

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УТВЕРЖДАЮ
Первый заместитель Министра

_____ Д.Л. Пиневиц
«20» _____ 2012г.
Регистрационный № 215-1212

Метод клинической диагностики и наблюдения пациентов с болезнью Вильсона-Коновалова, членов их семей

Инструкция по применению

Учреждение-разработчик:

Государственное учреждение «Республиканский научно-практический
центр неврологии и нейрохирургии»

Авторы:

профессор, д.м.н. С.А. Лихачев,

к.м.н. И.В. Плешко

Минск, 2012

В инструкции по применению представлен метод клинической диагностики и наблюдения пациентов с болезнью Вильсона-Коновалова, членов их семей с целью улучшения диагностики заболевания, в том числе на доклинической стадии, своевременного назначения базисного и превентивного лечения, контроля его эффективности. Инструкция предназначена для врачей-неврологов амбулаторно-поликлинического звена, стационарных служб и медико-генетических центров.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Предложенный метод показан пациентам с болезнью Вильсона-Коновалова, членам их семей (родные братья и сестры пациентов).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

Отсутствуют.

Клиническая диагностика болезни Вильсона-Коновалова

Особенности жалоб пациента

Жалобы пациента	Характеристика
Нарушение памяти, внимания, замедленность мышления	Возможно наличие
Нарушение речи	Отсутствует или появляются замедленность, нечеткость речи
Тремор конечностей (головы, туловища)	Отсутствует или имеется односторонний (двусторонний) периодического или постоянного характера
Нарушение глотания, слюнотечение	Редко могут отмечаться
Насильственные движения в конечностях	Отсутствуют или имеются односторонние либо двусторонние
Нарушение координации	Возможно наличие
Приступы потери сознания	Редко возможно наличие

Особенности неврологического статуса

Неврологический статус	Характеристика
Высшая нервная деятельность	Возможны поведенческие и психиатрические симптомы, эмоциональная лабильность, насильственные эмоции, снижение критики
Гипомимия, олигобрадикинезия	Могут присутствовать
Черепные нервы	Поражение не характерно
Нарушение речи	Замедленность, монотонность, нечеткость, дизартрия
Нарушение глотания, слюнотечение	Могут присутствовать
Рефлексы орального автоматизма	Могут присутствовать
Сила в конечностях	Обычно не изменена, редко может быть снижение
Тонус в конечностях	Возможно повышение по экстрапирамидному типу либо снижение
Сухожильно-периостальные рефлексы	Повышены либо не изменены
Патологические рефлексы	Возможно наличие рефлексов Бабинского, Пусеппа
Тремор конечностей	Постуральный (покоя, кинетический) одно- либо двусторонний, мелко- либо крупноамплитудный, периодический или постоянный
Тремор головы, туловища	Возможно наличие
Дистонический гиперкинез	Возможно наличие
Чувствительность поверхностная, глубокая	Нарушения не характерны
Пальце-носовая и коленно-пяточная пробы	Возможно наличие интенции
Поза Ромберга	Возможно пошатывание
Походка	Возможно пошатывание

Особенности данных анамнеза

В анамнезе возможны заболевания печени, спленомегалия, изолированное повышение трансаминаз, артралгии, нефролитиаз, эндокринные нарушения, дисменорея, геморрагии.

Наследственный анамнез: у родных братьев и сестер пациента возможно наличие заболеваний печени неясной этиологии, желтуха в анамнезе, тремор конечностей, нарушения речи.

Особенности течения заболевания

На ранних стадиях заболевание может иметь волнообразный характер по типу ремиссий, что значительно затрудняет диагностику. Возможны ежедневная флюктуация выраженности симптомов, внезапное ухудшение состояния, как на фоне лечения, так и без него.

Необходимые обследования для подтверждения диагноза

Показатели обмена меди	Снижение уровня церулоплазмينا (норма: 22-61 мг/дл) Снижение меди в крови (норма: мужчины 70-140 мкг/дл; женщины 80-155 мкг/дл) Увеличение меди в суточной моче (обычно выше 0,100 мг/сут; норма 0,020-0,045 мг/сут)
Осмотр офтальмолога	Кольца Кайзера-Флейшера
УЗИ органов брюшной полости	Изменения печени, селезенки
МРТ головного мозга	Изменения подкорковых ганглиев
Молекулярно-генетическое обследование	Мутаций гена АТР7В (имеет важное значение при семейном скрининге)

Обследование членов семьи

- сибсы (родные братья и сестры)
- дети (проводится ДНК-диагностика с целью выявления носителей гетерозиготных мутаций и дальнейшего наблюдения)

Лечение пациентов с болезнью Вильсона-Коновалова

Основой терапии является выведение меди из организма, снижение ее всасывания в кишечнике и ограничение поступления с пищей. Всем пациентам проводится пожизненное лечение.

Необходимо соблюдение диеты, которая оказывает влияние на течение и прогрессирование заболевания, но не может являться монотерапией. Ограничивается употребление продуктов с большим содержанием меди.

Для уменьшения содержания меди в питьевой воде используются фильтры с ионно-обменными компонентами. Исключаются пищевые добавки и поливитамины, содержащие медь.

