

Одобен
Объединенной комиссией
по качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «28» ноября 2017 года
Протокол №33

**КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ
БОЛЕЗНЬ ВИЛЬСОНА КОНОВАЛОВА У ДЕТЕЙ
(ГЕПАТОЛЕНТИКУЛЯРНАЯ ДЕГЕНЕРАЦИЯ,
ГЕПАТОЦЕРЕБРАЛЬНАЯ ДИСТРОФИЯ)**

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ:

1.1 Код(ы) МКБ-10:

МКБ-10	
Код	Название
E83.0	Нарушение обмена меди (Болезнь Вильсона-Коновалова)

1.2 Дата разработки/пересмотра протокола: 2017 год.

1.3 Сокращения, используемые в протоколе:

анти-ЛС	антитела к цитозольному антигену печени
анти- LKM	антитела к микросомам печени и почек
анти-LP	антитела к белкам печени и поджелудочной железы
анти- SLA	антитела к растворимым печеночным антигенам
БВК	болезнь Вильсона-Коновалова
БХАК	биохимический анализ крови
ГГТП	Гамма-глутамилтранспептидаза
ГЛД	гепатолентикулярная дегенерация
КТ	компьютерная томография
МРТ	магниторезонансная томография
ОАК	общий анализ крови
ОАМ	общий анализ мочи
СОЭ	скорость оседания эритроцитов
СРБ	С-реактивный протеин
УЗИ	ультразвуковое исследование
ЩФ	Щелочная фосфатаза
ЭКГ	электрокардиограмма
ЭНМГ	электронейромиография
ЭРХПГ	Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография

ЭЭГ	электроэнцефалография
ANA	антинуклеарные антитела
IgG	иммуноглобулин G
ANCA	антитела к цитоплазме нейтрофилов
AMA	антимитохондриальные антитела

1.4 Пользователи протокола: врачи общей практики, педиатры, детские гастроэнтерологи, детские неврологи.

1.5 Категория пациентов: дети.

1.6 Шкала уровня доказательности:

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+), результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++) или +), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов.
GPP	Наилучшая клиническая практика.

1.7 Определение [1-4]: Болезнь Вильсона-Коновалова (синонимы *гепатолентикулярная дегенерация, гепатоцеребральная дистрофия*) – тяжелое 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).

NB! Причиной возникновения БВК являются мутации гена АТР7В, который локализован на 13 хромосоме в локусе 13q14.3 и кодирует медь транспортирующую АТФ-азу Р-типа – АТР7В.

1.8 Классификация [1-5,11]:

Клиническая картина гепатолентикулярной дегенерации характеризуется большим полиморфизмом в отношении как неврологических, так и соматических проявлений. Этот полиморфизм отражен в различных классификациях заболевания.

Формы болезни Вильсона [3]:

- Бессимптомная форма;
- Печеночная форма;
- Церебральная форма;
- Смешанная форма.

В зависимости от вовлечения в патологический процесс печени и центральной нервной системы и характера экстрапирамидной симптоматики, *распознают 5 форм гепато-церебральной дистрофии* [11]:

- **Брюшная (абдоминальная) форма** – манифестирует в возрасте от 5 до 17 лет и характеризуется различными вариантами поражения печени, нередко принимающими злокачественное «галопирующее» течение, приводящее к смерти раньше появления симптомов со стороны нервной системы. Её продолжительность от нескольких месяцев до 3-5 лет.
- **Ригидно-аритмогиперкинетическая, или ранняя форма** отличается быстрым течением; начинается также в детском возрасте. В клинической картине преобладают мышечная ригидность, приводящая к контрактурам, бедность и замедленность движений, хореоатетодные или торсионные насильственные движения. Характерны дизартрия и дисфагия, судорожный смех и плач, аффективные расстройства и умеренное снижение интеллекта. Заболевание длится 2-3 года, заканчивается летально.
- **Дрожательно-ригидная форма** встречается чаще других; начинается в юношеском возрасте, протекает медленнее, порой с ремиссиями и внезапными ухудшениями, сопровождающимися субфебрильной температурой; характеризуется одновременным развитием тяжёлой ригидности и дрожания, дрожание очень ритмичное (2-8 дрожаний в секунду), резко усиливается при статическом напряжении мышц, движениях и волнении, в покое и во сне исчезает. Иногда обнаруживаются атетодные хореоформные насильственные движения; наблюдаются также дисфагия и дизартрия. Средняя продолжительность жизни около шести лет.
- **Дрожательная форма** начинается в возрасте 20-30 лет, протекает довольно медленно (10-15 лет и больше); дрожание резко преобладает, ригидность появляется лишь в конце болезни, а порой наблюдается гипотония мышц; отмечается амимия, медленная монотонная речь, тяжёлые изменения психики, часты аффективные вспышки. Наблюдаются эпилептиформные припадки.
- **Экстрапирамидно-корковая форма** встречается реже других форм. Типичные для гепатоцеребральной дистрофии нарушения в дальнейшем осложняются апопектиформно развивающимися пирамидными парезами, эпилептиформными припадками и тяжёлым слабоумием (обнаруживаются

обширные размягчения в коре больших полушарий). Длится 6-8 лет, заканчивается летально.

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ [1-6,10,19,20]:

на БВ должны обследоваться дети в возрасте от 2 до 18 лет, имеющих необъяснимое повышение сывороточных аминотрансфераз, проявления фульминантной печеночной недостаточности, хронического гепатита, цирроза печени, неврологические нарушения неустановленной этиологии, Кумбс-негативную гемолитическую анемию, отягощенный семейный анамнез по БВ. Диагностика БВ базируется на комбинации клинических симптомов, данных лабораторного обследования и молекулярно-генетического тестирования.

