



<https://doi.org/10.34883/PI.2022.12.4.032>
УДК 616.831.322-004:616.36-004:616-008-085



Плешко И.В.✉, Лихачев С.А.

Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии,
Минск, Беларусь

Проблемные аспекты терапии болезни Вильсона – Коновалова

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Плешко И.В. – обзор литературы, концепция и дизайн исследования, написание статьи; Лихачев С.А. – редактирование.

Подана: 28.11.2022

Принята: 19.12.2022

Контакты: inessavpcom@gmail.com

Резюме

Введение. Болезнь Вильсона – Коновалова (БВК) – наследственное нейрометаболическое заболевание, при котором происходит накопление меди в различных органах и системах. Пациентам назначается пожизненная терапия с целью удаления избыточно накопившейся меди и нормализации ее обмена.

Цель. Оценить побочные эффекты медьэлиминирующей терапии пациентов с БВК, которые проходили лечение в РНПЦ неврологии и нейрохирургии.

Материалы и методы. Проведены оценка побочных эффектов медьэлиминирующей терапии у 83 (100%) пациентов с неврологическими проявлениями БВК, динамический контроль клинико-лабораторных показателей.

Результаты. Побочные эффекты терапии выявлены у 30 (36%) пациентов, из которых у 21 (25%) – прогрессирование неврологических симптомов на фоне приема пенициллина, у 12 (14%) – другие побочные эффекты на фоне приема пенициллина или сульфата цинка.

Заключение. Несмотря на современные эффективные методы диагностики и терапии, БВК сложно диагностировать и сложно лечить. Побочные эффекты медьэлиминирующей терапии имеют широкий клинический диапазон и могут представлять собой угрожающие для жизни состояния. Это требует строгого динамического контроля клинико-лабораторных показателей, а также комплаентности пациентов.

Ключевые слова: болезнь Вильсона – Коновалова, терапия, пеницилламин, соли цинка, побочные эффекты

Inesa V. Pliashko✉, Sergei A. Likhachev

Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

Problematic Aspects of the Treatment of Wilson – Konovalov's Disease

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Inesa V. Pliashko – collecting material, processing and text writing; Sergei A. Likhachev – study concept and design, editing.

Submitted: 28.11.2022

Accepted: 19.12.2022

Contacts: inessavpcom@gmail.com

Abstract

Introduction. Wilson – Konovalov's disease (WKD) is an inherited neurometabolic disorder that results in excessive copper deposition in various organs and systems. Patients should be treated for lifelong to remove excess copper and normalize its metabolism.

Purpose. Evaluate the side effects of copper-eliminating therapy in patients with WKD.

Materials and methods. The side effects of copper-eliminating therapy in 83 (100%) patients with WKD were assessed, dynamic monitoring of clinical and laboratory parameters was carried out.

Results. Side effects of copper-eliminating therapy were detected in 30 (36%) patients, of which 21 (25%) patients had progression of neurological symptoms while taking penicillamine; 12 (14%) patients had other side effects while taking penicillamine or zinc sulfate.

Conclusions. Despite modern effective methods of diagnosis and therapy, Wilson – Konovalov's disease is difficult to diagnose and difficult to treat. The side effects of copper-eliminating therapy have a wide clinical range and can be life threatening. This requires strict dynamic monitoring of clinical and laboratory parameters, as well as compliance of patients.

Keywords: Wilson – Konovalov's disease, treatment, penicillamine, zinc salts, side effects

■ ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Вильсона – Коновалова (БВК) – редкое наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, при котором происходит нарушение обмена меди и накопление ее в различных органах и системах, обусловленное врожденными мутациями гена ATP7B.

БВК впервые была описана S. Wilson в 1912 году как фатальный синдром семейной лентиформной дегенерации и цирроза печени вследствие неизвестной причины. Примерно через 50 лет, после того как J. Cumings продемонстрировал отложение меди в печени и головном мозге у пациентов с БВК, были предложены комплексообразующие (хелатообразующие) лекарственные средства (ЛС) для лечения БВК. Первым эффективным ЛС, использованным при БВК, был димеркапрол. Димеркапрол вводился внутримышечно, увеличивал выведение меди с мочой и давал хорошие



клинические результаты. Однако его нельзя было использовать длительно вследствие побочных эффектов, развития быстрого привыкания и уменьшения клинической эффективности [1].

