — 16 (15,4 %), хронический гепатит — 10 (9,6 %), цирроз печени — 7 (6,7 %), паркинсонизм — 8 (7,7 %), ДЦП — 7 (6,7 %), рассеянный склероз — 4 (3,8 %), торсионная дистония — 2 (1,9 %), шизофрения — 2 (1,9 %). Первично диагноз БВ был поставлен менее чем половине больных (48 пациентов — 46,2 %). У некоторых больных до установления диагноза БВ на протяжении нескольких лет диагноз менялся 3–4 раза.

Подробное описание клиники церебральных нарушений у пациентов с болезнью Вильсона в основном было сделано Н.В. Коноваловым и П.Г. Лекарем с В.А. Макаровой [2, 3]. Ведущими симптомами и синдромами неврологических проявлений болезни Вильсона являются различные двигательные нарушения экстрапирамидного характера. Картина экстрапирамидных двигательных расстройств у этих больных весьма разнообразна, так как обусловлена различными сочетаниями изменения тонуса мышц, гиперкинезов разной амплитуды и частоты, а также выпадением определенных видов движения.

Согласно нашим данным, очень частым клиническим проявлением неврологической формы БВ является нарушение речи. В данном случае развивается специфическая подкорковая моторная афазия, при которой центр моторной речи Брока, расположенный в лобной доле больших полушарий мозга, не играет ведущей роли. В основе расстройства речи у этих больных лежит нарушение содружественной координационной деятельности голосообразующего, артикуляционного, дыхательного и мозжечкового аппарата.

Со стороны высших корковых функций для болезни Вильсона характерны различные по структуре и степени выраженности нарушения произвольной регуляции, когнитивных функций, перцептивно-гностической и эмоциональной сферы. В структуре произвольной регуляции доминируют нарушения самоконтроля и исполнительного компонента деятельности. В когнитивной сфере преобладают дисфункции произвольного внимания, нарушения памяти, снижение скоростных характеристик и общей продуктивности мыслительной

деятельности. В структуре перцептивно-гностических нарушений преобладают дисфункции конструктивного, динамического и орального видов праксиса, а также акустического гнозиса. Дисфункция эмоциональной сферы представлена широким спектром расстройств: от выраженной эйфории до тяжелой депрессии, от эмоциональной лабильности до ригидности аффекта, а также выраженной астенизацией и снижением критики [7, 9].

Болезнь Вильсона является одной из немногих наследственных болезней, поддающихся лечению. При ранней диагностике есть возможность успешной модификации течения заболевания, позволяющей длительное время сохранять активный образ жизни больного. Восстановительное лечение больных с неврологическими формами болезни должно проводиться в течение всей жизни с учетом формы и стадии болезни, а также клинической картины и данных лабораторных исследований. Однако с учетом того, что при лечении хелаторами часто отмечаются осложнения, в настоящее время нет единого мнения о том, какой препарат и в какой дозировке необходимо применять при той или иной форме и стадии заболевания.

Согласно данным наших исследований, хелаторы купренил и триентин являются препаратами выбора в начале лечения неврологической стадии БВ. Отмечаемые осложнения при лечении купренилом могут быть обусловлены двумя факторами: большим выбросом из депо печени свободной токсической меди, обусловленным приемом купренила, и изначальной непереносимостью хелатора купренила. Поэтому с целью минимизации влияния первого фактора лечение купренилом необходимо начинать с минимальных доз (по 1/4 табл. (62,5 мг) в сутки, с постепенным увеличением дозы на 1/4 табл. (62,5 мг) каждые 7 дней) и под строгим контролем суточной экскреции меди с мочой. Максимально допустимая суточная доза купренила — не более 2–3 таблеток (500–750 мг) в сутки, которые желательно разделить на три приема (утром, днем и вечером перед сном) за час до еды либо через два часа после, запивая 300–400 мл слабоминерализованной воды.

Что касается второго фактора — изначальной непереносимости токсического влияния купренила на нервную систему, то, к сожалению, достоверных маркеров в литературе нет. Нами было отмечено, что признаками непереносимости даже минимальных доз купренила были: резкое повышение температуры тела больного до 40 °С в первые дни приема препарата; выраженный мышечно-тонический болевой синдром, катастрофическое ухудшение неврологической симптоматики. Исходя из этого, при появлении вышеуказанных симптомов больного необходимо перевести на монотерапию препаратами цинка. Соли цинка (цинктерал) являются препаратами выбора при лечении предсимптомной стадии болезни, а также на этапе поддерживающей терапии как в виде монотерапии (по 1 табл. (124 мг) 3–4 раза в день за 1 час до приема пищи), так и в комбинации с

небольшими дозами купренила. При этом необходимо обязательно соблюдать временной промежуток между приемом этих препаратов. На протяжении всей жизни диета больных болезнью Вильсона должна исключать продукты с высоким содержанием меди.

