

Гепатолентикулярная дегенерация (болезнь Вильсона—Коновалова)

Е.Д. Белоусова

Hepatolenticular degeneration (Wilson's disease)

E.D. Belousova

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии

В обзоре рассматриваются этиология, патогенез, клинические проявления, тактика диагностики и лечения редкого генетического заболевания — болезни Вильсона—Коновалова. Подчеркивается необходимость ранней диагностики, так как заболевание поддается терапии.

Ключевые слова: дети, гепатолентикулярная дегенерация; болезнь Вильсона—Коновалова, диагностика, лечение.

The review considers the etiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and treatment of the rare genetic disease Wilson's disease. The author underlines the need for its early diagnosis as the latter is treatable.

Key words: children, hepatolenticular degeneration, Wilson's disease, diagnosis, treatment.

Болезнь Вильсона — Коновалова (гепатолентикулярная дегенерация) — генетически детерминированный дефект обмена меди, приводящий к нарушению функции печени и дегенеративным изменениям в базальных ядрах головного мозга.

С.А.К. Wilson впервые в 1912 г. дал классическое описание болезни и отметил ее патоморфологические особенности. Ранее в 1902 г. В. Kayser описал у пациента характерную для этого заболевания бурозеленую пигментацию радужки, а В. Fleischer в 1903 г. сопоставил данный симптом с клиническими проявлениями «псевдосклероза» (так в тот период называлось заболевание). Знаменитый отечественный невролог академик АМН СССР Н.В. Коновалов, один из основателей Института неврологии, посвятил этому заболеванию две монографии, последняя из которых в 1964 г. была удостоена Ленинской премии. В последующие годы сотрудники нейрогенетического отделения Института неврологии продолжали изучение патологии. За 40-летний период под их наблюдением находилось более 500 семей, отягощенных этим недугом [1, 2].

Распространенность и генетические данные

Распространенность гепатолентикулярной дегенерации составляет 1 на 30 000. Более высокая частота

заболевания отмечается у евреев, живущих в Восточной Европе, у итальянцев, проживающих на Сицилии, и у японцев — жителей маленьких островов [3]. Тип наследования — аутосомно-рецессивный. Ген *ATP7B*, ответственный за развитие болезни, расположен на длинном плече хромосомы 13 (13q14.3—q21.1). Описано более 300 различных мутаций гена *ATP7B* [3]. По данным Р. Ferenci, при гепатолентикулярной дегенерации наиболее частой мутацией в Европе является Н1069Q, в Испании — М645R, в странах Восточной Азии — R778L [4].

Патогенез болезни изучен недостаточно. Ген *ATP7B* кодирует фермент, осуществляющий экскрецию меди в желчь и соединение меди с церулоплазмином. Экскреция меди из печени в желчь при данном заболевании снижена до 20—30% от нормальной, соответственно снижена и экскреция меди с калом. Предполагается, что организм больного неспособен производить достаточное количество церулоплазмина — белка крови, который связывает медь и участвует в ее транспорте. Известно, что 95 % меди в сыроворотке крови находится в составе церулоплазмينا [3]. Церулоплазмин играет важную роль в обмене железа. По другой гипотезе первичным звеном болезни считается нарушение метаболизма меди в печени, а снижение уровня церулоплазмينا является его последствием. Вне зависимости от того, какое звено является первичным, медь накапливается в печени, что приводит к цитотоксическому эффекту с повреждением митохондрий и пероксисом гепатоцитов. Отложения меди в головном мозге (преимущественно в базальных его ядрах) вызывают развитие грубой неврологической симптоматики, а в радужке — формирование

© Е.Д. Белоусова, 2009

Ros Vestn Perinatol Pediat 2009; 3:34–37

Адрес для корреспонденции: Белоусова Елена Дмитриевна — д.м.н., проф., руководитель отделения психоневрологии и эпилептологии МНИИ педиатрии и детской хирургии;

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2.

Тел.: (485) 483-30-86, e-mail: ebelousova@inbox.ru

кольца Кайзера — Флейшера (накопление буро-зеленого пигмента).

Клинические проявления

Начальные признаки болезни могут появиться в детском, подростковом, юношеском, зрелом возрасте и очень редко — в 50—60 лет [5]. Несмотря на то что нарушения обмена меди отмечаются с момента рождения ребенка, клинические симптомы появляются не сразу, а спустя некоторое время. А. Taly и соавт. на основании изучения клинических проявлений у 282 больных приводят средний возраст дебюта заболевания — 15,9 года. Самому младшему пациенту было 4 года. Чем раньше начинается заболевание, тем тяжелее оно протекает [2, 3, 6].