В 1955 году J. Walshe предложил пеницилламин, применение которого кардинально изменило ситуацию и сделало возможным клиническое выздоровление пациентов. В результате БВК стала первым наследственным нейрометаболическим заболеванием, при котором было внедрено эффективное лечение [1].

Однако БВК сложно диагностировать и сложно лечить. Сложности диагностики обусловлены мультисистемностью поражения и клинической гетерогенностью. Подбор и титрование лечебной дозы ЛС, наблюдение пациента с БВК также являются сложными, и несмотря на имеющиеся эффективные методы лечения встречаются смертельные исходы.

При БВК накопление меди в организме начинается с рождения. Однако известно, что возраст начала заболевания широко варьирует от 5 до 50 лет, иногда больше. Время начала заболевания и клинических проявлений очень отличается у разных пациентов. Это указывает на существование модифицирующих генов, которые детерминируют индивидуальный уровень толерантности к меди или возможности ее хранения, и подтверждается отсутствием генотипически-фенотипических корреляций, клинической вариабельностью и переменной пенетрантностью [2–4].

Постепенное накопление меди на клеточном уровне, так же как и дизрегуляция нуклеарных рецепторов, митохондриальная дисфункция на молекулярном уровне, ведут к оксидантному стрессу и накоплению свободных радикалов, что приводит к гибели нервной и печеночной тканей, а также других органов [3–5].

Накопление меди в головном мозге ведет к появлению неврологических и психических симптомов. Отложение меди в роговице глаза и образование колец Кайзера – Флейшера не сопровождается снижением зрения. В конечном итоге накопление меди без своевременного и адекватного лечения приводит к летальному исходу.

Лечение БВК осуществляется пожизненно с целью выведения накопившегося избытка меди и предотвращения ее накопления. Прежде всего назначается диета с ограничением продуктов, богатых медью.

Существует две группы ЛС для лечения БВК. Первая группа – это комплексообразующие ЛС, усиливающие экскрецию меди с мочой, к которым относится пеницилламин. Вторая группа – соли цинка, которые нарушают всасывание меди в желудочно-кишечном тракте [1, 3, 6].

Пациенты с диагностированной БВК должны получать первоначальную интенсивную терапию с целью выведения накопившегося избытка меди, нормализации ее баланса, восстановления неврологического дефицита, стабилизации состояния печени. Наиболее часто на данном этапе назначаются комплексообразующие ЛС. Обычно данный этап терапии длится 1–2 года, у пациентов с выраженным неврологическим дефицитом до 3 лет. В последующем клинически выздоровевшим пациентам назначается поддерживающее лечение с целью предотвращения нарушения баланса меди. Назначаются хелаторы меди (пеницилламин) или соли цинка. Данная терапия проводится пожизненно [1, 3, 6].

Родственники первой степени родства (братья и сестры пациента с БВК) должны пройти обследование для диагностики БВК. При выявлении асимптомных пациентов с БВК назначается поддерживающее лечение с целью предотвращения нарушения баланса меди (пеницилламин или соли цинка) пожизненно.

Результат лечения пациентов лучше виден клинически. Неврологические проявления, двигательные симптомы, когнитивные и поведенческие нарушения уменьшаются у большинства пациентов. При наличии выраженных изменений требуется более длительный период интенсивного этапа лечения. Клиническое выздоровление сопровождается исчезновением колец Кайзера – Флейшера, а также уменьшением изменений на МРТ [1, 6, 7].

Известно, что на фоне терапии пеницилламином могут появляться ранние и поздние побочные эффекты. Ранние побочные эффекты, как правило, возникают в течение первых нескольких недель терапии. К ним относятся повышение температуры, кожная сыпь, лимфоаденопатия, цитопения, и наблюдаются они в 10–20% случаев. Также возможно появление тошноты, рвоты, болей в эпигастральной области, аллергических реакций [1, 3, 6–8].

Поздние побочные эффекты возникают при длительном приеме пеницилламина и наблюдаются нечасто. Это люпус- или изолированный нефротический синдром, ведущий к преходящему или прогрессирующему поражению почек. Редко встречаются нефрит Гудпасчера, оптический неврит, артропатия (артралгия), миастенический синдром. Возможны появление отеков, алопеции, гематурии, тромбоцитопении, афтозного стоматита, глоссита, нарушение вкуса, нарушения проводимости сердца и др.

При невыраженных проявлениях побочных реакций могут быть эффективны снижение дозировки или временное прекращение приема препарата. При выраженных симптомах целесообразна резкая отмена пеницилламина с заменой на другой препарат. В большинстве случаев иммунологически опосредованных побочных эффектов пеницилламина положительный эффект дает назначение стероидов [1].

