



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ПРИДНЕСТРОВСКОЙ МОЛДАВСКОЙ РЕСПУБЛИКИ

ПРИКАЗ

«06» 03.2025г.

№ 175-02

г. Тирасполь

Об утверждении Клинических рекомендаций
по оказанию медицинской помощи
«Гепатолентикулярная дегенерация (болезнь Вильсона - Коновалова)»

В соответствии с Законом Приднестровской Молдавской Республики от 16 января 1997 года № 29-3 «Об основах охраны здоровья граждан» (СЗМР 97-1), Постановлением Правительства Приднестровской Молдавской Республики от 19 августа 2024 года № 378 «Об утверждении Положения, структуры и предельной штатной численности Министерства здравоохранения Приднестровской Молдавской Республики» (САЗ 24-35) с изменениями и дополнением, внесенными постановлениями Правительства Приднестровской Молдавской Республики от 28 октября 2024 года № 437 (САЗ 24-44), от 24 февраля 2025 года № 40 (САЗ 25-8), Приказом Министерства здравоохранения Приднестровской Молдавской Республики от 6 мая 2021 года № 363 «Об утверждении Порядка разработки и применения клинических рекомендаций по вопросам оказания медицинской помощи» (регистрационный № 10285 от 3 июня 2021 года) (САЗ 21-22) с изменениями, внесенными Приказом Министерства здравоохранения Приднестровской Молдавской Республики от 15 октября 2021 года № 759 (регистрационный № 10571 от 4 ноября 2021 года) (САЗ 21-44), в целях повышения качества оказания медицинской помощи,

ПРИКАЗЫВАЮ:

1. Утвердить Клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи «Гепатолентикулярная дегенерация (болезнь Вильсона - Коновалова)» согласно Приложению к настоящему Приказу.
2. Руководителям подведомственных медицинских организаций принять настоящий Приказ к руководству и довести до сведения медицинского персонала Клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи «Гепатолентикулярная дегенерация (болезнь Вильсона - Коновалова)», утвержденные настоящим Приказом.
3. Контроль за исполнением настоящего Приказа оставляю за собой.

Министр

К.В. Албул

Приложение к Приказу
Министерства здравоохранения
Приднестровской Молдавской Республики
от «06» 03 2025 года
№ 175-02

Клинические рекомендации

**«Гепатолентикулярная дегенерация (болезнь Вильсона -
Коновалова)»**

**Коды по Международной статистической классификации
болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ 10): E83.0**

Возрастная группа: Взрослые

**Год утверждения (частота пересмотра): 2025 (пересмотр каждые 5
лет)**

Оглавление

Список сокращений.....	3
Термины и определения.	4
1. Краткая информация.....	5
1.1 Определение.....	5
1.2 Эпидемиология.....	6
1.3. Этиология и патогенез.	6
1.4 Кодирование по МКБ-10:	7
1.5 Классификация	7
1.6 Клиническая картина	9
2. Диагностика.....	15
2.1 Жалобы и анамнез	15
2.2 Физикальное обследование	16
2.3 Лабораторная диагностика.....	17
2.4 Инструментальная диагностика.....	25
2.5 Иная диагностика	25
3. Лечение.....	29
3.1 Консервативное лечение.....	29
3.2 Хирургическое лечение.	34
3.3 Иное лечение.....	35
4. Реабилитация.	36
5. Профилактика и диспансерное наблюдение.....	37
6. Организация медицинской помощи.	37
7. Дополнительная информация, влияющая на исход заболевания/синдрома.....	38
Критерии оценки качества медицинской помощи.....	42
Список литературы	44
Приложение А1.	47
Состав рабочей группы.....	47
Приложение А2. 48Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов инструкции по применению лекарственного препарата	48
Приложение Б. Алгоритмы действий врача.	49
Приложение В. Информация для пациентов.....	50
Приложение Г. Шкалы оценки, опросники и т.д., приведённые в тексте клинических рекомендаций.....	51

Список сокращений

- АЛТ — аланинаминотрансфераза
- АСТ — аспарагинаминотрансфераза
- АТФаза — аденозинтрифосфатаза
- БВК — болезнь Вильсона – Коновалова
- ГЛД – гепатолентикулярная дегенерация
- ГГТ — гамма-глутамилтрансфераза
- ЖКТ – желудочно – кишечный тракт
- КТ – компьютерная томография
- МНО — международное нормализованное отношение
- МРТ — магнитно-резонансная томография
- ПТИ — протромбиновый индекс
- УЗИ — ультразвуковое исследование
- ФПН – фульминантная печеночная несостоятельность
- ЦНС — центральная нервная система
- ЩФ — щелочная фосфатаза
- ЭЭГ — электроэнцефалография

Термины и определения.

Гепатомегалия - увеличение печени

Спленомегалия - увеличение селезенки.

Стеатоз печени - наиболее распространенный гепатоз, при котором в печёночных клетках происходит накопление жира.

Фиброз печени - разрастание соединительной ткани органа, возникающее при чрезмерном накоплении белков внеклеточного матрикса (основы соединительной ткани).

Хелатирующая терапия (медьхелатирующая терапия) — способ лечения, заключающийся во введении препаратов, связывающих и выводящих из организма ионы тяжёлых металлов (например, меди).

Цирроз печени - хроническое заболевание печени, сопровождающееся необратимым замещением паренхиматозной ткани печени фиброзной соединительной тканью, или стромой.

1. Краткая информация

1.1 Определение

Болезнь Вильсона – Коновалова (синонимы **гепатолентикулярная дегенерация, гепатоцеребральная дистрофия**) – тяжёлое прогрессирующее наследственное заболевание, передающееся по аутосомно-рецессивному типу, в основе которого лежит нарушение экскреции меди из организма, приводящее к избыточному накоплению этого микроэлемента в тканях и сочетанному поражению паренхиматозных органов (прежде всего печени) и головного мозга (преимущественно подкорковых ядер) [2]. Свое название болезнь получила по имени английского невролога Сэмюэля Вильсона, который в 1912 году опубликовал работу, где дал описание клинической и патологоанатомической картины нового заболевания, характеризовавшегося сочетанным поражением печени и мозга, началом в молодом возрасте с дальнейшим прогрессированием ригидности, дисфагии, дизартрии, гиперкинезов (ритмичных и аритмичных), психических расстройств при отсутствии признаков поражения пирамидных путей. Морфологически определялись двусторонние изменения чечевицеобразных ядер, а в печени во всех случаях – цирроз.

Комментарий: *В этом же году Hall объединил прогрессирующую лентикулярную дегенерацию Вильсона и псевдосклероз Вестфалья-Штрюмпеля в одно заболевание — гепатолентикулярную дегенерацию. В России учение о гепатолентикулярной дегенерации связано в первую очередь с именем одного из крупнейших отечественных неврологов Николая Васильевича Коновалова и его школы. Скрупулезное многолетнее изучение клиники и морфологии этого заболевания дали возможность Н.В. Коновалову создать подробную оригинальную классификацию болезни (1948, 1960), а также показать, что патологические изменения в мозге не ограничиваются чечевицеобразными ядрами, а носят диффузный характер. В связи с этим Н.В. Коновалов считал, что более точно характер процесса отразило бы новое название болезни: гепатоцеребральная дистрофия. Это название в обычно употребляется в нашей стране для обозначения заболевания, которое в дальнейшем получило наименование болезнь Вильсона-Коновалова. Однако здесь мы по-прежнему используем термин “гепатолентикулярная дегенерация”, принятый во всем мире.*

Первые клинические симптомы заболевания чаще всего проявляются в возрасте от 5 до 45 лет. Однако описано развитие заболевания у ребенка 2,5 лет, а также диагностирована неврологическая форма у больного старше 60 лет. Наиболее ранние клинические проявления заболевания у индивидов с патологическими мутациями могут быть индуцированы воздействием неблагоприятных факторов внешней среды, таких как инфекции (преимущественно гепатотропные), черепно-мозговая травма, токсические

воздействия, в том числе антропогенной природы или при проживании в местностях, с повышенным содержанием меди в окружающей среде.. Заболевание носит прогрессирующий характер, сопровождается снижением качества и продолжительности жизни.

1.2 Эпидемиология

Болезнь Вильсона – Коновалова (БВК) относится к редким заболеваниям. Распространённость ее по данным Orphanet составляет 1-9 случаев на 100000 населения (в среднем 1 на 25000), ежегодная частота выявления новых случаев – от 1 на 30000 до 1 на 100000 населения. Распространенность выше среди народностей, где распространен близкородственный брак [1;3]. Болеют БВК в равной степени как мужчины, так и женщины. Заболевание отмечается в тех семьях, где оба родителя являются гетерозиготными носителями мутантного гена, но клинически здоровыми лицами без аналогичного заболевания в своей родословной. Заболевают БВК только гомозиготные или компаунд-гетерозиготные носители мутаций гена АТР7В. Имеются данные о конкордантности по БВК у однойцевых близнецов. Средний возраст дебюта заболевания 11-25 лет. С возрастом частота встречаемости этой патологии снижается. Носителем дефектного гена по ориентировочным оценкам является каждый 90 – 100-ый человек (1%). Встречаемость БВК в РФ находится в пределах 0,3-1,8 случаев на 100000 населения. Без лечения БВК приводит к летальному исходу (примерно в возрасте 30 лет) в результате печёночной, почечной недостаточности, а также геморрагических осложнений [5].

1.3. Этиология и патогенез.

Причиной возникновения БВК являются мутации гена АТР7В, который локализован на 13 хромосоме в локусе 13q14.3 и кодирует медьтранспортирующую АТФ-азу Р-типа – АТР7В. К настоящему времени идентифицировано более 600 различных мутаций. Для 380 из них доказана роль в патогенезе заболевания. Чаще всего встречаются миссенс мутации. Также имеют место делеции, инсерции, нонсенс, фреймшифт мутации и мутаций сайтов сплайсинга. Наиболее частой мутацией, приводящей к возникновению БВК в европейских популяциях, является точковая мутация с.3207С>А в экзоне 14, приводящая к замене аминокислоты гистидина в положении 1069 на глутаминовую кислоту (His1069Gln) [3]. Доля мутации с.3207С>А в российской выборке больных по данным лаборатории ДНКдиагностики МГНЦ РАМН составляет 31%. Клинические симптомы заболевания наиболее выражены у пациентов-гомозигот, имеющих 2 идентичные мутации.

Однако наибольшее число пациентов являются компаундгетерозиготами, т.е. имеют различные мутации в гомологичных хромосомах, каждая из которых унаследована от одного из родителей. Индивидуумы, 8 имеющие одну мутацию, как правило, не имеют клинических симптомов заболевания, но могут передать ее половине своего потомства. Так как БВК наследуется по аутосомно-рецессивному типу, вероятность рождения больного ребенка у родителей-гетерозигот составляет 25%.

Основными ферментами, обеспечивающими транспорт меди в организме, являются АТФ-аза 7А и АТФ-аза 7В. мРНК АТФ-азы 7А обнаружена в энтероцитах и сосудистом сплетении головного мозга. Этот фермент участвует в процессах всасывания меди в кишечнике и проникновении ее в головной мозг. Недостаток АТФ-аза 7А вызывает болезнь Менкеса. мРНК АТФ-азы 7В обнаружена в гепатоцитах и капиллярах мозга. Этот фермент участвует в выведении меди организма (из крови в желчь) и из головного мозга в кровь. Именно его недостаток вызывает болезнь Вильсона-Коновалова. АТФ-аза 7В имеет 6 медь-связывающих мотивов. Она осуществляет транспорт ионов меди из клетки за счет энергии расщепления АТФ, а также участвует в образовании из апо-церулоплазмина функционально активного церулоплазмина, который затем выделяется в кровь. Отсутствие АТФ-азы 7В нарушает выделение меди из головного мозга в кровь, из крови в желчь и далее с калом из организма [5]. Ведущим звеном патогенеза является хроническая интоксикация медью. Медь накапливается в печени, селезенке, почках, головном мозге, роговице, хрусталике глаза и других органах. Накопление меди в печени приводит к некрозу гепатоцитов, воспалению, фиброзу, пролиферации желчных протоков и циррозу; в головном мозге – к некрозу нейронов с образованием полостей (кист). Изменения других органов и тканей, как правило, незначительны [7].

Массивный выброс меди из гепатоцитов в кровь при их разрушении под воздействие какой-либо внешней причины (инфекция, интоксикация, ятрогенная реакция на тиоловые хелаты и др.) может привести к многократному повышению ее концентрации в плазме крови, и к медь-индуцированному (на фоне гипоцерулоплазминемии) массивному гемолизу и далее к фульминантной печеночной несостоятельности.

1.4 Кодирование по МКБ-10:

E83.0

1.5 Классификация

Клиническая картина гепатолентикулярной дегенерации характеризуется большим полиморфизмом в отношении как неврологических, так и соматических проявлений. Этот

полиморфизм отражён в различных классификациях заболевания (Deiss et al., 1971; Cox et al., 1972). В нашей стране наиболее распространена классификация Н. В. Коновалова (1960). В НИИ неврологии РАМН Н. В. Коноваловым и его последователями в течение многих лет изучено более 500 больных с БВК [8].

Этот большой опыт даёт возможность выделить наиболее типичные симптомы, характерные для каждой формы, разные типы течения заболевания, а также выявить ранние признаки, которые дают возможность заподозрить БВК еще до развития типичной клинической картины болезни.

По типам течения:

1. Острое течение.
2. Хроническое течение.
3. Латентное течение.
4. Ремитирующее течение.
5. Злокачественное течение.

По формам:

1. Абдоминальная форма.
2. Фульминантная форма.

Комментарий: Основными формами БВК являются абдоминальная и церебральная. Абдоминальная форма может проявляться гепатопатией, вильсоновским гепатитом и циррозом печени, фульминантной печёночной несостоятельностью. Вариантами церебральной формы являются: ригидноаритмо-гиперкинетическая, дрожательноригидная, 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 [9]. 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.