У детей с началом болезни до 10-летнего возраста преобладают поражения печени без четких неврологических симптомов, но встречаются случаи с наличием у пациентов неврологических симптомов. Накопление меди в печени может вызывать острое или хроническое воспаление (гепатит), либо тяжелую прогрессирующую болезнь — цирроз печени. Степень поражения печени может быть различной — от умеренного повышения активности трансаминаз до тяжелой печеночной недостаточности. С поражением печени связаны такие клинические симптомы, как слабость, потеря аппетита вплоть до анорексии, потеря масса, развитие желтухи и асцита. У 10% детей заболевание может дебютировать анемией с лейкопенией и тромбоцитопенией [3]. Определяются гепато- и спленомегалия (иногда либо то, либо другое). Заболевание может приобретать фатальное течение.

Считается, что в возрасте 10—20 лет и старше преобладают формы заболевания с неврологическими проявлениями (69%), реже встречаются формы только с печеночными (14,9%) и изолированными психиатрическими (2,4%) симптомами. В 5,3% всех случаев заболевание протекает асимптомно [6].

Неврологическая форма заболевания прогрессирует медленнее, чем печеночная. Неврологические проявления становятся очевидными во вторую, реже третью декаду жизни. К неврологическим симптомам болезни относятся тремор головы, рук и ног, явления дистонии с развитием аномальных поз, гиперкинезов, брадикинезии, которая особенно выражена в мышцах языка, губ и жевательной мускулатуре.

Первым симптомом заболевания являются, как правило, бульбарные нарушения. Речь становится смазанной, замедленной, окончания слов «проглатываются». Может измениться тембр голоса — стать более грубым или пациент может говорить шепотом. В некоторых случаях развивается дисфагия. В фазе развернутых клинических проявлений у пациента характерный внешний вид — фиксированная улыбка (вызванная ретракцией верхней губы), слюнотечение. Отмечаются нарушения координации движений,

моторная неловкость, атаксия, нарушения тонкой моторики в кистях рук. Тремор может присутствовать только в одной руке или ноге, либо захватывать все четыре конечности. По мере прогрессирования заболевания развиваются ригидность, контрактуры и тонические спазмы мышц.

И.А. Иванова-Смоленская относит к симптомам ранней стадии заболевания желтуху, повторные кровотечения из носа, кровоточивость десен и множественные кровоподтеки, специфические сосудистые «звездочки» на коже груди и живота, своеобразные полосы (белые, с периодической сменой окраски на красновато-синюшную) на бедрах и в подмышечных областях, гормональные нарушения в виде аменореи и дисменореи у девушек и гинекомастии у юношей, а также высокий рост, большой размер стопы и акромегалию, нерезкое снижение интеллекта и изменения психики в виде чередования дурашливости и пониженного настроения [2].

У отдельных пациентов с болезнью Вильсона—Коновалова могут отмечаться психиатрические проявления — чрезмерная ажитация и раздражительность, перепады настроения, тревожность, истерические симптомы или депрессия. У незначительной части пациентов развиваются деменция и, в тяжелых случаях, психозы. А. Soltanzadeh и соавт. подчеркивают, что наиболее частым неврологическим симптомом являются дизартрия, избыточное слюнотечение, тремор и изменения походки [7]. К редким проявлениям относятся судороги — в 4,2% всех случаев [8]. При болезни Вильсона—Коновалова могут также страдать почки (отмечается гиперкальциурия и нефрокальциноз), появляться пятна гиперпигментации, могут развиваться гемолиз, приводящий к анемии, тромбоцитопения и кровотечения. Накопление меди в суставах приводит к остеоартритам, в сердце — к кардиомиопатии.

Диагностика болезни Вильсона—Коновалова

По своим клиническим проявлениям гепатолентикулярная дегенерация может напоминать многие неврологические заболевания, поэтому часто диагностируется со значительным опозданием [7]. В то же время чрезвычайно важна ранняя диагностика, так как заболевание является курабельным. В пользу болезни Вильсона—Коновалова говорят следующие данные лабораторных исследований:

1. Низкий уровень церулоплазмينا в крови (у 10% пациентов уровень церулоплазмينا может быть нормальным). Уменьшение содержания церулоплазмينا в крови может наблюдаться не только при болезни Вильсона—Коновалова, но и при нефротическом синдроме и при болезни Менкеса [3]. Кроме того, снижение уровня церулоплазмينا отмечается у носителей гена *ATP7B* (1% в общей популяции) [3].

2. Увеличение содержания меди в суточной

моче более 100 мг. Тест имеет высокую информативность у пациентов с активным процессом в печени и низкую при асимптомном течении болезни [9], особенно у детей в возрасте до 15 лет [10].

