

ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

ВСЕУКРАЇНСЬКА АСОЦІАЦІЯ ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІВ

УКРАЇНСЬКА АСОЦІАЦІЯ ПО ВИВЧЕННЮ ЗАХВОРЮВАНЬ ПЕЧІНКИ

ХВОРОБА ВІЛЬСОНА

АДАПТОВАНА КЛІНІЧНА НАСТАНОВА,
ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ

Робоча група з адаптації клінічної настанови

Нетяженко Василь Захарович	завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця академік НАМН України, д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Терапія»;
Ліщишина Олена Михайлівна	директор Департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», ст.н.с., к.м.н.;
Бака Олена Михайлівна	завідувач гастроентерологічного відділення лікарні для вчених Національної академії наук України;
Вдовиченко Валерій Іванович	професор кафедри терапії №1 і медичної діагностики Львівського Національного медичного університету імені Даїла Галицького, д.м.н., професор;
Горовенко Наталія Григорівна	завідувач гастроентерологічного відділення лікарні для вчених Національної академії наук України;
Закревська Олена Валентинівна	лікар-гастроентеролог Комінальної установи «Дніпропетровська міська поліклініка №4» ДОР (м. Дніпропетровськ), к.м.н.;
Лобанець Наталія Валеріївна	асистент кафедри клінічної фармації Державного вищого навчального закладу «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України», к.м.н., професор;
Малицька Алла Павлівна	головний лікар Комунального закладу «Херсонська міська клінічна лікарня імені Карабелеша»;
Манжалій Еліна Георгіївна	асистент кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, к.м.н.;

Мартинюк Володимир Юрійович	директор Українського медичного центру реабілітації дітей з органічними ураженнями нервової системи МОЗ України, завідувач кафедрою дитячої неврології та медико-соціальної реабілітації Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, к.м.н., доцент, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Дитяча неврологія»;
Матюха Лариса Федорівна	завідувач кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Загальна практика - сімейна медицина»;
Олійник Олександр Іванович	доцент кафедри пропедевтики Запорізького державного медичного університету, к.м.н., доцент;
Самогальська Олена Євгенівна	завідувач кафедри клінічної фармації Державного вищого навчального закладу «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України»;
Сурмило Микола Миколайович	доцент кафедри терапії, фізіотерапії, курортології і профпатології Державного закладу «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України», к.м.н., доцент;
Федів Олександр Іванович	завідувач кафедри внутрішньої медицини Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», д.м.н., професор;
Харченко Наталія В'ячеславівна	завідувач кафедри гастроентерології, дієтології і ендоскопії Національної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, член-кореспондент НАМН України, д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Гастроентерологія»;
Чабан Тетяна Володимирівна	професор кафедри інфекційних хвороб Одеського національного медичного університету, д.м.н., професор;

Шадрін Олег Геннадійович	завідувач відділу проблем харчування та соматичних захворювань дітей раннього віку Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», д.м.н., головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Дитяча гастроентерологія»;
Щербиніна Марина Борисівна	професор кафедри клінічної лабораторної діагностики Дніпропетровського національного університету імені Олеся Гончара, д.м.н., професор.

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

Горох Євгеній Леонідович	начальник Відділу якості медичної допомоги та інформаційних технологій Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», к.т.н.;
Мельник Євгенія Олександрівна	начальник Відділу доказової медицини Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»;
Мігель Олександр Володимирович	завідувач сектору економічної оцінки медичних технологій Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»;
Шилкіна Олена Олександрівна	начальник Відділу методичного забезпечення новітніх технологій у сфері охорони здоров'я Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України».

Державний експертний центр МОЗ України є членом

Guidelines International Network
(Міжнародна мережа настанов)



ADAPTE (Франція)
(Міжнародний проект з адаптації клінічних настанов)



Рецензенти

Анохіна Галина Анатоліївна професор кафедри гастроентерології, дієтології і ендоскопії Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, заслужений лікар України, д.м.н.;

Дорофєєв Андрій Едуардович професор кафедри внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, д.м.н.

Дата наступного перегляду адаптованої клінічної настанови: 2019 рік

ЗМІСТ

Перелік скорочень

Передмова мультидисциплінарної робочої групи з адаптації клінічної настанови. Синтез даних

Шкала рівнів доказовості та градації рекомендацій

Введення

Клінічні особливості

Вік маніфестації захворювання

Кільця Кайзера-Флейшера

Хронічний гепатит і цироз печінки

Гостра печінкова недостатність внаслідок хвороби Вільсона

Гемоліз

Неврологічні прояви

Психіатричні розлади

Інші клінічні маніфестації

Методи діагностики

Біохімічні печінкові показники

Сечова кислота

Церулоплазмін сироватки крові

Мідь сироватки крові

Екскреція міді з сечею

Концентрація міді у паренхімі печінки

Гістологія печінки

Оцінка стану нервової системи

Генетичне тестування

Сімейний скринінг

Клінічні рекомендації (1 частина)

Медикаментозне лікування

D-пеніциламін

Трієнтин

Цинк

Амоній тетратіомолібдат

Інше медикаментозне лікування

Дієта

Трансплантація печінки

Вагітність

Прогноз

Клінічні рекомендації (2 частина)

Перелік літературних джерел, використаних під час адаптації клінічної настанови

Посилання в тексті

Посилання в коментарях

Статті з описом клінічних випадків хвороби Вільсона

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ

АКН	адаптована клінічна настанова
АЛТ	аланінамінотрансфераза
АСТ	аспартатамінорансфераза
АМТ	амоній тетраіомолібдат
ВМН	верхня межа норми
КТ	комп'ютерна томографія
МРТ	магнітно-резонансна томографія
ОТП	ортотопічна трансплантація печінки
РКД	рандомізоване клінічне дослідження
ТП	трансплантація печінки
ТТМ	тетраіомолібдат
ХВ	хвороба Вільсона
ЦНС	центральна нервова система
ЦП	цироз печінки
ЦПН	церулоплазмін
ШКТ	шлунково-кишковий тракт
AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases (пер. з англ., Американська асоціація з вивчення захворювань печінки)
CPG	Clinical Practice Guidelines (пер. з англ., клінічна практична настанова)
EASL	European Association for the Study of the Liver (пер. з англ., Європейська асоціація з вивчення печінки)
GRADE	The Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (пер. з англ., Система шкали рекомендацій, оцінки, розробки та розвитку)

ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ З АДАПТАЦІЇ КЛІНІЧНОЇ НАСТАНОВИ. СИНТЕЗ ДАНИХ

Дану адаптовану клінічну настанову (АКН) розроблено для допомоги лікарям та іншим працівникам сфери охорони здоров'я в питаннях діагностики та лікування пацієнтів із хворобою Вільсона. Розглянуті базові документи щодо ведення пацієнтів із хворобою Вільсона: **EASL Clinical Practice Guidelines (CPG): Wilson's disease (2012)** [1] та **AASLD Practice guidelines: Diagnosis and Treatment of Wilson Disease: An Update (2008)** [2]. Ці документи були схвалені та представляють позиції відповідно Європейської асоціації з вивчення печінки (англ. European Association for the Study of the Liver – EASL) та Американської асоціації з вивчення захворювань печінки (англ. Association for the Study of Liver Diseases – AASLD). Отже, версії CPG провідних організацій світу з проблем захворювань печінки були адаптовані для системи охорони здоров'я України та є підґрунтям даної АКН.

Кожну із вказаних вище CPG було підготовлено за систематичними оглядами літератури Medline (PubMed версія), Embase (Діалог версія) та бази даних Cochrane Library із загальною глибиною пошуку з 1966 по 2012 рік. Тому посилання базових CPG часто збігаються. Враховуючи це, в перший підрозділ покажчика літератури даної АКН ввійшли найбільш актуальні на сьогодні посилання з обох CPG; в тексті АКН вони зазначені в квадратних дужках.

Разом з цим, при адаптації CPG робочою групою був проведений відповідний пошук і аналіз нещодавно опублікованої тематичної світової літератури, на підставі чого використано додаткову сучасну інформацію, яку розміщено у коментарях до тексту. Ці посилання містить другий підрозділ покажчика літератури даної АКН; вони вказані в тексті коментарів в округлих дужках.

Третій підрозділ покажчика літератури складають посилання на статті з описом клінічних випадків хвороби Вільсона. На ці статті немає вказівок у тексті. Втім, робоча група вважала за необхідне навести їх в якості ілюстративних прикладів різноманітності клінічного перебігу та складнощів щодо діагностики та лікування таких хворих. Кожний лікар за потреби легко зможе знайти цей матеріал у бібліотеці чи мережі Інтернет.

При адаптації CPG робочою групою було проаналізовано можливості виконання в Україні необхідних для постановки діагнозу ХВ лабораторно-інструментальних обстежень, дані про реєстрацію препаратів та інші методи, які належить застосовувати для лікування ХВ. Це відображено в коментарях відповідних підрозділів станом на 01.07.2016 р.

Зміст АКН «Хвороба Вільсона», яка заснована на доказах, був обговорений членами ГО «Українська асоціація по вивченню захворювань печінки» та затверджений на зборах Асоціації у вересні 2015 р.

ШКАЛА РІВНІВ ДОКАЗОВОСТІ ТА ГРАДАЦІЇ РЕКОМЕНДАЦІЙ

В CPG EASL та AASLD використано різні класифікації рівнів доказовості вихідних даних, а також різні класифікації щодо сили викладених рекомендацій. У CPG EASL використано систему GRADE (the Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation) [3], її наведено в Табл. 1А. У CPG AASLD [4, 5] користувалися системою рекомендацій (Табл. 1Б), запозиченою з робіт Американського коледжу кардіології та практики Американської асоціації серця.

На жаль, немає жодного рандомізованого контрольованого дослідження (РКД), присвяченого хворобі Вільсона, яке мало б потрібний для цього задум. Таким чином, неможливо визнати високий чи навіть помірний рівень точності рекомендацій через відсутність доказової бази. Даний документ базується здебільшого на великій кількості випадків хвороби Вільсона, які було зареєстровано протягом останніх десятиліть. Проте, де це було можливо, наведені дані про категорії наукових даних та рекомендацій.

Таблиця 1А. Категорії наукових даних за GRADE EASL		
Ступінь	Доказовість	
I	РКД	
II-1	Контрольовані дослідження без рандомізації	
II-2	Аналітичні дослідження в когорті за типом «випадок-контроль»	
II-3	Численні послідовні значущі неконтрольовані експериментальні дослідження	
III	Висновки визнаних спеціалістів, описова епідеміологія	
Градація наукових даних		
Доказовість	Опис	
Високий рівень якості	Подальше дослідження навряд чи вплине на впевненість в ефекті, що оцінюється	A
Середній рівень якості	Подальше дослідження можливо буде мати важливий вплив на впевненість в ефекті, що оцінюється, та може змінити оцінку даного ефекту	B
Низький рівень якості	Подальше дослідження можливо буде мати важливий вплив на впевненість в ефекті, що оцінюється, та правдоподібно може змінити оцінку даного ефекту. Будь-яка зміна такої оцінки є ненадійною	C
Рекомендації		
Вагома	Фактори, що визначають вагомість рекомендації, включають ступінь якості доказовості, ймовірні важливі для пацієнта наслідки та вартість	1
Невагома	Варіабельність в перевагах та значеннях або більша ненадійність. Рекомендація з меншою надійністю, вищою вартістю чи вищим споживанням ресурсів	2

Таблиця 1Б. Категорії наукових даних за AASLD	
Ступінь	Опис
Клас I	Ситуації, коли є докази та/або загальне погодження, що рекомендована процедура чи лікування є цінними, корисними та ефективними
Клас II	Ситуації, коли є суперечливі дані та/або розбіжність думок щодо користі/ефективності певної процедури чи лікування
Клас IIa	Вагомі докази/думки на користь цінності/ефективності
Клас IIb	Менше доказів/думок щодо цінності/ефективності

Клас III	Ситуації, коли є докази та/або загальне погодження, що процедура/лікування не є корисними/ефективними та в деяких випадках можуть завдати шкоди
Градація наукових даних	
Рівень доказовості	Опис
A	Дані отримані в численних РКД чи в результаті мета-аналізів
B	Дані отримані в одному РКД або в нерандомізованих дослідженнях
C	Тільки консенсус висновків експертів, випадки з практики, стандарти лікування

Введення

Хвороба Вільсона (ХВ) є спадковим захворюванням, при якому дефект жовчної екскреції міді призводить до її накопичення в організмі людини, головним чином, в печінці й головному мозку, та розвитку клінічних проявів. Це відбувається внаслідок мутацій гена АТР7В на 13-ій хромосомі [6]. У гені Wilson було описано більш ніж 500 різних мутацій, з яких значення 380-ти підтверджено в патогенезі цієї хвороби.

ХВ охоплює не тільки дітей і дорослих молодого віку; вона може проявитися в будь-якому періоді життя [7]. Клінічна картина захворювання надзвичайно різноманітна. Найбільш типовим є поява кілець Кайзера-Флейшера на десцеметовій мембрані рогівки, ураження печінки з формуванням цирозу (ЦП), неврологічні та психічні розлади, гострі епізоди гемолізу часто в сполученні з гострою печінковою недостатністю.

ХВ є генетичним захворюванням, яке зустрічається в усьому світі та визнається більш часто, ніж думали раніше. Частота гетерозиготного носійства патологічного гену становить 1 на 90-150 осіб, а поширеність за розрахунком серед дорослих пацієнтів з неврологічними симптомами складає 1 на 30 тис. населення [8, 9].

***Коментар робочої групи.** ХВ, або гепатоцеребральна дистрофія, є аутосомно-рецесивним спадковим захворюванням з прогресуючим перебігом та найбільш типовими проявами у вигляді сполучення хронічного ураження печінки (гепатит, цироз) і дегенеративних змін з боку центральної нервової системи (ЦНС).*

ХВ є однією з найбільш відомих форм патології обміну міді. Це рідкісний приклад спадкового захворювання, для якого розроблені високоефективні методи лікування: навіть при важких неврологічних проявах систематичне лікування, зазвичай, має позитивний ефект, майже до зникнення всіх симптомів або різкого їх зменшення. Пацієнти повертають соціальний статус: знову можуть повністю обслуговувати себе, вчитися, працювати за професією, створити сім'ю та народити дитину. Своєчасне розпізнавання ХВ та постійна терапія мають велике значення, оскільки без лікування пацієнти завжди передчасно гинуть.

У зв'язку з цим, лікарю необхідно докласти максимум зусиль для своєчасного діагнозу та початку адекватної терапії.

Багато лікарів вважають ХВ дуже рідкісним захворюванням і, як правило, не враховують її в диференціальній діагностиці захворювань печінки. В Центрі медичної статистики МОЗ України офіційний облік ХВ не ведеться.

Проте за даними окремих досліджень у стаціонарах гастроентерологічного профілю частка ХВ серед пацієнтів з хронічним ураженням печінки може досягати 7% (1).

Клінічні особливості

ХВ має різноманітні варіанти клінічних проявів, які наведені в Табл. 2. Найбільш типові ознаки ХВ пов'язані з ураженням печінки або неврологічними та психіатричними розладами. Хворі, які не мають симптомів, найчастіше виявляються в ході сімейного скринінгу.

Таблиця 2. Типові клінічні прояви хвороби Вільсона [2]

Печінкові	<ul style="list-style-type: none"> • Безсимптомна гепатомегалія • Ізольована спленомегалія • Стійке підвищення активності амінотрансфераз сироватки • Стеатоз печінки • Гострий гепатит • Перебіг подібний до аутоімунного гепатиту • ЦП: компенсований або декомпенсований • Гостра печінкова недостатність
Неврологічні	<ul style="list-style-type: none"> • Рухові порушення (тремор, мимовільні рухи) • Слиноотеча, дизартрія • Ригідна дистонія • Псевдобульбарний параліч • Вегетативна дистонія • Мігреноподібні головні болі • Безсоння • Дистонічні атаки
Психіатричні	<ul style="list-style-type: none"> • Депресія • Невротична поведінка • Зміни особистості • Психоз
Інші системи	<ul style="list-style-type: none"> • Очні: кільця Кайзера-Флейшера, катаракта за типом «соняшника» • Шкірні: блакитні лунки у нігтьового ложа • Ниркові порушення: аміноацидурія, нирковокам'яна хвороба • Скелетні аномалії: передчасний остеопороз та артрит • Кардіоміопатія, аритмія • Панкреатит • Гіпопаратиреоз • Порушення менструального циклу; безпліддя, повторні викидні

Коментар робочої групи. Клінічні прояви залежать від співвідношення акумуляції міді в тих чи інших органах. Виділяють асимптоматичну форму, абдомінальну (хронічний гепатит, ЦП, фульмінантний гепатит), церебральну та змішану.

За останніми даними в 65% випадків ХВ маніфестує ураженням печінки, при цьому в більшості пацієнтів з жовтяницею та абдомінальним дискомфортом, нагадуючи гострий вірусний гепатит, що обумовлює первинне

звернення до інфекціоніста. Особливо часто це спостерігають у ранньому дитячому віці. У 60% пацієнтів разом з іншими проявами має місце набряковий синдром, на який не звертають належної уваги. Неврологічна симптоматика та геморагічний синдром в дебюті розвиваються відповідно в 30 і 35% випадків (2).

Підступність ХВ полягає в тому, що в ряді випадків симптоми захворювання можуть зникнути самотійно з тимчасовим клініко-біохімічним поліпшенням, що може виявитися причиною помилкової діагностики іншого захворювання (див. описи клінічних випадків у статтях, наведених у покажчику літератури).

Вік маніфестації захворювання. В більшості випадків ХВ маніфестує в віці від 5 до 35 років. Верхньою віковою межею для розгляду ХВ вважають 40 років. Проте симптоми ХВ можуть проявитися в будь-якому періоді життя людини. Наймолодшому пацієнту з ЦПІ внаслідок ХВ було 3 роки [10]. На дебют захворювання після 40 років доводиться близько 3% пацієнтів [7]. Найстарші пацієнти з вперше зареєстрованими ознаками ХВ були на восьмому десятку [11, 12].

Коментар робочої групи. Необхідно звернути увагу, що ХВ є вже на момент народження, але клінічні симптоми до 5-річного віку виникають вкрай рідко. У типових випадках ХВ маніфестує в підлітковому чи юнацькому віці.

Кільця Кайзера-Флейшера. Важливою клінічною ознакою ХВ є кільця Кайзера-Флейшера. Цей феномен спостерігають у 95% пацієнтів з неврологічними симптомами та у більшій половині пацієнтів без них [13]. У дітей з ураженнями печінки внаслідок ХВ кільця Кайзера-Флейшера, як правило, відсутні [14]. Кільця Кайзера-Флейшера спричинені накопиченням міді в десцеметовій мембрані рогівки. Вони, як правило, не блокують бачення. Їх ідентифікують тестом із щільною лампою. Проте вони не є суто специфічними для ХВ, оскільки можуть бути у пацієнтів з хронічними холестатичними захворюваннями, в т.ч. у дітей з неонатальним холестазом.