2.1 Диагностические критерии [1-4]:

Жалобы:

- боли в животе различной локализации;
- изменение цвета кожи;
- носовые кровотечения;
- тремор и непроизвольные движения;
- слюнотечение, дизартрия, нарушение глотания;
- мигренеподобные головные боли;
- бессонница;
- депрессия;
- невротическое поведение;
- изменения личности;
- психоз.

Анамнез: Первичная манифестация БВ может протекать в виде острого фульминантного гепатита, проявляющегося коагулопатией, энцефалопатией, Кумбс-негативной гемолитической анемией, печеночноклеточной и почечной недостаточностью, с выявлением значительного превышения меди в сыворотке крови и моче.

NB! Обратить внимание на возраст начала проявлений заболевания у пациента: до 5 летнего возраста проявления болезни Вильсона-Коновалова, как правило, отсутствуют. Болезнь манифестирует в возрасте 8-16 лет (хотя практически с рождения отмечается повышенная активность печеночных аминотрансфераз). Необходимо уточнить о наличии заболеваний печени и нейropsychических нарушений у ближайших родственников больного (стеатоза, гепатитов, цирроза печени, печеночной недостаточности).

NB! Первые симптомы заболевания начинается с симптомов поражения печени (в 42% случаев). Примерно у 25% пациентов заболевание начинается остро, с развития желтухи, астенического синдрома, анорексии, повышения температуры. Болезнь Вильсона-Коновалова может клинически протекать по типу аутоиммунного гепатита, с повышением уровня сывороточных иммуноглобулинов и неспецифических аутоантител, в связи с чем необходимо исключать данное заболевание и у больных с аутоиммунным гепатитом.

Неврологическая и психическая симптоматика наблюдается у 10% больных. У 15% пациентов болезнь Вильсона-Коновалова манифестирует гематологическими синдромами (прежде всего гемолитической анемией). Кольцо Кайзера-Флейшера не выявляется у детей до 5 лет.

Клинические признаки болезни отражены в таблице 1.

Таблица 1 - Клинические признаки болезни Вильсона.

Проявления болезни Вильсона-Коновалова	Симптомы
Поражение печени	Бессимптомная гепатомегалия
	Изолированная спленомегалия
	Стеатогепатит
	Острый (фульминантный) гепатит
	Аутоиммуноподобный гепатит
	Цирроз печени
Поражение ЦНС	Двигательные нарушения (тремор, непроизвольные движения)
	Слюнотечение, дизартрия
	Ригидная дистония
	Псевдобульбарный синдром
	Вегетососудистая дистония
	Мигренеподобные головные боли
	Бессонница
	Дистонические атаки
Психиатрические симптомы	Депрессия
	Невротическое поведение
	Изменения личности
	Психоз
Другие системы	Офтальмология: кольца Кайзера-Флейшера, «медная» катаракта
	Гемолитическая анемия
	Патология почек: аминоацидурия, нефролитиаз
	Патология скелета: ранний остеопороз, артрит
	Поражение сердца: кардиомиопатия, нарушения ритма
	Панкреатит, желчекаменная болезнь
	Гипопаратиреодизм, гигантизм

Физикальное обследование [1-5]:

необходимо оценить наличие:

- смуглого («медный») цвета кожи;
- желтушности склер;
- незначительной или умеренной гепатомегалии;
- спленомегалии;
- неврологических нарушений и психических расстройств в виде непроизвольных движений в мышцах торса и конечностей;
- мигренеподобной головной боли;
- скованности в мышцах;
- эмоциональной лабильности;

- агрессивности.

Лабораторные исследования [1-6]:

- **общий анализ крови:** лейкопения, нормохромная анемия, тромбоцитопения, ретикулоцитоз, ускоренная СОЭ.
- **общий анализ мочи:** при поражении почек можно обнаружить микрогематурию, незначительную протеинурию, гиперкальциурию.
- **суточная экскреция мочи:** гиперкупренилурия, признаки развившейся тубулопатии с признаками: глюкозурией, аминоацидурией, фосфатурией, уратурией, протеинурией.
- **биохимический анализ крови:** снижение церулоплазмينا и общей меди, увеличение уровней свободной меди (таблица 1), аминотрансфераз (в 1,5-50 раз); билирубин повышен более чем в 2 раза, преимущественно за счет прямой фракции; уровень щелочной фосфатазы обычно повышен; может быть повышена активность гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП); гипоальбуминемия.
- **коагулограмма:** снижение протромбинового индекса, гипофибриногенемия, снижение тромбинового времени.
- **пеницилламиновый тест:** необходимо исследовать мочу, собранную сразу после приема 500 мг пеницилламина и через 12 часов. У пациентов с болезнью Вильсона-Коновалова суточная экскреция меди будет повышаться до более 1500 мкг/дл/сут (норма <50мкг/сут). У здоровых людей значительного увеличения экскреции меди с мочой не наблюдается.

Показатели лабораторных исследований представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Лабораторные показатели при гепатолентикулярной дегенерации [6].