Известно, что у пациентов с неврологическими проявлениями БВК может происходить нарастание неврологических симптомов на фоне терапии пеницилламином. По литературным данным, частота данного осложнения разнится, 10–50% пациентов при лечении пеницилламином и 3–7% пациентов при лечении солями цинка. Также описаны случаи неврологического ухудшения при лечении другими комплексобразующими ЛС, а также после трансплантации печени. В некоторых источниках указывается примерно одинаковая частота – менее 10% осложнений при лечении хелаторами и солями цинка [8–11].

Нарастание неврологических симптомов в начале терапии пеницилламином является наиболее нежелательным побочным эффектом и ставит под вопрос дальнейший положительный эффект терапии. Иногда это приводит к упреждающему недостаточному лечению пациентов с БВК [1].

Причина развития неврологического ухудшения на фоне терапии пеницилламином до конца не ясна. Высказывается предположение о том, что лечение ведет к внезапному выходу меди из печени в кровь и затем в мозг, что обуславливает индуцированное свободными радикалами поражение тканей. С целью уменьшения количества свободных радикалов рекомендуется назначение витамина Е в течение первых 3 месяцев терапии [1, 6–8].

В данной ситуации в большинстве случаев уменьшение неврологических симптомов отмечается на фоне короткого снижения дозы пеницилламина. В других случаях требуется отмена пеницилламина и замена его на другой препарат. По разным литературным источникам, у 1–25% пациентов неврологическое ухудшение является



необратимым. Известны случаи летального исхода при инициации пеницилламина-терапии у пациентов с БВК. В частности, описан фатальный дистонический статус, который развился через 2 недели от начала приема пеницилламина. Срочная трансплантация печени как метод лечения неврологического ухудшения в таких ситуациях демонстрирует переменные результаты [1, 7, 10, 12, 13]. В случаях острого поражения печени при БВК трансплантация печени остается единственным эффективным вариантом лечения [3].

Единственный правильный подход для предотвращения клинического ухудшения – начинать прием пеницилламина в минимальной дозе и медленно повышать каждые 2 недели с тщательным клиническим мониторингом. В случае ухудшения доза пеницилламина должна быть уменьшена и затем медленно повышена при клиническом улучшении.

В исследовании, проведенном K. Dzieżyc и др., у 11,1% пациентов с неврологическими проявлениями наблюдалось ухудшение неврологических симптомов на фоне лечения пеницилламином. В среднем от начала терапии до неврологического ухудшения проходило 2 месяца. Полный возврат неврологических симптомов был отмечен у 53% и частичный в 13% случаев. Авторами были определены главные предикторы раннего нарастания неврологических симптомов на фоне терапии пеницилламином – имеющаяся выраженность неврологических проявлений, изменения на МРТ в области таламуса и ствола мозга, а также сопутствующее назначение дофаминергических ЛС [6].

Впервые применение солей цинка для лечения БВК было предложено в 1961 году датским неврологом G. Schouwink. При приеме солей цинка происходит его абсорбция кишечными клетками и увеличение в 25 раз продукции металлотионина в течение 2–3 недель. Металлотионин – это белок, который связывает различные ионы металлов и нормализует их содержание в кишечнике, печени, мозге и других тканях. В энтероцитах происходит связывание меди с металлотионином и секреция в кишечник, что предотвращает поступление ее в кровь и постепенно создает отрицательный баланс обмена меди [1].

Наиболее частый побочный эффект при приеме солей цинка – раздражение желудка, которого можно избежать, принимая препарат через 2 часа после приема пищи или с дополнительным кусочком белковой пищи.

Цинк рекомендуется для поддерживающей терапии симптоматических пациентов после регресса симптомов на фоне терапии хелаторами. Также он применяется как препарат первой линии у асимптомных пациентов. Тем не менее имеются данные об ухудшении функции печени у асимптомных пациентов на фоне приема солей цинка [14].

Цинк также способен вызывать нарастание неврологических симптомов на фоне терапии, механизм которого до конца не ясен. Однако считается, что он не идентичен механизму нарастания неврологических симптомов на фоне пеницилламина. Цинк также может вызывать анемию, нейтропению, изолированное увеличение липазы и амилазы. На фоне длительного приема цинка описаны такие осложнения, как сенсомоторная нейропатия, миелопатия. Миелопатия характеризуется демиелинизацией задних спинальных канатиков и сходна с клинической картиной дефицита витамина B₁₂ [6, 9, 16].