Інші офтальмологічні зміни є більш рідкісними. Це катаракта за типом «соняшника» внаслідок відкладення міді в центрі кришталика, що також виявляють за допомогою щільної лампи [15].

Кільця Кайзера-Флейшера та «соняшникова» катаракта поступово зникають з ефективним лікуванням або після трансплантації печінки; швидкість зникнення цих утворень не корелює зі зникненням клінічних проявів ХВ.

Коментар робочої групи. Кільця Кайзера-Флейшера є накопиченням міді у вигляді пігментації золотисто-коричневого та зеленого кольору по периферії рогівки ока, що відбувається практично одночасно з ураженням ЦНС. Такі зміни можуть бути або у вигляді замкнутого кільця чи кільця, яке формується півдугами, або навіть у вигляді точок «на 6 та 12 годинах». Огляд рогівки проводять обов'язково за допомогою щільної лампи.

Кільця Кайзера-Флейшера з'являються досить пізно. Вони мають місце у більшості пацієнтів з неврологічними порушеннями та лише у третини – з ізольованими печінковими проявами (3).

Відсутність кілець Кайзера-Флейшера не виключає діагноз ХВ, навіть у пацієнтів з переважно неврологічними симптомами.

Хронічний гепатит і цироз печінки. У багатьох пацієнтів з ХВ виявляють ознаки хронічної хвороби печінки. Такі пацієнти можуть мати ізольовану спленомегалію внаслідок клінічно прихованого ЦП з портальною гіпертензією. В цілому симптоми при ХВ не відрізняються від симптомів хронічного ураження печінки іншої етіології (жовтяниця, слабкість, абдомінальний дискомфорт тощо). Отже, до диференціального діагнозу при з'ясуванні етіології гепатиту/ЦП необхідно брати до уваги можливе порушення метаболізму міді та виключати ХВ, особливо у хворих молодше 40 років. Частоту різних клінічних симптомів у пацієнтів з ХВ з провідним ураженням печінки див. у Табл. 3.

Клінічно доведено, що ознаки ураження печінки можуть випереджати неврологічні прояви на 10 років, та більшість пацієнтів з неврологічними симптомами мають зміни печінки.

Дебют захворювання печінки може бути різним – від асимптоматичного перебігу (реєструються тільки зміни біохімічних печінкових показників) до ЦП з усіма його ускладненнями.

Таблиця 3. Частота клінічних симптомів у пацієнтів з хворобою Вільсона з провідним ураженням печінки [1]

Автор, країна, [посилання]	Walshe, Велико-британія [16]	Stremmel et al., Німеччина [17]	Schilsky et al., США [18]	Scott et al., Велико-британія [19]	Ferenci, Австрія [20]
Кількість випадків ураження печінки (із загальної кількості)	87 (>250)	в.н. (51)	20* (320)	17* (45)	30 (64)
Наявні симптоми					
Жовтяниця, відсутність апетиту, блювання (%)	44	14	15	41	37
Асцит/набряки (%)	26	14	50	24	23
Кровотеча з варикозно-розширених вен (%)	6		10	6	3
Геморагічний діатез (%)	8				3
Гемоліз (%)	20	10	5		10
Гепатомегалія/ спленомегалія (%)	16	49	15	29	17
Гостра печінкова недостатність (%)	в.н.	в.н.	в.н.	в.н.	17
Відсутність симптомів** (%)		18	5		23

Прим.:

*Тільки випадки з наявним хронічним гепатитом;

** Підвищення рівня АЛТ при проведення рутинних лабораторних досліджень, випадкове виявлення ЦП або кілець Кайзера-Флейшера; в.н. - відомостей немає.

Коментар робочої групи. Особливу вагу потрібно надавати проведенню диференційної діагностики ХВ та аутоімунного гепатиту. При обох захворюваннях можливо виявлення гепатоспленомегалії, підвищення рівня загального білка, γ -глобулінів, імуноглобуліну G, наявність аутоантитіл в низьких титрах при відсутності маркерів вірусних гепатитів. Це є підставою для постановки помилкового діагнозу аутоімунного гепатиту.

Гостра печінкова недостатність внаслідок ХВ є найважчим питанням діагностики. Оскільки ЦП наявний у більшості випадків ХВ на момент клінічної маніфестації у вигляді гострого гепатиту, перебіг захворювання стає фульмінантним з розвитком печінкової та ниркової недостатності, які, за відсутності лікування, в 95% призводять до смерті. ХВ складає 6-12% усіх пацієнтів з гострою печінковою недостатністю, які перенесли екстрену трансплантацію печінки [21, 22].

Гостра печінкова недостатність внаслідок ХВ розвивається переважно у молодих жінок (співвідношення жінки/чоловіки від 2:1 до 4:1) [23]. Гострі прояви зі швидким погіршенням стану можуть також виникати в пацієнтів, які отримували лікування з приводу ХВ, але потім припинили прийом відповідних препаратів [21]. Підозра на гострий перебіг ХВ виправдана у пацієнтів молодого віку з важкою жовтяницею, низьким гемоглобіном, низьким рівнем холінестерази, при помірно збільшених показниках трансаміназ і низькому рівні лужної фосфатази [22].

Поєднання співвідношень показників лужної фосфатази (МО/л) до загального білірубіну (мг/дл) менше 4 (індекс лужна фосфатаза/загальний білірубін < 4) та АСТ до АЛТ більше 2,2 (індекс АСТ/АЛТ > 2,2) виявило діагностичну чутливість та специфічність 100% [24]. Звичайні діагностичні параметри ХВ (церулоплазмін, мідь сироватки крові чи мідь у сечі) є менш чутливими та специфічними [24]. Діагноз може бути підтверджений біопсією печінки, якщо це можливо, або, принаймні, дослідженням органу після трансплантації (вміст міді в паренхімі печінки, аналіз мутацій). Встановлення діагнозу ХВ навіть після смерті пацієнта важливе для визначення необхідності скринінгу серед братів чи сестер хворого, які не мають симптомів.

Гемоліз. Кумбс-негативна гемолітична анемія може бути єдиним першим симптомом ХВ. Проте, зазвичай, гемоліз асоціюється з важким захворюванням печінки. Розпад печінкових клітин може привести до викиду великої кількості депонованої міді, що додатково посилює гемоліз. За даними одного дослідження гемоліз був у 25 з 220 випадків (12%); в цих пацієнтів гемоліз спостерігали у варіантах одноразового гострого епізоду, рекурентного перебігу та у вигляді хронічного латентного перебігу [25]. У дослідженні 283 японських пацієнтів з ХВ тільки троє мали прояви гострого гемолізу [26]. Четверть пацієнтів з проявами жовтяниці також мали гемоліз.

Гостре захворювання печінки та гемоліз як провідні симптоми можуть виявитися під час пологів, імітуючи синдром HELLP¹ [27].

Вважають, що деякі пацієнти з діагнозом ХВ, які мали короточасні епізоди нез'ясованої жовтяниці в анамнезі, можливо, пережили епізоди гемолізу [28]. Помірний гемоліз може бути при латентному ураженні печінки при ХВ. Швидке погіршення стану при гемолізі може привести до гострої печінкової недостатності.

Коментар робочої групи. Кумбс-негативна гемолітична анемія при ХВ на тлі ураження печінки проявляється в 10-15% випадків. При цьому прояви анемії можуть бути як помірними, так і важкими внаслідок повторних кризів. Крім того, повторні епізоди гемолітичних кризів призводять до розвитку жовчнокам'яної хвороби. Каміні змішаного типу утворені солями білірубину і холестерину.

Неврологічні прояви. ХВ може розпочатися одним із варіантів широкого спектру неврологічних, поведінкових чи психічних розладів. Іноді такі зміни розвиваються одночасно з печінковими ознаками або можуть з'явитися через кілька років після дебюту ураження печінки.

Частина пацієнтів багато років має непомітний перебіг неврологічних симптомів, у решти вони можуть розвинутися дуже швидко, призводячи через кілька місяців до повної непрацездатності людини.

Неврологічні симптоми класифікують як 1) акінетично-ригідний синдром, подібний до хвороби Паркінсона; 2) псевдосклероз з переважанням тремору; 3) атаксію; та 4) дистонічний синдром. У багатьох випадках неврологічні ознаки важко класифікувати через те, що пацієнти часто мають більш ніж одне порушення, при цьому кожне з різним ступенем важкості.

Тремор характеризується грубими, нерегулярними коливальними рухами в проксимальних відділах верхніх кінцівок подібно до «тріпотіння крил». Може погіршитися почерк з формуванням мікрографії подібно до хвороби Паркінсона (занадто зменшені за розміром та щільно розташовані букви).

Розповсюдженими є моторні порушення із залученням структур головного мозку. Клінічно це зумовлює дизартрію майже до афонії, яка може бути мозочковою або екстрапірамідною, слинотечу та дистонію ротоглотки. До типових проявів відносять примусові гримаси, відкриту щелепу та відвід губи. Зміни характеру мови та слинотеча часто є ранніми неврологічними симптомами.

Дистонія може бути місцевою, сегментарною або дуже важкою за участю всіх частин тіла та призводити до стійких контрактур. Можуть бути представлені головні болі за типом мігрені та безсоння; однак судоми рідкісні.

¹ HELLP-синдром - важке ускладнення вагітності, яке виникає частіше в третьому триместрі та характеризується тріадою симптомів: гемолізом, підвищенням печінкових ферментів, зниженням рівня тромбоцитів. Назву HELLP-синдром дістав від англійської аббревіатури: H (hemolysis), EL (elevated liver enzymes), LP (low platelet count)

Виключення ХВ потребує треморо-ригідний синдром (“ювенільний паркінсонізм”) [29-30]. Через зростаючу складність у контролі рухів або прогресивну дистонію пацієнти стають прикутими до ліжка та нездатні обслуговувати себе. Вони знаходяться в свідомості, але не в змозі говорити. У пацієнтів з прогресуючим захворюванням печінки неврологічні симптоми можуть бути помилково прийняті за ознаки печінкової енцефалопатії.

Коментар робочої групи. Приблизно у 40-50% хворих з латентним перебігом ураження печінки ХВ проявляється неврологічною симптоматикою, як правило, на 2-3-му десятилітті життя. У пацієнтів з ЦП, що викликаний ХВ, психоневрологічні симптоми можуть бути викликані або токсичністю міді, або метаболічними наслідками печінкової недостатності. На відміну від печінкової енцефалопатії при неврологічній формі ХВ свідомість пацієнтів не порушується, домінують пірамідальні ознаки та міоклонус. Тремор, в т.ч. типу астерікс, та інші клінічні симптоми можуть бути присутніми в обох патологічних станах і дуже схожі. Проте деталі неврологічної оцінки, а також додаткові обстеження можуть допомогти в диференціальній діагностиці (4).

Психіатричні розлади. Поширеними є поведінкові та психічні симптоми, які у третини пацієнтів передують неврологічним або печінковим проявам. У дітей з ХВ знижується успішність навчання у школі, спостерігаються зміни характеру, імпульсивність, лабільність настрою, сексуальний ексгібіціонізм і неадекватна поведінка [31, 32]. Ці симптоми часто помилково розцінюють як проблеми поведінки, пов’язані з пубертатним періодом.

У людей старшого віку поряд з поведінковими змінами психічні особливості нагадують параною, шизофренію. Інші психіатричні прояви включають в себе депресію, неспокій і навіть психоз. Разом з цим у пацієнтів навіть з вираженими проявами когнітивна функція погіршується незначно [33].

Психіатричні розлади часто затримують діагностику ХВ, наприклад, в одному випадку такий період тривав 12 років [34]. Пацієнти з психіатричними симптомами можуть мати одночасно симптоми ураження печінки, але у більшості пацієнтів печінкові порушення виявляють за допомогою лабораторних досліджень та/або інструментальних методів візуалізації печінки, рідше – при біопсії органу. Близько половини пацієнтів мають виражений фіброз або ЦП. Проте ознаки захворювання печінки можуть бути зовсім відсутні навіть у біоптаті [35].

Коментар робочої групи. За аналізом бази наукових даних Ovid, PsychInfo, CINAHL і PubMed (з травня 1946 р. по травень 2012 р.) підтверджено, що психіатричні прояви є вагомою частиною клінічної картини ХВ та можуть проявлятися на будь-якому етапі хвороби. 30-40% пацієнтів мають симптоми зміни психіки в момент постановки діагнозу, а 20% лікуються у психіатрів до діагностики ХВ. Поширеність різних психічних розладів при ХВ значно коливається, наприклад, депресивні розлади складають

4-47%; психоз - 1,4-11,3%. Деякі генні мутації АТР7В корелюють з певними рисами особистості. Якщо психіатричні симптоми передували печінковим або неврологічним, середній час між їх виникненням та встановленням діагнозу ХВ досягав 864,3 днів. Отже, дебют ХВ у вигляді психіатричних розладів без явних печінкових або неврологічних симптомів часто веде до встановлення помилкового діагнозу (5).

Інші клінічні прояви. До менш поширених проявів відносять гігантизм (макросомію), лунатизм, ниркові аномалії, в т.ч. аміноацидурию та нефролітіаз, гіперкальційурию та нефрокальциноз [36, 37], кардіоміопатію [38], міопатію [39], хондрокальциноз і остеоартрит [40], гіпопаратиреоз [41], панкреатит [42], безпліддя або повторні викидні [43].

Коментар робочої групи. До числа рідкісних початкових симптомів ХВ (до 1%) відносять патологію серця, нирок, шкіри, кістково-м'язової системи, при цьому вони, будучи токсичними за походженням, обов'язково поєднуються з ураженням печінки (6).

Необхідно брати до уваги супутнє ураження нирок при ХВ, що пов'язано з впливом надлишку міді на проксимальні канальці. Спектр тубулярних дисфункцій різноманітний від підвищення екскреції сечової кислоти з сечею до формування синдрому Фанконі з аміноацидуриєю, нирковим канальцевим ацидозом, глюкозуриєю і електролітними порушеннями. Порушення екскреції електролітів може призводити до нефрокальцинозу.

За останніми дослідженнями ХВ нерозривно пов'язана з демінералізацією кісток. Це є наслідком холестатичного синдрому та тривалого лікування D-пеніциламіном (7).

Методи діагностики. Встановлення діагнозу ХВ ґрунтується на комплексній оцінці даних сімейного анамнезу, об'єктивного огляду та результатів лабораторно-інструментального обстеження.

Серед лабораторно-інструментальних методів перші місця за актуальністю посідають виявлення кілець Кайзера-Флейшера за допомогою щільної лампи та лабораторні тести з визначенням церулоплазміну сироватки крові, добової екскреції міді з сечею, «вільної» міді в сироватці крові, концентрації міді в тканині печінці. Останній тест вважають золотим стандартом діагностики ХВ. Хоча перераховані вище дослідження відносять до рутинних, жодне з них не є патогномонічним для ХВ (табл. 4).

Для підтвердження діагнозу ХВ, зазвичай, достатньо виявлення разом кілець Кайзера-Флейшера та низького рівня сироваткового церулоплазміну (нижче 0,1 г/л). В інших ситуаціях експерти EASL рекомендують скористатися бальною системою діагностики ХВ (табл. 5), що була прийнята на 8-й Міжнародній конференції, присвяченій ХВ (Лейпциг, 2001) [44-45]. Діагностичний алгоритм, який базується на цій бальній системі діагностики ХВ, див. на рис. 1. Підходи до діагностики ХВ при неуточненій хворобі печінки

та в пацієнтів з неврологічними або/та психічними розладами з чи без захворювання печінки, наведено на рис. 2 та 3.

Коментар робочої групи. За порівнянням результатів лабораторних тестів з даними атомної абсорбційної спектрометрії біоптатів печінки пацієнтів з ХВ з визначенням концентрації міді підтверджено, що чутливість визначення в сироватці крові вмісту міді та церулоплазміну, добової екскреції міді з сечею, виявлення кілець Кайзера-Флейшера становить відповідно 85, 83, 53 і 44% (8).

Таблиця 4. Рутинні лабораторні дослідження для діагностики хвороби Вільсона [1]

Показник	Типовий результат	Хибнонегативний результат	Хибнопозитивний результат
Церулоплазмін сироватки крові	Зниження на 50% від нижньої межі норми	Нормальний рівень при активному запальному процесі в печінці Завищений показник при імунологічному аналізі Вагітність Лікування естрогенами	Низкий рівень: Мальабсорбція Ацерулоплазмінемія Гетерозиготний варіант
Добова екскреція міді з сечею	> 1,6 мкмоль/24 год > 0,64 мкмоль/24 год у дітей	У дітей без захворювання печінки Неправильний збір сечі	Гепатоцелюлярний некроз Холестаз Забруднення зразка сечі
«Вільна» мідь сироватки крові	> 1,6 мкмоль/л	Нормальний рівень, якщо церулоплазмін підвищений при імунологічному аналізі	
Концентрація міді в паренхімі печінки	> 4 мкмоль/г сухої маси	При місцевих змінах у пацієнтів з активним захворювання печінки; у пацієнтів з вузлами регенерації	Холестатичні синдроми
Кільця Кайзера-Флейшера, що виявлені за допомогою щілинної лампи	Наявні	Відсутні у майже 50% пацієнтів з печінковою формою ХВ, у більшості рідних братів та сестер з асимтоматичним перебігом	Первинний біліарний цироз

Таблиця 5. Система підрахунку балів для діагностики хвороби Вільсона [44]

Типові клінічні симптоми та ознаки	Інші тести
Кільця Кайзера-Флейшера	Концентрація міді в паренхімі печінки (при відсутності холестазу)
Наявність	>5 x ВМН (>4 мкмоль/г)
Відсутність	0,8-4 мкмоль/г
Неврологічні симптоми**	Норма (<0,8 мкмоль/г)
Важкого ступеня	Роданін-позитивні гранули*
Легкого ступеня	Мідь сечі (при відсутності гострого гепатиту)
Відсутність	Норма
Церулоплазмін сироватки крові	1-2 x ВМН
Норма (>0,2 г/л)	>2 x ВМН
0,1-0,2 г/л	Норма, але >5 x ВМН після D-пеніциламіну
<0,1 г/л	Аналіз мутацій
Кумбс-негативна гемолітична анемія	В двох хромосомах
Наявність	В одній хромосомі
Відсутність	Мутацій не виявлено
ЗАГАЛЬНА КІЛЬКІСТЬ БАЛІВ	Оцінка:
4 чи більше	Підтвердження діагнозу
3	Діагноз можливий, потрібне додаткове обстеження

Прим.: * У випадку відсутнього кількісного значення концентрації міді в тканині печінки;
 ** або типові зміни при МРТ головного мозку; ВМН – верхня межа норми.