Медикаментозная терапия

Лекарственное средство	Схема применения, дозы
Пеницилламин 250 мг	По 125 мг (½ таблетки) 1 раз в день за 1 час до еды или 2 часа после еды, повышая дозу на 125 мг (½ таблетки) через 4-5 дней. Терапевтическая доза 750 – 1500 мг в сутки, разделенная на 2-3 приема.
Пиридоксин (Витамин В6)	Принимают 25-50 мг/сут для предотвращения побочных эффектов пеницилламина
Сульфат цинка 124 мг	По 1 таблетке 4 раза в день за 30 минут до еды или 2 часа после еды. Назначается при появлении побочных эффектов пеницилламина, усилении неврологических симптомов, печеночной недостаточности на начальном этапе лечения, для превентивного лечения

При наличии признаков поражения печени показана оценка тяжести поражения с последующей возможной коррекцией лечения. При наличии изменений гематологических показателей рекомендована консультация гематолога.

Тактика ведения пациентов с побочными эффектами пенициллина

Ранние побочные эффекты (в течение первых 3-х недель приема): кожная сыпь, лихорадка, лимфаденопатия, эозинофилия, лейкопения, тромбоцитопения, протеинурия. Пенициллин отменяется до полного исчезновения развившихся симптомов. Повторное назначение и наращивание до терапевтической дозы осуществляют медленнее: по 75 мг ($1/4$ таблетки) 1 раз в день, повышая дозу на 75 мг ($1/4$ таблетки) через 7 дней.

Побочные реакции, при которых необходима отмена пенициллина и назначение сульфата цинка:

- увеличение неврологического дефицита на начальных этапах терапии
- токсическое поражение костного мозга (выраженная тромбоцитопения, апластическая анемия)
- нефротоксический эффект (появление протеинурии или других клеточных элементов в моче)
- волчаночно-подобный синдром (гематурия, протеинурия, положительные антинуклеарные антитела)
- синдром Гудпасчера (системный капиллярит с преимущественным поражением легких и почек по типу геморрагических пневмонита и гломерулонефрита)
- миастенический синдром
- полимиозит

При хорошем эффекте базовой терапии пенициллином – регрессе неврологической симптоматики, адекватном контроле эффективности терапии по показателям несвязанной меди в крови, отсутствии изменений в биохимическом анализе крови, коагулограммы, общем анализе крови,

изменений по данным УЗИ органов брюшной полости, наличии комплаентности через 1-3 года возможен перевод на поддерживающую терапию сульфатом цинка.

Доклиническая диагностика болезни Вильсона-Коновалова проводится родным братьям и сестрам пациентов с установленным диагнозом. Необходимые обследования для подтверждения диагноза (показатели обмена меди, осмотр офтальмолога, УЗИ органов брюшной полости, молекулярно-генетическая диагностика) проводятся независимо от наличия либо отсутствия жалоб и изменений неврологического статуса.

Превентивное лечение пациентов с болезнью Вильсона-Коновалова назначается при положительном результате ДНК-диагностики либо изменении показателей обмена меди и отсутствии изменений неврологического статуса и печени.

- Соблюдение диеты с низким содержанием меди
- Постоянный прием сульфата цинка 124 мг 4 раза в сутки

Наблюдение пациентов с болезнью Вильсона-Коновалова

После установления диагноза и назначения базовой терапии пеницилламином контроль показателей обмена меди (церулоплазмин, медь в сыворотке крови и суточной моче) проводится через 1, 3, 6, 12, 18 и 24 месяца, затем ежегодно.

В начале лечения пеницилламином экскреция меди с мочой может составлять 2000-5000 мкг/сут. В дальнейшем на фоне адекватной терапии этот показатель должен находиться на уровне 200-500 мкг/сут.

При приеме сульфата цинка контроль уровня меди (и цинка) в моче проводится каждые 3 месяца в течение 6 месяцев, затем каждые 6 месяцев в

течение 2 лет, затем ежегодно. При этом экскреция меди с мочой должна составлять 50-125 мкг/сут. Концентрация цинка в моче в норме менее 75 мкг/сут.

Степень активности заболевания, а также эффективность лечения оценивается по свободной, не связанной с церулоплазмином меди в сыворотке крови (в том числе и на фоне превентивной терапии), которая рассчитывается по формуле:

$$\text{Медь крови} - \text{Церулоплазмин} \times 3 = \text{Свободная медь}$$

Нормальные значения свободной меди ниже 25 свидетельствуют об адекватной терапии. У пациентов с БВК несвязанная медь до лечения составляет 30 – 50.

Для контроля токсичности пенициллина в начале лечения исследуют общий анализ крови, печеночные функциональные тесты, креатинин, общий анализ мочи еженедельно – 1 месяц, 2 раза в неделю – 2 месяца, 1 раз в месяц – 3 месяца, каждые 6 месяцев – 2 года, затем ежегодно.

Наблюдение членов семьи пациентов с болезнью Вильсона-Коновалова. Сибсы, а также дети пациентов с БВК при наличии гетерозиготных мутаций гена АТР7В должны проходить медико-генетическое консультирование при решении вопросов планирования семьи.