Показатель	Норма	ГЛД
Церулоплазмин, мг/дл	17–40	< 17
Общая медь в сыворотке крови, мкмоль/л	12–32	< 12
Свободная медь в сыворотке крови, мкг/дл	5–12	> 50
Суточная экскреция меди с мочой, мкг/сут	< 50	> 100–1000
Суточная экскреция меди с мочой в пробе с Д-пеницилламином, мкг/сут	600–800	1000–3000
Количественное содержание меди в печени, мкг/г	15–55	> 250

Инструментальные исследования [1-6]:

- **УЗИ печени и селезенки:** позволяют выявить увеличение печени и реже селезенки, признаки портальной гипертензии и цирроза печени [5].
- **ЭКГ** – при поражении сердца можно выявить признаки гипертрофии левого или обоих желудочков, депрессию сегмента ST, инверсию зубца Т, различные виды нарушений ритма.
- **ЭхоКГ** – в ходе этого исследования можно выявить кардиомиопатию, гидроперикард.

- **Электроэнцефалография** – проводится пациентам с тяжелыми нарушениями со стороны ЦНС с эпилептическими приступами, регистрируется эпилептическая активность.
- **Эзофагогастродуоденоскопия:** на наличие варикозно расширенных вен пищевода и желудка.
- **МРТ головного мозга:** более информативно в диагностике, чем КТ головного мозга. Характерны билатеральные очаги пониженной плотности 3-15 мм в диаметре в области базальных ганглиев (хвостатое ядро, скорлупа и бледный шар), в таламусе, в области зубчатых ядер и коры мозжечка - симптом «морды гигантской панды» [19]. По мере прогрессирования процесса выявляются признаки диффузного атрофического процесса головного мозга с равномерным расширением субарахноидальных пространств и желудочковой системы [20]. Изменения МР-сигнала от структур головного мозга могут отсутствовать у 7-17% детей со смешанной формой болезни Вильсона при наличии неврологической симптоматики в виде тремора, дизартрии и изменения мышечного тонуса по экстрапирамидному типу [1-10].
- **Пункционная биопсия печени:** 1. для морфологического исследования биоптата печени, где выявляются дистрофические изменения клеток, некрозы, слабую воспалительную инфильтрацию и фиброз различной степени выраженности; 2. Определения концентрации меди в препарате печени - при ГЛД медь находится на уровне 1 000 мкг на 1 г сухого вещества печени. На доклинической стадии уровень печеночной меди не всегда превышает 250 мкг/г, у гетерозиготных носителей может быть в пределах 150–200 мкг/г. Нормальный уровень печеночной меди исключает ГЛД, тогда как повышенный подтверждает диагноз при наличии соответствующих клинических данных [1-7].
- **Гистологическое исследование биоптата печени:** морфологические изменения печени при болезни Вильсона не являются патогномоничными и включают в себя на ранних стадиях заболевания признаки жировой инфильтрации гепатоцитов (крупнокапельной и мелкокапельной), гликогеновой дегенерации ядер и фокальный гепатоцеллюлярный некроз, а также преобладание минимальной и низкой степени активности воспалительного процесса, нередко в сочетании с выраженными фибротическими изменениями. Могут быть изменения по типу аутоиммунного гепатита, вирусного, алкогольного и лекарственного поражения печени. По мере прогрессирования повреждений паренхимы, формируется фиброз и, впоследствии, цирроз печени. Обычно встречается гистологическая картина крупноузлового цирроза печени в исходе болезни Вильсона, однако, встречаются случаи и мелкоузлового цирроза.

Показания для консультации специалистов [1-4]:

- консультация офтальмолога – для выявления колец Кайзера-Флейшера, также на наличие катаракты у детей, с целью исключения других болезней накопления;
- консультация невропатолога – оценка неврологического статуса, нервно-психического статуса;
- консультация психиатра – диагностика психиатрических состояний;

- консультация психотерапевта – коррекция психологических проблем;
- консультация гастроэнтеролога – коррекция нарушений желудочно-кишечного тракта;
- консультация гематолога – при наличии симптомов гемолитической анемии, коагулопатии;
- консультация нефролога – при наличии патологии в анализах мочи;
- консультация сурдолога – определение остроты слуха;
- консультация физиотерапевта – определение методов физиотерапевтического лечения;
- консультация хирурга – при риске пищеводно-желудочных кровотечений, для выявления показаний к проведению трансплантации печени у детей с признаками цирроза печени (ЦП), печеночно-клеточной декомпенсацией;
- консультация инфекциониста – при наличии сопутствующего вирусного гепатита;
- консультация отоларинголога – при инфекциях верхних дыхательных путей.

2.2 Диагностический алгоритм:

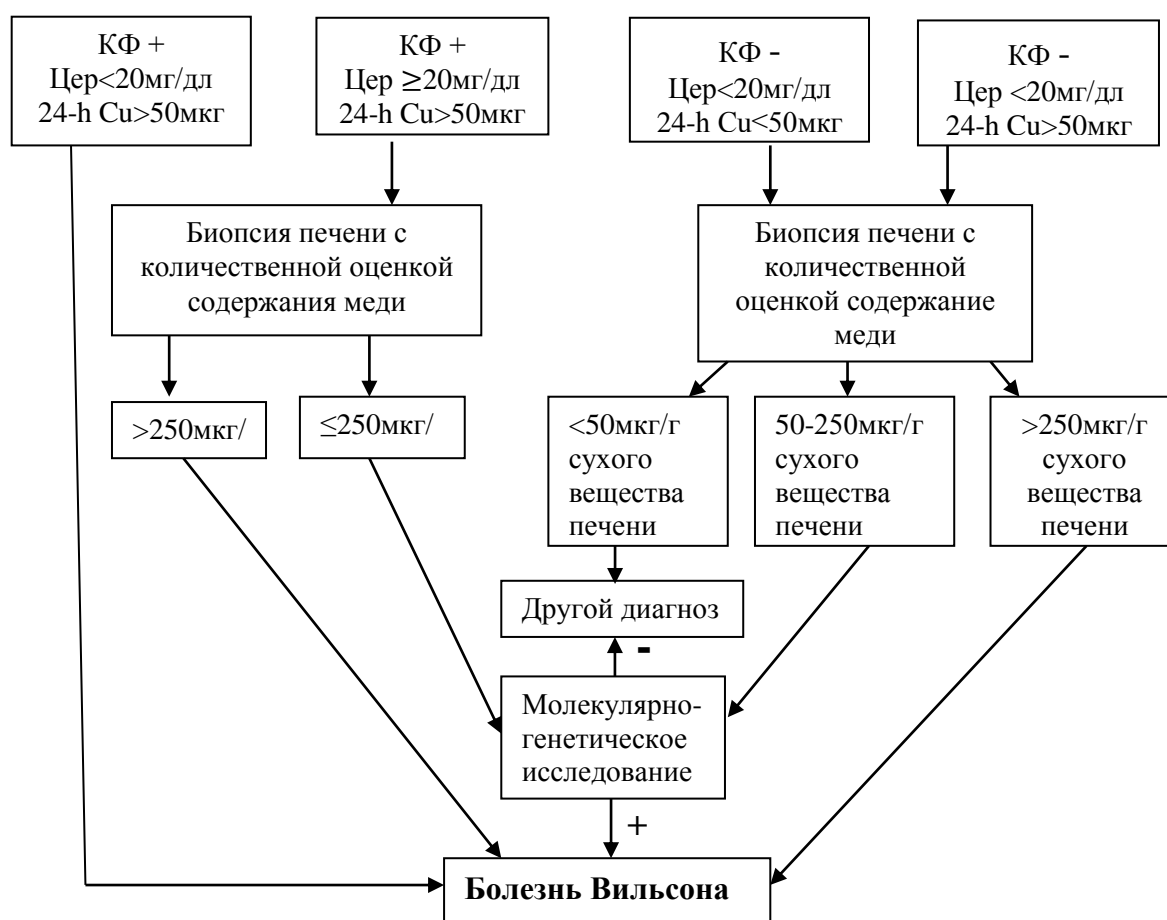


Рисунок 1- Алгоритм диагностики болезни Вильсона [3]. КФ – кольца Кайзера-Флейшера; Цер – церулоплазмин; 24-h Cu – суточная экскреция меди с мочой.

Ни один лабораторный тест (за исключением полного секвенирования патологического гена ATP7B) не обладает 100% чувствительностью и не обеспечивает 100% специфичность, таблица 3.

Таблица 3 - Тесты для диагностики болезни Вильсона.

Тест	Характерные находки	Ложноотрицательный результат	Ложноположительный результат
Сывороточный церулоплазмин	Уменьшение на 50% относительно нормы	Нормальный уровень у пациентов с выраженным воспалением в печени. Завышение результата при иммунологических методах исследования. Беременность, прием эстрогенов.	Низкий уровень при: -мальабсорбции; -ацерулоплазминеми; -гетерозиготы
Суточная экскреция меди с мочой	>0,64мкмоль/24часа	Норма: -неправильный сбор мочи; -дети без вовлечения печени	Повышение: -гепатоцеллюлярный некроз; -холестаз; -контаминация
Свободная медь сыворотки	>1,6мкмоль/л	Норма при завышении уровня церулоплазмينا иммунологическими методами	
Печеночная медь	>4мкмоль/г сухого вещества	В зависимости от места взятия материала: -активная болезнь печени; -узелки регенерации	Синдромы холестаза
Кольцо Кайзера-Флейшнера (при использовании щелевой лампы)	Наличие кольца	Отсутствует: -у 50% пациентов с печеночной формой; -у большинства асимптоматических сибсов	Первичный биллиарный цирроз

Диагноз болезни Вильсона ставится на основании совокупности клинических данных, результатов лабораторного исследования и молекулярно-генетического анализа (таблица 4).

Таблица 4 - Лейпцигские балльные критерии диагностики болезни Вильсона [11]

Типичные клинические симптомы и признаки	Другие тесты
--	--------------

Кольцо Кайзера-Флейшнера:		Печеночная медь (при отсутствии холестаза)	
Присутствует	2	>5х верхней границы нормы (>4мкМ/г)	2
Отсутствует	0	0,8-4мкМ/г	1
		Норма (<0,8мкМ/г)	-1
		Роданин-позитивные гранулы при невозможности количественного определения меди в печени	1
Неврологическая симптоматика или типичные изменения на МРТ головного мозга:		Медь в моче (в отсутствии острого гепатита)	
Тяжелая	2	Норма	0
Средняя	1	1-2х верхней границы нормы	1
Отсутствует	0	>2х верхней границы нормы	2
		Норма, но увеличение >5х верхней границы нормы после пенициллина	2
Церулоплазмин сыворотки		Анализ мутаций	
Норма (>0,2г/л)	0	Обе хромосомы	4
0,1-0,2 г/л	1	На одной хромосоме	1
<0,1г/л	2	Не выявлено мутаций	0
Кумбс-негативная гемолитическая анемия			
Присутствует	1		
Отсутствует	0		
Интерпретация результата			
4 и более		Диагноз установлен	
3		Диагноз возможен, необходимы дальнейшие исследования	
2 и менее		Диагноз маловероятен	

Родственники по прямой линии вновь выявленного больного с болезнью Вильсона должны проходить скрининг на наличие у них болезни Вильсона-Коновалова.