Рис. 1. Діагностичний алгоритм хвороби Вільсона на підґрунті Лейпцизької системи підрахунку балів [44]

Прим.: * У дітей може бути знижена до 0,64 мкмоль/добу

НЕУТОЧНЕНА ХВОРОБА ПЕЧІНКИ

ЦПН; 24-годинна ЕКСКРЕЦІЯ МІДІ З СЕЧЕЮ*; ОБСТЕЖЕННЯ ЗІ ЩІЛННОЮ ЛАМПОЮ

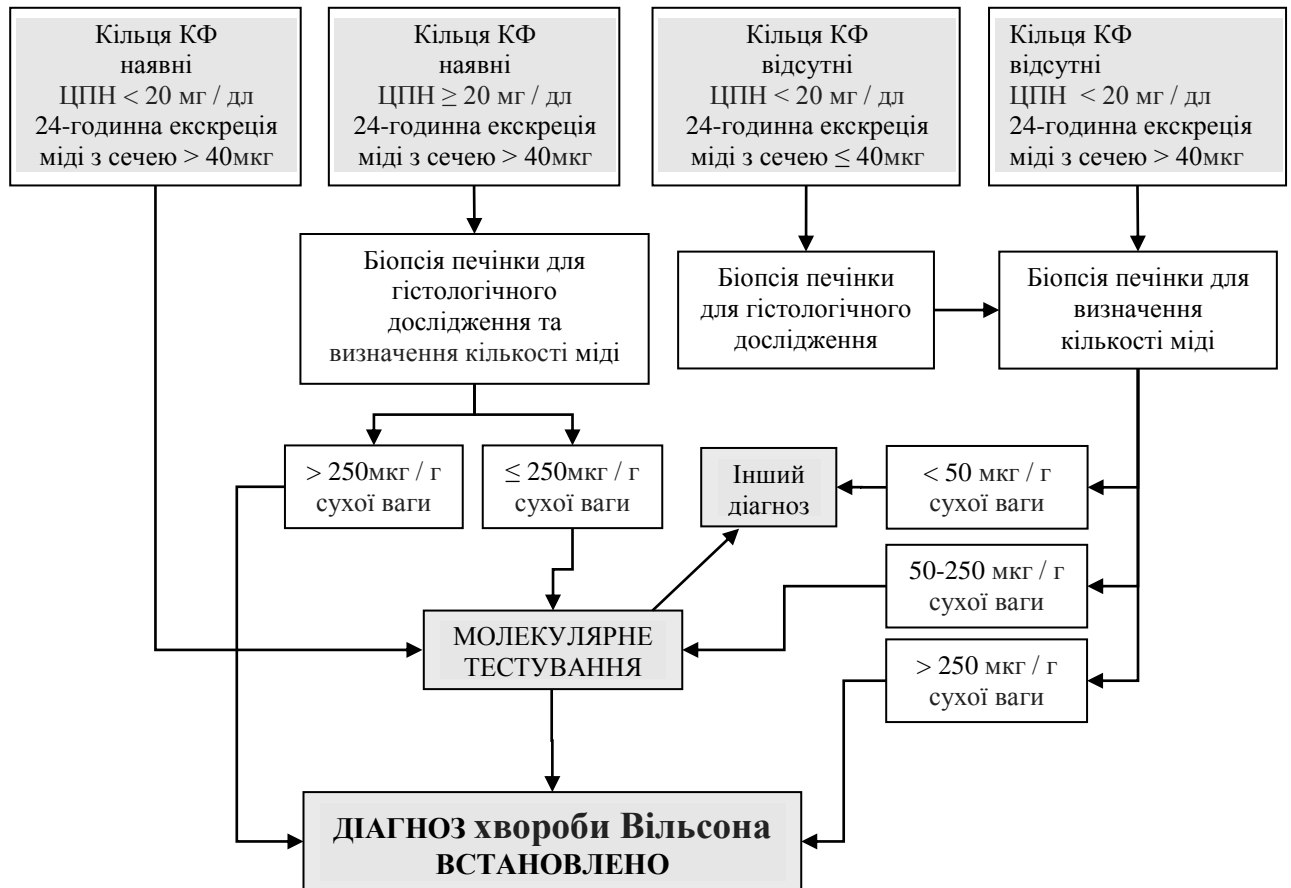


Рис. 2. Підхід до діагностики хвороби Вільсона при неуточненій хворобі печінки [2]

Прим.: молекулярне тестування означає підтвердження гомозиготності протягом однієї мутації або визначення складових двох мутацій, з'єднаної гетерозиготності;

* переконайтеся в адекватності збору сечі;

перерахунок в одиниці СВ: ЦПН < 20 мг/дл або 0,2 г/л;

24-годинна екскреція міді з сечею >40 мкг/день або 0,6 мкмоль/добу;

зверніть увагу, що діапазони норми для ЦПН можуть незначно відрізнятися між лабораторіями.

Скорочення: ЦПН – церулоплазмін; КФ – Кайзер-Флейшер

НЕВРОЛОГІЧНІ АБО/ТА ПСИХІЧНІ РОЗЛАДИ ± ЗАХВОРЮВАННЯ ПЕЧІНКИ

ЦПН; 24-годинна ЕКСКРЕЦІЯ МІДІ З СЕЧЕЮ*; ОБСТЕЖЕННЯ ЗІ ЩІЛІННОЮ ЛАМПОЮ

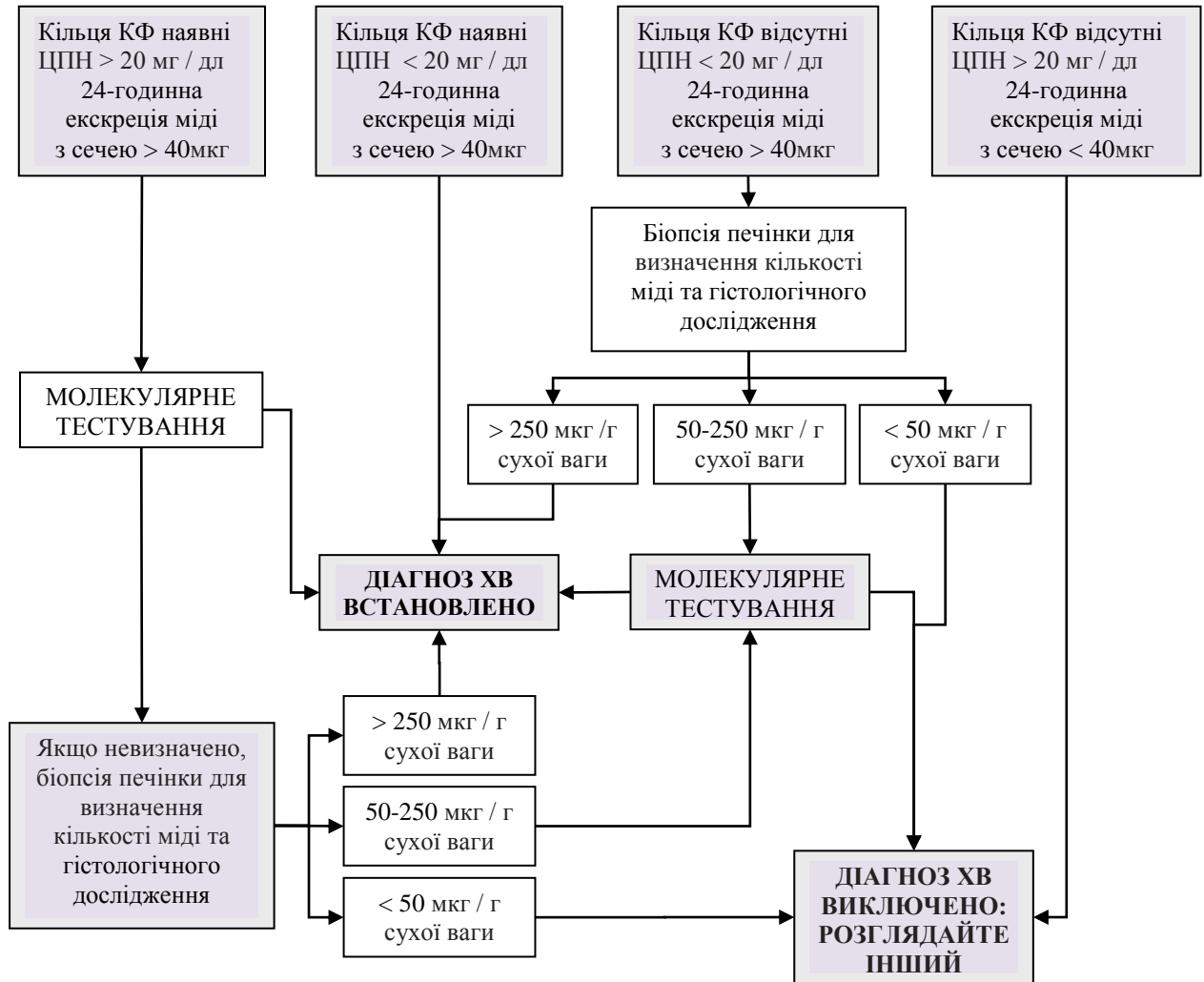


Рис. 3. Підхід до діагностики хвороби Вільсона у пацієнтів з неврологічними або/та психічними розладами з чи без захворювання печінки [2]

Прим.: молекулярне тестування означає підтвердження гомозиготності протягом однієї мутації або визначення складових двох мутацій, з'єднаної гетерозиготності;

* переконайтеся в адекватності збору сечі;

перерахунок в одиниці СВ: ЦПН < 20 мг/дл або 0,2 г/л;

24-годинна екскреція міді з сечею >40 мкг/день або 0,6 мкмоль/добу;

зверніть увагу, що діапазони норми для ЦПН можуть незначно відрізнятися між лабораторіями.

Скорочення: КФ – Кайзер-Флейшер

Біохімічні «печінкові» показники. Незалежно від наявності симптомів при ХВ печінкові трансферази, як правило, аномальні, за винятком дітей раннього віку. В багатьох випадках ступінь збільшення печінкових трансфераз не відображає тяжкість ураження органу.

Сечова кислота сироватки крові. Рівень сечової кислоти в сироватці крові може бути зменшений на фоні ХВ з печінковими або неврологічними симптомами через пов'язані з ними дисфункції ниркових каналців (синдром Фанконі). Докази прогностичної цінності цього показника недостатні.

Коментар робочої групи. Референтні значення, мкмоль/л:

Чоловіки: до 420,0; старше за 65 років: до 500,0

Жінки: до 340,0

Діти:

1-4 тижня: до 311,0

1-12 місяців: до 372,0

Старше за 1 рік: до 362,0

Коефіцієнт перерахунку: мкмоль/л x 0,0168 = мг/дл

Інтерпретація результатів: можуть спостерігатися «хвилеподібні» криві рівня сечової кислоти – добові або сезонні коливання в однієї і тієї ж людини. Зростання рівня сечової кислоти може викликатися емоційним стресом, інтенсивним фізичним навантаженням, мізерним харчуванням, ожирінням.

Інтерферуючі фактори. Медикаменти, що підвищують: нікотинова кислота (високі дози), β -адреноблокатори (атенолол, пропранолол, надолол*, тимолол), кортикостероїди (при гострому лейкозі), циклоспорин, діазоксид*, діуретики (ацетазоламід, хлорталідон, етакринова кислота, фуросемід, тіазиди, триамтерен), епінефрин, етанол, етамбутол, фенотіазини, норепінефрин, піразинамід, саліцилати (низькі дози), деякі протипухлинні препарати (аспарагіназа, цисплатин, хлорамбуцил, флударабін, гідроксисечовина, ідарубіцин, мехлоретамін*, вінкристин), теофілін.

Медикаменти, що знижують: аскорбінова кислота, α -метилдопа, алопуринол, ацетилсаліцидова кислота, десфероксамін*, кортикостероїди, діетилстильбестрол*, еналаприл, ібупрофен, індометацин, манітол, пробенецид*, спіронолактон, верапаміл.

* На час підготовки даної АКН в Україні дані препарати не зареєстровані.

Церулоплазмін сироватки крові. Церулоплазмін є основним носієм міді в крові (в нормі до 90% міді, що циркулює в крові). Він містить шість атомів міді на молекулу (холоцерулоплазмін), але може бути присутнім тільки в якості білка без міді (апоцерулоплазмін).

Вимірювання концентрації церулоплазміну в сироватці крові проводять за допомогою антитіл або ензимоспецифічних субстратів. Обидва засоби вважають за рівнозначні, проте імунологічні методи можуть помилково завищувати концентрацію церулоплазміну, оскільки не враховують різницю між холоцерулоплазміном і апоцерулоплазміном. В свою чергу, ензимний аналіз, проведений у різних лабораторіях, надає коливання нижньої границі норми церулоплазміну між 0,15 і 0,2 г/л. При ХВ значення цього показника, як правило, нижче 0,1 г/л.

Церулоплазмін ідентифікується як білок гострої фази, тому гострий запальний процес будь-якої локалізації, в т.ч. й в печінці, може призвести до підвищення значення його показника. Концентрація церулоплазміну підвищена також при станах, пов'язаних з гіперестрогенемією, як, наприклад, вагітність чи прийом естрогенів та деяких оральних контрацептивів.

Церулоплазмін зазвичай знижується у пацієнтів з неврологічними проявами ХВ, але може бути в межах норми приблизно у половини пацієнтів з активним перебігом хвороби.

З другого боку, рівень церулоплазміну може бути низьким з інших причин, крім ХВ, наприклад, при аутоімунному гепатиті, довгостроковому парентеральному харчуванні, та часто пов'язаний з дефіцитом білка в умовах вираженої ниркової або кишкової втрати білка, синдромі мальабсорбції, целиакії, при важкій печінковій недостатності на фоні ЦП будь-якої етіології.

Знижений рівень церулоплазміну спостерігають приблизно в 20% гетерозиготних носіїв АТР7В мутацій без клінічних проявів надлишку міді [46], а також при сімейній ацерулоплазмінемії. В останньому випадку взагалі не можливо виміряти церулоплазмін в сироватці крові. Ацерулоплазмінемія є дуже рідкісним захворюванням, при якому має місце мутація в гені церулоплазміну на хромосомі 3, при цьому в людини розвивається перевантаження залізом, а не міддю [47].

Таким чином, зміни показнику церулоплазміну є недостатніми для діагностики або виключення ХВ. Проспективне дослідження церулоплазміну як скринінгового тесту для ХВ у пацієнтів з печінковими захворюваннями показало, що субнормальний церулоплазмін мав позитивну прогностичну цінність лише у 6%. У дітей з ХВ церулоплазмін був у межах норми від 15 до 36% випадків [14, 48]. В іншому дослідженні у 12 з 55 пацієнтів з ХВ був нормальний рівень церулоплазміну та не спостерігалось кілець Кайзера-Флейшера [49]. Є малою й прогностична цінність церулоплазміну для діагностики ХВ при гострій печінковій недостатності [50].

Коментар робочої групи. Церулоплазмін є α_2 -глобуліном, що містить мідь. Приблизно 70% загальної кількості міді сироватки транспортується церулоплазміном, 7% білка з високим молекулярною вагою (транскуперін), 19% альбуміну та 2% деяких амінокислот. Синтез церулоплазміну відбувається в клітинах печінки за добової норми 6 мг/кг. Включення міді в молекулу церулоплазміну (максимум до 8 атомів міді на молекулу) відбувається в ході його синтезу в печінці. Після захоплення міді церулоплазмін мігрує в тканини, що використовують мідь, де вона вивільняється, а білок катаболізується. Елімінація відбувається через жовчні шляхи. Додатково до функції транспорту міді церулоплазмін виконує також такі функції:

- окислення Fe^{2+} до Fe^{3+} , що дозволяє переносити залізо за допомогою трансферину;
- окислення катехоламінів і серотоніну (результати *in vitro*);
- антиоксидантна дія - перешкоджає окисленню ліпідів клітинних мембран;

- протизапальна дія, пригнічуючи гістаминазу сироватки;

У більшості пацієнтів з ХВ рівень церулоплазміну нижче 20 мкг / дл; це має значення для діагностики ХВ, однак тільки, коли є інші ознаки, такі як кільця Кайзера-Флейшера. Потрібно пам'ятати, що нормальний діапазон церулоплазміну має вікову залежність: він, як правило, низький у дітей віком до 6 міс.; у дітей старшого віку може бути трохи вище, ніж у дорослих. Крім вказаних вище генетичних захворювань, низький рівень церулоплазміну є відмінною ознакою хвороби Менкеса, дуже рідкісного X-хромосомного вродженого порушення обміну речовин, що призводить до дефекту в транспорті міді через мутації в АТР7А (Menkes, 1999) (9).

В Україні церулоплазмін сироватки крові визначається головним чином в комерційних лабораторіях іммунотурбідиметричним методом.

Референтні значення, г/л:

Чоловіки: 0,15-0,30

Жінки: 0,16-0,45

Коефіцієнти перерахунку: $\text{мг/дл} \times 0.01 = \text{г/л}$; $\text{г/л} \times 7.46 = \text{мкмоль/л}$;

$\text{г/л} \times 100 = \text{мг/дл}$; $\text{мг/дл} \times 0.0746 = \text{мкмоль/л}$

Збільшення концентрації церулоплазміну може обумовлювати фарбування сироватки крові в зелений колір!

Інтерферуючі фактори. Лікування надлишковими дозами цинку може призвести до блокування поглинання міді в кишечнику зі встановленням синдрому дефіциту міді, що характеризується гіпохромною мікроцитарною анемією, лейкопенією та/або нейтропенією та вираженим низьким рівнем церулоплазміну. Повернення до норми концентрації церулоплазміну відбувається повільно після елімінації надмірної кількості цинку.

Отже, необхідно ще раз підкреслити: нормальний рівень церулоплазміну не виключає діагноз ХВ та потребує додаткового визначення міді в плазмі та сечі.

Мідь сироватки крові. Мідь в організмі людини перебуває, головним чином, у стані зв'язку з білками, пептидами та іншими органічними речовинами, а концентрація «вільної» міді в цитоплазмі надзвичайно низька. Під рівнем загальної міді сироватки крові розуміють сумарну її кількість, що є сукупністю міді церулоплазміну та «вільною» міді. Виходячи з цього, при ХВ рівень загальної міді, як правило, зменшується прямо пропорційно до зниження рівня церулоплазміну. Тому для оцінки статусу міді доцільно досліджувати вміст міді в комплексі з визначенням церулоплазміну.