По стадиям:

1. Латентная стадия
2. Стадия клинических проявлений

1.6 Клиническая картина

Основными органами-мишенями, которые поражаются при БВК, являются печень, головной мозг и почки, заболевание, являясь мультисистемным, затрагивает многие органы и системы.

Нарушение выведения меди из организма приводит к постепенному ее накоплению в органах и системах в определенной последовательности. Медь первоначально начинает накапливаться в печени. Печёночная манифестация является наиболее частой и отмечается у 40-50% больных. После того как печень насыщается медью, что в ряде случаев происходит бессимптомно, медь перераспределяется системно, накапливаясь прежде всего в ЦНС, что ведёт к нейропсихическим симптомам, которые чаще всего развиваются во 2-м и 3-м десятилетиях жизни [10]. Неврологическая и психическая манифестации наблюдаются (соответственно) у 35 и 10% больных. У 15% больных заболевание проявляется гематологическими синдромами, прежде всего гемолитической анемией [16]. В роговице накопление меди происходит после насыщения ею печени практически одновременно с появлением нейропсихической симптоматики. Другими органами и системами, которые поражаются при БВ в результате накопления меди, являются почки, кожа, сердце, костно-суставная и эндокринная системы, ЖКТ.

Поражения печени (Абдоминальная форма).

У пациентов с болезнью Вильсона может встречаться любое поражение печени. «Печеночные» проявления могут на 10 лет опережать появление неврологических симптомов. Выраженность поражений печени может варьировать от асимптомного течения с небольшими биохимическими отклонениями до явного цирроза со всеми возможными осложнениями.

Острый гепатит (гепатопатия).

Примерно у 25% пациентов заболевание начинается остро с развития желтухи, астенического синдрома, анорексии. При биохимическом исследовании определяются положительные печёночные тесты. Указанные эпизоды самостоятельно разрешаются, и наступает временное клинико-биохимическое улучшение. Из-за острого начала заболевания, а также самостоятельного разрешения часто предполагается инфекционная этиология заболевания. Исследование на предмет БВК в большинстве случаев не проводится. После клинического «выздоровления» печеночные тесты остаются

измененными. При биопсии печени отмечаются отек гепатоцитов, единичные некрозы, умеренная лимфоцитарная инфильтрация [12].

Хронический гепатит (Вильсоновский гепатит).

Хронический гепатит представляет собой наиболее частую манифестацию БВК у подростков и молодых пациентов и характеризуется всеми клиническими и биохимическими признаками данного заболевания. У половины больных с хроническим гепатитом, обусловленным болезнью Вильсона-Коновалова, определяются кольца Кайзера-Флейшера [10]. При биопсии печени выявляются: баллонная дистрофия и некрозы гепатоцитов, воспалительная инфильтрация, фиброз портальных трактов, гликогеновая вакуолизация ядер гепатоцитов, перипортальный стеатоз. Особенностью заболевания является диссоциация между умеренным повышением уровня трансаминаз и наличием выраженных гепатоцеллюлярных некрозов. Ответ этой группы больных на терапию хелатами обычно хороший [11].

Фульминантная печёночная несостоятельность.

Фульминантная печёночная несостоятельность (ФПН) или «вильсоновский криз» представляет собой редкую и одновременно наиболее неблагоприятную в прогностическом плане манифестацию БВК. Летальность при этом патологическом состоянии достигает 60 – 95%. Пусковым фактором, как правило, являются инфекция или интоксикация.

Инфекционные агенты или токсины приводят к повреждению и без того скомпрометированных избытком меди гепатоцитов. Большое количество меди, выделившееся в кровь из повреждённых гепатоцитов, приводит к гемолизу. Свободный гемоглобин и продукты его метаболизма оказывают дополнительное воздействие на печень и могут привести к почечной недостаточности [18].

Обычно ФПН развивается у подростков и молодых пациентов. Также она описана у пациентов с БВК, которые получали адекватную терапию хелатами, но самостоятельно прекратили их прием на срок 9 мес. и более. Клиническая картина схожа с фульминантной печёночной несостоятельностью, вызванной инфекционными агентами или токсическими факторами, которые, как правило, предполагаются в первую очередь [15].

Особенностями фульминантной печёночной 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.

Уровень убедительности рекомендации - В (уровень достоверности доказательств - 2).

Комментарии: обнаружение колец Кайзера-Флейшера может иметь диагностическое значение, однако их отсутствие не исключает заболевание. При биопсии печени определяются микровезикулярное ожирение, массивные коагуляционные некрозы гепатоцитов, коллапс стромы, пигментсодержащие клетки Купфера, тельца Мэллори.

Пациенты с ФПН, итак, имеют в крови за пределами повышенные концентрации меди, поэтому, терапия хелатами, которая обеспечивает поступление в кровь дополнительного количества меди, у них не показана. Для купирования этого патологического состояния необходимо использовать современные методы экстракорпоральной гемокоррекции. При их недостаточной эффективности единственным способом спасти жизнь пациента является пересадка печени.

Цирроз печени.

Цирроз печени (ЦП) при БВК может длительное время протекать бессимптомно или малосимптомно. Однако он выявляется у всех больных с неврологическими изменениями, связанными с болезнью Вильсона. Клинические проявления цирроза печени и его осложнения, а также результаты биохимических тестов не отличаются от таковых при другой этиологии циррозов [13]. При биопсии печени выявляются ложные дольки с фиброзными тяжами вокруг них. Могут также наблюдаться: гликогеновая вакуолизация ядер гепатоцитов, отложение темного пигмента в отдельных гепатоцитах.

Неврологические проявления (Церебральная форма).

Болезни Вильсона-Коновалова свойственен широкий спектр неврологических, поведенческих и психиатрических симптомов различной степени выраженности от малозначительных 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 дистонии, 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 [19].

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 [12,18].

Дрожательно-ригидная форма отличается от предыдущего более позднего начала (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 среднефизиологическом 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 [19].

Дрожательная форма (соответствующая форме Вестфalia) отличается наиболее доброкачественным (около 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 крупно-амплитудным 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 [18].

Экстрапирамидно-корковая форма. Эта форма не является самостоятельной, а может развиться 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 [17,18].

Патологическая анатомия мозга. Наиболее характерным морфологическим признаком поражения мозга при БВК является прогрессирующее изменение подкорковых ганглиев, в первую очередь чечевицеобразных ядер (*n. lenticularis*), преимущественно скорлупы, а также хвостатого ядра, наружного членика бледного шара, зубчатых ядер и коры мозжечка, подбугорных ядер, коры больших полушарий. Таким образом, патологический процесс является весьма распространенным [13]. Макроскопически отмечаются сморщивание мозгового вещества и образование полостей. Микроскопически наблюдаются своеобразные изменения глии, получившие название глии Альцгеймера первого и второго типов. I тип характеризуется резким увеличением всей клетки и большим ядром, богатым хроматином. II тип отличается почти полным отсутствием цитоплазмы и гигантским ядром, очень бедным хроматином и поэтому имеющим вид "голового" ядра. Другой компонент поражения нервной системы – ангиотоксический, выражающийся в атонии мелких сосудов и капилляров мозга, в результате чего возникают стазы, мелкие кровоизлияния и периваскулярный отек. Эти нарушения ведут к ишемии, аноксии нервной ткани с последующей ее гибелью и образованием, так называемого, *status spongiosus* – особенности, весьма характерной для БВК [14].

Без лечения гепатолентикулярная дегенерация имеет неуклонно прогрессирующее течение с неизбежным фатальным исходом через 2-15 лет от дебюта симптомов заболевания. На фоне современных возможностей терапии наблюдается значительный патоморфоз болезни, вплоть до полного исчезновения симптоматики при своевременном назначении медьэлиминирующих препаратов.

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. 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 [18].

Большие развёрнутые 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 [20].

Гемолиз.

Кумбс-негативная гемолитическая анемия примерно у 15% пациентов может быть единственным начальным симптомом БВК. Эпизоды гемолиза могут быть острыми выраженными, рекуррентными (повторяющимися) или хроническими. Выраженный гемолиз обычно связан с тяжелым поражением печени. Распад гепатоцитов приводит к высвобождению большого количества депонированной меди, которая усиливает гемолиз.

Легкие эпизоды гемолиза могут наблюдаться при отсутствии явных признаков поражения печени.

Поражение почек.

С БВК ассоциированы различные нарушения функции почек. Снижается величина гломерулярной фильтрации. В результате токсического действия меди на клетки канальцев развиваются дисфункции проксимальных и/или дистальных канальцев. Они проявляются аминоацидурией, гиперфосфатурией, гиперкальциурией, глюкозурией, урикозурией, потерей калия, дефицитом бикарбоната, почечным тубулярным ацидозом [6]. Дистальный тубулярный ацидоз является фактором, предрасполагающим к развитию нефролитиаза, который встречается у 16% пациентов с болезнью Вильсона. Нефролитиаз, в свою очередь, обуславливает высокую частоту микрогематурии. Терапия хелатами у большинства пациентов приводит к улучшению функции почек, но может способствовать протеинурии [7].

Другие клинические симптомы.

Клинические симптомы поражения других органов и систем возникают при БВК менее часто. Они включают: изменения ЭКГ, аритмии, кардиомиопатию, панкреатит и недостаточность экзокринной функции поджелудочной железы, холелитиаз, медь-индуцированный рабдомиолиз, остеопороз и остеомаляцию, артрит и артралгии, аменорею, самопроизвольные аборты, голубые лунки у ногтевого ложа, *acanthosis nigricans*, гиперпигментацию кожи [8].

2. Диагностика

2.1 Жалобы и анамнез

При сборе анамнеза рекомендовано обратить внимание на наличие:

- Боли в животе различной локализации;
- Изменение цвета кожи;
- Носовые кровотечения;
- Тремор, непроизвольные движения;
- Слюнотечение, дизартрия;
- Нарушение глотания;

- Мигреноподобные головные боли;
- Бессонница;
- Депрессия;
- Невротическое поведение;
- Изменения личности;
- Психоз.

2.2 Физикальное обследование

При физикальном осмотре рекомендовано оценить наличие:

- Смуглого («медный») цвета кожи;
- Желтушности склер;
- Незначительной или умеренной гепатомегалии;
- Спленомегалии;
- Рекомендуется оценить наличие неврологических нарушений и психических расстройств.

Комментарии: накопление меди в головном мозге при болезни Вильсона приводит к повреждению базальных ганглиев с развитием гипо- или гиперкинетической экстрапирамидной симптоматики в виде акинетико-ригидного синдрома, атаксии, тремора, дистонического синдрома. Неврологические нарушения развиваются постепенно и без лечения неуклонно прогрессируют. Психические 13 нарушения при БВ встречаются в 10% случаев и включают в себя нарушение поведения, агрессию, фобии, мании, психозы, интеллектуальную и когнитивную недостаточность, а также синдромальные состояния: биполярные расстройства, депрессии, дистимии. Описаны также мигрени, головные боли, бессонница, эпилептические приступы с неврологической симптоматикой БВ.

- Рекомендовано оценить поражение других органов (опорно-двигательного аппарата и костно-мышечной системы, сердечно-сосудистой системы, эндокринной системы, мочеполовой системы, кроветворной системы)

Комментарии: при БВ наблюдается широкий спектр внепеченочных проявлений, к ним относят поражение опорно-двигательного аппарата с выявлением симптомов остеомаляции, остеопороза, остеоартритов, хондропатии, спонтанных переломов, субхондральных кистозных формаций. Наиболее частой локализацией является

позвоночник и коленный сустав. Описаны повреждения мышц при болезни Вильсона, протекающие по типу рабдомиолиза, вследствие поражения мышечных митохондрий. Отложение избытка меди в сердечной мышце приводит к формированию кардиомиопатий, аритмий, дисфункции синусового узла. Другими редкими проявлениями болезни Вильсона являются симптомы повреждения желез внутренней секреции, характеризующиеся симптомами гипопаратиреодизма, гиперпролактинемии, аменореи, бесплодия, повторными эпизодами невынашивания беременности. Поражение почек при БВ связано с воздействием избытка меди на проксимальные канальцы. Спектр тубулярных дисфункций разнообразен от выявления повышения экскреции мочевой кислоты с мочой до формирования синдрома Фанкони с аминоацидурией, почечным канальцевым ацидозом, глюкозурией и электролитными нарушениями. Нарушение экскреции электролитов может приводить к нефрокальцинозу.

Гемолитическая анемия выявляется при БВ с частотой 1-12% и связана с повышением сывороточного уровня меди в результате некроза гепатоцитов. Гемолитическая анемия может быть острой и ассоциироваться с резким подъемом уровня билирубина, сочетаться с фульминантной печеночной недостаточностью, а также носить слабо выраженный персистирующий характер, приводя к хронической анемии и являясь первым симптомом манифестации БВ. Повторные эпизоды гемолитических кризов приводят к развитию желчекаменной болезни. Камни смешанного типа, образованы солями билирубина и холестерина.

2.3 Лабораторная диагностика

Кроме общеклинического анализа крови, который является обязательным, основными тестами, используемыми для диагностики заболевания, являются показатели обмена меди: церулоплазмин сыворотки, общая и свободная медь сыворотки, суточная экскреция меди с мочой, содержание меди в ткани печени (табл. 2).

Уровень убедительности рекомендации – В (уровень достоверности доказательств - 4).