2.3 Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований [11-20]:

Таблица 5– Дифференциальный диагноз болезни Вильсона-Коновалова.

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследование	Критерии исключения диагноза
Первичный склерозирующий холангит	Общие клиничко-лабораторные симптомы гепатита	ЩФ, ГГТПб рANCA, ЭРХПГ, МР-холангиография, в сложных случаях - Биопсия печени	Отсутствие синдрома холестаза, отсутствие изменений желчных протоков на холангиограммах
ОВГ	Общие клиничко-лабораторные симптомы гепатита	anti-HAV IgM, HbsAg, anti-HbcIgM, anti-HDV IgM, anti-HCV, anti-HEV IgM, ПЦР (HCV РНК)	Отсутствие маркеров вирусных гепатитов, отрицательные результаты молекулярных тестов
ХГС, ХГВ	Общие клиничко-лабораторные симптомы гепатита	HbsAg, anti-HDV, anti-HCV, ПЦР (HCV РНК, HBV ДНК, HDV РНК)	Отсутствие маркеров вирусных гепатитов, отрицательные результаты

			молекулярных тестов
Неалкогольный стеатогепатит	Общие клиничко-лабораторные симптомы гепатита	Физикальный осмотр, ФПП, липидограмма, глюкоза крови, инсулин, HbA1c, УЗИ органов брюшной полости, в сложных случаях биопсия печени	Отсутствие признаков метаболического синдрома (в т.ч. ожирения, АГ, инсулинорезистентности, СД2, дислипидемии), признаков стеноза печени при УЗИ и биопсии печени
Гемохроматоз и симптомы перегрузки железом	Общие клиничко-лабораторные симптомы гепатита	Железо, ферритин в сыворотке крови, генетические исследования, в сложных случаях биопсия печени	Отсутствие клиничко-лабораторных признаков перегрузки железом, отрицательные результаты генетических исследований, отсутствие сидероза печени
Дефицит альфа-1-антитрипсина	Общие клиничко-лабораторные симптомы гепатита	Исследования уровня альфа1-антитрипсина в сыворотке	Нормальный уровень альфа1-антитрипсина в сыворотке, Дебют заболевания в первые месяцы жизни
Метаболические поражения печени (болезни Гоше, Ниманна-Пика и болезни накопления эфиров холестерина)	Общие клиничко-лабораторные симптомы гепатита	Исследование уровней лизосомальных ферментов в лейкоцитах крови или в фибробластах	Нормальный уровень лизосомальных ферментов в лейкоцитах крови (соответственно глюкоцереброзидазы, <u>сфингомиелиназы</u> и кислой липазы)
Лекарственное повреждение печени	Общие клиничко-лабораторные симптомы гепатита	Анамнез, ФПП, IgE, тест повреждения нейтрофилов, генетические исследования, в сложных случаях биопсия печени	Отсутствие связи с приемом причинного препарата, отрицательные результаты аллелготестов и генетических исследований
Аутоиммунный гепатит*	Общие клиничко-лабораторные симптомы гепатита	Исследование уровней IgG или γ-глобулинов; аутоантител: ANA, SMA, анти-LKM1, SLA/LP; пробы Кумбса	Нормальный уровень IgG или γ-глобулинов; нет аутоантител.

Хорея Гентингтона	Гипотонически-гиперкинетический синдром; ригидно-аритмогиперкинетический синдром; дистония; псевдобульбарный синдром; когнитивные расстройства	Генеалогический метод; прямая ДНК-диагностика наличия экспансии тринуклеотидных CAG-повторов в локусе 4p16.3 с точной количественной оценкой степени экспансии методом фрагментного анализа; ЭЭГ; МРТ головного мозга	отсутствие семейного анамнеза; CAG-повторы менее 35; На ЭЭГ амплитуда и частота альфа ритма в пределах нормы; На МРТ головного мозга нет атрофии головки хвостатого ядра, бикаудатный индекс Эванса в норме.
Болезнь Паркинсона	Тремор; ригидность; ригидно-аритмогиперкинетический синдром, когнитивные расстройства	генеалогический метод; молекулярно-генетические метод; проба с леводопой	отсутствие семейного анамнеза; отсутствие патологии генов – SNCA, LRRK2, VPS35, PRKN (PARK2), PINK1, PARK7; отрицательная проба с леводопой;
Болезнь Сегава	Дистония, гиперкинезы	генеалогический метод; проба с леводопой; молекулярно-генетический;	отсутствие семейного анамнеза; нет дневных колебаний симптомов; отсутствие эффекта от терапии леводопой; нет мутации гена GCH1

* - Аутоиммунный гепатит может быть одним из проявлений болезни Вильсона-Коновалова.

3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ [1-4,11]:

- поддерживающая хелатная терапия;
- диспансерное наблюдение.

4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ [1-4]:

4.1 Показания для плановой госпитализации [1-4]:

- для уточнения диагноза;
- подбор схемы терапии;
- декомпенсация, резистентность к лечению, побочные эффекты терапии.
- контроль эффективности терапии (оценка метаболизма меди, степень фиброзирования печеночной паренхимы и нарушения психо-неврологических функций, с определением показаний для своевременного выполнения ортотопической трансплантации печени.

4.2 Показания для экстренной госпитализации [1,2,4]:

- в неврологическое отделение - эпилептические приступы; гиперкинезы; психозы, галлюцинации;
- в соматическое отделение – фульминантный гепатит.