K. Dzieżyc с соавт. приводят данные о неврологическом ухудшении у 35-летней пациентки с асимптомной формой БВК, которая принимала 180 мг сульфата цинка в сутки и самостоятельно отменила прием цинка в течение 6 месяцев. В результате повторного назначения сульфата цинка в той же дозе у нее развилось неврологическое ухудшение. При этом ухудшение отмечалось и по данным МРТ головного мозга в области таламуса и среднего мозга. В то же время биохимические показатели крови, показатели обмена меди показывали нормализацию обмена меди. Авторы делают вывод о том, что неврологическое ухудшение возможно не только на фоне приема хелаторов, но и солей цинка. А также указывают на то, что предупреждение развития клинических проявлений у асимптомных пациентов возможно только при наличии комплаентности пациентов [6].

Описан интересный случай лечения 22-летнего пациента с БВК и наличием одностороннего рубрального тремора по типу «бьющего крыла» выраженной степени, рефрактерного к терапии пеницилламином и другим антигиперкинетическим ЛС в течение года. При усилении хелатирующей терапии – дополнительном назначении инъекций димеркапрола – тремор значительно уменьшился в течение месяца и пациент смог нормально функционировать. Также имеются данные о положительном эффекте таламотомии и DBS (deep brain stimulation) в случаях рефрактерного тремора при БВК [17].

Изучаются возможности генной терапии БВК – доставка функционального гена АТР7В (кДНК, комплементарной ДНК) у пациентов с БВК. Однако существуют препятствия для применения данного метода. Первое – это системность поражения многих типов клеток при БВК, что затрудняет доставку к ним векторов генной терапии. Второе препятствие – слишком большой размер комплементарной ДНК АТР7В гена, при упаковке которой в наиболее распространенный вектор аденоассоциированного вируса его продуктивность становится низкой [3].

Для изучения частоты и характера побочных эффектов медьэлиминирующей терапии пациентов, которые проходили лечение в РНПЦ неврологии и нейрохирургии, был проведен анализ базы данных 83 (100%) пациентов с неврологическими проявлениями БВК.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка побочных эффектов медьэлиминирующей терапии пациентов с неврологическими проявлениями БВК, которые проходили лечение в РНПЦ неврологии и нейрохирургии.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ базы данных 83 (100%) пациентов с неврологическими проявлениями БВК (38 мужчин и 45 женщин) в возрасте от 19 до 56 лет ($37,5 \pm 5,2$). Возраст начала заболевания – от 8 до 53 лет ($30,5 \pm 6,4$), длительность заболевания от 6 месяцев до 26 лет ($14,3 \pm 4,7$).

С целью медьэлиминирующей терапии пациентам назначали пеницилламин либо сульфат цинка. На фоне лечения осуществлялся динамический контроль клинико-лабораторных показателей с учетом свободной меди в крови, а также наличия побочных эффектов терапии. Исследовали неврологический статус, кольца Кайзера – Флейшера, УЗИ органов брюшной полости, общеклинические анализы, а также лабораторные показатели обмена меди.



■ РЕЗУЛЬТАТЫ

У обследованных 83 (100%) пациентов с неврологическими проявлениями БВК в неврологическом статусе отмечалось преобладание клинических симптомов поражения экстрапирамидной системы – изолированный либо сочетанный тремор рук (головы, туловища, нижних конечностей) – 72 (87%) наблюдения, изменение мышечного тонуса по экстрапирамидному типу – 46 (55%) пациентов, гипомимия, олигобрадикинезия – в 22 (26%) наблюдениях; дизартрия – 42 (51%) случая; координаторные нарушения отмечались в 36 (43%) наблюдениях. Рефлексы орального автоматизма выявлены у 11 (13%) человек.

Изменения когнитивных функций различной степени выраженности установлены у 46 (55%) человек. У 54 (65%) пациентов были выявлены изменения печени.

При обследовании членов семей пациентов у 10 (12%) человек выявлена БВК и назначено лечение.

За время наблюдения известно о 8 (9%) случаях летальных исходов у пациентов с БВК.