Комментарии: для повышения диагностической ценности показателя необходимо пересчитывать суточную экскрецию меди с мочой на стандартную поверхность тела $1,73 \text{ м}^2$. Для этого величину суточной экскреции меди с мочой нужно разделить на поверхность тела пациента (рассчитывается по номограммам или формулам, см. Приложение) и умножить на стандартную поверхность тела $1,73 \text{ м}^2$ – поверхность тела человека с ростом 170 см и поверхность тела $1,73 \text{ м}^2$ и весом 70 кг. В этом случае диагностически

значимый уровень суточной экскреции меди $> 1,6 \text{ мкМ/сут.} \times 1,73 \text{ м}^2$ или $> 100 \text{ мкг/сут.} \times 1,73 \text{ м}^2$. Различий у детей и взрослых нет

Таблица 2

Основные диагностические показатели гепатоцеребральной дистрофии (болезни Вильсона-Коновалова)

Показатель	Типичное изменение	Ложно «отрицательный»	Ложно «положительный»
Церулоплазмин (ЦП) сыворотки	Снижение на 50% и более от нижней границы нормы	Может быть нормальным у пациентов с системной воспалительной реакцией при воспалительных процессах в печени или другой локализации Может быть завышенным при определении иммунологическими методами, а также во время беременности и при терапии эстрогенами	Низкий уровень ЦП может быть при синдроме мальабсорбции, при аутоиммунном гепатите, при тяжелой печеночной недостаточности вследствие прогрессирующего заболевания печени, при семейной ацерулоплазминемии и у гетерозигот
Суточная экскреция меди с мочой	$> 1,6 \text{ мкМ/сут.}$ или $> 100 \text{ мкг/сут.}^*$ $> 0,64 \text{ мкМ/сут.}$ или $> 40 \text{ мкг/сут.}$ у детей	Может быть нормальной при неправильном сборе мочи и у детей без поражения печени	Может быть повышена при некрозе гепатоцитов, холестазах, контаминации при неправильном сборе мочи
«Свободная» медь сыворотки	$> 1,6 \text{ мкМ/л}$	Может быть нормальной если завышен уровень ЦП при его определении иммунологическими методами	-
Медь ткани печени	$> 4 \text{ мкМ/г}$ или $> 250 \text{ мкг/г}$ сухого веса	Может иметь локальные различия у пациентов с острым поражением печени и при наличии регенеративных узлов	Может быть повышена при холестатическом синдроме
с Кайзера-Флейшера при офтальмобиомикроскопии	Наличие	Отсутствуют более чем у 50% пациентов с абдоминальной формой заболевания и у большинства пациентов на бессимптомной стадии	Могут наблюдаться при первичном билиарном циррозе

Церулоплазмин сыворотки.

Церулоплазмин (ЦП) сыворотки является главным транспортным белком – переносчиком меди в плазме крови. Он относится к острофазовым белкам с ферроксидазной активностью. Одна молекула ЦП способна связывать 6-8 атомов меди. Уровень церулоплазмينا может быть измерен ферментным методом на основе его медь-зависимой оксидазной активности, а также иммунологическим (антителозависимым) методом (радиоиммунный анализ, радиальная иммунодиффузия, иммунотурбодиметрия) [18]. При использовании ферментного метода определяется только голоцерулоплазмин – ЦП, связанный с атомами меди, а при иммунологических методах – голоцерулоплазмин и апоцерулоплазмин – ЦП, не содержащий меди. Нормальная концентрация церулоплазмينا, измеренная энзиматическим методом составляет 150 – 480 мг/л. При БВК концентрация ЦП обычно ниже 100 мг/л (при церебральной форме ниже, чем при абдоминальной). Она может быть повышена при системной воспалительной реакции, при беременности и гиперэстрогемии, может быть снижена при состояниях, сопровождающихся потерей белка с мочой или кишечным содержимым, синдроме мальабсорбции, конечных стадиях заболевания печени любой этиологии, при семейной ацерулоплазминемии, примерно у 20% гетерозиготных носителей мутации болезни Вильсона [19].

Уровень убедительности рекомендации – А (уровень достоверности доказательств - 1).

Комментарии: *церулоплазмин сыворотки не может быть надежным маркером для подтверждения или исключения ГЛД (болезни Вильсона Коновалова).*

Медь сыворотки.

Показатель общей меди сыворотки включает и медь, связанную с церулоплазмином (в норме 90-95% от общей меди). Поэтому, хотя при БВК наблюдается избыток меди в организме, концентрация общей меди сыворотки снижена пропорционально снижению концентрации церулоплазмينا [19]. При этом концентрация «нецерулоплазминовой» свободной меди повышается выше 2 мкмоль/л (в норме 0,8-1,6 мкмоль/л) и составляет от 40 до 80% общей меди сыворотки. Исключение составляет фульминантная печеночная несостоятельность или «вильсоновский криз». При этом патологическом состоянии происходит массивный выброс меди из разрушенных гепатоцитов.

Комментарии: *Концентрация свободной меди может возрасти в десятки раз (до 40 мкмоль/л и выше). Соответственно увеличивается и концентрация общей меди.*

Концентрация свободной меди определяется расчетным способом по формуле:

$$C_{Cu}(d) = C_{Cu}(t) - C_{Cu}(цп) = C_{Cu}(t) - 49,4 \times C_{цп},$$

где $C_{Cu}(d)$ – концентрация свободной меди в мкмоль/л, $C_{Cu}(t)$ – концентрация общей меди в мкмоль/л, $C_{Cu}(цп)$ – концентрация церулоплазминовой меди в мкмоль/л, $C_{цп}$ – концентрация церулоплазмينا в г/л, 49,4 – коэффициент пересчета (зависит от молекулярной массы церулоплазмينا и количества молекул меди, связываемых церулоплазмином, в разных источниках колеблется от 49,26 до 49,6).

- Показано исследование концентрации свободной меди, которая является важным диагностическим тестом при ГЛД (болезни Вильсона-Коновалова). У нелеченых пациентов ее уровень обычно превышает 3 мкмоль/л (200 мкг/л). Свободная медь сыворотки может также увеличиваться при острой печеночной недостаточности любой этиологии, хроническом холестазах, а также в случаях отравления медью [18].

Уровень убедительности рекомендации – В (уровень достоверности доказательств - 4).

Комментарии: Основная проблема свободной «нецерулоплазминовой» меди как диагностического теста – это зависимость от адекватности определения общей меди и церулоплазмينا сыворотки. Это показатель чаще используют для мониторинга фармакотерапии, чем для диагностики заболевания.

Суточная экскреция меди с мочой.

Определение концентрации меди в суточной моче может быть полезно как для диагностики заболевания, так и для мониторинга лечения. У нелеченных пациентов суточная экскреция меди с мочой отражает количество свободной «нецерулоплазминовой» меди в циркулирующей крови. Для точного определения суточной экскреции меди с мочой необходимо аккуратное измерение объема суточной мочи и суточной экскреции креатинина. При почечной недостаточности тест не применим.

- У нелеченных пациентов, имеющих симптомы заболевания, исследование уровня суточной экскреции меди. Диагностическое значение имеет уровень суточной экскреции меди выше 1,6 мкмоль/сут или 100 мкг/сут. Суточная экскреция меди с мочой может быть меньше 1,6 мкмоль/сут у 16-23% пациентов, особенно в латентной стадии заболевания и у детей [19]. В этом случае диагностически значимым считается уровень суточной экскреции меди > 0,64 мкМ/сут или > 40 мкг/сут.

Уровень убедительности рекомендации – В (уровень достоверности доказательств - 3).

Комментарии: для повышения диагностической ценности показателя необходимо пересчитывать суточную экскрецию меди с мочой на стандартную поверхность тела $1,73 \text{ м}^2$. Для этого величину суточной экскреции меди с мочой нужно разделить на поверхность тела пациента (рассчитывается по номограммам или формулам, см. Приложение) и умножить на стандартную поверхность тела $1,73 \text{ м}^2$ – поверхность тела человека с ростом 170 см и весом 70 кг. В этом случае диагностически значимый уровень суточной экскреции меди $> 1,6 \text{ мкМ/сут.} \times 1,73 \text{ м}^2$ или $> 100 \text{ мкг/сут.} \times 1,73 \text{ м}^2$.

Проблемы при измерении суточной экскреции меди с мочой связаны с ошибками при сборе мочи (неполный сбор мочи, попадание меди со стенок сосуда, в который собирается моча) [20]. Для уменьшения ошибки необходимо собирать мочу в специальные контейнеры, а если такие отсутствуют, в пластиковые емкости из-под питьевой воды.

Увеличение суточной экскреции меди с мочой возможно также при других заболеваниях печени (аутоиммунный гепатит, хронические активные заболевания печени, холестаза, острая печеночная недостаточность другого генеза), у некоторых гетерозиготных носителей мутации болезни Вильсона, а также при использовании препаратов тиоктовой кислоты [20].

- Рекомендованным тестом для фенотипической диагностики заболевания является проба с d-пеницилламином – суточная экскреция меди с мочой на фоне приема тестовой дозы (500 мг ~ 7 мг/кг массы тела) d-пеницилламина. При отклонении веса пациента более чем на 10% от стандартного (70 кг) тестовая доза должна быть скорректирована или на массу тела или на площадь поверхности тела (принцип см. выше). Рассчитанная доза d-пеницилламина делится на 2 приема: 1/2 – в начале сбора мочи и 1/2 – через 12 часов после начала сбора.

Уровень убедительности рекомендации – А (уровень достоверности доказательств - 1).

Комментарии: диагностически значимым уровнем для нелеченных пациентов с БВК является повышение экскреции меди с мочой на фоне приема тестовой дозы d-пеницилламина $> 500 \text{ мкг/сут} \times 1,73 \text{ м}^2$ или $> 8 \text{ мкМ/сут} \times 1,73 \text{ м}^2$. В этом случае проба с d-пеницилламином считается положительной.

Положительная проба с d-пеницилламином является отражением существования в организме запасов меди. Этот показатель может также использоваться для подбора дозы d-пеницилламина и мониторинга терапии.

Кроме болезни Вильсона проба может быть положительной при хроническом отравлении медью. Но в этом случае будет нормальной концентрация церулоплазмينا и повышена концентрация общей меди сыворотки.

Медь ткани печени.

Накопление меди в печени – один из основных признаков ГЛД (болезни Вильсона-Коновалова). Однако, специфические красители, такие как родамин или орцеин, обнаруживают очаговые отложения меди меньше, чем у 10% пациентов вследствие того, что они выявляют только отложения меди в лизосомах [19]. Таким образом, факт накопления меди в печени не может быть исключён только гистохимическим исследованием биоптата ткани печени. Методом выбора для диагностики болезни Вильсона является измерение концентрации меди в ткани печени. Биоптат для количественного определения меди должен быть помещён в сухой, не содержащий медь контейнер. Транспортировка образца не требует специальных условий, таких как замораживание. Точность измерения повышается при использовании адекватного количества материала: для анализа должен быть взят цилиндр биоптата печени длиной не менее 1 см. Парафинизированные образцы также могут быть исследованы на содержание меди, однако надёжность измерения может быть снижена при малом размере образца. Содержание меди в ткани печени > 4 мкмоль/г (> 250 мкг/г) сухого веса является наилучшим доказательством наличия болезни Вильсона [19]. Снижение диагностического порога с 4 мкмоль/г (250 мкг/г) сухого веса до 1,2 мкмоль/г (75 мкг/г) сухого веса повышает чувствительность метода с 83,3 до 96,5%, в то время как специфичность остается достаточно высокой (95,4% против 98,6%). У нелеченных пациентов нормальное содержание меди в печени ($< 0,64 - 0,8$ мкмоль/г сухого веса или $< 40-50$ мкг/г сухого веса) исключает диагноз БВК [20].

Уровень убедительности рекомендации – В (уровень достоверности доказательств - 1).

Комментарии: главная проблема определения концентрации меди в ткани печени – неравномерное распределение меди в печени на поздних стадиях болезни Вильсона. То есть концентрация меди может быть занижена при ошибке в заборе образца.

- **Рекомендовано** использование количественной шкалы для диагностики болезни Вильсона-Коновалова (Лейпциг, 2001) [27] (табл. 3).

Уровень убедительности рекомендации – В (уровень достоверности доказательств - 1).

Комментарий: «Лейпцигские критерии» для диагностики болезни Вильсона-Коновалова обладают максимальной диагностической точностью, чувствительность и специфичность других методов определяют с их использованием как стандарта.

Таблица 3

Лейпцигская количественная шкала для диагностики болезни Вильсона-Коновалова

Признак	Выраженность	Балл
Типичные клинические симптомы и признаки		
Кольца Кайзера-Флейшера на роговице глаза	Имеются	2
	Отсутствуют	0
Неврологические симптомы или характерные проявления при МРТ головного мозга	Тяжелые	2
	Легкие	1
	Отсутствуют	0
Концентрация церулоплазмينا сыворотки	Нормальная (> 0,2 г/л или > 200 мг/л)	0
	0,1-0,2 г/л или 100-200 мг/л	1
	< 0,1 г/л или < 100 мг/л	2
Гемолитическая анемия отрицательно пробой Кумбса	Имеются	1
	Отсутствуют	0
Другие методы исследования		
Содержание меди в печени (при отсутствии холестаза)	В 5 раз выше верхней границы нормы (> 4 мкмоль/г или > 250 мкг/г)	2
	0,8-4 мкмоль/г или 50-250 мкг/г	1
	Нормальное (<0,8 мкмоль/г или <50 мкг/г)	-1
	Наличие роданин- позитивных гранул (при отсутствии возможности количественного определения меди)	1
Экскреция меди с мочой (при отсутствии острого гепатита)	Нормальная (<0,9 мкмоль/сут x 1,73 м ² или <57 мкг/сут. x 1,73 м ²)	0
	Выше верхней границы нормы в 2 раза и меньше	1
	Более чем в 2 раза выше верхней границы нормы	2
	Нормальная, но повышается более чем в 5 раз выше верхней границы нормы при приеме д-пенициллина	2
Молекулярно-генетическая диагностика	Мутации в 2-х хромосомах	4
	Мутации в 1 хромосоме	1
	Дефекты мутаций не выявлены	0
Интерпретация результата		
Диагноз установлен		

Диагноз сомнителен, необходимо исследование большего числа показателей	≥ 4
	3
Диагноз маловероятен	≤ 2

Уровень убедительности рекомендации – В (уровень достоверности доказательств - 3).

Комментарии: диагностическая чувствительность 94%, специфичность 94%, положительная прогностическая ценность 91%, отрицательная прогностическая ценность 97%.