5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ [1-4,9-11]: все пациенты с данным диагнозом лечатся на стационарном уровне. Проводится подбор хелатной терапии с учетом индивидуальных особенностей пациента, подбор/коррекция хелатной терапии и подбор симптоматической терапии, и при необходимости ортотопическая трансплантация печени.

5.1 Карта наблюдения пациента, маршрутизация пациента:



5.2 Немедикаментозное лечение [9]:

- полупостельный режим – при высокой активности и декомпенсации цирроза;
- диета, направленная на уменьшение поступления меди в организм - ограничиваются продукты с высоким содержанием меди (печень, креветки, орехи, шоколад, грибы), таблица 6. Диетическое всасывание меди должно быть менее чем 1,0 мг в день [9]. Запрещается использовать медную посуду для приготовления пищи и еды. Необходимо избегать витаминные и минеральные препараты, содержащие медь.
- питание по возрасту, при печеночной форме - диета №5 по Певзнеру, при наличии отеков или асцита - ограничение поваренной соли и жидкости с оценкой баланса жидкости.

Таблица 6 - Содержание меди в некоторых продуктах питания.

Продукт	Медь, мг в 100г	Продукт	Медь, мг в 100г
---------	-----------------	---------	-----------------

Печень телячья жареная	23,9	Малина	0,170
Печень баранья жареная	13,5	Абрикос	0,170
Устрицы	7,5	Редис	0,150
Угри вареные	6,6	Яйца куриные	0,150
Дрожжи сухие	5,0	Картофель	0,140
Какао-порошок	3,9	Свекла	0,140
Пюре томатное	2,9	Баклажан	0,135
Семена подсолнечника	2,3	Киви	0,135
Орехи кешью	2,1	Чеснок	0,130
Креветки вареные	1,9	Крыжовник	0,130
Крабы вареные	1,8	Смородина черная	0,130
Орехи бразильские	1,8	Земляника садовая	0,125
Семена тыквенные	1,6	Салат	0,120
Семена кунжута	1,5	Груша	0,120
Тахини	1,5	Капуста брокколи	0,120
Омары вареные	1,4	Яблоки	0,110
Орехи грецкие	1,3	Помидор	0,110
Орехи кедровые	1,3	Редька	0,100
Фундук	1,2	Огурцы	0,100
Арахис	1,0	Перец красный сладкий	0,100
Кальмары	1,0	Вишня	0,100
Миндаль	1,0	Лук зеленый	0,092
Фисташки жареные соленые	0,8	Слива	0,087
Смородина	0,8	Лук репчатый	0,085
Горошек зеленый	0,75	Морковь	0,080
Арахисовое масло	0,7	Виноград	0,080
Грибы	0,7	Капуста зеленая	0,075
Чечевица	0,66	Сыр Чеддер	0,070
Греча ядрица	0,64	Сыр российский	0,070
рис	0,560	Сыр рассольный	0,070
геркулес	0,450	Апельсин	0,067
кукуруза	0,290	Сыр адыгейский	0,060
лимон	0,240	Дыня	0,047

5.3 Медикаментозное лечение [10,11]:

Современная патогенетическая терапия ГЛД основана на использовании медьэлиминирующих препаратов [10,11], главным образом Д-пенициллина, триентина и солей цинка. Д-пенициллин и триентин – хелатные комплексоны, образующие с медью прочные соединения, которые легко выводятся из организма с мочой.

Препаратом выбора при ГЛД является Д-пенициллин. Лечение начинают с небольшой дозы с постепенным увеличением ее до терапевтической, под контролем выделения меди с мочой. Начальные дозы составляют 250-500 мг/сут с постепенным (каждые 4-7 дней) увеличением дозы на 250 мг до лечебной дозировки 1000-1500 мг/сут, которая дается в 2-4 приема. Д-пенициллин назначается за 1 час или через 2 часа после приема пищи, т.к. еда снижает кишечную абсорбцию препарата. Когда клиническое состояние пациента

стабилизируется, а экскреция меди с мочой снизится, дозу препарата уменьшают. На фоне приема Д-пенициллина у больных со смешанной (неврологической) формой БВ может отмечаться ухудшение неврологической симптоматики, обусловленное индуцированной высокой мобилизации меди из печени и отложением ее в базальных ядрах головного мозга, что провоцирует или усиливает неврологическую симптоматику. Побочные явления на фоне терапии Д-пенициллинамином (лихорадка, кожная сыпь, тромбоцитопения, лейкопения и пр.) наблюдаются у 25% пациентов. Возможно развитие подострой токсической реакции в виде протеинурии, угнетения костномозгового кровообращения или хронического токсического действия на кожу (преждевременное старение, дефекты в формировании рубцовой ткани, серпингинозный перфорирующий эластоз, вследствие токсического воздействия на коллагеновые волокна, возможно развитие слабости сосудистой стенки), иммунную систему с развитием аутоиммунных заболеваний (системная красная волчанка, артриты, повышение антинуклеарного фактора), а также снижение резистентности к инфекциям. Прием препарата прекращают, после исчезновения побочных эффектов возобновляют с минимальной дозы.

Д-пеницилламин является антагонистом пиридоксина, поэтому к терапии следует добавить пиридоксин в дозе 25-50 мг в сутки.

При выраженной и сохраняющейся непереносимости Д-пенициллина назначаются препараты цинка.