Нормальні або підвищені рівні загальної міді на тлі зниження рівня церулоплазміну вказують на збільшення концентрації «вільної» міді. Таке спостерігають у пацієнтів з тяжким ураженням печінки, коли мідь сироватки крові може бути в межах нормального діапазону незалежно від того, підвищений чи знижений рівень церулоплазміну. Рівень «вільної» міді може бути навіть помітно підвищений через раптовий викид міді з депо печінки внаслідок цитолізу гепатоцитів при гострій печінковій недостатності будь-якої

етиології, наприклад, на фоні хронічного холестазу, проте особливо внаслідок ХВ [51], а також у випадках інтоксикації міддю.

«Вільна» мідь може бути розрахована відніманням показника міді, що зв'язана з церулоплазміном ($3,15 \times$ церулоплазмін в мг/л відповідає кількості міді, що зв'язана з церулоплазміном в мкг/л) від показника загальної концентрації міді в сироватці (в мкг/л; мідь сироватки мкмоль/л $\times 63,5$ відповідає міді сироватки в мкг/л) [52].

Концентрація «вільної» міді, що розраховують від загального значення міді та церулоплазміну, запропонована як діагностичний тест на ХВ [53]. У найбільш тяжких випадках її рівень становить більше 200 мкг/л. Основна проблема з «вільною» міддю в діагностиці ХВ полягає в залежності від точності методів вимірювання міді та церулоплазміну в сироватці крові. Тому вважають, що цей тест має більшу цінність для моніторингу фармакотерапії, ніж у діагностиці ХВ.

Коментар робочої групи. Кількісне визначення міді проводять в комерційних лабораторіях методом атомно-абсорбційної спектроскопії.

Референтні значення, мкмоль/л: Чоловіки: 11,0-22,0

Жінки (на тлі прийому гормональних препаратів): 10,7-26,6

Жінки (які не приймають гормональні препарати): 15,7-31,5

Діти: 0-3 міс.: 1,4-7,2; 4-6 міс.: 3,9-17,3; 6-12 міс.: 7,9-20,5; 1-6 років: 12,6-23,6; 6-10 років: 13,2-21,4; 10-14 років: 12,6-19,0; 14-19 років: 10,1-18,4.

Що стосується показника «вільної» міді, він підвищений більш ніж до 25 мкг/дл у більшості хворих, які не отримували лікування (в нормі нижче 10-15 мкг/дл). Оскільки кількість міді у зв'язку з церулоплазміном складає 3,15 мкг міді на мг церулоплазміну, «вільна» мідь відрізняється від загальної міді сироватки в мкг/дл в 3 рази від концентрації церулоплазміну в мг/дл (Roberts, 1998) (8).

Екскреція міді з сечею. Кількість міді, що виводиться із сечею протягом 24-годинного періоду, розглядають як допоміжний показник для діагностики та контролю лікування ХВ. У пацієнтів, які не походили лікування, добова екскреція міді з сечею відображає кількість «вільної» міді. Для визначення екскреції міді з сечею важливими є точний об'єм сечі та рівень загального креатиніну за 24 години. Тест не застосовується в разі ниркової недостатності.

В осіб, які мають типові симптоми та не проходили лікування, екскреція міді з сечею перевищує 1,6 мкмоль / 24 ч (100 мг / 24 г), що вважають доказом ХВ. Проте базальна 24-годинна екскреція міді з сечею може бути меншою, ніж 1,6 мкмоль/24 години в 16-23% хворих, зокрема, при безсимптомному перебігу ХВ у дітей чи братів і сестер пацієнта на ХВ [14, 51, 54]. Оскільки екскреція міді з сечею незначна у здорових осіб [55], виділення її вище 0,64 мкмоль / 24 год може бути показником ХВ у дітей, які не мають симптомів.

Проблемами виміру 24-годинної екскреції міді є неповний збір добової сечі, а також забруднення міддю контейнеру для зразку сечі в пристрої.

Останнє стало менш актуальним з появою та застосуванням одноразових контейнерів.

Інтерпретація добової екскреції міді з сечею може бути ускладнена через схожість з результатами при інших захворюваннях печінки (наприклад, при аутоімунному гепатиті, хронічних захворюваннях печінки або холестазі, зокрема, під час гострої печінкової недостатності будь-якого походження). Гетерозиготні носії також можуть мати більш вищий рівень виділення міді з організму, ніж контрольна група, хоча їх показники рідко перевищують середні нормальні [56].

Визначення екскреція міді у сечі на фоні застосування D-пеніциламіну вважалося корисним діагностичним тестом. В педіатричній практиці цей тест був визнаний стандартом, при цьому 500 мг D-пеніциламіну вводили перорально на початку та через 12 годин протягом 24-годинного збору сечі, незалежно від маси тіла [57]. В порівнянні з іншими хворобами печінки, зокрема, аутоімунним гепатитом, первинним склерозуючим холангітом і гострою печінковою недостатністю, при ХВ була знайдена чітка кореляція з екскрецією міді з організму більш ніж 25 мкмоль за 24 години.

Оцінка цього тесту для дітей підтвердила його значення в діагностиці ХВ при ураженні печінки. Разом з цим, тест був ненадійним при виключенні діагнозу ХВ у братів чи сестер хворого, які не мали симптомів [58], тому він не затвердженом в якості єдиного тесту для скринінгу.

При порівнянні дітей з іншими захворюваннями печінки тест з D-пеніциламіном мав чутливість 12,5%. Зараз пропонується використання нижчого порогу для екскреції міді з сечею (без D-пеніциламінової стимуляції) до 0,64 мкмоль / 24 години, що збільшує чутливість тесту та знімає необхідність у тестуванні зі стимуляцією D-пеніциламіном.

Тест з D-пеніциламіном використовувався для дорослих, але у багатьох з представлених результатів цього тесту використовувались різні дозування та терміни прийому D-пеніциламіну. Тому цей тест не рекомендований для діагностики ХВ у зрілому віці.

Коментар робочої групи. Екскреція міді з сечею виконується в обмеженому числі комерційних лабораторій, що значно утруднює призначення цього тесту, в т.ч. на фоні застосування D-пеніциламіном.

Концентрація міді в паренхімі печінки. Накопичення міді в печінці є відмінною рисою ХВ. Проте спеціальне фарбування родаміном або орцеїном біоптатів печінки дозволяє виявити локальні депо накопичення міді менш ніж у 10% пацієнтів. Це обумовлено тим, що в цій спосіб виявляються тільки лізосомальні відкладення міді. Тому перевантаження печінки міддю не може бути виключено завдяки одному гістохімічному дослідженню біоптату печінки.

Методом вибору для діагностики ХВ є вимірювання концентрації міді в паренхімі печінки. Для цього біоптати повинні бути поміщені сухими в непокритий міддю контейнер без особливих заходів, таких як заморожування. Загалом точність дослідження підвищується при розмірах біоптату печінки:

більше 1 см довжини взятого зразка при біопсії [59]. Парафінізовані зразки біоптатів печінки також можуть вивчатись на вміст міді, але результати є менш надійними, особливо якщо зразок занадто малий.

Вміст міді у печінці більше 4 мкмоль/г сухої ваги визнаний найкращим біохімічним доказом наявності ХВ. Зниження порога з 4 мкмоль/г сухої ваги до 1,2 мкмоль/г сухої ваги підвищує чутливість від 83,3% до 96,5%, при збереженні прийнятної специфічності (95,4% проти 98,6%) [35].

Основною проблемою при визначенні концентрації міді в паренхімі печінки є неоднорідний розподіл міді в органі на пізніх стадіях ХВ. Показник може бути неправильно виміряний через помилку зразка. В педіатричній практиці помилка зразка є досить поширеною, що визначило це дослідження як ненадійне серед дітей з ЦП та клінічно явною ХВ [60].

З іншого боку, при тривалому холестазі вміст міді в печінці також може бути збільшеним. Помітно підвищені рівні міді в печінці можна також знайти при ідіопатичному синдромі мідного токсикозу, як наприклад, індійський дитячий ЦП² [61].

***Коментар робочої групи.** В Україні для пацієнтів з підозрою на ХВ це дослідження планово не виконується; доступно обмежено, як правило, лише у відділеннях судово-медичної експертизи, які оснащені відповідним обладнанням.*

Гістологія печінки. З діагностичних міркувань біопсія печінки доцільна тільки у випадках, коли клінічні ознаки та неінвазивні тести не дозволяють поставити остаточний діагноз [59]. Суттєвою перешкодою для проведення біопсії печінки може стати наявність у пацієнта декомпенсованого ЦП або тяжкої коагулопатії.

До найперших гістологічних змін у печінці належать помірний стеатоз (мікроезичулярний та макроезичулярний), глікогенові ядра гепатоцитів і фокальний гепатоцелюлярний некроз [59, 62]. Часто ці зміни помилково відносять до неалкогольної жирової хвороби печінки, зокрема, неалкогольного стеатогепатиту.

Біопсія печінки при ХВ може показати класичні гістологічні особливості аутоімунного гепатиту. З прогресуючим пошкодженням паренхіми розвивається фіброз і, згодом, ЦП. Близько половини хворих мають ЦП на час постановки діагнозу ХВ [35]. Проте спостерігали й декілька літніх пацієнтів з ХВ, які не мали ЦП чи ознак ушкодження печінки [51].

При гострій печінковій недостатності внаслідок ХВ зазначається гепатоцелюлярна дегенерація та паренхімальний колапс, як правило, на тлі ЦП. Під час гострого ураження характерним є апоптоз гепатоцитів [63].

Виявлення міді в гепатоцитах шляхом звичайного гістохімічного дослідження є нестабільним. Так, на ранніх стадіях ХВ мідь в основному

² Індійський дитячий ЦП, неіндійській дитячий ЦП та ідіопатична мідна інтоксикація - ймовірно, ідентичні захворювання, при яких надлишок міді викликає ЦП. Причиною є вживання молока, яке кип'ятилось чи зберігалось в мідних або латунних судинах з корозією металу

присутня в цитоплазмі, пов'язана з металотіоніном і не виявляється гістохімічно [64]. На престадії ЦП кількість міді різна як в клітинах печінки, так і в кожному циротичному вузлику. Відсутність гістохімічно виявленої міді не виключає ХВ. Лізосомні комплекси міді можуть бути пофарбовані різними методами, в т.ч. роданіном або орцеїном.

Ультраструктурний аналіз зразків печінки на стадії стеатозу демонструє наявність специфічних мітохондріальних порушень [65]. Типові ознаки включають варіабельність розмірів і форми, підвищення щільності матеріалу матриці та численні включення, в т.ч. ліпідів і дрібнозернистої структури матеріалу, яким може бути мідь. Найяскравішою зміною є збільшення внутрішньомембранного простору з розширенням країв мембран, що створює «кістозний» вигляд [65]. За відсутності холестазу ці зміни вважають патогномонічними ознаками ХВ. На більш пізніх стадіях захворювання знаходять щільні відкладення у межах лізосом. Ультраструктурний аналіз може бути корисним доповненням для діагностики.

Коментар робочої групи. В Україні звичайне гістологічне дослідження біоптатів печінки виконується в кожному патоморфологічному відділенні, проте з його гістохімічним варіантом існують проблеми у зв'язку з відсутністю фарбників (роданіну, рубеоноврі кислоти, орсеїну тощо). Ультраструктурний аналіз зразків печінки обмежений закладами, в яких наявний електронний мікроскоп.

Дослідження стану нервової системи. Неврологічний статус повинен бути оцінений у кожного пацієнта з ХВ, в т.ч. з асимптоматичною формою. Через велику варіабельність неврологічних симптомів, відмінності у проявах і наявність супутніх симптомів клінічний опис дуже складний. Дотепер не існує загальноприйнятої шкали, яка описує неврологічні симптоми при ХВ та їх тяжкість. Однією з останніх пропозицій є Уніфікована шкала оцінки ХВ [66, 67].

Коментар робочої групи. В неврологічному статусі хворих на ХВ немає патогномонічних симптомів. Проте за наявності гіперкінезів типу «*risus sardonicus*» («сардонічна гримаса» чи «сардонічна посмішка») та типу «*flopping*» («тріпотіння крил»), а також специфічного підкоркового типу моторної афазії необхідно запідозрити ХВ і перевірити біохімічні показники та наявність кілець Кайзера-Флейшера. В той же час, при постановці діагнозу необхідно враховувати, що у хворих на ХВ майже ніколи не зустрічаються такі порушення специфічних коркових функцій, як моторна афазія Брока та сенсорна афазія Верніке.

Томографія відіграє важливу роль як в діагностиці ХВ, так і в моніторингу хворих під час терапії. В окремих випадках значні зміни головного мозку можуть виявлятися в окремих осіб ще до появи симптомів [68].

Комп'ютерна томографія (КТ) відносно не чутлива, але може виявити двосторонні гіпоінтенсивні вогнища атрофії в області базальних гангліїв, стовбура мозку, мозочка та кори головного мозку.

МРТ - дуже чутливий метод для виявлення аномалій при ХВ [68]. На T1-зважених зображеннях атрофію мозку видно в 3/4 випадків, а гіпоінтенсивні вогнища в базальних гангліях у 2/3 випадків. На T2-зважених зображеннях 1/3 випадків демонструє гіперінтенсивні вогнища в базальних гангліях, в білій речовині, таламусі або стовбурі мозку. Ці відхилення обумовлені втратою нейронів, вакуолізацією клітин та дегенерацією волокон, що пов'язане з підвищеним вмістом води в головному мозку. Аномалії сигналу можуть варіювати залежно від стадії хвороби та можуть бути оборотними при лікуванні.

Деякі зміни, що викликані ХВ, виявляють характерні особливості на МРТ, наприклад, «обличчя гігантської панди», яке видно на T2-зважених зображеннях середнього мозку, та «обличчям мініатюрної панди», яке може бути видно в області покривки моста [69, 70]. Проте, спостерігаються ці особливості в меншості пацієнтів. Разом з цим, результати МРТ можуть бути подібні при інших порушеннях головного мозку, в т.ч. хворобі Лі, гіпоксично-ішемічній енцефалопатії, отруєнні метиловим спиртом, японському енцефаліті В. Тому важливо, щоб результати томографічних досліджень збігалися з клінічними ознаками та біохімічними маркерами ХВ.

Коментар робочої групи. Сучасні томографічні дослідження намагаються встановити деякі гендерні відмінності змін головного мозку серед осіб з ХВ. За ретроспективним аналізом результатів МРТ головного мозку пацієнтів, що страждали церебральною ($n=105$), печінковою ($n=67$) та асимптоматичною ($n=32$) формами ХВ, встановлено, що в когорті хворих з неврологічними та психіатричними проявами захворювання атрофію кори головного мозку та мозочка частіше діагностували у чоловіків, ніж у жінок (відповідно, $p=0,09$ і $p<0,05$). У жінок частіше виявляли ураження блідої кулі, ніж у чоловіків ($p=0,054$). Серед хворих з первинним ураженням печінки гендерні відмінності в ураженні ЦНС були відсутні (10).

Загалом, якщо підозрюється ХВ, пацієнту необхідно рекомендувати МРТ головного мозку, бажано на високопольних магнітах з напруженістю магнітного поля не менше 1T (один тесла). Зараз в Україні таких апаратів вже достатньо.

На рис. 4 представлений знімок T2МРТ головного мозку з ілюстрацією характерної ознаки ХВ у вигляді «обличчя гігантської панди» (11).

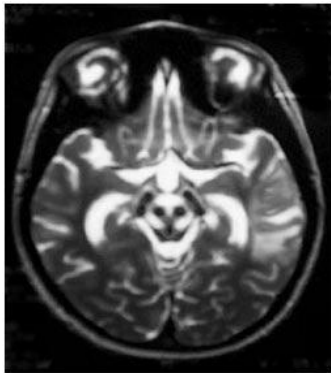


Рис. 4. Ознака «обличчя гігантської панди» на знімку T2МРТ головного мозку. Дивіться на середній мозок (прямо по центру): чорні очі та ніс, чорні вушка з боків голови (11)

Інші методи нейровізуалізації, такі як магнітно-резонансна спектроскопія [69] та однофотонна емісійна КТ, можуть бути корисними при виявленні раннього пошкодження головного мозку при ХВ, не лише для перспективної оцінки та лікування порушень моторики, а й для кращої оцінки малодосліджених когнітивних розладів [71]. Транскраніальна сонографія мозкової тканини виявляє лінзовидні осередки гіперехогенності, навіть коли на МРТ ніяких відхилень не спостерігається [72], що мусить бути підтверджено в подальших дослідженнях [73].

***Коментар робочої групи.** В Україні проводиться виявлення накопичення міді та неінвазивні оцінки метаболізму головного мозку за допомогою магнітно-резонансної спектроскопії в ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України». Це дослідження при ХВ надає можливість оцінити стан метаболізму в різних структурах головного мозку, визначити втрату нейронів та ступінь дегенеративного процесу в окремих ділянках кори головного мозку, а також дозволяє виявляти залозисті та мідні відкладення в базальних ядрах головного мозку.*

Генетичне тестування. Визначення дефектів у гені АТР7В забезпечує підтвердження діагнозу ХВ у пацієнтів, які мають та які не мають клінічних симптомів. Пряма молекулярно-генетична діагностика є важкою через більш ніж 500 ймовірних мутацій; за винятком декількох більш частих мутацій [74]. Крім того, більшість пацієнтів є гетерозиготами. Всебічний молекулярно-генетичний скринінг займає кілька місяців, що робить цей метод недоцільним. Проте є підстави для виконання молекулярного аналізу гена АТР7В у будь-якого пацієнта з попереднім діагнозом ХВ для підтвердження або полегшення подальшого скринінгу членів сім'ї.

Навпаки, алель-специфічні проби дозволяють напряму ідентифікувати мутації, це швидкий та клінічно корисний метод. Однак це може бути досягнуто тільки тоді, коли мутація відбувається з відомою частотою в популяції (наприклад Н1069Q в Центральній Європі [75], -441/-427del на Сардинії [76, 77], R778L на Далекому Сході [78-80]). У цих випадках виявлення мутації може допомогти встановити діагноз, тоді як ідентифікація двох мутацій підтвердить діагноз. З розвитком ДНК-діагностики, як наприклад розробка

одного чіпа, який здатен виявити найбільш поширені мутації, ці рекомендації можуть змінитися.

Коментарії робочої групи. В даний час вважають, що дефект в Р-типу аденозинтрифосфатази (АТР7В), гені, що локалізований на довгому плечі 13 хромосоми (13q14.3-q21.1) та кодує транспорт міді АТФ-азою Р-типу, несе відповідальність за накопичення міді в печінці. Тип успадкування ХВ аутосомно-рецесивний. Захворювання проявляється при гомозиготному або компаунд-гетерозиготному носійстві мутацій гена АТР7В.

Депонована в органі мідь утворює токсичні ефекти через певні молекулярні шляхи, які активно вивчаються (12).