Особенности диагностики фульминантной печёночной несостоятельности при болезни Вильсона.

Комментарий: При фульминантной печеночной несостоятельности при болезни Вильсона-Коновалова основным диагностическим показателем является многократное повышение концентрации свободной меди в сыворотке крови. Об этом можно судить, рассчитав это показатель, или косвенно на основе повышения концентрации общей меди при низком уровне церулоплазмينا [20].

Другими диагностическими показателями являются: снижение концентрации гемоглобина крови, повышение концентрации свободного гемоглобина плазмы крови (часто можно определить визуально), индекс щелочная фосфатаза (в МЕ/л) / общий билирубин (в мг/дл) < 4 , индекс АсАТ/АлАТ $> 2,2$.

Уровень убедительности рекомендации – А (уровень достоверности доказательств - 2).

Комментарии: комбинация двух индексов, концентрация свободного гемоглобина плазмы крови и индекс щелочной фосфатазы, имеет почти 100%-ую диагностическую чувствительность и специфичность при этом жизнеугрожающем патологическом состоянии.

Гистологическое исследование печени.

Биопсия печени с диагностической целью показана только в том случае, если клинические симптомы и неинвазивные тесты не позволяют поставить окончательный диагноз, а также при подозрении на другое или сопутствующее заболевание печени.

Оценка содержания меди в гепатоцитах гистохимическими методами весьма вариабельна и отсутствие ее отложений не исключает БВК [11].

Уровень убедительности рекомендации – В (уровень достоверности доказательств - 1).

Методы визуализации.

Для выявления характерных структурных изменений в ЦНС целесообразно использовать магнитно-резонансную томографию (МРТ) или компьютерную томографию

(КТ) головного мозга. Расширение желудочков, атрофия коры и ствола мозга при КТ головного мозга наблюдаются чаще, чем билатеральные зоны пониженной плотности в области базальных ганглиев. Более важным диагностическим методом при церебральной форме заболевания является магнитно-резонансная томография [20]. Патология головного мозга на МРТ обнаруживается у всех пациентов с болезнью Вильсона-Коновалова. МРТ выявляет характерные очаги в головном мозге, а также неспецифическую диффузную атрофию мозга. Типична гиперинтенсивность сигнала в T2-режиме в области чечевицеобразных, таламических и хвостатых ядер, ствола мозга, мозжечка и белого вещества. Характерным, но редким МРТ-симптомом в срезах среднего мозга является картина, напоминающая «лицо гигантской панды». КТ- и МРТ-симптомы в ряде случаев могут опережать появление клинических симптомов.

Новым методом оценки прогрессирования цирроза (фиброза) печени является эластометрия печени [21].

Уровень убедительности рекомендации – А (уровень достоверности доказательств - 2).

Комментарии: *максимальная диагностическая точность эластометрии отмечена у больных со стадией фиброза печени F3 и F4, что сопоставимо с результатами полуколичественной оценки фиброза (по гистологической шкале Metavir).*

2.4 Инструментальная диагностика

Для оценки прогрессирования цирроза (фиброза) печени методом выбора является эластометрия печени.

Уровень убедительности рекомендации – А (уровень достоверности доказательств - 1).

Комментарии: *для своевременного выявления побочных эффектов хелатной терапии не реже, чем 1 раз в год осуществлять рентгенологическое или ультразвуковое исследование почек и мочевыводящих путей.*

2.5 Иная диагностика

Рекомендуется консультация офтальмолога с осмотром со щелевой лампой. Они наблюдаются у 95% пациентов с церебральной и примерно у половины пациентов с абдоминальной формой заболевания. Когда в глазах увеличивается концентрация меди до критического уровня, то происходит формирование кольца коричневого цвета (рисунок №1).

Уровень убедительности рекомендации – В (уровень достоверности доказательств - 2).

Комментарии: офтальмологические проявления при БВ включают в себя кольца Кайзера-Флейшера и медную катаракту по типу «подсолнух». Кольца Кайзера Флейшера представляют собой отложение депозитов меди на внутренней поверхности роговицы в десцеметовой оболочке. Визуализация кольца Кайзера Флейшера производится при офтальмологическом осмотре при помощи щелевой лампы, иногда при помощи гониолинз, в далеко зашедших стадиях заболевания можно видеть кольцо невооруженным взглядом. Гораздо реже при БВ встречается развитие медной катаракты в виде «подсолнуха». Катаракта не влияет на остроту зрения и визуализируется при помощи щелевой лампы в виде серого или золотого диска на передней оболочке хрусталика, от которого радиально отходят лучи на периферию хрусталика.

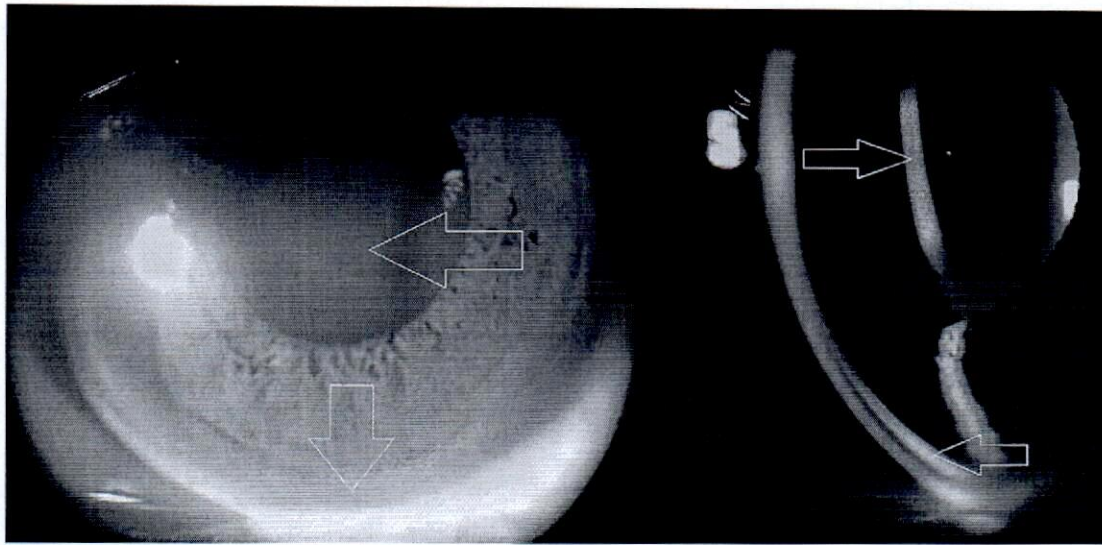


Рис.1 Кольца Кайзера-Флейшера

- Рекомендуется проведение ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости.

Уровень убедительности рекомендации – В (уровень достоверности доказательств - 2).

Комментарии: по данным УЗИ может быть выявлена гепатомегалия с диффузными изменениями паренхимы печени в виде гиперэхогенности и мелкоочаговой неоднородности. При наличии цирроза в паренхиме визуализируются узлы регенерации, селезёнка увеличена, при цветовом доплеровском картировании – признаки портальной гипертензии.

- Рекомендуется проведение фиброэластография печени;

Комментарии: исследование целесообразно для неинвазивной оценки выраженности фиброза печени при БВ.

- Рекомендуется проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) и компьютерной томографии (КТ) головного мозга

Комментарии: наиболее часто выявляются понижение плотности на КТ и гиперинтенсивность сигнала в T2 и T1 режимах МРТ в области базальных ядер головного мозга. Также выявляются изменения сигнала в области ствола головного мозга, таламуса, мозжечка в сочетании с диффузной атрофией коры и белого вещества головного мозга. Изменения МР-сигнала от структур головного мозга могут отсутствовать со смешанной формой болезни Вильсона при наличии неврологической симптоматики в виде тремора, дизартрии и изменения мышечного тонуса по экстрапирамидному типу. В тоже время изменения на МРТ и КТ головного мозга могут опережать развитие неврологической симптоматики в 10% случаев болезни Вильсона и быть обратимыми на фоне медьхелатирующей терапии.

Дифференциальный диагноз

Заподозрить ГЛД (болезнь Вильсона-Коновалова) можно в случаях, когда имеет место сочетание признаков поражения печени и неврологических и/или психических симптомов. Предполагать заболевание следует у молодых пациентов в возрасте моложе 35 лет с острыми и хроническими гепатитами и циррозом печени при отсутствии инфекционной причины заболевания, имеющих неврологические и/или психические симптомы, эпизоды гемолиза, Кумбс-отрицательную гемолитическую анемию, кольца Кайзера-Флейшера на радужной оболочке глаза, семейный анамнез [12].

На ранней стадии БВК и при неактивном циррозе функциональные печеночные тесты могут быть нормальными или минимально измененными. В таких случаях, особенно в отсутствие признаков поражения ЦНС и колец Кайзера-Флейшера, диагностика заболевания затруднена. Отличительным признаком поражения печени при данном заболевании является относительно небольшое увеличение активности трансаминаз при наличии тяжелых некрозов и воспаления в ткани печени [11,12].

Заподозрить БВК помогает сочетание симптомов поражения печени с неврологическими, психическими, а также другими внепеченочными признаками заболевания, такими как Кумбс-негативная гемолитическая анемия, в том числе с гемолитическими кризами, нарушения функции проксимальных и дистальных канальцев почек, мочекаменная болезнь, дисфункция яичников.

У трети больных с абдоминальной формой БВК могут наблюдаться гиперпротеинемия, гипергаммаглобулинемия, повышение уровня IgG, наличие различных аутоантител, что может затруднять дифференциальный диагноз с аутоиммунным гепатитом. При проведении медьэлиминирующей терапии обычно через 6-12 месяцев лечения отмечается полная нормализация уровней гамма-глобулинов и аутоантител, что свидетельствует об этиологической связи иммунных нарушений с БВК. У всех больных аутоиммунным гепатитом, не отвечающих на иммуносупрессивную терапию, следует исключить БВК [13].

Комментарии: на ранней стадии БВК необходимо исключать при любом типе гиперкинеза. Для нее типичны разнообразные экстрапирамидные нарушения, в первую очередь тремор, дистония, хорей, атетоз, олигобрадикинезия. Эти симптомы могут иметь различные сочетания, и развиваются одновременно с нарушениями речи, глотания (по типу псевдобульбарного синдрома), ходьбы, когнитивными нарушениями. В развернутых стадиях можно наблюдать пирамидные, мозжечковые симптомы, эписиндром.

Клиническая манифестация поражений ЦНС у больных БВК в 85% происходит на 2-3 десятилетия жизни. При наличии экстрапирамидных нарушений в соответствующей возрастной группе необходимо проводить дифференциальную диагностику с такими наследственными болезнями ЦНС как ювенильный паркинсонизм, болезнь Гентингтона, нейроакантоцитоз, болезнь Мачадо-Джозефа (спиноцеребеллярная атаксия 3 типа), болезнь Любага, нейрональный цероидный липофусциноз, митохондриальные болезни, болезнь Сегавы, пантотенаткиназа-ассоциированная нейродегенерация, осложнения ВИЧ-инфекции [13].

Хорей типична для атаксии-телангиэктазии, синдрома Леша-Нихана, миоклонической эпилепсии, глутаровой ацидемии, митохондриальных болезней, ганглиозидозов, пантотенаткиназа-ассоциированной нейродегенерации, нейроакантоцитоза, болезни Гентингтона, хорей Сиденхайма, осложнений ВИЧ-инфекции.

Тремор, может быть, при таких заболеваниях, как болезнь Паркинсона, эссенциальный тремор, рассеянный склероз, эндокринные заболевания, очаговые поражения мозжечка [14].

Дистония характерна для первичных дистоний, болезни Паркинсона, болезни Гентингтона, пантотенаткиназа-ассоциированной нейродегенерации, спиноцеребеллярной дегенерации, нейроакантоцитоза, синдрома Леша Нихана, атаксии-телангиэктазии, лизосомальных болезней, органических аминокислотурий, митохондриальных заболеваний

3. Лечение

3.1 Консервативное лечение.

Основными методами лечения БВК является применение медьэлиминирующих препаратов, соблюдение строгой диеты со сниженным количеством меди в рационе и, при необходимости, проведение трансплантации печени.

Целью терапии в бессимптомной стадии развития заболевания является предотвращение появления признаков заболевания и нормализация изменённых лабораторных показателей; в стадии клинических проявлений – стабилизация и частичная регрессия основных симптомов заболевания, и нормализация лабораторных показателей [12].

Комментарий: *Весь период лечения можно разбить на 2 фазы: начальную фазу и фазу поддерживающей терапии. Критерием перехода на поддерживающую терапию является нормализация показателей обмена меди при 2-х последовательных исследованиях, выполненных с интервалом в 3 месяца: снижение уровня свободной меди ($< 1,6$ мкмоль/л) и отрицательная проба с d-пеницилламином (повышение экскреции меди с мочой на фоне приема тестовой дозы (500 мг ~ 7 мг/кг массы тела) d-пеницилламина < 500 мкг/сут. $\times 1,73\text{м}^2$ или < 8 мкМ/сут. $\times 1,73\text{м}^2$).*

Нормализация показателей обмена меди свидетельствует об истощении запасов меди в организме (за исключением ЦНС). Обычно сопровождается нормализацией активности трансаминаз (АлАТ, АсАТ), что является признаком восстановления целостности клеток печени.

Диетотерапия.

- Лечение БВ рекомендуется начинать с диеты, направленной на уменьшение поступления меди в организм. Медь содержится во всех пищевых продуктах, поэтому полное исключение ее поступления с пищей невозможно.

Уровень убедительности рекомендации – С (уровень достоверности доказательств - С).