Цинк (оксид, сульфат, ацетат) индуцирует синтез медьсвязывающих белков (металлотионинов) в эпителии тонкой кишки и гепатоцитах, что препятствует абсорбции меди в портальную циркуляцию. При лечении цинком медь выводится через кишечник. Рекомендуемая доза – 25 мг 3 раза в день, у детей и беременных в 2 раза меньше. Недостаточный ответ на лечение сопровождается повышенной экскрецией меди с мочой (более 125 мкг/сут). Показаниями к назначению препаратов цинка являются: стойкий резидуальный неврологический синдром, остающийся на фоне многолетней терапии Д-пенициллинамином; обострение неврологической и (или) печеночной симптоматики в начальной стадии терапии Д-пенициллина; доклиническая и доневрологическая стадии ГЛД. Лечение также проводится пожизненно.

Таблица 7 - Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения):

<i>Лекарственная группа</i>	<i>Лекарственные средства</i>	<i>Способ применения</i>	<i>Уровень доказательности</i>
Хелатор меди	Д-пеницилламин	20мг/кг/сут в 2-4 приема, через 2ч после приема пищи. Последняя таблетка через 3ч после ужина.	В

	Триентин*	Дети < 12 лет: 500—750 мг/сут в 2—4 приема, максимальная доза 1,5 г/сут. Дети > 12 лет и взрослые: 750—1250 мг/сут в 2—4 приема; максимальная доза 2 г/сут.	В
Витамины	Пиридоксина гидрохлорид	10мг по 1таблетке 2 раза в день после еды	С

* применение препарата возможно после регистрации на территории РК.

Таблица 8 - Нежелательные эффекты терапии болезни Вильсона.

Препарат	Неврологическое ухудшение	Побочные эффекты	Комментарии
Д-пеницилламин	В начале лечения в 10-20%	-лихорадка, сыпь, протеинурия, волчаночноподобные реакции -апластическая анемия -лейкопения -тромбоцитопения -нефротический синдром -дегенеративные изменения кожи -серозный ретинит -гепатотоксичность	Уменьшение дозы при операциях для улучшения заживления раны и во время беременности. Уменьшение дозы на 25% при ремиссии
Цинк ¹	Возможно при начале лечения	-гастрит; биохимический панкреатит -аккумуляция цинка -возможные изменения в иммунной системе	Нет необходимости уменьшения дозы при операции или во время беременности
Триентин	В начале лечения в 10-15%	-гастрит - редко апластическая анемия -сидеробластная анемия	Уменьшение дозы при операциях для улучшения заживления раны и во время беременности. Уменьшение дозы на 25% при ремиссии

1 нет клинических данных о совместном применении цинка с хелатирующим агентом

Таблица 9 - Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100% вероятности применения):

Лекарственная группа	Лекарственные средства	Способ применения	Уровень доказательности
Индуктор металлотеининов, блокирует всасывание меди в кишечнике	Цинк	По 25мг х 3 раза в день за 30мин до еды	С
Ингибитор протонной помпы	Пантопразол	старше 12 лет назначают по 40-80 мг в	В

		день	
	Эзомепразол	старше 12 лет 40-80 мг 1-2 раз в сутки	В
H2-гистаминоблокатор	Ранитидин	старше 14 лет – 150 мг 2 раза в сутки или 300 мг на ночь	С
Антихолинергические средства	Тригексифенидила гидрохлорид	5-15 мг/сут, максимально до 40 мг/сут; в 2-3 приема	В
Атипичный нейролептик	Тиаприд	3-6 мг/кг/сут в 2-3 приема	В
Производное бензодиазепина	Клоназепам	от 1 года до 5 лет — 1,5—3 мг в сутки; от 6 до 16 лет — 3—6 мг в сутки, в 2- 3 приёма.	В

5.3 Хирургическое вмешательство:

1) Трансплантация печени.

Показания:

- 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.

2) Склеротерапия, облитерация, лигирование, прошивание варикозных вен пищевода.

Показания:

- варикозное кровотечение.

5.5 Дальнейшее ведение:

- диспансерное наблюдение пожизненное (в первый год – ежемесячно с контролем лабораторных показателей; далее – 4 раза в год);
- на амбулаторном этапе после выписки из стационара: профилактика интеркуррентных заболеваний, диета с низким содержанием меди, обычный режим, дозированные физические упражнения;
- длительно сохраняющиеся соматические симптомы не являются противопоказанием к посещению школы; при выраженных неврологических и

психических изменениях – обучение в специализированных школах или индивидуальное.

6. Индикаторы эффективности лечения:

- нормализация функциональных проб печени;
- уменьшение/исчезновение симптомов заболевания.

NB! Прогноз и исходы болезни Вильсона/

Болезнь Вильсона является прогрессирующим заболеванием и при отсутствии своевременной терапии больные умирают от осложнений цирроза печени и/или реже от прогрессирующей неврологической симптоматики. При хелирующей терапии и трансплантации печени длительная выживаемость пациентов с болезнью Вильсона стала нормой, хотя и не оценивалась проспективно.

Прогноз при болезни Вильсона 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. Консервативная терапия не эффективна при фульминантном течении заболевания. Был разработан прогностический индекс болезни Вильсона (Dhawan et al.), согласно которому оценка свыше 11 баллов связана с высокой вероятностью летального исхода при отсутствии срочной ортотопической трансплантации печени, таблица 10.

Таблица 10 - Прогностический индекс болезни Вильсона.