Описано більш ніж 500 мутацій АТР7В, але генотип ХВ не пояснює мінливість хвороби. Передбачається, що на прояви ХВ впливає низка інших факторів, в т.ч. і поліморфізм в генах, що кодують: аполіпопротеїн Е, пов'язаний з пріоном, білок, метилтенететрагідрофолат редуктази, Murr1, антиоксидант-1, Х-зв'язаний інгібітор апоптозу, а також порушення метаболізму заліза, гендерні впливи, запальні реакції та окислювальний стрес. Пояснення їх значимості та краще розуміння молекулярних механізмів, що викликають аномальне відкладення міді та пошкодження органів, може змінити терапію ХВ (13).

На сьогодні ДНК-діагностика ХВ проводиться рутинним методом прямого автоматичного секвенування всієї кодуючої послідовності та екзон-інтронних областей гену АТР7В. Але з метою зниження економічних і часових затрат при проведенні діагностики рекомендується починати діагностичний пошук патогенних мутацій гену АТР7В з дослідження чотирьох найбільш частіших мутацій: с.3207С>А, с.3190G>А, с.3402delС и с.2304insС (мутації с.3207С>А, с.3190G>А детектуються методом МЛРА-аналізу, мутації с.3402delС, с.2304insС – методом ПДАФ-аналізу). Сумарна інформативність даного діагностичного протоколу дослідження серед хворих складає 58,9%.

Для правильної інтерпретації результатів аналізу необхідно пам'ятати, що визначення у хворого розповсюдженої мутації на одній з двох гомологічних хромосом само по собі не дозволяє з достовірністю ставити діагноз, але за наявності характерних клінічних і біохімічних змін є вагомим аргументом на користь діагнозу ХВ. Якщо в людини виявлені дві різні мутації гену АТФ-ази 7В або одна й та сама мутація в гомозиготному стані, діагноз підтверджується.

В Україні генетичне тестування виконують в окремих комерційних лабораторіях шляхом дослідження букального епітелію чи крові.

Сімейний скринінг. Велике значення має скринінг членів сім'ї пацієнтів з наявною ХВ. Шанси на те, що брати та сестри є гомозиготами, та в них можуть розвинути клінічні прояви захворювання, становлять 25%. Серед дітей пацієнта з ХВ така ймовірність становить 0,5%. Хоча цей ризик є низьким, враховуючи руйнівний перебіг ХВ, аналіз мутацій гена АТР7В у дітей пацієнтів є обґрунтованим.

Важко діагностувати гетерозиготного носія гена достовірно, але брати та сестри із зафіксованою мутацією в окремих випадках можуть брати участь у скринінгу на основі мутаційного аналізу. Якщо мутацію(ї) в окремому випадку не виявлено, виконується аналіз родоходу з використанням гаплотипів, що базується на поліморфізмі генів, що супроводжують ХВ. Цей аналіз вимагає ідентифікації конкретного пацієнта з безсумнівним діагнозом ХВ з його сім'єю. ДНК вимагається від обох батьків. Потім досліджується гаплотип на основі послідовності структури динуклеотид і тринуклеотид, дослідження повторюється щодо АТР7В з порівнянням у пацієнта та його сім'ї. Успадкування «асоційованих із захворюванням» гаплотипів дозволяє визначити, чи є людина не зчепленою з геном, гетерозиготна або дійсно хвора [74]. Генетичне тестування є єдиним достовірним методом для відокремлення гетерозигот від гомозигот серед братів і сестер.

Коментар робочої групи. *Комплексна ДНК-діагностика в сім'ях включає в себе пошук найбільше розповсюджених мутацій у хворого та непряму ДНК-діагностику для інших дітей тієї ж подружньої пари. У випадку, якщо в клінічному діагнозі дитини не виникає сумніву, але причиною хвороби не є часті мутації, непряма ДНК-діагностика дозволяє визначити, чи успадкували інші діти в сім'ї хромосоми 13, які співпадають з хромосомами хворої дитини.*

В даний час не існує жодних ефективних біомаркерів або методів, придатних для скринінгу новонароджених на ХВ. Використання церулоплазміну для скринінгу новонароджених та в педіатричній практиці має обмежені результати. Нещодавно запропонована рідинна хроматографія з моніторингом множинних реакцій мас-спектрометрією (Liquid Chromatography – Multiple Reaction Monitoring – Mass Spectrometry – LC-MRM-MS). Це надійна технологія, що може дозволити кількісне визначення безлічі пептидів з низькою масою. Застосування такої технології може полегшити дослідження ХВ для експресії білка, дослідження біомаркерів, діагностики та, можливо, скринінгу (14).

В сучасних умовах були ідентифіковані вже понад 550 мутацій, що пов'язані з ХВ. Поява наступного покоління секвенування відкриває нову еру для можливого швидкого, в один крок, виявлення всіх мутацій (15).

КЛІНІЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ (1 частина)

- Діагноз хвороби Вільсона має розглядатись у будь-яких випадках порушень функції печінки або рухових неврологічних розладів неуточненої етіології. Вік не має бути причиною для відхилення діагнозу хвороби Вільсона

GRADE II-2, A, 1

AASLD Клас I, Рівень B

- Хвороба Вільсона має розглядатись у будь-якого пацієнта з неуточненим захворюванням печінки в комбінації з неврологічними чи психіатричними розладами

GRADE II-2, A, 1

AASLD Клас I, Рівень B

- Обстеження на виявлення кілець Кайзера-Флейшера має проводитись за допомогою щілинної лампи досвідченим лікарем. Відсутність кілець Кайзера-Флейшера не виключає діагноз хвороби Вільсона, навіть у пацієнтів з переважанням ознак неврологічного захворювання

GRADE II-2, A, 1**AASLD Клас I, Рівень B**

- Оцінка неврологічного статусу та зображення головного мозку, яке бажано отримати за допомогою МРТ, має братись до уваги перед лікуванням усіх пацієнтів з неврологічною формою хвороби Вільсона та є частиною діагностики в будь-яких пацієнтів з неврологічними симптомами, що є характерними для хвороби Вільсона

GRADE II-2, B, 1**AASLD Клас I, Рівень C**

- Низька концентрація церулоплазміну сироватки крові має розглядатися в якості доказу діагнозу хвороби Вільсона. Пограничні значення вимагають подальшого обстеження. Церулоплазмін сироватки крові в межах нормальних значень необов'язково виключає діагноз

GRADE II-2, A, 1**AASLD Клас I, Рівень B**

- Базальна 24-годинна екскреція міді з сечею $>1,6$ мкмоль є типовою для симптоматичних пацієнтів. У дітей з легким ступенем захворювання печінки базальна 24-годинна екскреція міді з сечею може бути лише незначно підвищена або навіть бути в межах норми. Зниження граничного рівня до $>0,64$ мкмоль/24 год може бути корисним для виявлення асимптоматичних пацієнтів, але при цьому буде нижче чутливість, та в цю групу можуть увійти пацієнти з іншими ураженнями печінки

GRADE II-2, B, 1**AASLD Клас I, Рівень C**

- Вміст міді паренхіми печінки >4 мкмоль/г сухої маси є визначним діагностичним критерієм, що має бути використаним у складних випадках та молодих пацієнтів. У пацієнтів, які не отримували лікування, нормальний вміст міді печінки ($<0,64-0,8$ мкмоль/г сухої маси) майже завжди виключає діагноз хвороби Вільсона

GRADE III, B, 2**AASLD Клас I, Рівень B**

- Аналіз мутацій за допомогою специфічних алельних проб чи визначення структури цілого гена на даний час є можливим та доступним. Специфічне дослідження на предмет відомих мутацій чи гаплотипний аналіз має бути основним методом скринінгу найближчих родичів пацієнтів із хворобою Вільсона

GRADE III, B, 2**AASLD Клас I, Рівень B**

Медикаментозне лікування. Після встановлення діагнозу ХВ лікування має бути довічним. У медикаментозній терапії ХВ застосовують декілька препаратів (див. нижче), проте бракує високоякісних доказів щодо їх ефективності. Це потребує проведення багатоцентрових проспективних РКД [81]. Необхідно підкреслити, що для пацієнтів з ХВ важливим є постійний моніторинг не тільки на відповідність терапевтичної дози препарату, але й виникнення медикаментозно-індукованих побічних дій.

D-пеніциламін. Здатність препарату утворювати хелатні сполуки з міддю, які в подальшому виводяться з організму з сечею, робить його засобом вибору для лікування ХВ. D-пеніциламін може також діяти шляхом індукції синтезу металотіонінів [82]. Початкові дози при терапії складають 250-500 мг/добу з поступовим (кожні 4-7 днів) збільшенням дози на 250 мг до лікувальної дози 1000-1500 мг/добу. Для дітей терапевтична доза D-пеніциламіну становить 20 мг/кг/добу. Добову дозу розділюють на два-чотири прийоми та призначають за 1 год. або через 2 год. після прийому їжі. Якщо D-пеніциламін приймається з їжею, його всмоктування погіршується до 50%.

При застосуванні D-пеніциламіну розвивається недостатність піридоксину, що вимагає додаткового постійного вживання вітаміну B6 (піридоксину) в дозі 25-50 мг/добу.

Корекція дози D-пеніциламіну проводиться за зниженням рівня добової екскреції міді з сечею. Цей показник є найвищим після початку лікування та може перевищувати 16 мкмоль (1000 мкг). Добова екскреція міді з сечею під час лікування має складати близько 3-8 мкмоль.

Церулоплазмін іноді декілька зменшується після початку лікування, та оцінка «вільної» міді дозволяє побачити, чи відбулася її нормалізація [83].

Для підтвердження ефективності призначеної дози препарату виділення міді з сечею через два дні після припинення прийому D-пеніциламіну має бути менше 1,6 мкмоль/24 години. Показник, що перевищує це значення, може вказувати на недотримання пацієнтом терапії. В таких випадках «вільна» мідь буде підвищена до більш ніж 15 мкг/л. Для тривалого лікування найбільш вагомим показником ефективності є поліпшення клінічної та лабораторної картини.

D-пеніциламін швидко всмоктується у ШКТ з утворенням двогорбої кривої кишкової абсорбції [84, 85]. При абсорбції 80% D-пеніциламіну зв'язується з білками плазми. Більше 80% D-пеніциламіну виводиться через нирки. Напіврозпад D-пеніциламіну становить, як правило, 1,7-7 год., але залежить від індивідуальних особливостей людини.

Численні дослідження свідчать про ефективність D-пеніциламіну при лікуванні ХВ [86-88]. У пацієнтів з ураженням печінки відновлення її синтетичної функції та зменшення клінічних ознак відбувається, як правило, протягом перших 2-6 міс. з подальшим поліпшенням протягом першого року лікування. Недотримання терапії призводить до значного прогресу захворювання печінки та гострої печінкової недостатності протягом 1-12 міс. після припинення лікування.

У пацієнтів з неврологічними проявами ХВ усунення симптомів відбувається повільніше, іноді позитивні зміни стають помітні тільки після трьох років лікування [88]. На початковій стадії лікування D-пеніциламіном відзначають погіршення неврологічної симптоматики в 10-50% пацієнтів. Проте таке спостерігають як при застосуванні D-пеніциламіну, так і трієнтину або цинку. Це пов'язано з індукцією значної мобілізації міді з печінки та відкладенням її в базальних ядрах головного мозку. Особливо підсилює неврологічну симптоматику, часто до незворотних неврологічних змін, призначення відразу високої дози (1500 мг/добу або більше) або повторне призначення лікування в пацієнтів, які припинили терапію на тривалій час.

Прийом D-пеніциламіну може супроводжуватись численними побічними проявами. Приблизно у 30% пацієнтів вони мають важкий перебіг та потребують відміни препарату [86, 89].

Близько 25-30% пацієнтів з ХВ на тлі терапії демонструють гостру алергічну реакцію у вигляді шкірного висипу, гарячки, кропив'янки. Можливий розвиток підгострої токсичної реакції протягом перших трьох тижнів лікування у вигляді протеїнурії, лімфаденопатії, нейтропенії або тромбоцитопенії.

D-пеніциламін перешкоджає засвоєнню колагену [90] та має деяку імуносупресивну дію [91, 92]. Тому можливий токсичний вплив на шкіру (трофічні зміни шкіри, дефекти у формуванні рубцевої тканини, «elastosis perforans serpiginosa» [93], внаслідок токсичного впливу на колагенові волокна, можливий розвиток слабкості судинної стінки), імунну систему – з розвитком аутоімунних захворювань (системний червоний вовчак, артрити, підвищення антинуклеарного фактору), а також зниження резистентності до інфекцій. У зв'язку з цим, перед запланованим хірургічним втручанням добову дозу препарату слід знизити до 250 мг. Лікування із застосуванням великих доз препарату поновлюють тільки після остаточного загоєння операційних ран.

Серед пізніх реакцій звертають увагу на токсичність відносно кісткового мозку, що проявляється важкою тромбоцитопенією або тотальною аплазією; нефротоксичність у вигляді протеїнурії або появи клітинних елементів у сечі.

Дуже пізні побічні ефекти зустрічаються рідко, серед них відомі такі, як міастенія [94], поліміозит, втрата смаку, зниження імуноглобуліну А, серозний ретиніт. Виникнення на фоні лікування сидерозу печінки було відмічено в пацієнтів зі зниженим рівнем церулоплазміну та «вільної» міді [95]. Передозування D-пеніциламіном може призвести до зворотної сидеробластної анемії та гемосидерозу.

Розвиток побічних ефектів може потребувати припинення прийому D-пеніциламіну та призначення іншого альтернативного лікування.

Коментар робочої групи. D-пеніциламін – синтетичний препарат, продукт розпаду пеніциліну. Тому пацієнти з алергією на пеніцилін можуть бути сенсibilізовані до D-пеніциламіну.

Якщо лікування було припинене з будь-яких причин, його слід поновлювати, починаючи з низьких доз з поступовим збільшенням до досягнення ефективної терапевтичної дози.

Для зменшення побічних ефектів D-пеніциламіну необхідно моніторувати результати терапії та використовувати мінімально ефективну дозу чи комбінувати його з препаратами цинку. Останнє потрібно не тільки для зменшення всмоктування міді в кишечнику, але й для компенсування втрат цинку при терапії хелатами.

Показанням до комбінованої терапії або переходу на інші препарати є негативна проба з D-пеніциламіном і нормалізація концентрації «вільної» міді сироватки в 2-х парних з інтервалом в 3 міс. дослідженнях обміну міді. Правильно проведена негативна проба з D-пеніциламіном при підвищеній концентрації «вільної» міді свідчить про неефективність препарату та є показанням до його заміни.

Стійке зменшення добової екскреції міді з сечею на тлі високої дози D-пеніциламіну свідчить про виснаження тканинних запасів міді (за винятком ЦНС). Запізнення зі зниженням дози в цей період може сприяти підвищенню екскреції з сечею інших елементів і підвищувати вірогідність розвитку побічних ефектів. Своєчасний перехід на підтримуючу терапію особливо важливий для дітей. Запаси міді в організмі в них істотно менші, ніж у дорослих, і їх виснаження відбувається швидше, оскільки частина міді використовується на забезпечення зростання організму.

Таким чином, при застосуванні D-пеніциламіну потрібен постійний контроль з боку лікаря. При проведенні терапії необхідно уважно ознайомитись та чітко додержуватись положень інструкції до препарату.

Трієнтин. Препарат триетилен тетрамін дигідрохлорид, чи 2,2,2-тетрамін, був винайдений в 1969 р. як альтернатива D-пеніциламіну. Трієнтин є хелатором з поліамінподібною структурою. Хімічно відрізняється від D-пеніциламіну: в ньому нема сульфгідрильних груп і мідь хелатується шляхом формування стабільного комплексу з чотирьох атомів азоту в плоскому кільці.

Існує мало досліджень щодо фармакокінетики трієнтину. Відомо, що він погано всмоктується зі ШКТ [96]. Вважають, що трієнтин і D-пеніциламін впливають на різні частини молекули міді [97]. Разом з цим трієнтин, як і D-пеніциламін, посилює екскрецію міді з сечею.

Трієнтин визнають ефективним засобом для лікування ХВ [98, 99]. Препарат розроблявся для пацієнтів, які мали непереносимість D-пеніциламіну, а також для випадків з клінічними ознаками його потенційної непереносимості (при будь-якому захворюванні нирок в анамнезі, застійній спленомегалії, що викликала тяжку тромбоцитопенію, тенденції до аутоімунних процесів тощо). Однак трієнтин довів також свою ефективність як засіб первинної терапії навіть у пацієнтів з первинно декомпенсованим захворюванням печінки [100, 101].

Побічні ефекти при терапії трієнтином зустрічаються набагато рідше, ніж при лікуванні D-пеніциламіном. Немає повідомлень про реакції гіперчутливості. Вказівки на панцитопенію також рідкісні. Оскільки трієнтин одночасно з міддю хелатує залізо, необхідно уникати спільного введення цього препарату та препаратів заліза, враховуючи, що їх комплекси мають токсичні

ефекти. Наслідком надмірної терапії трієнтином може стати оборотна сідеробластична анемія.

Після початку лікування трієнтином спостерігається погіршення неврологічних симптомів, проте це виникає рідше, ніж при терапії D-пеніциламіном.

Побічні реакції, що спостерігаються при терапії D-пеніциламіном, зменшуються при заміні його на трієнтин; при його тривалому прийомі не відзначається їх рецидив.

На початку терапії трієнтин, зазвичай, призначається в дозі 750-1500 мг/добу; типове дозування – 900-2700 мг/добу; доза підтримуючої терапії складає 250-500 мг/добу. У дітей доза становить 20 мг/кг маси тіла на добу. Добову дозу розділюють на два-три прийоми та призначають за 1 год. або через 2 год. після прийому їжі.

Таблетки трієнтину не можуть довго зберігатися при високій температурі навколишнього середовища. Це становить проблему для пацієнтів, які подорожують у спекотні країни.

Принципи моніторингу терапії трієнтину та оцінки її ефективності такі ж, як й при використанні D-пеніциламіну.

***Коментар робочої групи.** На час підготовки даної АКН в Україні трієнтин не зареєстрований.*

Цинк. Для лікування ХВ цинк був вперше застосований Шоувінком у Голландії на початку 1960-х рр. [102]. Механізм його дії є відмінним від дії D-пеніциламіну та трієнтину: цинк зв'язує мідь у кишечнику, що перешкоджає її всмоктуванню з ШКТ. Мідь, що не всмокталася, виводиться з фекальним вмістом [120]. Оскільки мідь також потрапляє в ШКТ зі слини та шлункового соку, лікування цинком може впливати на баланс міді, видаляючи її з депо [103, 104]. Крім того, цинк стимулює вироблення металотіоніну ентероцитами, утворюючи багатий на цистеїн білок, який є ендogenousним хелатором металів. Металотіонін має більшу афінність до міді, ніж до цинку і, тому, зв'язуючись з міддю, присутньою в ентероцитах, блокує її надходження в портальний кровообіг. Цинк також може викликати зростання гепатоцелюлярного металотіоніну [105, 106], запобігаючи таким чином надлишку токсичної міді, що попереджує гепатоцелюлярне ураження.