Комментарии: ограничиваются продукты с высоким содержанием меди (печень, креветки, орехи, шоколад, грибы). Как минимум, в течение первого года лечения, используется свободная от меди вода, при необходимости устанавливаются очистительные фильтры для контроля уровня содержания меди в водопроводной воде, т.к. при ее доставке могут использоваться медные трубы. Запрещается использовать

медную посуду для приготовления пищи. Необходимо избегать приема витаминных и минеральных препаратов, содержащих медь. Диетические рекомендации приводят к замедлению прогрессирования заболевания, однако не могут использоваться как единственная линия терапии. Кратко диету при ГЛД можно охарактеризовать как молочно-растительную. Рекомендуется исключение продуктов, содержание меди в которых превышает 0,5 мг/100г, таких как грибы, ракообразные, моллюски, орехи, шоколад, печень и другие субпродукты, особенно в начальной фазе терапии (суточное потребление меди в этот период не должно превышать 1 мг/сут).

Крайне осторожно нужно относиться к поливитаминным препаратам, содержащим микроэлементы, пищевым добавкам, средствам искусственного питания. Многие из них содержат суточную норму потребления меди взрослым человеком (2 мг/сут.) и, по существу, являются токсичными для пациентов с БВК. Имеются сообщения о том, что у вегетарианцев наблюдаются более поздний дебют заболевания и медленное прогрессирование. Однако, для контроля за болезнью только соблюдения диеты недостаточно.

При наличии централизованного водоснабжения контролировать содержание меди в воде не требуется, тогда как при наличии колодцев, скважин и других индивидуальных источников водоснабжения необходимо определять концентрацию меди в воде и, при необходимости, использовать соответствующие фильтры. Следует также избегать хранения пищи в медьсодержащей посуде.

Хелатная терапия.

Основным элементом терапии БВК является хелатная терапия. На данный момент в мире для лечения ГЛД (болезни Вильсона-Коновалова) используются следующие комплексообразующие препараты: d-пеницилламин и унитиол [20].

- **D-пеницилламин**

D-пеницилламин – первый из препаратов комплексообразователей, который начал использоваться при БВК. Именно с началом его применения в 1956 году связано кардинальное изменение прогноза при данном заболевании.

Форма выпуска: таблетки, покрытые оболочкой, по 250 мг, в упаковке 15 шт., по 2 упаковке в коробке или по 100 шт. во флаконе; капсулы по 150 или 250 мг, в упаковке 50 капсул. Препарат входит в перечень ЖНВЛП [21].

Уровень убедительности рекомендации – А (уровень достоверности доказательств - 1).

Комментарии: D-пеницилламин является одним из самых мощных, но неселективных, комплексонов, имеющих высокое сродство к двухвалентным металлам, прежде всего меди и цинку. При его введении в организм происходит быстрая мобилизация меди из тканей и элиминация с мочой в виде комплекса медь-пеницилламин.

Он быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта с двухпиковой кривой абсорбции в кишечнике. При приеме d-пеницилламина с пищей всасываемость уменьшается в целом на 50%. Общая биодоступность оценивается в 40–70%. После всасывания около 80% препарата находится в циркуляции в виде связанных с плазменными белками или олигопептидами комплексов. Свободного d-пеницилламина в плазме мало, так как он формирует неактивные димеры или связывается с цистеином. Более 80% препарата выводится из организма через почки. Период его полувыведения составляет 1,7–7 ч.

В начальной фазе терапии d-пеницилламин обычно назначается в дозе 750-1500 мг/сут., разделенной на 2-3 приема. Так как при приеме с пищей всасывание d-пеницилламина уменьшается, препарат необходимо принимать за 1 час до, либо через 2 часа после еды, запивая водой. Поскольку известно, что d-пеницилламин выводит пиридоксин из организма, необходимо дополнительно назначать пиридоксин в дозе 25-50 мг в день.

Начало приема d-пеницилламина часто сопровождается ухудшением неврологической симптоматики пациента (в 10-50% случаев). Особенно часто это происходит при церебральных формах заболевания. Показано, что данный феномен связан с повышенной проницаемостью гематоэнцефалического барьера у нелеченных пациентов с болезнью Вильсона-Коновалова. Медь, поступившая из тканей в кровь в ответ на прием d-пеницилламина, оказывает токсическое воздействие на головной мозг. По мере лечения заболевания функция гематоэнцефалического барьера восстанавливается, и токсическое действие препарата уменьшается.

Переносимость d-пеницилламина в начале лечения можно улучшить, начиная терапию с минимальных доз препарата (125-250 мг/сут.) с последующим периодическим еженедельным повышением дозы препарата на 250 мг/сут. Еще одним способом уменьшения частоты побочных реакций в начале лечения является применения d-пеницилламина на фоне экстракорпоральной гемокоррекции.

Адекватность лечения должна мониторироваться посредством измерения суточной экскреции меди с мочой. Доза препарата адекватна, если суточная экскреция меди с мочой на фоне приема d-пеницилламина находится в интервале от 500 до 1000 мкг/сут $\times 1,73 \text{ м}^2$

или 8-16 мкмоль/сут \times 1,73 м². Если суточная экскреция меди с мочой выше 1000 мкг/сут. \times 1,73 м² (16 мкмоль/сут. \times 1,73 м²), для профилактики поражения почек необходимо снижение дозы. Фактически речь идет о титровании дозы препарата. По мере выведения избытка меди из организма в ходе лечения суточная экскреция меди снижается. В фазу поддерживающей терапии она должна колебаться от 200 до 500 мкг/сут. \times 1,73 м².

Еще одним критерием эффективности лечения является суточная экскреция меди с мочой после 2-х дней отмены d-пенициллина \leq 100 мкг/сут. \times 1,73 м² или \leq 1,6 мкмоль/сут. \times 1,73 м² и нормализация концентрации свободной меди сыворотки.

- **Побочные эффекты.**

Основным недостатком d-пенициллина являются его многочисленные побочные эффекты, которые наблюдаются в 20-30% случаев. Полагают, что большинство из них связаны с неселективностью (неспецифическими эффектами снижения концентрации меди) удаления меди. Кроме меди d-пенициллин способен связывать и выводить из организма многие другие микроэлементы, и прежде всего цинк [21].

Исходя из этого, для уменьшения побочных эффектов d-пенициллина необходимо мониторировать терапию и использовать его минимально эффективную дозу, комбинировать его использование с препаратами цинка (это нужно не только для уменьшения всасывания меди в кишечнике, но и для компенсации потерь цинка при терапии хелатами).

Уровень убедительности рекомендации – В (уровень достоверности доказательств - 2).

Комментарии: важным моментом для уменьшения количества побочных эффектов терапии является своевременный переход к поддерживающей фазе лечения (снижение дозы d-пенициллина до 250-500 мг/сут, или переход на препараты цинка). Показанием к переходу является отрицательная проба с d-пенициллином и нормализация концентрации свободной меди сыворотки в 2-х парных с интервалом в 3 мес. исследованиях обмена меди. Стойкое уменьшение суточной экскреции меди с мочой на фоне высокой дозы d-пенициллина свидетельствует об истощении тканевых запасов меди (за исключением ЦНС). Запоздывание со снижением дозы в этот период может способствовать повышению экскреции с мочой других элементов и повышать вероятность развития побочных эффектов.

Противопоказаниями к применению d-пенициллина являются агранулоцитоз, почечная недостаточность, нарушения гемопоэза, повышенная чувствительность к d-пенициллину и другим компонентам препарата [20].

Уровень убедительности рекомендации – В (уровень достоверности доказательств - 2).

Комментарии: в случае появления побочных эффектов, о которых пациент обязан сообщить врачу, лекарственное средство следует немедленно отменить, а после их прекращения его можно по решению врача применить повторно, начиная с самой низкой дозы. Следует соблюдать меры предосторожности при одновременном применении d-пенициллина и противовоспалительных или других средств, которые могут вызвать нарушения функции костного мозга.

Пациентам с нарушениями функции почек следует соответственно снижать дозу лекарственного средства и применять его с осторожностью [21].

Уровень убедительности рекомендации – В (уровень достоверности доказательств -1).

Комментарии: в случае развития на фоне лечения лихорадки, нарастания протеинурии, появления гематурии, поражения легких, выраженных гематологических или неврологических нарушений, миастенических симптомов, гематурии, волчаночно-подобных реакций или других тяжелых побочных реакций препарат отменяют и при необходимости назначают глюкокортикостероиды.

В случае развития изолированной протеинурии, если она не нарастает и не превышает 1 г/л, лечение d-пенициллинами продолжают, в других случаях - отменяют.

- **Препараты цинка**

Препараты цинка впервые были использованы для лечения БВК в начале 1960-х годов. Механизм их действия отличается от d-пенициллина. Цинк связывает медь в кишечнике и таким образом индуцирует энтероцитный металлотионеин – белок, богатый цистеином, который представляет собой эндогенный хелатор металлов. Связанная медь не абсорбируется и выводится из организма с калом. Поскольку медь попадает в ЖКТ также со слюной и желудочным соком терапия цинком может способствовать отрицательному балансу меди и снижать ее накопление в организме. Цинк может эффективно действовать, индуцируя повышение уровня металлотионеина [21].

Уровень убедительности рекомендации – В (уровень достоверности доказательств -1).

Комментарии: принимаемая доза рассчитывается в миллиграммах простого цинка. Для взрослых и детей старшей возрастной группы она составляет 250 мг/сут. в 3 приема (допускается 2-разовый прием) за 30 минут до еды. Используемая соль цинка (сульфат, ацетат или глюконат) не меняет эффективность препарата, но может повлиять на его переносимость.

В отношении побочных реакций со стороны ЖКТ отмечается, что ацетат и глюконат цинка лучше переносятся, чем сульфат, но у разных больных это может варьировать.

При совместном применении препаратов цинка с d-пеницилламином интервал между приемом должен составлять не менее 2 часов.

Адекватность терапии цинком оценивается на основе динамики клинических и лабораторных показателей (нормализация концентрации свободной меди, уменьшение суточной экскреции меди с мочой $<100 \text{ мкг/сут.} \times 1,73 \text{ м}^2$ или $<1,6 \text{ мкмоль/сут} \times 1,73 \text{ м}^2$ – при монотерапии препаратами цинка). На фоне лечения суточная экскреция цинка с мочой должна превышать $2 \text{ мг/сут.} \times 1,73 \text{ м}^2$ ($30 \text{ мкмоль/сут.} \times 1,73 \text{ м}^2$) [22].

- ***Побочные эффекты.***

При применении препаратов цинка регистрируется незначительное количество побочных реакций.

Уровень убедительности рекомендации – В (уровень достоверности доказательств -1).

Комментарии: главной из побочных реакций является раздражение слизистой оболочки желудка, что может зависеть от воздействия соли металла. В некоторых работах сообщается о случаях повышения уровня трансаминаз в начале лечения. Цинк может обладать иммуносупрессивным эффектом и уменьшать хемотаксис лейкоцитов. Может произойти повышение уровня сывороточной липазы и/или амилазы без клинических проявлений панкреатита. Усиление неврологической симптоматики при применении цинка встречается редко. Безопасность высоких доз цинка для пациентов с нарушениями функции почек, пока не определена.

3.2 Хирургическое лечение.

- Рекомендовано проведение ортотопической трансплантации печени при наличии показаний: развитие фульминантной печеночной недостаточности; неэффективность терапии хелаторами меди в течение нескольких месяцев у пациентов с декомпенсированным циррозом печени; возникновение тяжелой прогрессирующей печеночной недостаточности при самостоятельном прекращении лечения, прогрессирующих и необратимых неврологических нарушениях.

Уровень убедительности рекомендации – В (уровень достоверности доказательств -1).

Комментарии: выживаемость пациентов в течение года после ургентной трансплантации по поводу фульминантной печеночной недостаточности при БВ достигает 70%, в отсутствие трансплантации выживаемость составляет единичные

случаи. При трансплантации печени на стадии декомпенсированного цирроза печени выживаемость пациентов в течение года составляет 95%, через 5 лет – 83%, через 10 лет – 80%. Улучшение неврологической симптоматики после трансплантации наблюдается более чем в 50% случаев. Однако, если неврологическая симптоматика персистирует более 2 лет на фоне лечения, улучшение результатов после проведения ортотопической трансплантации печени или продолжения хелаторной терапии маловероятно. Выживаемость пациентов со смешанной формой БВ после проведения трансплантации печени ниже по сравнению с печеночной формой. Трансплантация печени приводит к нормализации обмена меди, повышению уровня церулоплазмينا в первые месяцы после операции, снижению экскреции меди с мочой после трансплантации с полной нормализацией данных показателей к 6-9 месяцу послеоперационного периода, исчезновению колец Кайзера-Флейшера у большинства пациентов.

3.3 Иное лечение

Экстракорпоральная гемокоррекция.

Показаниями к использованию методов экстракорпоральной гемокоррекции (ЭГК) при ГЦД (болезни Вильсона-Коновалова) являются: фульминантная печеночная несостоятельность, гемолитический криз, декомпенсированный цирроз печени в рамках подготовки к ее трансплантации, начало или возобновление медь-элиминирующей терапии, висцеральные или неврологические осложнения медь-элиминирующей терапии. Целью лечения является максимально быстрое снижение концентрации свободной меди в сыворотке крови и коррекция вторичных гомеостатических нарушений [22].

Уровень убедительности рекомендации – В (уровень достоверности доказательств - 2).

Комментарии: учитывая, что основным патогенетическим фактором повреждения при ГЦД является свободная медь, предпочтение следует отдавать перфузионным операциям, направленным на ее эффективное удаление. Так как свободная медь находится в сыворотке крови в виде комплексов с аминокислотами и олигопептидами методами выбора являются конвекционные методы: гемофильтрация и селективная плазмифильтрация (последняя при отсутствии гепато-ренального синдрома), а также методы экстракорпоральной поддержки печени: MARS (молекулярная адсорбционная рециркулирующая система), Prometheus (FPSA – сепарация и адсорбция фракционированной плазмы) и плазмодиафильтрация. Перфузионные процедуры не должны снижать уровень церулоплазмينا, альбумина и факторов свертывания крови.

Объем и кратность процедур зависят от концентрации свободной меди в плазме крови и необходимой скорости ее удаления.