Важно отметить, что, согласно нашим исследованиям, в развитии и течении болезни Вильсона большую роль играет гемодинамический фактор. Установлено, что у этих больных имеются как структурные, так и функциональные нарушения в системе церебрального кровообращения. Более чем у половины больных (70 %) имеются такие общепризнанные предикторы нарушения мозговой гемодинамики, как утолщение комплекса интима-медиа внутренней сонной артерии и функциональные нарушения сосудистого эндотелия. Поэтому, в зависимости от клинической картины и данных лабораторных исследований, необходимо не реже 1–2 раз в год проводить лечение нейропротекторами, вазоактивными, метаболическими и антиоксидантными препаратами, а также включать в терапевтическую программу различные лечебно-реабилитационные мероприятия.

Таким образом, как видно из данных литературы и наших данных, БВ встречается в популяции значительно чаще, чем диагностируется. Данная ситуация обусловлена полиморфизмом клинических проявлений болезни и недостаточной настороженностью врачей в отношении этого наследственного заболевания.

Наш опыт показывает, что для повышения выявляемости и ранней диагностики неврологических форм болезни необходимо обращать внимание на симптомы и синдромы пусть и не совсем специфические, но часто встречающиеся при этом заболевании. В частности, наличие гиперкинезов типа *risus sardonicus* и типа *flepping* — взмаха крыла птицы, а также специфического подкоркового типа моторной афазии. Для выявления БВ требуется применение и специфического диагностического комплекса. Весьма эффективным является семейный скрининг для ранней диагностики БВ у родственников пробанда.

В заключение необходимо отметить, что анализ этапов развития различных аспектов болезни Вильсона показывает, что их необходимо рассматривать во взаимосвязи и ни один из них нельзя считать законченным. Расширяющийся и углубляющийся методический уровень исследований ставит и новые проблемы как в патогенезе, диагностике заболевания, так и в лечении и реабилитации больных.

## Список литературы

1. Волошин-Гапонов І.К. Сучасні уявлення про етіологію та патогенез хвороби Вільсона — Коновалова // Український вісник психоневрології. — 2012. — Т. 20, вип. 3 (72). — С. 19–21.
2. Коновалов Н.В. Гепатоцеребральная дистрофия. — М.: Медицина, 1960. — 555 с.
3. Лекарь П.Г., Макарова В.А. Гепатоцеребральная дистрофия. — Л.: Медицина, 1984. — С. 206.

4. Надирова К.Д., Аринова А.А. Болезнь Вильсона. Современные аспекты, анализ клинического опыта. — М.; СПб.: Медицинское издательство, 2001. — С. 126.

5. Пономарев В.В. Болезнь Вильсона — Коновалова: «великий хамелеон» // Міжнародний неврологічний журнал. — 2010. — Т. 3(33). — С. 10-15.

6. Сухарева Г.В. Гепатолентикулярная дегенерация // Избранные главы клинической гастроэнтерологии. — М., 2005. — С. 199-209.

7. Шестопалова Л.Ф., Волошин-Гапонов И.К., Бородавко О.А. Особенности нарушений когнитивных функций и эмоциональной сферы при гепатоцеребральной дегенерации //

Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. — 2013. — № 5. — Режим доступа к журналу: <http://compmed.ru>.

8. Bull P.C., Thomas G.R., Rommens J.M. et al. The Wilson disease gene is a putative copper transporting P-type ATPase similar to the Menkes gene // Nat. Genet. — 1993. — 5. — 327-37.

9. Carta M.G., Sorbello O., Moro M.F. et al. Bipolar disorders and Wilson's disease // BMC Psychiatry. — 2012. — 12 (1). — 52.

10. Roberts E.A., Schilsky M.L. Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update // Hepatology. — 2008. — 47 (6). — 2089-2111.

Получено 23.12.14 ■

Міщенко Т.С., Волошин-Гапонов І.К.

ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України», м. Харків

### СУЧАСНІ АСПЕКТИ ХВОРОБИ ВІЛЬСОНА

**Резюме.** Представлені сучасні дані світової літератури щодо етіології, епідеміології, патогенезу, особливостей клінічного перебігу, діагностики та лікування хвороби Вільсона. Це відносно рідкісне хронічне, прогресуюче аутосомно-рецесивне захворювання з генетично обумовленим порушенням обміну міді та її надлишковим відкладенням у печінці, головному мозку та нирках. Без своєчасно встановленого правильного діагнозу та адекватно підбраного лікування хвороба неухильно прогресує, що призводить до ранньої інвалідизації і смерті в молодому віці.

**Ключові слова:** хвороба Вільсона, етіологія, епідеміологія, патогенез, генетика, мутації, клініка, діагностика, лікування.

Mishchenko T.S., Voloshin-Haponov I.K.

State Institution «Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

### CURRENT ASPECTS OF WILSON'S DISEASE

**Summary.** Current data of world literature on the etiology, epidemiology, pathogenesis, clinical features, diagnosis and treatment of Wilson's disease are provided. This is a relatively rare, chronic, progressive, autosomal recessive disorder, with genetically determined violations of copper metabolism and its excessive deposition in the liver, brain and kidneys. Without timely established correct diagnosis and appropriate treatment, the disease progresses steadily, leading to early disability and death at a young age.

**Key words:** Wilson's disease, etiology, epidemiology, pathogenesis, genetics, mutations, clinical picture, diagnosis, treatment.