Використовуються різні солі цинку (сульфат, ацетат, глюконат). Рекомендована доза становить 150 мг елементарного цинку / день (для дітей з масою менше 50 кг – 75 мг). Добову дозу розділюють на три прийоми та призначають за 30 хв. до прийому їжі. Прийом препаратів цинку з їжею перешкоджає його абсорбції [107].

Чи має переваги поєднання терапії цинку з хелаторами, поки не відомо. Використання цинкової солі не посилює ефективність, але може вплинути на переносимість терапії. Проте, щоб уникнути анулювання ефективності цинку хелаторами, мають бути різні години прийому.

Адекватність терапії з цинком оцінюють за поліпшенням клінічної та біохімічної картини та шляхом вимірювання добової екскреції міді в сечі, яка має бути меншою, ніж 1,6 мкмоль при стабільному лікуванні. Крім того, має знижуватися «вільна» мідь. Екскреція цинку з сечею може вимірюватися час від часу для контролю виконання пацієнтом призначень.

Цинк має декілька побічних ефектів. Поширеною проблемою є шлункове подразнення, яке може залежати від солі, що застосовується. Цинк має деяку імуносупресивну дію та може знижати хемотаксис лейкоцитів. Зростання рівня ліпази та/або амілази в сироватці можуть зустрічатися без будь-яких ознак панкреатиту. Погіршення неврологічних симптомів для цинку є нехарактерним [108, 109]. Досі не встановлено, чи є безпечним для пацієнтів з пониженою функцією нирок призначення високих доз цинку.

Більшість результатів досліджень з цинком базуються на неконтрольованих дослідженнях з дозуванням від 75 до 250 мг на добу [110]. Цинк, ймовірно, менш ефективний, ніж рекомендовані хелатори, в лікуванні ХВ, проте клінічних досліджень дуже мало та вони не були контрольованими [111]. Хоча цинк вважається препаратом для підтримуючої терапії, він також використовується в якості терапії першої лінії, найчастіше в асимптоматичних або пресимптоматичних пацієнтів. Він може бути не настільки ефективним, як D-пеніциламін, але краще переноситься. Результати досліджень серед дорослих пацієнтів з ХВ показали його хорошу ефективність.

У Нідерландах 17 пацієнтів із симптомами ХВ лікувалися тільки цинком з медіаною спостереження 14 років [110]. Підсумки лікування у випадках неврологічної форми ХВ були загалом хорошими.

При печінковій формі ХВ монотерапія виключно цинком є спірною. По-перше, при переважанні печінкового ураження були отримані менш задовільні результати, що може бути пов'язано з меншою ефективністю видалення міді. У двох пацієнтів з печінковою формою ХВ відбулась прогресія до декомпенсованого стану та у двох пацієнтів з неврологічною формою ХВ розвинулись печінкові симптоми. Зареєстрований випадок з печінковим погіршення після початку прийому цинку, що мав фатальне завершення [109].

Отже, незважаючи на те, що монотерапія цинком видається ефективною та безпечною, необхідна певна обережність його застосування в пацієнтів, а також при асимптоматичному перебігу серед братів і сестер хворого на ХВ.

Багаторічні результати різних методів лікування 288 німецьких і австрійських хворих з ХВ показали, що в більшості пацієнтів лікування хелатуючими агентами або солями цинку було ефективним. Проте перевага надається хелатуючим агентам, щоб запобігти погіршенню стану печінки [111]. На противагу, в польському дослідженні 164 пацієнтів не було жодних відмінностей у виживанні серед пацієнтів, які розпочали терапію з сульфату цинку чи D-пеніциламіну [112]. Сучасні рекомендації вимагають, щоб усі пацієнти з симптомами ХВ отримували хелатуючі агенти (D-пеніциламін або тріентин) [1, 2]. Цинк може відігравати важливу роль в якості терапії першої лінії у неврологічних пацієнтів.

Амоній тетратіомолібдат. Амоній тетратіомолібдат (АМТ) є потужним агентом з видалення міді. АМТ формує комплекси з міддю, що, з одного боку, погіршують її абсорбцію в ШКТ, з другого, в крові виявляється мідь, яка недоступна для клітинного поглинання [113]. АМТ безпосередньо знижує доставку міді у металоензими [114]. В малих дозах АМТ видаляє мідь з металотіоніну, в більш високих дозах формує нерозчинний комплекс міді, який відкладається у печінці [115].

На сьогодні АМТ залишається препаратом експериментальної терапії та поки не є комерційно доступним. Клінічні дослідження щодо застосування цього препарату обмежені. В якості контролю первинної терапії вивчали зміни показника «вільної» міді в пацієнтів з неврологічними проявами ХВ на фоні 8 тижнів лікування АМТ [116]. За висновками, АМТ продемонстрував вагомий вплив щодо зменшення значень цього показника. У подвійному сліпому дослідженні АМТ значно краще контролював рівень «вільної» міді, ніж трієнтин. На трієнтині у 5 пацієнтів погіршились неврологічні симптоми, що було пов'язане зі значним стрибком рівня «вільної» міді. Дослідники вказували, що АМТ рідше провокував неврологічне погіршення [117, 118]. Серед потенційних побічних ефектів розглядають депресію кісткового мозку [119], гепатотоксичність [120] та надмірно активне видалення міді, що призводило до неврологічної дисфункції. Завдяки потужному ефекту видалення міді АМТ також має антиангіогенні ефекти [121].

Коментар робочої групи. На час підготовки даної АКН в Україні Амоній тетратіомолібдат не зареєстрований.

На сьогодні проходить остання стадія клінічних випробувань нового препарату для лікування ХВ - WTX101, який є сіллю тетратіомолібдата (ТТМ). ТТМ є новим хелатором з унікальним механізмом дії, який продемонстрував більш швидке та удосконалене керування видаленням міді в пацієнтів з ХВ. На відміну від інших хелаторів, які утворюють нестабільні комплекси з міддю та іншими металами (наприклад, залізом і цинком), які виводяться із сечею, ТТМ утворює стабільні комплекси вибірково з міді і білків. Ці комплекси виводяться з організму головним чином жовчю за рахунок відновлення природного маршруту екскреції міді, який є порушеним при ХВ. ТТМ знижує ризик тимчасового збільшення рівню «вільної» міді в пацієнтів на початку терапії. Покращений контроль міді є дуже важливим, оскільки перехідне збільшення «вільної» міді після початку терапії, як вважають, викликає додаткове пошкодження тканин, особливо ЦНС.

В клінічних випробуваннях ТТМ виявився безпечним та ефективно знижував рівень міді при прийомі один раз на добу. Очікується, що такий режим дозування поліпшить дотримання пацієнтом постійного прийому препарату та зменшить кількість випадків неефективного лікування. ТТМ вже протестований більш ніж у 500 пацієнтів з ХВ протягом 7 років (16).

Інше медикаментозне лікування. В якості додаткової терапії можуть відігравати роль антиоксиданти, в основному вітамін Е [122-123]. При ХВ було

виявлено низькими сироваткові та печінкові рівні вітаміну Е [124, 125, 126]. Коли вітамін Е був доданий у схему лікування, було зафіксовано деяке покращення симптомів, але жодних ретельних досліджень з цього приводу не проводилось. Тому припускають, що взаємозв'язку між дефіцитом антиоксиданту та клінічними симптомами немає [125].

Припускають деяку роль амітриптиліну в попередженні печінкової недостатності при ХВ, оскільки він зменшує індукований міддю апоптоз клітин печінки. В експерименті препарат збільшував виживання щурів з дефіцитом АТР7В [127]. Однак досліджень за участю людини немає.

Дослідження *in vitro* з застосування шаперонів³ 4-фенілбутирату та куркуміну показало часткове відновлення білкової експресії в більшості АТР7В-мутантів. Це може відкрити нові стратегії в лікуванні ХВ за рахунок безпосереднього підвищення білкової експресії мутантних АТР7В із залишковою активністю виведення міді. Крім того, куркумін є антиоксидантом, який ефективним взаємодіє з реактивним киснем [128] та може бути мідь-хелатуючим агентом [129]. Клінічні дослідження із застосування цього препарату у пацієнтів з ХВ ще не доступні.

Дієта. Як правило, слід уникати продуктів із дуже високою концентрацією міді (моллюсків, горіхів, шоколаду, грибів і м'ясних субпродуктів), принаймні, протягом першого року лікування. Раціони з дефіцитом міді можуть затримувати початок розвитку захворювання та контролювати прогресування захворювання, але дієтичне регулювання не рекомендується в якості єдиної терапії [130].

Для вегетаріанців рекомендується консультація дієтолога. Колодязна вода або вода, що постачається в будинок мідними трубами, мають бути перевірені на вміст міді, але в цілому, муніципальні системи водопостачання не повинні перевірятись. Бажано перевірити систему очищення води, якщо вміст міді у воді є високим. При водопостачанні мідними трубами важливо промити систему від застійної води перед використанням води для приготування їжі або споживання. Для зберігання та приготування їжі або напоїв не мають використовуватись мідні контейнери або посуд.

Коментар робочої групи. Мідь міститься у всіх харчових продуктах, тому повне виключення її надходження з їжею недосяжне. Рекомендується виключення продуктів, вміст міді в яких перевищує 0,5 мг/100 г, таких як гриби, ракоподібні, моллюски, горіхи, шоколад, печінка та інші субпродукти, особливо в початковій фазі терапії (добове споживання міді в цей період не повинно перевищувати 1 мг/добу). Вкрай обережно потрібно ставитися до полівітамінних препаратів, які містять мікроелементи, харчових добавок, засобів штучного харчування. До складу багатьох з них входить добова норма споживання міді дорослою людиною (2 мг/добу), що, за суттю, є токсичним для пацієнтів з ХВ.

³ Шаперон – білок, що сприяє формуванню інших білків

Є повідомлення про те, що у вегетаріанців спостерігаються більш пізній дебют захворювання та більш повільне прогресування. Однак, для контролю за хворобою тільки дотримання дієти недостатньо.

Трансплантація печінки (ТП). ТП часто є необхідною для пацієнтів з гострою печінковою недостатністю або декомпенсованим ЦП внаслідок ХВ [131]. ТП дозволяє відновити нормальну жовчну екскрецію міді, запобігаючи рецидиву захворювання та сприяє видаленню накопичень міді з організму людини.

За аналізом результатів ТП, які були виконані у 21 пацієнта з гострою печінковою недостатністю та 33 пацієнтів з декомпенсованим ЦП внаслідок ХВ в США та Європі [18], медіана виживання складала 2,5 роки з найдовшим часом виживання – 20 років. Виживання протягом першого року досягало 79%. За оцінкою ТП в іншому дослідженні, до якого увійшло 39 пацієнтів (16 дітей, 23 дорослих) в Університеті Пітсбурга [132], загальне виживання пацієнтів протягом року також становило 79%. Виживання було кращим в осіб з хронічним перебігом ХВ (90%), ніж у пацієнтів з гострою печінковою недостатністю (73%). Відмінні результати мали місце після ТП донора-родича, тобто коли донором був облігатний гетерозиготний носій [133, 134, 135].

З набуттям досвіту в питаннях ТП загальне виживання пацієнтів покращується; найдовше зафіксоване виживання становить 20 років. Окремі дослідження припускають, що неврологічні симптоми у пацієнтів з ХВ після ТП можуть також покращитись [134]. Однак є дані, що тяжкі неврологічні ускладнення зберігаються навіть після успішної ТП [136].

Коментар робочої групи. Наукові публікації останніх років підтверджують доцільність ТП з метою лікування ХВ. Визнано, що ТП показана близько 5% пацієнтів з ХВ, в яких захворювання проявилось вперше гострою печінковою недостатністю або з термінальною стадією захворювання печінки та важкою печінковою недостатністю. За сучасними оцінками, результати ТП для ХВ відмінні при використанні як трупних, так і живих донорів (17).

Досвід спостереження 121 випадку пацієнтів з ХВ, яким була проведена ТП між 1985 і 2009 рр., також мав відмінний довгостроковий результат. Показанням для ТП були фульмінантний/субфульмінантний гепатит (53%), декомпенсований ЦП (41%) та важке неврологічне захворювання (6%). Серед пацієнтів були 75 дорослих середнім віком 29 років та 46 дітей середнім віком 14 років. Виживання пацієнтів через 5, 10 і 15 років після ТП складало 87%. Погіршення виживання було пов'язане з чоловічою статтю, наявністю ниркової недостатності до проведення ТП та неврологічними показаннями до операції, проте жоден з цих факторів не виявився статистично значущим.

У пацієнтів, яким ТП була проведена за печінковими показаннями, прогноз був гіршим у разі фульмінантної/субфульмінантної форми печінкової недостатності та недостатньо ретельному відборі пацієнтів з предтрансплантаційною нирковою недостатністю (18).

Вагітність. Успішне лікування означає, що жінка з ХВ може завагітніти [137, 138]. Батьків необхідно повідомити, що вірогідність знаходження гомозигот серед дітей становить 0,5%; також є виправданим аналіз гаплотипу партнера. Статус міді у жінки повинен бути оптимізованим до вагітності. Хоча є деякі побоювання стосовно тератогенності D-пеніциламіну, ризик відміни лікування переважає ризик його продовження. Аналіз опублікованої серії випадків 161 вагітності у 83 жінок з ХВ (одна з них після успішного запліднення в пробірці), що лікувались D-пеніциламіном протягом вагітності, показали 122 народження дітей, з яких 119 були здоровими [139]. Високий рівень викиднів спостерігався тільки в дослідженнях з Індії [140].

Також це відноситься до лікування трієнтином [141] або цинком [138]. Рекомендації по зниженню дози хелаторів засновані на гіпотезах, а не клінічних даних. Найбільший ризик тератогенності для плода припадає на перший триместр; тому зниження D-пеніциламіну протягом першого триместру було рекомендовано при продовженні моніторингу низьких доз для всіх триместрів. Інші рекомендації передбачають зниження хелаторів до мінімальної дози, тобто 300-600 мг/добу в останньому триместрі, щоб уникнути недостатньої подачі міді для плоду або недостатнього загоєння ран після кесаревого розтину чи епізіотомії [137]. Грудне вигодовування при лікуванні хелаторами не рекомендується, хоча є дані, що діти, які перебували на грудному вигодовуванні у матерів, які приймали D-пеніциламін, не мали жодних порушень [142].

Хоча контрацепція є важливим розділом, деталізованих досліджень досі не проводилось. Естрогени можуть завадити біліарній екскреції міді. У здорових жінок, які приймають контрацептиви, рівень міді сироватки крові та міді в сечі зростає [143], іноді навіть виявляються мідні відкладення на рогівці [144]. Багато з внутрішньоматкових спіралей містять мідь. Таким чином, безпечно рекомендовані можуть бути тільки сперміциди, бар'єрні контрацептиви та прогестерон [145].

Коментар робочої групи. *ХВ не є протипоказанням для вагітності. Під час вагітності, а в подальшому і в період годування груддю негативний баланс міді крім дотримання дієти та медикаментозної терапії підтримується додатковим витрачанням міді на будівництво тканин плоду, а в подальшому на лактацію.*

Жінкам, які страждають на ХВ, необхідно пояснювати, що настання вагітності бажано тільки після нормалізації активності трансаміназ і переходу на підтримуючу терапію. Лікування не повинно припинятися під час вагітності, тому що ризик припинення лікування переважає ризик при його продовженні.

Для індивідуалізації та можливої корекції терапії під час вагітності необхідно регулярно (не рідше, ніж 1 раз в 3 міс.) контролювати лабораторні показники обміну міді (церулоплазмін, «вільна» мідь сироватки крові, базальна та стимульована D-пеніциламіном добова екскреція міді з сечею).

Пильну увагу потрібно приділити наявності варикозного розширення вен стравоходу. За необхідності, слід контролювати ступінь розширення під час вагітності в спеціалізованому закладі за участю досвідченого ендоскопіста. При значному ступені розширення вен стравоходу рекомендується їх лігування до вагітності з подальшим спостереженням, особливо на стику 2-3 триместрів.

Застосування D-пеніциламіну під час лактації не рекомендоване ні EASL, ні AASLD. Однак в літературі є досить повідомлень про прийом препарату під час лактації без негативного впливу на дитину. Тому всі рекомендації щодо лікування та моніторингу під час вагітності поширюються й на період годування груддю.

Прогноз. Нелікована ХВ призводить до смерті. Більшість пацієнтів помирають від декомпенсації функціонування печінки та ускладнень ЦП, решта – від ускладнень прогресуючих неврологічних уражень. З початком застосування в терапії хелаторів та ТП стало можливим тривале виживання цих пацієнтів.

Загалом, прогноз для виживання осіб, які страждають на ХВ, залежить від тяжкості печінкових і неврологічних порушень та дотримання режиму прийому медикаментів. Функція печінки нормалізується протягом 1-2 років лікування в більшості хворих без або з компенсованим ЦП в наявності та потім залишається стабільною без прогресування за умови постійного лікування.

Проте, медикаментозна терапія малоефективна серед пацієнтів з гострою печінковою недостатністю, яку було спровоковано ХВ. Це обумовлено тривалим періодом часу, який необхідний для видалення токсичного вмісту міді з організму. У зв'язку з цим, був розроблений прогностичний індекс [146] з подальшою модифікацією [147]. Результат, який перевищує 11, є завжди фатальним без ТП (табл. 6).

Пацієнти з наявними неврологічними симптомами живуть довше, якщо незначно виражені печінкові порушення. На жаль, неврологічні симптоми лише частково зворотні при лікуванні та можуть іноді погіршитися після початку лікування.

У пацієнтів після ортотопічної ТП виживання може бути дещо низьким в ранньому періоді, але в цілому вважається задовільним як для пацієнтів після пересадки печінки [148].

Таблиця 6. Прогностичний індекс при хворобі Вільсона [146] в модифікації Dhawan et al. [147]

	1*	2*	3*	4*
Білірубін сироватки крові (мкмоль/л)	100-150	151-200	201-300	>300
АСТ (од/л)	100-150	151-300	301-400	>400
МНІ	1,3-1,6	1,7-1,9	2,0-2,4	>2,4
Лейкоцити (10 ⁹ /л)	6,8-8,3	8,4-10,3	10,4-15,3	>15,3
Альбумін (г/л)	34-44	25-33	21-24	<21

Прим.: * Бали, верхня межа норми для АСТ становить 20 МО/мл (згідно з показниками Королівського коледжу). Результат ≥ 11 асоційований з високою ймовірністю смерті без трансплантації печінки.

КЛІНІЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ (2 частина)

- Початкове лікування симптоматичних пацієнтів з хворобою Вільсона має включати хелатуючий агент (D-пеніциламін чи трієнтин). Переносимість трієнтину може бути кращою

GRADE II-1, B, 1

AASLD Клас I, Рівень B

- У пацієнтів з неврологічними проявами в якості терапії першої лінії можуть застосовуватись препарати цинку

GRADE II-2, C, 2

AASLD Клас II, Рівень C

- Лікування пресимптоматичних пацієнтів або пацієнтів з неврологічним захворюванням, які отримують підтримуючу терапію, може бути завершене хелатуючим агентом або препаратом цинку

GRADE II-1, B, 1

AASLD Клас I, Рівень B

- Лікування проводиться довічно та не повинне припинятись, за винятком випадку, коли виконана трансплантація печінки

GRADE II-1, B, 1

AASLD Клас I, Рівень B

- У разі застосування препаратів цинку потрібний ретельний моніторинг рівня трансаміназ, а при їх підвищенні препарати цинку потрібно замінити на хелатуючі агенти

GRADE C1

AASLD Клас I, Рівень B

- Пацієнтам слід уникати вживання їжі та води з високою концентрацією міді, особливо впродовж першого року лікування

GRADE II-3, B, 2

AASLD Клас I, Рівень C

- Пацієнтам з гострою печінковою недостатністю, яка наступила внаслідок ХВ, повинна бути проведена трансплантація печінки, коли кількість балів за модифікованою шкалою Королівського коледжу становить 11 чи більше

GRADE II-2, B, 1

AASLD Клас I, Рівень B [41]

- У пацієнтів з декомпенсованим ЦП, які не відповідають на терапію хелатуючими агентами, повинна розглядатись можливість термінової трансплантації печінки

GRADE II-2, B, 1

AASLD Клас I, Рівень B

- Лікування хвороби Вільсона повинне продовжуватись під час вагітності, проте рекомендується знизити дозу D-пеніциламіну та трієнтину

GRADE II-3, B, 1

AASLD Клас I, Рівень C

- Рутинний моніторинг рівня міді сироватки крові та церулоплазміну, печінкових ферментів, міжнародного нормалізованого відношення, функціональних проб, загального аналізу крові та аналізу сечі, а також фізикальне обстеження та дослідження неврологічного статусу повинні проводитись регулярно, щонайменше два рази на рік

GRADE II-2, B, 1**AASLD Клас I, Рівень C**

- Принаймні один раз на рік потрібно вимірювати 24-годинну екскрецію міді з сечею під час прийому медикаментів та через 2 дні після перерви в лікуванні. Ще одним корисним показником для контролю терапії може бути визначення «вільної» міді сироватки крові

GRADE II-3, B, 1**AASLD Клас I, Рівень C**

ПЕРЕЛІК ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ, ВИКОРИСТАНИХ ПІД ЧАС АДАПТАЦІЇ КЛІНІЧНОЇ НАСТАНОВИ

Посилання в тексті:

- [1] EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease //Journal of Hepatology. - 2012, Vol. 56. - P. 671–685.
- [2] Roberts EA, Schilsky ML Diagnosis and Treatment of Wilson Disease: An Update (AASLD Practice guidelines) // Hepatology, 2008 Vol. 47, No. 6, June 2008 P. 2089-2111.
- [3] Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2008;336:924–926.
- [4] Methodology Manual for ACC/AHA Guideline Writing Committees (April 2006). Available at: http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier_3039683. Accessed July 2007.
- [5] Shiffman R.N., Shekelle P., Overhage J.M., Slutsky J., Grimshaw J., Deshpande A.M. Standardized reporting of clinical practice guidelines: a proposal from the Conference on Guideline Standardization //Ann. Intern. Med. - 2003;139 - P.493-498.
- [6] Lutsenko S, Petris MJ. Function and regulation of the mammalian coppertransporting ATPases: insights from biochemical and cell biological approaches. J Membr Biol 2003;191:1–12.
- [7] Ferenci P, Czlonkowska A, Merle U, Szalay F, Gromadzka G, Yurdaydin C, et al. Late onset Wilson disease. Gastroenterology 2007;132: 1294–1298.
- [8] Bachmann H, Lüssner J, Kühn HJ, Siegemund R. Occurrence, genetics and epidemiology of Wilson's disease in East Germany. In: Czlonkowska A, van der Hamer CJA, editors. Proc. 5th. Intern. Symposium on Wilson's disease. Technical Univ. Delft 1991. p. 121–128.
- [9] Reilly M, Daly L, Hutchinson M. An epidemiological study of Wilson's disease in the Republic of Ireland. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1993;56:298–300.
- [10] . Wilson DC, Phillips MJ, Cox DW, Roberts EA. Severe hepatic Wilson's disease in preschool-aged children. J Pediatr 2000;137:719–722.
- [11] Ala A, Borjigin J, Rochwarger A, Schilsky M. Wilson disease in septuagenarian siblings: raising the bar for diagnosis. Hepatology 2005;41:668–670.
- [12] Czlonkowska A, Rodo M, Gromadzka G. Late onset Wilson's disease: therapeutic implications. Mov Disord 2008;23:897–899.
- [13] Gow PJ, Smallwood RA, Angus PW, Smith AL, Wall AJ, Sewell RB. Diagnosis of Wilson's disease: an experience over three decades. Gut 2000;46: 415–419.
- [14] Sanchez-Albisua I, Garde T, Hierro L, Camarena C, Frauca E, de la Vega A, et al. A high index of suspicion: the key to an early diagnosis of Wilson's disease in childhood. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1999;28:186–190.
- [15] Cairns JE, Williams HP, Walshe JM. “Sunflower cataract” in Wilson's disease. Br Med J 1969;3:95–96.
- [16] Walshe JM. Wilson's disease presenting with features of hepatic dysfunction: a clinical analysis of eighty-seven patients. Q J Med 1989;70:253–263.
- [17] Stremmel W, Meyerrose KW, Niederau C, Hefter H, Kreuzpaintner G, Strohmeyer G. Wilson's disease: clinical presentation, treatment, and survival. Ann Intern Med 1991;115:720–726.
- [18] Schilsky ML, Scheinberg IH, Sternlieb I. Liver transplantation for Wilson's disease: indications and outcome. Hepatology 1994;19:583–587.
- [19] Scott J, Gollan JL, Samourian S, Sherlock S. Wilson's disease, presenting as chronic active hepatitis. Gastroenterology 1978;74:645–651.
- [20] 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.
- [21] Walshe JM, Dixon AK. Dangers of non-compliance in Wilson's disease. Lancet 1986;12:845–847.
- [22] Eisenbach C, Sieg O, Stremmel W, Encke J, Merle U. Diagnostic criteria for acute liver failure due to Wilson disease. World J Gastroenterol 2007;13:1711–1714.

- [23] Walshe JM. The liver in Wilson's disease. In: Schiff L, Schiff ER, editors. *Diseases of the Liver*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott; 1987. p. 1037–1050.
- [24] Ferenci P. Diagnosis and current therapy of Wilson's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:157–165.
- [25] Walshe JM. The liver in Wilson's disease. In: Schiff L, Schiff ER, editors. *Diseases of the Liver*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott; 1987. p. 1037–1050.
- [26] Saito T. Presenting symptoms and natural history of Wilson disease. *Eur J Pediatr* 1987;146:261–265.
- [27] Czlonkowska A, Gromadzka G, Buttner J, Chabik G. Clinical features of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count syndrome in undiagnosed Wilson disease: report of two cases. *Arch Gynecol Obstet* 2009;281:129–134.
- [28] Czlonkowska A. A study of haemolysis in Wilson's disease. *J Neurol Sci* 1972;16:303–314.
- [29] Brewer GJ. Neurologically presenting Wilson's Disease. *CNS Drugs* 2005;19:185–192.
- [30] LeWitt PA, Czlonkowska A. Wilson's disease. In: Lisak RP, Truong DD, Carroll WM, Bhidayasiri R, editors. *International neurology, a clinical approach*. Oxford UK: Wiley-Blackwell; 2009. p. 644–647.
- [31] Svetel M, Potrebic A, Pekmezovic T, Tomic A, Kresojevic N, Jesic R, et al. Neuropsychiatric aspects of treated Wilson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2009;15:772–775.
- [32] Seniwy J, Mroziak B, Czlonkowska A, Jeć dryka-Goral A. Self-rated emotional functioning of patients with neurological or asymptomatic form of Wilson's disease. *Clin Neuropsychol* 2004;17:367–373.
- [33] Seniwy J, Bałk T, Gajda J, Poniatońska R, Czlonkowska A. Cognitive functioning in neurologically symptomatic and asymptomatic forms of Wilson's disease. *Mov Disord* 2002;17:1077–1108.
- [34] Merle U, Schaefer M, Ferenci P, Stremmel W. Clinical Presentation, diagnosis and long-term outcome of Wilson disease – a cohort study. *Gut* 2007;56:115–120.
- [35] Ferenci P, Steindl-Munda P, Vogel W, Jessner W, Gschwantler M, Stauber R, et al. Diagnostic value of quantitative hepatic copper determination in patients with Wilson disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:811–818.
- [36] Azizi E, Eshel G, Aladjem M. Hypercalciuria and nephrolithiasis as a presenting sign in Wilson disease. *Eur J Pediatr* 1989;148:548–549.
- [37] Nakada SY, Brown MR, Rabinowitz R. Wilson's disease presenting as symptomatic urolithiasis: a case report and review of the literature. *J Urol* 1994;152:978–979.
- [38] Factor SM, Cho S, Sternlieb I, Scheinberg IH, Goldfischer S. The cardiomyopathy of Wilson's disease. Myocardial alterations in nine cases. *Virchows Arch [Pathol Anat]* 1982;397:301–311.
- [39] Chu CC, Huang CC, Chu NS. Recurrent hypokalemic muscle weakness as an initial manifestation of Wilson's disease. *Nephron* 1996;73:477–479.
- [40] Golding DN, Walshe JM. Arthropathy of Wilson's disease. Study of clinical and radiological features in 32 patients. *Ann Rheum Dis* 1977;36:99–111.
- [41] Carpenter TO, Carnes Jr DL, Anast CS. Hypoparathyroidism in Wilson's disease. *N Engl J Med* 1983;309:873–877.
- [42] Weizman Z, Picard E, Barki Y, Moses S. Wilson's disease associated with pancreatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1988;7:931–933.
- [43] Tarnacka B, Rodo M, Cichy S, Czlonkowska A. Procreation ability in Wilson's disease. *Acta Neurol Scand* 2000;101:395–398.
- [44] 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.
- [45] Nicastro E, Ranucci G, Vajro P, Vegnente A, Iorio R. Re-evaluation of the diagnostic criteria for Wilson disease in children with mild liver disease. *Hepatology* 2010;52:1948–1956.
- [46] Gromadzka G, Chabik G, Mendel T, Wierzychowska A, Rudnicka M, Czlonkowska A. Middle-aged heterozygous carriers of Wilson's disease do not present with significant phenotypic deviations related to copper metabolism. *J Genet* 2010;89:463–467.

- [47] Harris ZL, Klomp LW, Gitlin JD. Aceruloplasminemia: an inherited neurodegenerative disease with impairment of iron homeostasis. *Am J Clin Nutr* 1998;67:S972–S977.
- [48] Perman JA, Werlin SL, Grand RJ, Watkins JB. Laboratory measures of copper metabolism in the differentiation of chronic active hepatitis and Wilson disease in children. *J Pediatr* 1979;94:564–568.
- [49] Steindl P, Ferenci P, Dienes HP, Grimm G, Pabinger I, Madl CH, et al. Wilson's disease in patients presenting with liver disease: a diagnostic challenge. *Gastroenterology* 1997;113:212–218.
- [50] Korman JD, Volenberg I, Balko J, Webster J, Schiodt FV, Squires Jr RH, et al. Screening for Wilson disease in acute liver failure: a comparison of currently available diagnostic tests. *Hepatology* 2008;48:1167–1174.
- [51] Gross Jr JB, Ludwig J, Wiesner RH, McCall JT, LaRusso NF. Abnormalities in tests of copper metabolism in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1985;89:272–278.
- [52] Danks DM. Disorders of copper transport. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic basis of inherited disease*. New York: McGraw-Hill; 1995. p. 4125–4158.
- [53] Roberts EA, Cox DW. Wilson disease. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1998;12:237–256.
- [54] Giacchino R, Marazzi MG, Barabino A, Fasce L, Ciravegna B, Famularo L, et al. Syndromic variability of Wilson's disease in children. Clinical study of 44 cases. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1997;29:155–161.
- [55] Tu JB, Blackwell RQ. Studies on levels of penicillamine-induced cupriuresis in heterozygotes of Wilson's disease. *Metabolism* 1967;16:507–513.
- [56] Frommer DJ. Urinary copper excretion and hepatic copper concentrations in liver disease. *Digestion* 1981;21:169–178.
- [57] Martins da Costa C, Baldwin D, Portmann B, Lolin Y, Mowat AP, Mieli-Vergani G. Value of urinary copper excretion after penicillamine challenge in the diagnosis of Wilson's disease. *Hepatology* 1992;15:609–615.
- [58] Muller T, Koppikar S, Taylor RM, Carragher F, Schlenck B, Heinz-Erian P, et al. Re-evaluation of the penicillamine challenge test in the diagnosis of Wilson's disease in children. *J Hepatol* 2007;47:270–276.
- [59] Ludwig J, Moyer TP, Rakela J. The liver biopsy diagnosis of Wilson's disease. *Methods in pathology*. *Am J Clin Pathol* 1994;102:443–446.
- [60] Song YM, Chen MD. A single determination of liver copper concentration may misdiagnose Wilson's disease. *Clin Biochem* 2000;33: 589–590.
- [61] Tanner MS. Indian childhood cirrhosis and Tyrolean childhood cirrhosis. Disorders of a copper transport gene? *Adv Exp Med Biol* 1999;448: 127–137.
- [62] Strohmeyer FW, Ishak KG. Histology of the liver in Wilson's disease: a study of 34 cases. *Am J Clin Pathol* 1980;73:12–24.
- [63] Strand S, Hofmann WJ, Grambihler A, Hug H, Volkmann M, Otto G, et al. Hepatic failure and liver cell damage in acute Wilson's disease involve CD95 (APO-1/Fas) mediated apoptosis. *Nat Med* 1998;4:588–593.
- [64] Goldfischer S, Sternlieb I. Changes in the distribution of hepatic copper in relation to the progression of Wilson's disease (hepatolenticular degeneration). *Am J Pathol* 1968;53:883–901.
- [65] Sternlieb I. Mitochondrial and fatty changes in hepatocytes of patients with Wilson's disease. *Gastroenterology* 1968;55:354–367.
- [66] Leinweber B, Moller JC, Scherag A, Reuner U, Gunther P, Lang CJG, et al. Evaluation of the Unified Wilson's Disease Rating Scale (UWDRS) in German patients with treated Wilson's disease. *Mov Disord* 2008;23:54–62.
- [67] Czlonkowska A, Tarnacka B, Moller JC, Leinweber B, Bandmann O, Woimant F, et al. Unified Wilson's Disease Rating Scale – a proposal for the neurological scoring of Wilson's disease patients. *Neurol Neurochir Pol* 2007;41:1–12.
- [68] van Wassenae-van Hall HN, van den Heuvel AG, Algra A, Hoogenraad TU, Mali WP. Wilson disease: findings at MR imaging and CT of the brain with clinical correlation. *Radiology* 1996;198:531–536.

- [69] Tarnacka B, Szeszkowski W, Gołębiowski M, Czlonkowska A. MR Spectroscopy in monitoring the treatment of Wilson's disease patients. *Mov Disord* 2008;23:1560–1566.
- [70] Jacobs DA, Markowitz CE, Liebeskind DS, Galetta SL. The “double panda sign” in Wilson's disease. *Neurology* 2003;61:969.
- [71] Piga M, Murru A, Satta L, Serra A, Sias A, Loi G, et al. SPECT in the diagnosis of early neurological involvement in Wilson's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:716–724.
- [72] Walter U, Krylikowski K, Tarnacka B, Benecke R, Czlonkowska A, Dressler D. Sonographic detection of basal ganglia lesions in asymptomatic and symptomatic Wilson disease. *Neurology* 2005;64:1726–1732.
- [73] Walter U. Transcranial sonography in brain disorders with trace metal accumulation. *Int Rev Neurobiol* 2010;90:166–178.
- [74] Ferenci P. Wilson's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:726–733.
- [75] Ferenci P. Regional distribution of mutations of the ATP7B gene in patients with Wilson disease – impact on genetic testing. *Hum Genet* 2006;120:151–159.
- [76] Loudianos G, Dessi V, Lovicu M, Angius A, Figus AL, Lilliu F, et al. Molecular characterization of Wilson disease in the Sardinian population – evidence of a founder effect. *Hum Mutat* 1999;14:294–303.
- [77] Loudianos G, Dessi V, Lovicu M, Angius A, Altuntas B, Giacchino R, et al. Mutation analysis in patients of Mediterranean descent with Wilson disease: identification of 19 novel mutations. *J Med Genet* 1999;36:833–836.
- [78] Kim EK, Yoo OJ, Song KY, Yoo HW, Choi SY, Cho SW, et al. Identification of three novel mutations and a high frequency of the Arg778 Leu mutation in Korean patients with Wilson disease. *Hum Mutat* 1998;11:275–278.
- [79] Nanji MS, Nguyen VT, Kawasoe JH, Inui K, Endo F, Nakajima T, et al. Haplotype and mutation analysis in Japanese patients with Wilson disease. *Am J Hum Genet* 1997;60:1423–1429.
- [80] Shimizu N, Nakazono H, Takeshita Y, Ikeda C, Fujii H, Watanabe A, et al. Molecular analysis and diagnosis in Japanese patients with Wilson's disease. *Pediatr Int* 1999;41:409–413.
- [81] Wiggelinkhuizen M, Tilanus ME, Bollen CW, Houwen RH. Systematic review: clinical efficacy of chelator agents and zinc in the initial treatment of Wilson disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:947–958.
- [82] Scheinberg IH, Sternlieb I, Schilsky M, Stockert RJ. Penicillamine may detoxify copper in Wilson's disease. *Lancet* 1987;2:95.
- [83] Brewer GJ, Yuzbasiyan-Gurkan V, Lee DY, Appelman H. Treatment of Wilson's disease with zinc. VI: initial treatment studies. *J Lab Clin Med* 1989;114:633–638.
- [84] Perrett D. The metabolism and pharmacology of D-penicillamine in man. *J Rheumatol Suppl* 1981;7:41–50.
- [85] Kukovetz WR, Beubler E, Kreuzig F, Moritz AJ, Nimberger G, Werner-Breitnecker L. Bioavailability and pharmacokinetics of D-penicillamine. *J Rheumatol* 1983;10:90–94.
- [86] Walshe JM. Copper chelation in patients with Wilson's disease. A comparison of penicillamine and triethylene tetramine dihydrochloride. *Q J Med* 1973;42:441–452.
- [87] Czlonkowska A, Gajda J, Rodo M. Effects of long-term treatment in Wilson's disease with D-penicillamine and zinc sulphate. *J Neurol* 1996;243:269–273.
- [88] Brewer GJ, Terry CA, Aisen AM, Hill GM. Worsening of neurologic syndrome in patients with Wilson's disease with initial penicillamine therapy. *Arch Neurol* 1987;44:490–493.
- [89] Medici V, Trevisan CP, D'Inca R, Barollo M, Zancan L, Fagioli S, et al. Diagnosis and management of Wilson's disease: results of a single center experience. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:936–941.
- [90] Siegel RC. Collagen cross-linking effect of D-penicillamine on crosslinking in vitro. *J Biol Chem* 1977;252:254–259.
- [91] Lipsky PE, Ziff M. The effect of D-penicillamine on mitogen-induced human lymphocyte proliferation: synergistic inhibition by D-penicillamine and copper salts. *J Immunol* 1978;120:1006–1013.