Следует помнить, что при наличии терминального поражения печени ЭГК является лишь «мостиком» к трансплантации печени и дает больному время дождаться донорского органа. Существующие в настоящее время экстракорпоральные методы не способны полностью заместить функцию печени, а обеспечивают лишь ее поддержание в течение нескольких месяцев.

Сочетание ЭГК с терапией хелатами позволяет интенсифицировать удаление меди из организма и нивелировать их побочные эффекты.

Критериями эффективности лечения являются улучшение общего состояния, уменьшение выраженности висцеральной и неврологической симптоматики (ослабление гиперкинезов и экстрапирамидных симптомов, снижение мышечного тонуса, улучшение координации движений, артикуляции, почерка, уменьшением тяжести в правом подреберье), снижение уровня свободной меди, нормализация других гомеостатических показателей [21].

При правильном выборе вида перфузионной операции, тактики инфузионно-трансфузионной терапии и оптимальной схемы стабилизации крови риск проведения ЭГК у пациентов ГЦД сводится к минимуму.

4. Реабилитация.

Медицинская реабилитация пациентов направлена на компенсацию нарушений функционирования, прежде всего признаков поражения центральной нервной системы. Она включает в себя лечебную физкультуру при заболеваниях центральной нервной системы и головного мозга, лечебную физкультуру с использованием аппаратов и тренажеров при заболеваниях ЦНС и головного мозга, коррекцию нарушения двигательной функции при помощи биологической обратной связи, пособие по восстановлению позо-статических функций, динамическую проприокоррекцию, медико-логопедическую процедуру при дисфагии, медико-логопедическая процедура при дизартрии, медико-логопедическую тонально-ритмическую процедуру, медико-логопедическую процедуру с использованием интерактивных информационных технологий.

Поскольку ожидается, что неврологическое состояние пациента начнёт улучшаться примерно через 6 месяцев после начала патогенетической терапии, важно, чтобы пациент в процессе лечения сохранял позитивный настрой и старался сохранить как можно больше физических возможностей.

Если пациент испытывает крайние трудности в общении, могут быть использованы алфавитные доски или электронные устройства коммуникации.

5. Профилактика и диспансерное наблюдение.

Рекомендовано в процессе комплексного лечения пациентов с БВ осуществлять контроль показателей общего (клинического) анализа крови развернутого, анализа крови биохимического общетерапевтического (определение активности аланинаминотрансферазы в крови, активности аспартатаминотрансферазы в крови, уровня общего билирубина в крови, уровень билирубина связанного (конъюгированного) в крови, определение активности щелочной фосфатазы в крови, гамма-глутамилтрансферазы в крови, уровень креатинина в крови, уровень мочевины в крови), а также проведение коагулограммы (ориентировочного исследования системы гемостаза): определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме и международного нормализованного отношения (МНО) не реже 1 раза в 6 месяцев в период ремиссии или чаще по показаниям.

Уровень убедительности рекомендации – С (уровень достоверности доказательств - 5).

6. Организация медицинской помощи.

Диагностика и терапия БВК осуществляется на базе специализированных стационаров гастроэнтерологического (гепатологического) профиля с привлечением следующих специалистов: врач-гастроэнтеролог, врач-офтальмолог, врач-невролог, врач-психиатр, врач-нефролог, врач-гематолог, врач - хирург, медицинский психолог. Первичная диагностика и начало терапии с болезнью Вильсона осуществляется на базе специализированного стационара и включает в среднем 30 койко-дней с обязательной оценкой метаболизма меди, степени фиброзирование печеночной паренхимы и нарушения психоневрологических функций, с определением показаний для своевременного выполнения ортотопической трансплантации печени. Консервативная терапия проводится на базе круглосуточного или дневного стационара с обязательным контролем лабораторных показателей и последующей преемственностью с амбулаторным звеном здравоохранения: на 1 месяце терапии осуществляется еженедельный контроль лабораторных показателей (общий (клинический) анализ крови развернутый, общеклинический анализ мочи и уровень креатинина в крови), на 1 году – ежемесячный, далее 1 раз в 3 месяца, с преемственностью

между стационарным и амбулаторным этапом наблюдения. Специализированное стационарное наблюдение осуществляется 2 раза в год на базе круглосуточного стационара или на базе дневного стационара при отсутствии необходимости заместительной инфузионной терапии, с ежемесячным амбулаторным наблюдением пациентов по месту жительства врачей специалистов: педиатра и гастроэнтеролога при печёночной и смешанной формах заболевания, психоневролога и психолога при смешанной форме БВК. Рекомендуется регулярное амбулаторное наблюдение за пациентами (поликлинический прием или дневной стационар) с госпитализацией в специализированную клинику (круглосуточное отделение) в случае развития осложнений заболевания.

7. Дополнительная информация, влияющая на исход заболевания/синдрома

Беременность при болезни Вильсона-Коновалова.

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 [21].

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 [19, 22].

Уровень убедительности рекомендации – А (уровень достоверности доказательств -1).

Комментарии: 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-пенициллина 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-пенициллинамином суточная экскреция меди с мочой) [22].

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 [22].

Уровень убедительности рекомендации – В (уровень достоверности доказательств - 2).

Комментарии: применение d-пенициллина во время лактации не рекомендовано ни американской, ни европейской ассоциациями по изучению заболеваний печени. Однако, в литературе имеется достаточно сообщений 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 [19].

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

Уровень убедительности рекомендации – А (уровень достоверности доказательств -1).

Комментарии: болезнь Вильсона-Коновалова (БВК) наследуется как аутосомнорецессивный 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.

Пренатальная диагностика при беременности с риском рождения больного с БВК проводится путем молекулярно-генетического анализа фетальных клеток, полученных при амниоцентезе (обычно осуществляемым на 15-18 неделе беременности) или клеток ворсин хориона (на 10-12 неделе) [18]. Важно, чтобы оба мутантных аллеля, являющихся причинами заболевания в данной конкретной семье, были идентифицированы до проведения дородовой диагностики.

Рекомендуемые обследования.

Учитывая системность и прогрессирующее течение заболевания и возможность развития новых висцеральных проявлений с возрастом, пациенты с болезнью Вильсона-Коновалова должны находиться под постоянным наблюдением врача, желательно имеющего опыт ведения таких больных. Список исследований, которые необходимо проводить исходно и в динамике, приведен в табл.4. Интервалы между исследованиями могут быть сокращены с учетом течения болезни у конкретного больного [11].

Таблица 4.

План обследования и наблюдения пациентов с болезнью Вильсона-Коновалова в начальную фазу терапии .

Показатель, метод исследования	Исходно (и до начала терапии)	Каждый 1 мес	Каждые 2-3 мес	Каждые 3-6 мес	Каждые 12 мес
Анамнез, клинические симптомы	+	+	+	+	
Физикальное обследование (терапевтом, неврологом)	+	+	+	+	
Общий анализ крови с тромбоцитами	+	+	+	+	
Общеклинический анализ мочи	+	+	+	+	
Биохимические показатели, характеризующие функцию печени (альбумин, общий и прямой билирубин, щелочная фосфатаза, АлАТ, АсАТ)	+		+	+	
Альфафетопротеин	+				+
Показатели свертывающей системы крови (протромбин, МНО, фибриноген)	+		+	+	
Общая медь сыворотки	+		+	+	
Церулоплазмин сыворотки	+		+	+	
Нецерулоплазминовая (свободная) медь сыворотки	+		+	+	
Суточная экскреция меди с мочой	+		+	+	
Проба с d-пеницилламином	+		+	+	
4 Суточная экскреция цинка с мочой	+4		+4	+4	
5 Концентрация меди в ликворе	+				+
Биохимические показатели, характеризующие функцию почек (креатинин, мочевины)	+		+	+	
Микроальбуминурия/ протеинурия (суточная потеря белка)	+		+	+	
4 Амилаза, липаза	+4		+4	+4	
Консультация окулиста офтальмобиомикроскопией	с+				+
УЗИ печени	+		+	+	

КТ или МРТ печени	+				+
Эластометрия печени	+				+
КТ или МРТ головного мозга (лучше МРТ)	+				+
Rh или УЗИ почек и МВП	+				+
ДНК диагностика	+				

1 – в первые 6 месяцев терапии,

2 – в начальную фазу терапии,

3 – в фазу поддерживающей терапии;

4 – при терапии препаратами цинка,

5 – при церебральных формах.

БВК является прогрессирующим заболеванием и при отсутствии своевременно начатой терапии пациенты умирают от осложнений цирроза печени и/или реже от прогрессирующей неврологической симптоматики. При эффективности хелаторной терапии или успешном проведении трансплантации печени прогноз заболевания благоприятный.

Прогноз при БВ связан со степенью декомпенсации печеночных функций, тяжестью неврологической симптоматики и приверженностью терапии. Нормализация печеночных функций происходит на 1-2 году терапии и не прогрессирует при полном выполнении всех рекомендаций.

Неврологическая симптоматика БВ лишь частично обратима при терапии хелаторами и проведении трансплантации печени, что связано с необратимыми поражениями подкорковых ядер головного мозга токсическими концентрациями меди.

Консервативная терапия не эффективна при fulminantном течении заболевания.

Критерии оценки качества медицинской помощи.

№	Критерий	Оценка выполнения
1.	Выполнено исследование концентрации уровня церулоплазмينا в сыворотке крови каждые 1-3 месяца до наступления ремиссии, и далее каждые 3-6 месяцев (возможно чаще по показаниям)	Да/Нет
2.	Выполнено определение суточной экскреции месяца до наступления ремиссии, и далее каждые 3-6 месяцев (возможно чаще по показаниям)	Да/Нет
3.	Выполнено определение меди в моче каждые 1 -3 месяца до наступления ремиссии, и далее каждые 3-6 месяцев (возможно, чаще по показаниям).	Да/Нет

4.	Выполнен общий (клинический) анализ крови развернутый 1 раз в неделю на этапе старта терапии, далее каждые 1-3 месяца до наступления ремиссии, и далее каждые 3-6 месяцев (возможно чаще по показаниям).	Да/Нет
5.	Выполнен анализ крови биохимический общетерапевтический (определение активности аланинаминотрансферазы в крови, активности аспартатаминотрансферазы в крови, уровня общего билирубина в крови, уровень билирубина связанного (конъюгированного) в крови, определение активности щелочной фосфатазы в крови, гамма-глутамилтрансферазы в крови, уровень креатинина в крови, уровень мочевины в крови) 1 раз в неделю на этапе старта терапии, далее каждые 1-3 месяца до наступления ремиссии, и далее каждые 3-6 месяцев (возможно чаще по показаниям).	Да/Нет
6.	Выполнен общеклинический анализ мочи 1 раз в неделю на этапе старта терапии, далее каждые 13 месяца до наступления ремиссии, и далее каждые 3-6 месяцев (возможно чаще по показаниям).	Да/Нет
7.	Выполнена коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза): определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме и международного нормализованного отношения (МНО) 1 раз в неделю на этапе старта терапии, далее каждые 13 месяца до наступления ремиссии, и далее каждые 3-6 месяцев (возможно чаще по показаниям).	Да/Нет
8.	Выполнено Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное) каждые 3-6 месяцев (возможно чаще по показаниям).	Да/Нет
9.	Выполнена Эластометрия печени каждые 3-6 месяцев (возможно чаще по показаниям).	Да/Нет
10.	Выполнена консультация врача-офтальмолога с осмотром с щелевой лампой при постановке диагноза каждые 3-6 месяцев (возможно чаще по показаниям).	Да/Нет
11.	Выполнена консультация врача генетика при постановке диагноза	Да/Нет
12.	Выполнено молекулярно-генетическое исследование мутаций гена АТР7В при постановке диагноза	Да/Нет
13.	Выполнено назначение препарата пеницилламин пожизненно, если не имеются противопоказания	Да/Нет
14.	Выполнено назначение диеты, направленной на уменьшение поступления меди в организм	Да/Нет

Список литературы

1. Багаева М.Э., Строкова Т.В., Zubович А.И. Течение болезни Вильсона-Коновалова: длительное наблюдение. В кн.: Материалы XXV Международного конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей. 2018; 203-4.
2. Баязутдинова Г.М., Щагина О.А., Поляков А.В. Мутация с.3207C>А гена АТР7В – наиболее частая причина гепатолентикулярной дегенерации в России: частота и причина распространения. Медицинская генетика. 2018;17(4):25-30.
3. Волошин-Галонов И.К. Эпидемиология и неврология болезни Вильсона-Коновалова. 2015; 6 (92): 15-19.
4. Вольнец Г.В., Евлюхина Н.Н., Потапов А.С. и др. Взаимосвязь степени нарушения функции печени и ее морфологических изменений при болезни Вильсона у детей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017; 5 (117): 82.
5. Гернер Е.А., Назаров В.Д., Федорова Т.Ф. и др. Клинико-лабораторная и молекулярно-генетическая диагностика болезни Вильсона-Коновалова. Российский неврологический журнал. 2019;24(3):10–18
6. Голованова Е.В., Лазебник Л.Б., Конев Ю.В. и др.. Болезнь Вильсона-Коновалова (гепатоцеребральная дистрофия, гепатолентикулярная дегенерация): диагностика, лечение и диспансерное наблюдение. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016; 7 (119): 108-111.
7. Жигальцова О.А., Силивончик Н.Н., Жигальцов А.М., Юдина О.А. Внепеченочные проявления болезни Вильсона-Коновалова. РНПЦ Неврологии и нейрохирургии. 2020; 67-69.
8. Ивлева С.А., Дворяковская Г.М., Четкина Т.С. и др. Диагностика фиброза печени у детей с болезнью Вильсона. Российский педиатрический журнал. 2016; 17 (3): 9-
9. Игнатова Т.М. Ранняя диагностика болезни Вильсона-Коновалова: радикальное улучшение прогноза. 2016; 12: 36-39.
10. Корой П.В. Болезнь Вильсона. Часть I: этиология, патогенез, клинические проявления и скрининг. Вестник молодого ученого. 2014; 7 (3-4): 56-63.
11. Корой П.В. Болезнь Вильсона. Часть II: диагностические тесты, диагностика в специфических популяциях. Вестник молодого ученого. 2015; 8 (1): 21-30.
12. Корой П.В. Болезнь Вильсона. Часть III: общие принципы терапии, лечение в