3. Обнаружение колец Кайзера—Флейшера при осмотре глазного дна. Они представляют собой золотистые или буро-зеленые кольца вокруг радужки глаз (могут быть полными или неполными). У некоторых больных этот признак обнаруживают при нормальном уровне церулоплазмينا. Считается, что кольца Кайзера—Флейшера не находят у детей моложе 7 лет [3]. Кольца можно увидеть невооруженным глазом. У кареглазых пациентов для их выявления необходим осмотр с помощью щелевой лампы. Вероятность обнаружения колец Кайзера—Флейшера у пациента с неврологическими симптомами приближается к 100%, у пациентов с печеночными симптомами — 86%, у пациентов с асимптомным течением — 59% [6]. Значительно реже при офтальмологическом осмотре обнаруживают катаракту.

4. Снижение уровня меди в крови менее 80 мкг/дл.

5. Определение высокого содержания меди в тканях биоптата печени.

6. Выявление мутации гена *ATP7B*. Отрицательные результаты молекулярно-генетического исследования не исключают диагноз, так как возможно наличие других, пока не известных мутаций [10].

Изменения на магнитно-резонансной томограмме головного мозга не обязательны и не являются специфичными, однако их наличие подтверждает диагноз. Характерно изменение интенсивности сигнала в области бледного шара, хвостатых ядер, таламуса и подушки (гипоинтенсивность на T1-взвешенных срезах и гиперинтенсивность на T2-взвешенных срезах), а также диффузная кортикальная атрофия [11]. Также отмечаются атрофические изменения мозжечка, моста, фокальные повреждения белого вещества. Считается, что нет прямой корреляции между тяжестью клинической картины и распространенностью изменений на магнитно-резонансной томограмме.

Ни один из приведенных выше тестов не является абсолютным диагностическим критерием, и диагноз ставится по совокупности клинических симптомов и данных лабораторных исследований [10]. При подтверждении диагноза необходимо обследовать других членов семьи даже в том случае, если у них нет клинических признаков.

Лечение

Чем раньше начать лечение (в идеале — еще на досимптоматической стадии течения болезни), тем лучше его результат [1, 2]. Целью терапии является нормализация концентрации меди и предотвращение образования ее депозитов в тканях организма. Поэтому терапия является пожизненной. Неадекватное лечение или перерывы в лечении могут приводить к

жизнеугрожающим осложнениям или необратимому поражению органов. В постоянной терапии нуждаются и пациенты с асимптомным течением.

Медь в небольших количествах содержится в разных пищевых продуктах. Пациенту с болезнью Вильсона—Коновалова рекомендуется избегать продуктов с высоким содержанием меди (какао, шоколад, печень, грибы, орехи, бобовые, моллюски). Желательно, чтобы суточный пищевой рацион содержал не более 1 мг меди. Однако высказываются сомнения в эффективности применения данной диеты [3].

Основное лечение заключается в постоянном приеме препаратов, выводящих медь из организма. Основным лекарственным средством при болезни Вильсона—Коновалова является пеницилламин (Cuprimine, фирма производитель Merch Sharp and Dohme, США и Depen, фирма Carter — Wallace, США) [12]. Препарат принимается на пустой желудок (за 0,5 ч до еды или через 2 ч после еды). Эффективность применения заметна не сразу, а через 1—3 мес. К сожалению, в силу необходимости пожизненного лечения и особых требований к химической чистоте препарата отечественный аналог пеницилламина не может быть рекомендован к применению из-за высокой токсичности [2]. Применение D-пеницилламина (в суточной дозе от 500 до 3000 мг) приводит к снижению концентрации пиридоксина в организме. Поэтому требуется дополнительное назначение витамина B₆ (25 мг/сут). У детей в возрасте старше 6 лет рекомендуется начинать с низких дозировок пиридоксина (250 мг/сут) с постепенным дальнейшим увеличением дозы.

Побочные эффекты при применении D-пеницилламина могут быть разными — от незначительных до развития апластической анемии, нефрита и миастении. Показаниями к отмене препарата являются следующие побочные эффекты: сыпь, лихорадка, лейкопения, тромбоцитопения, лимфоаденопатия и протеинурия. После исчезновения побочных эффектов имеется возможность возобновления приема препарата, но в более низкой дозе и с постепенным ее увеличением. Иногда при применении D-пеницилламина наблюдается нарастание неврологических симптомов, что тоже служит поводом для отмены препарата.