В результате проведенных обследований 83 (100%) пациентов с неврологическими проявлениями БВК выявлены побочные эффекты медьэлиминирующей терапии у 30 (36%), из которых у 21 (25%) имело место прогрессирование неврологических симптомов на фоне приема пенициллина, у 12 (14%) – другие побочные эффекты на фоне приема пенициллина или сульфата цинка. Одновременно прогрессирование неврологических симптомов и другие побочные эффекты на фоне приема пенициллина имели 3 (3,6%) пациента.

Прогрессирование неврологических симптомов на фоне приема пенициллина у 21 (25%) пациента с неврологическими проявлениями БВК начиналось в течение 1–2 месяцев от начала приема минимальной дозы ЛС и постепенного повышения его дозы. Другие побочные эффекты на фоне приема пенициллина или сульфата цинка у пациентов с неврологическими проявлениями БВК включали: агевзию (утрата вкусовой чувствительности) – 4 (13%) пациента; онемение языка – 4 (13%) пациента; жжение, боли в животе – 2 (7%); гипертермию – 2 (7%); отеки нижних конечностей – 1 (3,3%); выраженные артралгии (в коленных суставах) – 3 (10%); гематурию – 4 (13%); тромбоцитопению – 5 (16%); нарастание геморрагического синдрома – 2 (7%).

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на современные эффективные методы диагностики и терапии, БВК сложно диагностировать и сложно лечить. Побочные эффекты медьэлиминирующей терапии имеют широкий клинический диапазон, включают изменения как неврологических, так и соматических симптомов и могут представлять собой угрожающие для жизни состояния. Это требует строгого динамического контроля клинико-лабораторных показателей, а также комплаентности пациентов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Aggarwal A., Bhatt M. Advances in Treatment of Wilson Disease. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2018;8:525. doi: 10.7916/D841881D
2. Stattermayer A., Entenmann A. The dilemma to diagnose Wilson disease by genetic testing alone. *Eur J Clin Invest*. 2019. Available at: <https://doi.org/10.1111/eci.13147>
3. Dev S., Kruse R., Hamilton J. Wilson Disease: Update on Pathophysiology and Treatment. *Front. Cell Dev. Biol*. 2022;10:871–877. doi: 10.3389/fcell.2022.87187719

4. Ferenci P. Phenotype-genotype correlations in patients with Wilson's disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2014;1315:1–5. doi: 10.1111/nyas.12340
5. Bandmann O., Weiss K. Wilson's disease and other neurological copper disorders. *Lancet Neurol.* 2015;14(1):103–113.
6. Dzieżyc K., Litwin T. Neurological deterioration or symptom progression in Wilson's disease after starting zinc sulphate treatment – a case report. *Glob Drugs Therap.* 2016;2(1):1–3. doi: 10.15761/GDT.1000110
7. Aggarwal A., Bhatt M. Complete neurological recovery in Wilson disease: experience with 100 consecutive patients seen from 2005–2013. *Neurology.* 2014;82:47.007.
8. Weiss K., Thurik F. Efficacy and safety of oral chelators in treatment of patients with Wilson disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11:1028–35.
9. Czlonkowska A., Litwin T. D-penicillamine versus zinc sulfate as first-line therapy for Wilson's disease. *Eur J Neurol.* 2014;21:599–606.
10. Brewer G.J., Askari F. Wilson's disease: clinical management and therapy. *J. Hepatol.* 2005;42:13–21.
11. Litwin T., Dzieżyc K. Early neurological worsening in patients with Wilson's disease. *J Neurol Sci.* 2015;355:162–7.
12. Svetel M., Sternic N. Penicillamine-induced lethal status dystonicus in a patient with Wilson's disease. *Mov Disord.* 2001;16:568–9.
13. Czlonkowska A., Litwin T. Wilson disease – currently used anticopper therapy. *Handb Clin Neurol.* 2017;142:181–91.
14. Castilla-Higuero L., Romero-Gomez M. Acute hepatitis after starting zinc therapy in a patient with presymptomatic Wilson's disease. *Hepatology.* 2000;32:877.
15. European Association for Study of L. EASL Clinical practice guidelines: Wilson's disease. *J Hepatol.* 2012;56:671–85. doi: 10.1016/j.jhep.2011.11.007
16. Walshe J.M., Munro N.A. Zinc-induced deterioration in Wilson's disease aborted by treatment with penicillamine, dimercaprol, and a novel zero copper diet. *Arch Neurol.* 1995;52:10–1.
17. Chakor R.T., Bharote H. Unilateral rubral tremors in Wilson's disease treated with dimercaprol. *Ann Indian Acad Neurol.* 2015;18:115–6.