- специальных ситуациях, мониторинг терапии и прогноз. Вестник молодого ученого. 2015; 9 (2): 35-44.
13. Красильникова Е.Ю., Соколов А.А. Анализ ситуации в сфере оказания медицинской помощи и лекарственного обеспечения пациентов, страдающих редкими заболеваниями, в период 2013-2015 годов. Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2016; 3-4
 14. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. Методические рекомендации МР 2.3.1.2432—08
 15. Подымова С.Д. Болезнь Вильсона-Коновалова. Особенности дебюта, течения заболевания, трудности диагностики, факторы прогрессирования. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022; 204(8): 77-83.
 16. Пономарев В.В. Болезнь Коновалова-Вильсона: «великий хамелеон». Международный неврологический журнал. 2015; (33): 117-120.
 17. Рейзис А.Р. Дифференциальная диагностика гепатитов у детей и болезнь Вильсона-Коновалова. В кн.: Материалы 10-го Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. 2018; 184.
 18. Соколов А.А., Дембровский В.Н., Красильникова Е.Ю. Оказание медицинской помощи и лекарственное обеспечения пациентов, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими заболеваниями. Болезнь Вильсона (гепатолентикулярная дегенерация). Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2019; 5-6: 30-35.
 19. Сурков А.Н., Потапов А.С., Туманова Е.Л. и др. Гистопатологические изменения печени при болезни Вильсона у детей. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019; 19 (1) s33: 69.
 20. Хайменова Т.Ю., Винницкая Е.В., Бакулин И.Г., Шкурко А.В. Болезнь Вильсона-Коновалова: современные методы диагностики и лечения. Российский журнал «Фарматека». 2016; (5): 16-18.
 21. Четкина Т.С. Болезнь Вильсона у детей. Автореф. дисс. ... канд. мед. Наук. 2011. 24 с.
 22. Четкина Т.С., Потапов А.С., Цирульникова О.М. и др. Болезнь Вильсона у детей: варианты манифестации и трудности ранней диагностики. Вопросы диагностики в педиатрии. 2018; 3 (1): 41-47.
 23. Salman HM, Amin M, Syed J, Sarfraz Z, Sarfraz A, Sarfraz M, Farfán Bajiña MJ, Felix M, Cherez-Ojeda I. Biochemical testing for the diagnosis of Wilson's disease: A systematic review.

J Clin Lab Anal. 2022 Feb;36(2):e24191. doi: 10.1002/jcla.24191. Epub 2021 Dec 23. PMID: 34951059; PMCID: PMC8842170.

Состав рабочей группы

1. **Крецул Наталья Владимировна** – врач гастроэнтеролог, ГУ РКБ.
2. **Коптюк Жанна Николаевна** – врач невролог высшей категории неврологического диспансера ГУ РГИВОВ.
3. **Серцова Анна Михайловна** – врач невролог высшей категории, заместитель главного врача по медицинской части ГУ РГИВОВ.
4. **Нагиц Алла Власовна** – заведующая клинико-диагностической лабораторией ГУ РГИВОВ.
5. **Дарий Юрий Алексеевич** – главный внештатный рентгенолог, заведующий консультативно-диагностическим отделением

Клинические рекомендации созданы на основании современных международных клинических рекомендаций по диагностике, лечению и ведению пациентов с болезнью Вильсона.

Болезнь Вильсона относится к редким наследственным заболеваниям, что исключает возможность проведения больших когортных и рандомизированных контролируемых исследований и для создания протоколов диагностики и терапии используются лишь тематические исследования экспертов, опубликованные в последние два десятилетия.

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

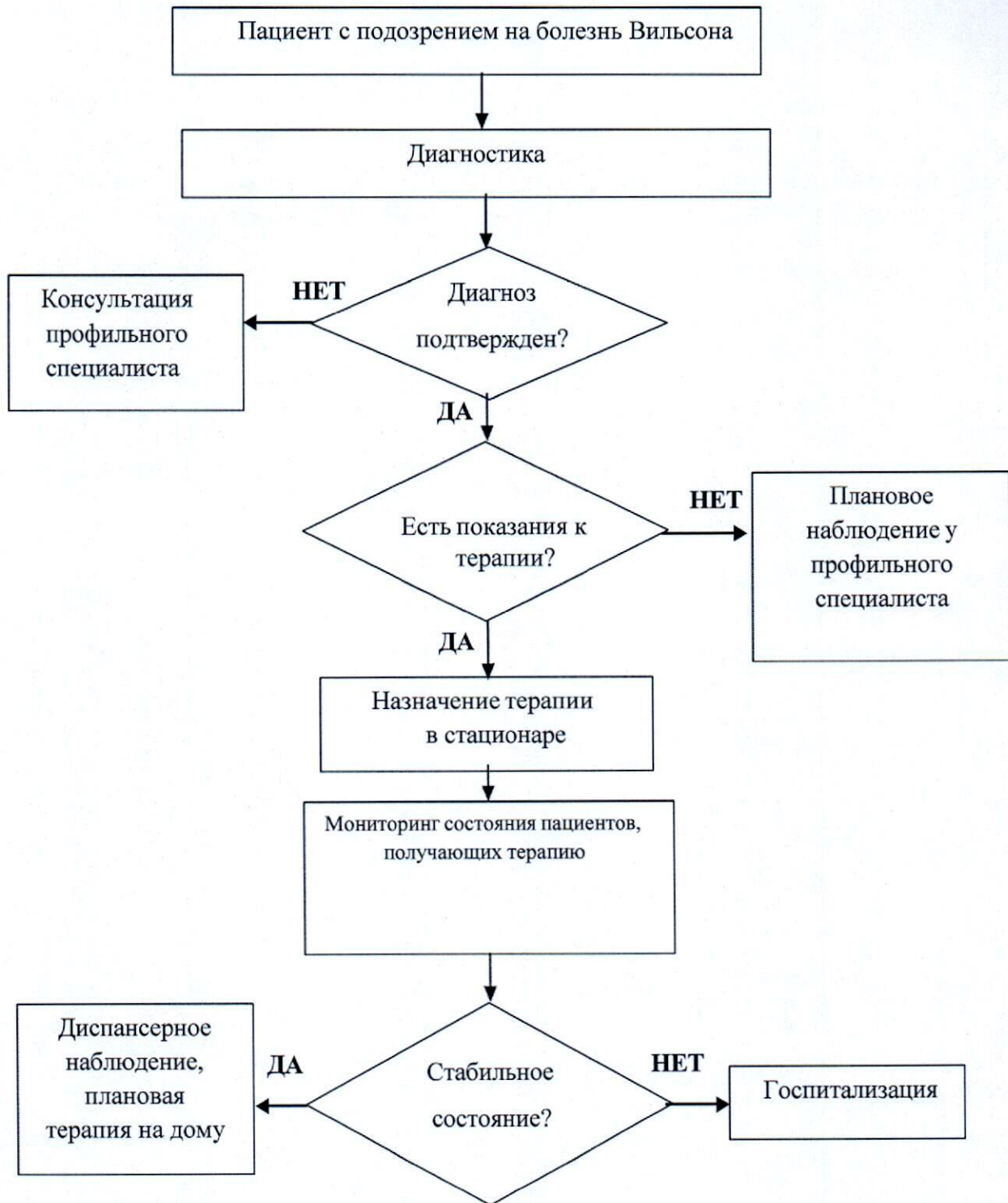
1. Врачи-гастроэнтерологи;
2. Врачи общей врачебной практики (семейные врачи);
3. Врачи-терапевты
4. Врачи-генетики;
5. Врачи ультразвуковой диагностики;
6. Врачи-лаборанты;
7. Врачи-патоморфологи;
8. Студенты медицинских ВУЗов;
9. Обучающиеся в ординатуре и интернатуре.

Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов инструкции по применению лекарственного препарата

Данные клинические рекомендации разработаны с учётом следующих нормативно-правовых документов:

1. Закон Приднестровской Молдавской Республики от 16 января 1997 года № 29-3 «Об основах охраны здоровья граждан» (СЗМР 97-1);
2. Приказ Министерства здравоохранения Приднестровской Молдавской Республики от 1 ноября 2022 года № 894 «Об утверждении Перечня жизненно важных лекарственных средств для медицинского применения» (регистрационный № 11398 от 25 ноября 2022

Алгоритмы действий врача.



Информация для пациентов

Болезнь Вильсона относится к числу наиболее трудно диагностируемых заболеваний печени в связи с длительным бессимптомным течением, особенно на начальных стадиях заболевания, и большим разнообразием клинической симптоматики. В связи с этим БВ необходимо исключать у каждого пациента возраста с неуточнённым заболеванием печени. Разработан чёткий алгоритм диагностики БВ, что позволяет точно подтвердить или опровергнуть диагноз.

Своевременное назначение патогенетической терапии при БВ сопровождается регрессом клинической симптоматики, предотвращением формирования цирроза печени и неврологической симптоматики, улучшением качества жизни и социальной адаптации ребенка.

Шкалы оценки, опросники и т.д., приведённые в тексте клинических рекомендаций.

Формулы для расчёта площади поверхности тела (ППТ)

– Формула Мостеллера (Mosteller, 1987):

$$\text{ППТ}(\text{м}^2) = \sqrt{\text{вес}(\text{кг}) \times \text{рост}(\text{см})} \div 3600$$

– Формула Дюбуа и Дюбуа (DuBois & DuBois, 1916):

$$\text{ППТ}(\text{м}^2) = 0.007184 \times \text{вес}(\text{кг})^{0.425} \times \text{рост}(\text{см})^{0.725}$$

– Формула Дюбуа и Дюбуа (модификация):

$$\text{ППТ}(\text{м}^2) = \text{вес}(\text{кг})^{0.425} \times \text{рост}(\text{см})^{0.725} \div 139.2$$

– Формула Хейкока (Heусock, 1978):

$$\text{ППТ}(\text{м}^2) = 0.024265 \times \text{вес}(\text{кг})^{0.5378} \times \text{рост}(\text{см})^{0.3964}$$

– Формула Гехана и Джорджа (Gehan & George, 1970):

$$\text{ППТ}(\text{м}^2) = 0.0235 \times \text{вес}(\text{кг})^{0.51456} \times \text{рост}(\text{см})^{0.42246}$$

– Формула Бойда (Byrd, 1935). Внимание! Вес указан в граммах:

$$\text{ППТ}(\text{м}^2) = 0.0003207 \times \text{вес}(\text{г})^{(0.7285 - 0.0188 \log_{10} \text{вес}(\text{г}))} \times \text{рост}(\text{см})^{0.3}$$

– Формула Фудзимото (Fujimoto, 1968):

$$\text{ППТ}(\text{м}^2) = 0.008883 \times \text{рост}(\text{см})^{0.663} \times \text{вес}(\text{кг})^{0.444}$$

– Формула Такахира (Takahira, 1925):

$$\text{ППТ}(\text{м}^2) = 0.007241 \times \text{рост}(\text{см})^{0.725} \times \text{вес}(\text{кг})^{0.425}$$

Оценка тяжести состояния и прогноза развития заболевания (раздел шкалы)

Для оценки тяжести состояния пациентов с болезнью Вильсона-Коновалова можно использовать шкалу Н. П. Гольдштейна в модификации В. В. Полещука (табл. 1). Если сумма баллов ≤ 10 , степень поражения расценивается как легкая, от 11 до 24 баллов – как средней тяжести, от 25 баллов – как тяжелая.

Таблица 1. Шкала оценки тяжести состояния больных БВК (по N. P. Goldstein, в модификации В. В. Полещука)

Симптом	Выраженность	Балл
Тремор	Отсутствует	0
	Легкий и редко возникающий в среднефизиологическом положении	1
	Средний по амплитуде, не постоянный, охватывающий одну или две конечности	2
	Средний по амплитуде с распространением на руки и ноги, фолопирующего типа, значительно затрудняющий бытовую реабилитацию	3
	Выраженный, генерализованный, дрожательный гиперкинез, крупноамплитудный, распространяющийся на мышцы туловища, шеи, конечностей, не позволяющий больному обходиться без посторонней помощи	4
Мышечный тонус	Не нарушен	0
	Легкая вязкость в пронаторах-супинаторах, сгибателях-разгибателях рук и ног, гипотония	1
	Мышечная ригидность от умеренной до средней	2
	Значительное изменение мышечного тонуса по пластическому типу, но с сохранением возможности производить движения в полном объеме	3
	Тяжелая экстрапирамидная ригидность, полный объем движений достигается с трудом или невозможен	4
Способность ходить	Нормальная	0
	Незначительная замедленность при ходьбе или отдельные изменения в походке при передвижении вперед	1
	Выраженная замедленность при наличии способности к прохождению всего расстояния без посторонней помощи	2
	Способность к прохождению всего расстояния, но лишь с посторонней помощью	3
	Неспособность ходить даже с посторонней помощью	4
Речь	Нормальная	0
	Смазанная, монотонная, с недостаточной артикуляцией	1
	Скандированная речь, голос с гнусавым оттенком, дрожание голоса	2

	Выраженная дизартрия, произнесение отдельных слов, дизартрия	3
	Произнесение отдельных звуков, анартрия	4
Глотание	Не нарушено	0
	Замедленно	1
	Поперхивание, псевдобульбарный синдром	2
	Затруднение при глотании, глотание в фиксированной позе (лежа и т.д.)	3
	Дисфагия, значительное затруднение при глотании	4
Равновесие	Нарушений нет	0
	Аномальное, не восстанавливаемое без посторонней помощи	1
	Падение в случае отсутствия поддержки	2
	Неспособность стоять на ногах, поставленных вместе	3
	Неспособность стоять даже на широко расставленных ногах без посторонней помощи	4
Уровень сознания	Ясное	0
	Оглушение I степени	1
	Оглушение II степени, сопор	2
	Кома I	3
	Кома II - III	4
Поражение печени	Без изменений	0
	Гепатомегалия	1
	уменьшение размера печени	2
	Гипертрофия или гипотрофия печени в сочетании с отеками, асцитом, гепато-лиенальным синдромом, иктеричностью склер	3
	Желтуха, нарушение сознания, гемолиз, билирубинемия, гепаторенальный синдром	4
Поражение селезенки	Без изменений	0
	Синдром скенирующей селезенки	1
	Спленомегалия	2
	Тромбоцитопения, активное накопление РФП (Тс-98) в плоских и трубчатых костях при скенировании	3
	Гепато-лиенальный синдром, анемия, лейкопения	4
Осложнения при терапии d-ПАМ	Нет осложнений	0
	Дерматозы, диспепсия	1
	Экзацербация неврологической симптоматики	2
	Экзацербация соматической симптоматики	3
	Экзацербация неврологической и соматической симптоматики, гемолиз, печеночно-почечная недостаточность, нефротический синдром, цитопения	4
Поражение почек	Нет нарушений	0
	Умеренная эритроцитурия (до 10 в поле зрения)	1
	Лейкоцитурия	2
	Протеинурия	3
	Повышение уровня мочевины, креатинина, олигурия	4
	Отсутствует	0
	Не менее 1 года	1

Лечение ПАМ	От 1 до 3 лет	2
	От 3 до 5 лет	3
	Более 5 лет	4

Сумма баллов:

0 – нет клинических проявлений	1 – 10 баллов	3 – 25 баллов,
	2 – 15 баллов	4 – 30 и более баллов

Комментарий: на смену ей, в ближайшее время может прийти новая шкала – *Unified Wilson's disease Rating Scale (UWDRS)*, которая в настоящее время дорабатывается и уточняется.