- [92] Czlonkowska A. The influence of prolonged treatment with D-penicillamine on the immune response in Wilson's disease. *Eur J Clin Pharmacol* 1977;12:265–271.
- [93] Becuwe C, Dalle S, Ronger-Savle S, Skowron F, Balme B, Kanitakis J, et al. Elastosis perforans serpiginosa associated with pseudo-pseudoxanthoma elasticum during treatment of Wilson's disease with penicillamine. *Dermatology* 2005;210:60–63.
- [94] Czlonkowska A. Myasthenia syndrome during penicillamine treatment. *Brit Med J* 1975;2:726–727.
- [95] Shiono Y, Wakusawa S, Hayashi H, Takikawa T, Yano M, Okada T, et al. Iron accumulation in the liver of male patients with Wilson disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96:3147–3151.
- [96] Walshe JM. Treatment of Wilson's disease with trientine (triethylene tetramine) dihydrochloride. *Lancet* 1982;1:643–647.
- [97] Sarkar B, Sass-Kortsak A, Clarke R, Laurie SH, Wei P. A comparative study of in vitro and in vivo interaction of D-penicillamine and triethylenetetramine with copper. *Proc R Soc Med* 1977;70:13–18.
- [98] Walshe JM. The management of Wilson's disease with triethylene tetramine 2HC1 (Trien 2HC1). *Prog Clin Biol Res* 1979;34:271–280.
- [99] Scheinberg IH, Jaffe ME, Sternlieb I. The use of trientine in preventing the effects of interrupting penicillamine therapy in Wilson's disease. *N Engl J Med* 1987;317:209–213.
- [100] Saito H, Watanabe K, Sahara M, Mochizuki R, Edo K, Ohyama Y. Triethylenetetramine (trien) therapy for Wilson's disease. *Tohoku J Exp Med* 1991;164:29–35.
- [101] Santos Silva EE, Sarles J, Buts JP, Sokal EM. Successful medical treatment of severely decompensated Wilson disease. *J Pediatr* 1996;128:285–287.
- [102] Hoogenraad TU, Koevoet R, de Ruyter Korver EG. Oral zinc sulphate as longterm treatment in Wilson's disease (hepatolenticular degeneration). *Eur Neurol* 1979;18:205–211.
- [103] Brewer GJ, Hill GM, Prasad AS, Cossack ZT, Rabbani P. Oral zinc therapy for Wilson's disease. *Ann Intern Med* 1983;99:314–319.
- [104] Hoogenraad TU. Zinc treatment of Wilson's disease. *J Lab Clin Med* 1998;132:240–241.
- [105] Cousins RJ. Absorption, transport and hepatic metabolism of copper and zinc: special reference to metallothionein and ceruloplasmin. *Physiol Rev* 1985;65:238–309.
- [106] Schilsky M, Blank RR, Czaja MJ, Scheinberg IH, Stockert RJ, Sternlieb I. Hepatocellular copper toxicity and its attenuation by zinc. *J Clin Invest* 1989;84:1562–1568.
- [107] Pecoud A, Dozel F, Schelling JL. The effect of foodstuffs on the absorption of zinc sulfate. *Clin Pharmacol Ther* 1975;17:469–474.
- [108] Ferenci P. Zinc treatment of Wilson's disease. In: Kruse-Jarres JD, Schulmerich J, editors. *Zinc and diseases of the digestive tract*. Lancaster: Kluwer Academic Publishers;1997. p. 117–124.
- [109] Walshe JM, Munro NA. Zinc-induced deterioration in Wilson's disease aborted by treatment with penicillamine, dimercaprol, and a novel zero copper diet. *Arch Neurol* 1995;52:10–11.
- [110] Linn FH, Houwen RH, van Hattum J, van der Kleij S, van Erpecum KJ. Longterm exclusive zinc monotherapy in symptomatic Wilson disease: experience in 17 patients. *Hepatology* 2009;50:1442–1452.
- [111] Weiss KH, Gotthardt D, Klemm D, Merle U, Ferenci-Foerster D, Schaefer M, et al. Zinc monotherapy is not as effective as chelating agents in treatment of Wilson disease. *Gastroenterology* 2011;140:1189–1198.
- [112] Czlonkowska A, Tarnacka B, Litwin T, Gajda J, Rodo M. Wilson's disease – cause of mortality in 164 patients during 1992–2003 observation period. *JNeurol* 2005;252:698–703.
- [113] Brewer GJ, Dick RD, Johnson V, Wang Y, Yuzbasiyan-Gurkan V, Kluin K, et al. Treatment of Wilson's disease with ammonium tetrathiomolybdate: I. Initial therapy in 17 neurologically affected patients. *Arch Neurol* 1994;51:545–554.
- [114] Alvarez HM, Xue Y, Robinson CD, Canalizo-Hernández MA, Marvin RG, Kelly RA, et al. Tetrathiomolybdate inhibits copper trafficking proteins through metal cluster formation. *Science* 2010;327:331–334.

- [115] Ogra Y, Suzuki KT. Targeting of tetrathiomolybdate on the copper accumulating in the liver of LEC rats. *J Inorg Biochem* 1998;70:49–55.
- [116] Brewer GJ, Askari F, Dick RB, Sitterly J, Fink JK, Carlson M, et al. Treatment of Wilson's disease with tetrathiomolybdate: V. Control of free copper by tetrathiomolybdate and a comparison with trientine. *Transl Res* 2009;154:70–77.
- [117] Brewer GJ, Hedera P, Kluin KJ, Carlson M, Askari F, Dick RB, et al. Treatment of Wilson disease with ammonium tetrathiomolybdate. III: initial therapy in a total of 55 neurologically affected patients and follow-up with zinc therapy. *Arch Neurol* 2003;60:379–385.
- [118] Brewer GJ, Askari F, Lorincz MT, Carlson M, Schilsky M, Kluin KJ, et al. Treatment of Wilson disease with ammonium tetrathiomolybdate. IV: comparison of tetrathiomolybdate and trientine in a double-blind study of treatment of the neurologic presentation of Wilson disease. *Arch Neurol* 2006;63:521–527.
- [119] Karunajeewa H, Wall A, Metz J, Grigg A. Cytopenias secondary to copper depletion complicating ammonium tetrathiomolybdate therapy for Wilson's disease. *Aust NZ J Med* 1998;28:215–216.
- [120] Medici V, Trevisan CP, Bigotto MA, D'Inca R, Martines D, Dal Pont E, et al. Adverse reaction after tetrathiomolybdate treatment for Wilson's disease: a case report. *Mov Disord* 2006;21:2030–2032.
- [121] Pan Q, Kleer CG, van Golen KL, Irani J, Bottema KM, Bias C, et al. Copper deficiency induced by tetrathiomolybdate suppresses tumor growth and angiogenesis. *Cancer Res* 2002;62:4854–4859.
- [122] Fryer MJ. Potential of vitamin E as an antioxidant adjunct in Wilson's disease. *Med Hypotheses* 2009;73:1029–1030.
- [123] Shen L, Ji HF. Adjunctive vitamin E treatment in Wilson disease, suggestions for future trials. *Hepatology* 2010;51:1864.
- [124] von Herbay A, de Groot H, Hegi U, Stremmel W, Strohmeyer G, Sies H. Low vitamin E content in plasma of patients with alcoholic liver disease, hemochromatosis and Wilson's disease. *J Hepatol* 1994;20:41–46.
- [125] Sinha S, Christopher R, Arunodaya GR, Prashanth LK, Gopinath G, Swamy HS, et al. Is low serum tocopherol in Wilson's disease a significant symptom? *J Neurol Sci* 2005;228:121–123.
- [126] Sokol RJ, Twedt D, McKim Jr JM, Devereaux MW, Karrer FM, Kam I, et al. Oxidant injury to hepatic mitochondria in patients with Wilson's disease and Bedlington terriers with copper toxicosis. *Gastroenterology* 1994;107:1788–1798.
- [127] Lang PA, Schenck M, Nicolay JP, Becker JU, Kempe DS, Lupescu A, et al. Liver cell death and anemia in Wilson disease involve acid sphingomyelinase and ceramide. *Nature Med* 2007;13:164–170.
- [128] Sreejayan, Rao MN. Nitric oxide scavenging by curcuminoids. *J Pharm Pharmacol* 1997;49:105–107.
- [129] Barik A, Mishra B, Shen L, Mohan H, Kadam RM, Dutta S, et al. Evaluation of a new copper(II)-curcumin complex as superoxide dismutase mimic and its free radical reactions. *Free Radic Biol Med* 2005;39:811–822.
- [130] Brewer GJ, Yuzbasiyan-Gurkan V, Dick R, Wang Y, Johnson V. Does a vegetarian diet control Wilson's disease? *J Am Coll Nutr* 1993;12:527–530.
- [131] Khanna A, Jain A, Egtesad B, Rakela J. Liver transplantation for metabolic liver diseases. *Surg Clin North Am* 1999;79:153–162.
- [132] Bellary S, Hassanein T, Van Thiel DH. Liver transplantation for Wilson's disease. *J Hepatol* 1995;23:373–381.
- [133] Yoshitoshi EY, Takada Y, Oike F, Sakamoto S, Ogawa K, Kanazawa H, et al. Long-term outcomes for 32 cases of Wilson's disease after living-donor liver transplantation. *Transplantation* 2009;87:261–267.
- [134] Schumacher G, Platz KP, Mueller AR, Neuhaus R, Luck W, Langrehr JM, et al. Liver transplantation in neurologic Wilson's disease. *Transplant Proc* 2001;33:1518–1519.

- [135] Cheng F, Li GQ, Zhang F, Li XC, Sun BC, Kong LB, et al. Outcomes of living-related liver transplantation for Wilson's disease: a single-center experience in China. *Transplantation* 2009;87:751–757.
- [136] Litwin T, Gromadzka G, Czlonkowska A. Neurological presentation of Wilson's disease in a patient after liver transplantation. *Mov Disord* 2008;23:743–746.
- [137] Scheinberg IH, Sternlieb I. Pregnancy in penicillamine-treated patients with Wilson's disease. *N Engl J Med* 1975;293:1300–1302.
- [138] Brewer GJ, Johnson VD, Dick RD, Hedera P, Fink JK, Kluin KJ. Treatment of Wilson's disease with zinc XVII: treatment during pregnancy. *Hepatology* 2000;31:364–370.
- [139] Ferenci P. Wilson's Disease. In: Bacon B, Or Grady JG, DiBisceglie A, Lake JR, editors. *Comprehensive clinical hepatology*. [Chapter 24]. Maryland Heights, Miss. USA: Elsevier Mosby; 2005. p. 351–367.
- [140] Sinha S, Taly AB, Prashanth LK, Arunodaya GR, Swamy HS. Successful pregnancies and abortions in symptomatic and asymptomatic Wilson's disease. *J Neurol Sci* 2004;217:37–40.
- [141] Walshe JM. The management of pregnancy in Wilson's disease treated with trientine. *Q J Med* 1986;58:81–87.
- [142] Messner U, Gьnter HH, Niesert S. Wilson disease and pregnancy. Review of the literature and case report. *Z Geburtshilfe Neonatol* 1998;202:77–79.
- [143] Rubinfeld Y, Maor Y, Simon D, Modai D. A progressive rise in serum copper levels in women taking oral contraceptives: a potential hazard? *Fertil Steril* 1979;32:599–601.
- [144] Garmizo G, Frauens BJ. Corneal copper deposition secondary to oral contraceptives. *Optom Vis Sci* 2008;85:E802–E807.
- [145] Haimov-Kochman R, Ackerman Z, Anteby EY. The contraceptive choice for a Wilson's disease patient with chronic liver disease. *Contraception* 1997;56:241–244.
- [146] Nazer H, Ede RJ, Mowat AP, Williams R. Wilson's disease: clinical presentation and use of prognostic index. *Gut* 1986;27:1377–1381.
- [147] Dhawan A, Taylor RM, Cheeseman P, De Silva P, Katsiyiannakis L, Mieli-Vergani G. Wilson's disease in children: 37-year experience and revised King's score for liver transplantation. *Liver Transplant* 2005;11:441–448.
- [148] Arnon R, Annunziato R, Schilsky M, Miloh T, Willis, Sturdevant M, et al. Liver transplantation for children with Wilson disease: comparison of outcomes between children and adults. *Clin Transplant* 2011;25: E52–E60.

Посилання в коментарях:

- (1) Клинические разборы: Внутренние болезни / Под ред. Н.А. Мухина. – М.: Литтерра, 2005. – 608 с. – (Серия «Клинические разборы»).
- (2) Idrissi ML, Babakhoya A, Khabbache K, Souilmi F, Benmiloud S, Abourrazak S, et al. Wilson's disease in the child: apropos of 20 cases. *Pan Afr Med J*. 2013;14:6-10.
- (3) Игнатова Т.М. Ранняя диагностика болезни Вильсона-Коновалова: радикальное улучшение прогноза. *Врач* 2004; 12: 36–39.
- (4) Ferenci P, Litwin T, Seniow J, Czlonkowska A. Encephalopathy in Wilson disease: copper toxicity or liver failure? *J Clin Exp Hepatol*. 2015 Mar;5(Suppl 1):S88-95.
- (5) Zimbrea PC, Schilsky ML. Psychiatric aspects of Wilson disease: a review. *Gen Hosp Psychiatry*. 2014 Jan-Feb;36(1):53-62.
- (6) Иванова-Смоленская И.А. Болезнь Вильсона-Коновалова. *Нервы* 2006; 4:12–17.
- (7) Weiss KH, Van de Moortele M, Gotthardt DN, Pfeiffenberger J, Seeßle J, Ullrich E, et al. Bone demineralisation in a large cohort of Wilson disease patients *J Inherit Metab Dis* January 2015 DOI 10.1007/s10545-015-9815
- (8) Mahjoub F, Fereiduni R, Jahanzad I, Farahmand F, Monajemzadeh M, Najafi M. Atomic Absorption Spectrometry in Wilson's Disease and Its Comparison with Other Laboratory Tests and Paraclinical Findings. *Iran J Pediatr*. 2012 Mar; 22(1): 52–56.
- (9) Niederau C. Wilson's Disease. *Hepatology A Clinical Textbook* 2015;6: 530-47.

- (10) Litwin T, Gromadzka G, Szpak GM, Jabłonka-Salach K, Bulska E, Członkowska A. Brain metal accumulation in Wilson's disease. *J Neurol Sci.* 2013 Jun 15;329(1-2):55-8
- (11) Das SK, Ray K Wilson's disease: an update *Nature Clinical Practice Neurology* 2006. 2, 482-493
- (12) Wu F, Wang J, Pu C Wilson's disease: a comprehensive review of the molecular mechanisms *Int J Mol Sci.* 2015 Mar 20;16(3):6419-31.
- (13) Litwin T, Członkowska A. Wilson's disease - factors affecting clinical presentation. *Neurol Neurochir Pol.* 2013 Mar-Apr;47(2):161-9.
- (14) Hahn SH Population screening for Wilson's disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2014 May;1315:64-9.
- (15) Németh D. Next-generation sequencing for the diagnosis of Wilson's disease. *EASL* Apr 23, 2015; 9617.1
- (16) <http://www.wilsontherapeutics.com/contact-us>
- (17) Schilsky ML. Liver transplantation for Wilson's disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2014 May;1315:45-9.
- (18) Duclos-Vallée J-C, Samuel D, Jacquemin E, Long term results of liver transplantation for Wilson's disease: Experience in France *J Hepatol.* 2014 Mar;60(3):579-89.

Статті з описом клінічних випадків хвороби Вільсона:

1. Вахлова И.В., Сафронова Л.Е., Овчинникова С.В., Новожилова Е.П. Болезнь Вильсона у детей. Сложный для диагностики клинический случай *Уральский медицинский журнал*, 2013.-N 6.-С.68-70
2. Волошин О.І., Присяжнюк В.П., Кондревич М.І. Захворювання Вільсона — Коновалова: сучасний погляд на проблему та власний досвід *Сучасна гастроентерологія*. – 2014. - №3. – С. 32-36
3. Голубева В.В., Мазурчик Н.В., Гарабова Н.И., Ноздрюхина Н.В., Струценко А.А. Два случая болезни Вильсона-Коновалова *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*, 2013.- N 3.-С.41-46.
4. Долгина Е.Н., Потапов А.С., Щербакова М.Ю., Гуревич О.Е, Ярошевская О.И., Строкова Т.В., Оксамитная Л.Н., Пронина Л.А. Болезнь Вильсона у детей: варианты дебюта и трудности диагностики *Педиатрия*, 2008.-N 5.-С.59-65
5. Игнатова Т.М., Лопаткина Т.Н., Рахимова О.Ю., Розина Т.П. Сочетание болезни Вильсона - Коновалова с хронической HCV-инфекцией (клинико-морфологическое наблюдение) *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 2004.-N 2.-С.57-60
6. Сурков А.Н. Особенности диагностики болезни Вильсона у ребенка 7 лет *Вопросы диагностики в педиатрии*, 2012.-N 2.-С.51-53.
7. Щербинина М.Б., Меланич С.Л., Попок Д.В. Проблемы диагностики и тактики ведения пациентов с болезнью Вильсона–Коновалова // *Сучасна гастроентерологія*. – 2009. - №3. – С. 107-113.
8. Щербинина М.Б., Швец С.В. Болезнь Вильсона-Коновалова: трудности своевременной постановки диагноза // *Новости медицины и фармации*. - 2009. - №279 – С. 40-44.