Показатель	1 балл	2 балла	3 балла	4 балла
Билирубин (мкмоль/л)	100-150	151-200	201-300	>300
АСТ (Ед/л)	100-150	151-300	301-400	>400
МНО	1.3-1.6	1.7-1.9	2.0-2.4	>2.4
Лейкоциты (10 ⁹)	6.8-8.3	8.4-10.3	10.4-15.3	>15.3
Альбумин г/л	34-44	25-33	21-24	<21

**-Суммарная оценка свыше 11 баллов связана с высокой вероятностью летального исхода без трансплантации печени.*

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

7. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:

7.1 Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

1) Шарипова Майра Набимуратовна – доктор медицинских наук, детский гастроэнтеролог клинко-диагностического отделения РГКП «Научный центр педиатрии и детской хирургии».

2) Карсыбекова Ляйля Мауленовна – доктор медицинских наук, профессор, педиатр клинко-диагностического отделения РГКП «Научный центр педиатрии и детской хирургии».

3) Мухамбетова Гульнар Амерзаевна – кандидат медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней №1, РГП на ПХВ «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова».

4) Калиева Шолпан Сабатаевна – кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины РГП на ПХВ «Карагандинский государственный медицинский университет», клинический фармаколог.

7.2 Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

7.3 Рецензенты: Кульниязова Гульшат Матаевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры Общей врачебной практики №1 с курсом коммуникативных навыков РГП на ПХВ «Западно-Казахстанский государственный медицинский университет им. М. Оспанова».

7.4 Указание условий пересмотра протокола: пересмотр протокола через 5 лет после его опубликования или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

7.5 Список использованной литературы:

- 1) Sturm E., Piersma F.E., Tanner M.S., Socha P., Roberts E.A., Shneider B.L. Controversies and Variation in Diagnosing and Treating Children With Wilson Disease: Results of an International Survey. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016; 63 (1): 82-7.
- 2) Weiss KH, Gotthardt DN, Klemm D, Merle U, Ferenci-Foerster D, Schaefer M, Ferenci P, Stremmel W. Zinc monotherapy is not as effective as chelating agents in treatment of Wilson disease. *Gastroenterology.* -2011;140.-P.1189–1198.
- 3) European Association for Study of Liver; EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *J Hepatol.* 2012;56:671–85.
- 4) Merle U, Schaefer M, Ferenci P, Stremmel W. Clinical presentation, diagnosis and long-term outcome of Wilson's disease: a cohort study. *Gut* 2007; 56 (1): 115–20.
- 5) Розина Т.П., Рахимова О.Ю., Лопаткина Т.Н. Значение определения уровня меди в сыворотке крови и моче в диагностике и лечении болезни Вильсона–Коновалова // *Рос. педиатр. журн.* 2004.- № 5.- С. 49–50.
- 6) Roberts E.A., Schilsky M.L. Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. *Hepatology.* - 2008; 47.-№ 6.-P. 2089-2111.
- 7) Четкина Т.С., Потапов А.С., Цирульников О.М., Сенякович В.М., Туманова Е.Л. Болезнь Вильсона у детей: варианты манифестации и трудности ранней диагностики. *Вопросы диагностики в педиатрии.* 2011; 3 (1): 41-47.
- 8) *Brewer G.J., Yuzbasiyan-Gurcan V.* Wilson disease // *Medicine.* V. 71. P. 139–164.
- 9) *Durand F., Bernuau J., Giostra E. et al.* Wilson's disease with severe hepatic insufficiency: beneficial effects of early administration of D-penicillamine // *Gut.* V. 48. P. 49–52.

- 10) Ferenci P, Caca K, Loudianos G, Mieli-Vergani G, Tanner S, Sternlieb I, et al. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. *Liver Int* 2003;23:139–142.
- 11) Нарушения обмена меди (болезнь Вильсона) у детей/Клинические рекомендации. Союз педиатров России.-2016 .-36 с.
- 12) Клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Гентингтона./Всероссийское общество неврологов.-2013 г.- 20 с.
- 13) Селиверстов Ю.А., Ключников С.А. Дифференциальная диагностика хореи/ Нервные болезни.-2015 .-№ 1.-С 6-15.
- 14) Huntington Disease Simon C. / Warby, PhD, Rona K Graham, PhD, and Michael R Hayden, MB, ChB, PhD, FRCP(C), FRSC// GeneReviews (доступно по ссылке – www.ncbi.nlm.nih.gov. Huntington Disease – GeneReviews -NCBI Bookshelf).
- 15) Parkinson Disease Overview/ Janice Farlow, BS, BA, Nathan D Pankratz, PhD, Joanne Wojcieszek, MD, and Tatiana Foroud, PhD.// GeneReviews (доступно по ссылке – www.ncbi.nlm.nih.gov. Parkinson Disease Overview – GeneReviews -NCBI Bookshelf).
- 16) Ferreira J.J. и др. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. // *Eur. J. Neurol.* 2013. Т. 20. № 1. С. 5– 15.
- 17) Клинический протокол диагностики и лечения РК «Болезнь Паркинсона».- 2016.-49 с. (доступно по ссылке - www.rcrz.kz Болезнь Паркинсона).
- 18) В. М. Студеникин, В. И. Шелковский, С. Ш. Турсунхужаева, Н. Г. Звонкова Паркинсонизм в детском возрасте и роль нейродиетологии/Лечащий врач.-2012 .- № 5. (доступно по ссылке - <https://www.lvrach.ru/2012/05/15435429/>).
- 19) EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2015; 63:971–1004.
- 20) Costa da M., Spitz M., Bacheszhi L., et al. Correlation to pretreatment and posttreatment brain MRI//*Neuroradiology*.-2009.-Vol.21.-P. 627-633.