Прогноз развития заболевания при своевременной диагностике и начале лечения, соблюдении пациентом рекомендаций по лечению и мониторингу благоприятный. Пациенты ничем не отличаются от окружающих людей. Чем позднее поставлен диагноз и позже начато лечение, тем более выражены и менее обратимы проявления заболевания.

Без лечения болезнь Вильсона-Коновалова является хроническим прогрессирующим заболеванием, приводящим к инвалидности и сокращению продолжительности жизни пациентов.

Наиболее частой причиной смерти являются фульминантная печеночная несостоятельность и печеночная недостаточность вследствие декомпенсированного цирроза печени.

Реже летальный исход наступает в результате осложнений прогрессирующего поражения нервной системы. Ожидаемая продолжительность жизни у пациентов с церебральной формой заболевания, выше, чем с абдоминальной.

**Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов
диагностики (диагностических вмешательств)**

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3.

Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Состав экспертной группы по проведению экспертизы проектов клинических рекомендаций по вопросам оказания медицинской помощи:

1. Председатель экспертной группы: Малиёв Вячеслав Владимирович - главный специалист Управления организации медицинской помощи и рассмотрения обращений граждан и организаций Министерства здравоохранения Приднестровской Молдавской Республики, главный внештатный специалист по скорой медицинской помощи Министерства здравоохранения Приднестровской Молдавской Республики, главный врач государственного учреждения «Региональная станция скорой медицинской помощи» города Бендеры;

2. Заместитель председателя экспертной группы: Кравцова Алина Геннадьевна - главный специалист Управления организации медицинской помощи и рассмотрения обращений граждан и организаций Министерства здравоохранения Приднестровской Молдавской Республики, кандидат медицинских наук, доцент Кафедры педиатрии, акушерства и гинекологии медицинского факультета государственного образовательного учреждения «Приднестровский государственный университет имени Т.Г. Шевченко», врач-педиатр, неонатолог;

3. Секретари экспертной группы:

1) Гурецкая Елена Валентиновна - главный специалист Управления организации медицинской помощи и рассмотрения обращений граждан и организаций Министерства здравоохранения Приднестровской Молдавской Республики;

2) Кошелева Наталья Игоревна - главный специалист Управления организации медицинской помощи и рассмотрения обращений граждан и организаций Министерства здравоохранения Приднестровской Молдавской Республики.

4. Члены экспертной группы:

1) Гырбу Валерия Андреевна - начальник Управления нормативно-правового, документационного, информационного обеспечения и системного администрирования Министерства здравоохранения Приднестровской Молдавской Республики;

2) Марьян Анастасия Антоновна - начальник Отдела организации лекарственного обеспечения Управления организации медицинской помощи и рассмотрения обращений граждан и организаций Министерства здравоохранения Приднестровской Молдавской Республики;

3) Окушко Ростислав Владимирович - главный специалист Управления организации медицинской помощи и рассмотрения обращений граждан и организаций Министерства здравоохранения Приднестровской Молдавской Республики, кандидат медицинских наук, доцент, руководитель государственного образовательного учреждения среднего профессионального образования «Приднестровский государственный медицинский колледж имени Л.А. Тарасевича»;

4) Гарбуз Иван Филиппович - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и экстремальной медицины медицинского факультета Приднестровского Государственного Университета имени Т.Г. Шевченко;

5) Горшков Николай Иванович - главный специалист Управления организации медицинской помощи и рассмотрения обращений граждан и организаций Министерства здравоохранения Приднестровской Молдавской Республики, главный внештатный оториноларинголог и челюстно-лицевой хирург Министерства здравоохранения Приднестровской Молдавской Республики, заведующий отделением головы, шеи и

восстановительной хирургии государственного учреждения «Республиканская клиническая больница»;

б) Кацавель Ольга Николаевна - заведующая отделением дополнительного профессионального образования государственного образовательного учреждения среднего профессионального образования «Приднестровский государственный медицинский колледж имени Л.А. Тарасевича»

**Экспертиза проекта клинических рекомендаций
по специальности «Неврология»**

врачом- неврологом высшей квалификационной категории, зав.
неврологическим отделением по лечению больных с НМК (ангионеврология)
ГУ «РГИВОВ» Бутенко Ж.А.

На экспертизу, согласно Приказа МЗ ПМР представлен проект клинических рекомендаций «Гепатолентикулярная дегенерация (болезнь Вильсона - Коновалова)», на 46 листах, разработанный в 2024 году.

Согласно Приказа МЗ ПМР, вышеуказанный проект клинических рекомендаций представлен рабочей группой в составе:
председателя рабочей группы
Серцовой А. М. - заместителя главного врача по лечебной части ГУ «РГИВОВ», врача-невролога высшей категории;
членов рабочей группы:
Коптюк Ж.Н.-врача-невролога высшей категории неврологического диспансера ГУ «РГИВОВ»;
Крецул Н. В. – врача-гастроэнтеролога, ГУ «РКБ».

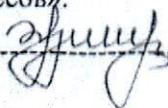
Титульная страница проекта клинических рекомендаций соответствует типовой титульной странице, согласно приложению № 4 к Приказу № 363 МЗ ПМР. Представленный на экспертизу проект клинических рекомендаций по своей типовой структуре соответствуют требованиям Приказа № 363 МЗ ПМР. В проекте клинических рекомендаций представлены современные классификации патологических нарушений при гепатолентикулярной дегенерации, патогенез и осложнения данного патологического состояния; на современном уровне, с доказательной эффективностью отражены клиника, лечение, профилактика болезни Вильсона-Коновалова, методы и виды реабилитации, прогноз и исходы при развитии осложнений данного заболевания.

При описании в проекте клинических рекомендаций указан уровень убедительности доказательств, целесообразности его применения с учетом унифицированной шкалы оценки убедительности доказательств.

Замечаний по представленному проекту клинических рекомендаций экспертом не выявлено.

Конфликт интересов у эксперта отсутствует, о чем заполнена «Декларация отсутствия конфликта интересов».

26 декабря 2024 года.



Бутенко Ж.А.

«Декларация отсутствия конфликта интересов»

Имеете ли Вы финансовую или другую заинтересованность в теме обсуждаемого документа, которая может повлиять на Ваши суждения? Отметьте только один пункт:

Да _____ Нет _____

Имели ли Вы какое-либо финансирование или вознаграждение от группы, которая имеет интерес к разрабатываемому проекту клинических рекомендаций?

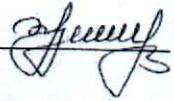
Да _____ Нет _____

Укажите, пожалуйста, существующие сложности, которые могут воспрепятствовать Вашей работе, а также нарушат Вашу объективность и свободу суждений при работе над клиническими рекомендациями:

_____ нет _____

Я, нижеподписавшийся, ответственно заявляю, что все данные, изложенные в данной декларации, являются правильными и верными.

Я готов информировать Вас о любых изменениях, в вопросах, изложенных выше.

Дата «20» 12 24. ФИО Вутенко М.А. подпись 

«Декларация отсутствия конфликта интересов»

Имеете ли Вы финансовую или другую заинтересованность в теме обсуждаемого документа, которая может повлиять на Ваши суждения? Отметьте только один пункт:

Да _____ Нет Нет

Имели ли Вы какое-либо финансирование или вознаграждение от группы, которая имеет интерес к разрабатываемому проекту клинических рекомендаций?

Да _____ Нет Нет

Укажите, пожалуйста, существующие сложности, которые могут воспрепятствовать Вашей работе, а также нарушат Вашу объективность и свободу суждений при работе над клиническими рекомендациями: Сложности отсутствуют

Я, нижеподписавшийся, ответственно заявляю, что все данные, изложенные в данной декларации, являются правильными и верными.

Я готов информировать Вас о любых изменениях, в вопросах, изложенных выше.

Дата « 1 » 12 2024 г. ФИО Куркин В.С. подпись Куркин В.С.

«Декларация отсутствия конфликта интересов»

Имеете ли Вы финансовую или другую заинтересованность в теме обсуждаемого документа, которая может повлиять на Ваши суждения? Отметьте только один пункт:

Да _____ Нет _____


Имели ли Вы какое-либо финансирование или вознаграждение от группы, которая имеет интерес к разрабатываемому проекту клинических рекомендаций?

Да _____ Нет _____

Укажите, пожалуйста, существующие сложности, которые могут воспрепятствовать Вашей работе, а также нарушат Вашу объективность и свободу суждений при работе над клиническими рекомендациями:

Я, нижеподписавшийся, ответственно заявляю, что все данные, изложенные в данной декларации, являются правильными и верными.

Я готов информировать Вас о любых изменениях, в вопросах, изложенных выше.

Дата «25» XII, 2012 ФИО Константинов И.С. подпись 

«Декларация отсутствия конфликта интересов»

Имеете ли Вы финансовую или другую заинтересованность в теме обсуждаемого документа, которая может повлиять на Ваши суждения? Отметьте только один пункт:

Да _____ Нет

Имели ли Вы какое-либо финансирование или вознаграждение от группы, которая имеет интерес к разрабатываемому проекту клинических рекомендаций?

Да _____ Нет

Укажите, пожалуйста, существующие сложности, которые могут воспрепятствовать Вашей работе, а также нарушат Вашу объективность и свободу суждений при работе над клиническими рекомендациями:

Я, нижеподписавшийся, ответственно заявляю, что все данные, изложенные в данной декларации, являются правильными и верными.

Я готов информировать Вас о любых изменениях, в вопросах, изложенных выше.

Дата «15» 11.2024 ФИО Серова А.М. подпись 

«Декларация отсутствия конфликта интересов»

Имеете ли Вы финансовую или другую заинтересованность в теме обсуждаемого документа, которая может повлиять на Ваши суждения? Отметьте только один пункт:

Да _____ Нет

Имели ли Вы какое-либо финансирование или вознаграждение от группы, которая имеет интерес к разрабатываемому проекту клинических рекомендаций?

Да _____ Нет

Укажите, пожалуйста, существующие сложности, которые могут воспрепятствовать Вашей работе, а также нарушат Вашу объективность и свободу суждений при работе над клиническими рекомендациями:

нет

Я, нижесподписавшийся, ответственно заявляю, что все данные, изложенные в данной декларации, являются правильными и верными.

Я готов информировать Вас о любых изменениях, в вопросах, изложенных выше.

Дата 25.12.2024 ФИО Кресин Н.В. подпись Кресин Н.В.

«Декларация отсутствия конфликта интересов»

Имеете ли Вы финансовую или другую заинтересованность в теме обсуждаемого документа, которая может повлиять на Ваши суждения? Отметьте только один пункт:

Да _____ Нет _____


Имели ли Вы какое-либо финансирование или вознаграждение от группы, которая имеет интерес к разрабатываемому проекту клинических рекомендаций?

Да _____ Нет _____

Укажите, пожалуйста, существующие сложности, которые могут воспрепятствовать Вашей работе, а также нарушат Вашу объективность и свободу суждений при работе над клиническими рекомендациями:

Я, нижеподписавшийся, ответственно заявляю, что все данные, изложенные в данной декларации, являются правильными и верными.

Я готов информировать Вас о любых изменениях, в вопросах, изложенных выше.

Дата «24» 01.05 ФИО Гаврилов А.В. подпись 

«Декларация отсутствия конфликта интересов»

Имеете ли Вы финансовую или другую заинтересованность в теме обсуждаемого документа, которая может повлиять на Ваши суждения? Отметьте только один пункт:

Да _____ Нет _____

Имели ли Вы какое-либо финансирование или вознаграждение от группы, которая имеет интерес к разрабатываемому проекту клинических рекомендаций?

Да _____ Нет _____

Укажите, пожалуйста, существующие сложности, которые могут воспрепятствовать Вашей работе, а также нарушат Вашу объективность и свободу суждений при работе над клиническими рекомендациями:

Я, нижеподписавшийся, ответственно заявляю, что все данные, изложенные в данной декларации, являются правильными и верными.

Я готов информировать Вас о любых изменениях, в вопросах, изложенных выше.

Дата «24» 01.25 ФИО Горский В.А. подпись 