Другим лекарственным средством, препятствующим всасыванию меди в кишечнике и выводящим ее со стулом, является ацетат цинка (Galzin, фирма Teva, капсулы по 25 и 50 мг), или его сульфат, или оксид. Он оптимален у лиц в пресимптоматической фазе болезни (по 50 мг 3 раза в день), а также у тех пациентов, у которых уже достигнута нормальная концентрация меди в сыворотке крови. По сравнению с D-пеницилламином ацетат цинка менее токсичен, но начинает действовать более медленно [3, 12]. И.А. Иванова-Смоленская и соавт. предлагают комбинированное

лечение D-пеницилламином и солями цинка, что позволяет снизить дозу лечения и избежать побочных эффектов [2].

Третьим действующим веществом, выводящим медь из организма, является триэтилен тетрамин (Триентин), синтезированный в 70-х годах прошлого века. Его назначают по 250 мг 4 раза в день через 1—2 ч после еды. Активность этого препарата меньше, чем у D-пеницилламина, но и побочные эффекты встречаются реже [1, 2, 12].

Пациентам с молниеносной формой болезни (с быстрым нарастанием печеночной недостаточности), а также больным, не поддающимся консервативному лечению, показана пересадка печени.

Прогноз.

При отсутствии лечения заболевание носит неуклонно прогрессирующий характер, и пациенты умирают через 1—3 года после появления неврологических симптомов [3]. Летальность обусловлена пече-

ночной недостаточностью. Точный прогноз течения болезни в остальных случаях сложен, что, вероятно, объясняется ее генетической гетерогенностью (большим числом возможных мутаций) и, следовательно, разнообразием клинических вариантов течения, а также разной чувствительностью к терапии. По данным А. Taly и соавт., применение препаратов D-пеницилламина и цинка у 225 больных вызвало улучшение у 176 из них, ухудшение у 6, умерли 23 пациента [6].

В то же время своевременное и адекватное лечение обычно дает «драматический» эффект — резкое уменьшение и даже исчезновение неврологической симптоматики. По данным И.А. Ивановой-Смоленской и соавт., пациенты вновь могут полностью себя обслуживать, учиться, работать по профессии, создать семью и родить здорового ребенка [2]. Особенно хорошо реагируют на терапию дети с печеночной формой заболевания — у 80 % из них нормализуются функции печени [2]. У детей со смешанной формой болезни менее хороший ответ на лечение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д., Иллариошкин С.Н., Никольская Н.Н. Моногенные наследственные болезни центральной нервной системы / В кн. Наследственные болезни нервной системы у детей. Руководство для врачей; под ред. Ю.Е. Вельтищева и П.А. Темина. М.: «Медицина», 1998. С. 9—45.
2. Иванова-Смоленская И.А. Болезнь Вильсона—Коновалова // Нервы. 2006. № 4. С. 12—16.
3. Child Neurology / Seventh Edition. Eds J.H. Menkes, H.B. Sarnat, B.L. Maria. Lippicott Williams and Wilkins, 2006. P. 109—115
4. Ferenci P. Regional distribution of mutations in the ATP7B gene in patients with Wilson disease: impact on genetic testing // Hum. Genet. 2006. Vol. 120. P. 151—159.
5. Fenichel G.M. Clinical Pediatric Neurology. Signs and Symptoms Approach. Third Edition. W.B. Saunders Company, 1997. 81 p.
6. Taly A.B., Meenakshi-Sundaram S., Sinha S. et al. Wilson disease: description of 282 patients evaluated over 3 decades // Medicine (Baltimore). 2007. Vol. 86, № 2. P. 112—121.
7. Soltanzadeh A., Soltanzadeh P., Nafissi S. et al. Wilson's disease: a great masquerader // Eur. Neurol. 2007. Vol. 57, № 2. P. 80—85.
8. Machado A., Chien H.F., Deguti M.M. et al. Neurological manifestations in Wilson's disease: Report of 119 cases // Mov. Disord. 2006. Vol. 21, № 12. P. 2192—2196.
9. Muller T., Koppikar S., Taylor R.M. et al. Re-evaluation of the penicillamine challenge test in the diagnosis of Wilson's disease in children // J. Hepatol. 2007. Vol. 47, № 2. P. 270—276.
10. Jara Vega P., Hierro Llanillo L. Wilson's disease: forms of presentation in childhood // Gastroenterol. Hepatol. 2006. Vol. 29, № 9. P. 560—567.
11. Kim T.J., Kim I.O., Kim W.S. et al. MR imaging of the brain in Wilson disease of childhood: findings before and after treatment with clinical correlation // Am. J. Neuroradiol. 2006. Vol. 27, № 6. P. 1373—1378.
12. Регистр лекарственных средств России. 2007. 681 с.

Поступила 19.02.09